



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

HUBUNGAN KADAR FERRITIN SERUM DENGAN TINGKAT KEPARAHAN STROKE ISKEMIK AKUT

TESIS



**ANDALASSARI
0823093001**

**BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2011**

LEMBAR PERSETUJUAN

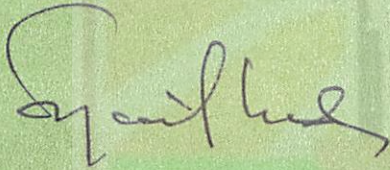
Judul Tesis : Hubungan Kadar Ferritin Serum Dengan Tingkat
Keparahan Stroke Iskemik akut
Nama : Andalassari
No BP : 0823093001
Program Studi : Ilmu Penyakit Saraf

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan sidang Panitia Ujian Akhir
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf Universitas Andalas

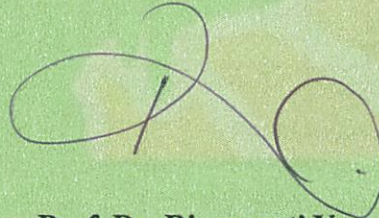
Pada tanggal 25 Januari 2014

Menyetujui

1. Komisi Pembimbing



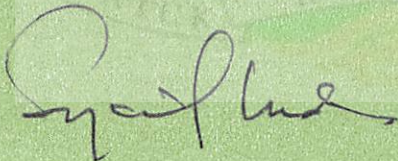
Dr. Svarif Indra, SpS
NIP : 19670309 199707 1 001



Prof. Dr. Rismawati Yaswir, SpPK(K)
NIP: 194912011979032001

2. Ketua Bagian

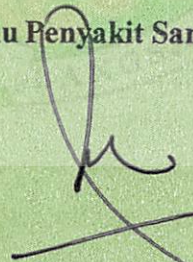
Ilmu Penyakit Saraf



Dr. Svarif Indra, SpS
NIP : 19670309 199707 1 001

3. Ketua Program Studi

Ilmu Penyakit Saraf



Dr. Hj. Meiti Frida, SpS(K)
NIP : 19510501 197902 2 001

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan ke hadirat ALLAH,SWT yang telah melimpahkan segala hidayah dan kemudahan, sehingga karya akhir (Tesis) dengan judul **HUBUNGAN KADAR FERRITIN SERUM DENGAN TINGKAT KEPARAHAN STROKE ISKEMIK AKUT** ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam untuk Rasulullah Muhammad, SAW sebagai panutan dan pemimpin umat yang berakhlak dan berilmu pengetahuan.

Tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis(PPDS) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Banyak kendala yang dihadapi, namun berkat bimbingan guru-guru dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini, dan dalam menjalani pendidikan. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ungkapan terimakasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Dr. Werry Darta Taifur, SE,MA selaku rektor Universitas Andalas saat ini, dan Prof.Ir. Musliar Kasim, MS selaku rektor Universitas Andalas sewaktu penulis memulai pendidikan (2008) beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan izin kepada penulis untuk menempuh pendidikan lanjutan Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

2. Dr.dr. Masrul, MSc,SpGK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dimana beliau telah memberikan kesempatan yang seluasnya kepada penulis dalam menempuh pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf di lingkungan yang beliau kelola.
3. Dr Hj.Irayanti, SpM, selaku direktur utama RS.Dr. M.Djamil Padang saat ini, dan dr.H.Suchyar Iskandar, MKes, selaku direktur utama RS.DR. M.Djamil Padang saat penulis diterima(2008), yang telah menyediakan sarana dan prasarana kepada penulis dalam mengaplikasikan Ilmu Penyakit Saraf yang telah didapat kepada pasien yang dirawat di RS.DR. M.Djamil Padang.
4. Dr.Syarif Indra SpS selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS.DR. M.Djamil Padang saat ini, serta Prof.Dr.dr.Darwin Amir SpS(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS.DR. M.Djamil Padang saat penulis diterima sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf tahun 2008.
5. Dr.Hj. Meiti Frida,SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS.DR. M.Djamil Padang saat ini, serta dr Yuliarni Syafrita SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS.DR. M.Djamil Padang saat penulis diterima sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf tahun 2008.
6. dr. Syarif Indra SpS selaku pembimbing utama penelitian ini, penulis menyampaikan ungkapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-

besarnya atas segala kesabaran, kearifan, ketulusan dalam memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

7. Prof.dr.Rismawati Yaswir,SpPK(K) selaku pembimbing kedua penelitian ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang tulus atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama melaksanakan penelitian ini dari awal sampai selesai.
8. Para majelis penguji tesis, dr.Hj. Meiti Frida, SpS(K) selaku ketua komisi penguji, serta dr.Yuliarni Syafrita SpS(K) dan dr.Yulson SpS selaku anggota penguji, penulis mengucapkan terimakasih atas segala kebijaksanaan dan masukan serta motivasi dalam penyusunan tesis ini.
9. Bapak dan Ibu Guru saya, Prof.dr. H. Basjiruddin Ahmad SpS(K), Prof.Dr.dr.Darwin Amir SpS(K), dr.Hj. Meiti Frida, SpS(K), dr.Yuliarni Syafrita SpS(K), dr. Syarif Indra SpS, dr. Hadril Busudin,SpS, MHA, dr.Hj.Siti Hanafiah, SpS, dr Amilus Ismail SpS.dr Yulson,SpS, dr Marsal SpS, dr.Ruhaya Fitriana SpS.Mkes,drTommy Retyawan,SpS-FINS, dr. Fred Septo, SpS, serta staf pengajar lainnya yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan nilai selama penulis mengikuti pendidikan dokter spesialis ini.
10. Seluruh rekan PPDS Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan kepada saya selama pendidikan dan dalam menyelesaikan tesis ini terimakasih atas kerjasama dan bantuannya selama mengikuti pendidikan. Ucapan terimakasih terutama untuk dr.Fitria Delima Tiffany,

yang telah membantu dalam pengumpulan sampel pada penelitian ini, dr Lusy Eriyanti, dr Reno Sari Caniago, dr Enny Lestari yang sama-sama berjuang dalam mengikuti Ujian nasional OSCE XIV di Medan September 2013.

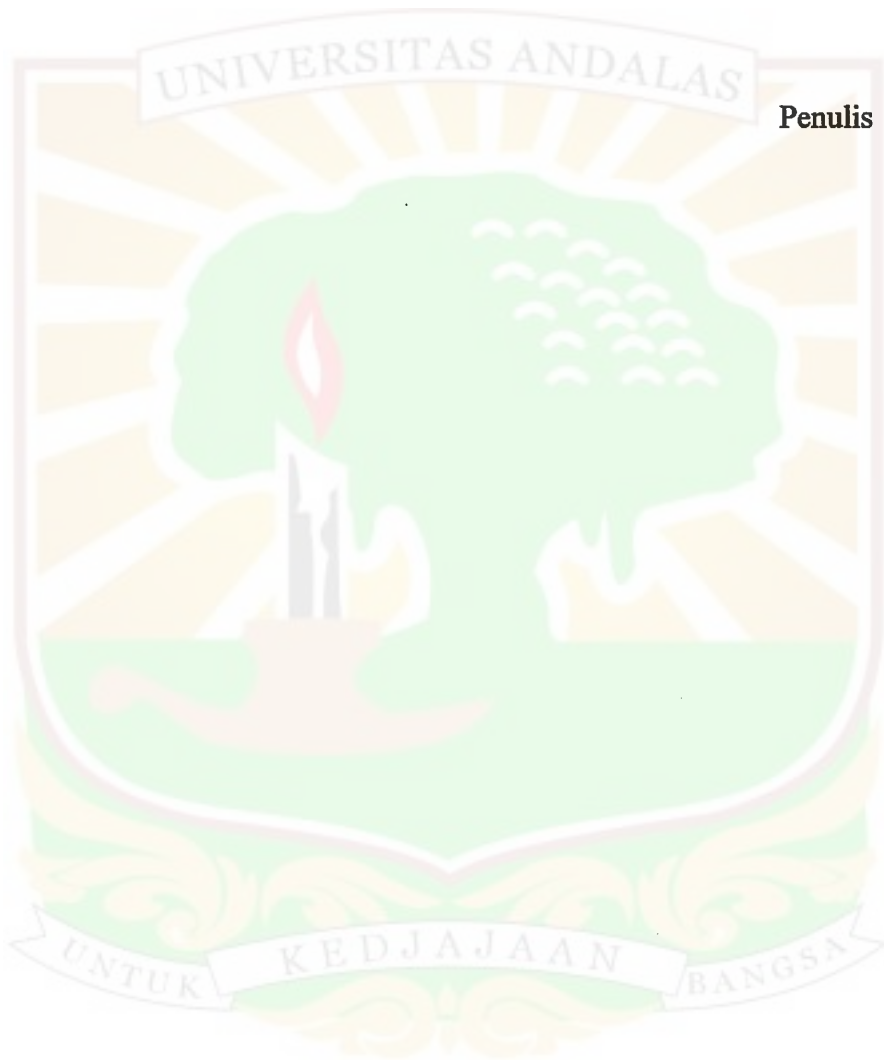
11. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ DR. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terimakasih kerjasama dan penghargaanannya.
12. Para pasien yang menjadi subjek penelitian, penulis mengucapkan terimakasih atas ketulusan, kesediannya dan kerjasama selama penelitian ini.
13. Ayahanda Letkol (Purn) Akmal, dan Ibunda Hj. Ertati, serta saudara saudaraku, Andalusia SSi,Apt, Andasuryani STp, MSi, Dina Setiawati,SSi, dr Tuti Handayani, SpRad, yang penuh pengertian dan dorongan semangat serta doa, semoga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dalam mencapai cita-cita menjadi dokter spesialis saraf.
14. Ucapan terima kasih kepada suamiku tercinta, Yusra Efendi, SE, anak anaku tersayang, Fiqry Ibnu Sayudi, dan Habibie Imam Sayudi, atas segala doa, pengorbanan, pengertian, motivasi yang besar kepada penulis dalam menempuh pendidikan ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini masih jauh dari kesempurnaan serta banyak sekali kekurangannya. Untuk itu segala masukan, saran dan kritikan sangat diharapkan untuk perbaikan penulisan karya akhir ini.

Akhirnya, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan, baik tutur kata atau sikap yang kurang berkenan di dalam

pergaulan sehari-hari selama menjalani pendidikan ini. Semoga apa yang telah dijalani menjadi amalan yang baik disisi ALLah,SWT. Amin.

Padang, Januari 2014



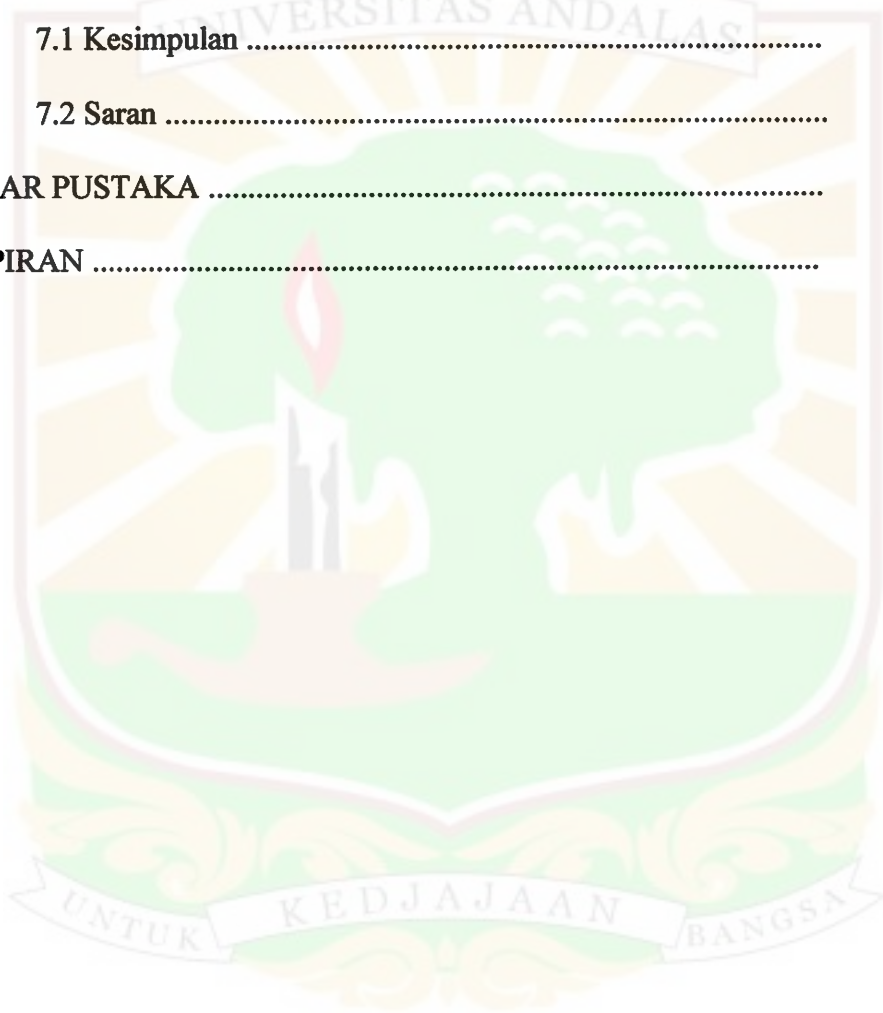
DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	vi
RINGKASAN.....	x
SUMMARY	xii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	xxii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Definisi	8
2.2 Faktor Risiko Stroke	8
2.3 Mekanisme Arteroklerosis	11
2.4 Iskemik <i>core</i> dan iskemik <i>perumbra</i>	14

2.5 Patofisiologi stroke iskemik	15
2.5.1 Mekanisme eksitotoksisitas	17
2.5.2 Peran Inflamasi	18
2.5.3 Stress oksidatif dan nitratif	20
2.6 Ferritin	21
2.6.1 Metabolisme zat besi	22
2.6.2 Zat besi di otak	26
2.6.3 Struktur molekuler zat besi	28
2.6.4 Ferritin pada stroke iskemik	30
2.7 Tingkat Keparahan Stroke	35
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	38
3.1 Kerangka Konseptual	38
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	39
3.3 Hipotesis Penelitian	40
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	41
4.1 Disain Penelitian	41
4.2 Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel	41
4.2.1 Populasi sampel	41
4.2.2 Sampel Penelitian	41
4.2.2.1 Kriteria inklusi	41
4.2.2.2 Kriteria eksklusi	41
4.2.3 Besar Sampel	42
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel	42

4.3	Klasifikasi Variabel dan definisi Operasional Variabel.....	42
4.3.1	Klasifikasi Variabel	42
4.3.2	Definisi Operasional Variabel	43
4.4	Bahan Penelitian dan Instrumen Penelitian	44
4.4.1	Bahan yang diperlukan dalam penelitian	44
4.4.2	Instrumen Penelitian	44
4.5	Tempat dan waktu penelitian	44
4.5.1	Tempat Penelitian	44
4.5.2	Waktu Penelitian	45
4.6	Persyaratan etik penelitian	45
4.7	Prosedur penelitian dan pengumpulan data	46
4.8	Pengolahan dan analisis data	47
4.9	Kerangka Operasional Penelitian	47
BAB V	HASIL PENELITIAN	48
5.1	Karakteristik dasar subyek penelitian	48
5.2	Perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik	50
5.3	Analisis bivariat perbedaan kadar feritin serun pada fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik.....	50
5.4	Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik	51
5.5	Korelasi antara kadar ferritin serum setelah fase akut dengan skor NIHSS setelah fase akut stroke iskemik	52
5.6	Analisis Multivariat	52
BAB VI	PEMBAHASAN	54
6.1	Gambaran karakteristik penelitian	54

6.2 Perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut	55
6.3 Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS fase akut dan korelasi antara kadar ferritin serum setelah fase akut dengan skor HHISS setelah fase akut.....	56
6.4 Analisis multivariat hubungan antara kadar ferritin serum dan faktor risiko stroke dengan NIHSS.....	56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	58
7.1 Kesimpulan	58
7.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	65



RINGKASAN

**HUBUNGAN KADAR FERRITIN SERUM DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN STROKE ISKEMIK AKUT**

ANDALASSARI

Zat besi sebagai *trace metal* pada otak dipercaya memegang peranan penting pada kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif pada iskemika otak. Selama hipoksia, zat besi (Fe) akan meningkatkan pembebasan radikal bebas intraseluler dan lipid peroksidasi yang menyebabkan kerusakan dan kematian neuron.

Metabolisme oksidatif selama iskemik bersamaan dengan tingginya kadar besi dalam otak yang setara dengan peningkatan kerusakan oksidatif. Konsentrasi ferritin meningkat pada 24-72 jam onset. Peningkatan serum ferritin berhubungan dengan tingkat keparahan stroke dan ukuran infark.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya hubungan ferritin serum pada fase akut stroke dengan tingkat keparahan stroke. Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik komparatif dengan desain potong lintang (*cross sectional*). Penelitian ini dilaksanakan selama 4 bulan, mulai dari bulan September sampai Desember 2013, di ruang rawap inap Bagian Penyakit Saraf RS. DR. M Djamil Padang. Jumlah sampel sebanyak 40 orang, dimana dari masing-masing subjek penelitian dilakukan dua kali pengukuran, sehingga didapatkan data 80 buah. Data yang diambil mencakup karakteristik dasar (umur, jenis kelamin), kadar ferritin serum dan skor NIHSS pada fase akut (hari ke-3 onset) dan setelah fase akut (hari ke-7 onset). Analisis statistik yang digunakan

adalah uji parametrik dengan t test perpasangan, uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* dan eliminasi data outlier, uji *Wilcoxon*, dan analisis korelasi indenpendensi antar variabel dinilai dengan uji *Spearman*.

Hasil penelitian mendapatkan, dari 37 pasien stroke iskemik, terdapat peningkatan kadar ferritin serum pada fase akut, dengan nilai rerata $265,133 \pm 35,070$ ng/ml dan setelah fase akut didapatkan penurunan kadar ferritin serum dengan nilai rerata $125,236 \pm 18,258$ ng/ml. Rerata skor NIHSS pada fase akut adalah $6,211 \pm 0,366$ dan setelah fase akut $3,60 \pm 0,318$. Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik dengan uji korelasi *Spearman* diperoleh nilai signifikansi $p < 0.001$ dan koefisien korelasi 0,549, yang menunjukkan terdapatnya korelasi antara kadar ferritin fase akut dengan Skor NIHSS fase akut. Pada penelitian ini terdapat variabel yang diduga berhubungan dengan tingkat keparahan stroke (variabel dependen), yaitu hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia. Hasil analisis multivariat dengan regresi linier didapatkan persamaan $y = 1,623 + 0,053(\text{ferritin serum})$. Ferritin dapat menjelaskan 25,2% tingkat keparahan stroke, dan memiliki hubungan yang kuat ($r = 0,522$).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Terdapat peningkatan kadar ferritin serum pada stroke iskemik fase akut
2. Terdapat penurunan tingkat keparahan stroke setelah fase akut
3. Terdapat korelasi yang bermakna antara kadar ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke iskemik fase akut
4. Terdapat korelasi yang bermakna antara diabetes melitus, dan ferritin serum terhadap tingkat keparahan stroke iskemik

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF SERUM FERRITIN LEVEL AND SEVERITY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

ANDALASSARI

Iron as a trace metal in the brain is believed to play an important role in the neuronal damage caused by oxidative stress during brain ischemia. During hypoxia, iron (Fe) will increase the release of free radicals and lipid peroxidation in intracellular space causing damage and death of neurons. Ferritin level is increased in 24-72 hours of onset.

The association of ferritin level with the severity of the stroke and cerebral infarction has been widely studied in recent years. Erdemoglu AK, et al (Ankara, Turkey, 2002) found the serum ferritin was higher in the 51 patients with extensive lesion size ($p < 0.01$) and correlated with neurological deficits ($p < 0.001$, $r = 0.50$).

The general objective of this study is to prove the association of serum ferritin level in the acute phase of stroke and stroke severity. This research is an analytic comparative descriptive study with cross-sectional design. This research was conducted for 4 months from September to December 2013, in the Neurology Ward of DR.M Djamil Hospital Padang. There were 40 subjects in whom each subject of the research was carried out two measurements, so we had 80 datas. The datas collected included basic characteristics (age, gender), serum ferritin levels and NIHSS scores in the acute phase (3rd day onset) and after the acute

phase (7th day onset). The data were analyzed using paired t-test and were tested for normality by using Shapiro Wilk and elimination of data outliers, so that the data ready to be analyzed were 37 subjects or 74 data. Analysis for differences in NIHSS scores in the acute phase and after the acute phase using the Wilcoxon test, and analysis of Independence correlation between variables was assessed by Spearman's test.

The results of this study obtained from 37 patients with ischemic stroke, there was an increase in serum ferritin levels in the acute phase, with a mean value of 265.133 ± 35.070 ng/ml and after the acute phase serum ferritin levels were declined with an average value of 125.236 ± 18.258 ng ml. The mean of NIHSS score in acute phase was 6.211 ± 0.366 and after the acute phase of 3.60 ± 0.318 . The correlation between serum ferritin levels of acute phase with NIHSS scores in the acute phase of ischemic stroke with Spearman correlation test was significant ($p < 0.001$; correlation coefficient 0.549, which indicates the presence of a correlation between ferritin levels and NIHSS scores in the acute phase. In this study, there were variables that were related to the severity of the stroke (the dependent variable), namely hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia. Multivariate analysis with linear regression equation $y = 1.623 + 0.053$ (serum ferritin). Ferritin can explain 25.2% of stroke severity, and has a strong relationship ($r = 0.522$).

The conclusion of this study is:

1. There is an increase in serum ferritin levels in acute ischemic stroke
2. There is improved stroke severity after acute phase

3. **There is a correlation between serum ferritin levels and the severity of ischemic stroke in the acute phase**
4. **There is a significant association between diabetes mellitus, and serum ferritin to the severity of ischemic stroke.**



ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR FERRITIN SERUM DENGAN TINGKAT KEPARAHAN STROKE ISKEMIK AKUT

ANDALASSARI

Latar belakang

Setiap tahun, hampir 15 juta orang terkena stroke di dunia, yang menyebabkan 5 juta kematian, dan lebih dari 5 juta dengan disabilitas yang menetap. Sekarang stroke merupakan penyebab kematian nomor 2 tertinggi dan penyebab disabilitas pada dewasa. Beberapa penelitian terbaru memperlihatkan bahwa kadar serum ferritin yang tinggi ikut berkontribusi merusak fungsi saraf pada stroke iskemik akut. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara serum ferritin dengan tingkat keparahan stroke dan mortalitas, sedangkan beberapa penulis lain tidak menunjukkan adanya hubungan.

Metode

Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik komparatif dengan desain potong lintang (*cross sectional*) di Bangsal Penyakit Saraf RS DR. M. Djamil Padang antara bulan September-Desember 2013. Sebanyak 40 pasien stroke iskemik yang mengikuti penelitian ini dilakukan dua kali pengukuran kadar ferritin serum dan pengukuran tingkat keparahan stroke dengan skor NIHSS pada tiap pasien, yaitu pada fase akut (hari ke-3 onset) dan setelah fase akut (hari ke-7 onset). Setelah dilakukan uji normalitas dan eliminasi data outlier, data yang diolah menjadi 37 pasien atau 74 data. Perbedaan rerata variabel kadar ferritin serum dianalisis dengan uji *t berpasangan* dan skor NIHSS dengan uji *Wilcoxon*. Korelasi antar variabel digunakan *korelasi Spearman*, sedangkan untuk melihat faktor *confounding* digunakan analisis multivariat regresi linier. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

Hasil

Pada penelitian ini terdapat peningkatan kadar ferritin serum pada fase akut, dengan nilai rerata $265,133 \pm 35,070$ ng/ml dan setelah fase akut didapatkan penurunan kadar ferritin serum dengan nilai rerata $125,236 \pm 18,258$ ng/ml. Rerata skor NIHSS pada fase akut adalah $6,211 \pm 0,366$ dan setelah fase akut $3,60 \pm 0,318$. Terdapatnya korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan Skor NIHSS fase akut, dengan nilai signifikansi $p < 0,001$ dan koefisien korelasi 0,549. Hasil analisis multivariat dengan regresi linier didapatkan persamaan $y = 1,623 + 0,053(\text{ferritin serum})$.

Kesimpulan

Kadar ferritin serum pada stroke iskemik akut berkorelasi dengan tingkat keparahan stroke iskemik

Kata kunci: Ferritin Serum, NIHSS, Stroke Iskemik

ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF SERUM FERRITIN LEVEL AND SEVERITY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

ANDALASSARI

Background

Every year, nearly 15 million people suffered from stroke in the world, which causes 5 million deaths and more than 5 million of permanent disability. Today, stroke is the second leading cause of death and the highest cause of disability in adults. Several studies have shown an association between serum ferritin with stroke severity and mortality, whereas some other authors showed no association.

Method

This research is a comparative study with a descriptive analytic cross-sectional design (cross-sectional) and conducted in Neurological Ward of DR.M. Djamil Hospital Padang from September to December 2013. A total of 40 subjects with ischemic stroke was assessed for ferritin serum level and NIHSS score in the acute phase (3rd day onset) and after the acute phase (7th day onset). After the normality test and elimination of data outliers were conducted, the remaining data were 74 data. Mean serum ferritin levels were analyzed by paired t test and the Wilcoxon test for NIHSS scores. Correlations between variables was analyzed using Spearman correlation, whereas confounding factors was analyzed using multivariate linear regression analysis. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Result

In this study there is an increase in serum ferritin levels in the acute phase, with a mean value of 265.133 ± 35.070 ng/ml. Mean level of NIHSS scores in the acute phase was 6.211 ± 0.366 . There was correlation between serum ferritin levels with NIHSS scores in the acute phase, with a significance value of $p < 0.001$ and correlation coefficient of 0.549.

Conclusion

Serum ferritin levels in the acute phase of ischemic stroke is associated with stroke severity.

