



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 S100B PLASMA DENGAN GANGGUAN FUNGSIONALSTROKE ISKEMIK AKUT



SKRIPSI

OLEH :

HENDRA PERMANA

BP. 0821212048

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
DOUBLE DEGREEE ILMU PENYAKIT
SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS 2014**

**HUBUNGAN KADAR S100B PLASMA DENGAN
GANGGUAN FUNGSIONAL STROKE ISKEMIK AKUT**

OLEH:

HENDRA PERMANA

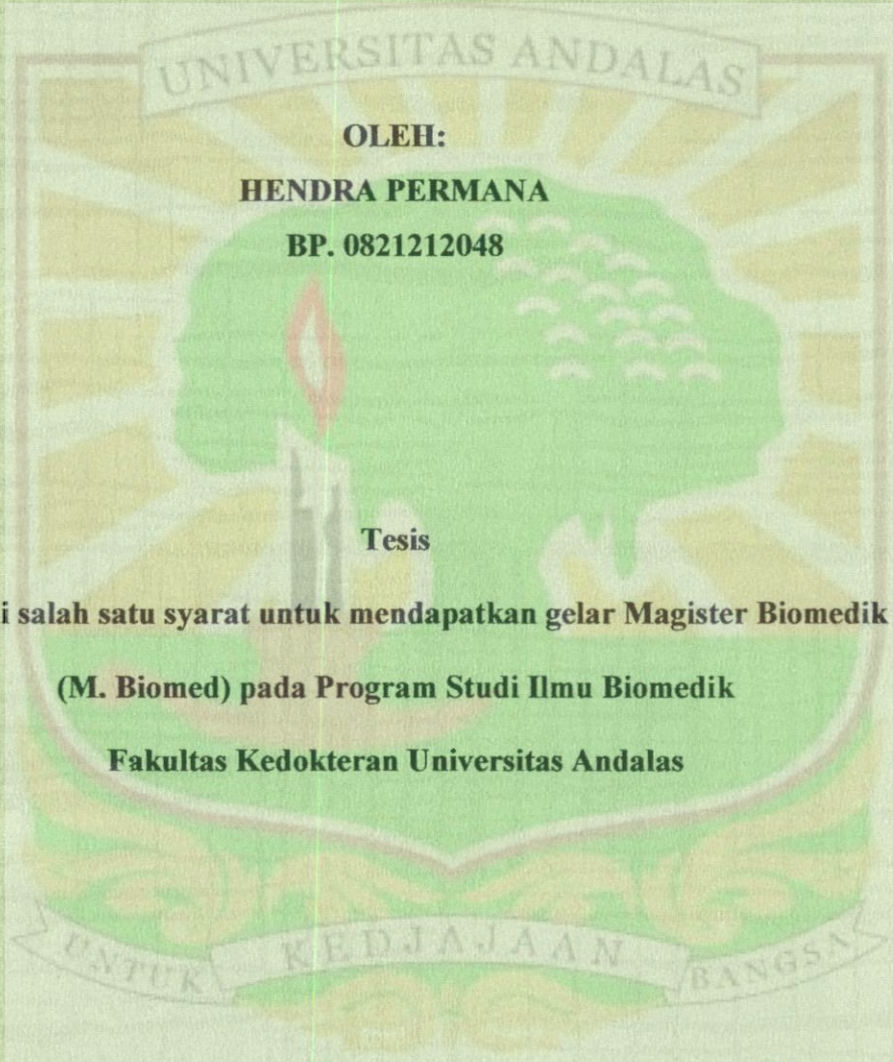
BP. 0821212048

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Magister Biomedik

(M. Biomed) pada Program Studi Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
DOUBLE DEGREE ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

2014

**HUBUNGAN KADAR S100B PLASMA DENGAN
GANGGUAN FUNGSIONAL STROKE ISKEMIK AKUT**

OLEH:

HENDRA PERMANA

BP. 0821212048

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Magister Biomedik

(M. Biomed) pada Program Studi Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
DOUBLE DEGREE ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

2014

Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Akut

Hendra Permana

RINGKASAN

Sejalan dengan meningkatnya insiden stroke di seluruh dunia dengan berbagai dampaknya, penelitian mengenai biomarker terhadap stroke juga mengalami perkembangan yang pesat. Salah satu yang menjadi fokus penelitian adalah penelitian mengenai peranan protein S100B terhadap progresivitas stroke iskemik. Protein S100B diperkirakan berperan penting dan menjadi biomarker potensial untuk menggambarkan kerusakan otak.

Penelitian yang dilakukan oleh Herrmann *et al.* (2000) mengidentifikasi hubungan protein S100B serum dengan volume infark dan luaran stroke iskemik, dan mendapatkan hasil yang bermakna (volume infark, $r=0,957$, $p < 0,0001$; outcome, $r=0,821$, $p = 0,0002$). Sedangkan Foerch *et al.* (2005) melakukan penelitian pada pasien stroke untuk menilai hubungan kadar S100B serum dengan volume infark dan outcome. Mereka mendapatkan korelasi positif S100B dengan volume infark ($r=0,95$, $p<0,001$) dan luaran stroke ($r=0,68$, $p< 0,001$).

S100B memiliki efek yang merusak pada konsentrasi mikromolar. Peningkatan kadar S100B serum berhubungan dengan stroke iskemik. Lebih lanjut, S100B berpotensi dalam memprediksi efisiensi pengobatan dan prognosis. Peningkatan kadar S100B yang disekresikan oleh astrosit berkaitan dengan beratnya kerusakan otak. Kadar S100B mulai meningkat dalam 6 jam setelah

onset stroke, dan mengalami peningkatan perlahan. Khususnya, S100B mencapai kadar puncak pada 3-4 hari pertama pada stroke iskemik akut. Peningkatan kadar S100B serum pada fase hiperakut stroke iskemik berhubungan dengan perluasan infark dan keterlibatan kortikal. Konsentrasi S100B dalam 48 jam onset yang lebih dari 0,2 $\mu\text{g/l}$ pada pasien infark otak akut merupakan prediktor kuat luaran fungsional yang jelek.

Berdasarkan hal tersebut, kami menyimpulkan beberapa rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)?
2. Apakah terdapat perbedaan gangguan fungsional stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut?
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)?

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik akut, dengan tujuan khusus adalah sebagai berikut :

1. Membuktikan perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke- 3 onset) dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)
2. Membuktikan perbedaan gangguan fungsional stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)
3. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut
4. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut
5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Terdapat perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke- 3 onset) dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)
2. Terdapat perbedaan gangguan fungsional stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)

3. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut
4. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut
5. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)

Desain penelitian ini adalah *cross sectional study* dengan metode analitik komparatif. Penelitian ini dilaksanakan selama 6 bulan, mulai dari bulan April sampai Agustus 2013, di ruang rawat inap Bagian Penyakit Saraf RS. DR. M. Djamil Padang. Jumlah sampel sebanyak 40 orang, dimana dari masing-masing subjek didapatkan data dari dua kali pengukuran, sehingga total data untuk analisis statistik adalah 80 buah. Data yang diambil mencakup karakteristik dasar (jenis kelamin, umur), kadar protein S100B plasma dan skor NIHSS pada fase akut (hari ke-3 onset) dan lewat fase akut (hari ke-7 onset). Analisis mengenai perbedaan rerata (mean) dinilai dengan uji *Wilcoxon Sign Ranked Test*, sedangkan analisis hubungan independensi antar variabel dinilai dengan uji *Chi Square*.

Hasil penelitian mendapatkan, dari 40 penderita stroke iskemik, terjadi peningkatan kadar protein S100B plasma pada fase akut, dimana sebagian besar penderita berada pada kategori abnormal meningkat (mean 1,053 $\mu\text{g/L}$). Setelah lewat fase akut, sebagian besar kadar S100B plasma penderita berada pada kategori normal (mean 0,321 $\mu\text{g/L}$). Rerata skor NIHSS pada fase akut adalah 9,55, dimana sebagian besar penderita berada pada kategori sedang. Setelah lewat fase akut terjadi penurunan, dimana didapatkan rerata skor NIHSS 4,73, dan

sebagian besar penderita berada pada kategori ringan. Terdapat perbedaan bermakna dari nilai rerata kadar protein S100B plasma pada stroke iskemik fase akut dan lewat fase akut, serta nilai rerata skor NIHSS penderita stroke iskemik fase akut dan lewat fase akut ($p < 0,05$). Selain itu juga didapatkan hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut ($p = 0,007$) serta kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut ($p = 0,018$). Tetapi tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100B plasma pada stroke iskemik fase akut dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut ($p = 0,124$).

Kesimpulan penelitian ini adalah :

1. Terdapat perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)
2. Terdapat perbedaan gangguan fungsional stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)
3. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut
4. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut
5. Tidak terdapat hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)

Association Between Plasma S100B Levels and Functional Impairment of Acute Ischemic Stroke

Hendra Permana

SUMMARY

As the worldwide incidence of stroke increases, with its huge burden in economic and health services, the study focused on biomarkers of stroke has also developed rapidly. One of them is the study of S100B protein and its role in acute ischemic stroke progression. It is considered that S100B protein could be a potential biomarker to determine brain damage in acute stroke and the severity of acute ischemic stroke.

From previous research by Herrmann *et al.* (2000) which identified the relationship of serum S100B protein with infarct volume and outcome of ischemic stroke, they found significant results (infarct volume, $r=0.957$, $p<0.0001$; outcome, $r=0.821$, $p=0.0002$). While Foerch *et al.* (2005) conducted a study on stroke patients to evaluate the relationship of serum S100B levels with infarct volume and outcome. They concluded that S100B had positive correlation with infarct volume ($r=0.95$, $p<0.001$) and stroke outcome ($r=0.68$, $p<0.001$).

In micromolar concentration, S100B protein has deleterious effects to the neuron. Furthermore, elevated levels of S100B is associated with the severity of brain damage. Extracellular S100B in vitro stimulates the expression of proinflammatory cytokines and induce apoptosis mechanism. This protein may trigger neurotoxic effects by inducing apoptosis in neurons. The S100B level

begins to rise within 6 hours after stroke onset, and increase gradually. Its peak level is reached in the first 3-4 days after stroke onset, and will decrease after acute phase. The increased of serum S100B levels in hyperacute phase of ischemic stroke is associated with infarct expansion and cortical involvement. S100B levels greater than 0.2 µg/L within 48 hours of onset in patients with acute cerebral infarction is a strong predictor of poor functional outcome.

Based on the background mentioned above, there were some problems to be questioned, as follows :

1. Was there a difference between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke (in 3 days of onset) and after acute phase (in 7 days of onset)?
2. Was there a difference between functional impairment of ischemic stroke in acute phase (NIHSS score in 3 days of onset) and after acute phase (NIHSS score in 7 days of onset)?
3. Was there an association between plasma S100B levels and functional impairment in acute phase of ischemic stroke?
4. Was there an association between plasma S100B levels and functional impairment after acute phase of ischemic stroke?
5. Was there an association between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke and functional impairment after acute phase of ischemic stroke?

This study was conducted to determine the association between plasma S100B levels and the severity of acute ischemic stroke. In particular, the study would answer all the problems that questioned before.

We hypothesized that :

1. There was a difference between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke (in 3 days of onset) and after acute phase (in 7 days of onset)
2. There was a difference between functional impairment of ischemic stroke in acute phase (NIHSS score in 3 days of onset) and after acute phase (NIHSS score in 7 days of onset)
3. There was an association between plasma S100B levels and functional impairment in acute phase of ischemic stroke
4. There was an association between plasma S100B levels and functional impairment after acute phase of ischemic stroke
5. There was an association between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke and functional impairment after acute phase of ischemic stroke

We conducted a cross sectional study using comparative analytic methods. The study was carried out for 6 months, from April to September 2013 in Departement of Neurology, DR. M. Djamil Hospital Padang. There were 40 ischemic stroke patients enrolled the study, in which obtained data from two measurements for each subject. Total 80 data were collected for further analyses. Data taken include basic characteristics (gender, age), plasma S100B protein

levels and NIHSS scores in the acute phase (day 3 of onset) and after acute phase (day 7 onset). The mean difference were assessed using Wilcoxon Signed Ranked test. Analysis for independent association were assessed using Chi Square test. The significance of analysis were considered if $p < 0,05$.

From 40 patients, we found an increase in plasma S100B levels (mean $1.053 \pm 2.107 \mu\text{g} / \text{L}$) in acute phase, where most patients were in abnormal category. After day 7 of onset, the plasma levels were decreased (mean $0.321 \pm 0.762 \mu\text{g} / \text{L}$), and most patients were in normal category. Mean NIHSS score in acute phase was 9.55 ± 4.35 , where the majority of people were in moderate category. In after acute phase, those scores were declined (mean NIHSS score 4.73 ± 2.11), and most patients were in mild category. We found a significant difference between plasma S100B levels in acute phase of stroke and after acute phase. The mean NIHSS score were also different between acute phase and after acute phase. There was a significant association between plasma S100B levels and the severity of ischemic stroke in acute phase ($p=0.007$) and after acute phase ($p=0.013$). But we didn't find an association between plasma S100B levels in acute phase and the severity of ischemic stroke after acute phase ($p=0.124$).

From this study we concluded that :

1. There was a difference between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke (in 3 days of onset) and after acute phase (in 7 days of onset)

2. There was a difference between functional impairment of ischemic stroke in acute phase (NIHSS score in 3 days of onset) and after acute phase (NIHSS score in 7 days of onset)
3. There was an association between plasma S100B levels and functional impairment in acute phase of ischemic stroke
4. There was an association between plasma S100B levels and functional impairment after acute phase of ischemic stroke
5. There was no association between plasma S100B levels in acute phase of ischemic stroke and functional impairment after acute phase of ischemic stroke



FOTO	No. Alumni Universitas	HENDRA PERMANA	No. Alumni Fakultas
	a). Tempat/Tgl. :Bukittinggi 16-06-1980 ; b). Nama Orang Tua : ayah : EFRIZON MADIAR ; ibu: MAINIL ASNI; c) Program Studi: Ilmu Biomedik; d).Fakultas: Pasca Sarjana; e) NoBP : 0821212048; f). Tgl lulus: 20 Januari 2014 g) Predikat lulus: h) IPK : 3, ; i) Lama Studi: 6 tahun ; j). Alamat: Jln Belimbing Blok G/3 Lapai, Padang		

Hubungan Kadar Protein S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Akut

Tesis S2 Oleh HENDRA PERMANA

Pembimbing: 1. Prof. Dr. dr. Darwin Amir, SpS(K)
2. dr. Yuliarni Syafrita, SpS(K)

ABSTRAK

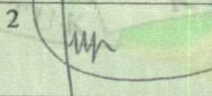
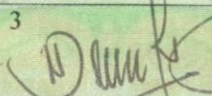
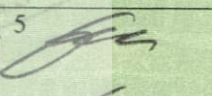
Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama, dengan dampak yang cukup luas dan besar bagi penderita, keluarga, dan sistem pelayanan kesehatan. Kebutuhan mengenai pemeriksaan biomarker untuk menilai gangguan fungsional stroke iskemik semakin meningkat untuk menjadi panduan terapi. Protein S100B merupakan salah satu biomarker yang diyakini berperan besar pada proses patologi stroke iskemik akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik akut.

Penelitian ini menggunakan metode *Cross Sectional study* terhadap 40 orang penderita stroke iskemik akut. Pada masing-masing penderita dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar protein S100B plasma, serta penilaian skor NIHSS untuk menilai gangguan fungsional stroke iskemik. Pengukuran variabel dilakukan sebanyak dua kali, yaitu pada fase akut (onset hari ke-3) dan setelah lewat fase akut (hari ke-7) stroke iskemik. Perbedaan rerata dua variabel dianalisis menggunakan uji *Wilcoxon Sign Ranked Test*, sedangkan hubungan independensi antar variabel dinilai menggunakan uji *Chi-Square test*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

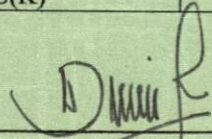
Kadar protein S100B plasma penderita pada fase akut cenderung meningkat diatas nilai normal (mean 1,053 $\mu\text{g/L}$). Setelah lewat fase akut, terjadi penurunan kadar S100B plasma (mean 0,321 $\mu\text{g/L}$). Rerata skor NIHSS pada fase akut adalah 9,55, dan setelah lewat fase akut terjadi perbaikan, dimana didapatkan rerata skor NIHSS 4,73. Terdapat perbedaan bermakna dari nilai rerata kadar protein S100B plasma ($p=0,000$) dan skor NIHSS ($p=0,000$) pada stroke iskemik fase akut dan lewat fase akut. Selain itu juga didapatkan hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut ($p=0,007$) serta kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut ($p=0,018$). Tetapi tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100B plasma pada stroke iskemik fase akut dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut ($p=0,124$).

Kadar protein S100B plasma berhubungan dengan gangguan fungsional stroke iskemik fase akut maupun lewat fase akut. Namun tidak terdapat hubungan kadar S100B plasma fase akut dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut.

Tesis telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada tanggal 20 Januari 2014
Abstrak telah disetujui oleh penguji

Tanda tangan	1 	2 	3 	4 	5 
Nama Terang	Prof. Dr. dr. Darwin Amir, SpS(K)	dr. Yuliarni Syafrita, SpS(K)	Prof. Dr. dr. Delmi Sulastris, MS, SPGK	Prof. dr. H. Basjiruddin A, SpS(K)	dr. Susilasastris, M.Biomed

Mengetahui:
Ketua Program Studi: Prof. Dr. dr. Delmi Sulastris, MS, SPGK


Tanda Tangan

Alumnus telah mendaftar ke Pascasarjana /Universitas dan mendapatkan Nomor Alumnus:

	Petugas Pascasarjana/Universitas
No. : Alumni Program Pascasarjana	Nama Tanda Tangan
:No.: Alumni Universitas	Nama Tanda Tangan

Hubungan Kadar Protein S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Akut

Hendra Permana

ABSTRAK

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama, dengan dampak yang cukup luas dan besar bagi penderita, keluarga, dan sistem pelayanan kesehatan. Kebutuhan mengenai pemeriksaan biomarker untuk menilai gangguan fungsional stroke iskemik semakin meningkat untuk menjadi panduan terapi. Protein S100B merupakan salah satu biomarker yang diyakini berperan besar pada proses patologi stroke iskemik akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik akut.

Penelitian ini menggunakan metode *Cross Sectional Study* terhadap 40 orang penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Saraf RS. DR. M. Djamil Padang antara bulan April sampai Agustus 2013. Masing-masing penderita menjalani pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar protein S100B plasma, serta penilaian skor NIHSS untuk menilai gangguan fungsional stroke iskemik. Pengukuran variabel dilakukan sebanyak dua kali, yaitu pada fase akut (onset hari ke-3) dan setelah lewat fase akut (hari ke-7) stroke iskemik. Perbedaan rerata dua variabel dianalisis menggunakan uji *Wilcoxon Sign Ranked Test*, sedangkan hubungan independensi antar variabel dinilai menggunakan uji *Chi-Square test*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dari nilai rerata kadar protein S100B plasma ($p=0,000$) dan skor NIHSS ($p=0,000$) pada stroke iskemik fase akut dan lewat fase akut. Juga didapatkan hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut ($p=0,007$) serta kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut ($p=0,018$). Tidak terdapat hubungan antara kadar protein S100B plasma pada fase akut dengan gangguan fungsional lewat fase akut stroke ($p=0,124$).

Kadar protein S100B plasma berhubungan dengan gangguan fungsional stroke iskemik fase akut maupun lewat fase akut. Namun tidak terdapat hubungan kadar S100B plasma fase akut dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut.

Association Between Plasma S100B Levels and Functional Impairment in Acute Ischemic Stroke

Hendra Permana

ABSTRACT

Stroke is still a major health problem worldwide, with its impact to economic burden, health service and population. The need of biomarker evaluation to determine ischemic stroke severity has been increasing, in order to guiding a proper management. One of novel biomarker that may involve in acute ischemic stroke pathology is S100B protein. Despite of some investigations that have been developed showed good progress, there is little evidence about the association of plasma S100B and functional impairment of acute ischemic stroke.

We sought to conduct a Cross Sectional study of acute ischemic stroke inpatients at Neurology Departement of DR. M. Djamil Hospital, Padang from April to August 2013. A total of 40 patients were enrolled in this study. From each subject we performed two measurements (on day 3 and day 7) of plasma S100B protein and NIHSS scores. The analysis of mean differences were performed by using *Wilcoxon Sign Ranked Test*, while analysis of independent association between variables were performed by using *Chi-Square test*. A p value $<0,05$ was considered as statistically significant.

