

**HUBUNGAN KADAR FIBRIN MONOMER
DENGAN UKURAN INFARK CEREBRI
PADA PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT**

**(The Correlation between Fibrin Monomer Level
and Cerebral Infarct Size in Acute Ischemic Stroke Patients)**



ANI KARTINI

Sebagai Salah Satu Persyaratan Penyelesaian Program

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Ilmu Patologi Klinik

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2012

**HUBUNGAN KADAR FIBRIN MONOMER
DENGAN UKURAN INFARK CEREBRI
PADA PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan oleh

ANI KARTINI

Kepada

KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda di bawah ini

Nama : Ani Kartini

Nomor Mahasiswa : P1507209057

Program Studi : Program Dokter Spesialis Terpadu
Patologi Klinik (*Combined Degree*)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar,

Yang menyatakan,

Ani Kartini

PRAKATA

Segala puji syukur yang tak terhingga penulis panjatkan ke hadirat Allah yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas segala anugerah dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ HUBUNGAN KADAR FIBRIN MONOMER DENGAN UKURAN INFARK CEREBRI PADA PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik maupun Program Pendidikan Magister.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, dengan segenap ketulusan hati penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan dan perhatian serta kesabaran yang tulus dari dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasehat/Pembimbing Utama dan Prof.dr.Hardjoeno,Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, walaupun di tengah-tengah kesibukan kedua pembimbing, masih meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan dan pelaksanaan penelitian sampai selesainya tesis ini. Untuk itu kiranya mendapatkan balasan yang setimpal dari Allah SWT.

Penulis sangat menyadari bahwa selesainya pendidikan dan penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada:

1. Guru Besar di bagian Patologi Klinik dan guru Besar Emeretus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK UNHAS), Prof. dr Hardjoeno , SpPK(K), Ketua Bagian Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr.Mansyur Arif,Ph.D, Sp.PK(K), Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Ulung Bahrn,SpPK(K),Ph.D beserta seluruh supervisor di bagian Ilmu Patologi Klinik yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan hingga penyusunan karya akhir.
2. Dosen penguji: dr. Abdul Muis,Sp.S(K) dan dr. Hj.Darmawaty ER,Sp.PK(K), atas kesediaan waktu, bimbingan dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
3. Dr.dr. Idham Jaya Ganda,Sp.A(K) yang telah menyediakan waktu dan telah mencurahkan segala ilmunya kepada penulis dalam bidang metode penelitian dan statistik selama penyusunan tesis ini.
4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
5. Direktur RSUD Labuang Baji Makassar beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam pengumpulan sampel.

6. Kepala instalasi laboratorium RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar beserta staf yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
7. Kepala instalasi RSP Universitas Hasanuddin beserta staf yang telah memberi izin dan membantu proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
8. Seluruh teman PPDS Patologi Klinik yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini, kebersamaan kita tidak akan pernah dilupakan.
9. Pada pasien yang dengan sukarela telah berpartisipasi dengan senang hati dalam penelitian ini, bantuan dari bapak/ibu dan keluarga sangat berarti bagi penulis.
10. Secara khusus penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada kedua orang tua terkasih ayahanda H.Zainuddin.P dan ibunda Hj.Nursiah yang dengan penuh kasih sayang memberikan tenaga, dukungan moril dan materil serta doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis.
11. Kedua mertua H.A.Sukiman BS dan Hj. Rosmini yang sangat penulis hormati, dengan ketulusan dan kasih sayang mereka dalam memberikan dukungan dan doanya selama ini.

12. Kepada suamiku tercinta dan tersayang, Ir. Ikhwan Sukiman, terima kasih atas cinta, pengertian dan pengorbanan, dukungan semangat serta doa yang tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan ini.
13. Untuk buah hatiku yang tersayang, Rifqah Aulia, Muh.Hisyam Alwan dan Muh.Syathra Rauza, terima kasih atas semua pengorbanannya menemani ibu, meskipun begitu banyak kebersamaan yang terlewatkan karena kesibukan ibu, tetapi kalian semua selalu menjadi sumber semangat bagi ibu menyelesaikan pendidikan ini.
14. Untuk saudara-saudaraku tercinta Aryati,ST, Adi Saputra, SE dan Aryanto, S.Kom atas tenaga, dukungan dan doanya selama penulis menempuh pendidikan ini.
15. Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Melalui kesempatan ini pula perkenankanlah penulis menghaturkan permohonan maaf yang sedalam-dalamnya atas kesalahan dan kekhilafan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja, selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu

Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah, SWT senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, Juli 2012

Ani Kartini

ABSTRAK

ANI KARTINI. *Hubungan Kadar Fibrin Monomer dengan Ukuran Infark Cerebri pada Penderita Strok Iskemik Akut* (dibimbing oleh Mansyur Arif dan Hardjoeno)

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark pada penderita stroke iskemik akut.

Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Labuang baji Makassar. Metode penelitian bersifat *cross sectional* dilakukan selama bulan April sampai Juli 2012. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Unhas. Total sampel 39 orang, berumur antara 40-81 tahun dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar fibrin monomer diukur dengan metode immunoturbidimetri menggunakan alat STA-Compact. Fibrin monomer meningkat bila kadarnya > 6 µg/ml. Pengukuran infark dilakukan secara manual dari hasil CT-Scan kepala dengan menggunakan rumus Broderick.

Hasil penelitian menunjukkan median kadar fibrin monomer pada stroke iskemik akut tipe non lakunar dan lakunar masing-masing adalah 14,46 µg/ml dan 4,29 µg/ml. *Mann Withney U test* kadar fibrin monomer pada penderita stroke iskemik akut infark cerebri tipe non lakunar lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan infark cerebri tipe lakunar ($p=0.000$). Hasil analisis pencarian nilai *cut off point* didapatkan kadar 5,96 µg/ml dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 76,4%. Analisis korelasi Spearman menunjukkan kadar fibrin monomer berkorelasi positif dengan volume infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut ($r=0,56$ dan $p=0.000$).

Kadar fibrin monomer dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi tipe infark cerebri dan volume infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut.

Kata kunci: Kadar fibrin monomer, infark non lakunar, infark lakunar, volume infark, stroke iskemik akut.

ABSTRACT

ANI KARTINI. The Correlation between Fibrin Monomer Level and Cerebral Infarct Size in Acute Ischemic Stroke Patients. (Supervised by Mansyur Arif and Hardjoeno)

The study aims to investigate the correlation between fibrin monomer level and cerebral infarct size in acute ischemic stroke patients.

The study was performed in Wahidin Sudirohusodo Hospital and Labuang Baji Hospital of Makassar. It is a cross-sectional study conducted during April to July 2012. A Total of 39 samples fulfilling the inclusive and exclusive criteria aging from 40 to 81 years old were selected for the purpose. Fibrin monomer level was measured with immunoturbidimetric method using STA-Compact. The level of fibrin monomer increased if the level is $> 6 \mu\text{g/ml}$. The Measurement for infarct size was performed by CT scan utilizing Broderick formula.

The study indicates that the median level of fibrin monomer in acute ischemic stroke with non-lacunar infarct type and lacunar infarct one were $14,46 \mu\text{g/ml}$ and $4,29 \mu\text{g/ml}$, respectively. Mann-Whitney U test shows a significant difference of fibrin monomer level between non-lacunar infarct type and that of the lacunar one ($p=0.000$). The cut off point analysis proves that the fibrin monomer level of $5,96 \mu\text{g/ml}$ has a sensitivity of 88,9% and a spesifisity of 76,4%. Spearman correlation tests shows that the level of fibrin monomer has a positive correlation with cerebral infarct volume in acute ischemic stroke ($r=0.56$, $p=0.000$).

Fibrin monomer level could be used as a marker to predict the type of cerebral and infarct volume of acute ischemic stroke.

Keywords: Fibrin monomer level, non-lacunar infarct, lacunar infarct, infarct volume, acute ischemic stroke.

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Strok Iskemik	7
B. Infark Cerebri	26
C. Fibrin Monomer	29
III. KERANGKA PENELITIAN	34

A. Kerangka Teori	34
B. Kerangka Konsep	35
IV. METODE PENELITIAN	36
A. Disain Penelitian	36
B. Tempat dan Waktu Penelitian	36
C. Populasi Penelitian	36
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	37
E. Perkiraan Besar Sampel	37
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
G. Ijin Subyek Penelitian	38
H. Cara Kerja	39
I. Prosedur Kerja Penelitian	40
J. Skema Alur Penelitian	43
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	43
L. Metode Analisis	44
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	45
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	54

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Panel Pemeriksaan Risiko PJK/STROK	23
2. Pemeriksaan Laboratorium Rutin	24
3. Karakteristik umum variabel penelitian	46
4. Volume infark penderita strok iskemik	47
5. Perbandingan kadar fibrin monomer pada strok iskemik akut jenis non lakunar dan lakunar	47
6. Korelasi kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri pada penderita strok iskemik	50

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Skema pembekuan darah	15
2. Patofisiologi atherosklerosis	18
3. Hubungan inflamasi dan faktor risiko perubahan dinding arteri dan sekresi <i>marker</i> inflamasi pada sirkulasi	20
4. Daerah penumbra pada stroke iskemik	27
5. Struktur Fibrinogen	29
6. Alur pembentukan cross-linked fibrin	30
7. Kadar fibrin monomer pada penderita stroke iskemik akut jenis non lakunar dan lakunar	48
8. Kurva ROC penentuan <i>cut off point</i> kadar fibrin monomer pada tipe infark cerebri stroke iskemik akut.	49

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Ethical clearans	59
2. Informed consent	60
3. Data dasar penelitian	61
4. Skala Hasanuddin	64
5. Riwayat Hidup Penulis	65

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ADO	: Aliran Darah Otak
aPTT	: Activated Partial Tromboplastin Time
ATP	: Adenosin Triphospat
CBF	: Cerebral Blood Flow
CRP	: C-Reactive Protein
CT-Scan	: Computerized Tomography Scanning
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DVT	: Deep Vein Thrombosis
ECG	: Electrocardiography
HDL	: High Density Lipoprotein
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
LDL	: Low Density Lipoprotein
NO	: Nitric Oxide
PAI-1	: Plasminogen Activator-1
PT	: Protrombin Time
RIND	: Reversible Ischemic Neurologic Deficit
sFM	: Soluble Fibrin Monomer
TIA	: Transient Ischemic Attact

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Strok merupakan kegawatan neurologi yang serius dan hingga saat ini masih menjadi masalah utama dalam bidang kesehatan. (Adam RD 2004) Menurut *World Health Organization (WHO)*, strok adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global, yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa ditemukannya penyebab lain yang jelas selain gangguan vaskuler.

Strok terdiri atas strok iskemik dan strok hemoragik dengan faktor risiko yang heterogen. Strok iskemik mencapai sekitar 70 – 80% dari keseluruhan kasus strok, terdiri dari emboli ekstrakranial (25%) dan trombosis intrakranial (75%). Stroke hemoragik ditemukan pada 20% kasus terdiri dari perdarahan intraserebral dan perdarahan subarahnoid. (Aliah, A dkk., 2007) Penelitian Misbach (1999) pada 28 rumah sakit di Indonesia didapatkan bahwa 76-80% pasien strok adalah strok iskemik. (Misbach,1999)

Strok menduduki peringkat tinggi sebagai penyebab kematian. Angka kematian karena strok diseluruh dunia menempati peringkat kedua setelah penyakit jantung dan merupakan penyebab kecacatan utama pada usia dewasa. Menurut data dari WHO pada tahun 2001 sebanyak 20,5 juta

orang di dunia menderita stroke, dari jumlah tersebut 5,5 juta telah meninggal dunia. Data di Indonesia, mortalitas stroke dari survei rumah tangga adalah 37,3 per 100.000 penduduk.(Budiarto, LR dkk., 2002).

Stroke iskemik adalah suatu defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba, disebabkan oleh oklusi pembuluh darah fokal akibat berkurangnya suplai oksigen dan glukosa ke otak dan selanjutnya terjadi kegagalan proses metabolisme pada daerah tersebut. (Hacke, et al., 2003., Hinkle, J.L., Guanci, 2007). Penyebab utama stroke iskemik adalah arterosklerosis yang mengenai arteri besar dan medium pada leher dan kepala. Trombosis arteri berasal dari hancurnya plak aterosklerotik atau dapat juga berasal dari emboli yang terbentuk di arteri karotis dan aorta asenden. Trombus terbentuk karena beberapa faktor yang meliputi pembuluh darah yang tidak baik, adanya timbunan lemak, kalsium dan faktor pembekuan darah.(Castellone, D 2007., Donnan, G.A et al., 2008, Hill, M 2002)

Diagnosis awal kejadian stroke iskemik saat ini di Unit Gawat Darurat (UGD) memungkinkan dimulainya terapi yang intensif. Mortalitas stroke iskemik berkorelasi dengan luas infark, dimana makin dini diagnosis dan terapi dimulai diharapkan angka kecacatan, defisit neurologis akibat infark jaringan otak dan angka kematian dapat dikurangi. (Djoenaidi, W 2003, Kidwell, C.S, 2003)

Pemeriksaan diagnostik obyektif didapatkan dari *Computerized Tomography scanning (CT-scan)*. Menurut penelitian Marks, *CT-scan*

digunakan untuk mengetahui adanya lesi infark di otak dan merupakan baku emas untuk diagnosis stroke iskemik karena memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi yaitu 96% dan 76%. Pemeriksaan *CT-scan* ini mempunyai keterbatasan, yaitu tidak dapat memberikan gambaran yang jelas pada onset kurang dari 6 jam, tidak semua rumah sakit memiliki, mahal, ketergantungan pada operator dan ahli radiologi, memiliki efek radiasi dan tidak untuk pemeriksaan rutin skrining stroke iskemik. (Brandt, T et al., 2000, Eastwood, J.D, 2003., Mark, M.P et al., 1999) Adanya keterbatasan tersebut maka diperlukan suatu penanda lain yang bersifat non invasif, memiliki stabilitas tinggi, lebih mudah dan murah untuk mendeteksi adanya trombus, yang merupakan penyebab stroke iskemik. (Bick, R.L, 2002., Wells, P.S et al., 2003)

Aktivasi koagulasi darah dan trombosis adalah kejadian yang hampir selalu ada pada stroke iskemik. Pembentukan trombus seringkali berasal dari kelainan hemostasis yang tidak diketahui ditemukan pada trauma endotel dalam suatu preserebral aterosklerotik atau pada kelainan jantung. (Brey, R.L et al., 2004)

