

616.81
ALA
e
2005 e.1

KARYA AKHIR



**C-REAKTIF PROTEIN SENSITIVITAS TINGGI
SEBAGAI PENANDA STROKE ISKEMIK**

Oleh:
HARTONO ALAM

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	4412/7/ FK/C.
Tgl.	2-8-06

THESIS

A. JUDUL PENELITIAN : PROTEIN C-REAKTIF SENSITIVITAS
TINGGI SEBAGAI PENANDA STROKE
ISKEMIK

B. RUANG LINGKUP : SMF Ilmu Penyakit Saraf RS Dr. Kariadi
Semarang

C. PELAKSANA PENELITIAN

NAMA : Dr. Hartono Alam

D. PEMBIMBING

NAMA : Dr. Endang Kustiowati, SpS(K)

NIP : 140 161 149

NAMA : Prof. Dr. Widiastuti, SpS(K) MSc.

NIP : 130 345 805

E. JANGKA WAKTU PENELITIAN

Semarang, November 2005

Dr. Hartono Alam

LEMBARAN PENGESAHAN

Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K)

NIP: 140 161 149

Prof. Dr. Widiastuti, SpS(K) MSc.

NIP: 130 345 805

MENGETAHUI

Ketua Bagian/SMF I.P. Saraf

FK UNDIP/RS Dr. Kariadi

Ketua Program Studi I.P. Saraf

FK UNDIP

Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K)

NIP: 130 639 447

Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K)

NIP: 140 161 149

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya naikkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala limpahan karunia dan anugerahNya, sehingga penulis mendapatkan hikmat pengetahuan dalam menyelesaikan karya akhir dengan judul “C-REAKTIF PROTEIN SENSIVITAS TINGGI SEBAGAI PENANDA STROKE ISKEMIK” yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini saya mengucapkan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada guru-guru saya atas segala bantuan dan bimbingannya, selama menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Pertama-tama ucapan terimakasih saya haturkan kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr Bambang Hartono, SpS (K) selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan spesialisasi dan senantiasa memberikan nasehat, bimbingan dan dukungan moril selama ini.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati, SpS (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang sekaligus juga sebagai pembimbing substansi telah memberikan kesempatan, nasehat, bimbingan dan dukungan moril selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Ibu Prof. Dr. M.I. Widiastuti Samekto, SpS (K), MSc. selaku pembimbing metodologi atas petunjuk, bimbingan, kesabaran dan waktunya sehingga tulisan ini dapat saya selesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Dani Rahmawati, SpS selaku sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama saya menempuh pendidikan ini.

Kepada Bapak Dr. M. Noerjanto, SpS (K) yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis di Bagian Saraf FK UNDIP dan juga atas nasehat-nasehat, bimbingan dan petunjuk yang sangat bermanfaat baik sebagai guru maupun orang tua.

Kepada yang terhormat Bapak - bapak dan Ibu guru saya, Dr. Setiawan, SpS (K), Dr. RB Wirawan, SpS (K), Dr. MN Jenie, SpS (K), Dr. Amin Husni, SpS (K), MSc, Dr. Soetedjo, SpS (K), Dr. Dodik Tugasworo, SpS, Dr. Aris Catur Bintoro, SpS, Dr. Retnaningsih, SpS dan Dr. Hexanto Muhartomo, SpS, Mkes yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE, selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan ijin dan kesempatan selama saya melakukan penelitian di poliklinik Penyakit Dalam.

Kepada yang terhormat Bapak Dekan FK UNDIP dan Bapak Direktur RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Ucapan terima kasih dan penghargaan juga saya sampaikan kepada semua rekan-rekan residen, seluruh paramedis di bangsal maupun di poliklinik, juga Bapak Sibud, Bapak Toib dan Ibu Yuli Astuti yang banyak membantu saya dalam mengikuti pendidikan ini.

Tidak lupa kepada pasien-pasien yang menjadi subyek penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan saya ucapkan bantak terima kasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya.

Kepada Ibu dan Ayah serta Ibu mertua beserta seluruh keluarga, saya mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya atas doa, dorongan dan segala bantuan bai kmoril maupun material serta pengertiannya dalam meraih cita-cita dan pengharapan saya.

Ucapan yang tulus terutama juga saya sampaikan kepada istri tercinta Dr. Liliyani Alam yang telah menjaga dan mendidik anak-anak tercinta Andre Bernadus dan Bryan Arista dengan penuh cinta kasih dan pengorbanan yang juga senantiasa memberikan semangat dan dorongan dalam penyelesaian karya akhir ini.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, oleh karena itu kritik dan saran kami harapkan untuk perbaikannya.