Our findings showed that there were significant differences in the mean of plasma S100B levels ($p=0,000$) and NIHSS score ($p=0,000$) between acute and after acute phase. We also found significant association in plasma S100B levels and functional impairment in acute ($p=0,007$) and after acute ($p=0,013$) phase of ischemic stroke. However, there was no association between plasma S100B levels in acute phase and functional impairment of ischemic stroke after acute phase.

Plasma S100B levels was associated with functional impairment of ischemic stroke, both in acute and after acute phase. But there was no association between plasma S100B levels in acute phase and ischemic stroke severity after acute phase.

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul **Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional 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 di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2014

HENDRA PERMANA



LEMBARAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : HUBUNGAN KADAR S100B PLASMA DENGAN GANGGUAN FUNGSIONAL STROKE ISKEMIK AKUT

Nama : Hendra Permana

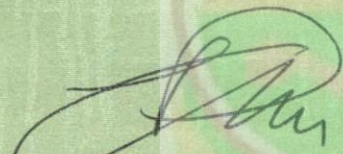
No. BP : 0821212048

Program Studi : Ilmu Biomedik

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan Sidang Panitia Ujian Akhir Magister Biomedik pada Program Pasca Sarjana Universitas Andalas dan dinyatakan lulus pada tanggal 20 Januari 2014

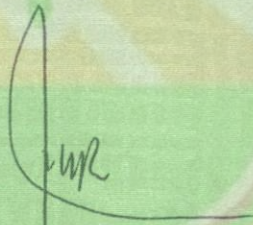
Menyetujui

1. Komisi Pembimbing



Prof. Dr. dr. Darwin Amir, SpS(K)

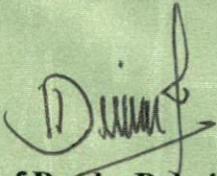
Ketua



dr. Yuliarni Syafrita, SpS(K)

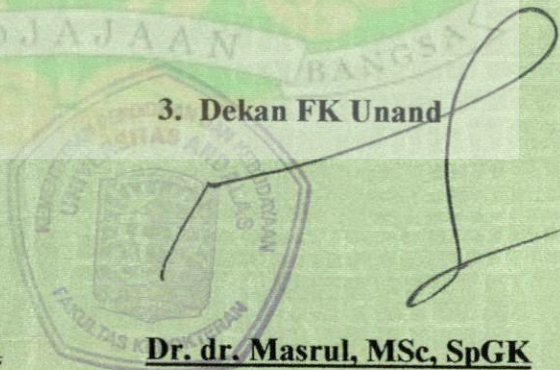
Anggota

2. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik FK Unand



Prof. Dr. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK
NIP. 19670510 199702 2 001

3. Dekan FK Unand



Dr. dr. Masrul, MSc, SpGK
NIP. 19561226 198710 1 001

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat ALLAH, SWT yang selalu melimpahkan segala hidayah dan kemudahan, sehingga karya akhir (Tesis) dengan judul **Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Akut** ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam untuk Rasulullah Muhammad, SAW sebagai panutan dan pemimpin umat yang berakhlak dan berilmu pengetahuan.

Berkaitan dengan ilmu penyakit saraf, stroke masih merupakan masalah yang besar dan menjadi penyebab kematian dan kecacatan yang utama di seluruh dunia. Tingginya insiden stroke, dimana terdapat 11,6 juta kasus baru setiap tahunnya, serta angka kecacatan mencapai 64,5 juta orang per tahun memberikan dampak pada penderita dan keluarganya, serta hal ini juga menjadi masalah pada sistem pelayanan kesehatan. Besarnya masalah yang dihadapi akan menjadi bertambah sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup di masa mendatang.

Berbagai upaya telah dilakukan dalam meningkatkan penatalaksanaan terhadap pasien stroke iskemik akut. Salah satu fokus dalam penatalaksanaan tersebut adalah penentuan penanda biologis (*biomarker*) menentukan diagnosis stroke dan menyingkirkan diagnosis lain selain stroke, serta untuk memprediksi beratnya gejala dan gangguan akibat stroke. Kebutuhan ini semakin tinggi terutama bila hasil pemeriksaan *neuroimaging* sebagai baku emas pemeriksaan (*gold standard*) terlihat normal. Suatu biomarker yang ideal harus memiliki karakteristik mencakup sensitivitas dan spesifisitas diagnostik terhadap infark,

dapat membedakan stroke infark atau perdarahan, dapat diidentifikasi secara dini setelah onset serangan, bersihan yang dapat diprediksi, memiliki potensi untuk menilai risiko dan menjadi panduan bagi terapi, serta kemampuan untuk diukur secara kuantitatif dan cepat dengan metode yang ekonomis.

Salah satu biomarker yang mendapat perhatian besar dalam proses patologi stroke iskemik adalah protein S100B. Protein ini diyakini berperan besar dalam terjadinya kerusakan sel akibat stroke. Terjadinya peningkatan protein ini diperkirakan dapat menggambarkan luasnya kerusakan otak dan beratnya gangguan fungsional yang akan dialami penderita. Beberapa penelitian sebelumnya telah berupaya menilai hubungan antara protein ini dengan klinis stroke iskemik, serta peranannya untuk menentukan prognosis stroke iskemik pada penderita. Namun temuan yang didapatkan masih kontroversial, dan belum bisa menyimpulkan peranan protein S100B secara jelas pada penderita stroke iskemik akut.

Berdasarkan masalah yang didapatkan, kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar protein S100B plasma dengan gangguan fungsional pada stroke iskemik akut ini. Kami berharap penelitian ini ikut berkontribusi dalam meningkatkan pelayanan pada penderita stroke, baik dalam hal diagnosis, penentuan beratnya kerusakan otak, maupun prognosis pada penderita.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama kami mengucapkan puji syukur ke hadirat ALLAH, SWT yang selalu melimpahkan segala hidayah dan kemudahan, sehingga tesis dengan judul **Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Akut** ini dapat diselesaikan. Tidak lupa shalawat serta salam untuk Rasulullah Muhammad, SAW sebagai panutan dan pemimpin umat yang berakhlak dan berilmu pengetahuan.

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

1. Dr. Werry Darta Taifur, SE, MA selaku rektor Universitas Andalas saat ini, dan Prof. Dr. Ir. Musliar Kasim, MS selaku rektor Universitas Andalas sewaktu penulis memulai pendidikan (2006) beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan izin kepada penulis untuk menempuh pendidikan lanjutan Program Profesi Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf dan Program Studi Ilmu Biomedik 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 pendidikan yang beliau kelola.

3. dr. Hj. Aumas Pabuti, SpA, MARS 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 (2006), 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 pertama kali menghamparkan cita-cita untuk menjadi dokter spesialis saraf.
5. dr. Hj. Meiti Frida, SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas saat ini, serta dr. Yuliarni Syafrita, SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas saat penulis diterima sebagai peserta Program Profesi Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Saraf tahun 2006.
6. Prof. Dr. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas saat ini, penulis mengucapkan terima kasih atas pengertian dan kebijaksanaannya dalam membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Biomedik ini.

7. Prof. Dr. dr. Darwin Amir, SpS(K) selaku pembimbing utama penelitian ini, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya atas segala kesabaran, kearifan, dan ketulusan dalam memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.
8. dr. Yuliarni Syafrita, SpS(K) selaku pembimbing kedua penelitian ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama melaksanakan penelitian ini dari awal sampai selesai.
9. Para majelis penguji tesis, Dr. dr. Netti Suharti, MS selaku ketua, Prof. Dr. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK, Prof. dr. H. Basjiruddin Ahmad, SpS(K), dan dr. Susilasastri, M.Biomed selaku anggota penguji, penulis mengucapkan terima kasih atas segala kebijaksanaan dan masukan serta motivasi dalam penyusunan tesis ini.
10. Bapak dan Ibu guru saya di Program Profesi Dokter Spesialis Saraf FK Unand, Prof. dr. H. Basjiruddin Ahmad, SpS(K), Prof. Dr. dr. Darwin Amir, SpS(K), dr. H. Julius Djamil, SpS (Alm), 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, dr. Tommy R. Setyawan, SpS-FINS, dr. Fred Septo, SpS, serta staf pengajar lainnya yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan nilai selama penulis mengikuti pendidikan dokter spesialis ini.
11. Para pasien yang menjadi subjek penelitian, penulis mengucapkan terima kasih atas ketulusan dan kerjasama selama proses penelitian ini. Tidak lupa

kepada pasien di ruang rawat inap dan rawat jalan penyakit saraf RS. DR. M. Djamil Padang, penulis mengucapkan terima kasih atas kesediaannya memberikan izin kepada penulis untuk mengaplikasikan ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan.

12. Kepada Almarhum dr. Bahroelim Bahry, SpFK, guru sekaligus “Ayah” bagi penulis, sejak menginjakkan kaki sebagai mahasiswa pendidikan dokter umum tahun 1998, sampai beliau menghadap Illahi, yang selalu menghadirkan interaksi positif dengan segala kearifan dan welas asih, menganggap penulis sebagai anak dan teman. Penulis menyampaikan penghargaan yang tulus, terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dorongan yang telah mengantarkan penulis menggapai cita-cita sampai saat ini, sekaligus permohonan maaf atas segala kesalahan yang telah diperbuat.
13. Ayahanda H. Efrizon Madiar, SE dan Ibunda Hj. Mainil Asni, serta mertua Ayah H. Mardalis dan Bunda Hj. Asmi Suardi, yang penuh kesabaran dan pengertian senantiasa memberikan cinta kasih yang tulus serta do’a di setiap waktu agar penulis dapat menyelesaikan setiap langkah dalam mencapai cita-cita sebagai dokter spesialis saraf. Penulis mengucapkan terima kasih dan penghormatan yang besar atas segala upaya yang telah diberikan.
14. Ucapan terima kasih teristimewa untuk isteriku tercinta, Diana Vanda Wellia, PhD. atas segala bentuk motivasi, pengorbanan, pengertian, serta curahan cinta yang besar kepada penulis dalam menempuh pendidikan ini. Penulis mengucapkan terima kasih atas curahan kasih sayang dan do’a tulusnya sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan sebaik-baiknya.

Akhirnya, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan dan tutur kata serta sikap yang kurang berkenan di dalam pergaulan sehari-hari selama menjalani pendidikan. Semoga apa yang telah dijalani menjadi amalan yang baik di sisi ALLAH, SWT. Amin.

Padang, Januari 2014



DAFTAR ISI

RINGKASAN	i
ABSTRAK	xi
LEMBARAN PERNYATAAN	xiii
LEMBARAN PENGESAHAN.....	xiv
KATA PENGANTAR	xvi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	xvii
DAFTAR ISI.....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxvi
DAFTAR GAMBAR.....	xxvii
DAFTAR TABEL	xxviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah.....	4
1.3.Tujuan	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4.Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	7
2.1. S100B	7
2.1.1. Sejarah Dan Nomenklatur.....	7
2.1.2. Aspek Biokimia S100B	8

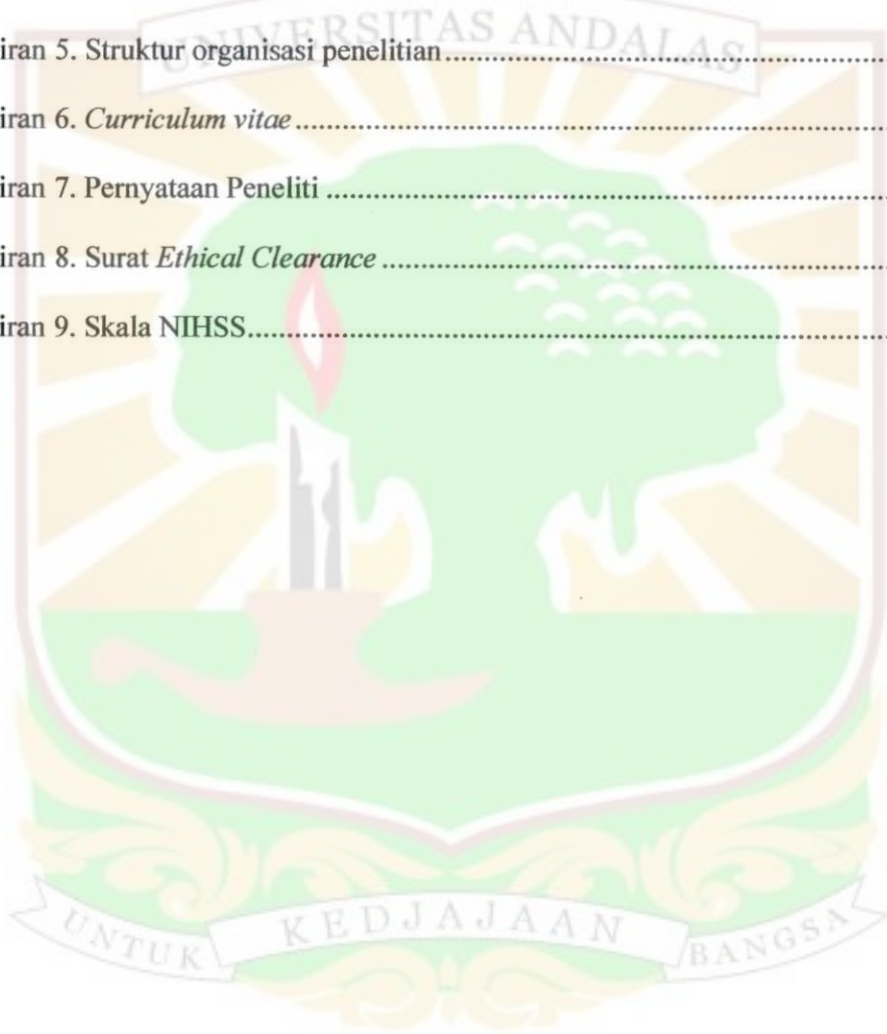
2.1.3. S100B Intraseluler.....	10
2.1.4. S100B Ekstraseluler.....	10
2.1.5. Peranan S100B Pada Stroke Iskemik.....	14
2.2. Stroke.....	16
2.2.1. Definisi Dan Epidemiologi.....	16
2.2.2. Patofisiologi Stroke Iskemik.....	19
2.2.2.1. Mekanisme Kematian Sel Aktif.....	20
2.2.2.2. Eksitotoksisitas, Kegagalan Energi, dan Gangguan Keseimbangan Ionik.....	21
2.2.2.3. Stres Oksidatif Dan Nitrosatif.....	22
2.2.2.4. Disfungsi Blood Brain Barrier.....	26
2.2.2.5. Kerusakan Mikrovaskuler Akibat Iskemia.....	27
2.2.2.6. Aktivasi Hemostatik : Kondisi Hiperkoagulasi Dan Aktivasi Platelet.....	28
2.2.2.7. Inflamasi Post Iskemik.....	29
2.2.2.8. Kematian Sel Yang Diinduksi Iskemia.....	33
2.3. Gangguan Fungsional Stroke Iskemik.....	34
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	37
3.1. Kerangka Konseptual.....	37
3.2. Penjelasan Kerangka Konsep.....	38
3.3. Hipotesis Penelitian.....	39
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	40
4.1. Desain Penelitian.....	40

4.2. Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	40
4.2.1. Populasi Penelitian	40
4.2.2. Sampel Penelitian.....	40
4.2.2.1. Kriteria Inklusi	40
4.2.2.2. Kriteria Eksklusi.....	40
4.2.3. Besar Sampel	41
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.....	42
4.4. Bahan Penelitian Dan Instrumen Penelitian.....	43
4.4.1. Bahan Yang Diperlukan Dalam Penelitian.....	43
4.4.2. Instrumen Penelitian.....	44
4.5. Tempat Dan Waktu Penelitian	44
4.5.1. Tempat Penelitian.....	44
4.5.2. Waktu Penelitian	44
4.6. Persyaratan Etik Penelitian	44
4.7. Prosedur Penelitian Dan Pengumpulan Data	45
4.8. Pengolahan Dan Analisis Data.....	46
4.9. Kerangka Operasional Penelitian	47
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	48
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	48

5.2. Perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik fase akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset).....	50
5.3. Perbedaan gangguan fungsional stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset).....	51
5.4. Hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut	52
5.5. Hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut	53
5.6. Hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset).....	54
BAB VI. PEMBAHASAN.....	56
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	70
7.1. Kesimpulan	70
7.2. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN.....	79

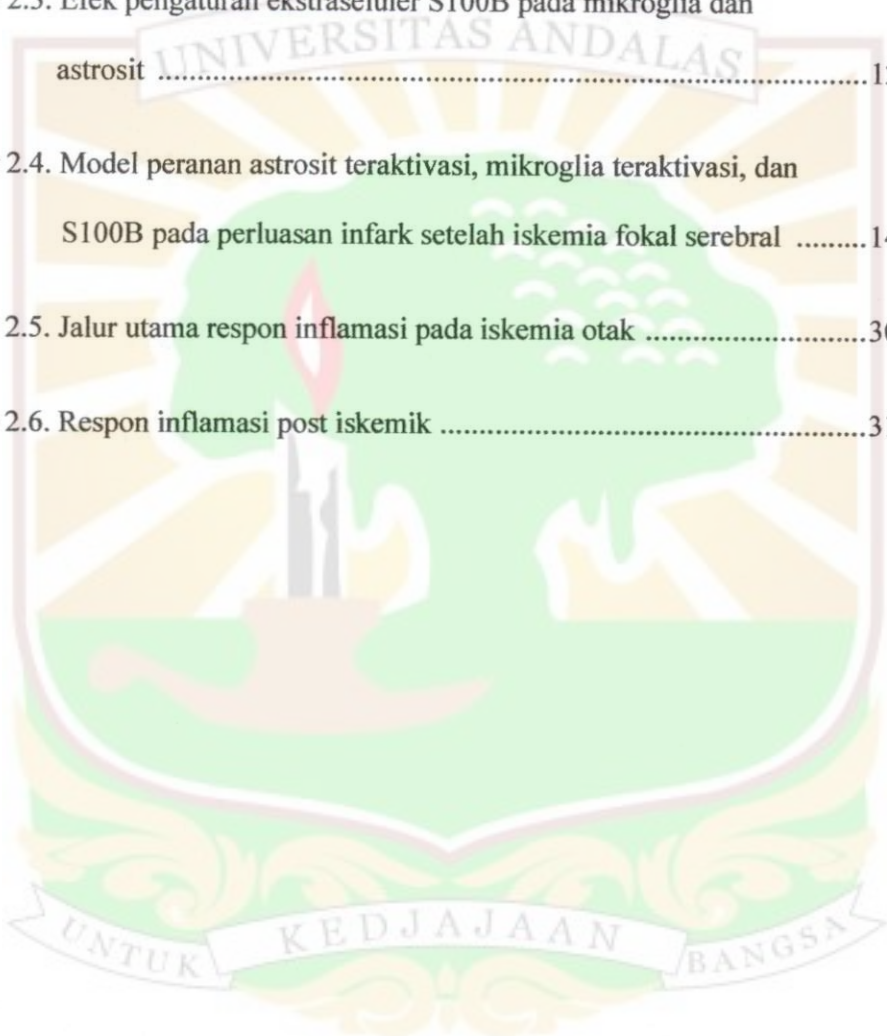
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembaran informasi penelitian.....	79
Lampiran 2. Persetujuan ikut penelitian / tindakan medis.....	83
Lampiran 3. Protokol penelitian.....	84
Lampiran 4. Rencana anggaran biaya penelitian.....	87
Lampiran 5. Struktur organisasi penelitian.....	88
Lampiran 6. <i>Curriculum vitae</i>	89
Lampiran 7. Pernyataan Peneliti	90
Lampiran 8. Surat <i>Ethical Clearance</i>	91
Lampiran 9. Skala NIHSS.....	92



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur dimer S100B yang tidak terikat dan terikat kalsium	9
Gambar 2.2. Skema efek ekstraseluler S100B	12
Gambar 2.3. Efek pengaturan ekstraseluler S100B pada mikroglia dan astrosit	12
Gambar 2.4. Model peranan astrosit teraktivasi, mikroglia teraktivasi, dan S100B pada perluasan infark setelah iskemia fokal serebral	14
Gambar 2.5. Jalur utama respon inflamasi pada iskemia otak	30
Gambar 2.6. Respon inflamasi post iskemik	31



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Karakteristik dasar subjek penelitian	41
Tabel 5.2. Perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik fase akut dan setelah lewat fase akut.....	42
Tabel 5.3. Perbedaan skor NIHSS pada stroke iskemik fase akut dan setelah lewat fase akut	43
Tabel 5.4. Hubungan antara kadar S100B plasma dan skor NIHSS pada stroke iskemik dalam fase akut	44
Tabel 5.5. Hubungan antara kadar S100B plasma dan skor NIHSS pada stroke iskemik lewat fase akut	45
Tabel 5.6. Hubungan antara kadar S100B plasma pada stroke iskemik dalam fase akut dan skor NIHSS lewat fase akut	46