Aktivasi hemostasis berperan dalam perkembangan klinis stroke iskemik. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan produksi fibrin dan trombin yang mempengaruhi aktivitas fibrinolitik. Sekitar tahun 1990 sejumlah penelitian memperlihatkan adanya gangguan fungsi hemostasis pada pasien stroke iskemik dimana *marker* pembentukan fibrin meningkat setelah kejadian stroke iskemik dan *Transient Ischemic Attack*

(TIA) serta menunjukkan kadar yang berbeda berdasarkan subtype strok iskemik (trombosis dan strok lakunar serta kardioemboli) (Ageno, W 2002)

Infark serebri adalah kematian neuron-neuron, sel glia dan sistem pembuluh darah yang disebabkan kekurangan oksigen dan nutrisi. Keadaan ini dapat disebabkan adanya penyumbatan pembuluh darah otak oleh trombus atau emboli sehingga menyebabkan iskemik atau infark jaringan otak. Infark lakunar adalah infark yang mengenai pembuluh darah kecil di dalam jaringan otak dan seringkali disebabkan oleh oklusi aterotrombotik atau lipohialinotik pada salah satu arteri penetrans kecil di dalam otak (diameter ≤ 15 mm). Infark non lakunar adalah infark dengan ukuran lebih besar (diameter > 15 mm) yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah sedang dan besar. (Goldszmidt, 2011, Worp, VD et al., 2001) Tamura, H et al 2007 menemukan bahwa kadar fibrin monomer lebih tinggi pada pasien strok iskemik akut dengan oklusi arteri besar dan pada pasien dengan strok kardioemboli dibanding pada pasien dengan strok lakunar. Penelitian Sen.S mendapatkan adanya korelasi antara trombus intrakardiak yang menyebabkan emboli di otak dengan luasnya lesi pada pemeriksaan CT-scan. (Sen, S et al., 2004)

Fibrin monomer adalah penanda dini dari terbentuknya trombus. Telah dilaporkan bahwa selama periode akut strok iskemik, terjadi kehilangan keseimbangan sistemik antara koagulabilitas dan aktivitas fibrinolitik, dengan demikian fibrin monomer adalah indikator yang berguna pada pasien strok iskemik dan dapat menjadi alat skrining untuk

mengidentifikasi individu yang memiliki risiko tinggi terjadinya stroke. (Tomura, H et al., 2007)

Penelitian tentang hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark pada penderita stroke iskemik masih sangat kurang dilakukan, khususnya di Makassar belum pernah dilakukan. Berdasarkan hal tersebut diatas maka dianggap penting untuk meneliti hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark cerebri pada penderita stroke iskemik.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Apakah ada hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut?”

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan umum

Menganalisis hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut.

2. Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar fibrin monomer pada penderita stroke iskemik akut
- b. Menentukan ukuran infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut.

- c. Membandingkan kadar fibrin monomer pada infark cerebri tipe lakunar dengan non lakunar pada penderita strok iskemik akut.
- d. Menentukan hubungan kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri penderita strok iskemik akut.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Kadar fibrin monomer pada infark cerebri tipe non lakunar lebih tinggi dibanding kadar fibrin monomer infark cerebri tipe lakunar.
2. Terdapat korelasi antara fibrin monomer dengan volume infark cerebri. Semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin besar volume infark cerebri.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Jika kadar fibrin monomer terbukti mempunyai hubungan dengan volume infark cerebri pada penderita strok iskemik akut maka kadar fibrin monomer dapat dimanfaatkan sebagai acuan dalam penatalaksanaan penderita strok iskemik akut oleh para klinisi.
2. Kadar fibrin monomer dapat dijadikan sebagai penanda dini terjadinya aktivasi koagulasi dan pembentukan trombus pada penderita strok iskemik akut.
3. Menambah informasi ilmiah tentang fibrin monomer pada strok iskemik akut dan dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Strok Iskemik

1. Definisi

Strok iskemik adalah defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah lokal yang menyebabkan berkurangnya suplai oksigen dan glukosa ke otak dan selanjutnya terjadi kegagalan proses metabolisme di daerah yang terlibat (Hacke et al, 2003) Beberapa pasien mengalami perkembangan gejala yang bertahap. Defisit neurologis yang lazim ditemukan meliputi dysphasia, dysarthria, hemianopia, hemiparesis, ataxia, dan *sensory loss*. Gejala dan tandanya biasanya satu sisi (*unilateral*). (Worp, V.D.B 2007)

2. Epidemiologi

Strok iskemik dapat mengenai semua usia, namun sebagian besar kasus dijumpai pada orang-orang yang berusia diatas 40 tahun dengan perbandingan laki-laki lebih sering daripada wanita. (Becker, J.U 2010., Jauch, E.C 2009)

Insiden strok di dunia mencapai 180 per 100.000 penduduk per tahun (0,2%) dengan prevalensi antara 500-600 per 100.000 penduduk (0,5%). Angka kejadian rata-rata berkisar antara 1,5-4 per 1000 penduduk per tahun (0,2%) dengan angka prevalensi 5-20 per 1000 penduduk.

Dilaporkan setiap tahun di Amerika lebih dari 700.000 penderita strok baru dan sekitar 20% meninggal oleh karena strok. (Gilroy, 2000)

Data di Indonesia meskipun belum ada data studi epidemiologi strok secara komprehensif dan akurat, namun menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus strok baik dalam hal kematian, kejadian, maupun kecacatan. Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2007, prevalensi strok di Indonesia 8,3 per 1000 penduduk. Penelitian Misbach 2009 di 28 rumah sakit di Indonesia mendapatkan 76-80 % dari pasien strok adalah strok iskemik. Diantara 10 penyakit terbanyak pada sistim sirkulasi darah, strok iskemik atau infark menduduki urutan ketiga penyebab kematian yaitu sebesar 27 % (2002), 30 % 2004). Strok iskemik menyerang usia produktif dan usia lanjut, yang berpotensi menimbulkan masalah baru dalam pembangunan kesehatan secara nasional di kemudian hari. (PERDOSSI, 2011)

3. Klasifikasi Strok

Terdapat beberapa klasifikasi strok, yaitu berdasarkan gambaran klinik, patologi anatomi, sistem pembuluh darah dan stadiumnya. (Goetz, C.G 2007, Rumantir, C.U 2007, Widjaja, D 1999)

A. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya:

- 1) Strok iskemik, terdiri dari:
 - a. Trombosis serebri
 - b. Emboli serebri
 - c. Hipoperfusi sistemik

2) Strok Hemoragik, terdiri dari:

- a. Perdarahan intra serebral
- b. Perdarahan ekstra serebral

B. Berdasarkan stadium/pertimbangan waktu, terdiri dari:

1. Serangan iskemik sepintas/*Transient Ischemic Attack* (TIA): pada bentuk ini gejala neurologis yang timbul akibat gangguan peredaran darah di otak akan menghilang dalam waktu 24 jam.
2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (RIND): gejala neurologis yang timbul akan menghilang dalam waktu lebih lama dari 24 jam, tetapi tidak lebih dari seminggu.
3. *Progressing stroke* atau *stroke in evolution*: gejala neurologis yang lama makin berat.
4. *Completed stroke*: gejala klinis sudah menetap.

C. Berdasarkan lokasi lesi vaskuler, terdiri dari:

1. Sistem karotis
2. Sistem vertebra-basiler

4. Faktor Risiko

Strok dapat dicegah dengan memanipulasi faktor-faktor risikonya.(Noerjanto, 2000) Faktor risiko strok ada yang tidak dapat diubah, tetapi ada pula yang dapat dimodifikasi dengan perubahan gaya hidup atau secara medik. Menurut Sacco (1997), Goldstein (2001), faktor-faktor risiko pada strok adalah sebagai berikut:

1) Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko utama yang dapat diobati. Insidensi stroke bertambah dengan meningkatnya tekanan darah dan berkurang bila tekanan darah dapat dipertahankan di bawah 140/90 mmHg, baik pada stroke iskemik, perdarahan intra-kranial maupun perdarahan subarahnoid.

2) Penyakit jantung

Meliputi penyakit jantung koroner, kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, aritmia jantung dan atrium fibrilasi merupakan faktor risiko stroke.

3) Diabetes mellitus

Individu dengan diabetes memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami stroke dibandingkan individu tanpa diabetes. Individu dengan diabetes lebih cenderung untuk mengalami infark subkortikal kecil atau stroke lakunar daripada non-diabetik.

4) Dislipidemia

Kelainan lipid serum berupa peninggian kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), Trigliserida dan penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL) dianggap faktor risiko aterosklerosis.

5) Viskositas darah

Meningkatnya viskositas darah baik karena meningkatnya hematokrit maupun fibrinogen akan meningkatkan risiko stroke.

6) Pernah stroke sebelumnya atau TIA (*Transient Ischemic Attack*).

7) Merokok

Kebiasaan merokok meningkatkan risiko terkena stroke sebesar empat kali. Merokok menyebabkan penyempitan dan pengerasan arteri di seluruh tubuh (termasuk yang ada di otak dan jantung), sehingga merokok mendorong terjadinya aterosklerosis, mengurangi aliran darah, dan menyebabkan darah mudah menggumpal.

8) Obesitas

Sering berhubungan dengan hipertensi dan gangguan toleransi glukosa.

9) Usia tua

Usia berpengaruh pada elastisitas pembuluh darah. Makin tua usia, pembuluh darah makin tidak elastis. Apabila pembuluh darah kehilangan elastisitasnya, akan lebih mudah mengalami aterosklerosis.

10) Jenis kelamin (pria > wanita)

11) Ras

Orang kulit hitam lebih banyak terkena stroke daripada orang kulit putih hal ini dipengaruhi oleh lingkungan dan gaya hidup. Di Amerika tahun 2004 penderita stroke laki-laki berkulit putih 37,1% dan laki-laki berkulit hitam 62,9%.

5. Etiologi

Tiga mekanisme utama yang menyebabkan stroke iskemik yaitu trombosis, emboli ekstrakranial, penurunan aliran darah otak.

a. Trombosis

Trombosis adalah pembentukan suatu massa abnormal di dalam sistem peredaran darah yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal itu disebut trombus dan bila terlepas dari dinding pembuluh darah disebut embolus. (Setiabudy, R.D 2007)

Trombosis terjadi karena kumpulan kelainan tiga faktor yaitu meliputi perubahan dinding pembuluh darah (disfungsi endotel), perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah. Trombosis arteri banyak terjadi di daerah percabangan karena ada perubahan aliran darah sehingga mudah terjadi kerusakan endotel. Hilangnya sifat non-trombogenik menyebabkan aktivasi trombosit dan sistem pembekuan darah yang menghasilkan trombus. (Bruce, F 2008, Setiabudy, R.D 2007)

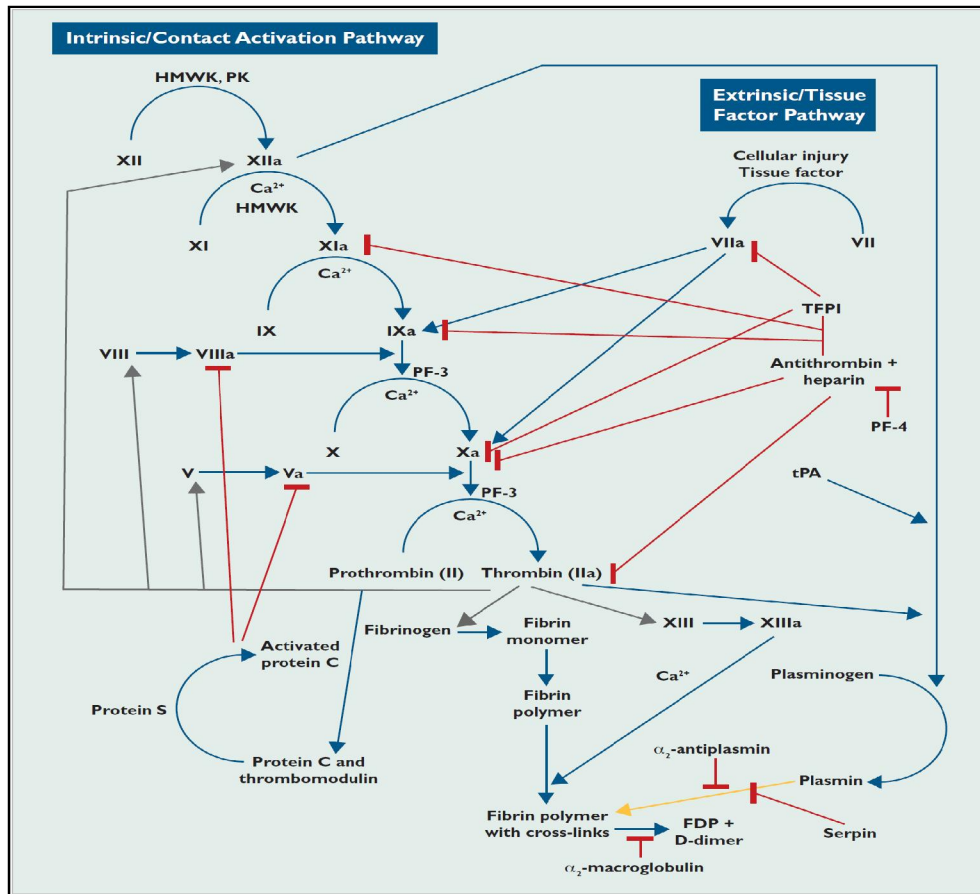
Terdapat dua jenis stroke trombotik yaitu 70% mengenai pembuluh darah besar (non lakunar) dan 30% mengenai pembuluh darah kecil di dalam jaringan otak atau lakunar. Trombosis pada pembuluh darah besar biasanya terbentuk pada plak aterosklerotik. Plak aterosklerosis dapat mengalami perubahan patologi seperti ulserasi, kalsifikasi dan perdarahan intraplak. Kerentanan plak tergantung pada struktur plak, komposisi dan konsistensinya. (Setiabudy, R.D 2007)

