

**HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN
TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF
PASIEN STROKE ISKEMIK**

TESIS

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Program
Magister Kedokteran Keluarga**



Oleh :

ANUGERAH

S 501202011

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2016

**HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN
TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF
PASIEN STROKE ISKEMIK**

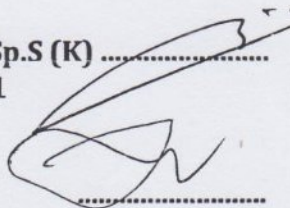
TESIS

Disusun oleh :

ANUGERAH


S 551108007

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tandatangan
Pembimbing I	Prof. Dr. O.S Hartanto, dr., Sp.S (K) NIP 194703181976101001	
Pembimbing II	FX. Sutedjo, dr., Sp.S (K) NIP 195003031976091001	

Telah dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal :

Mengetahui
Ketua Program Studi Kedokteran Keluarga
Minat Utama Ilmu Biomedik


w- **Prof. Dr. H.A.A. Subijanto, dr, M.S**
NIP. 19481107 197310 1003

**HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK**

TESIS

Oleh

Anugerah

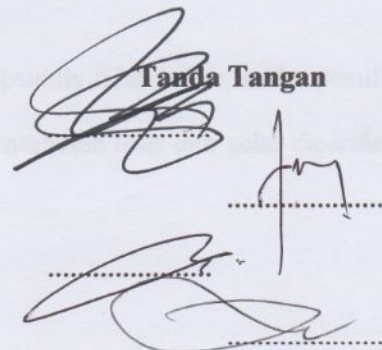
S 501202011

**Telah dipertahankan di depan penguji
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat
pada tanggal2016**

Tim Penguji :

Jabatan	Nama
Ketua	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., M.M NIP. 196210221995031001
Sekretaris	Tonang, dr., Sp.PK, Ph.D NIP. 1974050720000121002
Anggota Penguji	Prof. Dr. OS Hartanto, dr., Sp.S(K) NIP. 19470316197601001 FX. Sutedjo, dr., Sp.S (K) NIP 195003031976091001

Tanda Tangan



Mengetahui,

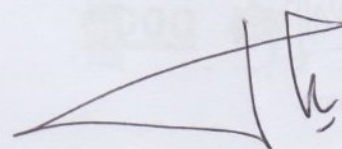
Direktur Program Pascasarjana

Kepala Program Studi Kedokteran

Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik



Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd
NIP. 19600727 198702 1 001



Prof. Dr. H. A. A. Subijanto, dr., M.S
NIP. 19481107 197310 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Anugerah

NIM : S501202011

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis berjudul HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya penulis, dalam tesis ini diberi tanda *citasi* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan penulis tidak benar, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar diperoleh dari tesis tersebut.

Surakarta, Mei 2016

Yang membuat pernyataan



Anugerah

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kehadiran Allah SWT atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK.

Tesis ini disusun sebagai untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta serta untuk persyaratan mencapai Derajat Magister.

Terselesainya tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Saraf.
3. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, selaku direktur program pascasarjana yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret dan mengadakan penelitian di dalam lingkup Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Prof. Dr. H. A. A. Subijanto, dr., M.S, selaku Kepala Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta yang

telah memberikan kesempatan dalam menempuh Magister Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.

5. Endang Agustinar, dr., M.Kes., selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajaran Direksi yang telah memberi kesempatan untuk terlaksananya penelitian ini.
6. Prof. Dr. Suroto, dr. Sp.S(K), FAAN selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM. Terima kasih telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
7. Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr., Sp.S(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Syaraf FK UNS/RS dr. Moewardi.
8. Prof. Dr. OS Hartanto, dr., Sp.S(K) selaku pembimbing I yang telah memberikan meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.
9. dr. Sutedjo, Sp.S(K), selaku pembimbing II, yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing dan memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.
10. Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F., M.M, selaku penguji yang telah memberikan dorongan dan arahan kepada penulis untuk pelaksanaan dan penulisan tesis ini.
11. Tonang, dr., Sp.PK, Ph.D, selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan pengarahan dalam pembuatan tesis penelitian ini.