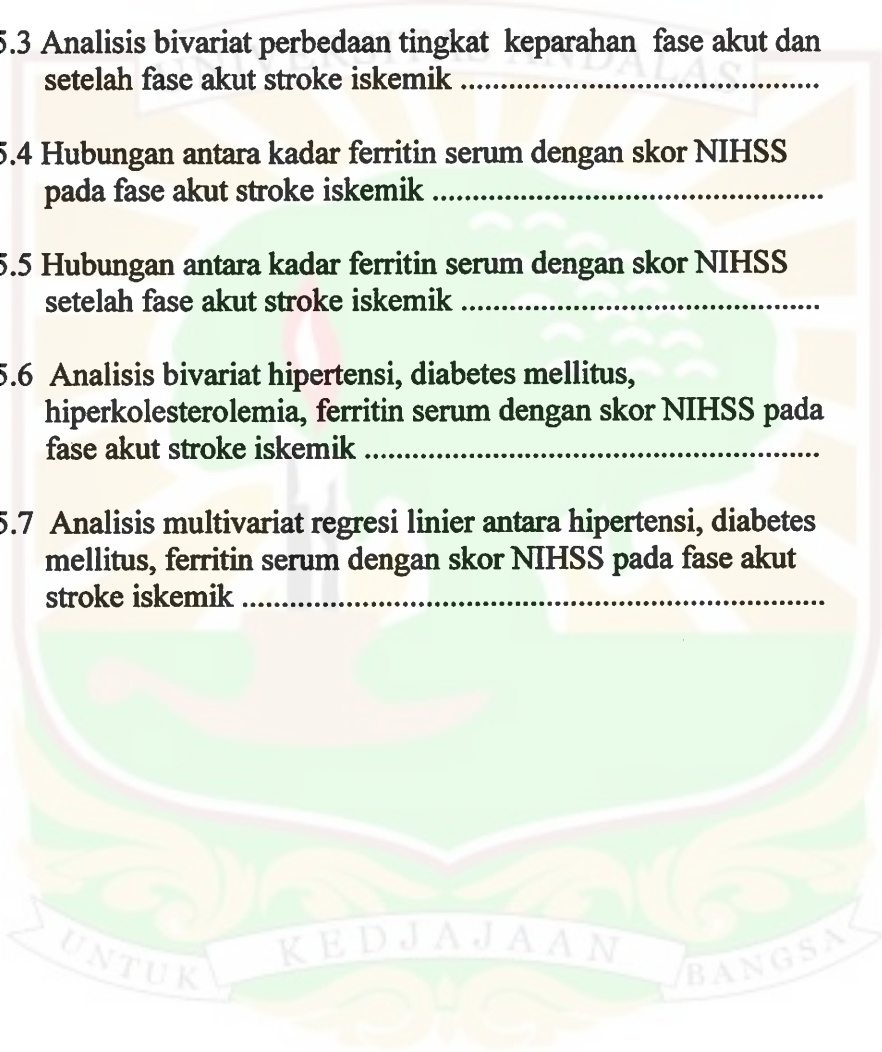
Keywords: Serum Ferritin level, NIHSS, Ischemic Stroke

DAFTAR GAMBAR


	Halaman
Gambar 2.1 Proses pembentukan plak aterosklerosis	12
Gambar 2.2 Iskemik Perumbra	15
Gambar 2.3 Mekanisme molekuler pada jaringan otak pada iskemik serebral akut	16
Gambar 2.4 Kaskade iskemik	16
Gambar 2.5 Diagram inflamasi setelah stroke	19
Gambar 2.6 Regulasi normal zat besi pada entrosit duodenal dan makrofag retikuloendotelial oleh Hepsidin	24
Gambar 2.7 Pengambilan zat besi sel melalui siklus Tf	25
Gambar 2.8 Regulasi hipoksia pada transport dan penyimpanan zat besi	26
Gambar 2.9 Sawar darah otak	27
Gambar 2.10 Tiga dimensi ferritin	29
Gambar 2.11 Peran zat besi pada iskemik akut	31
Gambar 2.12 Peran zat besi dalam pembentukan radikal bebas	33
Gambar 2.13 Reaksi Haber-Weiss dan Fenton pada pembentukan radikal bebas	34
Gambar 5.1 Kadar ferritin serum dan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut	49
Gambar 5.2 Kadar ferritin serum dan skor NIHSS pasien stroke iskemik setelah fase akut	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik dasar subyek penelitian	48
Tabel 5.2 Analisis bivariat perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik	50
Tabel 5.3 Analisis bivariat perbedaan tingkat keparahan fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik	51
Tabel 5.4 Hubungan antara kadar ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik	51
Tabel 5.5 Hubungan antara kadar ferritin serum dengan skor NIHSS setelah fase akut stroke iskemik	52
Tabel 5.6 Analisis bivariat hipertensi, diabetes mellitus, hiperkolesterolemia, ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik	53
Tabel 5.7 Analisis multivariat regresi linier antara hipertensi, diabetes mellitus, ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik	53



DAFTAR SINGKATAN



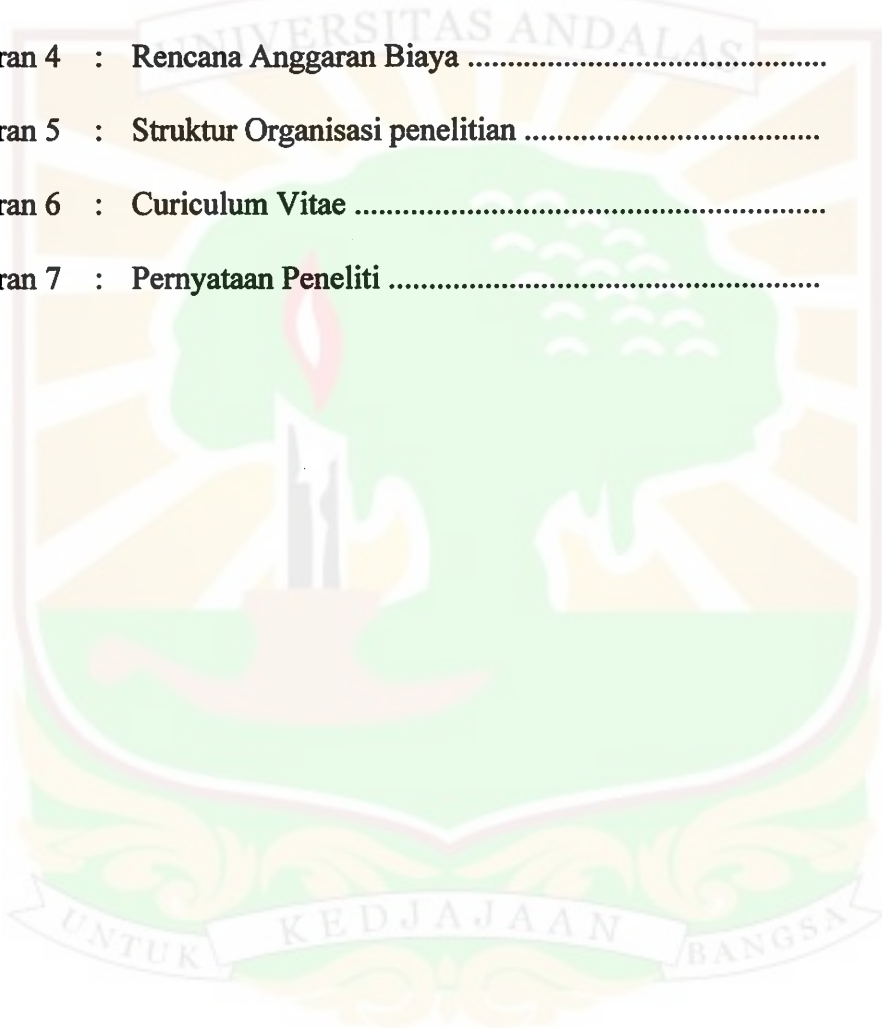
ATP	:	Adenosin triphospat
CBF	:	Cerebral blood flow
Cp	:	Ceruloplasmin
Dcytb	:	Duodenal cytochrome b
DND	:	Delayed neuron death
DTM1	:	Divalent metal transporter 1
Fpn	:	Ferroportin
GABA	:	γ -aminobutyric acid
GP1	:	Glikofosfosinositide
H ₂ O ₂	:	Hydrogen peroxide
HO-1	:	Heme oksidase-1
HT	:	Heme transport
IL-2	:	Interleukin-2
IL-6	:	Interleukin-6
MMPs	:	Metaloproteinase
NIHSS	:	National Institutes of Health Stroke Scale
NO	:	Nitric oxide
NOS	:	Nitric oxide synthetase
OH	:	Radical hidroxil
ONOO ⁻	:	Peroxynitrate
RNS	:	Reactive nitrogen species
ROS	:	Reactive oxygen species

Tf : **Transferrin**
TNF- α : **Tumor necrosis factor- α**
TRf-1 : **Transferrin receptor-1**



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran1 : Lembaran Informasi Penelitian	65
Lampiran 2 : Persetujuan Ikut Penelitian/Tindakan Medis	69
Lampiran 3 : Protokol Penelitian	70
Lampiran 4 : Rencana Anggaran Biaya	76
Lampiran 5 : Struktur Organisasi penelitian	77
Lampiran 6 : Curriculum Vitae	78
Lampiran 7 : Pernyataan Peneliti	79



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul **Hubungan Kadar Ferritin Serum dengan Tingkat Keparahan Stroke Iskemik Akut** ini adalah karya/kerja sendiri, dan bukan merupakan hasil jiplakan/plagiat dari karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya telah dicantumkan. Jika dikemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2014

ANDALASSARI



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Iskemik otak diinduksi oleh beberapa mekanisme seperti stres oksidatif, peningkatan konsentrasi kalsium intrasel, inflamasi dan eksitotoksisitas. Zat besi sebagai *trace metal* pada otak juga dipercaya memegang peranan penting pada kerusakan neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif pada iskemik otak. Selama hipoksia, zat besi (Fe) akan meningkatkan pembebasan radikal bebas intraseluler dan lipid peroksidasi yang menyebabkan kerusakan dan kematian neuron. (Ding Hui, 2011)

Setiap tahun, hampir 15 juta orang terkena stroke di dunia, yang menyebabkan 5 juta kematian, dan lebih dari 5 juta dengan *disability* yang menetap. Sekarang stroke merupakan penyebab kematian nomor 2 tertinggi dan penyebab disabilitas pada dewasa. (Shang-der chen, 2011; Shaheden E Lakhani, 2009). Dari keseluruhan kejadian stroke, 87% merupakan stroke iskemik dan sisanya 13% stroke perdarahan (Lloyd-Jones *et al.*, 2009). Penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa riwayat diabetes, riwayat penyakit jantung koroner (CHD), glikemia, *neuroimaging transformation*, kadar fibrinogen, konsentrasi asam glutamat, ferritin serum sebagai faktor risiko progresif stroke iskemik, namun sebagian besar penelitian terkendala karena sedikitnya sampel, alasan perbedaan kriteria diagnostik dan metoda penelitian. (Shang- der Chen, 2011; Shaheden E Lakhani, 2009).

Insiden dan prevalensi meningkat sesuai usia: di USA 72% penduduk dengan stroke pada usia 65 tahun ke atas dan hampir 88% penderita stroke

meninggal. Berdasarkan data statistik Amerika, setiap tahun terjadi 750.000 kasus stroke baru di Amerika. Dari data tersebut menunjukkan bahwa setiap 45 detik, ada satu orang di Amerika yang terkena serangan stroke.(Llod-Jones et al, 2009)

Di Indonesia menurut hasil Riskesdas tahun 2007, prevalensi stroke nasional mencapai 0,8 % dan penyebab kematian no 3 pada usia 45-54 tahun. Sementara prevalensi stroke di Sumatera Barat 10,6%, lebih tinggi dari angka nasional (Riskesdas 2007). Data rekam medis RS DR M Djamil Padang tahun 2010 didapatkan dari rawat inap Bagian Saraf, penderita stroke 72,31% dengan rincian 42,64% stroke iskemik dan 29,67% stroke perdarahan. Pada tahun 2011,terdapat peningkatan jumlah pasien stroke yang dirawat, yaitu 89,24%, dengan rincian 55,58% stroke iskemik, dan 33,66% stroke perdarahan.(Data rekam medik RSUP DR. M Djamil Padang)

Pada fase akut penyakit serebrovaskuler, marker biokimia inflamasi dapat bermanfaat untuk memprediksi tingkat keparahan stroke, seperti fibrinogen, CRP dan ferritin.(Ufuk EMRE,Turki,2007) Beberapa penelitian terbaru memperlihatkan bahwa kadar ferritin serum yang tinggi ikut berkontribusi merusak fungsi saraf pada stroke iskemik akut. Sebagai protein penyimpan besi, ferritin dapat berperan sebagai *scavenger* dan dapat pula sebagai donor besi bebas, yang merupakan sumber radikal hidroksil. Setelah rusaknya sawar darah otak, ferritin dan besi bebas akan berakumulasi pada sel endotelial kapiler otak, bersamaan dengan ferritin serum, yang dapat masuk ke dalam perumbra. Radikal hidroksil merupakan radikal bebas yang sangat toksik dan

reaktif, dikatalis oleh besi *ferrous* yang dilepaskan dari penyimpanan intrasel selama iskemik otak.(T Carbonell, R Rama,2007)

Radikal bebas yang terbentuk akan merusak protein, asam nukleat, dan membran lipid, serta mengganggu integritas seluler. (Shymal H Mehta, 2002) serta meningkatkan trauma yang memperluas kerusakan otak (Paul ST, 2000). Aktifitas radikal oksigen akan meningkat selama perfusi setelah iskemik (Zonguldak K, et al, 2007)

Tingginya kadar ferritin serum pada stroke iskemik akut berhubungan dengan buruknya prognosis. Metabolisme oksidatif selama iskemik bersamaan dengan tingginya kadar besi dalam otak yang setara dengan peningkatan kerusakan oksidatif. Kadar ferritin serum, sebagai ukuran besarnya penyimpanan zat besi dalam sel, dan kadar ferritin yang tinggi pada *liquor cerebrospinal* berhubungan dengan jeleknya *outcome* pada pasien stroke. Konsentrasi ferritin serum meningkat pada 24-72 jam onset. Kadar ferritin serum dan luas ukuran infark berhubungan dengan mortalitas. Peningkatan ferritin serum berhubungan dengan tingkat keparahan stroke dan ukuran infark.(Zonguldak K, et al, 2007)

Hubungan kadar ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke dan luas infark serebri telah diteliti sejak beberapa tahun terakhir. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke dan mortalitas, sedangkan beberapa penulis lain tidak menunjukkan adanya hubungan. Davalos A,et al (Spanyol,1994) mendapatkan tingginya kadar ferritin serum dalam 48 jam pertama pada 67 pasien stroke iskemik berhubungan dengan prognosis yang buruk dengan *indeks Bartel*

rendah dari 12 poin pada 30 hari follow-up, tidak tergantung pada respon stres ($p < 0.004$). Tahun 2000, Davalos meneliti pada 100 pasien infark serebri dengan onset kurang < 24 jam dan menilai progresifitas stroke dengan *Canadian Stroke Scale*. Ia menyimpulkan bahwa peninggian kadar serum ferritin dan ferritin dalam *liquor cerebrospinal* berhubungan dengan perburukan fungsi neurologi. Erdemoglu AK, et al (Ankara, Turki, 2002) mendapatkan ferritin serum lebih tinggi pada 51 pasien dengan ukuran lesi yang luas ($p < 0.01$) dan berkorelasi dengan defisit neurologi ($p < 0.001$, $r = 0.50$). Daphne L Vander, et al (Nederland, 2005) dalam penelitian kohort pada 11471 wanita post menopause, didapatkan peningkatan ferritin serum berhubungan dengan risiko stroke iskemik. (HR 1:45, 95% CI: 0,87- 2,42). Kailin LU, et al (China, 2007) meneliti hubungan ferritin serum dan homosistein pada 60 pasien stroke iskemik akut, dan didapatkan ferritin serum dan homosistein berkorelasi dengan infark serebri akut, dan berperan dalam proses patologi infark serebri ($p < 0.001$). Ufuk EMRE, et al (Turki, 2007) pada penelitiannya terhadap 43 pasien yang ditegakkan dengan diagnosis stroke iskemik akut terdapat peningkatan serum ferritin dalam 24-72 jam onset dan berhubungan dengan kadar fibrinogen dan CRP, namun tidak terdapat hubungan ferritin dengan tingkat keparahan stroke. ($p > 0.005$, $r : 0,1636$)

Monica et al (Spanyol, 2007) meneliti kadar ferritin serum pada 134 pasien stroke iskemik akut yang mendapat terapi *tissue plasminogen activator* (tPA), yang menilai tingkat keparahan stroke dan *outcome* dengan menggunakan NIHSS dan *modified Rankin scale*, didapatkan peningkatan ferritin serum berhubungan dengan *outcome* yang buruk, transformasi

hemoragik simtomatik, dan edema yang luas (OR: 1.17, 95% CI: 25-557). Millerot- Serruot E, et al (Prancis, 2008) menjelaskan bahwa iskemik otak fokal menyebabkan peningkatan kadar besi bebas pada jaringan iskemik dan menunjukkan bahwa besi bebas akan meningkat tidak hanya pada pembuluh darah. Ustundag M, et al (Turki, 2008) melakukan penelitian terhadap 92 pasien stroke iskemik menemukan tingginya kadar ferritin serum, pro BNP, dan homosistein, namun hanya pro BNP yang dapat memprediksi subtype stroke, tingkat keparahan dan mortalitas. Jack (China, 2012) mendapatkan kadar ferritin serum pada progresif stroke lebih tinggi dibanding kontrol ($p < 0.001$).

Armengou A (Spanyol, 1998) yang meneliti pada 34 pasien stroke iskemik dengan onset kurang dari 8 jam dan dilakukan pemeriksaan tingkat keparahan stroke dengan *Canadian Stroke Scale* pada saat masuk, didapatkan kadar ferritin serum tidak berhubungan dengan reaksi stres dan pada respon fase akut ($CI < 0,25$). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Christensen et al (Copenhagen, Denmark 2002), mendapatkan kadar ferritin serum saat onset tidak berhubungan dengan perburukan stroke ($p < 0.001$). Emilie Millerot (Prancis, 2005) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa peningkatan cadangan besi tubuh tidak akan meningkatkan kerentanan otak terhadap iskemik, dan bila iskemik otak berat akan meningkatkan ferritin serum ($p < 0.05$). Yebenes I-Gracia (Girona, Spanyol, 2011) menyimpulkan bahwa ferritin serum tidak berubah setelah iskemik serebri, karena ferritin merupakan indikator kadar besi yang baik, tapi tidak terdapat pada fase akut stroke.

Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk meneliti kadar ferritin serum pada fase akut stroke iskemik dan hubungan kadar ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke pada fase akut stroke iskemik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum:

Membuktikan adanya hubungan ferritin serum pada fase akut stroke dengan tingkat keparahan stroke

1.3.2 Tujuan khusus:

1.3.2.1 Membuktikan perbedaan kadar ferritin serum pada stroke iskemik akut (hari ke -3 onset) dengan kadar ferritin serum setelah fase akut(hari ke-7onset)

1.3.2.2 Membuktikan perbedaan tingkat keparahan stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan tingkat keparahan stroke iskemik setelah fase akut(skor NIHSS hari ke-7 onset)

1.3.2.3 Membuktikan terdapatnya hubungan antara kadar ferritin serum fase akutdengan tingkat keparahan stroke iskemik fase akut

1.3.2.4 Membuktikan terdapatnya hubungan faktor risiko stroke (Hipertensi, Diabetes Melitus, Dislipidemia) dan ferritin serum terhadap tingkat keparahan stroke iskemik

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk perkembangan ilmu pengetahuan

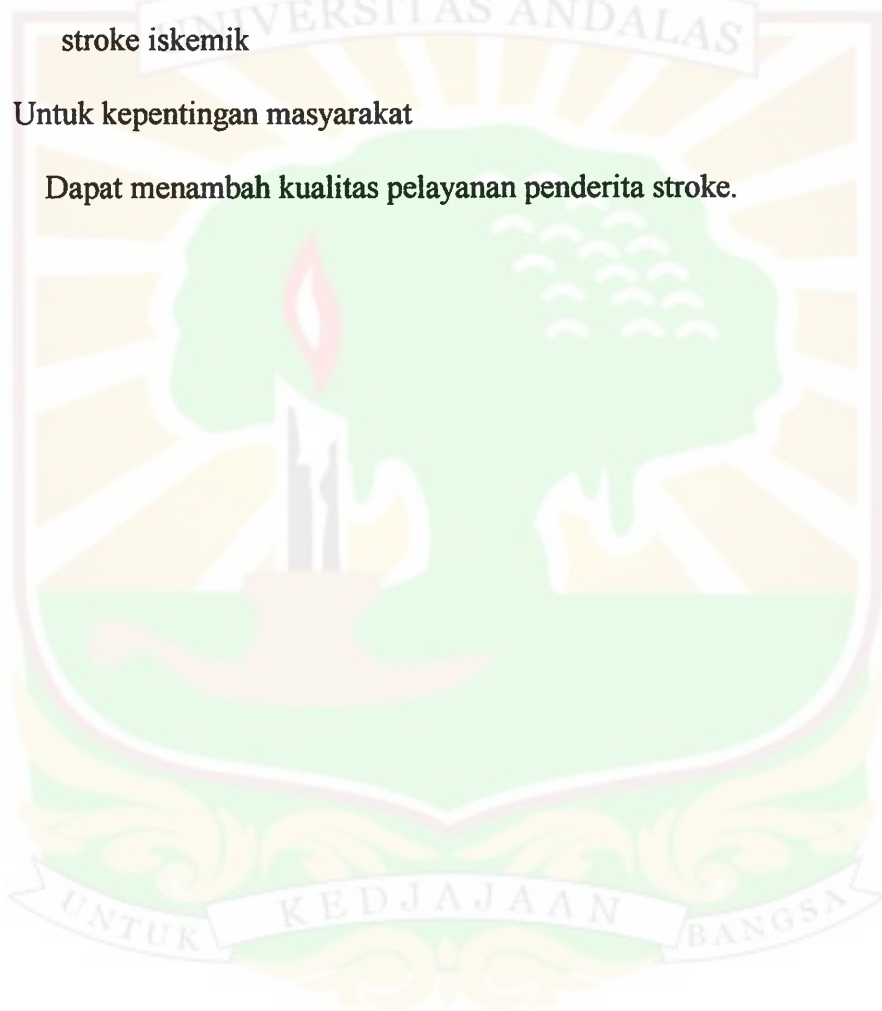
Menambah pemahaman tentang peran ferritin serum terhadap stroke iskemik

2. Untuk kepentingan pelayanan

- Dapat dipertimbangkan untuk memberikan obat-obatan yang dapat menekan proses stres oksidatif sehingga produksi ferritin tidak meningkat, sehingga dapat mengurangi tingkat keparahan pasien stroke iskemik

3. Untuk kepentingan masyarakat

Dapat menambah kualitas pelayanan penderita stroke.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Stroke adalah suatu sindroma klinis akut dengan gejala berupa gangguan fungsi otak secara fokal atau global akibat gangguan suplai darah ke otak, yang dapat menimbulkan defisit neurologik fokal dari yang ringan sampai berat (bahkan kematian), menetap lebih dari 24 jam, tanpa penyebab lain kecuali gangguan aliran darah otak. Pada stroke iskemik, terjadinya gangguan aliran darah otak disebabkan oleh oklusi pembuluh darah akibat trombosis/emboli, perubahan viskositas maupun kualitas darah atau gangguan hemodinamik (Ropper and Samuels, 2009). Sebagian besar stroke (~85%) adalah iskemik, yang disebabkan oklusi arteri cerebral utama oleh trombus atau emboli. (Breton RR, Rodriguez CG, 2012)

Stroke menyebabkan otak kekurangan tidak hanya oksigen, tapi juga glukosa dan semua nutrisi lainnya serta terganggunya proses pertukaran nutrisi dan sisa metabolisme yang diperlukan dalam metabolisme otak. Hal ini menyebabkan keadaan hipoksia-iskemik. Iskemik otak terjadi ketika aliran darah ke otak berkurang ke tingkat dimana kebutuhan metabolisme jaringan tersebut tidak terpenuhi. (Breton RR, Rodriguez CG, 2012)

2.2 Faktor Risiko Stroke

Faktor risiko stroke iskemik adalah sebuah karakteristik pada seorang individu yang mengidentifikasi bahwa individu tersebut memiliki peningkatan risiko untuk kejadian stroke iskemik dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki karakteristik tersebut. (Hankey et al, 2006)

Secara garis besar faktor risiko stroke ini dibagi menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dikontrol dan faktor risiko yang dapat dikontrol. Termasuk ke dalam faktor risiko yang tidak dapat dikontrol adalah usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga dan faktor genetik. Sedangkan faktor risiko yang dapat dikontrol, antara lain adalah hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia. (Adams, 2007)

Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk semua tipe stroke, baik stroke perdarahan maupun stroke infark. Peningkatan risiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah. (Wolf PA, Kannel WB, 2011)

Hubungan hipertensi dengan infark lakunar sangat kuat, sehingga perlu dipertanyakan apabila terdapat infark lakunar pada pasien dengan normotensi. Hipertensi menyebabkan terjadinya berbagai perubahan pada sel endotel pembuluh darah, berupa peningkatan aktivitas *smooth muscle lipoxigenase*, inflamasi, oksidasi kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) dan pembentukan radikal superoksida. Perubahan tersebut menyebabkan terjadinya aterosklerosis. (Adams, 2007)

Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) tipe I (tergantung insulin) dan diabetes melitus tipe II (tidak tergantung insulin) akan menyebabkan meningkatnya risiko penyakit jantung koroner dan stroke karena mendorong proses aterosklerosis. DM akan meningkatkan 6 kali risiko stroke iskemik (Nikolaos, 2009).