DAFTAR SINGKATAN



AMPA	: 2-Amino-3-(3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-4-Yl) Propanoic Acid
ATP	: Adenosine Triphosphate
BBB	: Blood Brain Barrier
DND	: Delayed Neuronal Death
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFAP	: Glial Fibrillary Astrocytic Protein
ICAM-1	: Intracellular Adhesion Molecule-1
IL-10	: Interleukin-10
IL-1 β	: Interleukin-1 β
iNOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
IRMA	: Immunoradiometric Assay
LIA	: Immunoluminometric Assay
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
mRNA	: messenger Ribonucleic Acid
NFKB	: Nuclear Factor- κ B
NIHSS	: National Institute of Health Stroke Scale
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartate
NO	: Nitric Oxide
PARP-1	: Poly-ADP-Ribose Polymerase -1
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RAGE	: Receptor for Advance Glycation End Products

ROS : Reactive Oxygen Species
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule -1
WHO : World Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu masalah utama terkait dengan kematian dan kecacatan secara global. (Hamzi *et al.*, 2012) Penyakit ini merupakan penyebab kematian terbanyak kedua setelah penyakit jantung, serta menjadi penyebab kecacatan utama di seluruh dunia. (Jordan *et al.*, 2007; Zaleska *et al.*, 2009; Azarpazhooh *et al.*, 2010; Hussein & Laskowitz, 2010; Kim *et al.*, 2010; Gupta & Chauhan, 2011; Kavalci *et al.*, 2011; Woodruff *et al.*, 2011; Kulshreshta *et al.*, 2012) Di seluruh dunia diperkirakan terdapat 11,6 juta kasus stroke baru setiap tahunnya, dan angka kematian akibat stroke mencapai 5,8 juta orang setiap tahun. Selain itu juga terdapat 64,5 juta penderita stroke yang mengalami kecacatan yang membutuhkan bantuan dalam aktivitas sehari-hari. (Truelsen & Bonita, 2009) Kondisi ini memberikan dampak pada beban ekonomi dan emosional bagi penderita dan keluarganya serta menjadi masalah utama bagi sistem pelayanan kesehatan dan kependudukan. (Saenger & Christenson, 2009; Truelsen & Bonita, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Bhatnagar *et al.*, 2010; Whiteley, 2010; Kulshreshta *et al.*, 2012)

Manajemen penatalaksanaan stroke iskemik memerlukan penanda biologis (*biomarker*) yang potensial untuk menentukan diagnosis stroke dan menyingkirkan diagnosis lain selain stroke, serta untuk memprediksi beratnya gejala dan gangguan akibat stroke. Kebutuhan ini semakin tinggi terutama bila hasil pemeriksaan *neuroimaging* terlihat normal. (Saenger & Christenson, 2010)

Suatu biomarker yang ideal harus memiliki karakteristik mencakup sensitivitas dan spesifisitas diagnostik terhadap infark, dapat membedakan stroke infark atau perdarahan, dapat diidentifikasi secara dini setelah onset serangan, bersihan yang dapat diprediksi, memiliki potensi untuk menilai risiko dan menjadi panduan bagi terapi, serta kemampuan untuk diukur secara kuantitatif dan cepat dengan metode yang ekonomis. (Saenger & Christenson, 2010) Para ahli telah mengupayakan penelitian dalam beberapa dekade terakhir untuk mengidentifikasi biomarker dalam menegakkan diagnosis, penentuan faktor risiko, serta prognosis stroke iskemik. (Dassan, 2009) Sejumlah biomarker potensial yang telah diteliti mencakup protein, peptida, sitokin, kemokin, metabolit, leukosit, platelet, sel progenitor, mikropartikel, dan lain-lain. (Sharp *et al.*, 2011) Penelitian mengenai berbagai biomarker kerusakan otak dari sampel darah telah banyak dilakukan, namun interpretasinya masih belum berhasil menggambarkan kualitas biomarker tersebut, akibat banyaknya faktor perancu dalam penelitian itu sendiri. (Brouns *et al.*, 2010)

Biomarker yang utama dalam penentuan stroke adalah yang terdapat dalam sel susunan saraf pusat. Sel otak predominan adalah sel neuron dan glia (astrokit dan oligodendrosit). (Jensen *et al.* 2009) Protein S100B merupakan salah satu biomarker yang diyakini terlibat pada proses patologi stroke. (Sorci *et al.*, 2010) Peningkatan kadar S100B terjadi pada kerusakan neuronal akibat gangguan otak akut seperti stroke iskemik, cedera kepala, hipoksia otak, dan perdarahan otak. Hal ini diperkirakan berkaitan dengan kerusakan astrokit. (Higashino *et al.*, 2009; Serarslan *et al.*, 2009; Beer *et al.*, 2010)

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menentukan peranan S100B terhadap stroke. Herrmann *et al.* (2000) mengidentifikasi hubungan protein S100B serum dengan volume infark dan luaran stroke iskemik, dan mendapatkan hasil yang bermakna (volume infark, $r=0,957$, $p < 0,0001$; outcome, $r=0,821$, $p = 0,0002$). Namun kadar S100B kurang sensitif dibanding *Glial Fibrillary Astrocytic Protein* (GFAP) untuk stroke minor atau infark lakunar. Foerch *et al.* (2005) melakukan penelitian pada 39 pasien stroke dan menilai hubungan kadar S100B serum dengan volume infark dan outcome. Mereka mendapatkan korelasi positif S100B dengan volume infark ($r=0,95$, $p<0,001$) dan luaran stroke ($r=0,68$, $p< 0,001$). Penelitian Brouns *et al.* (2010) mendapatkan korelasi positif antara peningkatan kadar S100B cairan serebrospinal dengan skor NIHSS ($r=0,29$, $p=0,006$) dan volume infark ($R=0,28$, $p=0,008$), dan mereka menyimpulkan bahwa peningkatan kadar S100B dapat menggambarkan luasnya kerusakan otak pada pasien dengan stroke yang berat. Temuan yang sama juga didapatkan oleh Yang *et al.* (2011), dimana mereka melakukan penelitian kadar S100B serum pada pasien stroke iskemik dalam 6 jam onset serangan, dan mendapatkan hubungan antara peningkatan kadar S100B dengan ukuran infark pada pasien stroke onset hiperakut ($p<0,001$). Namun, temuan mereka tidak mendapatkan perbedaan bermakna pada skor NIHSS dihubungkan dengan kadar S100B serum. Penelitian oleh Jung *et al.* (2011) pada pasien stroke akut menyimpulkan bahwa pemeriksaan kadar S100B dapat meningkatkan sensitivitas diagnostik stroke dengan kombinasi MRI sebesar 74%, dibanding hanya 54% bila memakai MRI saja. Walaupun demikian, S100B serum tidak dapat menggantikan peranan

pemeriksaan radiodiagnostik pada stroke akut. Sedangkan Dassan *et al.* (2009) serta Whiteley *et al.* (2009) melakukan telaah sistematis mengenai biomarker S100B terhadap stroke iskemik akut, dan menyimpulkan bahwa S100B tidak bermanfaat untuk menentukan diagnosis stroke iskemik akut. Bukti ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2011), yang tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar S100B dengan stroke iskemik akut ($p=0,58$) pada 139 pasien.

Beberapa hasil penelitian mengenai hubungan kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik akut masih belum memuaskan, disebabkan masih banyaknya kontroversi temuan yang didapatkan. Untuk itu kami bermaksud untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik akut.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma pada stroke setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan gangguan fungsional akibat stroke iskemik fase akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)?
- 1.2.3. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik pada fase akut?
- 1.2.4. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik lewat fase akut?

- 1.2.5. Apakah terdapat hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional akibat stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik akut

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma pada stroke setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset)
2. Membuktikan perbedaan gangguan fungsional akibat stroke iskemik fase akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)
3. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik pada fase akut
4. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik lewat fase akut

5. Membuktikan adanya hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional akibat stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Untuk pengembangan ilmu pengetahuan

1. Dapat meningkatkan pemahaman mengenai proses patofisiologi stroke iskemik khususnya peranan S100B
2. Dapat meningkatkan pemahaman mengenai prognosis pasien berdasarkan kadar protein S100B pada stroke iskemik akut

1.4.2. Untuk kepentingan pelayanan

1. Dapat dijadikan sebagai salah satu kelengkapan pemeriksaan penunjang untuk mengetahui beratnya kerusakan otak pada pasien stroke iskemik akut.
2. Dapat menentukan prognosis pasien stroke iskemik akut.

1.4.3. Untuk kepentingan masyarakat

1. Dapat menambah wawasan masyarakat terhadap stroke, dimana pada stroke iskemik akut dapat terjadi kerusakan fatal dan gangguan fungsional berat akibat pengaruh S100B, sehingga pasien harus sesegera mungkin mendapatkan pengobatan agar prognosinya tidak bertambah buruk.

BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1. S100B

2.1.1. Sejarah dan Nomenklatur

Protein S100B merupakan subgrup protein yang terikat kalsium pada lengan EF (helix E-loop-helix F). (Michetti & Gazzolo, 2002; Dassan *et al.*, 2009; Sorci *et al.*, 2010; Anczykowski *et al.*, 2011; Bianchi, 2011) Protein ini pertama kali diperkenalkan oleh Moore pada tahun 1965, dan dinamai “S100” karena memiliki kelarutan 100% pada larutan jenuh dengan amonium sulfat. Campuran fraksi S100A1 dan S100B merupakan bagian yang pertama kali diidentifikasi. (Santamaria-Kisiel *et al.*, 2006; Yordan *et al.*, 2011) Pada tahun 1995, diperkenalkan nomenklatur baru untuk protein S100, setelah dilakukan identifikasi lokalisasi kromosom dari 9 famili S100 (S100A1-S100A9) pada lengan panjang kromosom manusia (1q21). Sampai saat ini telah diidentifikasi sedikitnya 25 famili protein S100 pada manusia, dimana 21 diantaranya terdapat pada lokus kromosom 1q21, sementara 4 lainnya diidentifikasi pada lokus kromosom 4p16 (S100P), 5q14 (S100Z), 21q22 (S100B) dan Xp22 (S100G). (Santamaria-Kisiel *et al.*, 2006; Yordan *et al.*, 2011) Berdasarkan pengelompokan tersebut, protein yang sebelumnya dinamai S100 α sekarang menjadi S100A1. Nomenklatur yang sama juga diberikan pada S100B yang sebelumnya dinamai S100 β , yang terletak pada kromosom 21 (berjarak 100-140 kb dari kromosom terminus). Pada manusia gen yang mengkode S100B terletak pada kromosom 21q22. Di dalam sel protein S100 berbentuk homodimer (S100B/S100B) atau heterodimer (S100A1/S100B) dari dua sub unit berbeda (A1 dan B). (Korfias *et al.*, 2006).

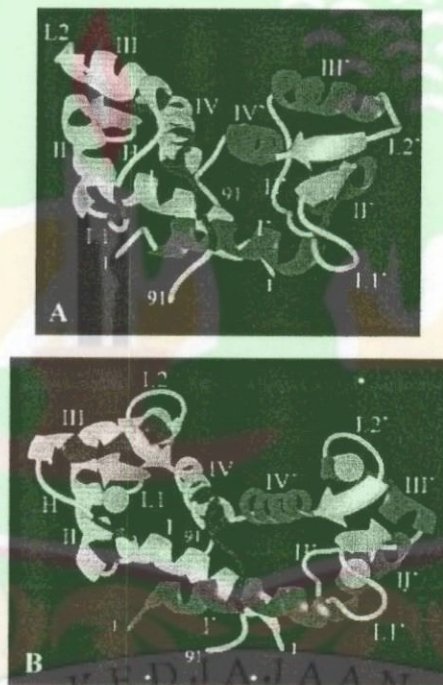
2.1.2. Aspek Biokimia S100B

S100B terdeteksi dalam jumlah besar di sel otak, seperti astrosit, oligodendrosit, sel progenitor neuronal, ependimosit. Walaupun sebagian besar S100B astrosit terletak di sitoplasma, 5-7% terikat pada membran. (Michetti & Gazzolo, 2002; Korfias *et al.*, 2006; Dassan *et al.*, 2009; Beer, 2010; Bianchi, 2011)

Struktur homodimer S100B memiliki berat molekul 21 kDa, dimana masing-masing beta monomer memiliki berat 10,5 kDa. (Serarslan *et al.*, 2009; Anczykowski *et al.*, 2011) Protein ini banyak berikatan dengan kalsium, dan menginduksi perubahan konformasi yang memungkinkan residu hidrofobik terpapar dan berinteraksi dengan protein lain untuk mencetuskan aktivitas biologis. Secara umum dimer protein S100 memiliki ikatan dengan 4 Ca^{2+} per dimer, sedangkan pada S100B selain berikatan dengan Ca^{2+} juga berikatan dengan Zn^{2+} dan Cu^{2+} . (Anczykowski *et al.*, 2011) S100B terletak pada sitoplasma dan nukleus astrosit dan mengatur struktur sitoskeletal dan proliferasi sel. Waktu paruh biologis S100B adalah sekitar 2 jam. S100B terutama dieliminasi melalui ginjal. (Giorgiadis *et al.*, 2000; Kenangil *et al.*, 2004; Yardan *et al.*, 2011)

Kalsium merupakan *second messenger* yang memiliki peran pengaturan tertentu pada proses fungsional seperti konduksi dan transmisi impuls saraf, kontraksi otot, pertumbuhan dan diferensiasi, motilitas sel, ekspresi gen, apoptosis dan nekrosis. Sebagai akibat evolusi selular, protein yang terikat kalsium dibentuk untuk mengatur kadar sitosolik kalsium dan transduksi sinyal kalsium. Ikatan kalsium dengan S100B intrasel berperan dalam pengaturan fosforilasi protein, sehingga mampu mencegah proses patologis akibat pembentukan protein sel yang berlebihan. (Donato, 2001; Heizmann *et al.*, 2002; Zimmer & Weber, 2010; Yardan *et al.*, 2011)

Protein S100B terbanyak ditemukan dalam darah. Selain dari darah perifer, S100B juga bisa ditemukan pada urin, cairan serebrospinal, cairan amnion, dan air susu. S100B dapat diukur dengan beberapa metode, antara lain *immunoradiometric assay* (IRMA), *immunoluminometric assay* (LIA), *mass spectroscopy*, *western blot*, *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), *electrohemiluminescence*, dan *quantitative polymerase chain reaction* (PCR). Masing-masing metode ini memiliki perbedaan, baik dalam hal spesifisitas, sensitivitas, aplikasi sampel, dan segi ekonomi. (Michetti & Gazzolo, 2002; Yardan *et al.*, 2011)



Gambar 2.1. Struktur dimer S100B yang tidak terikat (A) dan terikat kalsium (B). Satu monomer S100B berwarna kuning, dan satu lagi berwarna biru. Heliks ditandai dengan penomoran Romawi (I-IV pada satu monomer, dan I'-IV' pada monomer lainnya). Ikatan Ca^{2+} pada masing-masing monomer S100B mengakibatkan reorientasi heliks III relatif terhadap heliks lainnya dan selanjutnya terjadi reorientasi pada Hinge region (H) (bandingkan A dengan B). Perubahan ini mengakibatkan paparan pelarut pada permukaan oleh residu (warna magenta) pada heliks III dan IV, hinge region dan perpanjangan terminal-C (B). Residu pada heliks II dan I pada monomer lain (I') juga berperan pada pembentukan permukaan ikatan. Ion kalsium ditandai dengan bulatan pink dalam loop ikatan Ca^{2+} (L1, L2 pada satu monomer dan L1', L2' pada monomer lainnya). S100B yang terikat kalsium lebih panjang dari S100B yang tidak terikat. (Donato, 2001)

2.1.3. S100B Intraseluler

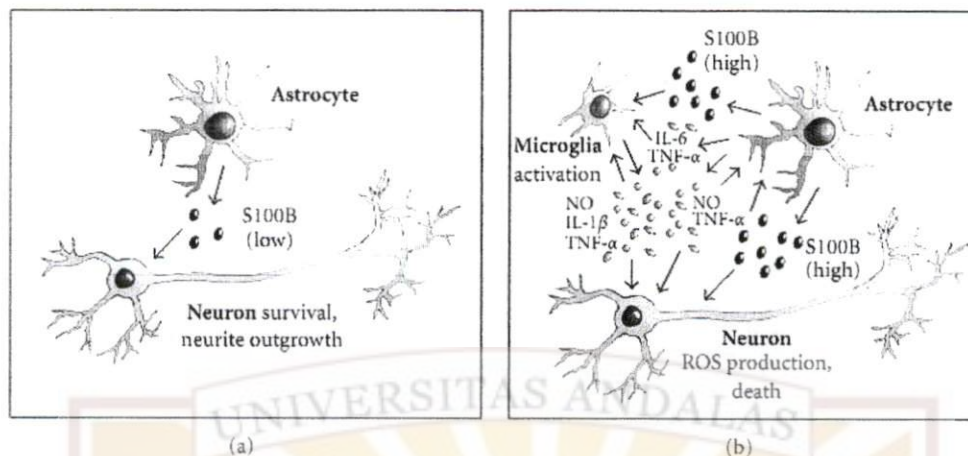
Di dalam sel, S100B mengatur aktivitas enzim, sebagai bagian dari komponen sitoskeleton, faktor transkripsi, homeostasis kalsium, fosforilasi dan degradasi protein, serta proses pergerakan, proliferasi dan diferensiasi sel. (Santamaria-Kisiel *et al.*, 2006; Piazza *et al.*, 2010; Sorci *et al.*, 2010) S100B berinteraksi dengan beberapa protein p53, neuromodulin, dan *protein kinase C* (PKC) berdasarkan ikatan dengan Ca^{2+} . S100B juga berinteraksi dengan fruktosa 1,6 bifosfonat aldolase dan menstimulasi aktivitas enzim ini. (Korfias *et al.*, 2006) Astrosit mengekspresikan sejumlah besar S100B, yang selanjutnya berinteraksi dengan p53, suatu supresor tumor, dan menghambat fosforilasi serta menekan ekspresi p53 sehingga menekan pertumbuhan tumor. Protein S100B juga mengaktivasi P13K dan jalur sinyalnya untuk menstimulasi proliferasi dan modulasi diferensiasi sel. P13K diketahui berperan sebagai pengatur sel inflamasi, dan astrosit berperan aktif dalam imunitas sel di otak. (Sorci *et al.*, 2010)

Efek protein S100B tergantung dari konsentrasinya. Pada konsentrasi nanomolar, S100B *in vitro* menstimulasi pertumbuhan neurit pada neuron korteks serebri dan meningkatkan pertahanan neuron selama berbagai kondisi. S100B *in vitro* memiliki aktivitas neurotropik bagi sel neuron selama proses maturasi neuron dan proliferasi sel glia. S100B mencegah kematian sel dan penurunan fungsi mitokondria akibat kekurangan glukosa. Terkait kerja neurotropik dan gliotropik, S100B mungkin berperan penting dalam perkembangan sistem saraf pusat normal dan penyembuhan setelah kerusakan. (Sorci *et al.*, 2010)