Akhirnya saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap yang kurang berkenan dihati. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua. Amin.

Semarang, November 2005

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
ABSTRAK	viii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Stroke	6
2.1.1. Definisi stroke	6
2.1.2. Faktor Risiko Stroke	6
2.1.3. Jenis stroke	7
2.1.4. Diagnosis stroke	7
2.1.5. Patofisiologi stroke	8
2.1.6. Dampak iskemik otak akut	9
2.1.6.1. Kematian sel akibat ion Ca^{2+}	10
2.1.6.2. Kematian sel akibat eksitotoksik	10
2.1.6.3. Radikal bebas	11
2.1.6.4. Peranan mitokondria	13
2.2. Respon inflamasi protein fase akut	13
2.3. Aterosklerosis merupakan suatu penyakit inflamasi	17
2.4. Mekanisme CRP pada patogenesis aterosklerosis	18
2.5. CRP pada stroke iskemik	21
2.6. Hubungan hipertensi dengan CRP	21
2.7. Hubungan Diabetes Mellitus dengan kadar CRP	22
2.8. National Institutes of Health Stroke Scale	24
2.9. Kerangka teori	25
2.10. Kerangka konsep	26
2.11. Hipotesis	26

BAB III. METODOLOGI	27
3.1. Desain penelitian	27
3.2. Tempat dan waktu penelitian	27
3.3. Populasi penelitian	27
3.4. Sampel	28
3.4.1. Kriteria inklusi	28
3.4.2. Kriteria eksklusi	28
3.4.3. Besar sampel	29
3.5. Cara kerja	29
3.6. Identifikasi variabel	29
3.7. Pengolahan data	30
3.8. Batasan operasional	30
3.9. Alur Penelitian	33
BAB IV. HASIL	34
4.1. Gambaran umum	34
4.2. Hubungan kadar hs-CRP dengan stroke iskemik akut	35
4.3. Hubungan kadar hs-CRP dengan skor NIHSS	36
BAB V. PEMBAHASAN	37
5.1. Gambaran umum	37
5.2. Hubungan kadar hs-CRP dengan stroke iskemik akut	38
5.3. Hubungan kadar hs-CRP dengan skor NIHSS	38
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	39
6.1. Simpulan	39
6.2. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
Lampiran 1: Formulir pengisian pasien	45
Lampiran 2 : NIHSS	47
Lampiran 3 : Data Tabulasi.....	48
Lampiran 4 : Hasil output statistik penelitian dengan SPSS ver. 10.05	49

C-REAKTIF PROTEIN SENSITIVITAS TINGGI PADA STROKE ISKEMIK

ABSTRAK

Latar Belakang: Stroke masih merupakan masalah kesehatan serius dan mempunyai angka morbiditas & mortalitas yang tinggi. Pada stroke iskemik akut didapatkan reaksi inflamasi yang ditandai dengan timbulnya protein fase akut. Reaksi inflamasi ini dapat diprediksikan dengan meningkatnya kadar C-Reaktif Protein (CRP) dalam darah yang merupakan salah satu protein fase akut. Dari hasil studi yang dilakukan Di Napoli M dkk (2001) pada stroke iskemik didapatkan peningkatan kadar CRP dalam waktu 24 – 74 jam sebesar 45 %.

Pada penelitian ini akan menghubungkan kadar CRP secara kuantitatif (sensitifitas tinggi) pada pasien stroke iskemik akut sebagai penanda stroke dengan keluaran klinis yang diukur dengan NIHSS.

Tujuan: Mengevaluasi kadar C-Reaktif Protein sensitifitas tinggi pada penderita stroke iskemik dan dihubungkan dengan derajat beratnya defisit neurologis yang dinilai dengan National Institutes of Health stroke Scale (NIHSS).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian case control pada kelompok pasien stroke iskemik dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mempunyai faktor risiko sama.

Hasil: Didapatkan adanya perbedaan CRP sensitifitas tinggi antara orang-orang yang SNH (CRP = $38,81 \pm 69,673$) dibandingkan kontrol (CRP = $1,44 \pm 1,416$) yang signifikan ($t = 2,986$ $p = 0,006$) sedangkan CRP berkorelasi positif secara signifikan dengan skor NIHSS. (Spearman's rho, $r = 0,959$, $p < 0,05$

Kesimpulan: Didapatkan indikasi korelasi antara skor NIHSS dengan CRP sensitifitas tinggi dimana semakin tinggi skor NIHSS maka kadar CRP sensitifitas tinggi juga semakin tinggi.