Frekuensi hipertensi dan dislipidemia juga meningkat pada orang dengan diabetes melitus. Hiperglikemia dikaitkan dengan disfungsi endotel, peningkatan

kadar fibrinogen dan agregasi platelet yang semuanya mempermudah terjadinya trombosis. (Adams, 2007)

Mekanisme yang mendasari jeleknya *outcome* stroke pada penderita DM belum dapat diuraikan secara jelas. Banyak penelitian melaporkan bahwa DM dan hiperglikemia meningkatkan pembentukan stres oksidatif yang memperberat komplikasi DM. Satu kemungkinan yang terlihat ialah meningkatnya prevalensi stroke bila terdapat faktor-faktor risiko seperti atrium fibrilasi, hipertensi, penyakit arteri koroner pada pasien stroke dengan DM dibanding dengan yang bukan DM. Pasien DM lebih mudah menderita iskemik serebral dibanding pasien non DM walaupun dengan penyakit arterosklerosis yang sama. (Mitchells SV Elhind, Ralp L Sacco, 2010)

Dislipidemia

Plak aterosklerosis mengandung *lipid core* yang besar yang dikelilingi oleh *cap* fibrosa. Kolesterol LDL memiliki peranan besar untuk terbentuknya *lipid core* tersebut. Kolesterol HDL mengurangi oksidasi kolesterol LDL dan membatasi penumpukan lipid intramural. Penurunan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL akan mengurangi konsentrasi lipid intra plak. (Adams, 2007)

Abnormalitas serum lipid seperti trigliserida, kolesterol, *Low-density lipoprotein*, *High-density lipoprotein* dapat sebagai faktor risiko kuat yang berhubungan dengan CAD dibanding serebrovaskuler. Penelitian meta analisis tentang hubungan stroke dan peningkatan kolesterol, dijelaskan bahwa tidak semua stroke terjadi karena arterosklerosis. Penelitian terbaru mendapatkan lipid berhubungan dengan risiko stroke pada beberapa populasi. Terdapat juga

hubungan yang kuat dari *Randomized controlled trials* terapi statin yang dapat menurunkan risiko stroke. (Mitchells SV Elhind, Ralph L Sacco, 2010)

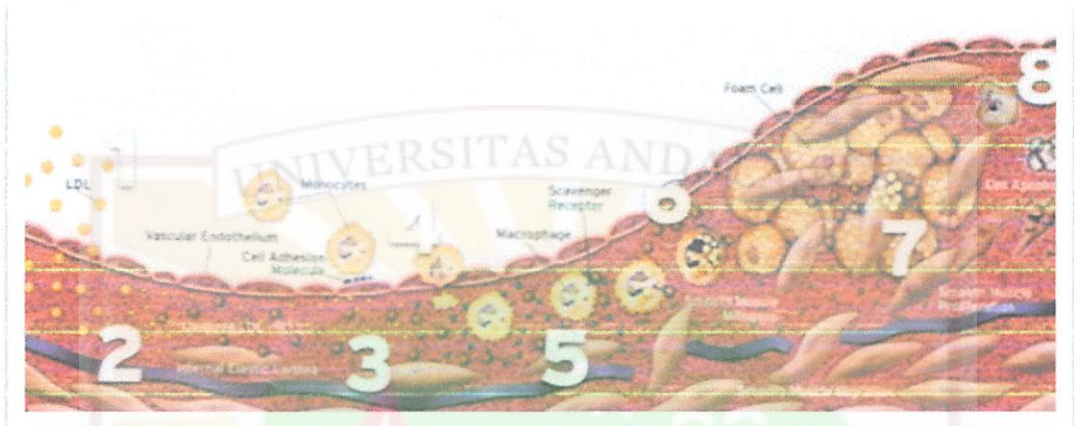
Beberapa penelitian menemukan peningkatan risiko stroke pada pasien dengan peningkatan total kolesterol. Misalnya, pada *the Asian Pasific Cohort Studies Collaboration* yang menemukan 25% peningkatan stroke iskemik pada setiap peningkatan 1 mmol/L total kolesterol. (Nikolaos, 2009)

2.3. Mekanisme Aterosklerosis

Deposit lemak (ateroma) atau plak akan merusak dinding arteri sehingga terjadi penyempitan atau pengerasan yang menyebabkan berkurangnya fungsi pada jaringan yang disuplai oleh arteri tersebut. Berulangnya kerusakan dinding arteri akan membentuk bekuan darah yang disebut trombus. Pada proses ini akan terjadi penurunan aliran darah lebih lanjut. Pada beberapa kasus trombus akan membesar dan menutup lumen arteri, atau trombus dapat terlepas dan membentuk emboli yang akan mengikuti aliran darah dan menyumbat arteri di daerah yang lain. (Gofir A, 2011)

Lesi awal dari aterosklerosis adalah *fatty streak*. *Fatty streak* merupakan hasil dari akumulasi serum lipoprotein di dalam tunika intima dinding pembuluh darah. Secara mikroskopik *fatty streak* menunjukkan gambaran lipid yang sarat akan makrofag, T limfosit dan *smooth muscle cells*. *Fatty streak* bisa berkembang menjadi plak fibrosa. Hasil akumulasi lipid yang progresif ini adalah migrasi dan proliferasi dari *smooth muscle cells*. Terdapat hubungan yang kompleks antara elemen selular dan lesi aterosklerotik. Elemen selular terdiri dari sel endotelial, sel otot polos, platelet dan leukosit. Fungsi vasomotor, trombogenesis dinding pembuluh darah, aktivasi sistem koagulasi, sistem fibrinolitik, migrasi dan

proliferasi sel otot polos serta inflamasi seluler adalah proses kompleks yang berhubungan dengan proses biologi. Hal ini mempunyai kontribusi terjadinya aterogenesis dan manifestasi klinis dari aterosklerosis. (Adams, 2007)



Gambar 2.1 Proses pembentukan plak aterosklerosis (Libby P, 2002)

Proses terjadinya plak aterosklerosis:

1. Akumulasi lipoprotein pada tunika intima

Lipoprotein yang tertimbun terutama adalah LDL dan VLDL. Hal ini bisa terjadi biasanya karena kebiasaan buruk seperti makan makanan tinggi kolesterol, dan jarang berolahraga.

2. Stres oksidatif

Timbunan VLDL dan atau LDL akan dioksidasi karena pembuluh darahnya mengalami jejas(stres)

3. Aktivasi sitokin

Stres oksidatif akan menimbulkan reaksi inflamasi. Sel-sel radang melepaskan mediator-mediator pro-inflamasi berupa sitokin-sitokin, misalnya IL2, TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

4. Penetrasi monosit

Sel-sel radang juga menghasilkan semacam *Monocyte Chemotactic Factor* sehingga monosit akan masuk sampai ke dasar tunika intima dan kemudian berubah menjadi makrofag.

5. Migrasi makrofag dan pembentukan *foam cell*.

Makrofag bermigrasi sambil memfagosit LDL yang tertimbun dan terbentuklah *foam cell*/sel sabun.

6. Migrasi *Smmoth Muscle Cells*(*SMCs*)

Selain migrasi makrofag, terjadi migrasi *SMCs* dari tunika media vasa menuju tunika intima yang menimbulkan akumulasi matriks.

7. Akumulasi matriks ekstraselular

Matriks ekstraselular misalnya serabut-serabut hialin, kolagen, elastin, dan fibrosa. Matriks ini diproduksi oleh *SMCs*.

8. Kalsifikasi dan fibrosis

Adanya akumulasi matriks ekstraselular menimbulkan kalsifikasi dan fibrosis plak aterom sehingga elastisitas dan diameter pembuluh darah berkurang.

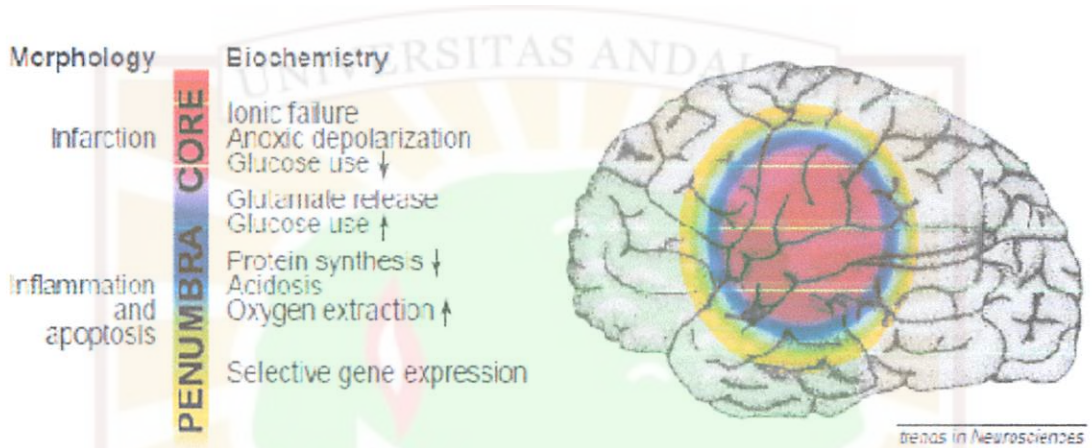
Aterosklerosis dan pembentukan plak yang terjadi selanjutnya menyebabkan penyempitan atau oklusi arteri dan merupakan penyebab stenosis arteri yang paling sering. Pembentukan trombus paling mungkin terjadi pada area dimana aterosklerosis dan penumpukan plak menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang paling berat.

2.4 Iskemik *core* dan iskemik *perumbra*

Analisa neuropatologikal setelah iskemikotak fokal mengungkapkan dua area yang terpisah: iskemik *core* dan iskemik *perumbra*. Saat stroke terjadi, dalam hitungan menit terjadinya iskemik fokal, area otak yang paling kekurangan aliran darah mengalami kerusakan yang *irreversible*, daerah ini disebut iskemik *core*. Pada daerah ini *cerebral blood flow* (CBF) dan tingkat metabolisme oksigen dan glukosa sangat rendah. Oleh karena itu penurunan CBF akan memberikan efek negatif pada struktur dan fungsi otak. Neuron pada iskemik *core* akan mati karena kegagalan bioenergi total dan kerusakan homeostasis ion, lipolisis, dan proteolisis, serta fragmentasi membran sel. Akibatnya adalah kematian sel dalam beberapa menit. Jaringan yang terluka pada iskemik *core* bersifat *irreversible*, walaupun aliran darah dibuka kembali. Iskemik *core* akan dikelilingi oleh jaringan otak dengan aliran darah yang sangat rendah, sehingga terjadi gangguan fungsional namun tetap aktif secara metabolik; ini dikenal sebagai iskemik *perumbra*. (Breton RR, Rodriguez CG,2011)

Iskemik *perumbra* mengacu pada daerah jaringan otak yang secara fungsional terganggu namun secara struktural masih utuh; jaringan ini terletak antara *core* yang mati dan otak yang normal, dimana aliran darah berkurang yang menyebabkan hipoksia yang cukup berat yang dapat menghentikan fungsi fisiologis, tapi tidak menyebabkan kegagalan metabolisme energi yang *irreversible* dan seluler secara keseluruhan. Kerusakan jaringan dan kegagalan fungsional setelah iskemik serebral merupakan hasil dari interaksi antara mekanisme neuroprotektif endogen seperti anti eksitotoksisitas(GABA, aktivasi adenosin dan K_{ATP}), anti inflamasi, anti apoptosis(*10, Epo, Bcl-proteins*), dan

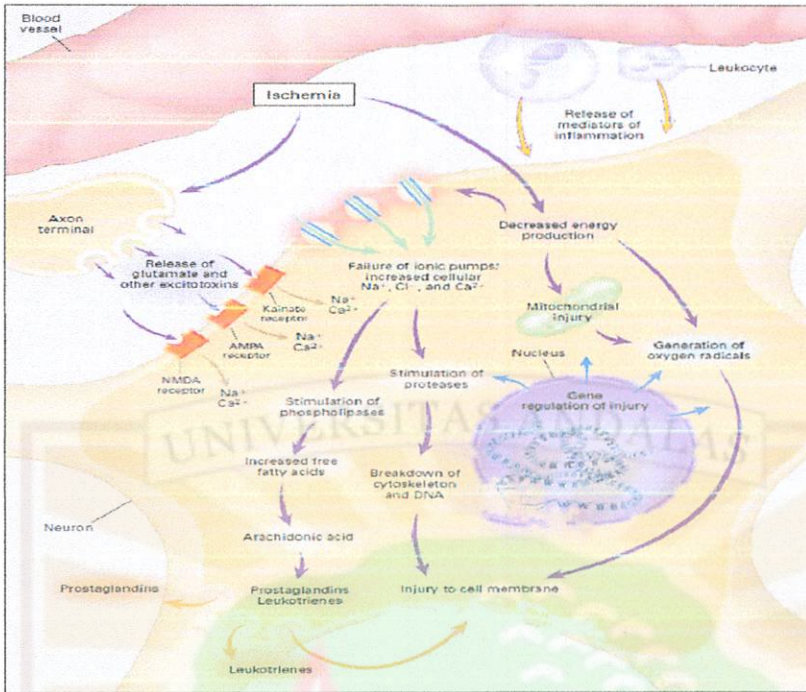
perbaikan dan regenerasi (*c-Src IL- formasi, vasculogenesis, neurogenesis, BM-derived cells*), dengan neurotoksik seperti eksitotoksisitas, inflamasi, dan apoptosis yang pada akhirnya menunjukkan kematian sel. *Perumbra* dapat diselamatkan dengan memperbaiki aliran darah otak dan / atau campur tangan kaskade iskemik. (Breton RR, Rodriguez CG,2011).



Gambar 2.2 Iskemik Perumbra (Dirnagl U,et al,1999)

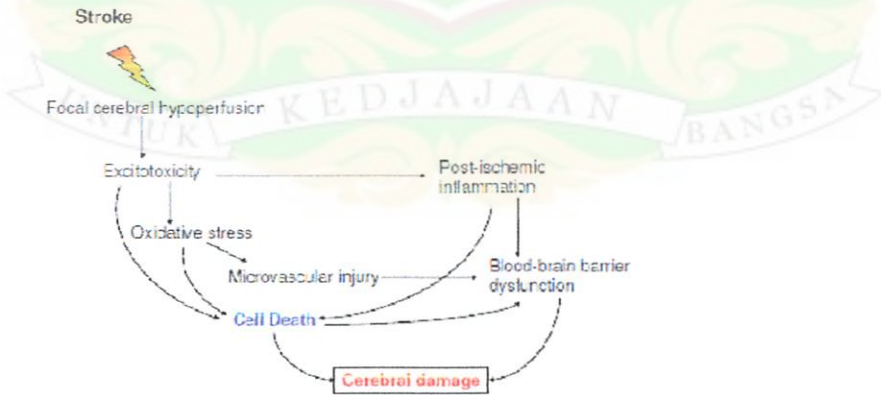
2.5 Patofisiologi Stroke Iskemik

Gangguan aliran darah otak menyebabkan penurunan produksi energi, dimana terjadi kegagalan pompa ionik, injuri mitokondria, aktivasi leukosit (dengan melepaskan mediator inflamasi), pembentukan radikal oksigen, dan pelepasan *exitotoxin*. Meningkatnya ion seluler (sodium, klorida dan kalsium) menyebabkan stimulasi fosfolipase dan protein, diikuti oleh pembentukan dan pelepasan prostaglandin dan leukotrin, rusaknya DNA, dan sitoskeleton, yang akhirnya menyebabkan kerusakan membran sel.(Brott Thomas,et al. 2000)



Gambar 2.3 Mekanisme molekuler pada jaringan otak pada iskemik serebral akut (Zivin JA,1998)

Stroke iskemik menyebabkan hipoperfusi area otak yang mengawali kaskade iskemik. Eksitotoksisitas, stres oksidatif, cedera mikrovaskular, disfungsi sawar darah otak dan inflamasi paska iskemik menyebabkan kematian sel neuron, glia, dan sel endotel. Tingkat dan durasi iskemik menentukan luas kerusakan otak (Lakhan et al, 2009)



Gambar 2.4 Kaskade iskemik (U Dirnagl, et al, 1999)

Kematian neuron karena iskemik pada otak secara patologi dikelompokkan menjadi nekrosis dan apoptosis, dan diawali oleh eksitotoksitas pada fase awal iskemik. Banyak faktor penyebab termasuk malfungsi glutamate transporter, *glutamate-dependent elevation of cytoplasmic Ca²⁺*, dan pembentukan radikal bebas. Terdapat mekanisme alternatif pada eksitotoksitas neuron, seperti ketidakseimbangan antara disfungsi eksitasi dan inhibisi neuron GABA-ergik (Li Huang A B et al, 2010)

2.5.1 Mekanisme eksitotoksitas

Pada stroke iskemik terdapat kekurangan oksigen dan glukosa dalam sel, sehingga produksi ATP berkurang. Berkurangnya ATP merangsang metabolisme glikolisis glukosa dan glikogen, yang menyebabkan akumulasi proton dan laktat, yang menyebabkan pengasaman intraseluler yang cepat dan meningkatkan penurunan ATP. Jika ATP rendah, terjadi kegagalan fungsi Na⁺/K⁺-ATPase. Setelah beberapa menit, penghambatan Na⁺/K⁺-ATPase menyebabkan gradien ionik dan depolarisasi neuron dan astrosit. Depolarisasi membran dan perubahan gradien konsentrasi Na⁺ dan K⁺ pada membran plasma merangsang *voltage gated calcium ion* yang menyebabkan lepasnya neurotransmitter. Sejumlah besar neuron otak menggunakan glutamat, sehingga neurotransmitter ini dilepaskan dalam jumlah yang sangat banyak. Konsentrasi glutamat ekstraseluler dapat meningkat hingga 20 kali lipat, yang mengaktifasi reseptor glutamat pada sel. Ada dua bentuk reseptor glutamat, yaitu (a) reseptor metabotropik, dimana reseptornya bergandengan dengan protein G dan memodulasi *second messenger* dalam sel seperti inositol tiosfat, kalsium dan nukleotid siklik (b) reseptor ionotropik, yaitu reseptor yang mempunyai hubungan langsung dengan saluran ion membran.

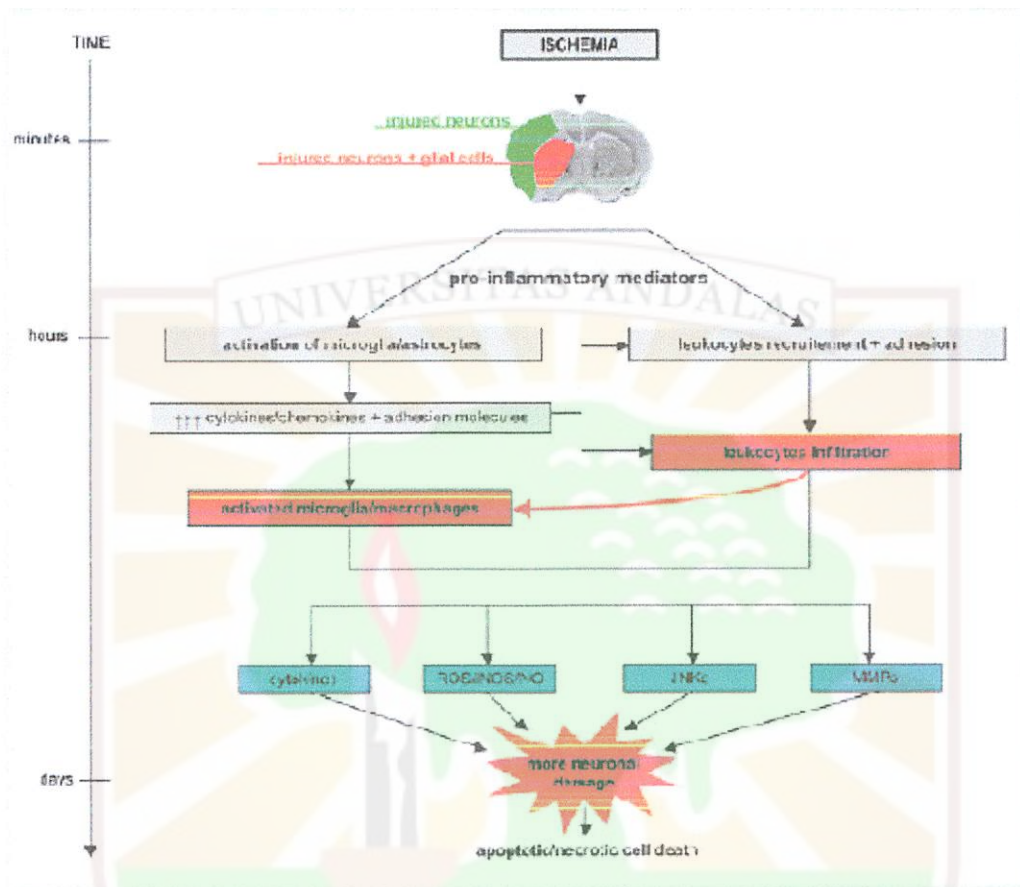
Reseptor ini dibagi lagi menjadi reseptor *N-methyl-D-aspartate*(NMDA), reseptor *α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazole propionate*(AMPA) dan kainate (Breton RR, Rodriguez CG,2012).

Rangsangan pada setiap reseptor glutamat ionotropik akan menyebabkan depolarisasi membran oleh karena masuknya ion yang bermuatan positif. Reseptor NMDA dapat memasukkan Ca dan Na ke dalam sel, akan menyebabkan kelebihan Ca dalam neuron. Sedangkan reseptor AMPA dan kainate berhubungan dengan saluran ion, permeabel untuk Na⁺, kurang permeabel terhadap Ca²⁺ sehingga terjadi akumulasi Na⁺ intraseluler dan terjadi edema serebri (Pacher P L, et al 2007). Konsentrasi tinggi Ca intraseluler ini akan memicu terjadinya aktivasi dari protease yang dapat menghancurkan struktur protein, selain itu diaktifkan pula lipid peroksidase yang menyerang sel membran serta aktivasi endonuklease yang akan merusak DNA, dan akhirnya terjadi kematian sel. (Breton RR, Rodriguez CG,2012)

2.5.2. Peran inflamasi

Iskemik serebral menunjukkan infiltrasi sel inflamasi mulai dari reaksi imunologi non spesifik, migrasi leukosit perifer ke dalam otak, dan aktivasi mikroglia. Pelepasan sitokin inflamasi (interleukin [IL]-1, tumor nekrosis faktor α [TNF- α] oleh neuron iskemik dan sel glia yang menginduksi pembentukan molekul adesi (selektin, integrin, interseluler molekul adesi) pada pembuluh darah serebral, yang menyebabkan rusaknya sawar darah otak(BBB), dengan puncaknya terjadi edema. Sekresi sitokin dan protease seperti *metalloproteinase* menyebabkan lebih lanjut rusaknya matrik ekstraseluler dan BBB. Walaupun IL-1 pada trauma cerebral iskemik, peran IL-6 sitokin proinflamasi, dan IL-10,

sitokin anti inflamasi, belum jelas. TNF- α mempunyai peran ganda pada iskemik otak (Harukuni Izumi, Bhardwaj Anish, 2006)



Gambar 2.5 Diagram inflamasi setelah stroke (Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC, 1998)

Beberapa menit setelah iskemik serebral mekanisme eksitotoksisitas diaktifkan dalam neuron pada area oklusi arteri yang menyebabkan kematian sel apoptosis yang tidak tergantung pada mediator inflamasi. Cidera neuron ini pada core (warna merah) dan perifer (warna hijau) dan sel glia pada core menghasilkan mediator inflamasi (seperti sitokin dan *reaktive oxygen species*) yang lebih mengaktifkan sel-sel glia, yang menyebabkan lebih banyak sitokin dan kemokin dibebaskan dari aktivasi mikroglia dan astrosit, dan mengatur molekul adesi dalam sel endotel vaskuler. Molekul adesi dan kemokin memediasi pengambilan leukosit

yang beredar pada dinding pembuluh darah. Infiltrasi dan *diapedesis* ke dalam jaringan iskemik terjadi melalui interaksi yang sangat spesifik reseptor ligan antara sel-sel endotel dan leukosit. Dalam beberapa jam setelah cedera, leukosit dan mikroglia menghasilkan lebih banyak mediator inflamasi seperti sitokin, oksida nitrat (NO) melalui *sintetase inducible oxide* (iNOS), *reactive oxygen spesifik*(ROS) dan *metalloproteinase* (MMPs), juga *stres signaling pathways Jun N-terminal kinase* (JNKs). Respon inflamasi lokal ini berperan pada kerusakan neuron lebih lanjut dan dalam hitungan jam sampai hari akan terjadi kematian apoptosis atau nekrosis sel saraf. (Corinne B, et al, 2009)

2.5.3 Stres oksidatif dan nitratif

Sebagai akibat dari iskemik terutama setelah reperfusi, adalah terbentuknya *Reactive Oxygen Species*(ROS). Radikal bebas ini akan membentuk lingkaran setan dalam mitokondria dengan menghambat mekanisme transpor elektron yang menyebabkan produksi superoksida berlebihan dan mengaktifasi permeabilitas mitokondria. Stres oksidatif berhubungan erat dengan eksitotoksitas, kehilangan energi, ketidakseimbangan ion, yang kesemuanya itu berperan dalam kerusakan jaringan.(Marthias E,2009)

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi oksidan (ROS) dan antioksidan dalam sistem biologi. Efek dari stres oksidatif tergantung pada beratnya perubahan yang terjadi. Mitokondria merupakan sumber utama pembentukan ROS.(Shang-Der chen, 2011)

Dalam keadaan normal, radikal bebas dihasilkan oleh sel selama proses oksidasi. Radikal bebas mengandung oksigen dan atau nitrogen yang diproduksi terus menerus. Perubahan oksigen menjadi air dan ATP pada rantai transpor

elektron mitokondria menghasilkan superoksida($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida(H_2O_2), hidroksil radikal(OH) yang dikenal sebagai *Reactive Oxygen Species*(ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) seperti *Nitric Oxide* (NO) dan *Nitrogen Dioksida*(NO_2). (Breton RR, Rodriguez Julio Cesar Garcia, 2012)

ROS merupakan turunan oksigen kecil, termasuk anion superoksida radikal($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikal (OH) dan beberapa non-radikal yang baik, yang mudah dikonversi menjadi radikal seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen singlet(O_2). RNS adalah molekul yang berasal dari nitrogen seperti oksida nitrat(NO) yang memiliki waktu paruh yang panjang (sekitar 1 detik) dan yang bereaksi dengan molekul yang lambat karena sangat cepat berdifusi ke dalam darah. NO merupakan radikal bebas penting karena menggabungkan H_2O_2 dan O_2 untuk membentuk OH dan *peroxynitrite* (ONOO) yang stabil pada pH alkali dan non reaktif tapi mudah diprotonasi pada pH seluler untuk menjadi asam *peroxynitrite* (ONOOH) yang sangat sitotoksik.(Breton RR, Rodriguez Julio Cesar Garcia. 2012)