2.1.4. S100B Ekstraseluler

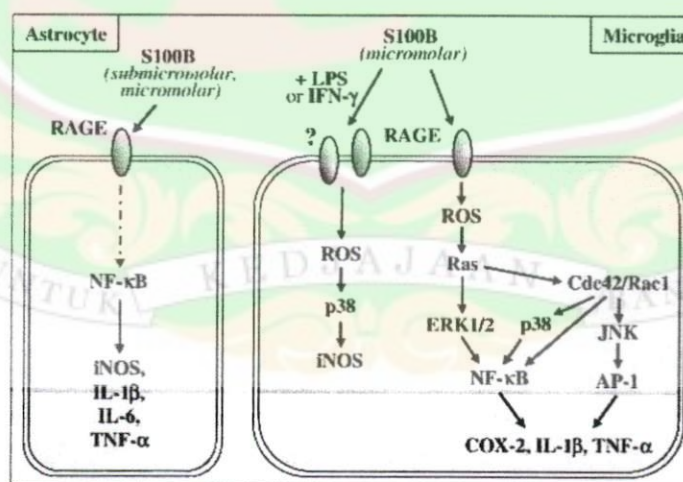
Pada konsentrasi mikromolar, S100B memiliki efek yang merusak. S100B ekstraseluler *in vitro* menstimulasi ekspresi sitokin pro inflamasi dan menginduksi apoptosis. (Michetti & Gazzolo, 2002) S100B memicu efek neurotoksik dengan menginduksi

apoptosis pada neuron. Dari observasi terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi mikromolar S100B memicu kematian apoptosis melalui interaksi dengan *Receptor for Advance Glycation End Products* (RAGE), yang akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species*, pelepasan sitokrom C dan aktivasi kaskade caspase. (Donato,2001; Sorci *et al.*, 2010) Pada kondisi tersebut, Bcl-2 menjadi berkurang, yang diperkirakan memicu peningkatan S100B ekstrasel. Selain itu, S100B juga dapat menginduksi ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada mRNA dan peningkatan aktivitas enzim ini pada astrosit. (Mori *et al.*, 2010) Apoptosis yang diinduksi oleh S100B juga dikaitkan dengan peningkatan konduktansi saluran kalsium yang tergantung S100B serta peningkatan kerja gen yang terlibat pada apoptosis, seperti c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p-15 dan p-21. S100B ekstraseluler menyebabkan ekspresi dan sekresi IL-6 oleh neuron melalui induksi translokasi nuklear dari faktor kB yang diekspresikan dalam neuron (NFkB). Konsentrasi mikromolar S100B ekstraseluler bekerja sinergi dengan interferon- γ untuk menstimulasi sekresi NO dari mikroglia, yang menunjukkan bahwa S100B berkontribusi dalam perubahan neuropatologi inflamasi dengan aktivitas mikroglia. (Donato,2001) Konsentrasi S100B yang tinggi akan memicu pelepasan *nitric oxide* dari astrosit yang mengakibatkan kematian neuron. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan S100B pada serum mencerminkan pelepasan protein ini pada jaringan yang rusak. (Mori *et al.*, 2010)



Gambar 2.2. Skema efek ekstraseluler S100B. Pada konsentrasi rendah, S100B memberi efek proteksi neuronal dan menstimulasi pertumbuhan neurit melalui sinyal RAGE (a). Pada konsentrasi tinggi, S100B mengakibatkan kematian neuron melalui stimulasi sinyal RAGE di neuron dan secara tidak langsung melalui aktivasi mikroglia dan astrosit, yang selanjutnya mengaktivasi NO, IL-1 dan TNF α (b). (Sorci et al., 2010)

Pada keadaan kerusakan otak astrosit secara cepat menarik kembali prosesus sitoplasmik, berproliferasi, dan migrasi ke tempat kerusakan, yang memicu proses gliosis reaktif. Perubahan ini sebagian besar tergantung pada perubahan *blood brain barrier* dan diperantarai oleh faktor serum dan sitokin lokal. (Mori et al., 2010)

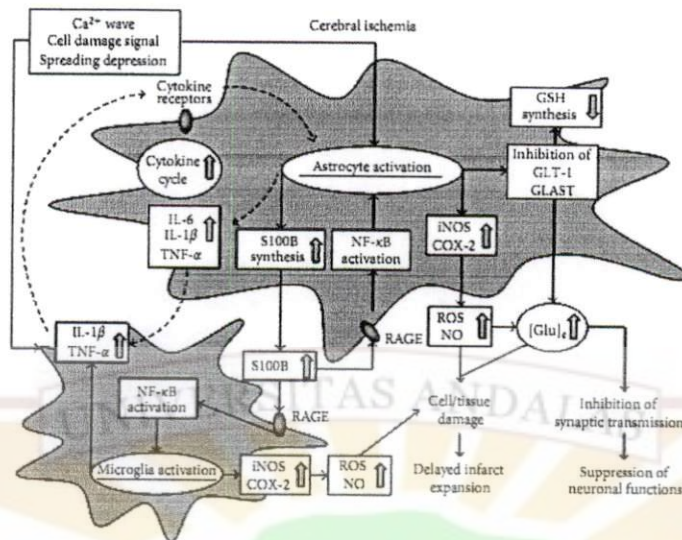


Gambar 2.3. Efek pengaturan ekstraseluler S100B pada mikroglia dan astrosit. (Donato et al, 2009)

Aktivasi mikroglia memicu aktivasi astrosit melalui pelepasan sitokin seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β). Sitokin ini dan sitokin lainnya berhubungan sinergis dengan kedua sel glia tersebut melalui mekanisme umpan

balik positif yang disebut “*cytokine cycle*”. S100B merupakan bagian utama dari mekanisme tersebut. Konsentrasi S100B dalam mikromolar menyebabkan overekspresi *inducible nitric oxide synthase* yang selanjutnya melepaskan *nitric oxide*. S100B menstimulasi iNOS pada astrosit korteks melalui jalur transduksi sinyal yang melibatkan aktivasi transkripsi *nuclear factor-κB* (NF-κB), yang merupakan pengatur utama respon pro inflamasi. S100B juga meningkatkan ekspresi IL-1β di astrosit, dan juga pelepasan IL-6 dan TNF-α dari astrosit. (Mori *et al.*, 2010)

S100B merupakan peptida yang sering dipakai sebagai parameter aktivasi atau kematian glia pada sebagian besar kelainan sistem saraf pusat. Substrat ini berperan penting dalam perkembangan sistem saraf pusat normal dan penyembuhannya setelah terjadi kerusakan. S100B berguna sebagai penanda biologis kerusakan otak seperti stroke dan trauma kepala. Peningkatan kadar S100B serum berhubungan dengan stroke iskemik, namun juga ditemukan pada kondisi akut dan kronis lainnya, seperti cedera otak traumatik, penyakit Alzheimer dan skizofrenia. (Maas & Furie, 2009; Mori *et al.*, 2010) Lebih lanjut, S100B berpotensi dalam memprediksi efisiensi pengobatan dan prognosis. Peningkatan kadar S100B yang disekresikan oleh astrosit berkaitan dengan beratnya kerusakan otak. Interaksi S100B dengan sistem imun serebral pada konsentrasi yang tinggi dapat menstimulasi sitokin proinflamasi dan apoptosis. Pada studi hewan coba membuktikan efek neuroprotektif potensial melalui aktivasi ekspresi proses seluler pada neuron yang menghambat eksitotoksisitas yang diinduksi NMDA. (Maas & Furie, 2009)



Gambar 2.4. Model peranan astrosit teraktivasi, mikroglia teraktivasi, dan S100B pada perluasan infark setelah iskemia fokal serebral. Cytokine cycle glia ditampilkan dalam garis terputus. (Mori, Asano & Town, 2010)

Setelah iskemia otak lokal, kerusakan otak diikuti oleh infiltrasi astrosit reaktif ke area peri infark. Secara spesifik, astrosit teraktivasi di area batas luar infark. Astrosit reaktif ditandai oleh meningkatnya ekspresi S100B dan *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP), yang muncul dalam 24 jam onset iskemia, dan mengalami hipertrofi dan hiperplasia dalam periode berminggu setelahnya. Selama fase kronik (>168 jam post iskemik), astrosit akan membentuk dinding penyekat pada BBB terhadap sel glia, selanjutnya terlibat pada angiogenesis yang serentak dengan perkembangan udem otak dan mungkin menginisiasi neurogenesis. (Mori *et al.*, 2010)

2.1.5. Peranan S100B pada stroke iskemik

Saat ini S100B menjadi fokus penelitian pada berbagai kondisi iskemia otak. (Weiss *et al.*, 2006) Kadar S100B mulai meningkat dalam 6 jam setelah onset stroke, dan mengalami peningkatan perlahan. (Fowler & Mancini, 2007) Nilai S100B tunggal yang diambil dalam 48 sampai 72 jam setelah onset dapat memprediksi outcome fungsional dan volume infark pada infark non lakunar pada arteri serebri media. Khususnya, S100B mencapai kadar puncak pada 3-4 hari pertama pada stroke iskemik akut.

(Maas,2009) Ishibashi dan kawan-kawan (2007) mendapatkan kadar S100B yang meningkat pada stroke iskemik infark kanan dibanding kiri. Selain itu mereka juga menyimpulkan bahwa peningkatan kadar S100B lebih berkaitan dengan lokasi kerusakan hemisfer, dan efektivitas terapi rekalisasi dapat dimonitor melalui kadar serum S100B. Setelah rekalisasi dini dengan r-TPA terjadi penurunan signifikan kadar S100B serum pada pasien stroke.

Beberapa studi melaporkan bahwa kadar S100B serum meningkat secara signifikan pada infark serebri. (Foerch *et al.*,2005) Studi ini menyimpulkan bahwa kadar S100B meningkat dalam 3 hari pertama setelah onset stroke. Kadar S100B lebih tinggi pada infark arteri besar dibanding infark lakunar. Evaluasi profil temporal pelepasan S100B setelah stroke iskemik akut menunjukkan bahwa kadar serum tidak langsung meningkat setelah onset. Dassan dan kawan-kawan (2009) melakukan penelitian dan menyimpulkan peningkatan gradual kadar S100B terjadi pada 8-10 jam setelah onset gejala, diikuti puncaknya pada 72 jam dan kemudian menurun kembali setelah 96 jam. Suatu studi longitudinal menemukan pasien dengan volume infark $>5 \text{ cm}^3$ pada CT awal tidak mengalami peningkatan S100B sampai 10 jam setelah onset. Sedangkan Yang dan kawan-kawan (2011) menyimpulkan bahwa peningkatan kadar S100B serum pada fase hiperakut stroke iskemik berhubungan dengan perluasan infark dan keterlibatan kortikal. Mereka juga menyimpulkan bahwa pemeriksaan biomarker ini cukup mudah diaplikasikan untuk memperkirakan ukuran infark pada fase hiperakut.

Selain sebagai biomarker langsung pada stroke, S100B juga bisa memperkirakan luasnya kerusakan otak, memonitor respon pengobatan, dan memprediksi luaran klinis pada pasien stroke. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar S100B serum yang diukur pada lebih dari 24 jam setelah onset berhubungan erat dengan beratnya defisit

neurologi dan volume infark. (Dassan *et al.*, 2009) S100B juga dapat menjadi patokan keberhasilan proses lisis bekuan pada pasien dengan oklusi arteri serebri media proksimal yang mendapat trombolisis intravena dan intervensi lainnya. (Foerch *et al.*, 2003; Foerch *et al.*, 2005; Delgado *et al.*, 2006; Dassan *et al.*, 2009) Suatu studi melaporkan bahwa pengukuran kadar S100B $<0,4 \mu\text{g/l}$ dalam 48-96 jam setelah onset merupakan indikator terjadinya reperfusi dalam waktu kurang dari 6 jam setelah iskemia. (Foerch *et al.*, 2005; Dassan *et al.*, 2009) Lebih lanjut, volume infark yang diukur setelah hari ke-7 mengalami pengecilan secara bermakna pada pasien yang mendapat terapi rekanalisasi dibanding yang tidak. Peningkatan konsentrasi S100B juga berhubungan dengan risiko transformasi hemoragik setelah pengobatan. (Maas, 2009)

S100B mungkin memiliki peranan sebagai prediktor luaran fungsional. Sebagian besar studi menilai konsentrasi S100B dan dihubungkan dengan beberapa skala luaran fungsional, seperti *Barthel Index*, *Modified Rankin Scale*, dan *Glasgow Outcome Score*. Wunderlich dan kawan-kawan (2004) mendapatkan konsentrasi S100B 48 jam lebih dari $0,2 \mu\text{g/l}$ pada pasien infark otak akut merupakan prediktor kuat luaran fungsional yang jelek (sensitivitas 85%, spesifisitas 92%). Jauch dan kawan-kawan (2006) menilai luaran yang jelek pada follow up 3 bulan pasien yang mengalami perubahan cepat S100B dalam 24 jam setelah onset. Foerch dan kawan-kawan (2007) melaporkan kadar S100B serum 48 jam $\leq 0,37 \mu\text{g/l}$ memprediksi luaran yang independen (sensitivitas 87%, spesifisitas 78%). (Dassan *et al.*, 2009)

2.2. Stroke

2.2.1. Definisi dan Epidemiologi

World Health Organization (WHO) membuat definisi stroke sebagai terjadinya gangguan fungsi otak yang bersifat fokal atau global secara mendadak dan berlangsung

selama 24 jam atau lebih atau menimbulkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain faktor vaskuler. Berdasarkan definisi ini, *transient ischemic attack* (TIA) yang berlangsung kurang dari 24 jam, dan pasien dengan gejala stroke yang disebabkan oleh perdarahan subdural, tumor, keracunan atau trauma tidak termasuk ke dalam stroke. (Truelsen & Bonita, 2009)

WHO memperkirakan sekitar 15 juta penduduk menderita stroke di seluruh dunia setiap tahun, dimana kasus stroke terjadi setiap 5 detik dan 25 ribu orang terkena stroke setiap hari. Lima juta orang meninggal akibat stroke setiap tahun, atau sekitar 9,7% dari total kematian di seluruh dunia. (Montaner *et al.*, 2008, Zaleska *et al.*, 2008; Saenger & Christenson, 2009; Tran *et al.*, 2010; Kikuchi *et al.*, 2011) Proyeksi pada tahun 2030 menyebutkan bahwa jumlah kasus stroke baru akan mencapai 32,6 juta kasus per tahun. (Brouns & De Deyn, 2009) Walaupun kecenderungan angka kematian akibat stroke menurun di sebagian besar Eropa Barat dan Amerika Utara, lebih dari 85% kasus stroke ditemukan di negara-negara berkembang. Dalam 4 dekade terakhir, laporan sistematik mengenai kecenderungan insiden stroke secara global menunjukkan ketimpangan antara kasus stroke di negara maju (menurun 42%) dengan negara berkembang (meningkat 100%). (Kulshreshta *et al.*, 2012)

Di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 7 juta warga Amerika yang berusia lebih dari 20 tahun menderita stroke (data tahun 2005-2008). Prevalensi stroke secara keseluruhan selama 2005 sampai 2008 diperkirakan 3%. Sedangkan prevalensi infark serebral yang tersembunyi pada pasien usia antara 55 sampai 64 tahun sekitar 11%, dan semakin meningkat sejalan dengan pertambahan usia. (Roger *et al.*, 2011; Roger *et al.*, 2012) Setiap tahunnya, 795 ribu orang mengalami serangan stroke baru atau berulang. (Adibathla *et al.*, 2008) Mortalitas stroke pada 2007 adalah 135.952 orang, sekitar

42,2% dari seluruh kematian. Dari 1997 sampai 2007 terjadi penurunan angka kematian akibat stroke menjadi 34,3%, dan saat ini angka kematian akibat stroke menjadi 18,8%. (Roger *et al.*, 2011; Roger *et al.*, 2012) Sedangkan di Inggris Rothwell dan kawan-kawan melaporkan penurunan insiden stroke mencapai 40% antara 1980 sampai 2002 di Oxfordshire, UK. *The Framingham cohort study* juga menemukan insiden stroke menurun dalam 50 tahun terakhir. (Kleindorfer *et al.*, 2010)

Di Asia prevalensi stroke jauh lebih tinggi dari penyakit jantung sebanyak tiga kali lipat. Angka mortalitas akibat stroke sesuai umur dan jenis kelamin adalah 44 sampai 102 per 100 ribu laki laki Asia, dibandingkan hanya 19,3 kematian per tahun pada ras kulit putih Australia. (Banerjee & Das, 2006) Data statistik resmi menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua pada penduduk kota dan desa di China. Di Korea, stroke menempati urutan pertama penyebab kematian dan kecacatan berat. (Won *et al.*, 2002) Di Asia Selatan, prevalensi stroke diperkirakan antara 45 sampai 471 per 100 ribu penduduk, terutama di daerah perkotaan. (Kulshreshtha *et al.*, 2012) Sedangkan di Indonesia, stroke merupakan penyebab utama kematian di unit gawat darurat, dan merupakan penyebab kecacatan utama pada penderita usia dewasa. Angka insiden stroke diperkirakan akan meningkat di masa depan, sejalan dengan meningkatnya pendapatan dan perubahan gaya hidup. (Liswati, Wijaya & Ranakusuma, n.d) Berdasarkan laporan riset kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2007 yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi stroke nasional mencapai 0,8% berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala. Sedangkan prevalensi stroke di Sumatera Barat menunjukkan angka yang jauh di atas prevalensi nasional, yaitu 10,6%. (Depkes RI, 2008)

2.2.2. Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik dimulai dengan hipoperfusi fokal yang berat, namun kerusakan otak masih berlanjut dalam beberapa jam ke depan atau sehari-hari. Jumlah kerusakan permanen tergantung dari dua faktor : derajat dan durasi iskemia. Daerah yang mengalami penurunan aliran darah yang banyak, akan mengalami kerusakan yang cepat dan ireversibel, disebut area ischemic core. Sel yang mati akan mengalami lipolisis, proteolisis, disagregasi mikrotubulus, kegagalan bioenergi total, dan kerusakan homeostasis ion. (Smith, 2004; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Deb *et al.*, 2010; Breton & Rodriguez, 2012)

Jaringan otak mengkonsumsi oksigen dan glukosa yang relatif tinggi, tergantung pada fosforilasi oksidatif untuk produksi energi. Hipoperfusi fokal mengurangi transportasi substrat esensial dan menyebabkan proses produksi ATP menjadi gagal. Keadaan ini memicu disfungsi pompa transport ion tergantung energi dan depolarisasi neuron dan glia. (Deb *et al.*, 2010) Akibatnya, saluran kalsium somatodendritik dan presinaptik akan teraktivasi dan asam amino eksitatorik akan dilepaskan ke ruangan ekstraseluler. Pada waktu yang sama, terjadi transport glutamat elektrogenik dari astrosit yang depolarisasi, dimana reuptake asam amino ini pada presinaptik menjadi terganggu. Kondisi ini selanjutnya meningkatkan akumulasi glutamat pada ruang ekstraseluler. (Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Deb, *et al.*, 2010)

Sebagai tambahan, kurangnya ketersediaan oksigen mengakibatkan glikolisis anaerobik dan akumulasi laktat. Peningkatan kadar laktat diperkirakan tidak hanya akibat metabolisme anaerob, tapi juga merupakan akibat kerusakan sekunder dari perluasan infark. (Brouns & De Deyn, 2009)

Tidak semua sel otak mengalami kematian segera setelah stroke iskemik. Sejak Astrup mengenalkan konsep iskemik penumbra, kematian sel diperkirakan terjadi berdasarkan perjalanan temporal dan spasial. Pada oklusi pembuluh darah, kematian sel menyebabkan terbentuknya *ischemic core* yang segera mengalami kematian walaupun dilakukan intervensi terapeutik. Di sekitar daerah ini terdapat area penumbra, dimana terjadi gangguan fungsional namun secara metabolisme masih aktif dan dapat diselamatkan. Reperfusi dini merupakan sasaran utama dari intervensi, untuk mencegah kematian sel. Bagaimanapun, penumbra bersifat dinamis; seiring perjalanan waktu area penumbra dapat berkembang menjadi infark yang semakin lama semakin luas. (Brouns & De Deyn, 2009; Deb *et al.*, 2010)

2.2.2.1. Mekanisme kematian sel aktif

Walaupun waktu yang pasti dan mekanisme seluler masih belum dapat diketahui secara pasti, diperkirakan waktu terjadinya mekanisme kematian sel terjadi segera setelah stroke. Kematian sel muncul melalui jalur nekrosis yang ditandai oleh perubahan iskemik dan edematosa, jalur apoptosis dengan sejumlah perubahan morfologi, biokimia, farmakologi dan molekuler, ataupun melalui autofagositosis. Sejumlah tahapan yang berbeda dari proses kematian sel dan jalur patofisiologi utama telah diulas dari berbagai literatur. Diperkirakan terjadi kegagalan energi, peningkatan kalsium intraseluler, dan pelepasan asam amino eksitatorik. (Adibhatla *et al.*, 2008) Keadaan ini memicu aktivasi kerusakan iskemik, mencakup produksi radikal bebas dan peroksinitrit, *calpain*, *phospholipase*, serta aktivasi *poly-ADP-ribose* polimerase. Kondisi ini diikuti jalur apoptosis. Gelombang depolarisasi peri infark selanjutnya mengubah kesetimbangan energi neuron iskemik pada area penumbra. Tahap sekunder kematian sel melibatkan perubahan jangka panjang makromolekul dan metabolit penting lainnya.