12. B. Rina A. Sidharta, dr., Sp.PK(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNS/RSDM dan Ka. Instalasi Laboratorium RSDM, yang telah memberikan pengarahan dan kemudahan penulis dalam hal terkait pemeriksaan laboratorium
13. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN, Prof. Dr. dr. OS Hartanto, Sp.S(K), dr. Risono, Sp.S(K), dr. Suratno, Sp.S(K), dr. Agus Soedomo, Sp.S(K), dr. Sutedjo, Sp.S(K), Dr.dr. Diah KM, Sp.S(K), dr. Indriani Sp.S, dr. Subandi, Sp.S.FINS, dr. Rivian D, Sp.S, M.Kes dan dr. Pepi B, Sp.S yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
14. Orangtua tercinta, Bunda Yustini, memberikan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf. Ayahanda tercinta Firman Nasution (Alm), semoga Allah memberikan rahmatNya.
15. Isteri tercinta, Indah Prianti, dr., yang selalu memberikan doa, semangat, inspirasi dan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf. Saudara-saudara tercinta Afrini Lamsariah, Dr.Armansyah Nasution,SH,MH, Andra Amirullah,SE yang selalu memberikan doa, semangat dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
16. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr.Retno TS, dr. Sri Yuni, dr. Peter, dr. Airin dan adik-adik tingkat yang telah memberikan dukungan kepada penulis baik dalam penelitian ini maupun selama menjalani pendidikan
17. Mbak Pip, Mbak Wiwik, Mas Purwanto selaku sekretariat bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan pada penulis selama menjalani pendidikan dan penelitian selama ini.

18. Mas Leo selaku pegawai Perpustakaan RSUD Dr. Moewardi, Bagian Diklat dan Etik yang telah memberikan bantuan dalam keperluan administratif penelitian ini
19. Segenap jajaran perawat rawat inap Saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.
20. Para pasien di bangsal saraf RSUD DR. Moewardi Surakarta yang telah bersedia dengan sukarela bekerja sama dalam penelitian ini.
21. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis penelitian maupun menjalani pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih banyak kekurangan, untuk itu kritik dan saran dari pembaca kami harapkan sehingga lebih sempurna

Surakarta, Mei 2016

Penulis

Anugerah

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. TINJAUAN TEORI.....	5
1. Stroke Iskemik.....	5
a). Definisi.....	5
b). Epidemiologi.....	5
c). Klasifikasi stroke.....	7
d). Faktor risiko.....	7
e). Pembentukan trombus pada stroke iskemik.....	8
f). Patofisiologi stroke iskemik.....	13
2. LIPID DAN LIPOPROTEIN.....	20
3. TINGKAT KEPARAHAN STROKE DAN INSTRUMEN.....	29
B. KERANGKA PIKIR.....	30
C. HIPOTESIS.....	33
BAB III. METODE PENELITIAN.....	34
A. DESAIN PENELITIAN.....	34