Peningkatan kadar ROS dan RNS yang dihasilkan dapat ekstra dan intra sel, dengan berbagai proses, yang mengawali kematian neuron selama stroke iskemik. ROS dan RNS dapat langsung mengoksidasi dan merusak makromolekul seperti DNA, protein dan lipid, yang akhirnya menyebabkan kematian neuron. ROS dan RNS juga dapat secara tidak langsung berperan dalam kerusakan jaringan dengan mengaktifkan beberapa jalur seluler.(Jurcau Anamaria. 2008)

2.6 Ferritin

Zat besi merupakan elemen penting bagi tubuh, pada hampir semua sel, termasuk sel otak. Zat besi berperan dalam proses fosforilasi oksidatif, juga sebagai ko-

faktor pada beberapa enzim yang diperlukan dalam sintesis dan degradasi neurotransmitter. Peran zat besi pada otak telah diketahui sejak beberapa tahun yang lalu. Defisiensi dan kelebihan zat besi berhubungan dengan patofisiologi kelainan otak. (Wang Jian, Pantopoulos K, 2011)

Dalam keadaan normal, seorang laki-laki dewasa mempunyai kandungan zat besi 50 mg/kgBB dan wanita 35 mg/kgBB. Zat besi yang terdapat pada berbagai jaringan tubuh berupa (1) senyawa zat besi fungsional, yaitu zat besi yang membentuk senyawa yang berfungsi dalam tubuh berupa hemoglobin, mioglobin dan enzim-enzim seperti katalase dan sitokrom; (2) zat besi cadangan, senyawa zat besi yang dipersiapkan bila masukan zat besi berkurang berupa feritin dan hemosiderin; (3) zat besi transport, zat besi yang berikatan dengan protein tertentu dalam fungsinya untuk mengangkut zat besi dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya, berupa transferin. Zat besi dalam tubuh tidak pernah terdapat dalam bentuk logam bebas (*free iron*), tetapi selalu berikatan dengan protein tertentu. Zat besi bebas akan merusak jaringan, mempunyai sifat seperti radikal bebas (Suvianto, 2009)

2.6.1 Metabolisme zat besi

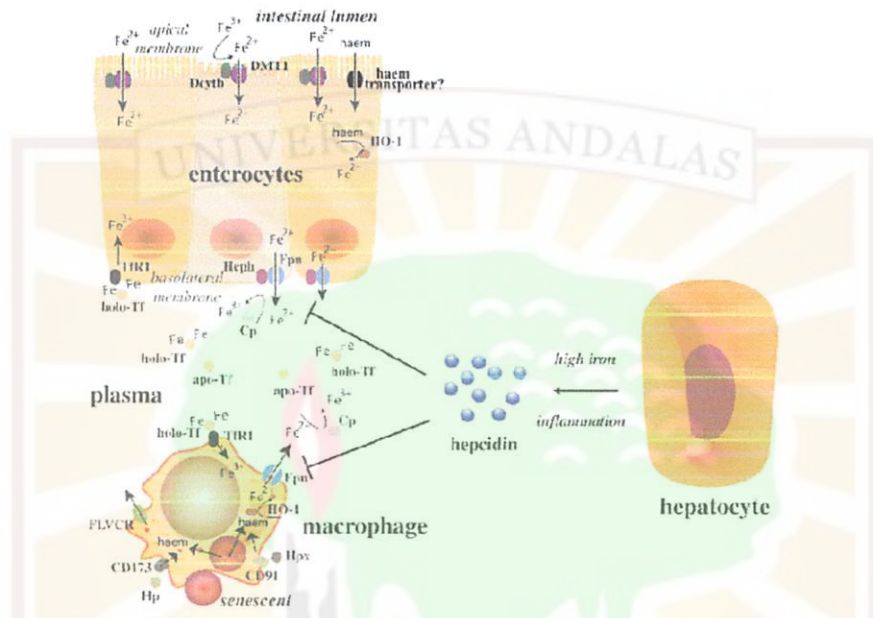
Telah diketahui bahwa banyak protein yang dibutuhkan untuk penyerapan zat besi di duodenum, transportasi zat besi dalam serum, pengambilan zat besi oleh sel dan pengambilan zat besi dari *senescent* sel darah merah. Pada mukosa intestinal, DMT1 terdapat pada membran apikal epitel duodenum, tempat dimana zat besi diserap. Pada membran basolateral terdapat ferroportin untuk menstanspor zat besi ke sirkulasi dengan dibantu oleh *hephaestin ferrokسيدase*. (R Tracey A, and C Sharon, 2006)

Sebagian besar zat besi diabsorpsi di duodenum, tapi sebagian juga diabsorpsi di lambung, ileum, dan kolon. Sel epitel mukosa duodenum bertanggung jawab untuk pengaturan transpor zat besi dari lumen intestinal ke sirkulasi. (Wang Jian, Pantopoulos K, 2011)

Pada penyerapan zat besi, Fe^{3+} diubah menjadi Fe^{2+} di lumen intestinal pada permukaan enterosit oleh enzim feri reduktase seperti *Dcytb* (*Duodenal cytochrome b*) dan kemudian Fe^{2+} diangkut ke dalam enterosit oleh DMT1 (*divalent metal transporter 1*) pada membran apikal. Zat besi dalam bentuk heme (ferro) diangkut juga melalui membran apikal ke dalam enterosit oleh heme tranpor (HT) dan heme oksidase-1 (HO-1) yang membebaskan Fe^{2+} dari heme. Terjadi internalisasi atau *heme-derived* Fe^{2+} diproses oleh enterosit dan akhirnya di kirim melintasi membran basolateral ke dalam aliran darah melalui pembawa zat terlarut dan transporter Fe^{2+} yaitu ferroportin. Kemudian ferroportin memediasi Fe^{2+} dengan re-oksidasi menjadi Fe^{3+} , yang dikatalis oleh *hephaestin ferroksidase* yang terdapat pada membran basolateral yang kemudian berinteraksi dengan ferroportin, dan juga ceruloplasmin (Cp) pada plasma. Ferroportin (Fpn) memediasi keluarnya Fe^{2+} dari enterosit dan makrofag ke dalam plasma. Ini sangat penting untuk homeostasis zat besi sistemik. (Wang J, Pantopoulos K, 2011)

Dengan cara yang sama pada enterosit intestinal, makrofag mengeluarkan Fe^{2+} ke membran plasma melalui ferroportin dalam proses re-oksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} oleh ceruloplasmin dan diikuti oleh ikatan Fe^{3+} dengan Tf. Proses ini secara negatif diatur oleh *hepcidin*, suatu hormon peptida *derived-liver* yang mengikat ferroportin dan menyebabkan fosforilasi, internalisasi dan degradasi lisosom.

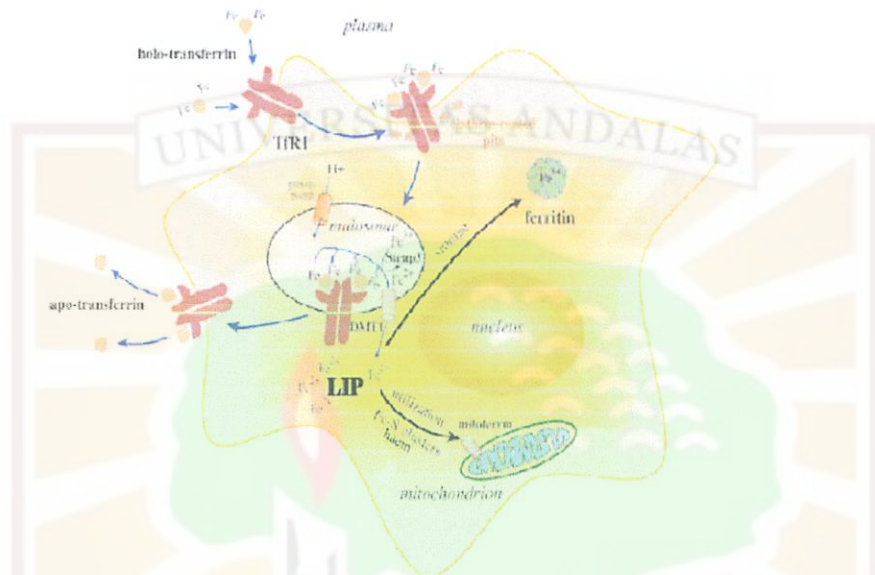
Hepcidin terutama diekspresikan dalam hepatosit sebagai prekursor pro-peptide. Hepcidin akan terakumulasi mengikuti asupan zat besi dan pada kondisi inflamasi, menyebabkan penurunan absorpsi zat besi dan retensi zat besi dalam makrofag. (Wang Jian, Pantopoulos K, 2011)



Gambar 2.6 Regulasi normal zat besi pada entorosit duodenal dan makrofag retikuloendotelial oleh Hepcidin (Yeh, K. Y., Yeh, M., Mims, L. and Glass, J. 2009)

Ketika zat besi memasuki sirkulasi, ia akan berikatan erat dengan serum transferin ($\text{Fe}^2\text{-Tf}$) ($K_d = 10^{-23}$ M pada pH netral) (Papanikolaou, 2004) dan tidak terlibat dalam reaksi *Fenton /Haber-Weiss*) dan kemudian akan diikat oleh reseptor transferin (TRf-1) yang terdapat pada permukaan sel. Kompleks $\text{Fe}_2\text{-Tf-TRf-1}$ akan terlokalisasi pada suatu cekungan yang dilapisi oleh klatrin (*chathrin-coated pit*), cekungan ini mengalami invaginasi sehingga membentuk endosom. Suatu pompa proton menurunkan pH dalam endosom, menyebabkan perubahan konformasional dalam protein sehingga melepaskan ikatan zat besi dengan transferin. Zat besi dalam endosom akan dikeluarkan ke sitoplasma dengan bantuan DMT. Zat besi kemudian akan masuk ke mitokondria melalui mitoferrin

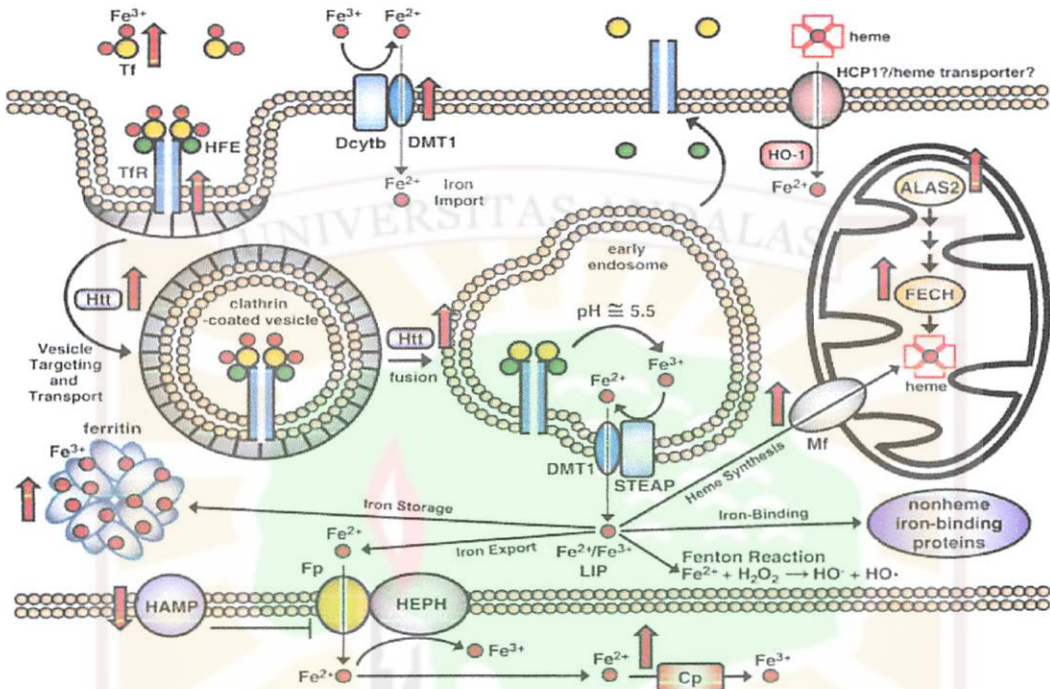
untuk kegunaan metabolik (seperti sintesis heme dan *iron-sulfur clusters*, dan kelebihan zat besi disimpan sebagai ferritin. Sedangkan ikatan apotransferin dan reseptor transferin mengalami siklus kembali ke permukaan sel.(Wang Jian, Pantopoulos K, 2011).



Gambar2.7 Pengambilan zat besi sel melalui siklus Tf (Ponka P,1998)

Zat besi ditransport ke dalam sel melalui (a) berikatan dengan Tf yang kemudian berikatan lagi dengan TfR dan membentuk vesikel yang dilapisi *clathrin*. (b) DMT1 atau (c) HCP1 atau protein transport heme yang berikatan dengan membran. Vesikel yang dilapisi *clathrin* akan bergabung dengan endosom muda dengan bantuan Htt dan masuk ke dalam mitokondria untuk melepaskan zat zat besi secara langsung ke organela ini. Fe³⁺ diubah menjadi Fe²⁺ melalui a) STEAP (*six transmembrane epithelial antigen of prostate*) yang bergabung dengan DMT1 di endosom muda, (b) *DcytB* berikatan dengan DMT1 di membran sel atau (c) *haem-oxygenase* (HO-1) melepaskan zat zat besi dari heme. Zat besi ditemukan dalam bentuk *labile iron pool* (LIP), kemudian ion ini akan (1) ditranport ke dalam mitokondria melalui *mitoferrin*(Mf) (2) disimpan dalam

bentuk ferritin, (3) berinteraksi dengan protein pengikat, (4) berperan dalam reaksi Fenton atau (5) dieksport melalui Fp, yang dikontrol oleh *hepcidin* (HAMP) dan *hephaestin* (HEPH). (Chepelev N L, Willmore WG, 2011)



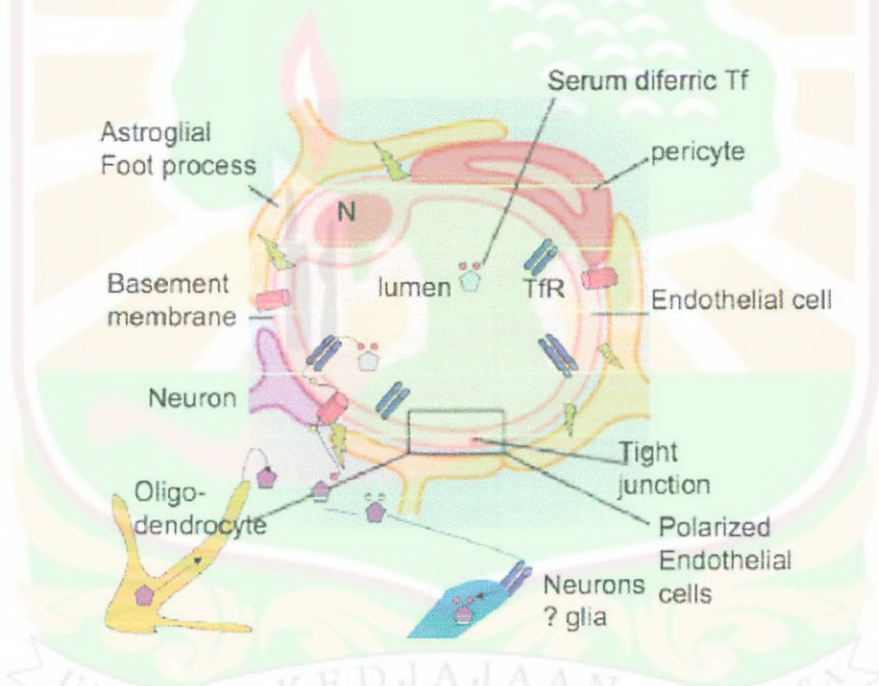
Gambar 2.8 Regulasi hipoksia pada transport dan penyimpanan zat besi (Shayeghi, M, et al, 2005)

2.6.2 Zat besi di otak

Pengambilan zat besi oleh otak dimediasi oleh TRf yang terdapat pada endotel sawar darah otak dan TRf ini diatur oleh kadar zat besi SSP. Sawar darah otak terdiri dari sel endotel, lamina basal, perisit, dan astrosit dengan kaki-kakinya. Pada sel endotel terdapat *tight junction*, dan zat yang masuk ke SSP harus melewati sistem transpor khusus.

Langkah awal masuknya zat besi ke SSP dimediasi oleh TRf yang terdapat di membran luminal sel endotel. Awalnya Tf masuk ke dalam sel dengan bantuan TRf secara transitosi dan dilepaskan ke membran abluminal. Masuknya zat besi dari endosom tergantung pada DMT-1. Segera setelah zat besi masuk sitosol sel

endotel, kemudian dikirim masuk ke SSP oleh *ferroportin*, yang secara imunohistokimia terdeteksi pada sawar darah otak, walaupun lokasi membran yang pasti tidak dapat ditemukan dengan mikroskop imunoelektron. Kaki-kaki astrosit yang berperan pada sawar darah otak untuk mengekspresikan bentuk khusus *ferroksidase*, yaitu seruloplasmin. Astrosit juga menghasilkan seruloplasmin yang melekat pada membran melalui *Glikofosfosinositide* (GPI) *linkage*. GPI yang terikat seruloplasmin memfasilitasi aktifitas *ferroportin* pada sel endotel dengan proses oksidasi yang melepaskan *ferrous iron* dan memungkinkan berikatan dengan Tf pada cairan interstisial otak. (Roualt Tracy A, 2006)



Gambar 2.9 Sawar darah otak. Sawar darah otak terdiri dari sel endotelial yang bergabung dengan tight junction yang dikelilingi oleh membran dasar dimana terdapat perisit dan kaki astrosit. TfR1 di ekspresikan pada membran luminal sel endotel, yang memiliki inti(N) dan yang mirip ferroportin (silinder). Pada kaki astrosit terdapat *GPI-linked ceruloplasmin*. Pada endositosis Tf-TfR kompleks, zat besi *ferric* direduksi menjadi zat besi *ferrous*, dikirim ke sitosol, oleh DMT-1; yang berasal dari sel, berupa ferroportin; dan teroksidasi menjadi zat besi *ferric* oleh GPI-yang terikat dengan seruloplasmin dalam interstitium otak. Transferin di sintesa oleh oligodendrosit dalam otak yang mengikat zat besi *ferric*, dan neuron dan banyak sel otak lain mendapatkan zat besi dengan mengekspresikan TfR, walaupun TfR rendah dalam sel non neural. Untuk keluar dari cairan interstitial otak dan likuor serebrospinal, zat besi harus melewati membran araknoid, lapisan *tight epithelial* yang tidak dapat dilewati oleh TF (Francis K,van Beek J Canova,et al,2003)

Pada SSP, Tf disintesa dan disekresi terutama oleh oligodendrosit, dan Tf mentranspor zat besi ke seluruh SSP. Fenestrasi pembuluh darah pada pleksus koroid yang memproduksi cairan serebrospinal juga berperan dalam mengatur zat besi otak. Pada otak, ferritin ditemukan pada mikroglia dan oligodendroglia (Roualt Tracy A, 2006)

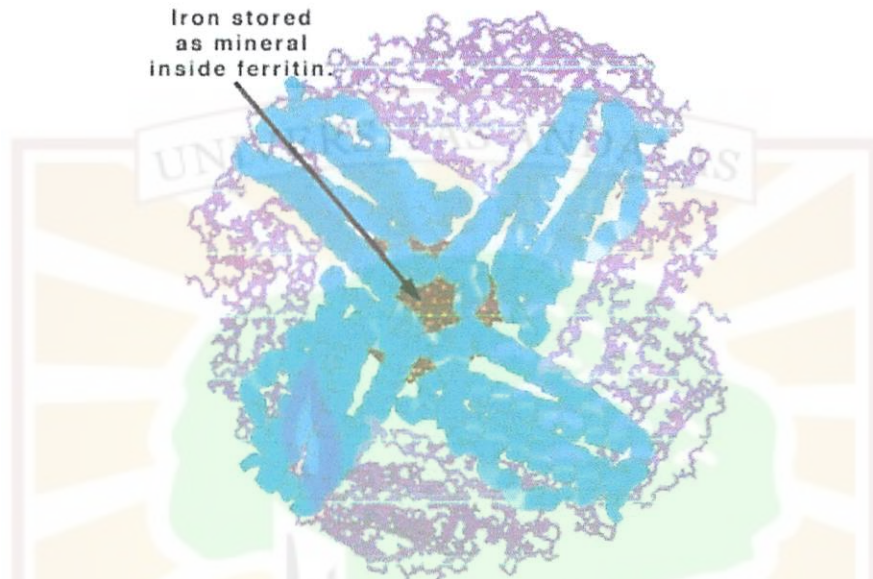
2.6.3 Struktur molekuler zat besi

Sebagian Fe^{2+} intrasel akan diubah menjadi Fe^{3+} dan diikat oleh suatu protein yang dikenal dengan ferritin. Ferritin adalah salah satu protein yang penting dalam proses metabolisme zat besi di dalam tubuh. Pada kondisi normal, ferritin menyimpan zat besi di intraseluler pada semua jaringan termasuk otak, yang dapat di lepaskan kembali untuk di gunakan sesuai dengan kebutuhan. (Wagner KR, et al, 2003, Orino Kouichi,2001)

Ferritin adalah kompleks protein yang berbentuk globular, mempunyai 24 subunit- subunit protein yang menyusunnya dengan berat molekul 450 kDa, terdapat di semua sel baik di sel prokaryotik maupun di sel eukaryotik. Pada manusia, subunit - subunit pembentuk ferritin ada dua tipe, yaitu Tipe L (*Light*) Polipeptida dan Tipe H (*Heavy*) Polipeptida, dimana masing - masing memiliki berat molekul 19 kDa dan 21 kDa. Tipe L yang disimbolkan dengan FTL berlokasi di kromosom 19 sementara Tipe H yang disimbolkan dengan FTH1 berlokasi di kromosom 11. Ferritin mengandung sekitar 23% zat besi. Setiap satu kompleks ferritin bisa menyimpan kira – kira 3000 - 4500 ion Fe^{3+} di dalamnya. (Wagner KR, et al, 2003, Orino Kouichi,2001)

Ferritin mempunyai dua lapisan dengan diameter luarnya berukuran 12 nm dan diameter dalamnya berukuran 8 nm. Zat besi tersimpan di dalam protein

ferritin tersebut tepatnya di tengah. Bila dilihat dari struktur kristalnya, satu monomer ferritin mempunyai lima helix penyusun yaitu blue helix, orange helix, green helix, yellow helix dan red helix dimana ion Fe berada di tengah kelima helix tersebut.



Gambar 2.10 Tiga dimensi ferritin, memperlihatkan ferritin; protein penyimpan zat besi dalam sel tubuh. Ferritin berbentuk bola, dan zat besi (coklat) disimpan sebagai mineral di tengahnya (Harrison,P M, 1996)

Dalam keadaan normal, hanya sedikit ferritin yang terdapat dalam plasma manusia, sehingga jumlah ferritin dalam plasma menggambarkan jumlah zat besi yang tersimpan di dalam tubuh. (Arosio P, Levi S, 2001). Zat besi bebas bersifat toksik untuk sel, karena zat besi bebas merupakan katalisis pembentukan radikal bebas dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui reaksi *Fenton*. Untuk itu, sel membentuk suatu mekanisme perlindungan diri yaitu dengan cara membuat ikatan zat besi dengan ferritin.