Strok lakunar merupakan 20%-30% strok iskemik dan infark seringkali disebabkan oleh oklusi aterotrombotik atau lipohialinotik pada salah satu arteri penentrans kecil di dalam otak (*small deep infark*) pada ganglia basalis, substansia alba otak, thalamus atau pons dengan tanda-tanda klinis tidak ada defisit visual, tidak ada gangguan fungsi luhur, tidak ada gangguan fungsi batang otak, defisit maksimum pada satu cabang arteri kecil. Pasien biasanya sadar, tanpa nyeri kepala atau muntah. Ukuran beragam dari 2 mm - 15 mm. Faktor risiko termasuk hipertensi, dan diabetes. (Goldszmidt, 2011)

Sebagian besar gejala sindroma koroner akut dan strok terjadi karena trombus yang terbentuk pada plak yang robek atau mengalami erosi. Pecahnya plak aterosklerosis menyebabkan aktivasi trombosit dan selanjutnya mengaktifkan kaskade koagulasi. Faktor-faktor koagulasi dalam bentuk prekursor tidak aktif (zymogen) akan diubah menjadi faktor koagulasi aktif yang secara berurutan mengaktifkan zymogen berikut dalam kaskade koagulasi. Proses ini mencapai puncaknya pada pembentukan generasi trombin yang akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan membentuk bekuan darah. (Bakta, I 2007, Colman, R.W et al., 1994, Rand, M.L et al., 2006)

Proses pembekuan darah terdiri dari rangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan faktor-faktor pembekuan darah. Teori yang banyak dianut adalah teori *cascade*, yang menggambarkan bahwa tiap faktor pembekuan diaktifkan oleh faktor yang sebelumnya dalam rangkaian

cascade tersebut. Proses pembekuan ini dimulai melalui dua jalur, intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik mencakup fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator F. X. Jalur ekstrinsik mencakup reaksi tunggal pengaktifan F. VII menjadi F. VIIa. Jalur bersama meliputi pembentukan *prothrombin converting complex* (protrombinase), aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin. Reaksi pertama pada jalur bersama adalah perubahan F. X menjadi F. Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur bersama F. V, PF 3 dan ion kalsium membentuk *prothrombin converting complex* yang akan mengubah protrombin menjadi trombin. Pada reaksi selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi *soluble fibrin monomer* (sFM). Trombin akan memecah rantai alfa dan beta pada N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. *soluble fibrin monomer* akan mengalami polimerasi membentuk fibrin polimer yang awalnya bersifat tidak stabil, kemudian dengan adanya F. XIIIa dan ion kalsium, maka fibrin polimer yang tidak stabil akan diubah menjadi *unsoluble fibrin* yang stabil karena terbentuk ikatan silang antara 2 rantai gamma fibrin monomer yang bersebelahan. (Gambar 1) (Arif, M 2011, Setiabudy, R.D 2007)



Gambar 1. Skema pembekuan darah (Arif M 2011., Bruchim, Y 2008)
 Keterangan: Proses pembekuan darah terdiri dari rangkaian reaksi enzimatis yang melibatkan faktor-faktor pembekuan darah. Teori yang banyak dianut adalah teori *cascade*, yang menggambarkan bahwa tiap faktor pembekuan diaktifkan oleh faktor yang sebelumnya dalam rangkaian *cascade* tersebut. —| Inhibitor protease, HMWK, High Molecular Weight Kininogen; PK, Pre Kalikrein; PF.3, *platelet factor*; FDP, *Fibrin Degradation Product*; tPA *tissue Plasminogen Activator*

b. Emboli ekstrakranial

Plak aterotrombotik yang terjadi pada pembuluh darah ekstrakranial dapat lisis menyebabkan terbentuknya emboli yang akan menyumbat arteri yang lebih kecil di sebelah distal pembuluh darah tersebut. Trombus dalam pembuluh darah juga dapat disebabkan oleh kerusakan atau

ulserasi endotel sehingga plak menjadi tidak stabil dan mudah lepas membentuk emboli. Emboli dapat menyebabkan penyumbatan pada satu atau lebih pembuluh darah. Emboli tersebut terdiri dari endapan kolesterol, agregasi trombosit dan fibrin kemudian lisis atau tetap utuh dan menyumbat pembuluh darah bagian distal tergantung pada ukuran, komposisi dan konsistensi plak serta pola dan kecepatan aliran darah. Sumbatan pada pembuluh darah tersebut akan menyebabkan matinya jaringan otak. (Aminof, J.M 2004, Japardi, I 2002)

Penyebab emboli yang terbanyak adalah atrium fibrilasi yang dapat disebabkan oleh penyakit jantung rematik, protesis mekanik katup jantung merupakan penyebab stroke emboli pasca operasi. Penyebab lain adalah trombosis arteri ke arteri yaitu terjadi pelepasan elemen metabolik dari pembuluh darah ekstra atau intrakranial, aterosklerotik di arteri karotis interna, bifurkasio karotis dan percabangan arteri intrakranial. (Aliah, A dkk., 2007, PERDOSSI, 2009).

c. Hipoperfusi sistemik

Iskemia otak dapat bersifat global atau fokal, pada iskemi global aliran darah otak secara keseluruhan menurun akibat tekanan perfusi (syok irreversibel karena henti jantung, perdarahan yang massif, atrium fibrilasi, dll), sedangkan iskemik fokal terjadi akibat menurunnya tekanan perfusi otak karena ada sumbatan atau pecahnya salah satu pembuluh darah otak. (PERDOSSI, 2009)

6. Patofisiologi strok iskemik

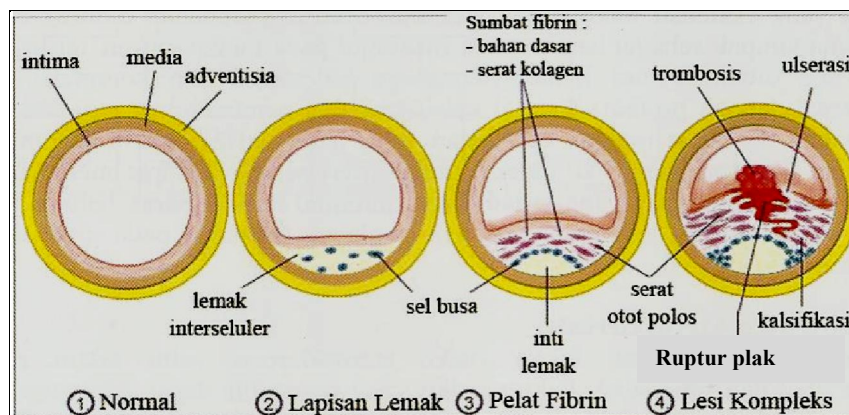
Aterosklerosis merupakan penyebab strok iskemik, biasanya berupa tromboemboli, sedangkan penyebab lainnya antara lain *cardioembolism*, stenosis arteri karotis dan gangguan vaskular lain. Strok iskemik juga disebabkan karena ateroma dan komplikasinya. (Worp, V.D.B 2007)

Aterosklerosis berhubungan erat dengan banyak faktor risiko, seperti hipertensi, obesitas, merokok, diabetes mellitus, usia dan kadar kolesterol yang tinggi. (Setianto, B 2001)

Aterosklerosis merupakan suatu kelainan pada dinding pembuluh darah yang ditandai oleh perubahan dan pengerasan dinding arteri akibat perubahan proliferasif dan degeneratif tunika intima. Perubahan anatomik yang dijumpai pada kelainan tersebut berupa degenerasi lemak ekstensif membentuk ateroma, disertai perubahan dinding arteri. Ateroma tampak sebagai bagian yang menonjol pada tunika intima, terdiri dari inti yang dibentuk oleh lemak disertai kalsifikasi dan pembentukan jaringan ikat. Plak ateroma dalam arteri menjadi semakin padat sehingga dapat menghambat aliran darah. Hambatan yang terjadi dapat minimal sampai berat bahkan total. Apabila terjadi hambatan total biasanya terdapat trombus pada permukaan ateroma. (Gambar 2) Dapat juga terjadi pembentukan trombus atau emboli di tempat lain yang kemudian terlepas dan bergerak ke pembuluh darah yang menuju otak. Kondisi tersebut akan menyebabkan jaringan otak mengalami iskemia. Bila berlanjut, maka

jaringan otak akan mengalami kematian (infark). (Savitz, S 2005, Worp V.D.B 2007)

Iskemia jaringan otak biasanya disebabkan oklusi mendadak pada arteri di daerah otak (biasanya arteri vertebrobasilar) bila ada ruptur plak yang kemudian akan mengaktifasi sistem pembekuan, interaksi antara atheroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri sehingga aliran darah mendadak tertutup. (Bruce, F 2008, Savitz, S 2005)



Gambar 2. Patofisiologi aterosklerosis. (Halim, SL et al., 2011)

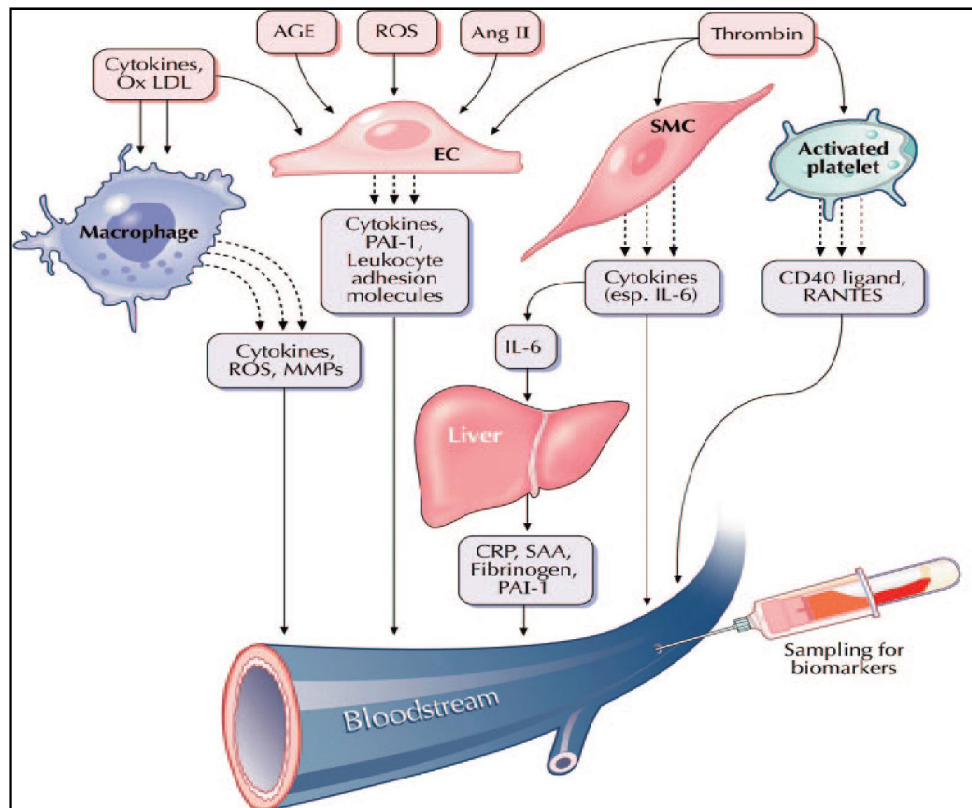
Aterosklerosis biasanya terjadi pada arteri-arteri dengan aliran dan tekanan yang tinggi, seperti jantung, otak, ginjal dan aorta, khususnya pada percabangan arteri. Ini disebabkan karena area tersebut sering terdapat gangguan aliran darah, sehingga mengurangi aktivitas molekul ateroprotektif endotel seperti nitrit oksida (NO) dan menyebabkan ekspresi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1). (Packard, R.R 2008, Boudi, F.B et al., 2003)

Menurut teori *respon to injury*, permukaan sel endotel akan mengalami mikrolesi yang berulang atau dapat terjadi makrolesi karena perubahan dinamik gaya gesek pulsatil atau proses stress oksidatif lainnya. Sel endotel akan memberikan respon imunologik untuk mengatasi secara berkesinambungan. (Setiabudy, R.D 2007)

Sel endotel normal tidak mengikat leukosit. (Packard, R.R 2008) Adanya rangsangan proinflamasi, termasuk diet tinggi lemak jenuh, hiperkolesterolemia, obesitas, hiperglikemi, diabetes mellitus, hipertensi dan merokok, memicu ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). *P-selectin* akan mengadhesi limfosit dan monosit dalam sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel, yang merupakan kelainan sistemik dan proses awal terjadinya aterosklerosis. (Packard RR 2008, Setiabudy RD 2007) Ciri khas disfungsi endotel adalah adanya ketidakseimbangan antara faktor-faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tergantung endotel, sama halnya dengan faktor antitrombosis dan protrombosis. Disfungsi endotel ini merupakan salah satu faktor yang memicu terjadinya trombosis. (Setiabudy, R.D 2007)

Terjadinya disfungsi endotel dan aterosklerosis disertai adanya tanda inflamasi berupa pelepasan sitokin yang mengatur produksi molekul adhesi, *matrix metalloproteinase*, *reactive oxygen species* yang dapat dilepaskan dari lesi. Secara paralel, sitokin primer ini menginduksi *messenger* IL-6 khususnya pada sel otot polos. IL-6 kemudian berjalan ke

hati dan menimbulkan respon fase akut menghasilkan pelepasan *C-reactive protein* (CRP), fibrinogen dan *plasminogen activator-1* (PAI- 1). Semua *marker* dan mediator tersebut dilepaskan pada tahapan yang berbeda dalam patobiologi dari aterotrombosis. (Gambar 3) (Packard, R.R 2008)



Gambar 3. Hubungan inflamasi dan faktor risiko perubahan dinding arteri dan sekresi *marker* inflamasi pada sirkulasi

Keterangan: Petanda inflamasi seperti *adhesion molecules*, sitokin MMP, IL-6, produk platelet seperti CD40L dan protein fase akut seperti CRP, PAI-1 dan fibrinogen dilepaskan ke dalam sirkulasi. AGE, advanced glycation end products; Ang II, angiotensin II; OxLDL, oxidized low-density lipoprotein; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; ROS, reactive oxygen species; SAA, serum amyloid A. (Packard, R.R 2008)

Strok iskemik merupakan tanda klinis dari gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat berkurangnya aliran darah otak sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan glukosa dan oksigen di jaringan otak. Proses patologi pada sistem pembuluh darah otak dapat berupa penyumbatan pembuluh darah oleh trombosis atau emboli, dan penurunan permeabilitas dinding pembuluh darah, perubahan viskositas darah maupun aliran darah. (Aminoff, J.M 2005)