Kata kunci: C-Reaktif Protein, inflamasi , Stroke, reaksi fase akut, kelainan serebrovaskuler.

BAB I PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Stroke sampai sekarang ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang serius, karena morbiditas dan mortalitasnya cukup tinggi. Di negara maju, stroke merupakan penyebab kematian ketiga setelah kanker dan jantung koroner. Selain mortalitas, angka morbiditas, kecacatan tertinggi kelompok usia produktif dan beban sosial ekonomi yang ditimbulkan merupakan masalah yang saling berkaitan dan harus diselesaikan.^{1,2}

Studi epidemiologis stroke di Indonesia yang dilakukan di Bogor didapat sekitar 237/100.000 populasi menderita stroke dan stroke berulang sekitar 19,9% kasus. Tahun 1999 di bangsal saraf RSUPN-CM stroke terdapat 562 kasus merupakan penyakit terbanyak ke-2 setelah cedera, sedangkan pada tahun 2000, penderita stroke meningkat sehingga merupakan kasus terbanyak dirawat sebanyak 641 kasus. Pada tahun 2001 jumlah penderita stroke berjumlah 722 kasus, terdiri dari stroke iskemik 409 (57%) dan stroke iskemik 313 (43%). Pada tahun 2002 jumlah penderita stroke adalah 706 kasus, terdiri dari stroke iskemik 375 (53,1%) dan jumlah stroke hemoragik 331 (43,69%).^{3,4}

Stroke menyebabkan kematian di negara maju berkisar antara 10-20%. Insiden stroke meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, 3 per 10.000 populasi pada dekade ke-3 dan ke-4, hampir 300 per 10.000 pada dekade kedelapan.⁵ Penelitian WHO MONICA dengan 17 senter di 10 negara, menunjukkan bahwa insiden dan mortalitas stroke menurun di negara maju dan

cenderung meningkat di negara berkembang. Hal ini disebabkan keberhasilan dalam program pencegahan di negara maju, sedangkan di negara berkembang yang baru saja menikmati peningkatan taraf hidup, terjadi perubahan pola hidup yang cenderung meningkatkan risiko stroke.⁶

Hasil studi epidemiologis maupun laboratoris menunjukkan bahwa inflamasi memegang peranan yang penting pada inisiasi, progresi, maupun destabilisasi plak aterosklerosis. Akhir-akhir ini, beberapa studi prospektif menunjukkan bahwa, C-reaktif protein (CRP), suatu protein fase akut, menunjukkan indikator yang sangat baik untuk menentukan risiko dan prognosis stroke dikemudian hari.⁷

Menurut Beamer NB dkk (1998), melakukan penelitian pada 136 penderita stroke iskemik akut terjadi peningkatan protein fase akut yaitu CRP, fibrinogen sampai 6 bulan kemudian.⁸

Muir KW dkk (1999), melakukan penelitian terhadap 189 penderita stroke iskemik didapatkan peningkatan kadar CRP sebesar 44%, dan menyebabkan kematian akibat dalam 30 hari pada penderita dengan kadar CRP yang tinggi yaitu 22 penderita dan kadar yang rendah sebesar 14 penderita.⁹

Ford ES dkk (2000) melakukan penelitian pada 414 partisipan dengan stroke dan 8.436 partisipan tanpa stroke, data diambil dari *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) dari tahun 1988-1994 didapatkan peningkatan CRP sebesar 41% pada partisipan dengan stroke dibandingkan yang tanpa stroke.¹⁰

Penelitian Gusssekloo dkk (2000) pada *Leiden 85 Plus Study*, yang merupakan studi prospektif jangka panjang menunjukkan bahwa CRP merupakan prediktor kuat tetapi tidak spesifik untuk stroke yang fatal pada usia lanjut.¹¹

Di Napoli M dkk (2001) melakukan penelitian pada 128 penderita stroke iskemik terjadi respon peningkatan kadar CRP dalam waktu 24-72 jam dalam serum darah penderita sebesar 44%, dan merupakan faktor prognostik independen dalam 1 tahun. Pada tahun 2001 Rost NS dkk melaporkan peningkatan kadar konsentrasi CRP plasma merupakan prediktor risiko dikemudian hari terhadap stroke iskemik dan *Transient Ischemic Attack* (TIA) pada orang tua.¹²⁻¹⁴