2.6. 4 Ferritin pada stroke iskemik

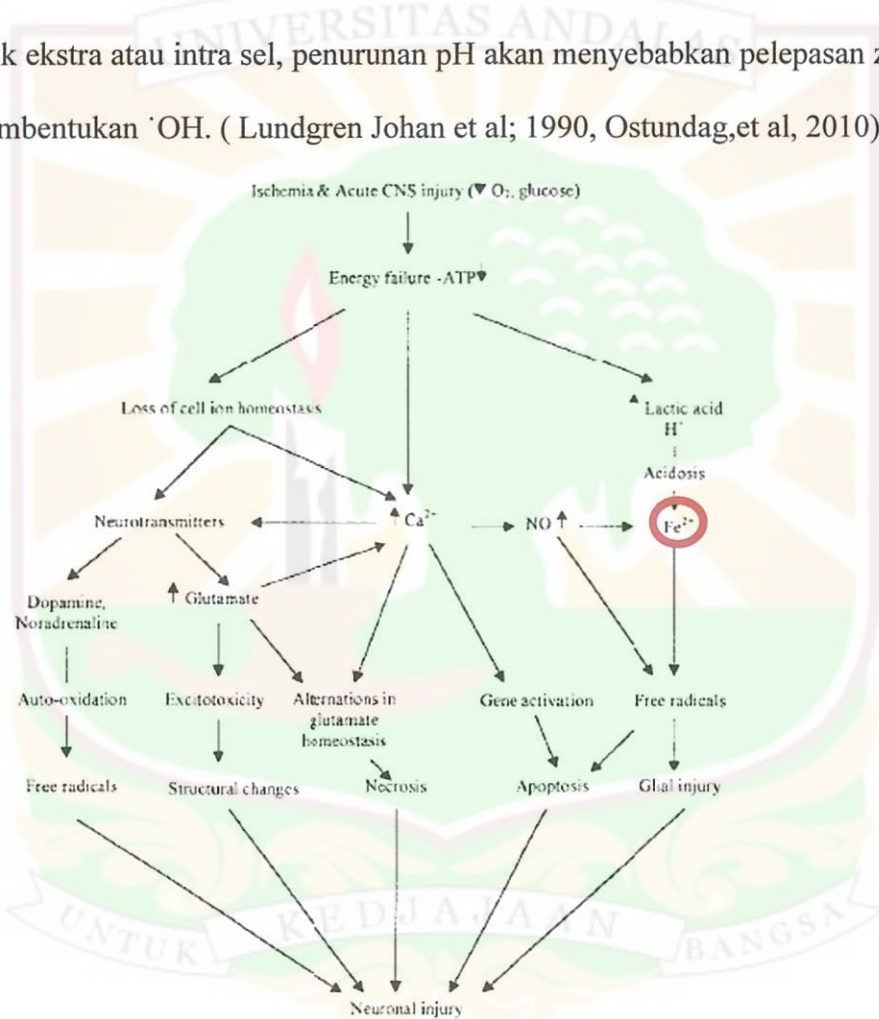
Beberapa tahun terakhir banyak bukti yang menunjukkan bahwa regulasi homeostasis zat besi pada otak memegang peranan penting dalam memediasi kerusakan neuron setelah stroke iskemik. Mekanisme zat besi memegang peranan penting dalam menjaga fungsi otak normal. Zat besi merupakan logam transisi yang paling banyak terdapat di otak dan otak memiliki kandungan zat besi yang lebih banyak dibanding organ-organ besar lain di tubuh. Zat besi penting untuk aktifitas dan fungsi neuron normal. (Magdy H. Selim, Rajiv R. Ratan, 2004)

Pembentukan sejumlah neurotransmitter tergantung pada zat besi, misalnya pada pembentukan mielin, perkembangan *dendritic connections* dan berperan dalam sistem enzimatik yang mengatur energi sel. Zat besi merupakan kunci dari *cytochrom a-c* rantai oksidatif dan penting dalam pembentukan *adenosin trifosfat*(ATP). Pentingnya zat besi untuk fungsi otak normal menarik perhatian karena pada kenyataannya bahwa otak sendiri mengkonsumsi seperempat total oksigen tubuh untuk memenuhi aktifitas metabolik yang tinggi.(Magdy H. Selim, Rajiv R. Ratan, 2004)

Pada saat ada gangguan aliran darah ke otak secara otomatis otak akan kekurangan asupan oksigen dan glukosa untuk proses fosforilasi oksidatif. Terjadilah proses oksidasi anaerob yang menghasilkan asam laktat dengan penurunan pH intra dan ekstraseluler. Otak mengalami asidosis, akibatnya terjadi denaturasi protein, influk Ca^{2+} , edema glial, dan terjadi produksi radikal bebas. (Gilgun-Sherki Yossi, et al , 2002)

Asidosis menyebabkan delokalisasi protein yang berikatan dengan zat besi, sehingga memfasilitasi zat besi untuk mengkatalis produksi radikal bebas. Zat

besi ekstraseluler ditemukan terutama berikatan dengan transferin, bentuk ini tidak menstimulasi pembentukan radikal bebas. Pada pH dibawah 6,7 terjadi pelepasan zat besi dari kedua sisi, pada pH dibawah 6,0 – 6,5 Fe^{2+} lebih mudah larut, sebaliknya tidak pada Fe^{3+} . Zat besi intra seluler disimpan dalam bentuk feritin. Zat besi akan dilepaskan dari feritin, setelah sebelumnya mengalami reduksi, misalnya oleh $O_2^{\cdot-}$. Pelepasan zat besi ini akan meningkat pada $pH \leq 6$. Oleh karena itu, baik ekstra atau intra sel, penurunan pH akan menyebabkan pelepasan zat besi dan pembentukan $\cdot OH$. (Lundgren Johan et al; 1990, Ostundag, et al, 2010)

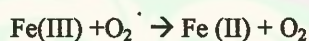


Gambar 2.11 Peran zat besi pada iskemik akut (Gennarelli TA.1997)

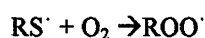
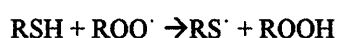
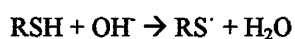
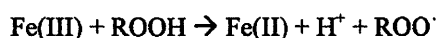
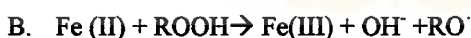
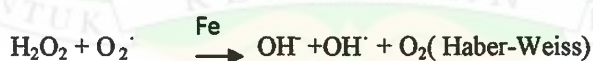
Toksisitas zat besi sebagian besar berdasarkan reaksi kimia *Fenton* dan *Haber-Weiss* (gambar A), dimana zat zat besi berperan sebagai katalis yang menghasilkan hidrosil radikal ($\cdot OH$) dari *superoksida* ($O_2^{\cdot-}$) dan hidrogen peroksida (H_2O_2), yang semuanya dikenal sebagai *reactive oxygen intermediate*

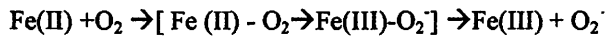
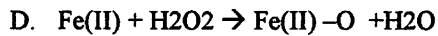
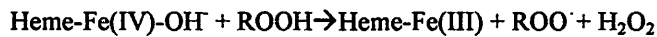
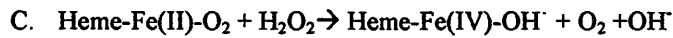
(ROIs). ROIs merupakan produk sampingan dari respirasi aerobik dan sebagai hasil reduksi dioksigen inkomplit dalam mitokondria. (Papanikolaou G and Pantopaoulus K, 2004)

ROIs juga dapat diproduksi dari kompleks oksidasi NADPH yang terikat pada membran, sebuah enzim multisubunit terutama diekspresikan dalam netrofil dan makrofag, tapi juga dalam jenis sel lain. Zat besi pada aktifitas redoks mengkatalis tidak hanya pembentukan radikal hidroksil, tapi juga *organic reaktive species*, seperti radikal *peroxy l*(ROO[·]), *alkoxyl* (RO[·]), *thiyl* (RS[·]), atau *thiyl-peroxyl* (RSOO[·]) (gambar B). Menariknya zat besi heme (baik bebas atau terikat dengan hemoprotein) juga mengkatalis pembentukan radikal, terutama melalui pembentukan *oxoferryl* intermedius) (gambar C). Zat besi juga berperan sebagai reaktans, bukan sebagai katalis, untuk membentuk radikal bebas yang langsung berintegrasi dengan oksigen melalui *ferryl* (Fe²⁺-O) atau *perferryl* (Fe²⁺-O₂) zat besi intermediate (gambar D). ROS sangat reaktif, yang mengandung radikal oksigen yang mudah bereaksi dengan molekul lain seperti protein, DNA, lipid, dan anti oksidan. (Papanikolaou G, Pantopaoulus K, 2004)



net reaction:





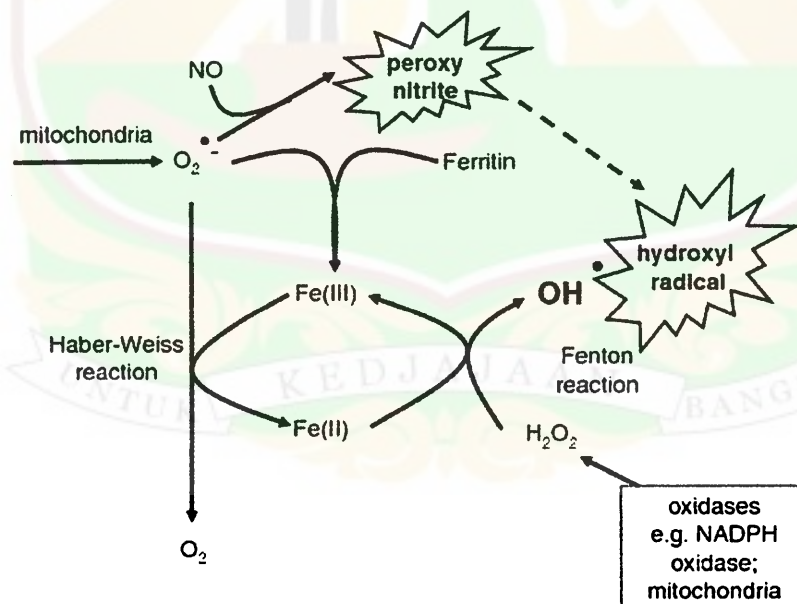
Gambar 2.12 Peran zat besi dalam pembentukan radikal bebas. (A) zat besi mengkatalis pembentukan radikal hydroxyl melalui reaksi *Fenton*; juga reaksi *Haber-Weiss*. (B) Zat besi mengkatalis pembentukan radikal organik. (C) Heme mengkatalis pembentukan radikal oksigen melalui oxoferryl intermediate. (D) interaksi langsung zat besi dengan oksigen. (Papanikolaou G and Pantopaoulus K, 2004)

Pada keadaan pH~5,5 kompleks Tf-TRf akan mengalami endositosis dan zat besi akan dilepaskan dari transferin mengikuti pengasaman endosom (Papanikolaou G dan Pantopaoulus K, 2004)

Sumber dan bentuk zat besi yang tepat yang dilepaskan setelah iskemik serebral belum dapat diidentifikasi secara jelas. Terdapat beberapa perubahan dalam transfortasi zat besi dan kaskade metabolisme yang dapat berefek pada homeostasis zat besi otak setelah stroke iskemik. Ini termasuk: kelainan(i) protein transport zat besi, terutama transferin;(ii) protein penyimpan zat besi, sebagian besar berupa ferritin; atau zat besi dalam transit antara penyimpanan, dan enzim seluler, *transitional iron*. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa peningkatan zat besi otak setelah stroke disebabkan oleh deregulasi bentuk penyimpanan /mekanisme zat besi. Suatu penelitian menunjukkan bahwa kadar ferritin di serum dan *liquor cerebrospinal* pada stroke iskemik akut berhubungan dengan progresifitas stroke, dan pengamatan terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi relatif zat besi di ganglia basal pada pasien stroke iskemik akut. (Magdy H. S, Rajiv R. R, 2004)

Bagaimanapun bentuk zat besi ini mungkin tidak langsung bertanggung jawab terhadap semua efek toksik zat besi setelah stroke. Bukti epidemiologi dan

penelitian preklinik menunjukkan bahwa ikatan (transisional) zat besi adalah neurotoksik. Zat besi dibebaskan dari ikatan protein penyimpanan di otak pada keadaan hipoksia setelah stroke iskemik. Metabolit *nitric oxide* juga melepaskan zat besi dari ferritin setelah stroke. Zat besi bebas dapat menyebabkan peroksidasi lipid membran sel, menginduksi respon inflamasi, eksitotoksisitas glutamat. Terganggunya mobilisasi zat besi ke dalam neuron atau keluar dari otak, menyebabkan berkurangnya kadar transferin di sirkulasi, atau afinitas untuk mengikat zat besi dapat meningkatkan zat besi transisional dan berkontribusi dalam meningkatkan kerentanan otak terhadap kerusakan yang diinduksi oleh zat besi. Demikian pula, penurunan afinitas atau kadar ferritin relatif terhadap zat besi dapat mengakibatkan mekanisme deregulasi pengontrolan bioavailabilitas zat besi intraneuron dan akan meningkatkan jumlah zat besi untuk pembentukan radikal bebas. (Magdy H. Selim , Rajiv R. Ratan, 2004)



AlphaGambar 2.13 Reaksi Haber-Weiss dan Fenton pada pembentukan radikal bebas. Kombinasi reaksi Haber-Weiss dan Fenton menggunakan *poorly liganted iron* dalam *catalytic cycle* yang menghasilkan radikal hydroxyl yang sangat merusak. *Poorly liganted iron* dapat juga dibebaskan melalui destruksi hem dan substrat zat besi lainnya. Peroksinitrit anion ($ONOO^-$) dibentuk dari reaksi superoksida dan nitrite oxide (NO) dengan protonasi (pH ca 6.5-6.8) menghasilkan OH. dan NO_2 .(Kehrer JP (2000)

2.7 Tingkat Keparahan Stroke

Kehilangan fungsi yang terjadi setelah stroke sering digambarkan sebagai *impairment*, disabilitas dan *handicaps*. WHO membuat batasan sebagai berikut (Caplan,2000) :

1. *Impairment* adalah suatu kehilangan atau abnormalitas psikologis, fisiologis atau fungsi atau struktur anatomis.
2. *Disability* adalah setiap keterbatasan atau ketidakmampuan untuk melakukan suatu aktivitas dengan cara atau dalam rentang yang dianggap normal untuk orang sehat.
3. *Handicap* adalah gangguan yang dialami oleh individu akibat *impairment* atau disabilitas tersebut, yang membatasi perannya sebagai manusia normal.

Banyak skala yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan stroke dari *impairment* neurologi pada pasien stroke iskemik akut. Semua skala berdasarkan temuan yang terdeteksi pada pemeriksaan neurologi. NIHSS dikembangkan sejak pertengahan tahun 1980 untuk mengevaluasi *impairment* neurologi. NIHSS pada *clinical trial* menggambarkan tingkat keparahan stroke pada sejumlah pasien stroke akut. NIHSS tidak hanya menggambarkan total skor, tapi pada test awal ditemukan hubungan yang kuat antara ukuran lesi iskemik pada CT scan dan total skor. Instrumen ini digunakan juga secara luas untuk menilai pasien dengan stroke iskemik. NIHSS merupakan penilaian standar klinis untuk tingkat keparahan *stroke*, monitoring perbaikan dan perburukan neurologis, dan perkiraan *outcome* setelah stroke. NIHSS dapat dilakukan dalam beberapa menit, yang memberikan

keuntungan untuk menilai tool klinis yang digunakan pada keadaan akut.(Adam HP, 2011)

Skala ini terdiri dari 15 item, yang masing-masing skornya indenpenden., meliputi tingkat kesadaran, orientasi, respon terhadap perintah, bahasa, artikulasi, atensi, lapang pandang, *gaze palsy*, *facial palsy*, motorik, koordinasi. (Adam HP, 2011, Barret KM et al, 2008, Salter K, 2010). Skala ini meliputi item untuk fungsi hemisphere kanan (non dominan) dan serebelum. NIHSS dapat digunakan secara luas dibanding intrumen stroke lainnya. (Adam HP, 2011)

Item pada NIHSS dapat membedakan stroke hemispere kanan dengan lesi di hemispere kiri. Secara umum, stroke hemispere kiri berhubungan dengan tingginya nilai skor dibanding efek vaskuler pada hemispere kanan. (Adam HP, 2011)

Skor pada evaluasi NIHSS saat masuk penting sebagai prediktor outcome setelah stroke iskemik pada sejumlah pasien. Prognosis awal dan outcome jangka panjang mungkin dapat diperkirakan. Skor awal NIHSS juga berhubungan dengan ukuran lesi iskemik. Pasien dengan infark multipel secara umum mempunyai skor NIHSS lebih dari 15, sehingga dapat diperkirakan komplikasi neurologi. NIHSS pada saat masuk juga dapat digunakan untuk memprediksi respon terhadap pengobatan, termasuk terapi trombolitik. NIHSS juga digunakan untuk mengukur *outcome* jangka panjang pada clinical trial. (Adam HP, 2011, Barret KM et al, 2008)

NIHSS dapat dilakukan secara cepat dan sederhana. NIHSS tidak hanya terbatas digunakan oleh neurologis, namun juga oleh non neurologis. NIHSS secara luas menggunakan tool yang menyediakan pengukuran kuantitatif defisit

neurologis paska stroke. Dengan menggunakan NIHSS tingkat keparahan stroke dapat diklasifikasikan sangat berat, berat, sedang dan ringan. Penilaian dapat dilakukan dalam waktu 6 menit dan sedikit pasien yang mungkin keberatan dalam pemeriksaan ini. (Salter K, 2010)

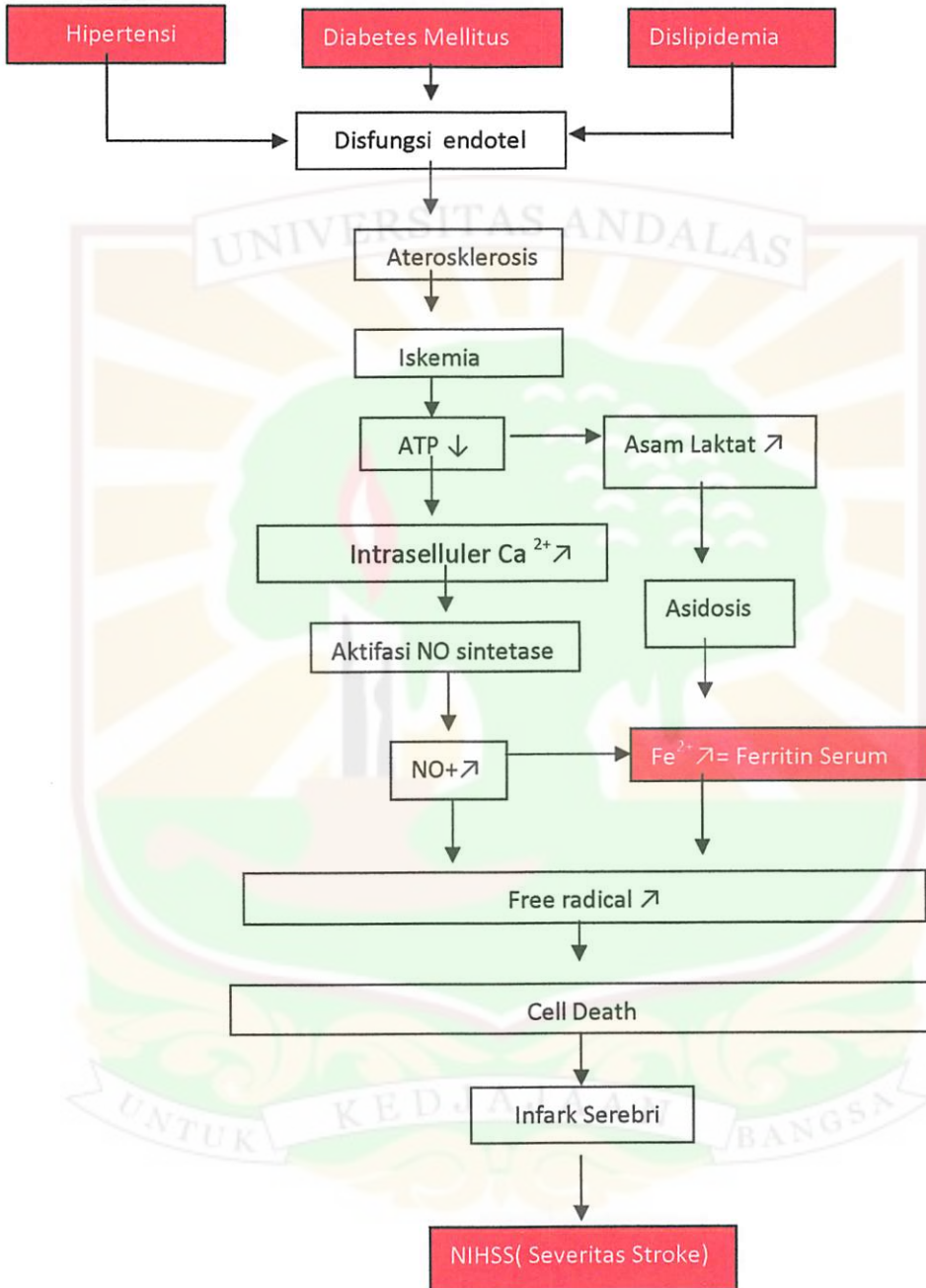
Seperti halnya semua skoring mempunyai keunggulan dan kelemahan, maka NIHSS juga mempunyai keunggulan dan kelemahan. Keunggulannya adalah dapat dilakukan dengan cepat, kurang lebih 15 menit, telah banyak dipergunakan dan telah di validasi, berguna untuk kondisi stroke akut, mudah dipelajarinya dan skor yang dipakai sederhana, tingkat reliabilitinya tinggi diantara para pengguna skor (Misbach Jusuf, 2011, Salter K, 2010)

Kelemahannya kurang baik untuk stroke gangguan sirkulasi posterior, oleh karena di dalam skoring terdapat penilaian kemampuan berbahasa dan gangguan di batang otak, nilai yang diperoleh tidak sesuai antara luasnya kerusakan patologis dengan beratnya gejala dan tanda defisit neurologis yang ditimbulkannya (Misbach Jusuf, 2011)

Walaupun NIHSS memiliki keterbatasan, tapi merupakan instrument yang memiliki kekuatan klinis yang dapat menilai secara luas defisit neurologi pada pasien stroke. Dapat digunakan sebagai tambahan untuk evaluasi pasien dengan klinis yang berbeda. (Adam HP, 2011)

BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konseptual



Keterangan:



Kotak berwarna merah yang diteliti

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Disain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik komparatif dengan desain potong lintang (*cross sectional*).

4.2 Populasi, sampel, besar sampel dan teknik pengambilan sampel

4.2.1 Populasi sampel

Populasi penelitian adalah semua penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUP DR M Djamil Padang

4.2.2 Sampel penelitian

Sampel yang diteliti diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Jumlah sampel ditetapkan berdasarkan rumus.

4.2.2.1 Kriteria inklusi

1. Penderita stroke iskemik yang didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, skor gajah mada dan CT Scan kepala
2. Jenis kelamin laki-laki dan perempuan
3. Pasien datang dalam 24 jam sampai 72 jam onset
4. Bersedia menjadi subyek penelitian

4.2.2.2 Kriteria eksklusi

1. Transient Ischemic Attack (TIA)
2. Stroke hemoragik
3. Penyakit darah (anemia, polisitemia)
4. Keganasan
5. Penyakit hati, gangguan fungsi ginjal

4.2.3 Besar sampel

Masalah penelitian ini secara statistik adalah masalah analitik numerik berpasangan, sehingga rumus besar sampel yang dipakai adalah (Dahlan, 2010):

$$n_1=n_2 = \frac{(Z\alpha+Z\beta)^2 S^2}{(x_1-x_2)^2}$$

n = besar sampel

α = kesalahan tipe I = 5% (0,05)

pada nilai $\alpha=0,05$ dan hipotesis satu arah memberikan nilai $Z\alpha=1,64$

β = kesalahan tipe II = 20% (0,2), berarti power = $1 - \beta = 80\%$
untuk power 80%, memberikan nilai $Z\beta = 0,842$

S = standar deviasi = 4,66 ng/L (Ustundag M,I *et al.*, 2010)

Selisih minimal yang dianggap bermakna = 2,12 ng/L

Jadi $N = \frac{(1,64+0,842)^2 4,66^2}{2,12^2} = 29,76$ dibulatkan menjadi 30 orang.

Perkiraan drop out 10%, jumlah sampel ditambah 10% dari jumlah awal.

Dengan demikian besar sampel minimal untuk kelompok masing-masing 33 orang, sehingga jumlah total sampel berpasangan adalah 66.

4.2.4 Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode konsekutif, semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dipilih sampai jumlahnya sesuai dengan besar sampel yang telah ditentukan menurut rumus sampel.

4.3 Klasifikasi variabel dan Definisi Operasional Variabel

4.3.1 Klasifikasi variabel

Variabel yang akan diteliti terdiri dari:

1. Variabel bebas adalah kadar ferritin serum (*independent* variabel)
2. Variabel tergantung adalah skor NIHSS

3. Variabel *confounding* adalah variabel yang dianggap dapat mempengaruhi baik variabel bebas maupun variabel tergantung, terdiri dari hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia.

4.3.2 Definisi Operasional Variabel

1. Stroke iskemik adalah sindroma klinik akut dengan gejala berupa gangguan fungsi otak secara fokal atau global akibat gangguan suplai darah ke otak, yang dapat menimbulkan defisit neurologik fokal ringan sampai berat (bahkan kematian), menetap lebih dari 24 jam, akibat adanya oklusi pembuluh darah yang dapat disebabkan oleh trombosis/emboli atau hipoperfusi relatif (Ropper and Samuels, 2009).
Diagnosis stroke iskemik dibuat berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis, skor stroke gajah mada dan atau CT Scan kepala (Warlow *et al.*, 1996; Misbach, 1999)
2. Ferritin serum: suatu protein utama penyimpanan besi dalam sel. Besi bebas bersifat toksik untuk sel, karena besi bebas merupakan katalisis pembentukan radikal bebas dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui reaksi *Fenton*. Kadar ferritin normal 30-200 ng/mL untuk pria dan 15-150 ng/mL untuk wanita (Millan Monica, et al, 2007)
3. Hipertensi:
Jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg secara konsisten (Chobanian *et al.*, 2003)
4. Diabetes Melitus (DM):
Terdapat gejala klasik DM disertai dengan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl, atau gejala klasik DM disertai dengan gula darah puasa ≥ 126

mg/dl, atau kadar gula darah 2 jam postprandial ≥ 200 mg/dl (Perkeni, 2006)

5. Dislipidemia

Jika kadar kolesterol total > 200 mg/dl, dan/ kadar kolesterol HDL < 55 mg/dl pada laki-laki dan < 65 mg/dl pada wanita, LDL > 150 mg/dl, dan kadar trigliserida > 150 mg/dl (Adam, 2006)

6. NIHSS(*National Institute Stroke Scale*)

Suatu skala yang digunakan untuk menilai keparahan stroke, yang terdiri dari 15 pertanyaan tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapangan pandang, *facial palsy*, motorik, ataksia, sensori, bahasa, disatri, dan in atensi. (Broat,et al, 1989)

4.4 Bahan penelitian dan instrumen penelitian

4.4.1 Bahan yang diperlukan dalam penelitian

1. Sampel serum subyek penelitian
2. Kit atau reagen yang dipakai untuk pemeriksaan ferritin

4.4.2 Instrumen penelitian

1. Protokol penelitian
2. Kit /reagen yang dipakai untuk pemeriksaan Ferritin serum adalah Vidas

4.5 Tempat dan Waktu Penelitian

4.5.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di:

1. Ruang rawat inap Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUP DR M Djamil Padang untuk pengambilan sampel

2. Instalasi Laboratorium Sentral RSUP DR M Djamil Padang untuk pemeriksaan darah rutin, gula darah, profil lipid, dan ferritin serum

4.5.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan dalam waktu 4 (empat) bulan

4.6. Persyaratan etik penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, diminta terlebih dahulu persetujuan etik dari Panitia Etik Fakultas Kedokteran Unand Padang. Di dalam protokol penelitian dilampirkan informasi yang diberikan kepada subyek penelitian yang meliputi alasan penderita diikutsertakan dalam penelitian, subyek bebas menolak, tujuan penelitian, waktu yang diperlukan, imbalan yang didapat, pemberitahuan hasil penelitian, risiko penelitian dan manfaat langsung. Implikasi etik pada penelitian ini mengikuti ketentuan Deklarasi Helsinki (Oemijati *et al.*, 1987).