Berbagai proses fisiologis di otak sangat tergantung pada ketersediaan energi untuk metabolisme. Tersedianya energi tergantung pada pasokan oksigen dan glukosa lewat aliran darah. Otak manusia mengkonsumsi 20-25% oksigen dan hampir 70% glukosa tubuh. Pada keadaan iskemia, penyediaan glukosa, oksigen dan bahan makanan lain ke sel otak akan terhambat. Hal tersebut akan menghambat mitokondria dalam menghasilkan ATP yang akan dipakai sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler, dan juga menjalankan fungsi motorik, kognitif dan memori. Bila keadaan ini tidak dikoreksi pada waktunya, iskemia dapat berlanjut menjadi kematian sel (Gusev, E 2003., Hacke, W 2003)

7. Gambaran klinis strok iskemik

Strok iskemik merupakan penyakit yang progresif dengan berbagai macam tampilan klinis, dari yang ringan hingga yang berat. Gambaran klinis strok iskemik dapat berupa kelemahan anggota tubuh (jarang pada

kedua sisi), hiperrefleksia anggota tubuh, kelemahan otot-otot wajah, *dysarthria*, *dysfagia*, peningkatan reflex muntah, diplopia, nystagmus, kelemahan otot mata. (Savitz S, Caplan LR 2005) Umumnya terjadi pada saat istirahat, ditemukan nyeri kepala, kesadaran tidak menurun kecuali terdapat trombus atau emboli pada pembuluh darah besar dan kadang dapat terjadi kejang fokal. Ditemukan faktor risiko seperti hipertensi dan kelainan jantung, bising pada auskultasi atau kelainan pembuluh darah lainnya. (Aliah, A dkk., 2007)

8. Diagnosis strok iskemik

Diagnosis strok ditegakkan dengan melakukan anamnesis yang baik pada penderita dan keluarga terutama mengenai terjadinya keluhan atau gejala-gejala defisit neurologis yang mendadak. Kemudian dilakukan pemeriksaan fisis yaitu keadaan umum, kesadaran, tanda vital, status generalis dan status neurologis. Selanjutnya digunakan alat bantu scoring (skala) dan pemeriksaan penunjang. (Misbach, J 2006)

Pemeriksaan penunjang tergantung tanda dan gejala, usia, kondisi pre dan pasca strok, risiko dan biaya pemeriksaan dengan tujuan untuk menentukan diagnosis, diagnosis banding, faktor risiko komplikasi, prognosis dan pengobatan. Pemeriksaan tersebut terdiri dari pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan darah lengkap, gula darah, profil lipid, elektrolit, pemeriksaan homosistein, analisa gas darah, protrombin time (PT), activated tromboplastin time (aPTT), dan kadar fibrinogen. Hasil

pemeriksaan laboratorium tersebut dapat dilihat pada tabel 1. (Setiabudy, R.D 2007, Hinto, R 1998, Worp, V.D.B 2007)

Tabel 1. Panel Pemeriksaan Risiko PJK/STROK (Hardjoeno, Halil, F 2010)

Jenis pemeriksaan	Nilai Normal	Risiko tinggi
1. Kolesterol Total	< 200 mg/dl	>240 mg/dl
2. Kolesterol HDL	≥ 60 mg/dl	< 40 mg/dl
3. Kolesterol LDL direk	< 100 mg/dl	>160 mg/dl
4. Trigliserida	< 175 mg/dl	>200 mg/dl
5. Apo B	50-160 mg/dl	>160 mg/dl
6. Lp(a)	< 20 mg/dl	>20 mg/dl
7. Glukosa darah puasa	60-100 mg	>126 mg/dl
8. Glukosa darah 2 jam pp	<140 mg/dl	>140 mg/dl
9. hs-CRP	<1,0 mg/dl	≥3.0 mg/dl
10. Homosistein	4-12 μmol/L	>30 μmol/L
11. Fibrinogen	150-400 mg/dl	>400 mg/dl

Hematologi lengkap memberikan data tentang kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit. Polisitemia vera dan trombositemia esensial merupakan kelainan darah yang dapat menyebabkan stroke. Pada polisitemia, Hb dan nilai hematokrit yang tinggi menyebabkan hiperviskositas dan mempengaruhi aliran darah otak. Trombositemia meningkatkan kemungkinan terjadinya agregasi dan terbentuknya trombus. Kadar glukosa darah untuk mendeteksi adanya hipoglikemia dan hiperglikemia dimana dapat dijumpai gejala neurologis. Pemeriksaan profil lipid untuk menilai faktor risiko stroke, pemeriksaan elektrolit bertujuan mendeteksi gangguan natrium, kalium, kalsium, fosfat

dan clorida yang semuanya dapat menyebabkan depresi susunan saraf pusat. Analisis gas darah perlu dilakukan untuk mendeteksi penyebab metabolik, hipoksia dan hiperkapnia. PT dan aPTT untuk menilai aktivitas koagulasi serta monitoring terapi, dapat dilihat pada tabel 2. (Setiabudy, R.D 2007, Hinton, R 1998)

Tabel 2. Pemeriksaan Laboratorium Rutin (Hardjoeno, Halil. 2010, Lutfi 2010)

Jenis Pemeriksaan	Nilai Normal
Pemeriksaan hematologi	
Hemoglobin ↑/ ↓	L: 13,5-18 gr/dl W: 12,5-16
Eritrosit ↑	L: 4,7-6,0 x 10 ⁶ /cu mm W: 4,2-5,4x10 ⁶ /cu mm
Lekosit N/ ↑	4.0-10,5 x 1000/cu mm
Trombosit N/ ↑	150.000-350.000/μL
Hematokrit ↑	L: 42-52% W: 37-47 %
Pemeriksaan koagulasi	
Protrombin time N/ ↑	11-13 detik
Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)	25-38 detik
Pemeriksaan elektrolit	
Hiper/hiponatremia	Natrium: 135-145 nEq/ml, Kalium: 3,5-5,0 mEq/L, Kalsium: 3,0-4,5 mEq/ml, chloride: 98-106 mEq/L
Hipo/hiperkalemia	
Pemeriksaan analisis gas darah	
Alkalosis atau asidosis respiratorik	PO ₂ : 80-100 mmHg, pH: 7,38-7,44, PCO ₂ : 35-45 mmHg, HCO ₃ : 22-26 mmol/L, BE:-3 - +3

Sumber: Manajemen Strok pada Penderita Lanjut Usia. (Hardjoeno., Halil, 2010)

Pemeriksaan radiologi antara lain foto thorax, CT-Scan kepala tanpa kontras (sebagai alat diagnostik baku emas) dan MRI kepala. Pemeriksaan penunjang lain yaitu *Electrocardiography* (ECG), *echocardiography*, *carotid Doppler* dan *transcranial Doppler* (TCD).

(Misbach J 2006) *Computed Tomography scanning* tanpa kontras dilakukan untuk melihat lesi iskemik yang tergantung pada ukuran, letak lesi dan onset. Lesi hipodens yang terlihat pada pemeriksaan CT-Scan merupakan gambaran strok iskemik, sedangkan lesi hiperdens merupakan gambaran strok hemoragik. (Sudomo, H 1999).

9. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan strok pada dasarnya terdiri dari penanganan fungsi jalan nafas (*breathing*), tekanan darah (*blood*), cegah kejang dan udem otak (*brain*), pemberian cairan dan perhatikan berkemih (*bladder*), perhatikan nutrisi dan buang air besar (*bowel*). Pemulihan aliran darah otak (ADO), obat proteksi otak, terapi faktor risiko dan penyulit serta rehabilitasi medik. (Misbach,J 2006)

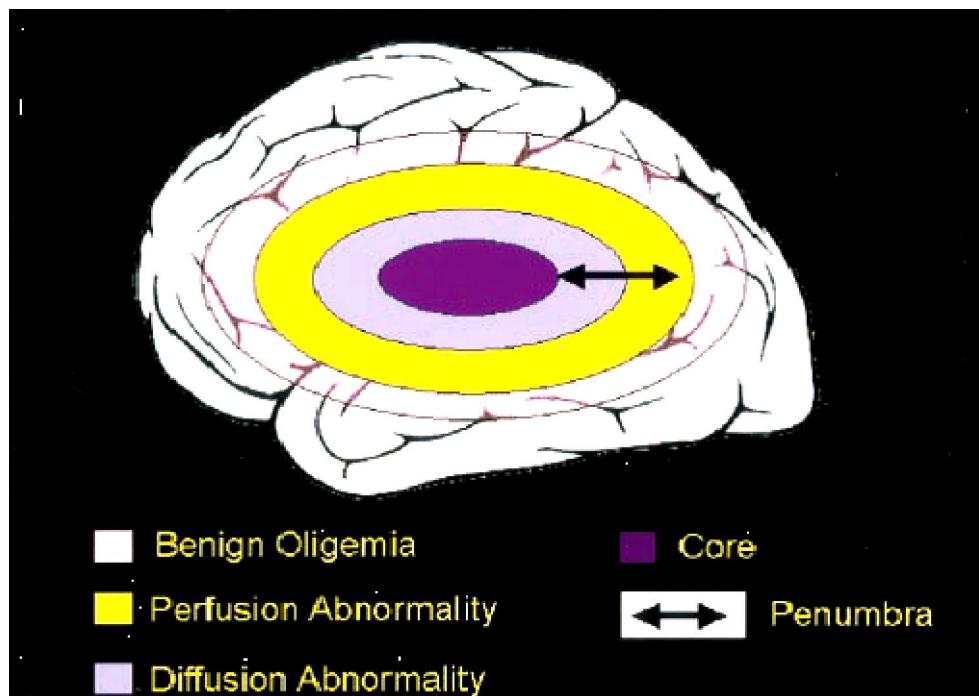
B. Infark cerebri

Akibat dari penutupan aliran darah ke bagian otak tertentu, maka terjadi serangkaian proses patologik pada daerah iskemik. Perubahan ini dimulai di tingkat seluler, berupa perubahan fungsi dan struktural sel yang diikuti kerusakan pada fungsi utama serta integritas fisik dari susunan sel, selanjutnya akan berakhir dengan kematian neuron. Pengurangan aliran darah yang disebabkan oleh sumbatan atau sebab lain, akan menyebabkan iskemia di suatu daerah otak. Mekanisme kompensasi fokal berupa vasodilatasi, memungkinkan terjadinya beberapa keadaan berikut ini: (Perdossi, 2009)

- a. Pada sumbatan kecil, terjadi daerah iskemia yang dalam waktu singkat dikompensasi dengan mekanisme kolateral dan vasodilatasi lokal. Secara klinis gejala yang timbul adalah *transient ischemic attack* (TIA) yang timbul dapat berupa hemiparesis sepintas atau amnesia umum sepintas, yaitu selama < 24 jam.
- b. Bila sumbatan agak besar, daerah iskemia lebih luas. *Penurunan Cerebral Blood Flow* (CBF) regional lebih besar, tetapi dengan mekanisme kompensasi masih mampu memulihkan fungsi neurologik dalam beberapa hari, mungkin pada pemeriksaan klinik ada sedikit gangguan. Keadaan ini secara klinis disebut *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (**RIND**).
- c. Sumbatan yang cukup besar menyebabkan daerah iskemia yang luas sehingga mekanisme kolateral dan kompensasi tak dapat mengatasinya. Dalam keadaan ini timbul defisit neurologis yang berlanjut.

Ketika aliran darah otak mencapai hanya 10-15 ml/100 gram per menit dari nilai normal maka neuron-neuron otak mengalami hilangnya gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran. Apabila jaringan otak mendapat aliran darah kurang dari 10 ml/100 gram jaringan otak permenit akan terjadi kerusakan neuron yang permanen secara cepat dalam waktu 6-8 menit. Daerah ini disebut "*Ischemic core*", dalam beberapa jam daerah sentral yang mengalami infark dikelilingi oleh bagian iskemia dengan jaringan yang masih hidup dengan aliran darah otak lebih

dari 20 ml/100 gram otak/menit, disebut daerah “*ischemic penumbra*”. Metabolisme energi tetap ada untuk beberapa lama dan hanya terjadi gangguan fungsional, belum terdapat perubahan morfologi. Daerah ini merupakan zona kritis perfusi dan sel akan tetap hidup jika hemostasis tetap ada (Gambar 4). Daerah penumbra merupakan sasaran utama terapi untuk beberapa jam pertama sampai beberapa hari setelah onset strok. (Gusev, 2003)



Gambar 4. Daerah penumbra pada strok iskemik (Chelsea, 2003)

Berbagai bukti menunjukkan bahwa pada strok iskemik akut terjadi proses inflamasi. Bukti tersebut antara lain didapati banyak netrofil pada jaringan yang iskemik. Netrofil merupakan partisipan awal dari

respon mikrovaskuler otak pada iskemik otak fokal, yang dengan cepat memasuki jaringan otak di daerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Sel-sel ini akan melepaskan sitokin yang dapat memediasi pembentukan fibrin. Penelitian eksperimental Okada, Y et al mendapatkan terjadinya peningkatan pembentukan fibrin mikrovaskuler pada jaringan iskemik serebral pada periode reperfusi mungkin memainkan peran dalam obstruksi mikrovaskuler dan berhubungan dengan sifat dan tingkat cedera dari parenkim otak. (Okada, Y et al., 1994)

Konsep penumbra iskemik merupakan sandaran dasar pengobatan strok, karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Komponen waktu ini merupakan *therapeutic window*, yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra yang terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi, sehingga neuron-neuron ini dapat dipertahankan. (Gusev, 2003)