Berbeda dengan pendapat tersebut diatas sebagaimana yang dilaporkan oleh Jensen (2000) bahwa peningkatan kadar CRP adalah suatu indikator nonspesifik untuk berbagai macam penyakit,¹⁵ pendapat ini didukung oleh Henneken et al (2000) yang menyatakan bahwa CRP adalah salah satu petanda (*marker*) inflamasi baik yang steril maupun infeksi disamping petanda lainnya.¹⁶ Akan tetapi sejumlah peneliti lain menunjukkan bahwa CRP merupakan prediktor untuk penyakit iskemik serebrovaskuler dan kardiovaskuler (Kuller, 1996; Ridker, 1997) namun belum jelas apakah nilai prediktif CRP adalah independen dari fibrinogen.^{17,18}

Pada pemeriksaan CRP konvensional terdapat kesenjangan sensitivitas untuk mendeteksi kelainan klinis, yang pada c-reaktif protein sensitivitas tinggi (hsCRP) mempunyai sensitivitas yang tinggi yang pada awalnya dipergunakan untuk mendeteksi kadar CRP pada orang yang terlihat sehat (William L Robert, 2001).¹⁹

1.2. RUMUSAN MASALAH

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Beberapa peneliti masih berbeda pendapat dalam memaparkan nilai CRP pada stroke iskemik akut
2. Belum ada penelitian mengenai kadar CRP pada pasien stroke iskemik di RS Dr. Kariadi Semarang

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan umum

Mengevaluasi kadar C-reaktif protein sensitivitas tinggi pada penderita stroke iskemik.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendapatkan nilai rerata kadar C-reaktif protein sensitifitas tinggi pada pasien stroke iskemik dan kontrol.
2. Diketahui hubungan antara kadar C-reaktif protein sensitivitas tinggi dengan penyakit stroke iskemik.
3. Hubungan antara kadar C-reaktif protein sensitivitas tinggi dengan derajat beratnya defisit neurologis yang dinilai dengan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Bidang penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai C-reaktif protein sensitivitas tinggi pada penderita stroke.

1.4.2. Bidang pelayanan masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam pengambilan keputusan untuk pemeriksaan, diagnostik dan penatalaksanaan stroke.

1.4.3. Bidang pendidikan

Merupakan sarana proses pendidikan, khususnya dalam hal melakukan penelitian dan meningkatkan pengetahuan bidang neurologi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE

2.1.1. DEFINISI STROKE

Stroke didefinisikan sebagai gejala klinis yang terjadi secara mendadak dan cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global dengan kelainan yang menetap 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular (WHO, Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia). Perubahan vaskular yang terjadi dapat disebabkan karena kelainan pada jantung sebagai pompa, kelainan dinding pembuluh darah dan komposisi darah.^{1,5,20}

2.1.2. FAKTOR RISIKO STROKE

Faktor risiko stroke terdiri dari yang tidak dapat diubah dan yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah adalah usia, jenis kelamin, keturunan, ras/etnik, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah antara lain hipertensi, penyakit jantung, atrial fibrilasi, diabetes melitus, stenosis karotis asimtomatik, hiperkolesterolemia, merokok dan intake alkohol yang berlebihan dan riwayat TIA (*Transient Ischemic Attacks*) serta stroke. Ada pula yang mengelompokkan faktor risiko stroke menjadi dua yaitu faktor risiko mayor seperti hipertensi, diabetes melitus, kelainan jantung dan faktor risiko minor yaitu hiperkolesterolemia, merokok, kegemukan, hiperkoagulasi, usia lanjut, riwayat

TIA (*Transient Ischemic Attacks*), hiperurikemia, kontrasepsi oral, kelainan pembuluh darah dan riwayat stroke dalam keluarga.^{1-3,20-22}

2.1.3. JENIS STROKE

Berdasarkan sifat lesi serebral, stroke dibagi menjadi 2 yaitu iskemik/infark dan perdarahan. Sekitar 80% kasus stroke adalah stroke iskemik dan 20% lainnya merupakan stroke hemoragik. Iskemik/infark serebral terjadi akibat oklusi sementara atau permanen dari *feeding* arteri ekstrakranial/intrakranial atau trombosis vena yang akan menyebabkan kerusakan sel akibat kekurangan suplai oksigen atau nutrisi. Stroke iskemik dapat diklasifikasikan sebagai infark lakunar (LACI), *Total Anterior Circulation Infarct* (TACI), *Partial Anterior Circulation Infarct* (PACI), *Posterior Circulation Infarct* (POCI). Penelitian oleh Bamford et al. mendapatkan TACI sebanyak 17%, PACI 34%, POCI 24% dan LACI 25%. Sedangkan perdarahan serebral spontan terjadi akibat pecahnya aneurisma arteri *penetrating* otak yang disebabkan oleh hipertensi atau pecahnya pembuluh darah yang abnormal (aneurisme, AVM) dengan manifestasi intraserebral atau perdarahan sub arakhnoid.²³