Pelaksanaan penelitian aturan sebagai berikut:

- a. Peneliti menjamin kerahasiaan dokumen yang berkaitan dengan data subyek
- b. Penelitian ini dilakukan dan diawasi oleh dokter yang berkompentensi
- c. Peneliti sangat menghormati kepentingan subyek dan juga mengutamakan kepentingan ilmiahnya
- d. Peneliti akan memberikan informasi yang akurat kepada pihak yang berkepentingan apabila diperlukan
- e. Segala akibat yang ditimbulkan pada pelaksanaan penelitian ini yang menyangkut tindakan intervensi terhadap pasien adalah menjadi tanggung jawab peneliti

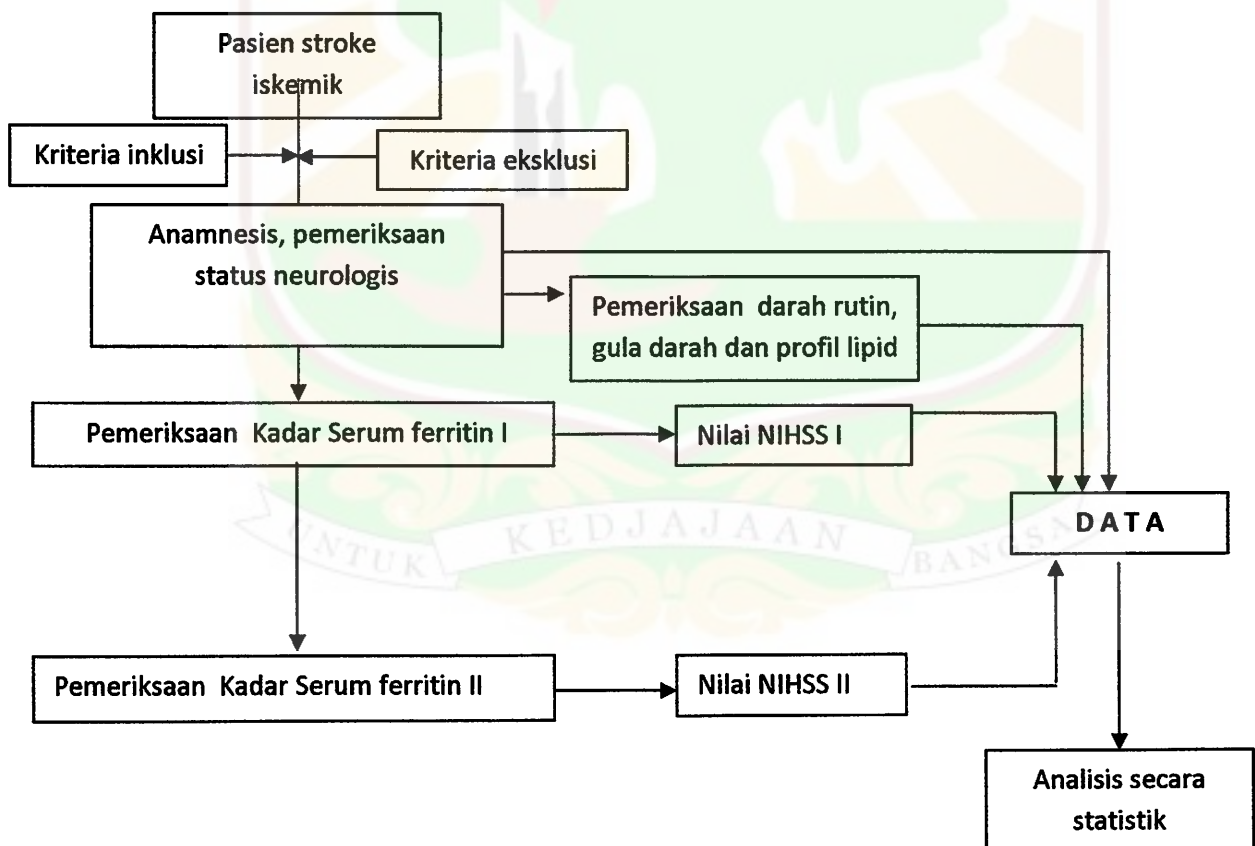
4.7 Prosedur penelitian dan pengumpulan data

1. Semua penderita stroke iskemik yang dirawat di ruang rawat inap Bgn/SMF Ilmu Penyakit Saraf yang memenuhi kriteria inklusi diidentifikasi sebagai calon subyek penelitian.
2. Kemudian terhadap subyek penelitian/keluarga yang mewakili, diberi penjelasan tentang tujuan penelitian. Setelah menyatakan setuju untuk ikut secara sukarela, subyek/yang mewakili diminta membaca dan memahami formulir *informed consent*. Setelah itu menandatangani.
3. Terhadap semua subyek penelitian dilakukan pencatatan identitas meliputi nama, nomor rekam medis, umur, jenis kelamin, tanggal dan jam masuk.
4. Setelah itu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik (termasuk tanda vital), pemeriksaan neurologis dan pemeriksaan EKG
5. Berikutnya dihitung skor stroke gajah mada untuk pasien ini dan dilakukan interpretasi terhadap Brain CT Scan bila ada.
6. Setelah itu diambil sampel darah vena subyek sebanyak 10 cc, terdiri dari 5 cc darah untuk pemeriksaan ferritin serum dan 5cc untuk pemeriksaan darah rutin, gula darah dan profil lipid dan langsung dikirim ke Instalasi Laboratorium Sentral RSUP DR. M Djamil Padang.
7. Data dari protokol penelitian dan hasil pemeriksaan yang didapat kemudian dipindahkan ke dalam komputer
8. Langkah terakhir adalah mendeskripsikan data dengan melakukan *coding*, setelah itu data siap untuk dianalisis.

4.8 Pengolahan dan analisis data

Analisis statistik dilakukan secara komputerisasi menggunakan SPSS versi 15.0 *for windows*. Pertama kali dilakukan analisis univariat untuk mendapat data tentang karakteristik subjek penelitian. Setelah itu dilakukan analisis bivariat dengan uji t perpasangan untuk mendapatkan hubungan antara variabel *independent* (kadar ferritin serum) dan variabel dependen (tingkat keparahan stroke= NIHSS), kemudian dilakukan analisis multivariat untuk melihat pengaruh faktor *coufounding* terhadap variabel *dependent* dan *independent*.

4.9 Kerangka Operasional Penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN

Terdapat 146 pasien stroke yang dirawat di Bangsal Saraf pada periode September s/d Desember 2013, didapatkan 44 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 44 orang tersebut 4 orang dikeluarkan karena satu orang meninggal, tiga lainnya hanya dilakukan satu kali pemeriksaan. Masing-masing pasien ini dilakukan dua kali pemeriksaan kadar ferritin serum dan penilaian tingkat keparahan NIHSS, yaitu pada fase akut(hari ke-3onset) dan setelah fase akut (hari ke-7onset), sehingga total data yang akan diolah adalah 80 data.

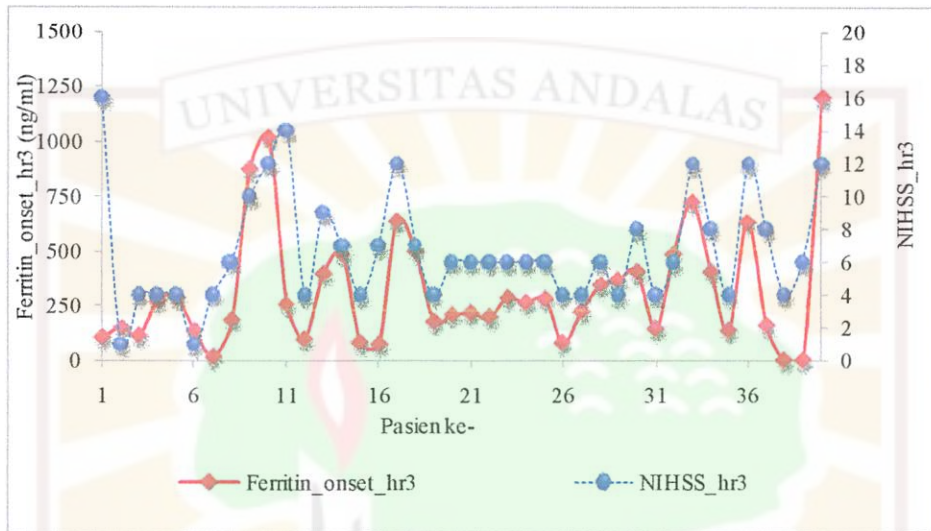
5.1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik dasar pasien pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Usia rerata dari 40 subjek adalah $60,50 \pm 10,478$ dengan rentang usia 35-96 tahun. Jenis kelamin perempuan sebanyak 21orang(52,5%) dan laki-laki 19 orang(47,5%). Hipertensi terdapat pada 36 orang (90%), diabetes melitus 9 orang(22,5%) dan hiperkolesterolemia 20 orang(50%). Kadar gula darah puasa dengan rerata $103,695 \pm 47,828$ mg/dl. Kolesterol dengan rerata $199,225 \pm 48,413$ mg/dl, HDL $41,83 \pm 10,558$ mg/dl, LDL $135,285 \pm 42,839$ mg/dl. Trigliserida $111,675 \pm 31,647$ mg/dl.

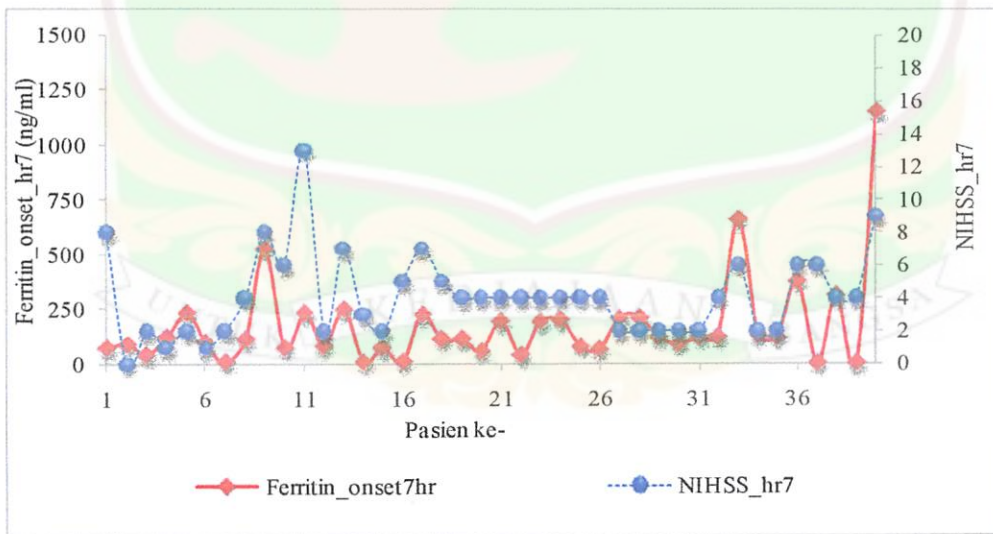
Tabel 5.1 Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Frekuensi
Jenis Kelamin pria,n, %	19,(47,5%)
Wanita,n, %	21(52,5%)
Umur,tahun,mean \pm SD	$60,5 \pm 10,478$
Hipertensi,n, (%)	36(90%)
Diabetes Melitus, n, (%)	9(22,5%)
Hiperkolesterolemia, n, (%)	20(50%)

Deskriptif pola hubungan kadar ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut (hari ke-3 onset), dan pola hubungan kadar ferritin serum setelah fase akut (hari ke-7 onset) dengan skor NIHSS setelah fase akut, terlihat kecenderungan pola yang mirip. (Gambar 5.1,Gambar 5.2).



Gambar 5.1 Kadar ferritin serum dan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut



Gambar 5.2 Kadar ferritin serum dan skor NIHSS pasien stroke iskemik setelah fase akut

5.2 Perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik

Kadar ferritin yang diperiksa pada penelitian ini adalah kadar ferritin serum. Sebelum dilakukan uji beda kadar ferritin pada fase akut dan setelah fase akut, dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu. Uji normalitas dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* dan menunjukkan bahwa kadar ferritin serum dan skor NIHSS tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Berdasarkan hal tersebut dilakukan proses transformasi data dengan fungsi akar kuadrat.

Hasil analisis memperlihatkan bahwa ada data yang terdeteksi sebagai outlier yang harus dieliminasi, sehingga data yang digunakan untuk analisis normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* berikutnya adalah 37 pasien. Hasil ini memperlihatkan bahwa data untuk ferritin serum fase akut dan setelah fase akut tersebar secara normal, masing-masingnya (signifikansi dengan $p= 0,375$ dan $0,294$)

Berdasarkan hasil ini, maka uji t berpasangan dapat dilakukan terhadap kadar ferritin serum fase akut dan setelah fase akut, dan didapatkan perbedaan yang bermakna rerata kadar ferritin fase akut dan setelah fase akut dengan signifikansi $p<0.001$, CI 95%: 3,317-6,866 (Tabel 5.2)

Tabel 5.2 Analisis bivariat perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik

Variabel	n	Mean \pm SD	CI 95%	P
Kadar ferritin onset hr ke- 3	37	265,133 \pm 35,070 ng/ml	3,317-6,866	<0,001
Kadar ferritin onset hr ke- 7	37	125,236 \pm 18,258ng/ml		

5.3. Analisis bivariat perbedaan tingkat keparahan fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik

Data untuk skor NIHSS dengan uji normalitas setelah eliminasi data outlier masih didapatkan nilai $p<0,05$ sehingga digunakan uji *Wlicoxon*. Rerata skor NIHSS

fase akut dengan uji *Wilcoxon* pada 37 pasien stroke iskemik adalah $6,211 \pm 0,366$, sedangkan setelah fase akut $3,60 \pm 0,318$. Berdasarkan uji *Wilcoxon Signed RankesTest* didapatkan 33 pasien dengan penurunan skor NIHSS setelah fase akut, tidak ada skor NIHSS yang bertambah, dan 4 orang dengan skor NIHSS yang menetap ($p < 0,001$). (Tabel 5.3)

Tabel 5.3 Analisis bivariat perbedaan tingkat keparahan fase akut dan setelah fase akut stroke iskemik

	N	Mean	Z	P
Skor NIHSS onset hr ke 3	37	$6,211 \pm 0,366$	-5,036	<0,001
Skor NIHSS onset hr ke 7	37	$3,60 \pm 0,318$		

5.4 Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik

Kadar ferritin serum fase akut stroke dengan rerata 209,919 ng/ml memiliki skor NIHSS ringan, yaitu pada 27 pasien (73%) dan pada rerata kadar ferritin 446,371 ng/ml dengan skor NIHSS sedang didapatkan pada 10 orang pasien (27%). Pada uji korelasi *Spearman* diperoleh nilai signifikansi $p < 0,001$ dan koefisien korelasi 0,549, yang menunjukkan terdapatnya korelasi sedang antara kadar ferritin fase akut dengan Skor NIHSS fase akut. (Tabel 5.4)

Tabel 5.4 Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik

	NIHSS hari ke-3	n	Mean	±SD	CI 95%
Tran-Ferritin serum hari ke-3	ringan=<7	27	209,919 ng/ml	19,294	-10,535--2,742
	sedang=8-15	10	446,371 ng/ml	48,806	

$p < 0,001$, $r = 0,549$

5.5 Korelasi antara kadar ferritin serum setelah fase akut dengan skor NIHSS setelah fase akut stroke iskemik

Setelah fase akut, kadar ferritin serum 116,575 ng/ml memiliki skor NIHSS ringan yaitu pada 34 pasien (92%) dan rerata kadar ferritin serum 245,088 ng/ml dengan skor NIHSS sedang didapatkan pada 3 orang pasien (8%). Pada uji korelasi *Spearman* diperoleh nilai signifikansi $p=0,058$ dan koefisien korelasi 0,243.

(Tabel 5.5)

Tabel 5.5 Korelasi antara kadar ferritin serum setelah fase akut dengan skor NIHSS setelah fase akut stroke iskemik

	NIHSS hari ke-7	n	Mean	±SD	CI 95%
Tran-Ferritin serum hari ke-7	ringan=<7	34	116,575	14,893	--9,887 - 0,1713
	sedang=8-15	3	245,088	50,377	

$p=0,058, r=0,243$

5.6 Analisis multivariat

Pada penelitian ini terdapat variabel yang diduga berhubungan dengan tingkat keparahan stroke (variabel dependen), yaitu kadar ferritin serum, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia. Kadar ferritin serum merupakan variabel independen, sedangkan hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia merupakan variabel yang diduga sebagai variabel *counfounding*. Untuk menilai hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen, dengan mengontrol beberapa variabel *counfounding*, maka dilakukan analisis multivariat dengan regresi linier.

Tabel 5.6 memperlihatkan hasil analisis bivariat dengan *analisis Pearson* antara variabel-variabel *counfounding* dengan skor NIHSS. Kandidat variabel

counfounding yang akan diikutkan dalam model analisis multivariat adalah yang memiliki nilai $p < 0,250$. Dari tabel dibawah terlihat variabel diabetes mellitus, dan kadar ferritin serum yang memiliki nilai $p < 0,250$. Dengan demikian hanya variabel diabetes mellitus dan kadar ferritin serum fase akut yang akan masuk ke dalam analisis multivariat regresi linier.

Tabel 5.6 Analisis bivariat korelasi hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik

	NIHSS hari ke-3
Hipertensi	r = -0,02 p = 0,990
Diabetes Mellitus	r = -0,259 p = 0,122
Hiperkolesterolemia	r = 0,001 p = 0,994
HDL	-
LDL	r = 0,073 p = 0,609
Trigliseridemia	r = -0,062 p = 0,716
Kadar Ferritin serum	r = 0,522 p = 0,001

Hasil analisis regresi linier didapatkan persamaan $y = 1,623 + 0,053$ (ferritin serum). Dari uji *anova* didapatkan nilai $p < 0,05$, sehingga persamaan ini layak digunakan, walaupun ferritin hanya dapat menjelaskan sebesar 25,2% tingkat keparahan stroke pada fase akut, sisanya disebabkan oleh variabel yang tidak diteliti. (Tabel 5.7)

Tabel 5.7 Analisis multivariat regresi linier antara hipertensi, diabetes mellitus, ferritin serum dengan skor NIHSS pada fase akut stroke iskemik

Langkah	Variabel	Koefisien	Koefisien Korelasi (r)	p
Langkah1	DM	-0,075	-0,052	0,748
	Ferritin hari ke-3	0,051	0,501	0,004
	Konstanta	1,868		0,026
Langkah2	Ferritin hari ke-3	0,053	0,522	0,001
	Konstanta	1,623		<0,001

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 subjek stroke iskemik yang dilakukan dua kali pemeriksaan kadar ferritin serum dan skor NIHSS yaitu pada fase akut stroke (hari ke-3 onset) dan setelah fase akut hari ke-7 onset).

6.1 Gambaran karakteristik subyek penelitian

Pada penelitian ini didapatkan usia rerata subjek adalah $60,5 \pm 10,48$ tahun dengan rentang antara 35 tahun sampai dengan 96 tahun. Karakteristik usia pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya oleh Ustundag, dimana pada penelitian dengan jumlah sampel 92 pasien didapatkan rentang usia $65,59 \pm 11,00$ (Ustundag *et al* 2010). Ermoglu *et al*(2002), mendapatkan usia rerata pada 51 pasien $63,1 \pm 9,8$ tahun dengan rentang usia 36-77 tahun.

Jumlah wanita pada penelitian ini lebih banyak yaitu 21 subjek (52,5 %). Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ustundag *et al* mendapatkan wanita lebih banyak 51 orang dari 92 pasien stroke iskemik. (Ustundag,2010). Erdemoglu, *et al* mendapatkan 30 wanita dan 21 orang pria. Davalos *et al*, mendapatkan hal yang sama yaitu jumlah subjek wanita lebih banyak sebesar 20 pasien (59 %) (Davalos *et al* 1998). Sementara penelitian M.Milan(2008) mendapatkan dari 134 pasien stroke iskemik, lebih banyak pria (68,9 % dengan *outcome* yang baik dan 63% dengan *outcome* yang jelek)

Diabetes didapatkan pada penelitian ini sebanyak 8 orang (20%), hipertensi 36 orang (90%), hiperkolesterolemia 20 orang (50%). Penelitian Ustundag (2010) dari 92 pasien stroke iskemik, diabetes melitus didapatkan 26 orang (28,3%),

hipertensi 62 (67,4%). Penelitian Davalos mendapatkan diabetes melitus pada 9 orang (26%) hipertensi pada 16 orang (47%), atrial fibrilasi pada pasien (35%).

6.2 Perbedaan kadar ferritin serum pada fase akut dan setelah fase akut

Tingginya konsentrasi serum ferritin, dapat digunakan untuk membantu dalam mengestimasi tingkat keparahan dan prognosis setelah stroke akut. Tingginya ferritin serum, sebagai indeks dari peningkatan penyimpanan zat besi seluler, berhubungan dengan tingginya stres oksidatif dan besarnya kerusakan jaringan otak, edema serebral, dan buruknya *outcome* setelah stroke. (M.Millan,2008)

Pada penelitian ini setelah dilakukan transformasi data dan eliminasi data outlier didapatkan 37 pasien yang akan diuji statistik. Pada penelitian ini rerata kadar ferritin serum meningkat pada fase akut (265,133 ng/ml) dibanding setelah fase akut (125,236 ng/ml) dengan signifikansi $p < 0,001$. Hasil ini lebih tinggi dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Erdemoglu et al (2010), yang mendapatkan rerata kadar ferritin serum pada pasien stroke iskemik $253,5 \pm 26,6$ ng/ml. Dikatakan juga dalam literatur (Davalos) serum ferritin akan meningkat setelah 24 jam onset, maksimum meningkat dalam serum dan *liquor cerebrospinal* setelah 96 jam.

Tingkat keparahan stroke setelah fase akut didapatkan lebih ringan dibanding fase akut. Skor NIHSS pasien stroke skemik fase akut pada penelitian ini didapatkan rerata $6,211 \pm 0,366$ dan setelah fase akut didapatkan rerata $3,60 \pm 0,318$. Secara statistik perbedaan skor NIHSS fase akut dan lewat fase akut bermakna ($p < 0,001$). Skor NIHSS < 7 didapatkan pada 27 orang, skor NIHSS 8-15 pada 10 orang, dan tidak didapatkan pada penelitian ini pasien dengan skor

NIHSS >15. Penelitian Ustundag (2010) mendapatkan skor NIHSS ringan 1-7: 37 orang, NIHSS sedang 8-15 : 27 orang, dan NIHSS berat >15:24 orang

6.3 Korelasi antara kadar ferritin serum fase akut dengan skor NIHSS fase akut dan korelasi antara kadar ferritin serum setelah fase akut dengan skor NIHSS setelah fase akut

Pada penelitian ini pasien stroke fase akut dengan tingkat keparahan stroke yang lebih berat mempunyai kadar ferritin serum yang tinggi dan berhubungan dengan beratnya stroke ($p < 0,001$, $r = 0,549$) dan setelah fase akut kadar ferritin serum menurun dengan skor NIHSS juga menurun, namun secara statistik tidak bermakna ($p = 0,058$, $r = 0,243$). Penelitian M.Milan (2008) ferritin serum berkorelasi dengan skor NIHSS dan volume infark ($r = 0,489$; $p < 0,001$). Ustundag (2010) mendapatkan pada pasien stroke iskemik, dimana kadar ferritin serum yang lebih tinggi dibanding pasien yang selamat ($134,3 \pm 80,4$ ng/ml vs $192,8 \pm 106,0$ ng/ml), namun secara statistik tidak berhubungan dengan beratnya stroke ($p = 0,228$). Erdemoglu (2002) mendapatkan peningkatan ferritin serum berkorelasi dengan beratnya stroke yang dinilai dengan *Canadian Stroke Scale* dan ukuran lesi ($p < 0,001$)

6.4. Analisis multivariat korelasi antara kadar ferritin serum dan faktor risiko stroke dengan NIHSS

Pada penelitian ini dilakukan uji bivariat antara faktor risiko yang dianggap sebagai faktor *confounding* terhadap ferritin serum dan skor NIHSS, didapatkan korelasi hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia dengan ferritin tidak bermakna. korelasi diabetes melitus dan ferritin serum dengan NIHSS yang bermakna,

sehingga ferritin serum dan diabetes melitus yang akan dimasukkan ke analisis multivariat.

Setelah dilakukan analisis regresi linier didapatkan persamaan $y = 1,623 + 0,053$ (ferritin serum), dan ferritin serum ini dapat menjelaskan sebesar 25,2% tingkat keparahan stroke pada fase akut, sisanya disebabkan oleh variabel yang tidak diteliti dalam penelitian ini. Penelitian yang dilakukan M.Milan (2008) mendapatkan kadar ferritin serum signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes melitus ($p=0,041$). Penelitian yang dilakukan oleh E.Mohammed (2007) mendapatkan dalam penelitiannya rerata serum ferritin ($\pm SD$) pada pasien stroke dengan hipertensi signifikan lebih tinggi dibanding pasien dengan normotensi ($346 \pm 177,2$ ng/ml vs $196 \pm 78,7$ ng/ml) ($p < 0,005$). Didapatkan juga korelasi positif yang signifikan kadar ferritin serum dengan hipertensi ($r=0,52$, $p < 0,001$). Hubungan antara serum ferritin dengan dislipidemia, dimana ferritin serum pada pasien stroke dengan kadar kolesterol lebih tinggi, signifikan dibanding dengan kolesterol normal ($372 \pm 18,4$ ng/ml vs $215 \pm 99,4$ ng/ml) ($p < 0,05$), juga serum ferritin lebih tinggi pada pasien stroke dengan trigliserida yang tinggi (427.7 ± 157 ng/ml vs $231,7 \pm 130$ ng/ml) ($p < 0,001$).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Terdapat peningkatan kadar ferritin serum pada stroke iskemik fase akut
2. Terdapat penurunan tingkat keparahan stroke setelah fase akut
3. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke iskemik fase akut
4. Terdapat hubungan yang bermakna antara diabetes melitus, dan ferritin serum terhadap tingkat keparahan stroke iskemik

7.2. Saran

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, pertama dari penelitian ini didapatkan bahwa ferritin serum mempengaruhi skor NIHSS sebesar 25,2%, variabel lain yang mungkin mempengaruhi tingkat keparahan stroke tidak diteliti ini seperti ukuran infark. Beberapa penelitian mendapatkan ferritin serum lebih tinggi pada pasien dengan ukuran infark yang luas dan berkorelasi dengan defisit neurologi. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk meneliti hubungan tingkat keparahan stroke dengan kadar ferritin serum dan ukuran infark dan sub tipe stroke.