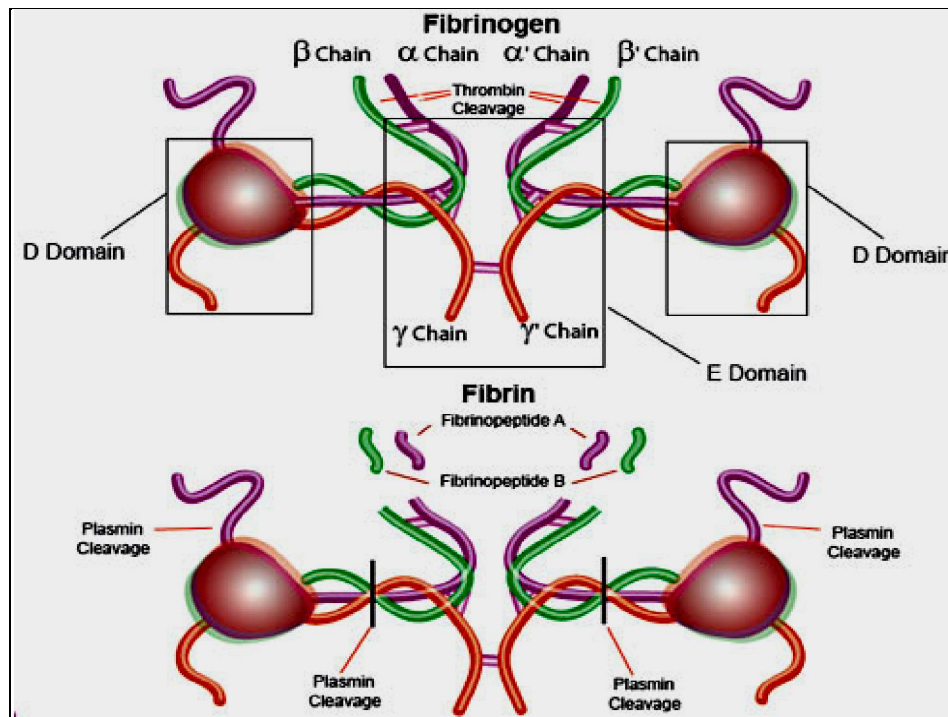
C. Fibrin Monomer

a. Struktur dan sintesis fibrin monomer

Bekuan fibrin terbentuk pada tahap terakhir proses koagulasi dalam pembentukan bekuan normal,. Fibrinogen adalah glikoprotein dengan formula $A\alpha$, $B\beta$, dan γ . Terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang tidak identik dan saling beranyam yaitu dua rantai $A\alpha$, dua $B\beta$ dan dua γ . Fibrin dihasilkan oleh aktivitas trombin yang memecah rantai alfa dan beta pada

N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. (Gambar 5)

(Arif, M 2011, Brummel, Z.K et al., 2003, Setiabudy, R.D 2007)

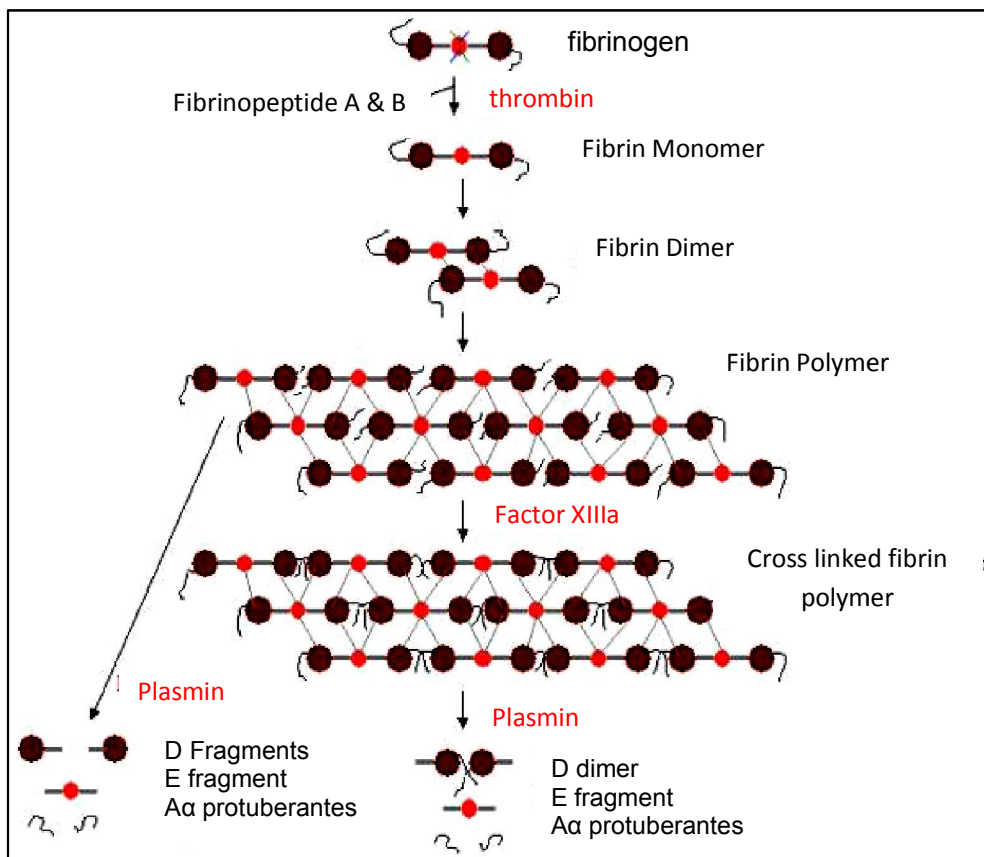


Gambar 5. Struktur Fibrinogen (Sigma-Aldrich, 2011., Arif, M 2011)

Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari tiga tahap yaitu tahap enzimatik, polimerasi dan stabilisasi. Tahap polimerasi, fibrinopolipeptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi *side to side* disusul dengan pelepasan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}) sehingga terbentuk *insoluble fibrin* yang stabil karena terbentuk ikatan silang antara

dua rantai gamma fibrin monomer yang bersebelahan. (Gambar 6) (Arif, M 2011, Brummel, Z.K et al., 2003, Setiabudy, R.D 2007, Mosesson, M.W 1997)

Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross linked*) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *unsoluble fibrin* yang stabil. (Brummel, Z.K et al., 2003, Setiabudy,R.D 2007)



Gambar 6. Alur pembentukan *cross-linked* fibrin. (McDowall, J 2006)

b. Hubungan Fibrin Monomer dengan Strok Iskemik

Terjadinya cedera vaskuler (ruptur plak) akan memicu pembekuan yang diawali dengan pembentukan sumbat fibrin-trombosit yang tidak larut pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan, kehilangan darah dan memperbaiki pembuluh darah. Aktivasi ini menyebabkan dilepaskannya beberapa substansi yang dibutuhkan pada agregasi trombosit dan mengawali kaskade koagulasi yang menyebabkan terbentuknya *crosslink* bekuan fibrin dan menguatkan sumbat bekuan fibrin pada tempat cedera. (Haapaniemi, E et al., 2009)

Fibrin monomer adalah prekursor dari fibrin stabil, dan merupakan petanda sensitif dari status hiperkoagulasi. Dalam proses pembentukan trombus, fibrinogen akan berikatan dengan trombosit yang beragregasi dengan perantara GP IIb/IIIa, yaitu suatu senyawa glikoprotein yang berfungsi untuk menghubungkan antara trombosit dan fibrinogen yang akan menjadi benang-benang fibrin (*fibrin mesh*) oleh pengaruh trombin sehingga terbentuklah trombus. (Bruce, F 2008)

Pengukuran fibrin monomer menggambarkan perputaran kadar fibrin intravaskuler sehingga memungkinkan penggunaan klinis yang luas sebagai parameter untuk pembentukan fibrin in vivo seperti pada keadaan *Disseminated intravascular coagulation* (DIC), *Deep Vein Thrombosis* (DVT), trombosis arteri dan kardioemboli (Haselager, E.M 1981)

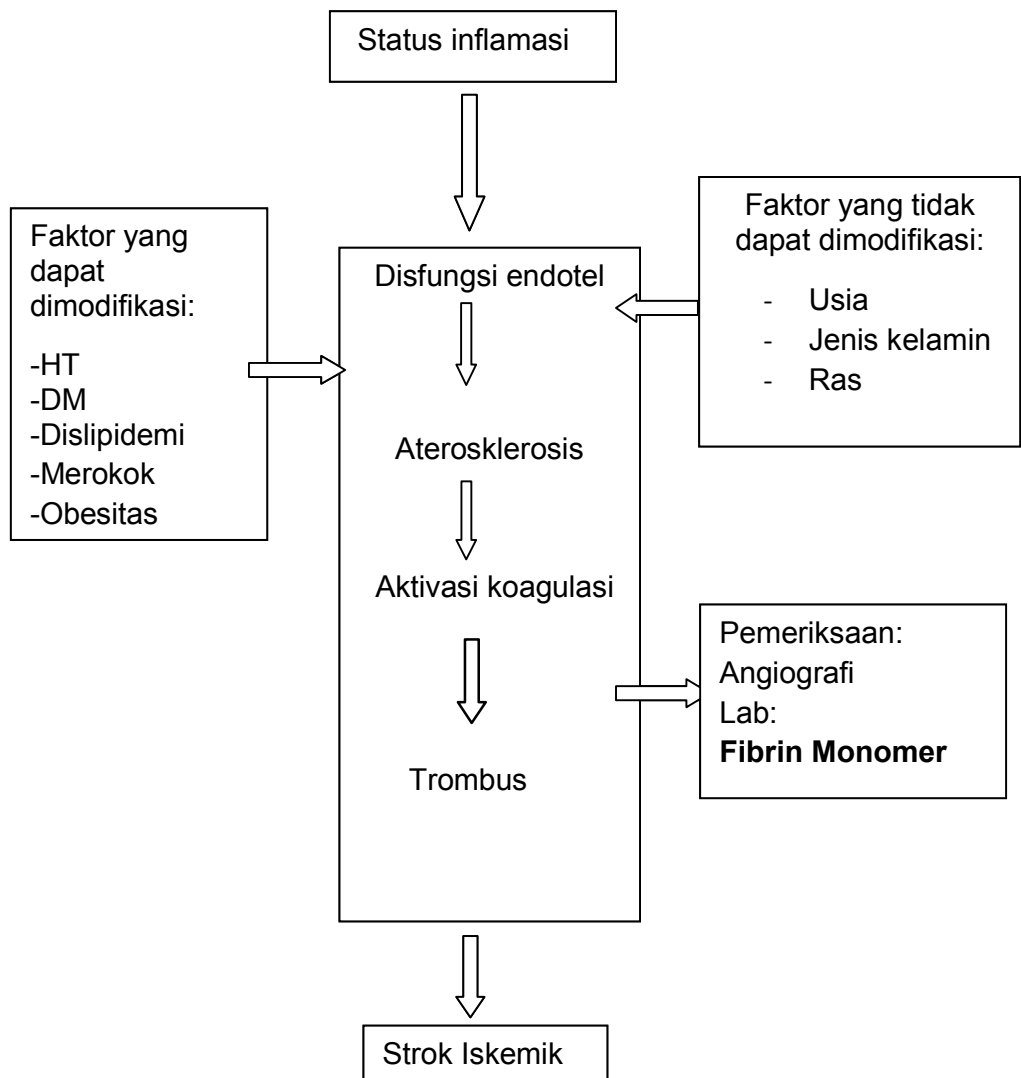
Fibrin monomer adalah petanda awal untuk terjadinya trombus dibandingkan dengan fibrin polimer dan fibrin stabil. Fibrin monomer telah

terbukti menjadi prediktor independen terjadinya trombus sistemik dan menjadi alat skrining yang berguna untuk mengidentifikasi peningkatan risiko stroke. (Takano, K 1991, Tomura ,H et al., 2007)

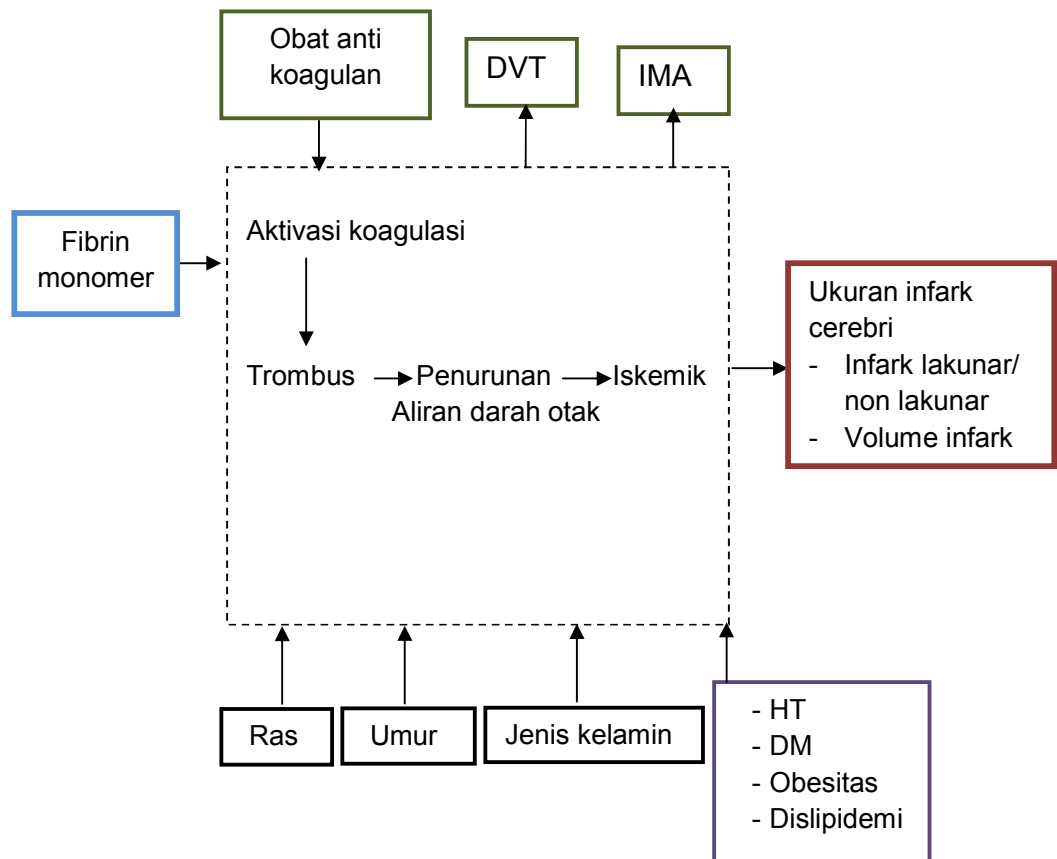
BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

A. Kerangka teori



B. Kerangka konsep



Keterangan:



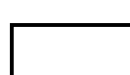
= Variabel bebas



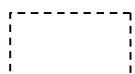
= Variabel moderator



= Variabel tergantung



= Variabel random



= Variabel antara



= Variabel kendali

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Disain Penelitian

Penelitian merupakan penelitian observasional pendekatan *crosssectional*

B. Tempat dan Waktu penelitian

1. Tempat penelitian

- a. Ruang perawatan neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya untuk pengambilan sampel penelitian.
- b. Instalasi Laboratorium RSP Universitas Hasanuddin Makassar untuk pemeriksaan fibrin monomer.
- c. Instalasi Radiologi RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan April 2012 sampai sampel mencukupi.