B.	WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN.....	34
C.	POPULASI PENELITIAN.....	34
D.	SUBJEK PENELITIAN.....	34
E.	BESAR SAMPEL.....	35
F.	IDENTIFIKASI VARIABEL.....	35
G.	DEFINISI OPERASIONAL.....	35
H.	ALUR PENELITIAN.....	40
I.	PROSEDUR PENELITIAN.....	40
J.	ANALISIS DATA.....	41
K.	JADWAL PENELITIAN.....	41
BAB IV.HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		42
A.	KARAKTERISKTIK SUBYEK PENELITIAN.....	42
B.	HASIL VARIABEL PENELITIAN	45
1.	UJI NORMALITAS DATA.....	45
2.	UJI ANALISIS REGRESI.....	45
C.	PEMBAHASAN.....	46
BAB V.KESIMPULAN DAN SARAN.....		50
A.	SIMPULAN	50
B.	SARAN	50
DAFTAR PUSTAKA.....		51
LAMPIRAN.....		59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pembagian Lipoprotein Utama	
20	
Tabel 2. Jadwal Penelitian	
.....41	
Tabel 3. Karakteristik Data Variabel	
Penelitian.....44	
Tabel 4. Uji Normalitas	
Data.....45	
Tabel 5. Analisis Regresi Linear	
Berganda.....45	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Proses	
Plak Aterosklerosis.....	9
Gambar 2. Kaskade Iskemi.....	19
Gambar 3. Transport Lipid Exogen dan	
Endogen.....	24
Gambar 4. Transport Balik	
kolesterol.....	25
Gambar 5. Resiko MI dalam Hubungannya dengan rasio Apo B/ApoA-	
1.....	26
Bagan 1. Kerangka	
Pikir.....	31
Bagan 2. Kerangka Alur	
Penelitian.....	40

DAFTAR SINGKATAN

ADO : Aliran Darah Otak

ADP : *Adenosin Di Phosphate*

AMP : *Adenosin Monophosphate*

AMPA : *Alpha-Amino-3 Hidroksi-5 Methyl-4-Isolate Propionate*

Apo : *Apolipoprotein*

AT-1R : Angiotensin II Reseptor tipe 1

ATP : *Adenosin Tri Phosphate*

BBB : *Blood Brain Barrier*

BCL-2 : *B-cell lymphoma-2*

BI : *Barthel Index*

CBF : *Cerebral Blood Flow*

CRP : C-reaktif protein

ELISA : *Enzym-Linked Immunosorbent Assay*

eNOS : *endothelial Nitric Oxide Syntheses*

ET-1 : *Endhotelin-1*

ETC : *Electron Transport Chain*

GCS : *Glasgow Coma Scale*

GDS : Gula Darah Sewaktu

GP : Glikoprotein

HDL : *High Density Lipoprotein*

IAM-1 : *Interselluler Adhesiom Molecules-1*

ICAM : *Interselluler Adhesiom Molecules*

LACI : *Lacunar Arthery Circulation Infarct*

LDL : *Low Density Lipoprotein*

IL-1 : *Interleukin-1*

IL-1 α : *Interleukin-1 α*

IL-1 β : *Interleukin-1 β*

IL-4 : *Interleukin-4*

IL-6 : *Interleukin-6*

IL-8 : *Interleukin-8*

IL-10 : *Interleukin-10*

iNOS : *inducible Nitric-Oxide Syntheses*

MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein-1*

mPTP : *mitochondrial Permeability Transition Pore*

mRNA : *messenger Ribonucleic Acid*

mRS : *modified Rankin Score*

NFk β : *Nuclear Factor Kappa Beta*

NIHSS : *National Institutes of Health Stroke Scale*

NMDA : *N - methyl – D – aspartate*

NO : *Nitric Oxide*

NOS : *Nitric Oxide Synthase*

NSA : *National Stroke Association*

PACI : *partial anterior circulation infarct*

PGG2 : *Prostaglandin G2*

PGH2 : Prostaglandin H2

POCI : *Posterior Circulation Infarct*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

RSUD : Rumah Sakit Umum Daerah

SMCs : *Smooth Muscle Cells*

TACI : *total anterior circulation infarct*

TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*

TH 1 : *T helper cells 1*

TH 2 : *T helper cells 2*

TH 3 : *T helper cells 3*

TIA : *Transient Ischemic Attack*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α*

TPO : Tekanan Perfusi Otak

VCAM : *Vascular Cell Adhesiom Molecules*

VCAM-1: *Vascular Cell Adhesiom Molecules-1*

VEGF : *Vascular Endothel Growth Factor*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VSM : *Vascular Smooth Muscle*

vWF : *von Willebrand Factor*

WBC : White Blood Cells

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i>	58
Lampiran 2. Lembar Pengumpul Data Penelitian.....	60
Lampiran 3. Surat Kelaikan Etik.....	73
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	74