Kedua, diantara faktor *confounding* pada penelitian ini, yang mempengaruhi tingkat keparahan stroke adalah diabetes melitus, sehingga pada penelitian selanjutnya dapat diteliti hubungan dengan faktor risiko stroke yang lain seperti usia, kebiasaan merokok.

Daftar Pustaka

- Acker Till and Acker Helmut. 2004. Cellular Oxygen sensing need in CNS function: physiological and pathological implications. Review. The Journal of Experimental Biology 207. Published by The Company of Biologists ; 3171-3188
- Armengou A, Davalos A, Fernandez-Real Jose Manual, Castillo Jose. 1998. Serum Ferritin Concentration Are Not Modified in the Acute Phase of Ischemic Stroke. Stroke ;29:258-260
- Benacor, Corinne, Hirt Lorenz. Inflamasi and Stroke. 2009. Continuous medical Education. Cardiovascular Medizin; 12 (5): 143-150
- Bilic I, Dzamonja G, Lusic I, Matijaca M, Caljkusic K, 2009. Risk Factors and Outcome Differences between Ischemic and Hemorrhage Stroke, Original Scientific Paper, Acta Clin Croat; 48: 399-403
- Breton RR, Rodriguez Julio Cesar Garcia. 2012. Excitotoxicity and Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke. Acute ischemic Stroke, in tech open book. ISBN: 978-953-307-983-7
- Brott Thomas and Bogousslavsky Julien. 2000. Treatment of Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine, September 7 ;710-722
- Chen Shang-Der, Yang Ding-I, Lin Tsu-Kung, et al, 2011. Role of Oxidative Stress, Apoptosis, PGC-1 α and Mitochondrial Biogenesis in Cerebral Ischemia, Int J Mol. Sci;12 7199-7215; doi :10.3390/ijms1207199
- Chepelev NL, Wiliamson WG. 2011, Regulation of iron pathways in response to hypoxia. Review article. Elsevier. Free Radical & Medicine 50; 645-666
- Cherubini Antonio, Polidori Cristina, Benedetti Claudia, Ercolani Sara, Senin Umberto, Mecocci Patrizia. 2000. Association Between Ischemic Stroke and Increased Oxidative Stress. Institute of Gerontology and Geriatrics, Perugia University Medical School, Perugia, Italy
- Christensen H, Boysen G, Johannesen HH, Christensen E, Bendtzen K. 2002, Deteriorating ischaemic stroke. Cytokines, soluble cytokine receptors, ferritin, systemic blood pressure, body temperature, blood glucose, diabetes, stroke severity, and CT infarction-volume as predictors of deteriorating ischaemic stroke. Elsevier. J Neurol Sci; 201:1-7
- Davalos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez-Real JM, Armengou A, Cacabelos P, Rama R. 2000, Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction. *Neurology*;54:1568 -1574.

- Davalos A, Fernandez-Real JM, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, Genis D. 1994, Iron-related damage in acute ischemic stroke. *Stroke*;25:1543–1546.
- Ding Hui, et al. 2011, Hepcidin is involved in Iron regulation in the ischemic Brain. Laboratory of molecular iron metabolism, Shijia Zhuang, Cina. Plos one. September vol 6 issue 9. 1-10
- Dirnagl U, et al. :pathobiology of Ischemic stroke: an integrated view. *Trend Neurosci* 22:391-397,1999
- Dugan Laura L and Kim-Han JS. 2006, Hypoxic-Ischemic Brain Injury and oxidative Stress in Siegel George J, et al. *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular and Medical Aspects*, Seventh Edition. Elsevier :559-571
- EMRE U, ERGUN Ufuk Unal Aysun, et al. 2007, The Role Of Acute Phase Reactants In Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, Volume 24, Number 1, Page(s) 064-069
- Endres Matthias, Dirnagl Ulrich, and Moskowitz M A. 2009, The ischemic cascade and mediators of ischemic injury. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 92(3 rd series) Stroke, Part.M Fisher, editor: Elsevier BV;32-41
- Erdemoglu AK, Ozbakir S. 2002, Serum ferritin levels and early prognosis of stroke. *Eur J Neurol*;9:633– 637
- Francis K, van Beek J Canova, et al 2003: Innate immunity and brain inflammation :The key of complement. *Expert Rev Mol Med* 2003:1-19
- Feuerstein GZ, Wang X, Barone FC. The role of cytokines in the neuropathology Gastrointest. Liver Physiol. 296, G55–G65 doi:10.1016/s01662236(99)01401-0).
- Gennarelli TA. 1997. The pathobiology of traumatic brain injury. *The Neuroscientist* 3:73-81
- Gilgun-Sherki Yossi, Rosenbaum Ziv, Melamed Eldad, and Offen Daniel. 2002, Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury: Current State. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Pharmacol Rev* ;54: 271-284
- Harold P. Adams. 2011, Clinical Scales to Assess Patients with Stroke in Mohr J P, Wolf PA, Grotta J C, Moskowitz M A, Mayberg M R, Von Kummer R. *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Fifth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia; 307-334
- Harukuni Izumi and Bhardwaj Anish. 2006, Mechanisms of Brain Injury after Global Cerebral Ischemia. Elsevier Saunders. *Neurol Clin* 24;1-21
- Hasan ZN, Hussein MQ, Haji GF, 2011. Hypertension as a Risk Factor: Is it Different in Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction Comparative Cross-

Sectional Study?, SAGE- Hindawi Access to Research International Journal of Hypertension Volume 2011, article ID 701029, 5 pages doi: 10.4061/2011/701029

Henle ES and Linnt Stuart. 1997, Formation, Prevention, and Repair DNA damage by iron/Hydrogen Peroxide. Minireview. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. The Journal of Biological Chemistry, Vol 272, No 31, ;pp19095-19098

Jurcau Anamaria. 2008, Acute cerebral ischemia and oxidative stress. Romanian Journal of Neurology-Volume VII,No 2;45-56

Kehrer JP (2000) The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. Toxicology 149(1):43–50

Kell Douglas B. 2010, Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. REVIEW ARTICLE. Arch Toxicol:84:825–889

Lakhan Shaheen E, Kirchgesser Annette and Hofer Magdalena. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. 2009, Journal of Translational Medicine; 7:97

Li Yang V and Zhang John H. 2012, Metal Ion in Stroke Pathophysiology. Springer Science+ Business Media New York; 1-12

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868–874)

LU Kai-lin, Yuan Xiodong, Wang Xioaling. 2007, Correlation of Serum Ferritin and Homocysteine Levels in Patients with Acute Cerebral Infarction. Chinese Journal of Trombosis and Hemostasis;05-007

Lundgren Johan, Zhang Hui, Agardh CD, Smith ML, Evans PJ, Halliwell Bary and Siesjo Bo K. 1991, Acidosis-Induced ischemic Brain Damage: Are Free Radicals Involved? J Cereb Blood Flow Metab, Vol 11. No 4;587-596

Magdy H. Selim , Rajiv R. Ratan. 2004, The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. *Ageing Research Reviews . Elsevier. 3;345–353*

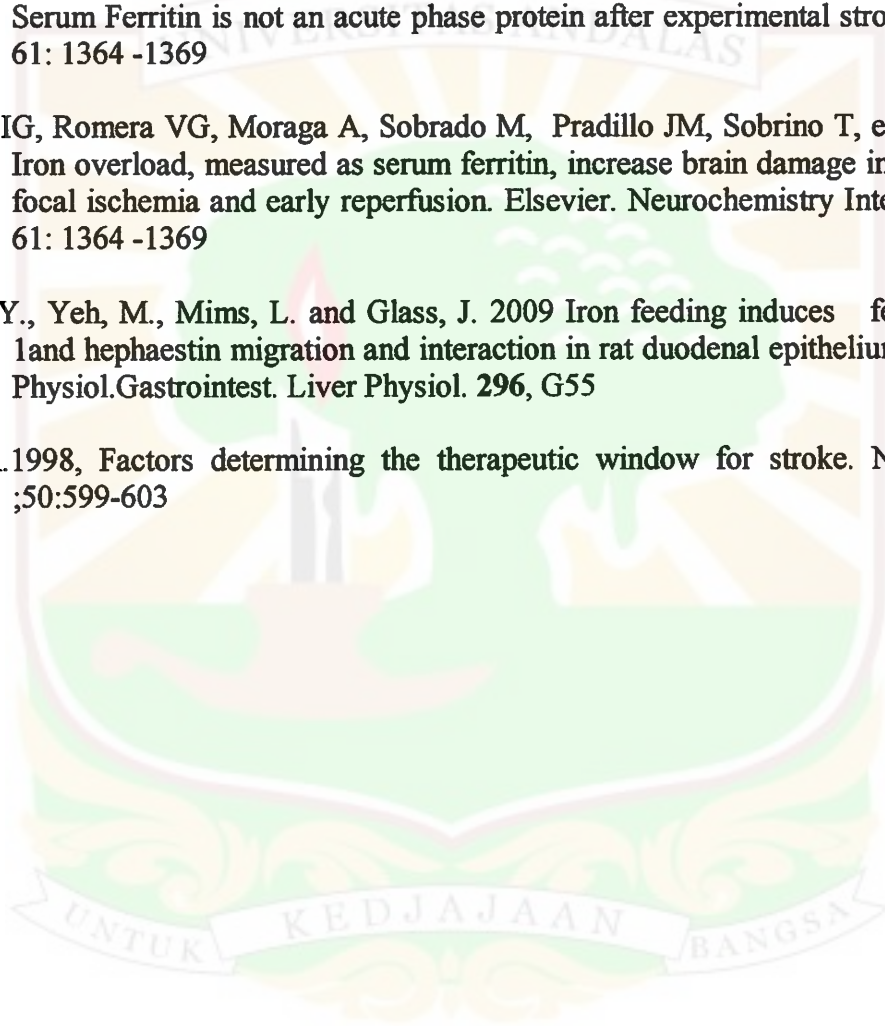
Manuel Munoz, Garcia-Erce JA, Remacha AF. 2011, Disorder of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. J Clin Pathol ;64:281-286

Mehta Shyamal H, Webb Clinton R, Ergul Adviyee, Tawak Amany, and Dorrance Anne M. 2004, Neuroprotection by tempol in a model of iron-induced oxidative stress in acute ischemic stroke. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286: R 283-R 288

- Mehta Shyamal, Webb R Clinton, and Dorrance Anne M.2002, The Pathofisiology of Ischemic Stroke: A Nreuronal and Vascular Perspective. *J Med Sci*;22(2): 53-62
- Millan M, Sobrino T, Castellanos M, Nombela F, Arenillas JF, Riva E, Cristobo I, García MM, Vivancos J, Serena J, Moro MA, Castillo J, Dávalos A. 2007, Increased Body Iron Stores Are Associated With Poor Outcome After thrombolytic treatment in acute stroke. *Stroke* , 38:90-95
- Millan M, Sobrino T, Castellanos M, Nombela F, Arenillas JF, Riva E, Cristobo I, García MM, Vivancos J, Serena J, Moro MA, Castillo J, Dávalos A. 2008, Biological signatures of brain damage associated with high serum ferritin levels in patients with acute ischemic stroke and trombolytic treatment. *Journal Disease markers*; 181-188
- Millerot E, Prigent-Tessier Anne S, Bertrand NM, Faure Philippe J-C, et al.2005, Serum ferritin in Stroke: a marker of increased body iron stores or stroke severity? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 25, 1386-1393
- Misbach Jusuf. 2011, Stroke aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Editor; Soertidewi L, Jannis Jofizal. *Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. Penerbit; Badan Penerbit FKUI; Jakarta: 301-316
- Mitchells SV, Ralph LC.2010, *Epidemiology of Stroke in Lewis PR, Timothy AP, Merritts Neurology, Twelfth edition, Lippincott w &w, Philadelphia: 250-*
- Moss Torben, Nielsen TR, S Tina and Morgan Evan H. Iron trafficking in the brain. Mini Review. *Journal of Neurochemistry*, 2007,103, 1730- 1740
of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation*.1998;5(3-4):143-59.
- Orino Kouichi, Lehman Lori, Tsuji Yoshiaki, Ayaki Hitoshi, Torti Suzy V, and Torti FM.2001, Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem. J* ; 357, 241-247
- Pacher Pa'L, Beckman J S, and Liaudet L.2007, Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev*;87: 315-424
- Palmer Charles , Roberts RL, Bero Christopher. 1994, Deferoxamine Posttreatment Reduces ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Stroke* ,25: 1039-1045
- Papanikolaou G, Pantopoulus K. Iron metabolism and toxicity. 2005, Review. Elseiver. *Toxicology and Applied Pharmacology* 202; 199-211
- Paul ST. 2000, High Iron Levels Linked to More Stroke Damage. *American Academy of Neurology*. April 24
- Ponka, P., Beaumont, C. and Richardson, D. R. (1998) Function and regulation of transferin and ferritin, *Semin, Haematol*, 35, 35-54
- Prosek Josef. 2007, Fenton chemistry in biology and medicine. *Pure Appl. Chem.*, Vol 79, No.12; pp 2325-2338

- Rouault Tracey A and Cooperman Sharon. Brain Iron Metabolism. Semin Pediatr Neurol 13, Elseiver; 2006 :142-148
- Sadrzadeh SMH, and Saffari Yasi.2004, Iron and Brain Disorders. Pathology Patterns Review. Am J Clin Pathol;121 (Suppl 1): S64-S70
- Sagardia M et al, 2008. The atherosclerotic plaque, PRHSJ vol 27 No 3 September; 241-246
- Salter K, Jutai J, Zettler L, Moses M, Clure A, Foley N, Teasel R. 2010, Outcome measures in Stroke Rehabilitation. www.ebrsr.com. August;1-126
- Sankiewicz JM and Brass Steven D. Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly? Lippincott William & Wilkins. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2009, 12:22-29
- Selim MH, Ratan RR. 2004, The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke. Ageing research review. Elsevier. Ireland. 3;345-353
- Simionescu M, Sima A V, 2012. Morfology of Atherosclerotic Lesions, in G Wick and C Grundiman (eds), Inflammation and atherosclerosis. DOI 10.1007/978-3-7091-0338-8-2, Springer- Verlag/Wien
- T Carbonell, R Rama.2007, Iron, Oxidative Stress and Early Neurological Deterioration in Ischemic Stroke .Current Medicinal Chemistry, Volume 14, Number 8, April, pp. 857-874(18)
- U Dirnagl, et al, 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trend Neurosci*.
- Ustundag M. Orak M, Guloclu C, Ozturk E, Tamam Y, Kale E. 2010, The role of serum ferritin, Pro brain natriuritic peptide and homocysteine levels in determining ischemic stroke sub type, severity, and mortality. Hongkong Journal of emergency medicine; 17: 13-21
- Van der A D L, Gobbeeg DE, Roest M, Marx JJ.M, Voorbij HA, and van der Schouw YT.2005, Serum Ferritin Is a Risk Factor for Stroke in Postmenopausal Women. *Stroke* ;36: (8) :1637-1641
- Wagner KR, Sharp FR, Ardizzone TD, Lu Aigang, and Clark J F. 2003, Heme and Iron Metabolism: Role in Cerebral Hemorrhage. Review Article, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolisms. Published by Lippincott William & Wilkin, Inc., Baltimore; 23:629-652
- Wang Jian and Pantopoulos Kostas. 2011, Regulation of cellular iron metabolism. Review article. Biochem J;434, 385-381
- Warner David S, Sheng Huaxin and Batinic-Haberle Ines. 2004, Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. The journal of Experimental Biology; 207, 3221-3231

- Wolf PA, Kannel WB.2011, Epidemiology of Stroke in J P Mohr et al, Pathophysiology, Diagnosis, and Management, fifth edition, Elsevier, Philadelphia: 198-218
- Won Seok Joon, Kim Doo Yeon and Gwag Byoung Joo.2002, Review. Cellular and Molecular pathway of ischemic neuronal Death. Journal of Biochemistry and Molecular Biology, Vol 35, No 1, January, pp67-86
- Yang Welmin, Kong Fanyl, Liu Ming, Hao Zilong. 2011, Systemic review of risk factors for progressive ischemic stroke. Neural Regen Res;6(5): 364-352
- Yebeles IG, Romera VG, Moraga A, Sobrado M, Pradillo JM, Sobrino T, et al.2011 Serum Ferritin is not an acute phase protein after experimental stroke. Brain 61: 1364 -1369
- Yebeles IG, Romera VG, Moraga A, Sobrado M, Pradillo JM, Sobrino T, et al.2012, Iron overload, measured as serum ferritin, increase brain damage induced by focal ischemia and early reperfusion. Elsevier. Neurochemistry International 61: 1364 -1369
- Yeh, K. Y., Yeh, M., Mims, L. and Glass, J. 2009 Iron feeding induces ferroportin and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium. Am. J. Physiol.Gastrointest. Liver Physiol. 296, G55
- Zivin JA.1998, Factors determining the therapeutic window for stroke. Neurology ;50:599-603



Lampiran 1

LEMBARAN INFORMASI PENELITIAN

Saya yang bernama di bawah ini :

Nama : dr. Andalassari

Pekerjaan : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

Alamat Kerja : Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Unand/ RS. DR. M. Djamil Padang, Jl. Perintis Kemerdekaan

Nomor telepon (jam kerja) : 081363440137

Saya akan melakukan penelitian dengan judul :

Hubungan Kadar Ferritin Serum Dengan Tingkat Keparahan Stroke Iskemik Akut

Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan PPDS Ilmu Penyakit Saraf.

Formulir ini memberikan informasi bagi bapak/ibu mengenai manfaat dan risiko dalam penelitian ini. Jika bapak/ibu memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, maka kami akan meminta izin dari bapak/ibu agar kami dapat mempublikasikan informasi kesehatan bapak/ibu selama dan setelah penelitian ini berlangsung. Dokter peneliti dan tim peneliti lainnya akan menjawab pertanyaan bapak/ibu tentang formulir persetujuan dan penelitian ini.

Kami mempersilakan bapak/ibu membaca formulir ini dengan seksama, dan menanyakan mengenai informasi yang tersedia atau kata-kata yang tidak jelas. Bapak/ibu dapat menolak berpartisipasi dalam penelitian ini atau mundur dari penelitian ini kapan pun. Jika bapak/ibu mempertimbangkan untuk ikut berpartisipasi dalam penelitian ini, maka sebaiknya bapak/ibu melanjutkan partisipasi sampai penelitian ini selesai. Namun demikian, partisipasi bapak/ibu bersifat sukarela dan bapak/ibu dapat berhenti dengan alasan apapun.

Latar Belakang Penelitian

Stroke merupakan masalah kesehatan yang utama dan penyebab kematian kedua terbanyak setelah penyakit jantung di dunia. Stroke juga merupakan penyebab utama gangguan fungsional, dimana pasien yang masih bertahan hidup akan mengalami cacat permanen, dan stroke akan mengubah kehidupan penderita, dimana tidak hanya mempengaruhi penderitanya,

namun juga keluarga serta menjadi masalah utama bagi sistem pelayanan kesehatan dan kependudukan.

Pada penelitian sebelumnya diketahui terdapatnya berbagai faktor yang berperan dalam menentukan kesembuhan penderita stroke, seperti kadar ferritin. Ferritin merupakan protein penting dalam metabolisme zat besi dalam tubuh. Peningkatan kadar ferritin serum yang terjadi akibat gangguan otak akut seperti stroke dan hubungannya dengan tingkat keparahan stroke masih terdapat kontroversi. Berdasarkan hal ini, penulis bermaksud melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar ferritin serum darah dengan tingkat keparahan stroke akut.

Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara kadar ferritin serum darah dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut

Manfaat Penelitian

Ferritin merupakan suatu protein penyimpan besi yang terlibat pada proses kerusakan otak selama stroke akut. Penentuan kadar ferritin serum yang terlibat pada pasien stroke akut dapat dipertimbangkan untuk memberikan obat-obatan yang dapat menekan proses stress oksidatif sehingga produksi ferritin tidak meningkat, dan selanjutnya dapat mengurangi tingkat keparahan pasien stroke iskemik

Subjek penelitian

Jumlah subjek yang diikuti dalam penelitian ini adalah 37 orang yang akan dilakukan dua kali pemeriksaan kadar ferritin serum dan pengukuran skor NIHSS pada penderita stroke iskemik yang dirawat di bangsal Ilmu Penyakit saraf RSUP. DR. M. Djamil Padang yaitu pada hari ke-3 onset dan hari ke-7 onset.

Jangka waktu penelitian

Penelitian ini akan dimulai setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian RS. DR. M. Djamil Padang sampai dengan jumlah sampel penelitian terpenuhi.

Tanggung jawab subjek

Jika Bapak/ibu memenuhi persyaratan dan ingin berpartisipasi dalam penelitian ini, maka bapak/ibu harus menyetujui untuk dilakukan pemeriksaan seperti yang dijelaskan diatas, serta mengikuti prosedur yang telah dibuat oleh tim peneliti.

Prosedur

Jika Bapak/Ibu sudah setuju untuk ikut dalam penelitian ini, maka bapak/ibu harus menandatangani formulir persetujuan (informed consent) sebelum dilakukan pemeriksaan. Kedua kelompok subjek penelitian akan dilakukan pengumpulan data dan pemeriksaan fisik serta pengambilan sampel darah.

Potensi risiko dan kejadian tidak diinginkan (KTD)

- 1. Pengambilan data dan pemeriksaan fisik.** Pemeriksaan ini memakan waktu lama dan selama pemeriksaan berlangsung, bapak/ibu harus bersabar dan menyediakan waktu untuk pemeriksaan ini.
- 2. Pengambilan darah.** Pengambilan darah dilakukan oleh petugas laboratorium yang sudah berpengalaman dan proses pemeriksaan kadar ferritin dilakukan di laboratorium Sentral RS Dr. M Djamil, Padang. Prosedur ini memperhatikan faktor sterilitas. Pada saat pengambilan darah mungkin dirasakan nyeri atau memar di tempat tusukan jarum.
- 3. Segala akibat yang ditimbulkan pada pelaksanaan penelitian ini yang menyangkut tindakan intervensi terhadap pasien adalah menjadi tanggung jawab peneliti.**

Kerahasiaan medis dan catatan penelitian

Informasi penelitian ini akan disimpan oleh peneliti dan diperlakukan sebagai data rekam medis yang akan dijaga kerahasiaannya. Hasil penelitian ini jika diinginkan dapat diketahui oleh yang bersangkutan dengan menanyakan kepada dokter peneliti.

Biaya penelitian

Selama pemeriksaan ini tidak dipungut biaya apapun dan biaya pemeriksaan yang dilakukan adalah tanggung jawab peneliti.

Partisipasi bersifat sukarela

Partisipasi bapak/ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela. Jika bapak/ibu menolak berpartisipasi atau menghentikan berpartisipasi, hal ini tidak akan mengganggu atau merugikan hubungan bapak/ibu dengan dokter yang meneliti di masa depan.

Pertanyaan yang berkaitan dengan penelitian.

Bapak/ibu berhak mengajukan pertanyaan yang berkaitan dengan partisipasi dalam penelitian in kapanpun. Bapak/Ibu dapat menghubungi dokter yang memeriksa atau melalui nomor telepon yang telah tercantum dalam lembaran formulir informasi ini.

Demikianlah keterangan ini diuraikan, untuk dapat dipahami oleh bapak/ibu sebelum menandatangani pernyataan persetujuan.



Lampiran 2

**PERSETUJUAN IKUT PENELITIAN / TINDAKAN MEDIS
(Informed Consent)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur :Th

Jenis Kelamin : Laki-laki/Perempuan

Alamat :

:

Telepon/ HP :

Setelah mengetahui segala sesuatu yang berkaitan dengan tujuan penelitian, manfaat serta kemungkinan risiko yang timbul saat dan sesudah penelitian, saya menyatakan bersedia/tidak bersedia *) untuk mengikuti penelitian ini terhadap diri saya/ keluarga saya *), dan bekerja sama dengan tim peneliti dalam memberikan informasi yang diinginkan.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun..