C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua individu yang didiagnosis stroke iskemik akut dengan onset 0-72 jam yang dirawat di bagian neurologi

RSUP Dr, Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring (RSUD Labuang Baji).

D. Sampel dan cara pemilihan sampel

Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian dan dipilih sesuai urutan masuknya di rumah sakit.

E. Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel diperkirakan berdasarkan rumus:

$$n = \frac{Z \alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = Besar sampel minimal

Z α = Nilai standar untuk 0,05 = 1,96

P = Proporsi variabel yang diteliti = 0,11

Q = 1 – P = 0,9

d = Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki = 0,1

Jumlah sampel minimal:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,11 \times 0,9}{0,1^2}$$

n = 34,5 dibulatkan menjadi 35 sampel.

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Penderita stroke iskemik onset 0-72 jam yang di diagnosis berdasarkan gejala klinis dan CT-scan.
- b. Baru pertama kali mendapat serangan stroke.
- c. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Mengonsumsi obat antikoagulan dan anti trombolitik
- b. Riwayat *Transient Ischemic Attack* (TIA)
- c. Menderita penyakit seperti *Deep Vein Trombosis* (DVT) dan Infark Miokard Akut (IMA)

G. Izin Subyek Penelitian

- a. Izin penelitian (pengambilan sampel) dari RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSUD Labuang Baji Makassar.
- b. Permintaan izin (*informed concent*) diperoleh dari individu yang bersangkutan untuk dijadikan sampel penelitian dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

H. Cara Kerja

1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada semua penderita stroke iskemik akut dengan onset 0-72 jam yang memenuhi kriteria inklusi di perawatan neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring dan dilakukan pemeriksaan fibrin monomer di Laboratorium RSP Unhas.

2. Cara Penelitian

- a. Melakukan pencatatan identitas penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- b. Mengambil darah vena menggunakan semprit sebanyak 3 ml untuk pemeriksaan kadar fibrin monomer onset 0-72 jam.
- c. Pemeriksaan kadar fibrin monomer menggunakan alat STA-Compact, untuk mendapatkan plasma penderita menggunakan tabung berisi antikoagulan sitrat kemudian disentrifus 3000 rpm selama 10 menit.
- d. Dilakukan penghitungan volume infark berdasarkan hasil CT-scan kepala yang diukur secara manual dengan memakai rumus Broderick *et al*, Yaitu: $P \times L \times T \times 0,52$ dalam mm^3 .

I. Prosedur kerja penelitian

1. Prosedur kerja tes laboratorium

Pemeriksaan fibrin monomer (Manual STA-LIA kit FM test)

a. Pra analitik

- 1) Persiapan pasien: tidak ada persiapan khusus
- 2) Persiapan sampel:
 - a) Darah dicampur dengan antikoagulan trisodium sitrat 3,2% dengan perbandingan 9:1 kemudian disentrifugasi selama 15 menit pada 2000-2500 g. Selanjutnya plasma dipisahkan dengan komponen darah.
 - b) Sampel yang disimpan pada suhu 15-25°C stabil dalam 8 jam dan pada suhu -20°C selama 1 bulan.

3) Prinsip

Prinsip pengukuran kadar fibrin monomer menggunakan metode *immune-turbidimetric* yaitu fibrin monomer yang terdapat dalam plasma akan berikatan dengan antibodi spesifik terhadap fibrin monomer membentuk suatu kompleks imun sehingga menyebabkan aglutinasi mikropartikel lateks yang merangsang peningkatan kekeruhan dari medium reaksi. Peningkatan kekeruhan direfleksikan oleh absorbens untuk menilai ada tidaknya fibrin monomer dalam kompleks terlarut dalam sampel.

4) Alat Penelitian

- a) Tabung vakum dengan antikoagulan sitrat atau semprit (syringe) 5 ml sekali pakai
- b) Tabung mikro dan rak sampel
- c) Pipet volumetrik 200 μ L
- d) Reagen: STA-Owren-Koller, STA- FM Kalibrator, STA-FM Kontrol
- e) STA LIA test, STA-*Compact*.

5) Persiapan reagen

Reagen 1: buffer (STA-Owren-Koller)

Reagen 2: suspensi mikropartikel lateks yang terbungkus antibody monoclonal antibody fibrin monomer (tikus)

Biarkan reagen 1 dan 2 dalam suhu ruangan (18-25°C) selama 15 menit sebelum digunakan.

b. Analitik

Cara kerja:

- 1) Aktifkan STA-*Compact*
- 2) Tekan F2 untuk membuka laci reagen
- 3) Scan barcode reagen dan letakkan sesuai tempatnya.
- 4) Tekan F2 untuk membuka laci sampel. Masukkan sampel plasma penderita ke tabung mikro.

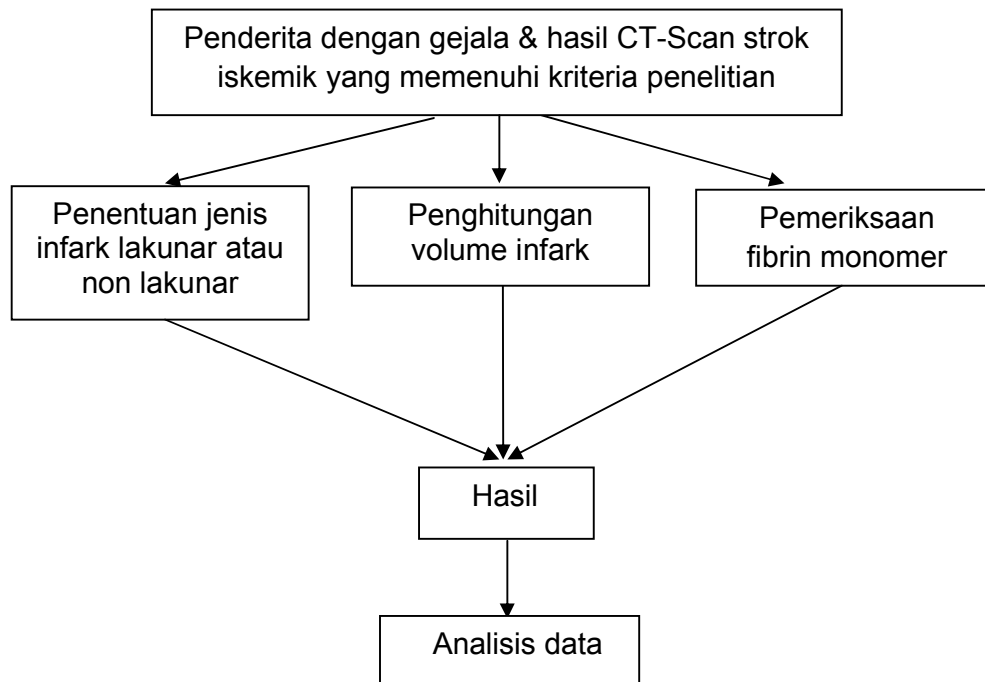
- 5) Masukkan ID sampel sesuai tanggal pemeriksaan dan nomor rekam medik.
- 6) Pilih menu pemeriksaan fibrin monomer dan tekan F8.
- 7) Alat akan mengontrol secara otomatis (kontrol patologi dan kontrol normal)
- 8) Berikutnya alat akan mengambil buffer (owren koller) selanjutnya sampel sebanyak 50 μ L dan LIA test lateks.
- 9) Setelah selesai program, hasil akan terlihat pada layar dan akan mencetak secara otomatis.

c. Pasca analitik: Nilai rujukan : $\leq 6 \mu\text{g/ml}$

2. Prosedur pengukuran volume infark

- a. Persiapan penderita: tidak ada persiapan khusus.
- b. Berdasarkan hasil foto CT-Scan, pengukuran volume infark cerebri dilakukan dengan cara mengukur panjang yang merupakan jarak terpanjang dan lebar dari diameter transversal infark, selanjutnya mengukur tebal infark dengan menghitung jumlah *slice* foto mulai munculnya infark dan dikalikan dengan tebal irisan yang terdapat pada skala foto.
- c. Hasil pengukuran dimasukkan dalam rumus Broderick, yaitu $P \times L \times T \times 0,52$ dalam mm^3 .

J. Skema Alur penelitian



K. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

- a. Pasien strok iskemik adalah pasien yang didiagnosis oleh klinisi sebagai strok iskemik berdasarkan pemeriksaan fisis dan CT-scan otak yang masuk rumah sakit tidak lebih dari 72 jam dari saat terjadinya serangan strok.
- b. Kadar fibrin monomer adalah kadar fibrin monomer dari plasma pasien yang diperiksa pada onset < 72 jam diukur menggunakan alat STA-compact dengan metode *immuno-turbidimetric*.

Interpretasi fibrin monomer didasarkan nilai rujukan $\leq 6 \mu\text{g/ml}$, disebut meningkat bila kadar fibrin monomer $> 6 \mu\text{g/ml}$.

- c. Ukuran infark cerebri adalah ukuran lesi yang mencakup volume dan tipe/jenis dari infark cerebri berdasarkan hasil CT-scan kepala.
- d. Volume infark adalah adanya infark berdasarkan hasil CT-scan kepala yang diukur secara manual dengan memakai rumus Broderick *et al*/ Yaitu: $P \times L \times T \times 0,52$ dalam mm^3 .
P adalah panjang yang merupakan jarak terpanjang
L adalah lebar yang merupakan diameter transversal
T adalah tebal infark.
- e. Infark tipe lakunar: jika diameter lesi $\leq 15 \text{ mm}$
Infark tipe non lakunar: jika diameter lesi $> 15 \text{ mm}$

L. Metode Analisis

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis untuk selanjutnya dilakukan uji statistik yang sesuai.

1. Analisis Univariat

Digunakan untuk deskriptif karakteristik data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, simpang baku dan rentangan.

2. Analisis Bivariat

- a. Uji Mann Whitney U digunakan untuk membandingkan dua variabel yang berskala nominal antara dua kelompok yang tidak berpasangan dengan distribusi tidak normal.

Hasil uji hipotesis dinyatakan sebagai berikut:

Tidak bermakna, jika $p > 0,05$

Bermakna jika $p < 0,05$.

Sangat bermakna jika $p < 0.01$

- b. Uji Spearman rho digunakan untuk korelatif numerik dengan distribusi tidak normal.

Kekuatan korelasi (r) dinyatakan sebagai berikut

Sangat lemah 0.00-0.199

Lemah 0.20-0.399

Sedang 0.40-0.599

Kuat 0.60-0.799

Sangat kuat 0.80-1.00

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Karakteristik variabel penelitian

Penelitian dilakukan selama periode April sampai Juli 2012, diperoleh 39 sampel penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Sampel penelitian terdiri dari 19 (48,7%) orang laki-laki dan 20 (51,3%) orang wanita.

Penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* dengan menganalisis hubungan kadar fibrin monomer dengan ukuran infark cerebri pada penderita strok iskemik akut. Kelompok umur terbanyak pada penelitian ini adalah kelompok 60-69 tahun (38,5%). Jenis infark untuk tipe lakunar sebanyak 21(53,8%) dan tipe non lakunar sebanyak 18(46,2%). Faktor risiko terbanyak adalah hipertensi 32(71,1%). Volume infark dengan nilai median 1160,24 mm³. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Tabel 3. Karakteristik umum variabel penelitian

Variabel	Jumlah n(%)	Fibrin Monomer (median) (µg/ml)
Umur (tahun)		
40-49	5(12,8)	3,49
50-59	13(33,3)	5,10
60-69	15(38,5)	8,19
≥70	6(15,4)	10,34
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19(48,7)	6.11
Wanita	20(51,3)	6.85
Jenis Infark		
Lakunar	21(53,8)	4,29
Non lakunar	18(46,2)	14,46
Faktor risiko		
Hipertensi	32(71,1)	
Diabetes Melitus	5(11,1)	
Dislipidemi	8(17,8)	

Sumber: data primer

Tabel 4. Volume infark penderita strok iskemik

Volume infark (mm³) n(39)

Median	1160,24
Standar deviasi	172358.732
Min - Max	8,0 – 1067066,0

Sumber: data primer
Keterangan: n = jumlah sampel

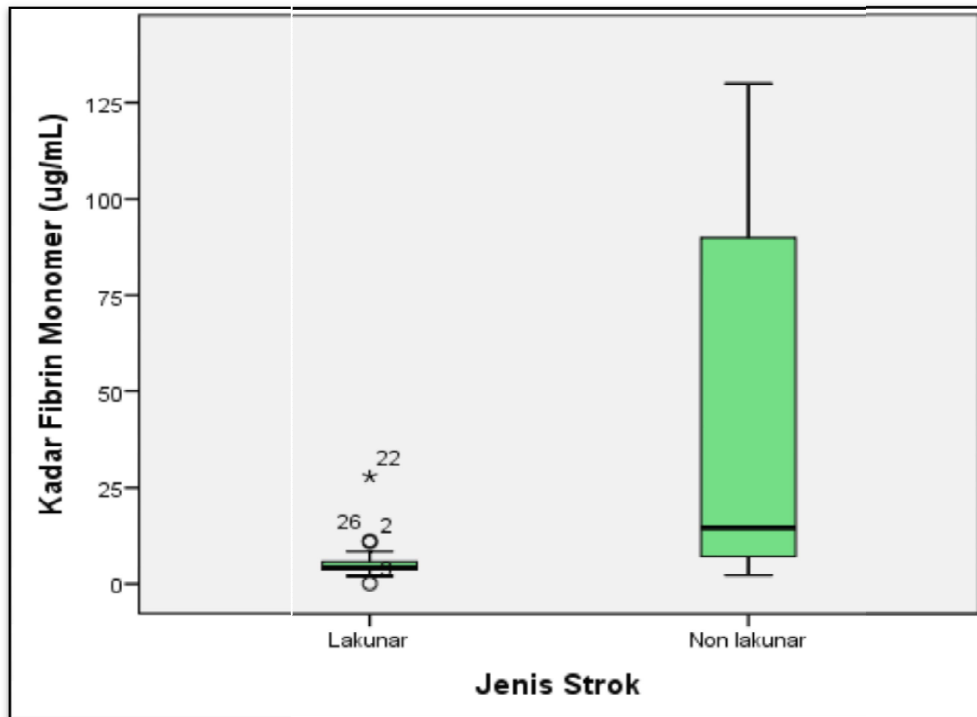
2. Kadar fibrin monomer pada stroke iskemik akut tipe non lakunar dan lakunar

Pada Tabel 5 menunjukkan perbandingan kadar fibrin monomer penderita stroke iskemik akut tipe non lakunar dan lakunar, terlihat bahwa terdapat perbedaan kadar fibrin monomer tipe non lakunar dengan kadar fibrin monomer tipe lakunar. Box plot kadar fibrin monomer pada penderita stroke iskemik akut juga dapat dilihat pada Gambar 7.