Lampiran 5. Surat Pengantar Penelitian.....	76
Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	77

ABSTRAK

Anugerah S501202012.2016. HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK. Tesis. Pembimbing I: Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr. Sp. S(K)., II: FX. Soetedjo, dr. Sp. S(K). Program Studi Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret Surakarta

Stroke merupakan salah satu permasalahan kesehatan di dunia yang menjadi penyebab paling umum dari kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Apolipoprotein (Apo) merupakan protein komponen dari lipoprotein. Apo B merupakan komponen apolipoprotein mayor pada kilomikron, Very Low Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate Density Lipoprotein (IDL) dan Low Density Lipoprotein (LDL). Apo A merupakan apolipoprotein mayor pada High Density Lipoprotein (HDL). Rasio Apo B/Apo A dapat menggambarkan keseimbangan

antara partikel aterogenik yang kaya apo B, dan antiaterogenik yang kaya apo A. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio Apo B/Apo A dengan tingkat keparahan dan gangguan kognitif pasien stroke iskemik. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Kasus diambil dari pasien stroke iskemik di bangsal rawat inap RSUD Dr.Moewardi Surakarta. Masing-masing kasus akan di periksa kadar apo B dan Apo A, di periksa NIHSS dan Moca Ina . Analisis bivariat untuk menilai hubungan rasio Apo B/Apo A terhadap tingkat keparahan dan gangguan kognitif pasien stroke iskemik dilakukan dengan menghitung $p < 0,05$. Analisis bivariat dilakukan dengan uji regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan rasio Apo B/ Apo A dengan tingkat keparahan stroke ($p = 0,018$), dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasio Apo B/ Apo A dengan gangguan kognitif pasien stroke iskemik ($p = 0,110$)
Kata kunci : stroke iskemik, tingkat keparahan stroke ,NIHSS,gangguan kognitif,Moca Ina Apo A, Apo B

ABSTRACT

Anugerah S501202012.2016. HUBUNGAN RASIO APOLIPO B/ APOLIPO A DENGAN TINGKAT KEPARAHAN DAN GANGGUAN KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK. Thesis. Supervisor I: Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr. Sp. S(K)., II: FX. Soetedjo, dr. Sp. S(K). Medical Family Study Program, Post Graduate program, Special interest Biomedical science, University of Sebelas Maret, Surakarta.

Stroke is one of the world's health problems were the most common cause of physical or mental disability in their productive age and the elderly and can cause death within a short time. Apolipoprotein (Apo) is the protein component of lipoproteins. Apo B is the major apolipoprotein component in chylomicrons, Very Low Density Lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL) and Low Density Lipoprotein (LDL). Apo A is the major apolipoprotein in High Density Lipoprotein (HDL). The ratio of Apo B / Apo A can describe the balance

between atherogenic particles rich in apo B and apo-rich anti-atherogenic A. This study aims to determine the relationship of the ratio of Apo B / Apo A with the severity and cognitive impairment patients with ischemic stroke. This research was observational analytic with cross sectional method. Cases were taken from patients with ischemic stroke in inpatient hospital wards Dr.Moewardi Surakarta. Each case will be examined levels of apo B and Apo A, in check NIHSS and Moca Ina. Bivariate analyzes to assess the correlation ratio of Apo B / Apo A1 to the severity and cognitive impairment patients with ischemic stroke is performed by calculating $p < 0.05$. Bivariate analysis conducted by logistic regression. The results showed a significant correlation between the increase in the ratio of Apo B / Apo A with the severity of stroke ($p = 0.018$), and no significant correlation between the ratio of Apo B / Apo A cognitively impaired patients with ischemic stroke ($p = 0.110$)

Keywords : ischemic stroke , stroke severity , NIHSS , cognitive disorders , Moca Ina Apo A, Apo B