Seluruh perubahan ini merupakan target potensial bagi intervensi terapeutik. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.2. Eksitotoksisitas, Kegagalan Energi, dan Gangguan Keseimbangan Ionik

Otak merupakan salah satu dari organ yang aktif secara metabolik dan tergantung secara eksklusif berdasarkan fosforilasi oksidatif untuk kebutuhan energi. Selama iskemia fokal terjadi kekurangan oksigen dan glukosa yang berat. Terjadinya gangguan fungsional terdapat pada substansia alba dan grisea. Dalam beberapa menit sel neuronal dan non neuronal mengalami depolarisasi dan mengaktifkan saluran kalsium *voltage dependent*. Depolarisasi juga menginduksi lepasnya neurotransmitter, terutama eksitatorik dari terminal presinaptik menuju celah sinaps. Khususnya ikatan glutamat dengan reseptor NMDA dan AMPA akan mengakibatkan influks kalsium berlebihan. (Breton & Rodriguez, 2012) Peningkatan kalsium intraseluler berperan dalam mengaktivasi phospholipase dan protease yang mendegradasi membran dan protein esensial bagi integritas seluler (seperti *actin*, *spectrin*, *laminin*, dan lain-lain). Ion kalsium dan ion lain juga memasuki mitokondria melalui pori transisi permeabilitas mitokondria, yang menyebabkan disfungsi dan edema mitokondria. Lebih lanjut, natrium dan klorida memasuki neuron melalui saluran ion monovalent (misalnya reseptor AMPA) secara pasif diikuti oleh masuknya air. Keadaan ini memicu edema intraseluler (sitotoksik) yang mempengaruhi perfusi pada area periinfark. (Won *et al.*, 2002; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Moskowitz *et al.*, 2010)

Eksitotoksisitas merupakan kerusakan sekunder yang disebabkan oleh proses aktivasi patologis dan *uptake* kalsium oleh neuron berkaitan dengan lepasnya neurotransmitter eksitatorik dari sel yang mati. Akumulasi neurotransmitter glutamat di ruang ekstraseluler menstimulasi reseptor AMPA, kainate dan NMDA pada neuron

lainnya, yang mengakibatkan influks natrium, klorida dan kalsium melalui saluran yang diperantarai reseptor tersebut. Neuron akan menjadi depolarisasi yang menyebabkan influks kalsium semakin banyak dan lepasnya glutamat, sehingga memicu kerusakan selanjutnya. Selain itu air juga berdifusi mengikuti ion kalsium, yang menyebabkan edema sitotoksik, dan peningkatan *second messenger* kalsium intraseluler memicu rangkaian peristiwa pada sitoplasma dan inti sel, dimana terjadi pembentukan radikal bebas dan aktivasi enzim terkait kalsium, seperti enzim proteolitik yang mendegradasi protein sitoskeletal dan matriks ekstraseluler, antara lain phospholipase A2, calpain, endonuklease, *adenosine triphosphatase*, *cyclooxygenase* dan *nitric oxyde synthase* tipe I. (Won *et al.*, 2002; Adibhatla *et al.*, 2008; Moskowitz *et al.*, 2010; Breton & Rodriguez, 2012) Keadaan ini menyebabkan kerusakan sel yang luas dan pembentukan spesies radikal bebas. Produksi radikal bebas dan aktivasi enzim degradatif memicu kematian sel akut melalui nekrosis, namun mekanisme eksitotoksik juga dapat memulai rangkaian kejadian apoptosis. Sebagai tambahan, jalur sinyal intraseluler yang teraktivasi selama eksitotoksitas memicu ekspresi gen yang mengawali inflamasi post iskemik, proses lain yang ikut berperan pada kerusakan iskemik. (Won *et al.*, 2002; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Moskowitz *et al.*, 2010; Breton & Rodriguez, 2012)

2.2.2.3. Stres Oksidatif Dan Nitrosatif

Sebagai akibat iskemia, terutama setelah reperfusi, terbentuklah *reactive oxygen species*. Komponen ini merupakan mediator kunci kerusakan jaringan. Radikal bebas memicu siklus kematian mitokondria dengan inhibisi mekanisme transport elektron yang selanjutnya mengakibatkan produksi superoksida berlebihan dan juga mengaktivasi transisi permeabilitas mitokondria berlebihan. Sumber lain *reactive oxygen species* antara lain konversi asam arakidonat menjadi prostanoid melalui enzim

siklooksigenase, atau degradasi *hypoxanthine*. Stress oksidatif berkaitan erat dengan eksitotoksisitas, kehilangan energi, dan ketidakseimbangan ionik, yang berperan terhadap kerusakan jaringan. Kerusakan yang dipicu stress oksidatif dikurangi oleh mekanisme endogen yang melibatkan *superoxide dismutase* atau *glutathione*. Bagaimanapun, mekanisme ini tidaklah mencukupi selama iskemia. Peningkatan mekanisme endogen diperkirakan dapat menjadi target intervensi terapeutik pada stroke iskemik. (Won *et al.*, 2002; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010; Moskowitz *et al.*, 2010; Breton & Rodriguez, 2012)

Stress oksidatif muncul sewaktu produksi radikal bebas melebihi kemampuan kapasitas pertahanan antioksidan dari sel. Iskemia otak membentuk *superoxide* melalui *xanthine oxidase* dan kebocoran rantai transport elektron mitokondria. *Superoxide* merupakan radikal utama dari *hidrogen peroxide* (H_2O_2). (Won *et al.*, 2002; Breton & Rodriguez, 2012) *Hidrogen peroxide* merupakan sumber dari hidroksil radikal ($OH^\bullet$). *Nitric oxide* merupakan radikal bebas yang terlarut dalam air dan lemak dengan waktu paruh hanya beberapa detik. Substrat ini dibentuk dari L-arginine oleh tiga tipe *nitric oxide synthase* (NOS). NOS tipe I dan III merupakan tipe terkait Ca^{2+} dan selalu diekspresikan, terutama pada jaringan saraf (tipe I) dan sel endotel (tipe III). Pengaturan NOS tipe II (enzim penginduksi) diperantarai secara transkripsi oleh berbagai sitokin. Iskemia mengakibatkan meningkatnya aktivitas NOS tipe I dan III pada neuron dan endotel vaskuler. Pada tahap yang lebih tinggi peningkatan NOS tipe II muncul pada sel glia dan neutrofil yang berinfiltrasi. Pada konteks iskemia otak, NOS tipe I dan II bersifat destruktif, namun produksi NOS tipe III dalam pembuluh darah meningkatkan aliran darah pada iskemik penumbra melalui vasodilatasi dan inhibisi adhesi platelet, dan menangkap radikal oksigen serta memiliki efek anti inflamasi melalui inhibisi

adhesi leukosit pada sel endotel. Inhibisi NOS melalui dimethylarginine asimetri dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas nitric oxide yang berhubungan dengan vasokonstriksi, peningkatan radikal bebas, agregasi platelet dan adhesi leukosit pada permukaan endotel, proses ini selanjutnya dapat memperburuk kondisi iskemia otak. (Won *et al.*, 2002; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010)

Interaksi radikal oksigen dengan komponen jaringan lainnya ikut membentuk berbagai radikal lain. Salah satu yang paling penting adalah pembentukan peroxynitrite yang tinggi dan bersifat toksik dari superoxide dan nitric oxide. Peroxynitrite mengalami penguraian secara spontan untuk memproduksi radikal hidroksil. Hidrogen peroxide bersifat larut dalam lemak dan segera melewati membran sel. Hal yang sama, superoxide melintasi membran sel melalui saluran anion. Oleh karena itu, efek jauh dari kedua substrat ini mungkin terjadi. Sedangkan radikal hidroksil merupakan radikal oksigen yang paling reaktif, kemungkinan mengakibatkan sebagian besar kerusakan jaringan dan dalam periode sangat pendek. Radikal bebas memicu spektrum efek seluler mencakup inaktivasi enzim, lepasnya kalsium ion dari penyimpanan intraseluler, denaturasi protein, peroksidasi lipid, kerusakan sitoskeleton dan DNA serta kemotaksis. Fungsi mitokondria terganggu oleh radikal bebas pada bagian membran dalam mitokondria dan oksidasi protein yang memediasi transport elektron, ekstrusi H^+ dan produksi ATP. Cytochrome C dilepaskan dari mitokondria dan memicu apoptosis. Stress oksidatif berat mengakibatkan kematian sel melalui nekrosis sedangkan oksidasi moderat dapat memicu apoptosis. (Won *et al.*, 2002; Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010)

Selain kerusakan seluler, stress oksidatif juga meningkatkan permeabilitas blood brain barrier melalui aktivasi *matrix metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-9, dan

melalui kerusakan sel endotel. Lebih lanjut, radikal bebas ikut mempengaruhi aliran darah otak; substrat ini merupakan vasodilator serebral kuat, dan melalui interaksi antara nitric oxide dan superoxide, yang mengganggu reaktivitas vaskuler terhadap CO₂ sehingga menginduksi vasokonstriksi dibanding vasodilatasi. Sebagai tambahan, radikal oksigen meningkatkan agregasi platelet. (Brouns & De Deyn, 2009; Deb *et al.*, 2010)

Selain stress oksidatif, stress nitrosatif juga ikut berperan terhadap kerusakan jaringan. *Nitric oxide* (NO) memiliki peranan protektif atau destruktif selama periode iskemia, tergantung dari kapan dan dimana zat ini dihasilkan. NO disintesis dari L-arginine oleh beberapa bentuk isoform *NO synthase* (NOS). Pada keadaan dimana terjadi peningkatan stress oksidatif NO bereaksi dengan anion superoxide membentuk peroxynitrite yang sangat reaktif dan sitotoksik, yang dapat merusak komponen seluler. Selama terjadinya iskemia, NOS tipe I (nNOS) akan teraktivasi melalui influks kalsium. Dalam beberapa menit setelah iskemia, kadar NO kortikal akan meningkat dari 10 nmol/L menjadi 2 μ mol/L. Selain itu, NOS tipe II (iNOS) juga terinduksi akibat terjadinya iskemia non neuronal seperti mikroglia dan astrosit. Sewaktu teraktivasi, iNOS menjadi sangat aktif dan memproduksi NO yang banyak, yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan sekunder tahap lanjut. iNOS tidak diekspresikan sebelum 24 jam setelah iskemia, dan penghambatan iNOS mengurangi kerusakan jaringan. (Brouns & De Deyn, 2009; Aggarwal *et al.*, 2010)

Terbentuknya *nitric oxide* dan *reactive free oxygen species* berkaitan dengan kerusakan DNA dan aktivasi enzim nuklear *poly-ADP-ribose polymerase* (PARP-1). PARP-1 diaktivasi oleh torehan DNA *single stranded* (yang mungkin dicetuskan oleh kerusakan oksidatif dan nitrosatif) yang akan mengkonsumsi sejumlah besar NAD⁺ untuk membentuk rantai poly-ADP untuk modifikasi post translasional sejumlah enzim

yang memperbarui, termasuk PARP-1 sendiri. Diperkirakan konsumsi NAD^+ dan deplesi ATP menyebabkan terjadinya deplesi energi seluler dan kematian sel. Kematian sel dapat dihambat dengan menghambat aktivitas PARP-1 atau mendelesi gen PARP 1, yang menunjukkan bahwa PARP-1 merupakan target potensial terapeutik. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.4. Disfungsi Blood Brain Barrier

Integritas *blood brain barrier* melindungi lingkungan mikro sel neuron. Beberapa mekanisme berperan terhadap kerusakan iskemik BBB, yang bersifat bifasik, terutama setelah reperfusi. Disolusi lamina basal endotel dimulai dalam 2 jam setelah iskemia yang segera diikuti oleh peningkatan permeabilitas BBB. Reperfusi dini dapat mengurangi kerusakan BBB secara temporer, namun penggunaan terapi trombolitik dan reperfusi lambat sebaliknya dapat memperburuk kerusakan endotel. Rusaknya BBB disebabkan oleh akumulasi bradikinin, *vascular endothelial growth factor*, thrombin, *matrix metalloproteinase* aktif dan aktivitas protein lainnya. Stress oksidatif merupakan stimulus awal kerusakan BBB dan mungkin memicu lepasnya MMP-9 oleh neuron, glia dan sel endotel, yang menyebabkan kerusakan BBB melalui proses penggerusan lamina basal endotel. Setelah terbukanya BBB, terjadi fase kedua dalam 24-72 jam setelah infark. Fase ini lebih rumit dan mengakibatkan kerusakan yang lebih berat melalui infiltrasi leukosit dan lepasnya MMP-9 dari neutrofil yang berpindah dari otak yang iskemik. (Brouns & De Deyn, 2009)

Rusaknya BBB menyebabkan kebocoran komponen darah ke dalam parenkim otak. Ekstravasasi molekul dengan berat yang besar diikuti oleh air selama osmosis dan menyebabkan edema vasogenik, yang dapat mengakibatkan kerusakan sekunder melalui hipertensi intrakranial. Sebagai tambahan, ekstravasasi sel darah merah dapat

menyebabkan transformasi hemoragik pada area infark. Akhirnya kebocoran BBB akan memfasilitasi transmigrasi sel inflamasi yang memicu respon inflamasi post iskemik. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.5. Kerusakan Mikrovaskuler Akibat Iskemia

Iskemia juga bisa mengenai mikrovaskuler, yang ikut berperan terhadap kerusakan jaringan otak dengan meningkatnya permeabilitas sel endotel, degradasi matriks, dan hilangnya autoregulasi. Selain itu iskemia juga memicu adhesi sel endotel-leukosit dan terjadinya fenomena “no-flow”. (Brouns & De Deyn, 2009)

Autoregulasi serebrovaskuler merupakan kemampuan intrinsik pembuluh darah otak untuk mempertahankan perfusi yang konstan meskipun terjadi perubahan tekanan darah. Sewaktu terjadi kegagalan perfusi serebral, vasodilatasi arteriol mengurangi tahanan vaskuler sebagai upaya untuk mempertahankan aliran darah serebral. Faktor metabolik (hipoksia, adenosine, karbondioksida, dan asidosis), proses miogenik (relaksasi otot polos untuk mengurangi tekanan intravaskuler) dan mekanisme endotelial (*nitric oxide*, prostasiklin dan endothelin-1) dapat berperan untuk terjadinya vasodilatasi. Gangguan autoregulasi fokal maupun global pada daerah iskemik reperfusi telah dipelajari. Patofisiologi gangguan autoregulasi serebrovaskuler pada stroke iskemik akut masih kontrversial, namun kerusakan endotel yang diinduksi iskemia mungkin memainkan peranan. Kerusakan endotel mengurangi pelepasan *nitric oxide* dan prostasiklin, dan memicu produksi endothelin-1. Proses ini mengakibatkan peningkatan tonus vaskuler yang dapat mempengaruhi aliran darah pada area infark dan pembuluh kolateral, sehingga meningkatkan kerusakan iskemik. Penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* dapat disebabkan inhibisi NOS oleh *dimethyl arginine* asimetris. Endothelin-1 merupakan vasokonstriktor kuat pada pembuluh darah kecil

otak. Kadar endothelin-1 plasma meningkat pada stroke iskemik dan berhubungan dengan edema otak. Selain vasokonstriksi, gangguan autoregulasi mengakibatkan daerah iskemik penumbra menjadi rentan terhadap perubahan tekanan darah. Hipotensi selama stroke akut diketahui menyebabkan perburukan terhadap kerusakan jaringan dan kondisi hipertensi dapat memperbaiki outcome stroke pada beberapa pasien. (Brouns & De Deyn, 2009)

Pembuluh darah kecil otak secara cepat berespon terhadap iskemia fokal, dimana terjadi respon reseptor adhesi leukosit pada sel endotel. Keadaan ini tidak hanya menjadi langkah awal terjadinya respon inflamasi post iskemik, namun juga berkontribusi terhadap fenomena "*no reflow*", dimana terjadi obstruksi pembuluh darah kecil setelah reperfusi arteri yang oklusi. Hal ini disertai dengan kompresi ekstrinsik dari edema, pembengkakan endotel dan obstruksi intravaskuler akibat aktivasi lokal dari leukosit, platelet dan sistem koagulasi. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.6. Aktivasi Hemostatik : Kondisi Hiperkoagulasi Dan Aktivasi Platelet

Kerusakan endotel menyebabkan terjadinya lepasnya faktor jaringan ke dalam darah. Selanjutnya substansi ini berikatan dengan faktor VIIa dan phospholipid untuk mengubah dengan faktor IX menjadi IXa, dan faktor X menjadi Xa. Faktor Xa merupakan komponen katalitik aktif pada kompleks prothrombinase yang mengubah prothrombin menjadi thrombin. Thrombin melingkupi fibrinopeptida dari fibrinogen, yang menyebabkan polimerisasi fibrin monomer, dan mengubah faktor XIII menjadi XIIIa, yang berikatan silang dengan bekuan fibrin. Molekul fibrin beragregasi, menangkap platelet, faktor pembekuan dan eritrosit yang menambah besar bekuan tersebut. Aktivasi *procarboxypeptidase U*, yang disebut juga inhibitor fibrinolisis yang diaktivasi trombin, oleh trombin, plasmin atau kompleks thrombin/thrombomodulin

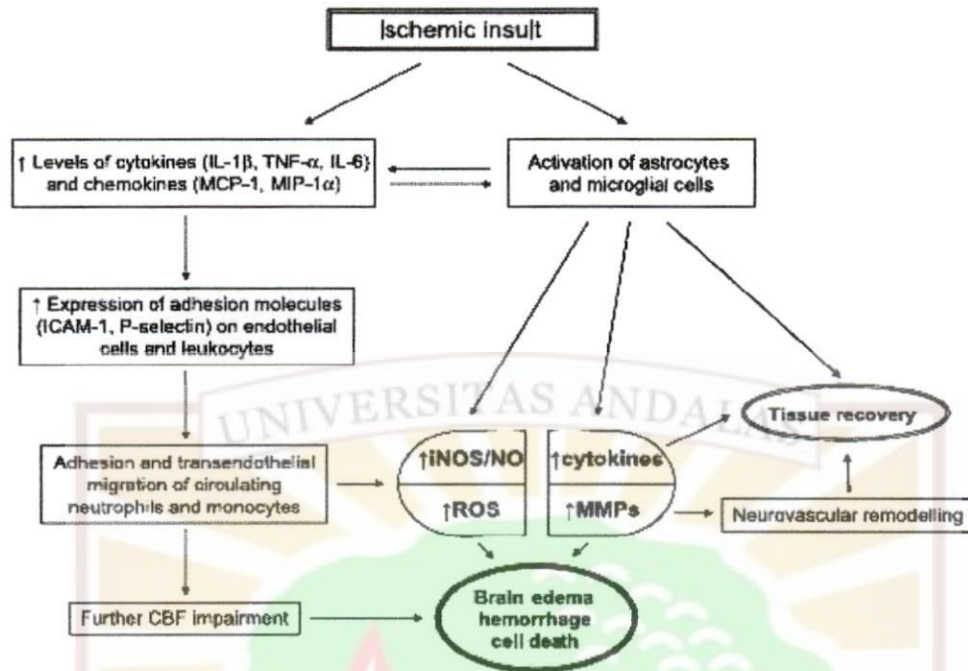
menyebabkan lemahnya fibrinolisis. Penurunan aktivitas *procarboxypeptidase* U muncul dalam 72 jam setelah stroke iskemik dan pada pasien dengan respon buruk terhadap terapi trombolitik, kemungkinan mencerminkan aktivasi kuat jalur *procarboxypeptidase* U/*carboxypeptidase* U dan propagasi trombus. (Brouns & De Deyn, 2009; Deb *et al.*, 2010)

Dalam kondisi iskemia dan *shear stress*, terjadi aktivasi platelet. Platelet teraktivasi berakumulasi pada pembuluh darah kecil dalam 2 jam setelah oklusi. Mereka melepaskan berbagai mediator biokimia, mengkatalisis interaksi antara faktor koagulasi dan berperan terhadap "*no reflow phenomenon*" melalui adhesi pada leukosit maupun sel endotel mikrovaskuler. Sebagai tambahan, platelet menyebabkan vasospasme temporer melalui pelepasan tromboksan A₂ dan radikal bebas dan memicu kaskade inflamasi melalui lepasnya faktor kemotaktis untuk migrasi leukosit. (Brouns & De Deyn, 2009; Deb *et al.*, 2010)

Pada stroke iskemik akut, fibrinolisis endogen biasanya lebih besar dari aktivasi kaskade koagulasi dan aktivasi platelet. Hal ini mencerminkan peningkatan kadar indikator hemostasis dimana D-dimer, monomer fibrin, kompleks thrombin-antithrombin III dan fibrinopeptide 1,2. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.7. Inflamasi Post Iskemik