Tabel 5. Perbandingan kadar fibrin monomer pada stroke iskemik akut jenis non lakunar dan lakunar

Variabel	n	Kadar fibrin monomer			p*
		Min	Max	Median	
Non lakunar	18	2,00	130,00	14,46	0,000
Lakunar	21	0,10	27,89	4,29	

Sumber: Data primer. Keterangan: n= Jumlah sampel, * = *Mann Whitney U Test*

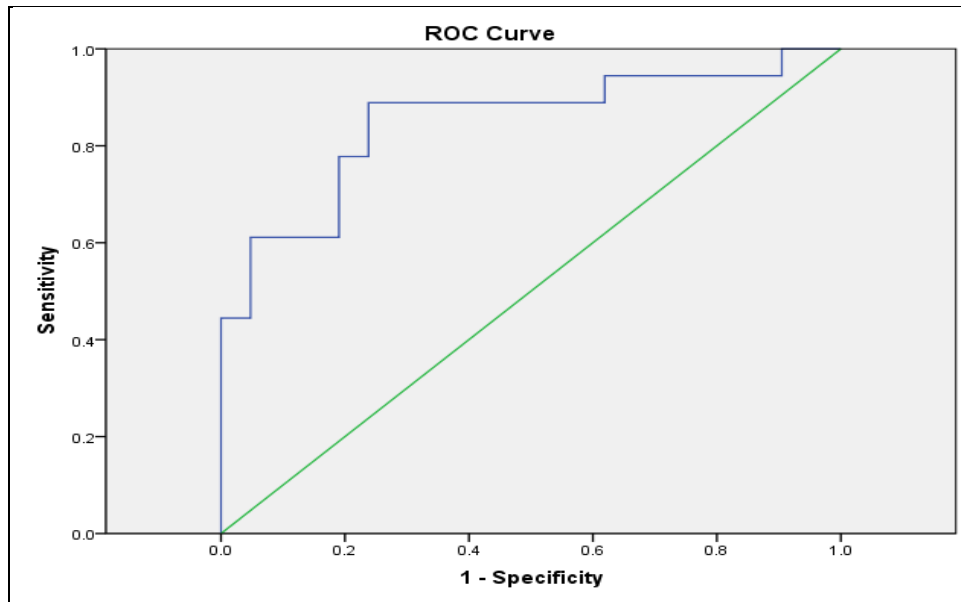


Gambar 7. Kadar fibrin monomer pada penderita strok iskemik akut jenis non laktunar dan laktunar

3. Penentuan *cut off point* kadar fibrin monomer pada tipe infark cerebri penderita strok iskemik akut

Hasil penelitian menunjukkan pada penderita strok iskemik akut tipe laktunar masih terdapat kadar fibrin monomer yang tinggi, sehingga dilakukan uji untuk menentukan nilai *cut off point* yang ideal. Tujuan penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini untuk memberikan gambaran mengenai kadar fibrin monomer yang ideal dalam membedakan infark cerebri tipe non laktunar atau laktunar.

Uji statistik penentuan nilai *cut off point* kadar fibrin monomer yang ideal pada tipe infark cerebri strok iskemik akut didapatkan kadar 5,96 $\mu\text{g/ml}$ dengan sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 76,2%. (Gambar 8)



Gambar 8. Kurva ROC penentuan *cut off point* kadar fibrin monomer pada tipe infark cerebri strok iskemik akut.

4. Korelasi kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri pada penderita strok iskemik akut.

Analisis korelasi antara kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri menggunakan uji Spearman didapatkan nilai $p=0,000$ dan nilai $r= 0,56$. Hal ini menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri pada penderita strok iskemik akut (Tabel 6).

Tabel 6. Korelasi kadar fibrin monomer dengan volume infark cerebri pada penderita strok iskemik.

Variabel	median	min	max	*r	p
Fibrin monomer ($\mu\text{g/ml}$)	6,41	0,10	130,0		
Volume infark (mm^3)	1160,24	8,0	1067066,0	0,56	0.000

Sumber: Data primer. Keterangan: r=Koefisien korelasi, p= Probabilitas

B. Pembahasan

Penelitian dilakukan sejak bulan April 2010 sampai dengan Juli 2010. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 39 orang dengan distribusi umur yang paling banyak antara rentang 60-69 tahun yaitu 38,5%. Seperti yang didapatkan dalam penelitian Aliah A. (2000) bahwa rata-rata umur penderita strok berada pada rentang umur tersebut. Hal yang sama dilaporkan oleh *American Heart Association* bahwa insiden strok iskemik mulai rentang umur 55-64 tahun sebanyak 11% mengalami peningkatan seiring dengan penambahan usia.

Faktor risiko yang terbanyak pada sampel penelitian ini adalah hipertensi sebanyak 71,1%. Hal ini sesuai dengan teori dan beberapa penelitian bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya strok, baik strok iskemik maupun strok hemoragik. Terdapat hubungan

linier antara tingginya tekanan darah dan insiden primer stroke serta risiko stroke meningkat sebanding dengan meningkatnya tekanan darah. (Susilo H 2002, Widjaya D 2002) Hasil CT scan kepala didapatkan tipe non lakunar 18 orang (46,2%) dan lakunar sebanyak 21 orang (53,8).

Analisis data mengenai hubungan antara kadar fibrin monomer dengan jenis/tipe stroke menunjukkan kadar fibrin monomer lebih tinggi pada tipe non lakunar dibanding lakunar yaitu median kadar fibrin monomer pada tipe non lakunar 14,46 $\mu\text{g/mL}$ dengan nilai minimum 2 $\mu\text{g/mL}$ dan nilai maksimum 130 $\mu\text{g/mL}$. Tipe lakunar dengan nilai median kadar fibrin monomer 4,29 $\mu\text{g/mL}$, nilai minimum 0,10 $\mu\text{g/mL}$ dan nilai maksimum 27,89 $\mu\text{g/mL}$. Uji statistik memperlihatkan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Stroke lakunar adalah stroke yang mengenai pembuluh darah kecil, rendahnya kadar fibrin monomer pada infark tipe lakunar menunjukkan bahwa kemungkinan mekanisme non trombotik mendasari terjadinya oklusi pembuluh darah kecil seperti lipohialinosis, proses degeneratif pada pembuluh darah yang berhubungan dengan hipertensi atau diabetes melitus. Penelitian yang dilakukan oleh Tamura, H et al 2007 menemukan bahwa kadar fibrin monomer lebih tinggi pada pasien stroke iskemik akut dengan oklusi arteri besar dan pada pasien dengan stroke kardioemboli ($23,2\pm 22,7 \mu\text{g/ml}$) dibanding pada pasien dengan stroke lakunar dan non kardioemboli ($11,8\pm 33,1 \mu\text{g/ml}$).

Hasil penelitian menunjukkan pada infark tipe lakunar terdapat kadar fibrin monomer yang tinggi, kemungkinan hal ini terjadi karena

pemeriksaan CT-Scan yang dilakukan kurang dari 24 jam pertama terkadang lesi yang tampak belum menetap sehingga ukuran dan volume infark terlihat kecil.

Penentuan nilai *cut off point* kadar fibrin monomer yang sesuai dilakukan dengan mencari kadar fibrin monomer yang ideal untuk memprediksi tipe infark cerebri non lakunar atau lakunar. Kadar optimal fibrin monomer 5,96 µg/ml didapatkan memiliki sensitivitas 88,9% dan spesifisitas 76,2%, hal ini dapat menjelaskan bahwa kadar fibrin monomer dapat menjadi penanda dalam memprediksi tipe infark cerebri strok iskemik akut. Penentuan nilai *cut off point* pada penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai kadar fibrin monomer yang ideal tetapi masih dibutuhkan penelitian lanjut untuk memperkuat hasil penelitian ini yang dilakukan pada multicenter.

Kemudian dilakukan uji korelasi antara kadar fibrin monomer dengan volume infark dengan analisis Spearman didapatkan adanya hubungan bermakna secara statistik diantara keduanya ($p=0,000$, $r=0,56$). Pada penelitian ini terlihat bahwa kadar fibrin monomer berbanding lurus dengan volume infark cerebri yang berarti semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin besar volume infark cerebri. Berbagai bukti menunjukkan bahwa pada strok iskemik akut terjadi proses inflamasi. Bukti tersebut antara lain didapatkannya banyak netrofil pada jaringan yang iskemik. Netrofil merupakan partisipan awal dari respon mikrovaskuler otak pada iskemik otak fokal, yang dengan cepat memasuki

jaringan otak di daerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Sel-sel ini akan melepaskan sitokin yang dapat memediasi pembentukan fibrin. Penelitian eksperimental Okada, Y et al mendapatkan terjadinya peningkatan pembentukan fibrin mikrovaskuler pada jaringan iskemik serebral pada periode reperfusi mungkin memainkan peran dalam obstruksi mikrovaskuler dan berhubungan dengan sifat dan tingkat cedera dari parenkim otak. (Okada, Y et al., 1994)

Strok iskemik disebabkan oleh adanya hambatan pembuluh darah yang mensuplai otak bagian distal dari daerah yang mengalami sumbatan. Hampir semua bekuan berupa trombus yang berasal dari lesi aterotrombotik atau embolisasi dari jantung. Peningkatan fibrin monomer sebagai *marker* koagulasi menggambarkan terjadinya aktivasi koagulasi yang dapat menjadi penanda dini dari pembentukan trombus atau *marker* hiperkoagulasi, diduga semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin banyak trombus yang terbentuk. (Okuyama H, 2006) Pengukuran kadar fibrin monomer menggambarkan perputaran kadar fibrin intravaskuler sehingga memungkinkan penggunaan klinis yang luas sebagai parameter untuk pembentukan fibrin in vivo. Fibrin monomer telah terbukti menjadi prediktor independen terjadinya trombus sistemik dan menjadi alat skrining yang berguna untuk mengidentifikasi peningkatan risiko strok dan dapat bermanfaat dalam penatalaksanaan terapi dan penentuan prognosis pada penderita strok iskemik akut.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

1. Kadar fibrin monomer pada penderita stroke iskemik akut jenis infark cerebri tipe non lakunar lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan infark cerebri tipe lakunar.
2. Kadar fibrin monomer berkorelasi positif dengan volume infark cerebri pada penderita stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar fibrin monomer semakin besar volume infark cerebri.

B. Saran

1. Kadar fibrin monomer dapat dipertimbangkan untuk memprediksi jenis infark non lakunar atau lakunar dan memprediksi volume infark cerebri, sehingga dapat membantu klinisi dalam intervensi terapi.
2. Penelitian multicenter perlu dilakukan untuk memperkuat hasil penelitian ini.
3. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai hubungan kadar fibrin monomer dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, RD., Victor, M., Rapper, AH. 2004. Cerebrovascular disease. In. *Principles of Neurology*. New York. 423-57.
- Agno, W., et al. 2002. Plasma Measurement of D-Dimer Levels for The Early Diagnosis of Ischemic Stroke Subtype. *Arch. Intern. Med*; 162: 2589-93
- Aliah, A., Kuswara, F., Limoa, A. dan Wuysang, A. 2007. Gambaran Umum tentang Gangguan Peredaran Darah Otak (GPDO). *Kapita Selekta Neurologi*. Gajah Mada University Pers, Jogjakarta
- Aminof, J.M., Greenberg, D.A., and Simon, R.P. 2004. *Stroke. Clinical Neurology*. 6thED. Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill. New York. 285-97
- Arif, M. 2011. *Fibrin monomer dan D-Dimer sebagai Petanda Dini Disseminated Intravascular Coagulation*. Makalah disajikan dalam Bandung Hemostasis Simposium 2011.
- Bakta, I. M. 2007. Thrombosis dan Usia Lanjut. *I.Peny.Dalam*; 8: 148-59
- Becker, J.U. 2010. Stroke Ischemic, (online), (<http://www.emedicine.com>), diakses pada 10 Oktober 2011
- Bick, RL., Baker WF. 2002. Clinical Approach to the Patient with Thrombosis, Thromboembolus and Pulmonary Embolus. In *Disorders of Thrombosis and Hemostatis*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 251-64
- Boudi, FB., et al. 2003. Atherosclerosis, (Online), (<http://www.eMedicine.com/Atherosclerosis>), diakses 10 Oktober 2011.
- Brandt, T., Seinke, W., Thie, A. 2000. Posterior Cerebral Artery Territory Infarcts: Clinical Features, Infarct Topography, Causes and Outcome.
- Brey R, L., Coull, B.M. 2004. Coagulation Abnormalities in Stroke. *Stroke Pathophysiology. Diagnosis and Management*. 4thed. Churchill Livingstone.
- Bruce, F, Barbara, CF. 2008. Mechanism of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 359: 20-26

- Brummel-Ziedins, K., et al. 2003. Blood Coagulation and Fibrinolysis. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 724-8
- Budiarso, LR., Bakri, Z., Kartati, DS. 2002. New avenues in the treatment of stroke, (Online), <http://www.Pharmacyconnects.com/content/phpractice/2002>, diakses 2 Oktober 2011.
- Castellone, D. 2007. Overview of Hemostasis and Platelet Physiology. In *Hematology. In: Practice*. Davis Company. Philadelphia. 230-40
- Colman, RW., et al. 1994. *Hemostasis and Trombosis Basic Principles and Clinical Practice*, 3th. J.B Lippincott Company. Philadelphia
- Chelsea, S., Kidmel and Alger, JR. 2003. Beyond Mismatch Evolving Paradigm In: *Imaging the Ischemic Penumbra with Multimodel Resonance Imaging, Stroke*: 34: 2729-35
- Djoenaidi, W. 2003. *Klinis dan Penatalaksanaan stroke dan Kelainan Neurovaskular lain*. Makalah disajikan dalam Pertemuan Ilmiah Nasional I Neuroimaging di Malang. Malang: 17-35
- Donnan, GA., et al. 2008. Stroke. In: *Lancet*. 371 (9624): 1612-23
- Eastwood JD. 2003. Stroke. In: *CT and MR Imaging of the Whole Body*. 4thed. Philadelphia: 246-80
- Gilroy. 2000. Intracerebral, Pontine and Intracerebral Hemorrhagic. *Basic Neurology*, 3thed. McGraw Hill: 297-305
- Goetz, CG. 2007. Cerebrovascular Disease. In: *Goetz: Textbook of Clinical Neurology*, 3thed. Philadelphia. Saunders.
- Goldszmidt, A.J., Caplan, L.R. 2011. *Esensial Stroke*. EGC. Jakarta. 24-25.
- Goldstein, L.B., et al. 2006. Primary Prevention of Ischemic Stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Council. *Stroke*. 37: 1583-1633
- Gusev, E and Skvortsova VI. 2003. *Brain Ischemic*. 1st ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publisher: 1-72
- Hacke, W., Kaste, M., Bogousslavsky, J. et al. 2003. European Stroke Initiative: Ischemic Stroke Prophylaxis and Treatment. *EUSI*. Heidelberg
- Halim SL., et al. 2011. Ateroskerosis. *Dalam Patologi Klinik Kimia Klinik*. 1thed. Bagian Patologi Klinik FK-UKRIDA. Jakarta: 29-34.