Padang, _____

Mengetahui
Saksi

Saya yang menyatakan

.....
Tanda tangan dan nama jelas

.....
Tanda tangan dan nama jelas

Peneliti

dr. Andalassari

Keterangan: *) coret yang tidak perlu

Lampiran 3**PROTOKOL PENELITIAN**

Nama pasien : **Pekerjaan** :
No. MR : **Alamat** :
Tanggal MRS : **No. Telp** :

Diagnosis	Ya	Tidak
Stroke iskemik		
Diagnosis secara klinis dan penggunaan sistem skoring Algoritma Stroke Gajah Mada		
Didukung gambaran CT Scan		

DATA DEMOGRAFI

Tanggal Lahir/ Umur	
Jenis Kelamin	L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/>
Pendidikan	SD <input type="checkbox"/> SMP <input type="checkbox"/> SMA <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> Tidak Sekolah <input type="checkbox"/>
Status Perkawinan	Belum Menikah <input type="checkbox"/> Menikah <input type="checkbox"/> Cerai <input type="checkbox"/> Duda/Janda <input type="checkbox"/>

KARAKTERISTIK SERANGAN ISKEMIK SEREBRAL

Tanggal Dan Waktu Serangan	Tanggal	<input type="text"/>		
	Pukul	<input type="text"/>		
Apakah Serangan Terjadi Saat Terjaga	Ya	<input type="checkbox"/>	Tidak	<input type="checkbox"/>
Tanggal Dan Waktu Tiba Di Rumah Sakit	Tanggal	<input type="text"/>		
	Pukul	<input type="text"/>		
Perawatan Inap	Ya	<input type="checkbox"/>	Tidak	<input type="checkbox"/>

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi Klinis	Ya	Tidak
Kelemahan Anggota Gerak		
Bicara Pelo		
Mulut Mencong		
Nyeri Kepala		
Keluhan Lainnya		

PEMERIKSAAN FISIK

Tekanan Darah	mmHg
Nadi	×/Menit
Frekuensi Jantung	×/Menit
Pernafasan	×/Menit
Kekuatan Motorik Lengan	
Kanan	/ / /
Kiri	/ / /
Kekuatan Motorik Tungkai	
Kanan	/ / /
Kiri	/ / /

Skor ASGM	
Penurunan Kesadaran	Ya () Tidak ()
Nyeri Kepala	Ya () Tidak ()
Refleks Babinski	Ya () Tidak ()

PEMERIKSAAN CT SCAN OTAK

Pemeriksaan	Hasil
CT Scan Otak	

LABORATORIUM DARAH RUTIN DAN KIMIA KLINIK

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Normal
Hb		13,00-16,00
Hematokrit		40,00-48,00
Leukosit		5.000-10.000
Trombosit		150.000-400.000

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Normal
GDp		0,00-126,00
GD2jpp		0,00-200,00
Total Kolesterol		<200
HDL		Lk: >55 Pr: <65
LDL		<150
Trigliserida		<150
Asam Urat		0,00-7,00
Ureum		18,00-55,00
Kreatinin		0,80-1,30

LABORATORIUM KADAR FERRITIN

Pemeriksaan	Hasil	Nilai Normal
Kadar Ferritin (Hari Ke-3 Onset)		20-200 ng/mL untuk pria 15-150 ng/mL untuk wanita
Kadar Ferritin (Hari Ke-7 Onset)		

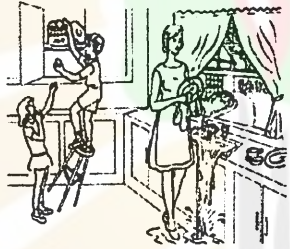
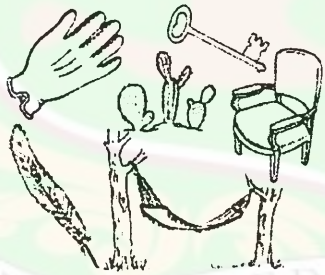
SKOR NIHSS

PEMERIKSAAN	HASIL
Skor NIHSS (Hari Ke-3 Onset)	
Skor NIHSS (Hari Ke-7 Onset)	

The National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)

No	Parameter yang dinilai	SKALA	Skor	
			Masuk	Keluar
			Tgl Pemeriksaan	TglPemeriksaan.
		/...../...../...../...
1 a	Tingkat Kesadaran	0= sadar penuh 1= Tidak sadar penuh; dapat dibangunkan dengan stimulasi minor (suara) 2= tidak sadar penuh; dapat berespon dengan stimulasi berulang atau stimulasi nyeri 3= koma, tidak sadar dan tidak berespon dengan stimulan apapun		
1b	Menjawab pertanyaan	0= benar semua 1= 1 benar/ETT/Disatri 2=salah semua/afasia/stupor/koma		
1c	Mengikuti Perintah	0= mampu melakukan 2 perintah 1= mampu melakukan 1 perintah 2= tidak mampu melakukan perintah		

2	Gaze: gerakan mata konjugat horizontal	0= normal 1= gerakan normal hanya pada satu mata 2= deviasi konjugat yang kuat atau paresis konjugat total pada kedua mata		
3	Lapang pandang pada test konfrontasi	0= tidak ada gangguan 1= kuadrannopia 2= hemianopia total 3=hemianopia bilateral/ buta kortikal		
4	Paresis wajah	0= normal 1= paresis ringan 2= paresis parsial 3=paresis total		
5	Motorik lengan	0= tidak ada drift, lengan dapat diangkat 90(45) derajat selama minimal 10 detik 1; drift, lengan dapat diangkat 90 (45) namun turun sebelum 10 detik, tidak mengenai tempat tidur 2= ada upaya melawan grafitasi; lengan tidak dapat diangkat atau dipertahankan dalam posisi 90(45) derajat , jatuh mengenai tempat tidur, namun ada upaya melawan grafitasi. 3= tidak ada upaya melawan grafitasi, tidak mampumengangkat, hanya bergeser 4= tidak ada gerakan X=tidak dapat diperiksa	Ka	
			Ki	
6	Motor tungkai	0= tidak ada drift: lengan dapat diangkat 90(45) derajat selama minimal 5 detik penuh 1= drift; tungkai jatuh setelah persis 5 detik, namun tidak mengenai tempat tidur 2= ada upaya melawan grafitasi, tungkai jatuh mengenai tempat tidur dalam 5 detik, namun ada upaya melawan grafitasi 3= tidak ada upaya melawan gafitasi 4= tidak ada gerakan	Ka	
			Ki	

		X=tidak dapat diperiksa		
7	Ataksia anggota badan	0= tidak ada 1= pada satu ekstremitas 2= pada dua atau lebih ekstremitas X= tidak dapat diperiksa		
8	Sensorik	0=normal 1= defisit parsial yaitu merasa tapi berkurang 2= defisit berat, yaitu jika pasien tidak merasa atau terdapat gangguan bilateral		
9	Bahasa terbaik	0=tidak ada afasia 1= afasia ringan-sedang 2= afasia berat 3=tidak dapat bicara (bisu)/afasia global/koma		
				
				
10.	Disatri	0= artikulasi normal 1=disatri ringan-sedang 2=disatri berat X= tidak dapat diperiksa		
11	Neglect /tidak ada atensi	0= tidak ada 1=parsial 2=total		
		Total Nilai:		

Lampiran 4**RENCANA ANGGARAN BIAYA PENELITIAN**

No	KEGIATAN	VOLUME	BIAYA (Rp)
1.	Pembuatan Proposal	1 paket	1.000.000
2.	Seminar proposal I	1 kegiatan	1.000.000
3.	Seminar proposal II	1 kegiatan	1.000.000
4.	Penelitian		
	a Reagensia	2 kit	18.000.000
	bBiaya Pemeriksaan	1 paket	5.000.000
	c Analisa	1 paket	5.000.000
	d.Konsultasi statistik	1 paket	1.000.000
5.	Seminar hasil	1 kegiatan	2.000.000
6.	Editing	1 paket	1.000.000
JUMLAH			35.000.000

Lampiran 5

STRUKTUR ORGANISASI PENELITIAN

- Pelindung** : 1. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK Unand/ RS. Dr. M. Djamil Padang
2. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK Unand/ RS. Dr. M. Djamil Padang
- Pembimbing** : I : dr. Syarif Indra SpS
II: Prof. dr. Rismawati Yaswir SpPK(K)
- Peneliti Utama** : dr. Andalassari
- Tim Peneliti** : dr. Fitria Delima Tiffany
dr. Yuri Haiga
Berkolaborasi dengan Laboratorium Sentral RS. DR. M Djamil Padang



Lampiran 6

CURICULUM VITAE

Nama : dr. Andalassari
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat/Tgl Lahir : Kuala Kapuas/ 13 April 1973
Alamat : Jl. Azizi Komp. Cendana B/3. Andalas, Padang
Agama : Islam
Negeri Asal : Bukittinggi
Status Perkawinan : Kawin
Nama Suami : Yusra Efendi SE
Anak : Fiqry Ibnu Sayudi
Habibie Imam Sayudi
Nama Orang Tua : Ayah : Letkol (Purn) Akmal Ibu : Hj. Ertati
Riwayat Pendidikan : SDN 3 Solok tahun 1987
SMP 1 Solok tahun 1989
SMA 1 Solok tahun 1992
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang tahun 1993-2000
PPDS Ilmu Penyakit Syaraf Universitas Andalas tahun 2008 s/d sekarang



Lampiran 7

PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dr. Andalassari

Status : Peserta PPDS Ilmu Penyakit Syaraf FK Unand/RS.Dr.M.Djamil Padang

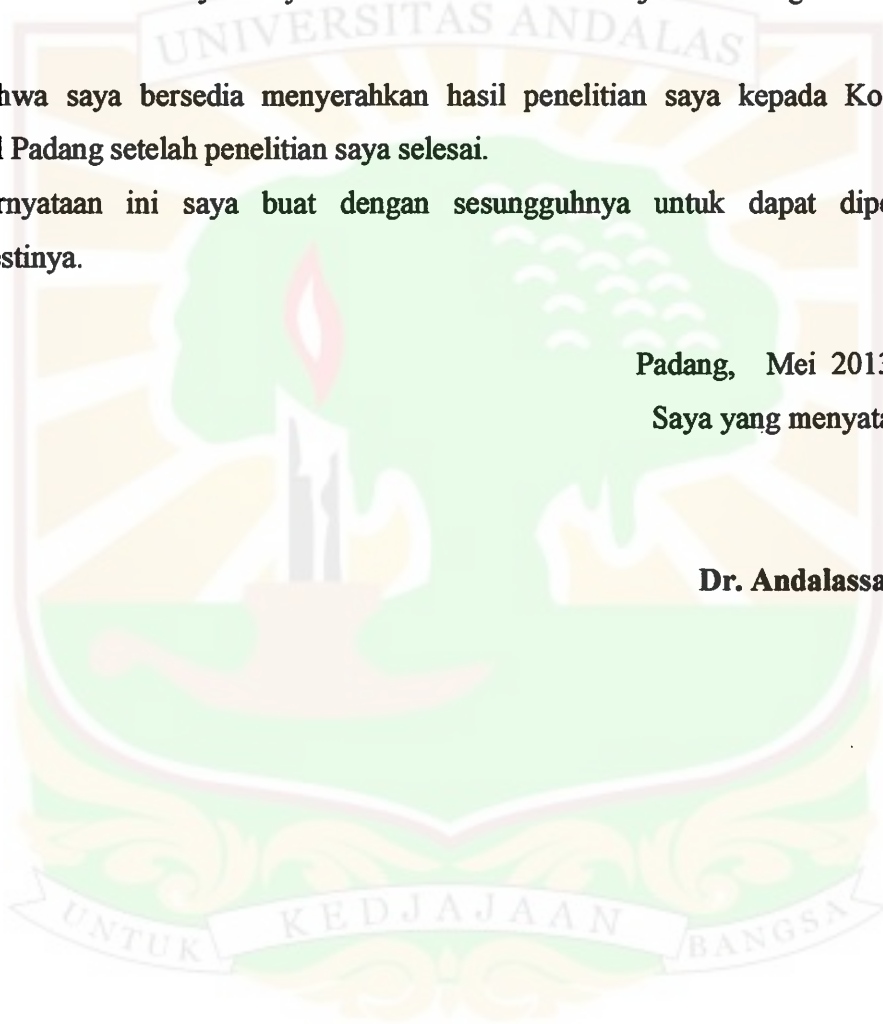
Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RS.Dr.M.Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikinlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Mei 2013

Saya yang menyatakan

Dr. Andalassari





No: 240/KEP/FK/2013

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Hubungan Kadar Ferritin Serum dengan Severitas Stroke Iskemik Akut”

Nama Peneliti Utama : dr. Andalassari
Name of the Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.
and recommended the above research protocol.

Padang, 28 Agustus 2013

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

Ketua
Chairperson

Dr. dr.H. Masrul, MSc, Sp.GK
NIP. 1956 1226 1987 101 001



Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001

Data primer hasil penelitian hubungan kadar ferritin serum dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut (September s/d Desember 2013)

no	umur (th)	Jk	HT	DM	GDp	Total kolester ol	HDL	LDL	Trigliserida	Ferritin onset hr 3	Ferritin onset hr 7	NIHSS Hr 3	NIHSS Hr 7
1	61	L	Y	N	69	195	42	132	101	105,37	76,3	15	8
2	51	L	Y	N	104	134	35	76	111	150,23	91,2	1	0
3	69	L	Y	N	100	136	30	87	94	112,52	44,89	4	2
4	63	P	Y	N	115	212	44	139	143	272,53	120,78	4	1
5	43	L	N	N	88	184	35	136	115	290,08	233,55	4	2
6	46	P	Y	N	83	172	41	116	71	140,78	100,72	1	1
7	51	P	Y	N	100	202	35	141	127	20,68	8,41	4	2
8	60	L	Y	Y	195	231	45	156	148	182,72	116,47	6	4
9	57	L	Y	N	78	161	30	108	101	871,97	525,24	10	8
10	61	L	N	Y	204	202	28	155	95	1021,04	76,3	12	6
11	60	L	Y	N	87	165	37	133	75	257,59	234,48	14	13
12	35	P	Y	N	117	236	31	169	180	95,23	82,51	4	2
13	61	L	Y	Y	132	274	45	208	101	400,2	246,29	9	7
14	64	P	Y	N	97	301	36	227	188	488,63	11,34	7	3
15	50	P	Y	N	87	223	42	152	144	83,97	71,24	4	2
16	56	P	Y	N	78	206	62	118	130	77,78	8,49	7	5
17	50	P	Y	Y	188	201	46	139	78	635,4	227,06	12	7
18	59	P	Y	N	115	135	34	72.8	141	505,06	110,95	7	5
19	77	L	Y	N	110	189	36	109	61	179,98	112,19	4	4
20	70	P	Y	N	118	244	52	172.4	98	208,16	58,5	6	4
21	68	P	Y	N	107	246	61	167	86	219,45	190,48	6	4
22	67	L	Y	N	79	196	48	124	119	200,6	40,93	6	4
23	73	P	Y	N	86	239	30	177	160	285,75	190,48	6	4
24	67	P	Y	N	121	270	52	199	92	267,93	198,95	6	4
25	67	P	Y	N	79	162	31	105	130	279,12	79,06	6	4
26	58	L	Y	N	91	127	43	73,6	52	79,59	66,96	4	4
27	71	L	Y	N	81,4	161	58	85,2	89	224,82	205,85	4	2

28	60	P	Y	Y	187	246	32	181	164	347,95	212,17	6	2
29	61	L	Y	Y	239	175	36	114	125	366,96	123,86	4	2
30	58	L	Y	N	89	189	45	127.8	81	408,16	89,14	8	2
31	57	P	N	N	90	234	49	161	121	147,14	118,39	4	2
32	52	P	Y	N	117,2	75	26	32	85	487,22	122,38	6	4
33	96	P	Y	N	104,7	185	37	122,6	127	727,05	662,47	12	6
34	59	P	Y	N	100	185	62	100.4	113	409,28	129,61	8	2
35	48	P	Y	N	123	236	55	168,4	63	136,45	118,39	4	2
36	59	L	Y	Y	146	268	49	194.2	124	633,77	377,78	12	6
37	55	L	N	N	73,5	192	46	121	124	160,21	131.74	8	6
38	58	P	Y	Y	138	237	40	176	104	178.37	309,39	4	4
39	71	L	Y	N	116	236	46	172	90	289.98	119.77	6	4
40	71	P	Y	Y	131	107	19	64	116	1200	1155,73	12	9




```
LE='C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data ari-SP'+  
.sav'.  
SET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.  
UENCIES  
RIABLES=Jeniskelamin  
RDER= ANALYSIS .
```

quencies

DataSet1] C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data ari-SPSS.sav

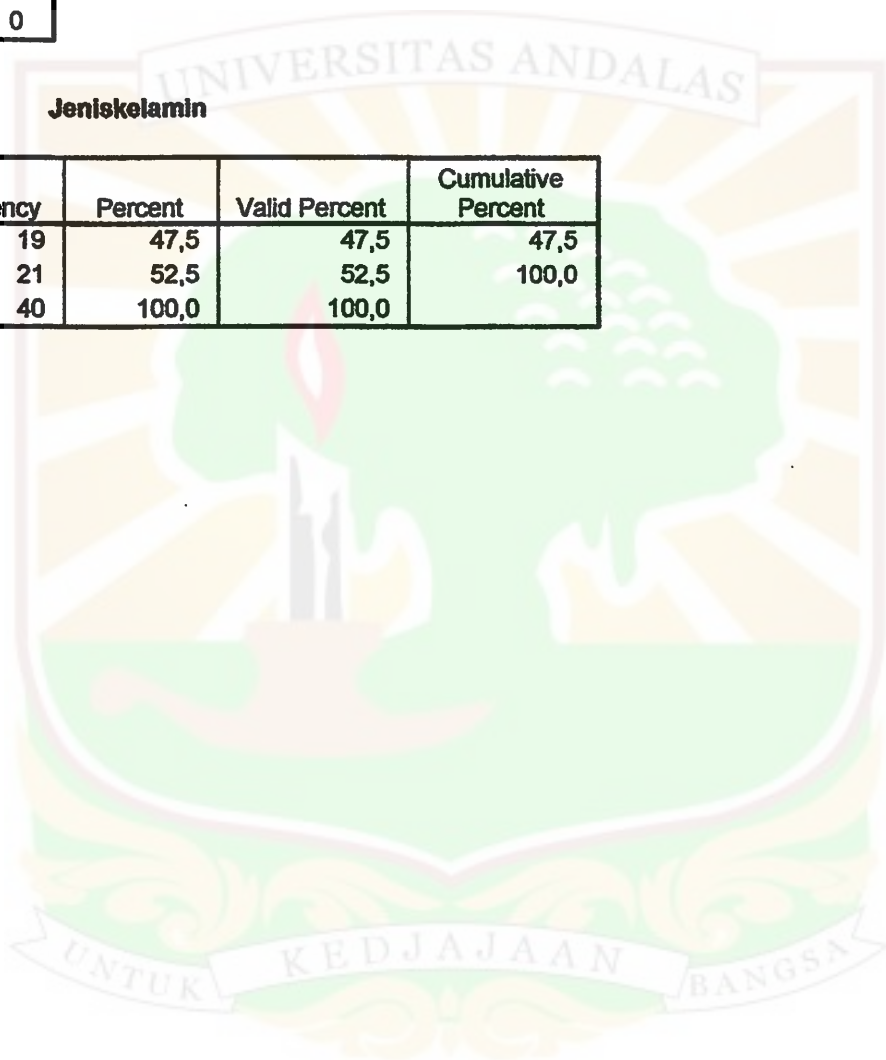
Statistics

skelamin

Valid	40
Missing	0

Jeniskelamin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid L	19	47,5	47,5	47,5
P	21	52,5	52,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	



Hipertensi

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ya	36	90.0	90.0	90.0
tidak	4	10.0	10.0	100.0
Total	40	100.0	100.0	

DM

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid =ya	9	22,5	22,5	22,5
=tidak	31	77,5	77,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Kolesterol

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ya	20	50.0	50.0	50.0
tidak	20	50.0	50.0	100.0
Total	40	100.0	100.0	

HDL

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid =abnormal=<65	40	100,0	100,0	100,0

LDL

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid =normal=<150	24	60,0	60,0	60,0
=abnormal=>150	16	40,0	40,0	100,0
Total	40	100,0	100,0	

trigliserida

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid =normal=<150	37	92,5	92,5	92,5
=abnormal=>150	3	7,5	7,5	100,0
Total	40	100,0	100,0	

Statistics

	Umur	GDp	Kolesterol	HDL	LDL	Trigliserida	Femtinoffs et3Hr	Femtinoffs et7Hr	NIHSS3Hr	NIHSS7Hr
N Valid	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	60,5000	103,6950	199,2250	40,3750	135,2850	111,6750	328,7430	180,0110	6,7000	4,0750
Std. Error of Mean	1,65677	7,56235	7,65485	1,92010	6,77345	5,00389	41,72785	32,44292	,54679	,40571
Median	60,0000	100,0000	198,5000	41,5000	134,5000	112,0000	262,7600	119,0800	6,0000	4,0000
Mode	61,00	,00 ^a	236,00	30,00 ^a	139,00	101,00	20,68 ^a	76,30 ^a	4,00	2,00 ^a
Std. Deviation	10,47830	47,82849	48,41354	12,14377	42,83909	31,64741	263,91007	205,18701	3,45818	2,56593
Variance	109,795	2287,565	2343,871	147,471	1835,187	1001,558	69648,524	42101,710	11,959	6,584
Skewness	,597	,365	-,314	-,658	-,146	,392	1,663	3,312	,889	1,274
Std. Error of Skewness	,374	,374	,374	,374	,374	,374	,374	,374	,374	,374
Kurtosis	2,655	1,966	,075	1,993	-,202	-,053	2,759	13,309	,357	2,474
Std. Error of Kurtosis	,733	,733	,733	,733	,733	,733	,733	,733	,733	,733
Range	61,00	239,00	226,00	62,00	195,00	136,00	1179,32	1147,32	15,00	13,00
Minimum	35,00	0,00	75,00	0,00	32,00	52,00	20,68	8,41	1,00	0,00
Maximum	96,00	239,00	301,00	62,00	227,00	188,00	1200,00	1155,73	16,00	13,00
Sum	2420,00	4147,80	7969,00	1615,00	5411,40	4467,00	13149,72	7200,44	268,00	163,00

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



```

FILE='C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transf'+
ormasi eliminasi.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
PAR TEST
/WILCOXON=TranNISS3hr WITH TranNIHSS7hr (PAIRED)
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/MISSING ANALYSIS.

```

Par Tests

DataSet1] C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transformasi eliminasi.sav

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
TranNISS3hr	37	2,4923	,60506	1,00	4,00
TranNIHSS7hr	37	1,9210	,56423	1,00	3,61

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TranNIHSS7hr - TranNISS3hr Negative Ranks	33 ^a	17,00	561,00
Positive Ranks	0 ^b	,00	,00
Ties	4 ^c		
Total	37		

- a. TranNIHSS7hr < TranNISS3hr
- b. TranNIHSS7hr > TranNISS3hr
- c. TranNIHSS7hr = TranNISS3hr

Test Statistics^b

	TranNIHSS7hr - TranNISS3hr
Z	-5,036 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

- a. Based on positive ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test



```

FILE- C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transformasi eliminasi.sav
'ormasi eliminasi.sav'.
ATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
-TEST
GROUPS = NIHSScat3('0' '1')
/MISSING = ANALYSIS
/VARIABLES = TranFe3hr
/CRITERIA = CI(.95) .

```

-Test

DataSet1] C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transformasi eliminasi.sav

Group Statistics

	NIHSScat3	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TranFe3hr	=ringan=<7	27	14,4886	4,39249	,84534
	=sedang=8-15	10	21,1275	6,98617	2,20922

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TranFe3hr	Equal variances assumed	3,268	,079	-3,459	35	,001	-6,63897	1,91936	-10,53548	-2,74245
	Equal variances not assumed			-2,807	11,741	,016	-6,63897	2,36543	-11,80542	-1,47252

```

FILE='C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transf'+
'ormasi eliminasi.sav'.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
T-TEST
  GROUPS = NIHSScat3('0' '1')
  /MISSING = ANALYSIS
  /VARIABLES = TranFe3hr
  /CRITERIA = CI(.95) .

```

T-Test

[DataSet1] C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transformasi eliminasi.sav

Group Statistics

NIHSScat7	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
=ringan=<7	34	10,7970	3,85920	,66185
=sedang=8-15	3	15,6553	7,09777	4,09790

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TranFe7hr	Equal variances assumed	1,565	,219	-1,961	35	,058	-4,85831	2,47751	-9,88793	,17131
	Equal variances not assumed			-1,170	2,106	,357	-4,85831	4,15100	-21,88702	12,17040

Tabel. Analisis bivariat antara faktor risiko stroke

		Hipertensi	Diabetes Melitus	Hiper kolesterolemia	HDL	LDL	Trig	Ferritin Serum hari ke-3	NIHSS hari ke-3
Hipertensi	Pearson Correlation	1	0,619	0,658	-	-0,057	-0,103	0,217	-0,02
	Sig.(2-tailed)		-0,085	-0,075		0,222	0,542	0,280	0,990
	N	37	37	37		37	37	37	37
Diabetes Melitus	Pearson Correlation	0,619	1	0,032	-	-0,057	-0,029	0,011	-0,259
	Sig.(2-tailed)	0,085		0,352		0,738	0,867	0,413	0,122
	N	37	37	37		37	37	37	37
Hiperkolesterolemia	Pearson Correlation	0,658	0,032	1	-	0,059	-0,321	0,847	0,001
	Sig.(2-tailed)	-0,075	0,352			0,727	0,053	0,33	0,994
	N	37	37	37		37	37	37	37
HDL	Pearson Correlation	-	-	-	1	-	-	-	-
	Sig.(2-tailed)								
	N				37				
LDL	Pearson Correlation	-0,057	-0,057	0,059	-	1	-0,070	0,073	0,073
	Sig.(2-tailed)	0,222	0,738	0,727			0,668	0,609	0,609
	N	37	37	37		37	37	37	37
Trig	Pearson Correlation	-0,103	-0,029	-0,321	-	-0,070	1	0,034	-0,062
	Sig.(2-tailed)	0,542	0,867	0,053		0,668		0,841	0,716
	N	37	37	37		37	37	37	37
Ferritin serum hari ke-3	Pearson Correlation	0,217	0,011	0,847	-	0,119	0,034	1	0,522
	Sig.(2-tailed)	0,280	0,413	0,33		0,483	0,841		0,001
	N	37	37	37		37	37	37	37
NIHSS hari ke-3	Pearson Correlation	-0,02	-0,259	0,001	-	0,073	-0,062	0,522	1
	Sig.(2-tailed)	0,990	0,122	0,994		0,609	0,716	0,001	
	N	37	37	37		37	37	37	37

SION
 SING LISTWISE
 TISTICS COEFF OUTS R ANOVA
 TERIA=PIN(.05) POUT(.10)
 RIGIN
 'ENDENT TranNISS3hr
 'HOD=BACKWARD TranFe3hr DM .

ession

set1] C:\Users\acer\Documents\penelitian ferritin andalassari\data transformasi
 nasi.sav

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	DM, TranFe3hr ^a	DM	Enter Backward (criterion: Probability of F-to-remove >= ,100).

All requested variables entered.

Dependent Variable: TranNISS3hr

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,525 ^a	,275	,233	,53005
2	,522 ^b	,273	,252	,52322

a. Predictors: (Constant), DM, TranFe3hr

b. Predictors: (Constant), TranFe3hr

ANOVA^c

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3,627	2	1,814	6,455	,004 ^a
	Residual	9,552	34	,281		
	Total	13,179	36			
2	Regression	3,598	1	3,598	13,142	,001 ^b
	Residual	9,582	35	,274		
	Total	13,179	36			

a. Predictors: (Constant), DM, TranFe3hr

b. Predictors: (Constant), TranFe3hr

c. Dependent Variable: TranNISS3hr