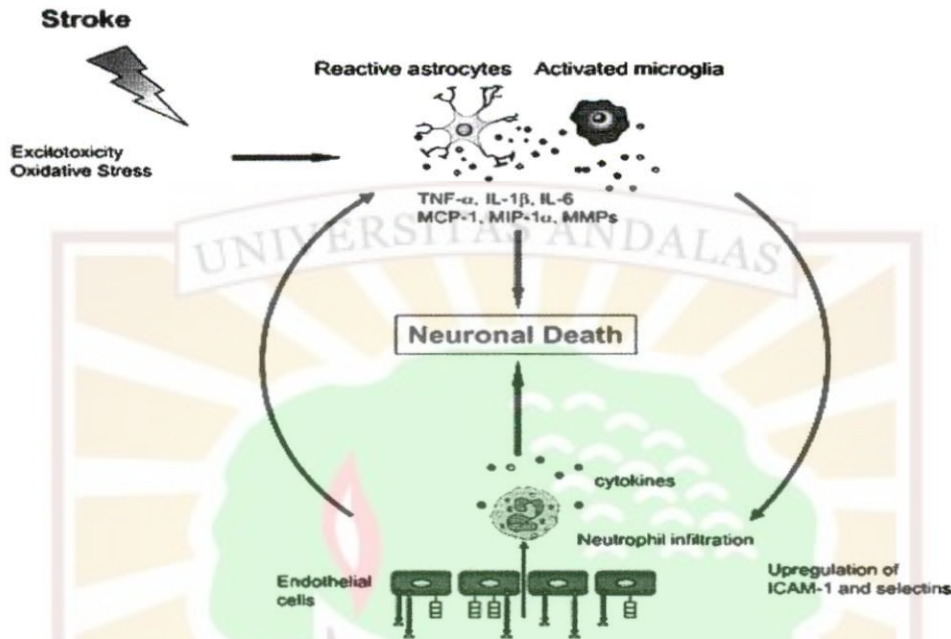
Reaksi inflamasi luas setelah iskemia fokal dan memicu molekul signalling, sel inflamasi, molekul adhesi dan regulator transkripsi sebagai elemen kunci. Amplifikasi proses sistem imun seluler dan humoral memicu kerusakan sel yang lebih besar seiring stasis mikrovaskuler dan kerusakan BBB. (Amantea *et al.*, 2008; Brouns & De Deyn, 2009)



Gambar 2.5. Jalur utama respon inflamasi pada iskemia otak (Amantea *et al.*, 2009)

Beberapa jenis sel yang berperan terhadap inflamasi post iskemik. Pertama mikroglia dan astrosit diaktivasi oleh ROS. Astrosit mampu melepaskan sejumlah faktor inflamasi seperti sitokin, kemokin dan iNOS. Di sisi lain, mereka mengekspresikan kompleks histokompatibilitas mayor dan molekul ko stimulasi yang berhubungan dengan respon anti inflamasi. Mikroglia merupakan makrofag lokal di otak dan berperan penting sebagai faktor imunokompeten dan sel fagosit pada sistem saraf pusat. Setelah aktivasi oleh iskemia, mikroglia dapat bertransformasi menjadi fagosit dan melepaskan berbagai substansi, dimana sebagian besar bersifat sitotoksik dan atau sitoprotektif. Dalam 4-6 jam setelah iskemia, leukosit sirkulasi menempel pada dinding pembuluh darah dan bermigrasi ke dalam otak yang selanjutnya melepaskan lebih banyak lagi mediator pro inflamasi dan kerusakan sekunder secara potensial dapat dicegah pada area penumbra. Neutrofil merupakan komponen leukosit yang paling dini mengalami aktivasi dan berinfiltrasi pada daerah iskemia. Data mengenai peranan

limfosit masih kontroversial dan infiltrasi monosit dimulai setelah beberapa hari onset. (Amantea *et al.*, 2008; Brouns & De Deyn, 2009)



Gambar 2.6. Respon inflamasi post iskemik (Lakhan *et al.*, 2009)

Molekul adhesi memainkan peranan penting terhadap infiltrasi leukosit ke dalam parenkim otak. Interaksi antara leukosit dan endotel vaskuler diperantarai oleh tiga kelompok molekul adhesi utama; selectin, superfamili imunoglobulin, dan integrin. Selectin, terutama E-selectin dan P-selectin akan teraktivasi dan memperantarai perputaran leukosit dan penarikan leukosit selama fase awal iskemia. Dari semua famili imunoglobulin, *intercellular adhesion molecule-1* dan *vascular cell adhesion molecule-1* merupakan kelompok yang paling banyak diteliti pada iskemia otak. Dalam beberapa jam setelah stroke, ekspresi ICAM-1 meningkat seiring stimulasi oleh sitokin. Peranan VCAM-1 pada stroke kurang dipahami. Integrin diaktivasi oleh kemokin, sitokin, dan kemoatraktan lain. Integrin harus diekspresikan ke permukaan sel untuk mengenali molekul adhesi endotel sehingga terjadi ikatan leukosit dengan endotel yang teraktivasi. (Price *et al.*, 2003; Amantea *et al.*, 2008; Brouns & De Deyn, 2009)

Sitokin merupakan mediator inflamasi penting yang diproduksi oleh sel imun dan sel otak setelah iskemia. Sitokin yang paling banyak diteliti terkait inflamasi pada stroke adalah interleukin-1, *tumor necrosis factor- α* , interleukin-6 dan interleukin-10. Interleukin-1 merupakan sitokin inflamasi utama, sedangkan TNF- α memiliki fungsi pleiotropik dan mungkin mempengaruhi apoptosis atau perbaikan melalui beberapa jalur. Interleukin-6 diperkirakan sangat berperan sebagai sitokin pro inflamasi, namun peranannya dalam stroke iskemik masih belum jelas. Peningkatan produksi sitokin pro inflamasi dan kadar anti inflamasi IL-10 berkaitan dengan perluasan infark dan gambaran klinis yang buruk. Kemokin sangat penting untuk komunikasi seluler penarikan sel inflamasi. Ekspresi kemokin seperti kemoatraktan monosit protein-1, makrofag inflamasi protein-1 α dan fractalkine pada iskemia diperkirakan memiliki efek yang buruk dengan peningkatan infiltrasi leukosit. Sebagai tambahan, kemokin berperan langsung mempengaruhi permeabilitas BBB. (Amantea *et al.*, 2008; Brouns & De Deyn, 2009)

Kaskade inflamasi juga mencakup pengaktifan beberapa enzim. Kaskade asam arakidonat dimulai melalui aktivasi *phospholipase A2* akibat peningkatan kadar kalsium intraseluler. Enzim ini menghidrolisis gliserofosfolipid untuk melepaskan asam arakidonat, yang dimetabolisme menjadi prostaglandin atau leukotrien oleh siklooksigenase atau lipoksigenase. Terdapat dua bentuk siklooksigenase; tipe 1 yang diekspresikan terutama pada mikroglia dan leukosit. Siklooksigenase tipe 2 diaktivasi setelah iskemia dan menyebabkan efek toksik, terutama melalui prostaglandin. Namun peranan jalur lipoksigenase pada iskemia masih belum dimengerti. Leukotrien merupakan kemoatraktan yang potensial dan mempengaruhi disfungsi BBB, edema dan kematian neuron. Selain itu NOS yang ikut teraktivasi selama iskemia, terutama pada

leukosit sirkulasi, mikroglia dan astrosit dan menyebabkan kerusakan sel melalui beberapa mekanisme. Sel inflamasi juga membentuk reactive oxygen species dan memproduksi matrix metalloproteinase yang menginduksi kerusakan lebih berat pada iskemia otak. (Brouns & De Deyn, 2009)

Aktivasi beberapa faktor transkripsi yang terlibat pada inflamasi (*nuclear factor* κ B, *mitogen-activated protein kinase* dan *activator protein-1*) telah dipelajari pada model eksperimental stroke, namun masih kontroversial pada manusia. (Amantea *et al.*, 2008; Brouns & De Deyn, 2009)

2.2.2.8. Kematian Sel Yang Diinduksi Iskemia

Kerusakan iskemik menyebabkan nekrosis, dimana diikuti kerusakan membran plasma dan edema sitotoksik pada sel dan organelnya. Jika sel mati melalui nekrosis, akan melepaskan glutamat dan toksin yang lebih banyak pada lingkungan sekitarnya, sehingga mempengaruhi neuron lainnya. Sejalan dengan peristiwa ini, beberapa sel mengalami apoptosis. Beberapa faktor menentukan proses mana yang menonjol, mencakup iskemia lokal, maturitas sel, konsentrasi kalsium bebas intraseluler dan lingkungan seluler mikro. Aktivasi reseptor glutamat dapat memicu apoptosis secara tidak spesifik melalui induksi kerusakan sel yang mengaktifasi sensor seluler yang berhubungan dengan kaskade apoptosis. Sebagai tambahan, produksi ROS dini di mitokondria, penurunan kalium intraseluler, dan peningkatan influks Zn toksik dapat memicu apoptosis. (Brouns & De Deyn, 2009)

Apoptosis yang diperantarai *caspase* diawali oleh lepasnya sitokrom C dari mitokondria, melalui aktivasi kompleks apoptosome, yang mengaktifasi *caspase* 3. *Caspase* teraktivasi merupakan enzim pemecah protein yang memodifikasi homeostasis penting serta perbaikan protein. *Caspase* 1 dan 3 berperan penting pada apoptosis akibat

iskemia namun beberapa kelompok caspase lainnya ikut berperan pada kematian sel tingkat lanjut. Akhirnya, kematian sel yang tidak terkait caspase merupakan program kompleks yang berbeda dengan kondisi nekrosis ataupun apoptosis. Proses ini juga berperan penting pada kematian neuron lanjutan (*delayed neuronal death*) akibat stroke iskemik melalui protein mitokondria seperti faktor penginduksi apoptosis dan protein interaksi Bcl-2/adenovirus E1B. Nekrosis merupakan mekanisme yang menonjol setelah oklusi vaskuler akut dan permanen, sedangkan kerusakan akibat iskemia penumbra mengakibatkan apoptosis. (Brouns & De Deyn, 2009)

2.3. Gangguan fungsional Stroke Iskemik

Penilaian mengenai gangguan fungsional stroke iskemik merupakan persoalan penting terkait dengan luaran yang akan dihadapi. Aplikasi dari hasil uji stroke mengenai gangguan fungsional stroke dan luarannya cukup banyak, dan membutuhkan interpretasi serta integrasi dari pengukuran tersebut. Seringkali hasil yang didapatkan tidak konsisten dan relevansinya tidak diketahui dengan jelas oleh dokter. Lebih lanjut, tidak ada penilaian tunggal yang menggambarkan secara utuh atau memprediksi semua dimensi perbaikan maupun kecacatan akibat stroke. (Kasner, 2006)

Skala stroke dari *the National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) merupakan alat ukur yang sangat bermanfaat untuk penilaian awal pasien pada unit gawat darurat, rumah sakit, dan dapat memprediksi luaran jangka panjang dari stroke. Skala ini terdiri dari 15 butir penilaian, yang menampilkan nilai kuantitatif dari komponen kunci pemeriksaan neurologi. Skala NIHSS menilai tingkat kesadaran, gerakan ekstraokular, lapangan pandang, fungsi otot wajah, kekuatan ekstremitas, fungsi sensorik, koordinasi (ataksia), berbahasa (afasia), artikulasi (disartria), dan hemi-inattention (pengabaian). NIHSS didesain untuk menilai perbedaan dalam intervensi

pada uji klinis, walaupun penggunaannya lebih diutamakan pada pelayanan pasien sebagai penilaian awal dan perencanaan pasien pasca serangan akut. (Kasner, 2006)

Nilai kepercayaan dan validitas NIHSS untuk penelitian klinis prospektif, serta validitas prediktifnya sangat memuaskan untuk menentukan luaran jangka panjang stroke. Tingkat kepercayaan dari skala stroke merupakan penilaian kuantitatif dari pengukuran berulang. Kualitas kepercayaan penilai antar waktu dari skala ini sangat tinggi, dimana penilaian awal dan 3 bulan berikutnya menunjukkan nilai *Interclass Correlation Coefficient* (ICC) 0,93. Nilai ICC dapat diinterpretasikan sebagai nilai statistik kappa (κ) dimana nilai 1 menunjukkan kepercayaan sempurna dan nilai 0,8 secara umum mencerminkan kepercayaan baik sekali. Selain itu kualitas kepercayaan antar penilai juga tinggi, dengan nilai ICC 0,95. Tingginya tingkat kepercayaan telah dipublikasikan dalam penelitian dimana penilai melakukan pelatihan formal dan mendapat sertifikasi melalui program visual standar. Penilaian retrospektif dari data klinis menunjukkan bahwa 11 dari 15 butir skala memiliki nilai kepercayaan dan validitas lebih tinggi secara signifikan dari laporan sebelumnya. (Kasner, 2006)

Salah satu pengukuran validitas NIHSS adalah korelasinya dengan volume infark (*concurrent validity*). Pengukuran ini telah dilaporkan dalam beberapa studi, menggunakan baik CT Scan maupun MRI, dan menghasilkan koefisien korelasi sebesar 0,4 – 0,8, yang menunjukkan bahwa skala ini memiliki validitas tingkat tinggi. Validitas prediktif klinis NIHSS juga telah diuji dalam beberapa penelitian. Pada analisis post-hoc subtype stroke dari 1268 pasien yang mengikuti studi stroke akut, nilai NIHSS saat awal (baseline) dapat memprediksi dengan baik luaran pada hari ke-7 dan dalam 3 bulan berikutnya. Luaran yang sangat baik juga didapatkan pada hampir dua pertiga pasien dengan skor 3 atau lebih rendah pada hari ke-7; bagaimanapun, sangat sedikit pasien

dengan skor awal lebih dari 15 memiliki luaran baik sekali setelah 3 bulan. (Kasner, 2006)

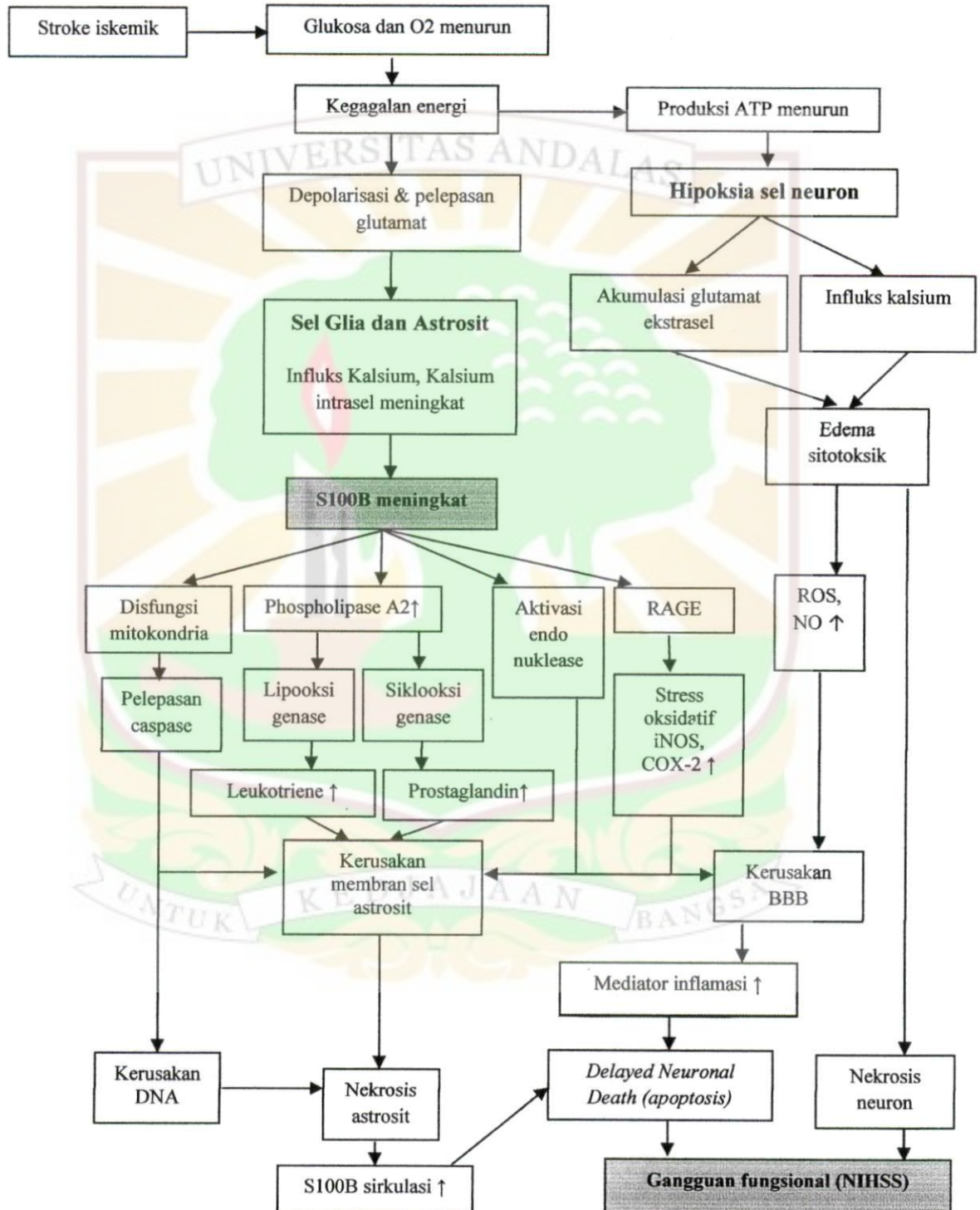
Skala NIHSS dapat diaplikasikan oleh dokter spesialis neurologi, dokter umum, mahasiswa kedokteran, perawat, dan praktisi kesehatan lainnya dengan cepat dan mudah, hanya dalam beberapa jam pelatihan. Dokter dapat memakai skala ini dalam penilaian awal, secara cepat mendeteksi defisit terkait stroke, yang dapat dikomunikasikan dengan baik kepada dokter lainnya, dan dapat menghemat waktu di ruang triase dan pengobatan yang cepat dapat diberikan. Nilai prediktif dari skala NIHSS juga membantu dalam perencanaan rehabilitasi pasien atau kebutuhan perawatan jangka panjang, dimulai dari saat masuk. Lebih dari 80% pasien dengan skor 5 atau kurang saat masuk akan menjalani perawatan di rumah, sedangkan mereka dengan skor antara 6 sampai 13 biasanya membutuhkan rehabilitasi di rumah sakit, dan mereka dengan skor lebih dari 14 seringkali membutuhkan perawatan lebih lama di fasilitas perawatan. (Kasner, 2006)

Untuk tujuan penelitian, skala NIHSS lebih sensitif dibandingkan dengan skala lain, seperti mRS (*modified Rankin Scale*) atau BI (*Barthel Index*), dalam menilai efek terapi. Dalam riset klinis, temuan ini memberikan kekuatan lebih untuk mendeteksi perbedaan antara intervensi, yang secara potensial mungkin dapat dilakukan pada sampel yang lebih sedikit. Saat ini skala NIHSS merupakan alat ukur utama dalam studi yang berkaitan dengan terapi trombolitik. (Kasner, 2006)

BAB III

Kerangka Konseptual dan Hipotesis

3.1. Kerangka Konseptual



Keterangan :  kotak berwarna adalah yang akan diteliti

3.2. Penjelasan Kerangka Konsep

Pada tahap awal stroke iskemik terjadi hipoperfusi serebral fokal yang menyebabkan gangguan pada suplai glukosa dan O₂ di neuron. Keadaan ini menyebabkan terjadinya kegagalan energi dan metabolisme anaerobik yang terjadi di neuron. Dalam waktu yang singkat, kurang dari 1 jam akan terjadi edema seluler sitotoksik yang akan memicu nekrosis sel neuron.

Proses sekunder yang terjadi pada stroke berupa rangkaian kematian neuron tertunda (*delayed neuronal death*) yang terjadi pada sel neuron dan astrosit. Rangkaian ini dimulai dari proses influks kalsium. Akumulasi kalsium intrasel menyebabkan aktivasi reseptor NMDA, AMPA dan *Kainate* yang semakin meningkatkan jumlah kalsium dalam sel neuron. Meningkatnya konsentrasi kalsium intrasel akan menyebabkan sejumlah rangkaian efek yang akan merusak sel. Influks kalsium akan menyebabkan kerusakan Blood Brain Barrier (BBB) akibat stress oksidatif, yang kemudian mengaktifkan inflamasi post iskemik, dan akhirnya terjadi apoptosis.

Di dalam sel glia dan astrosit, influks kalsium akan mengaktifkan protein S100B untuk berikatan dengan kalsium. Bila proses ini tidak dapat dikompensasi, akan terjadi disfungsi mitokondria, kerusakan DNA dan membran sel, serta kerusakan BBB. Kerusakan membran sel, dalam rangkaian proses yang kompleks, akan menyebabkan terjadinya nekrosis astrosit, sehingga protein S100B akan keluar menuju sirkulasi. Sedangkan kerusakan BBB selanjutnya akan memicu apoptosis sebagaimana juga terjadi pada sel neuron.