- Hardjoeno., Halil, F. 2010. Manajemen Strok pada Penderita Lanjut Usia. Telaah pustaka PPDS Patologi Klinik UNHAS. Makassar.
- Haselager, E.M., Vreeken, J. 1981. Clinical significance of "Circulating Fibrin Monomers". *J Clin Pathol*. 34: 468-72.
- Hill, M.D., Jackowski, G., Bayer, N., et al. 2000. Biochemical Markers in Acute Ischemic Stroke. Research Letter. *CMAJ*. 18 AVR. 162 (8): 1139-40
- Hinkle, J.L., Guanci, M.K. 2007. Acute Ischemic Stroke Review. *Journal of Neuroscience Nursing*; 39 (5): 285-93
- Jauch, E.C., Kissela and Stettler, B. 2009. Acute Stroke Management, (Online), ([http/www. Medscape emedicine](http://www.Medscape.emedicine.com)), diakses pada 20 Agustus 2011
- Jauch, E.C., Lindsell, C., Broderick, J et al. 2006. Association of Serial Biochemical Markers with Acute Ischemic Stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study. *Stroke*: 2508-2513
- Japardi, I. 2002. *Patofisiologi Stroke Infark Akibat Tromboemboli*, Fakultas Kedokteran Bagian Bedah Universitas Sumatera Utara, USU Digital Library: 1-6
- Kidwell, CS, Warach S. 2003. Acute Ischemic Cerebrovascular Syndrome Diagnostic Criteria. *Stroke*. 34: 2995-8
- Loho, T. 2008. Pemeriksaan Laboratorium pada Strok. Dalam *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*, Departemen Patologi Klinik FKUI. Jakarta.
- Manual kit STA-LIA fibrin monomer.2009
- Mark, M.P., et al. 1999. Evaluation of Early Computed Tomographic Findings in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*.30: 389-92
- McDowall, J. Abnormalities of Fibrinogen, (Online), (emedicine.medscape.com), diakses 10 Oktober 2011
- Misbach, J. 1999. *Stroke in Indonesia. A First Large Prospective Hospital Based Study of Acute Stroke in 28 Hospitals in Indonesia*. Musda dan PIT PERDOSSI, Malang.
- Misbach, J., Hamid, A.B., Maya, dkk. 2006. Neurovascular. Dalam: *Buku Pedoman Standar Pelayanan Medis (SPM) dan Standar Prosedur Operasional (SPO) Neurologi*, PERDOSSI, Jakarta: 19-22

- Noerjanto. 2000. Diagnosis Stroke. Dalam: *Simposium Penanganan Stroke secara Komprehensif Menyongsong Millennium Baru*. Semarang. Badan Penerbit Undip. 33-46
- Okada, Y et al. 1994. Fibrin Contributes to Microvascular Obstructions and Parenchymal Changes During Early Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Stroke*. 25: 1847-1853.
- Okuyama,H., Hirono,O., Liu, L., et al. 2006. Higher Levels of Serum Fibrin Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Pasienets with Acute Ischemic Stroke. *Circ J*.70: 971-76.
- Packard RR., Libby P.2008. Inflammation in atherosclerosis. In: *Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction*. *Clin Chem*.54(1).24-38
- PERDOSSI 2009. *Buku Modul Induk Neurovaskuler*. 20-46
- Pokdi Strok PERDOSSI. 2011. *Guideline Strok*
- Rand, ML & Murry, L.K. 2006. Hemostasis dan Trombosis, *Biokimia Harper*. 27th, EGC, Jakarta.
- Ross., Epstein, FH. 1999. Artherosclerosis-an Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 340(2). 115-26
- Rumantir, CU. 2007. *Gangguan Peredaran Darah Otak*. SMF Saraf RSUD Arifin Achmad FK- UNRI. Pekanbaru.
- Savitz, S., Caplan, LR. 2005. Current Concepts Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med*. 352: 938-49
- Sen. S., Laowatana. S., Lima. J. 2004. Risk Factors for Intracardiac Thrombus in Patients with Recent Ischaemic Cerebrovascular Events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75:1421–1425
- Setiabudy, R.D. 2008. Aspek Trombosis pada Strok. Dalam *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2008*, Departemen Patologi Klinik FKUI Jakarta.
- Setianto, B. 2001. Sindroma Koroner Akut. Dalam: *Diagnosis dan Tata Laksana Hipertensi, Sindroma Koroner Akut dan Gagal Jantung*. Balai Penerbit Rumah Sakit Jantung Harapan Kita. Jakarta. 59-66
- Sudomo, H. 1999. Aspek Klinis dan Diagnostik Stroke. Dalam: *Pengelolaan Stroke Masa Kini*. Semarang.
- Sutrisno, A. 2007. Epidemi Strok dalam Strok? You Must Know before You Get it. Jakarta. Gramedia Pustaka Utama

- Takano, K., et al. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke, (Online), (<http://stroke.ahajournals.org>), diakses 22 Oktober 2011.
- Tamura, H., Hirono, O., Okuyama, H., et.al. Elevated serum fibrin monomer levels are associated with high long term cerebrovasculer event rates in acute ischemic strok patients. *Circ J.* 2007;71:1573-79
- Wells, PS., et al. 2003. Evaluation of D-dimer in the Diagnosis of Suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 349: 1227-64
- Widjaja, D. 2002. *Perkembangan Mutakhir Patofisiologi Stroke Iskemik.* Makalah disajikan dalam Pertemuan Ilmiah Regional (PIR) II PERDOSSI cabang Manado-Makassar.
- Worp, V.D.B., Gijn, V.J. 2007. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 357: 572-9
- Worp,V.D.B., Claus,S.P. 2001. Reproducibility of Measurement of Cerebral Infarct Volume on CT Scans. *Stroke.* 32: 424-430.

Lampiran 2.

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH
MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya mengerti bahwa dari semua hal yang dilakukan dokter Ani Kartini pada saya, pengambilan darah saya yang bisa menyebabkan masalah, namun saya percaya kemungkinan tersebut sangat kecil karena pengambilan dilakukan dengan hati-hati dan sesuai prosedur.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Demikian juga biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

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

.....
Nama subyek

.....
Tanda tangan

No. Nama Saksi

Tanda tangan

1.

2.

Peneliti Utama : dr. Ani Kartini

Alamat : Jl. Tamalanrea Raya BTP Blok G No. 6 Makassar

Telepon : 081342292298

Dokter Penanggung Jawab Medis : dr. Abdul Muis, Sp.S(K)

Bagian Neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo-Makassar

Alamat : Perumahan Dosen Jl. Perintis Kemerdekaan Km.10
Telp : 08124215732

Lampiran 3

DISETUJUI OLEH
KOMISI PENELITIAN
KESEHATAN FAK.
KEDOKTERAN UNHAS
TGL:

DATA DASAR PENELITIAN

	Nama	Umur	Jenis kelamin	jenis infark	volum (mm3)	FM	Fkt risiko
1	RG	62	laki-laki	lakunar	16.64	2.89	HT
2	Mt	63	laki-laki	lakunar	8.32	10.89	DM
3	Ks	41	laki-laki	lakunar	8.32	0.10	HT
4	Sp	51	laki-laki	lakunar	124.8	5.10	HT
5	MA	56	laki-laki	lakunar	41.6	3.69	DM, Dislipidemi
6	Hf	40	wanita	Non lakunar	4355.0	2.19	HT, Dislipidemi
7	Nd	69	wanita	Non lakunar	7805.2	7.29	HT, Dislipidemi
8	RT	67	laki-laki	Non lakunar	7810.0	11.41	HT
9	Mc	70	laki-laki	Non lakunar	31824.0	83.61	HT
10	AM	56	wanita	lakunar	15.6	4.29	HT
11	Hb	50	laki-laki	Non lakunar	23400.0	6.41	HT
12	Db	67	wanita	Non lakunar	7800.0	95.57	Dislipidemi
13	MS	68	wanita	Non lakunar	6770.4	89.80	HT, Dislipidemi
14	Cl	51	laki-laki	lakunar	10.4	4.70	DM
15	As	75	laki-laki	lakunar	676.0	5.10	HT,dislipidemi
16	Hs	62	wanita	lakunar	37.56	5.80	HT
17	LR	71	laki-laki	Non lakunar	1564.8	4.09	HT
18	Jm	67	wanita	Non lakunar	34944.0	8.19	HT
19	TM	65	laki-laki	lakunar	442.4	3.69	HT
20	BM	45	wanita	lakunar	780.0	3.49	HT
21	Mm	50	wanita	Non lakunar	173058.0	64.47	HT
22	Ar	54	laki-laki	lakunar	260.0	27.89	HT
23	Bj	46	wanita	lakunar	187.2	6.61	HT
24	HS	63	wanita	Non lakunar	104000.0	122.8	HT,dislipidemi
25	Nh	58	wanita	lakunar	8.34	4.29	DM
26	BH	55	laki-laki	lakunar	567.84	11.20	HT
27	St	60	wanita	Non lakunar	5850.0	95.70	HT
28	SB	66	wanita	lakunar	8.0	5.50	HT
29	MU	50	wanita	lakunar	291.2	3.89	HT,dislipidemi
30	Ab	81	laki-laki	lakunar	156.0	8.44	HT
31	MP	70	wanita	Non lakunar	1965.0	12.23	HT

32	MM	45	laki-laki	Non lakunar	91553.28	6.11	HT
33	Ft	60	wanita	lakunar	1150.24	2.59	HT,DM
34	Nh	59	wanita	lakunar	932.8	1.99	HT
35	CR	62	laki-laki	Non lakunar	16224.0	30.19	HT
36	MB	84	laki-laki	Non lakunar	116480.0	130.0	HT
37	Tb	52	wanita	Non lakunar	1067066.0	16.69	HT
38	HI	56	wanita	Non lakunar	10920.0	7.09	HT
39	AMP	69	laki-laki	lakunar	18.0	4.29	HT

SKORE (SKALA) HASANUDDIN

1. Tekanan Darah (saat serangan)

Skore

Sistole: ≥ 200 mmHg; Diastole: ≥ 110 mmHg

7,5

Sistole: < 200 mmHg; Diastole: < 110

1

2. Waktu Serangan

Sedang bergiat

6,5

Tidak bergiat

1

3. Sakit kepala

Sangat hebat

10

Hebat

7,5

Ringan

1

Tidak ada

0

4. Kesadaran menurun

Langsung, beberapa menit s/d 1 jam setelah onset

10

1 jam- < 24 jam post onset

7,5

Sesaat, tapi pulih kembali

6

≥ 24 jam post onset

1

Tidak ada
0

5. Muntah proyektil

Langsung, beberapa menit s/d 1 jam setelah onset

10

1 jam- <24 jam post onset

7,5

≥ 24 jam post onset

1

Tidak ada

0

Interpretasi:

≤ 15 : Non Haemorrhagic stroke (NHS)

> 15: Haemorrhagic Stroke (HS)

RIWAYAT HIDUP PENULIS

I. Data pribadi:

1. Nama : Ani Kartini
2. NIP : 19730421 200012 2 002
3. Pangkat / Golongan : Pembina / IVa
4. Agama : Islam
5. Tempat / tanggal lahir : Bulukumba, 21 April 1973
6. Alamat : BTP, Jl. Tamalanrea Raya Blok G No.6
7. Nama Ayah/Ibu : H. Zainuddin / Hj. Nursiah
8. Nama kakak / adik : Aryati, ST., Adi Saputra, SE.,
Aryanto, S.Kom
9. Status sipil : Menikah

10. Nama Suami : Ir. Ikhwan Sukiman
11. Nama anak : Rifqah Aulia, Muh. Hisyam Alwan,
Muh. Syathra Rauza

II. Riwayat pendidikan

1. SD INPRES 172, Bulukumba, lulus tahun 1985
2. SMP NEGERI 2 Bulukumba, lulus tahun 1988
3. SMA NEGERI 1 Bulukumba, lulus tahun 1991
4. Sarjana Fakultas Kedokteran UNHAS, Makassar, lulus tahun 1995
5. Profesi Dokter Fakultas Kedokteran UNHAS, Makassar, lulus tahun 1998.
6. Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, periode Juli 2008 sampai sekarang.
7. Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar, periode 1 Juli 2008 sampai sekarang.

III. Riwayat pekerjaan

1. Dokter PTT: Puskesmas Borong Kompleks kec. Borong Kompleks kab. Sinjai, tanggal 1 Agustus 1998
2. CPNS: RSUD Labuang Baji, Makassar 1 Desember 2000
3. PNS: RSUD Labuang Baji, Makassar 1 April 2002 - sekarang

IV. Karya ilmiah / Artikel yang telah dipublikasikan

1. Analisis Kadar Asam Urat pada berbagai Stadium Karsinoma Mamma.
(Dipresentasikan di Konferensi Kerja VI & Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional VIII Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia, Balikpapan, 30 Oktober 2009)
2. Korelasi Fungsi Hati Terhadap Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue pada Anak.

(Dalam proses akan diterbitkan di *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory (IJCP&ML)* di Vol.18 No.03, Juli tahun 2012).