Efek kalsium terhadap aktivasi astrosit akan meningkatkan kadar S100B ekstraseluler yang bersifat toksik terhadap neuron. S100B akan berinteraksi dengan RAGE yang menstimulasi pembentukan dan siklus sitokin (*cytokine cycle*), sehingga meningkatkan inflamasi post iskemik. Peningkatan kadar S100B juga berperan pada

stress oksidatif yang selanjutnya mengaktifkan kaskade *delayed neuronal death*. Semua kondisi ini akan bermanifestasi sebagai gangguan fungsional.

3.3. Hipotesis penelitian

1. Terdapat perbedaan kadar S100B plasma pada stroke iskemik akut (hari ke- 3 onset) dengan kadar S100B plasma pada stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)
2. Terdapat perbedaan gangguan fungsional akibat stroke iskemik akut (skor NIHSS hari ke-3 onset) dengan lewat fase akut (skor NIHSS hari ke-7 onset)
3. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik pada fase akut
4. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional akibat stroke iskemik lewat fase akut
5. Terdapat hubungan antara kadar S100B plasma fase akut (hari ke-3 onset) dengan gangguan fungsional stroke lewat fase akut (hari ke-7 onset)

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional dengan metode potong lintang (*cross sectional study*).

4.2. Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

4.2.1. Populasi Penelitian

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

4.2.2. Sampel Penelitian

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

4.2.2.1. Kriteria Inklusi

1. Penderita stroke iskemik serangan pertama kali yang didiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan Algoritma Skor Gajah Mada
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. Perbaikan neurologis kurang dari 24 jam (*transient ischemic attack*)
2. Adanya riwayat keganasan (astrositoma, meningioma, *malignant melanoma*)

3. Tidak sedang menderita trauma kepala
4. Tidak menderita sepsis
5. Tidak menderita ensefalopati
6. Tidak mendapatkan pengobatan stroke iskemik sebelum dilakukan pengambilan darah dan pemeriksaan skor NIHSS

4.2.3. Besar sampel

Rumus besar sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah rumus besar sampel tunggal untuk data numerik, yaitu (Dahlan, 2009):

$$N = \left[\frac{Z_{\alpha} \times S}{d} \right]^2$$

N = besar sampel

α = kesalahan tipe I = 5% (0,05)

pada nilai $\alpha=0,05$ dan hipotesis dua arah memberikan nilai

$Z_{\alpha}=1,96$

S = standar deviasi = 0,30 $\mu\text{g/L}$ (Yang *et al.*, 2011)

d = tingkat ketepatan absolut yang diinginkan, yaitu 0,1 $\mu\text{g/L}$

$$\text{Jadi } N = \left[\frac{1,96 \times 0,3}{0,1} \right]^2 = 34,57 \text{ dibulatkan menjadi 35 orang}$$

Dengan demikian besar sampel minimal adalah 35 orang.

4.2.4. Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode konsekutif, dimana semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi 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 S100B plasma
2. Variabel tergantung adalah gangguan fungsional stroke iskemik yang diukur dengan skor NIHSS

4.3.2. Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi operasional	Instrumen	Skala
1	Pasien stroke iskemik	Pasien 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 trombotik/emboli atau hipoperfusi relatif	Anamnesis, pemeriksaan fisik neurologi, skor Gajah Mada	Nominal
2	Kadar S100B plasma	Kadar protein S100B yang diproduksi oleh astrosit selama proses stroke iskemik akut. Kadar protein S100B dapat	Mesin ELISA di Laboratorium Biomedik FK	• Rasio • Nominal

		diukur di plasma darah pasien. Protein ini memiliki kadar normal di bawah 0,15 µg/L, dan abnormal bila meningkat.	Unand	
3	Skala NIHSS	Skala yang dipakai untuk menilai gangguan fungsional akibat stroke iskemik akut. Nilai yang didapat antara 0-30, dengan kategori : • 0-4 : gangguan fungsional ringan • 5-15 : gangguan fungsional sedang • >14 : gangguan fungsional berat	Kuesioner NIHSS	• Rasio • Nominal
4	Usia penderita	Usia penderita diperoleh dari anamnesis dengan penderita atau keluarganya, kemudian dicocokkan dengan kartu tanda penduduk (KTP) atau identitas yang ada	KTP/identitas resmi	Rasio
5	Jenis kelamin	Status jenis kelamin ditentukan dengan observasi dan dicocokkan dengan kartu tanda penduduk (KTP) atau identitas yang ada	KTP/identitas resmi	Nominal

4.4. Bahan penelitian dan instrumen penelitian

4.4.1. Bahan yang diperlukan dalam penelitian

1. Sampel plasma subyek penelitian sebanyak 5 cc
2. Kit atau reagen yang dipakai untuk pemeriksaan S100B adalah *Human S100B ELISA Kit (Biovendor)*. Kit Human S100B memiliki sensitivitas

tinggi, dapat mendeteksi kadar S100B yang sangat rendah (sampai 15 pg/L)

4.4.2. Instrumen penelitian

1. Protokol penelitian
2. Mesin Proses ELISA yang terdapat di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang.

4.5. Tempat dan Waktu Penelitian

4.5.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di:

1. Ruang rawat inap Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf RS DR M Djamil Padang untuk pengambilan sampel
2. Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang untuk pemeriksaan kadar S100B

4.5.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan dalam waktu 6 (enam) bulan

4.6. Persyaratan etik penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, diminta terlebih dahulu persetujuan etik dari Panitia Etik Penelitian RS Dr M Djamil 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, resiko penelitian dan manfaat langsung. Implikasi etik pada penelitian ini mengikuti ketentuan Deklarasi Helsinki (Oemijati *et al.*, 1987).

Pelaksanaan penelitian mengikuti aturan sebagai berikut:

1. Peneliti menjamin kerahasiaan dokumen yang berkaitan dengan data subyek
2. Penelitian ini dilakukan dan diawasi oleh dokter yang berkompetensi
3. Peneliti sangat menghormati kepentingan subyek dan selalu mengutamakan kepentingan-kepentingan ilmiahnya sendiri
4. Peneliti akan memberikan informasi yang akurat kepada pihak yang berkepentingan apabila diperlukan
5. 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

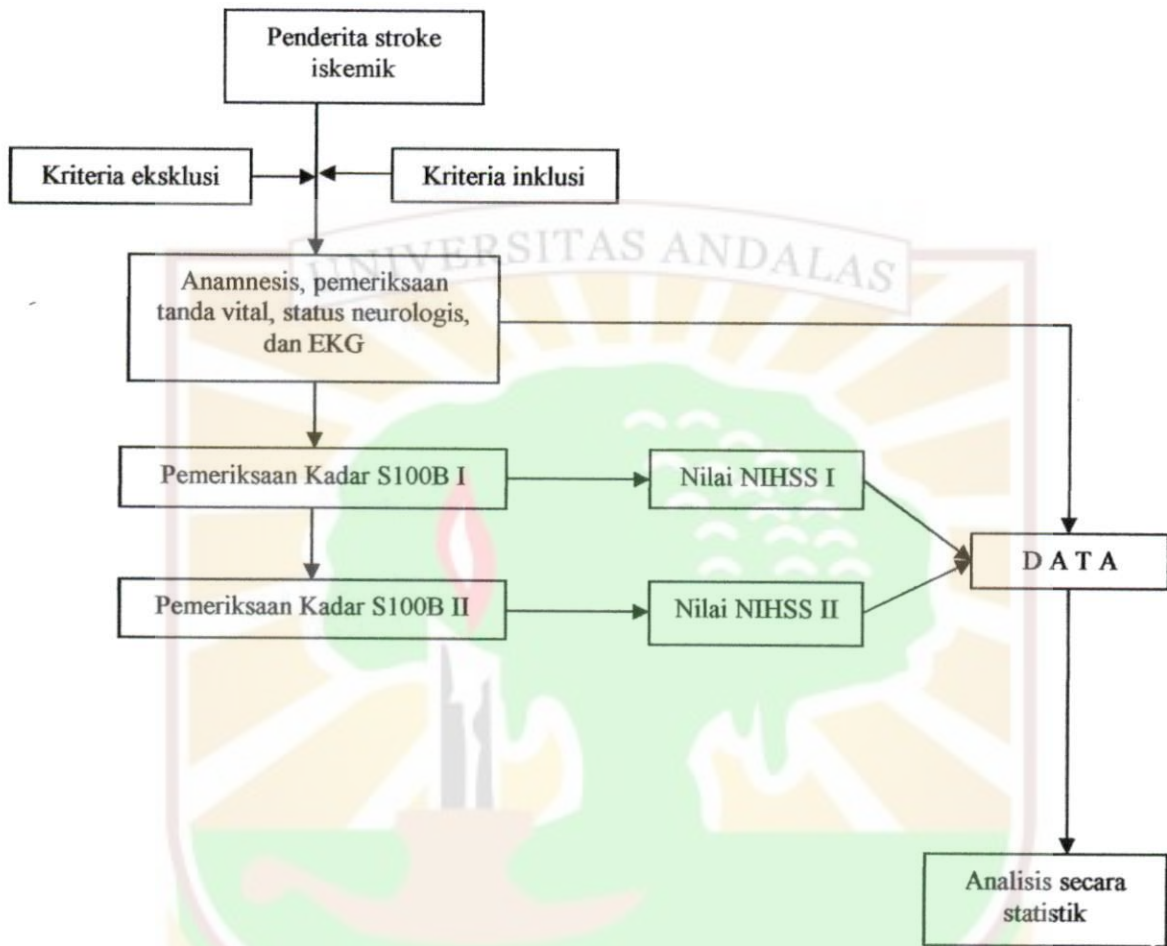
1. Semua penderita stroke iskemik yang dirawat di ruang rawat inap Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf yang memenuhi kriteria inklusi diidentifikasi sebagai calon subyek penelitian.
2. Kemudian terhadap subyek penelitian/keluarga yang mewakili, diberi penjelasan tentang tujuan penelitian. Setelah menyatakan 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 5 cc darah untuk pemeriksaan S100B. Darah untuk pemeriksaan S100B dimasukkan ke dalam tabung yang sudah berisi antikoagulan EDTA. Kemudian tabung yang sudah berisi sampel dimasukkan ke dalam kotak pendingin dan langsung dikirim ke laboratorium Biomedik FK Unand.
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

Data yang diperoleh dari penelitian ini diolah secara komputerisasi menggunakan perangkat lunak program *SPSS 15.0 for windows*. Pertama kali dilakukan analisis univariat untuk mendapat data tentang karakteristik subyek penelitian. Setelah itu dilakukan analisis perbedaan rerata antara dua subjek dengan menggunakan paired sample t-test (alternatif Wilcoxon Sign ranked test) untuk variabel independen (kadar S100B plasma) dan variabel dependen (gangguan fungsional stroke = NIHSS). Sedangkan analisis mengenai hubungan antara variabel independen dan dependen dilakukan dengan uji Chi-Square. Hasil dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$.

4.9. Kerangka Operasional Penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien stroke iskemik yang menjalani rawat inap di Bagian Penyakit Saraf RS. DR. M. Djamil Padang. Pengambilan sampel dan pengumpulan data dilaksanakan mulai bulan April 2013 sampai bulan Agustus 2013. Sedangkan pemeriksaan laboratorium S100B plasma dilakukan pada bulan Agustus 2013.

Dari 148 orang pasien stroke iskemik yang dirawat dalam rentang waktu tersebut, didapatkan 45 orang subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dan secara konsekutif diikuti sebagai sampel penelitian. Selama perjalanan penelitian, 4 orang dikeluarkan karena sampel darah yang diambil hanya 1 kali atau tidak bisa diperiksa. Sedangkan 1 orang dikeluarkan setelah hasil pemeriksaan kadar S100B plasma tidak terbaca. Pada tahap akhir, sebanyak 40 orang subjek dimasukkan dalam penelitian. Dari masing-masing subjek didapatkan data dua kali pemeriksaan kadar protein S100B plasma serta penilaian skor NIHSS, yaitu pada hari ke-3 dan hari ke-7 onset stroke iskemik. Dengan demikian didapatkan total 80 data mengenai kadar S100B dan skor NIHSS, untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik.

5.1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik dasar dari subjek penelitian ditampilkan pada tabel 5.1. Usia rata-rata dari 40 orang subjek adalah $59,35 \pm 11,12$ tahun, dengan rentang usia antara 17 tahun sampai 76 tahun. Jenis kelamin laki-laki (22 orang, 55%) lebih banyak dalam penelitian ini.

Tabel 5.1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel (N=40)	Frekuensi
• Jenis kelamin pria, n (%)	22 (55)
• Umur, tahun, median (IQR)	59,50 (15)
• Kadar S100B onset hari ke-3, $\mu\text{g/L}$, median (IQR)	0,247 (0,449)
• Kadar S100B onset hari ke-7, $\mu\text{g/L}$, median (IQR)	0,135 (0,132)
• Skor NIHSS onset hari ke-3, median (IQR)	10 (7)
• Skor NIHSS onset hari ke-7, median (IQR)	4 (1)

Keterangan : IQR = Inter Quartile Range

Rerata kadar S100B plasma subjek penelitian pada pengukuran awal (onset hari ke-3 stroke iskemik) adalah 1,053 $\mu\text{g/L}$ (Standard error 0,33), sedangkan nilai mediannya adalah 0,247 $\mu\text{g/L}$, dimana kadar terendah adalah 0,059 $\mu\text{g/L}$ dan kadar tertinggi adalah 8,314 $\mu\text{g/L}$. Sedangkan rerata kadar S100B plasma pada pengukuran ke dua (hari ke-7 onset stroke iskemik) adalah 0,321 $\mu\text{g/L}$ (Standard error 0,12), dan nilai mediannya adalah 0,135 $\mu\text{g/L}$, dimana kadar terendah adalah 0,004 $\mu\text{g/L}$ dan kadar tertinggi adalah 4,085 $\mu\text{g/L}$.

Rerata skor NIHSS subjek penelitian pada pengukuran awal (onset hari ke-3 stroke iskemik) adalah 9,55 (Standard error 0,68), sedangkan nilai mediannya adalah 10, dimana nilai terendah adalah 4 dan nilai tertinggi adalah 17. Sedangkan rerata skor NIHSS pada pengukuran ke dua (hari ke-7 onset stroke iskemik) adalah 4,73 (Standard error 0,33), dan nilai mediannya adalah 4, dimana nilai terendah adalah 2 dan nilai tertinggi adalah 12. Tidak ada subjek yang mendapatkan skor NIHSS 0 pada pengukuran ke-dua.

Dari analisis normalitas sebaran data dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* (untuk sampel dengan jumlah lebih dari 30), didapatkan sebaran yang tidak merata dari masing-masing variabel ($p < 0,05$). Sehingga disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Oleh sebab itu, untuk analisis bivariat mengenai perbedaan rerata variabel dan hubungan antar variabel akan menggunakan uji statistik non parametrik.

5.2. Perbedaan Kadar S100B Plasma Pada Stroke Iskemik Fase Akut (Hari Ke-3 Onset) dengan Setelah Lewat Fase Akut (Hari Ke-7 Onset)

Rerata kadar S100B plasma dari 40 subjek pada fase akut stroke iskemik adalah 1,053 $\mu\text{g/L}$, sedangkan setelah lewat fase akut didapatkan penurunan rerata kadar S100B plasma, yaitu 0,321 $\mu\text{g/L}$. Dari analisis bivariat data kontinu berpasangan dengan menggunakan uji *Wilcoxon Sign Ranked Test*, terdapat perbedaan rerata kadar S100B plasma penderita stroke iskemik dalam fase akut (hari ke-3 onset) dengan kadar S100B plasma penderita yang sama setelah lewat fase akut stroke iskemik (hari ke-7 onset). Hasil analisis ini ditampilkan pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Perbedaan Kadar S100B Plasma Pada Stroke Iskemik Fase Akut dan Setelah Lewat Fase Akut

Variabel	Fase Akut (N=40)	Lewat Fase Akut (N=40)	Z	p
Kadar S100B plasma				
• Mean $\pm$ SE, $\mu\text{g/L}$	1,053 $\pm$ 0,33	0,321 $\pm$ 0,12	-5.373	0,000
• Median, (IQR), $\mu\text{g/L}$	0,247 (0,449)	0,135 (0,132)		
• Minimum, $\mu\text{g/L}$	0,059	0,004		
• Maksimum, $\mu\text{g/L}$	8,314	4,085		

Keterangan : IQR = Inter Quartile Range; SE = Standard Error ; uji = *Wilcoxon Sign Ranked Test*

Pada 38 subjek penelitian didapatkan penurunan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut stroke iskemik dibandingkan pada fase akut, sedangkan

pada 2 orang subjek didapatkan kadar S100B plasma pada fase akut stroke iskemik sama dengan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut. Tidak ada subjek yang mengalami peningkatan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut stroke. Perbedaan kadar S100B plasma pada penderita stroke iskemik ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$).

5.3. Perbedaan Gangguan Fungsional Pada Stroke Iskemik Akut (Skor NIHSS Hari Ke-3 Onset) dengan Lewat Fase Akut (Skor NIHSS Hari Ke-7 Onset)

Rerata nilai skor NIHSS stroke iskemik pada fase akut (hari ke-3 onset) adalah 9,55, dimana skor ini lebih tinggi dibandingkan dengan rerata nilai skor NIHSS stroke iskemik lewat fase akut (hari ke-7 onset), yaitu $4,73 \pm 2,11$. Tabel 5.3. menampilkan hasil analisis bivariat mengenai perbedaan skor NIHSS stroke iskemik pada fase akut dengan skor NIHSS stroke iskemik lewat fase akut.

Tabel 5.3. Perbedaan Skor NIHSS Pada Stroke Iskemik Fase Akut dan Setelah Lewat Fase Akut

Variabel	Fase Akut (N=40)	Lewat Fase Akut (N=40)	Z	p
Skor NIHSS				
• Mean $\pm$ SE,	9,55 $\pm$ 0,68	4,73 $\pm$ 0,33		
• Median (IQR)	10 (7)	4 (1)	-5.459	0,000
• Minimum	4	2		
• Maksimum	17	12		

Keterangan : IQR = Inter Quartile Range; SE = Standard Error; uji *Wilcoxon Sign Ranked Test*

Berdasarkan uji *Wilcoxon Signed Ranked test* untuk data kontinu berpasangan, didapatkan sebanyak 39 orang subjek mengalami penurunan skor NIHSS setelah lewat fase akut, yang menunjukkan terjadinya perbaikan klinis stroke. Sedangkan 1 orang memiliki skor NIHSS yang sama antara fase akut dengan lewat fase akut, yang menunjukkan tidak terjadi perbaikan klinis stroke

iskemik. Tidak ada diantara pasien yang mengalami peningkatan skor NIHSS setelah lewat fase akut dibandingkan skor NIHSS fase akut stroke iskemik. Hasil uji *Wilcoxon Signed Ranked test* mendapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik, dimana nilai $p < 0,05$.

5.4. Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Pada Fase Akut

Analisis bivariat berikutnya dilakukan untuk menentukan adanya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut (onset hari ke-3). Dari 40 orang subjek penelitian, kadar S100B plasma dikelompokkan dalam kategori normal dan abnormal (nilai *cut-off point* 0,15 $\mu\text{g/L}$), kemudian dihubungkan dengan skor NIHSS yang dikelompokkan dalam kategori ringan (skor NIHSS 1-4), sedang (skor 5-14), dan berat (skor ≥ 15). Hasil analisis ini ditampilkan pada tabel 5.4.

Tabel 5.4. Hubungan Kadar S100B Plasma dan Skor NIHSS Pada Stroke Iskemik Fase Akut

Kadar S100B Plasma	Skor NIHSS (N=40)			Total (%)	p
	Ringan (%)	Sedang (%)	Berat (%)		
Normal	2 (18,2)	9 (81,8)	0 (0)	11 (100)	0,015
Abnormal	0 (0)	21 (72,4)	8 (27,6)	29 (100)	

Keterangan : uji *Kolmogorv-Smirnov test*

Pada kelompok subjek dengan kadar S100B plasma yang normal (11 orang), sebagian besar skor NIHSS berada pada kategori sedang (skor 5-14) yaitu sebanyak 9 orang (81,8%). Tidak ada subjek dengan kadar S100B plasma normal yang menderita stroke dengan kelompok skor NIHSS kategori berat. Sedangkan pada kelompok subjek dengan kadar S100B plasma yang abnormal (29 orang),

skor NIHSS terbanyak juga berada pada kategori sedang, yaitu sebanyak 21 orang (72,4%). Pada penelitian ini tidak didapatkan penderita stroke dengan kadar S100B abnormal berada pada kategori skor NIHSS ringan. Uji hubungan independensi *Kolmogorov-Smirnov test* menunjukkan terdapatnya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik pada fase akut, dengan nilai uji 8,401 ($p < 0,05$).

5.5. Hubungan Kadar S100B Plasma dengan Gangguan Fungsional Stroke Iskemik Lewat Fase Akut

Pada analisis bivariat mengenai hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut, dari kelompok subjek dengan kadar S100B plasma yang normal (22 orang), sebagian besar memiliki skor NIHSS dalam kategori ringan (19 orang, 86,4%). Sedangkan pada kelompok subjek dengan kadar S100B plasma yang abnormal (18 orang), kategori Skor NIHSS ringan dan sedang memiliki perbandingan yang sama (9 orang, 50%). Tidak ada dari 40 orang subjek yang berada dalam kelompok skor NIHSS berat (0%). Hasil analisis ini ditampilkan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5. Hubungan Kadar S100B Plasma dan Skor NIHSS Pada Stroke Iskemik Lewat Fase Akut

Kadar S100B Plasma	Skor NIHSS (N=40)		Total	p
	Ringan (%)	Sedang (%)		
Normal	19 (86,4)	3 (13,6)	22 (100)	0,018
Abnormal	9 (50)	9 (50)	18 (100)	

Keterangan : uji *Fisher's Exact Test*; $OR=6,33$

Uji *Fisher's Exact test* menunjukkan terdapatnya hubungan antara kadar S100B plasma dengan gangguan fungsional stroke iskemik lewat fase akut,

dengan nilai uji 6,234 ($p < 0,05$). Hasil uji ini menerangkan bahwa dengan penurunan kadar S100B plasma setelah lewat fase akut berhubungan dengan penurunan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik. Nilai *Odds ratio* (OR) sebesar 6,33 menunjukkan bahwa penderita dengan kadar S100B plasma abnormal mengalami gejala yang lebih berat sebesar 6,33 kali dibandingkan penderita dengan kadar S100B plasma yang normal setelah lewat fase akut.

5.6. Hubungan Kadar S100B Plasma Fase Akut (Hari Ke-3 Onset) dengan Gangguan Fungsional Stroke Lewat Fase Akut (Hari Ke-7 Onset)

Untuk menentukan adanya hubungan antara kadar S100B plasma pada fase akut dengan skor NIHSS stroke iskemik lewat fase akut, dilakukan uji asosiasi independensi. Pada analisis ini didapatkan kelompok subjek dengan kadar S100B normal (11 orang) sebagian besar memiliki kategori NIHSS ringan (90,9%), sedangkan pada kelompok dengan kadar S100B abnormal (29 orang) sebagian besar juga memiliki kategori NIHSS ringan (62,1%). Tidak ada dari 40 orang subjek yang berada dalam kelompok skor NIHSS berat (0%). Hasil analisis ini ditampilkan pada tabel 5.6.

Tabel 5.6. Hubungan Kadar S100B Plasma Pada Stroke Iskemik Dalam Fase Akut dan Skor NIHSS Lewat Fase Akut Stroke

Kadar S100B	Skor NIHSS (N=40)		Total	p
	Ringan (%)	Sedang (%)		
Normal	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)	0,124
Abnormal	18 (62,1)	11 (37,9)	29 (100)	

Keterangan : uji *Fisher's Exact Test*

Hasil uji *Fisher's Exact test* menghasilkan nilai p 0,124 yang menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara kadar S100B plasma

pada fase akut stroke iskemik dengan skor NIHSS setelah lewat fase akut stroke. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar S100B plasma yang diukur pada fase akut stroke tidak berhubungan dengan perbaikan klinis stroke setelah lewat fase akut.



BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 40 orang subjek yang menderita stroke iskemik akut. Masing-masing subjek menjalani dua kali pemeriksaan, yaitu pengambilan sampel plasma dan penilaian skor NIHSS pada fase akut (hari ke-3 onset) dan setelah lewat fase akut stroke (hari ke-7 onset).

6.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini usia rata-rata subjek adalah $59,35 \pm 11,12$ tahun. Rata-rata usia subjek ini sedikit mendekati usia rata-rata subjek penelitian yang dilakukan oleh Laskowitz *et al.* (2009) pada 1146 pasien stroke iskemik, dimana usia rata-rata penderita adalah $60 \pm 16,7$ tahun. Namun secara umum usia rata-rata subjek penelitian ini lebih muda daripada subjek penelitian penderita stroke iskemik oleh peneliti lainnya. Dari penelitian yang dilakukan oleh Foerch *et al.* (2004) pada 51 penderita stroke iskemik akut, mereka mendapatkan usia rata-rata penderita infark arteri serebri media maligna (16 orang) adalah $70,8 \pm 9,3$ tahun, dan pada penderita infark arteri serebri media non maligna (35 orang) adalah $68,4 \pm 13,7$ tahun. (Foerch *et al.*, 2004) Sedangkan penelitian yang dilakukan Foerch *et al.* setahun berikutnya (2005) pada 39 pasien stroke iskemik akut, usia rata-rata penderita adalah $69,1 \pm 11,5$ tahun. (Foerch *et al.*, 2005) Brea *et al.* (2009) melakukan penelitian terhadap 224 pasien stroke iskemik dan mendapatkan usia rata-rata pasien $70,2 \pm 5,6$ tahun. (Brea *et al.*, 2009) Rerata usia subjek penelitian Brea *et al.* tidak jauh berbeda dengan subjek penelitian yang dilakukan oleh Brouns *et al.* (2010) pada 89 penderita stroke iskemik atau TIA, dimana usia rata-rata pasien

adalah $70,1 \pm 13,2$ tahun. (Brouns *et al.*, 2010) Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Beer *et al.* (2010), dari 57 penderita stroke iskemik akut didapatkan usia rata-rata pasien $67,8 \pm 13,7$ tahun. (Beer *et al.*, 2010) Pada penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al.* (2011), dari total 67 pasien stroke iskemik akut, didapatkan usia rata-rata penderita adalah $66,4 \pm 12,1$ tahun. (Yang *et al.*, 2011) Terdapatnya perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh distribusi geografi dan ras terkait dengan insiden stroke. Data dari *American Heart Association* tahun 2013 menyatakan bahwa penduduk Asia Pasifik yang menderita stroke berusia lebih muda dibanding ras kulit putih Eropa. (Go *et al.*, 2013)

Jenis kelamin yang terbanyak adalah laki-laki, sebanyak 22 orang (55%). Hasil penelitian ini juga mirip dengan penelitian oleh Beer *et al.* (2010), dimana dari 57 orang pasien stroke iskemik akut yang diteliti, sebanyak 39 orang (68%) adalah laki-laki. (Beer *et al.*, 2010) Hasil penelitian yang dilakukan oleh Brea *et al.* (2009) juga mendapatkan frekuensi jenis kelamin laki-laki yang lebih banyak, yaitu 69,6% dari total 224 pasien stroke iskemik yang diteliti. (Brea *et al.*, 2009) Serupa dengan dua peneliti sebelumnya, Brouns *et al.* (2010) juga mendapatkan sebanyak 50 orang dari 89 penderita stroke (56,2%) adalah laki-laki. (Brouns *et al.*, 2010) Penelitian yang dilakukan oleh Ehrenreich *et al.* (2011) pada penderita stroke iskemik juga mendapatkan frekuensi laki-laki yang lebih tinggi, yaitu 40 orang (52,6%) dari 76 subjek. (Ehrenreich *et al.*, 2011) Terdapatnya hasil yang bersesuaian ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, dimana salah satunya adalah tingginya insiden stroke pada jenis kelamin laki-laki. Dalam suatu telaah

sistematik yang dilakukan oleh Appelros et al. (2009) menyatakan bahwa risiko stroke pada laki-laki lebih tinggi sebesar 33% dibandingkan wanita.

Namun hasil yang berlawanan didapatkan oleh Bushnell *et al.* (2001), dimana pada 3 tempat studi yang dilakukan penelitian, didapatkan proporsi jenis kelamin perempuan adalah 60%, 58% dan 65%. (Bushnell *et al.*, 2001) Sedangkan hasil penelitian Fonarow *et al.* (2012) mendapatkan frekuensi jenis kelamin perempuan sebagai subjek penelitian stroke iskemik yang lebih tinggi, yaitu 56,5%. (Fonarow *et al.*, 2012) Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian kami disebabkan penderita yang dijadikan subjek penelitian sebagian besar berusia tua. Rata-rata usia subjek kedua penelitian adalah 73,5 tahun. Reeves et al. (2008) menjelaskan bahwa wanita cenderung memiliki usia harapan hidup yang lebih panjang, dan insiden stroke lebih sering terjadi pada kelompok usia tua. Sehingga hal ini yang dapat menjelaskan mengapa proporsi wanita jauh lebih tinggi pada kedua penelitian tersebut.

Kadar S100B plasma subjek penelitian dalam fase akut stroke (hari ke-3 onset) memiliki nilai rata-rata 1,053 $\mu\text{g/L}$, dimana kadar terendah adalah 0,059 $\mu\text{g/L}$ dan kadar tertinggi adalah 8,314 $\mu\text{g/L}$. Kadar rata-rata dalam hasil penelitian ini mirip dengan hasil penelitian oleh Fadel *et al.*, yang mendapatkan kadar rata-rata S100B pada penderita stroke iskemik dengan infark luas adalah $1,184 \pm 0,364$ $\mu\text{g/L}$. (Fadel *et al.*, 2012) Temuan yang sama juga didapatkan oleh Weglewski *et al.*, dimana mereka mendapatkan kadar rata-rata S100B pada 52 penderita stroke iskemik akut onset hari ke-3 adalah $1,301 \pm 2,128$ $\mu\text{g/L}$. (Weglewski *et al.*, 2005) Sedangkan kadar S100B plasma pada penelitian Beer *et al.* (2010) jauh lebih

rendah, dimana rerata kadar S100B pada 57 pasien stroke iskemik akut adalah $0,5 \pm 0,8 \mu\text{g/L}$. (Beer *et al.*, 2010) Rendahnya kadar S100B dibandingkan penelitian kami kemungkinan disebabkan pengambilan sampel darah yang melewati kadar puncak, dimana pada penelitian Beer *et al.* sampel darah pasien diambil sampai 96 jam onset. Penelitian yang dilakukan oleh Brea *et al.* juga mendapatkan kadar rata-rata S100B pada onset hari ke-3 stroke iskemik yang lebih rendah, dimana dari 224 pasien didapatkan rerata kadar S100B adalah $0,06 \mu\text{g/L}$. (Brea *et al.*, 2009) Perbedaan ini dimungkinkan karena metode pemeriksaan dan alat yang digunakan berbeda. Mereka menggunakan metode *electrochemilluminesence immunoassay* dengan alat ELECSYS (Roche Diagnostic, Penzber, Germany), sedangkan kami menggunakan metode ELISA.

Kadar rata-rata S100B plasma subjek penelitian dalam waktu lewat fase akut (hari ke-7 onset) adalah $0,321 \mu\text{g/L}$, dimana kadar terendah adalah $0,004 \mu\text{g/L}$ dan kadar tertinggi adalah $4,085 \mu\text{g/L}$. Temuan ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Weglewski *et al.*, dimana mereka melakukan penelitian pada 47 orang penderita stroke iskemik akut, dan mendapatkan kadar rata-rata S100B pada hari ke-7 onset adalah $0,831 \pm 1,294 \mu\text{g/L}$. (Weglewski *et al.*, 2005) Pada penelitian yang dilakukan oleh Fadel *et al.* juga mendapatkan kadar S100B yang lebih tinggi pada onset hari ke-7 dibanding hasil penelitian ini, dimana rerata kadar S100B adalah $1,238 \pm 0,338 \mu\text{g/L}$. Mereka mendapatkan rerata ini pada 12 orang penderita stroke iskemik dengan infark luas pada teritori arteri serebri media. (Fadel *et al.*, 2012) Perbedaan ini terjadi berkaitan dengan beratnya kerusakan otak yang juga menyebabkan peningkatan yang besar pada kadar

S100B plasma, dimana pada kedua penelitian tersebut sebagian besar mengalami gangguan fungsional yang berat, sedangkan pada penelitian kami hanya 20% penderita yang mengalami gangguan fungsional yang berat.

Nilai rata-rata skor NIHSS dari 40 pasien stroke iskemik pada fase akut penelitian ini adalah 9,55 dimana nilai terendah adalah 4 dan nilai tertinggi adalah 17. Hasil penelitian ini cukup berbeda dengan temuan beberapa peneliti lainnya. Nilai rata-rata skor NIHSS yang didapatkan oleh Beer *et al.* dalam penelitiannya adalah $8,5 \pm 7,8$, dengan sebagian besar penderita berada dalam kelompok sedang. (Beer *et al.*, 2010) Hasil penelitian oleh Fonarow *et al.* mendapatkan rata-rata skor NIHSS penderita stroke iskemik fase akut adalah $8,01 \pm 7,88$. (Fonarow *et al.*, 2012) Namun, hasil penelitian oleh Brea *et al.* mendapatkan skor NIHSS yang lebih rendah, dimana rata-rata skor pada 224 penderita stroke iskemik adalah 4. (Brea *et al.*, 2009) Sedangkan Bang *et al.* mendapatkan rata-rata skor NIHSS pada 437 penderita stroke iskemik akut adalah $4,77 \pm 5,41$. (Bang *et al.*, 2005) Beberapa faktor dapat menyebabkan adanya perbedaan ini, diantaranya adalah onset saat pengukuran, intervensi stroke dan sub tipe stroke iskemik. Pada penelitian Bang *et al.* pengukuran skor NIHSS pada onset hari ke-3 dilakukan setelah mendapat intervensi terapi stroke, dimana sebelumnya skor pada awal onset adalah 5,56.

Nilai rata-rata skor NIHSS saat lewat fase akut stroke iskemik adalah 4,73. Hasil penelitian ini mirip dengan temuan oleh Herrmann *et al.* dimana mereka mendapatkan rata-rata skor NIHSS lewat fase akut stroke iskemik pada 32 penderita adalah $4,6 \pm 6,6$. (Herrmann *et al.*, 2000) Sedangkan Kisialiou *et al.*

mendapatkan nilai rata-rata skor NIHSS pada 105 penderita stroke iskemik onset hari ke-7 yang lebih tinggi, yaitu $6,47 \pm 0,6$. (Kisialiou *et al.*, 2012) Demikian juga dengan penelitian Yang *et al.* dimana mereka mendapatkan rata-rata skor NIHSS pada 67 pasien stroke iskemik lewat fase akut adalah $5,8 \pm 5,7$. (Yang *et al.*, 2011) Penelitian Knauer *et al.* pada 174 penderita stroke iskemik justru mendapatkan hasil yang lebih rendah, dimana nilai rata-rata skor NIHSS saat lewat fase akut adalah 4. (Knauer *et al.*, 2012) Di sisi lain, rentang skor NIHSS pada penelitian ini mirip dengan temuan Naess *et al.*, dimana mereka menemukan rentang skor NIHSS pada hari ke 7 onset adalah 1-12 pada 129 penderita stroke iskemik akut dengan atrium fibrilasi persisten. (Naess *et al.*, 2012) Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian lainnya kemungkinan disebabkan subtype stroke iskemik, dimana pada infark akibat oklusi arteri besar menyebabkan nilai skor NIHSS masih lebih tinggi, yang menandakan bahwa proses kerusakan otak masih terjadi. Namun penelusuran mengenai subtype stroke tidak kami teliti dalam studi ini.

6.2. Perbedaan Kadar S100B Plasma Pada Stroke Iskemik Fase Akut (Hari Ke-3 Onset) Dengan Kadar S100B Plasma Pada Stroke Setelah Lewat Fase Akut (Hari Ke-7 Onset)

Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar S100B plasma dari 40 orang subjek penderita stroke iskemik setelah lewat fase akut. Pada fase akut stroke iskemik (hari ke-3 onset), rerata kadar S100B plasma dari 40 subjek tersebut adalah $1,053 \pm 2,107 \mu\text{g/L}$, sedangkan setelah lewat fase akut (hari ke-7 onset) didapatkan rerata kadar S100B plasma $0,321 \pm 0,762 \mu\text{g/L}$. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar S100B plasma pada fase akut dibandingkan dengan lewat fase akut stroke iskemik akut.

Kenangil *et al.* dalam penelitian mereka pada 26 pasien stroke iskemik akut juga mendapatkan peningkatan kadar S100B plasma pada hari ke-3 onset dibandingkan saat awal, serta terjadi penurunan kadar S100B plasma setelah hari ke-7 onset. Pada hari ke-3 didapatkan kadar S100B sebesar $0,114 \pm 0,029 \mu\text{g/L}$, dan setelah hari ke-7 menurun menjadi $0,04 \pm 0,019 \mu\text{g/L}$. Namun tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua pengukuran. Mereka menjelaskan bahwa jumlah sampel yang kecil menyebabkan hasil yang tidak bermakna, dan memerlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang besar. (Kenangil *et al.*, 2004)

Weglewski *et al.* mendapatkan kadar rata-rata S100B plasma dari 52 orang penderita stroke iskemik akut pada onset hari ke-3 adalah $1,301 \pm 2,128 \mu\text{g/L}$, sedangkan pada hari ke-7 onset terjadi penurunan rata-rata kadar S100B, yaitu $0,831 \pm 1,294 \mu\text{g/L}$. Namun perbedaan ini juga tidak bermakna. (Weglewski *et al.*, 2005) Dibandingkan penelitian ini, perbedaan yang bermakna pada penelitian kami kemungkinan disebabkan perbaikan klinis yang cepat pada sebagian besar pasien, sehingga penurunan kadar S100B juga lebih cepat. Sedangkan pada penelitian Weglewski *et al.*, penurunan tersebut masih berjalan lambat sampai onset hari ke-14 stroke iskemik.

Herrmann *et al.* dalam penelitiannya mendapatkan bahwa dalam progresivitas stroke iskemik akut, kadar S100B secara kontinu akan meningkat dan mencapai puncaknya pada hari ke-3 onset, kemudian akan diikuti penurunan yang cepat selama tiga hari berikutnya. (Herrmann *et al.*, 2000) Stroick *et al.* dalam telaah literturnya mengenai peranan protein S100B sebagai marker

prognostik kerusakan otak melaporkan bahwa peningkatan kadar S100B mencapai puncaknya setelah hari ke-3 atau ke-4 onset stroke iskemik. Setelah kadar S100B mencapai puncak pada fase akut stroke, kemudian diikuti oleh penurunan kadar menjadi normal setelah hari ke-7 onset. (Stroick *et al.*, 2006) Terjadinya peningkatan kadar S100B yang mencapai puncak pada hari ke-3 onset diperkirakan berkaitan dengan pelepasan S100B terkait *adenosine* sebagai reaksi terhadap iskemia pada area periinfark, dimana perfusi serebral masih ada namun terjadi kerusakan *blood brain barrier*. (Bloomfield *et al.*, 2007)

6.3. Perbedaan Gangguan fungsional Stroke Iskemik Akut (Skor NIHSS Hari Ke-3 Onset) Dengan Lewat Fase Akut (Skor NIHSS Hari Ke-7 Onset)

Pada penelitian ini didapatkan perbaikan klinis penderita stroke iskemik akut, dimana terdapatnya penurunan yang bermakna dari gangguan fungsional stroke iskemik setelah lewat fase akut ($p < 0,05$). Rerata nilai skor NIHSS stroke iskemik pada fase akut (hari ke-3 onset) adalah $9,55 \pm 4,35$, dan menurun setelah fase akut (hari ke-7 onset) menjadi $4,73 \pm 2,11$.

Hasil penelitian ini serupa dengan temuan dari penelitian oleh Aslanyan *et al.*, yang juga mendapatkan penurunan rerata skor NIHSS pada 303 penderita stroke iskemik akut. Pada awal serangan nilai rata-rata skor NIHSS dari penelitian tersebut adalah $9,5 \pm 5$, sedangkan setelah hari ke-7 onset menurun menjadi $1,5 \pm 1,5$. Perbedaan rerata skor NIHSS dalam temuan mereka bermakna secara statistik ($p < 0,0001$). (Aslanyan *et al.*, 2005) Kemiripan hasil penelitian ini dengan penelitian kami dapat dijelaskan dimana pada penelitian Aslanyan *et al.* sebagian