2.1.4. DIAGNOSIS STROKE

Sistim skoring atau alogaritma berdasarkan data klinis pemeriksaan pasien dapat membedakan stroke hemoragik dan stroke iskemik. Weir menyatakan bahwa untuk menyingkirkan diagnosis stroke hemoragik sebelum pemberian terapi antikoagulan atau prosedur penapisan dianositik untuk penelitian terapi

tidak dapat digunakan sistim skoring. Baku emas untuk membedakan jenis stroke hemoragik dengan stroke iskemik adalah pemeriksaan *CT-Scan*.²⁴

2.1.5. PATOFISIOLOGI STROKE

Patofisiologi stroke iskemik²⁵

Autoregulasi di otak menjaga *Cerebral Blood Flow* (CBF) tetap konstan sekitar 50-60 ml/100 gr otak/menit. Dalam kondisi fisiologi normal, otak membutuhkan oksigen lebih dari 5 kali kebutuhan glukosa (oksigen 165 mmol/100 gr otak/menit, glukosa 30 mmol/100 gr otak/menit) menunjukkan bahwa energi yang dibutuhkan otak berasal dari metabolisme oksidatif.

Iskemia ringan

Apabila CBF menurun akan terjadi kompensasi dilatasi vaskular dan $CMRO_2$ menurun. Ambang metabolik anaerob tercapai sekitar 50-65% CBF normal. Pada kondisi ini fungsi elektrik otak masih normal tetapi terjadi peningkatan konsentrasi lektat jaringan dan ion hidrogen menunjukkan peningkatan laju glikolisis anaerob. Terjadi penurunan pH intraselular tetapi kadar ATP masih dalam batas normal dengan penurunan fosfokreatinin jaringan dan peningkatan kadar fosfat organik.

Iskemia sedang

Pada CBF 18-25 ml/100 gr otak/menit (40-50% CBR normal) terjadi perlambatan EEG, evoked potensial melemah, penurunan pembentukan potensial sinaps oleh neuron korteks dan timbul defisit neurologik. Pada CBF < 20 ml/100

gr otak/menit terjadi kegagalan elektrik, pelepasan asam amino eksitatorik (glutamat dan aspartat) dan permulaan edema.

Iskemia berat

Apabila CBF turun hingga 10-12 ml/100 gr otak/menit (20-30% CBR normal) terjadi kegagalan ionik dan *overload* kalsium. Hipoksik-iskemik yang berlangsung lebih dari 3-5 menit akan menimbulkan depolarisasi anoksik karena penurunan ATP intraselular sehingga terjadi hambatan aktivitas Na^+/K^+ ATPase dan terjadi peningkatan konsentrasi K^+ ekstraselular. Pergeseran konsentrasi ion menunjukkan perubahan multifaktorial pada permeabilitas membran dan kerusakan progresif sistem pompa dan transpor yang membutuhkan energi (yaitu Na^+/K^+ ATPase, Ca^{2+} ATPase dan $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ antiporter). Kegagalan sistem pompa menyebabkan peningkatan konsentrasi Na^+ intraselular yang menarik air sehingga terjadi edema sitotoksik. Terjadi pula peningkatan Ca^{2+} intraselular yang menyebabkan kerusakan mitokondria, membran sel dan sistem enzim (fosfolipase A₂ dan C, endonuklease, calpain dan protease) yang bersifat ireversibel sehingga terjadi nekrosis sel.

2.1.6. DAMPAK ISKEMIK OTAK AKUT²⁶

Iskemia memicu reaksi sel jaringan yang menyusun otak dalam bentuk disfungsi neuron, aktivasi astrosit dan mikroglia, endotel dan makrofag. Dua yang terakhir merupakan sel utama yang membentuk sawar darah otak. Besarnya reaksi dipengaruhi oleh berat dan lamanya iskemia. Bila iskemia ringan dan singkat, maka hanya sel yang rentan saja yang terpengaruh, Namun bila berlangsung lama

dan berat maka semua jenis sel akan terlibat dan menuntun terjadinya infark lewat mekanisme nekrosis atau apoptosis

2.1.6.1. Kematian sel akibat ion Ca^{2+}

Hipoksia yang timbul selama iskemia menyebabkan terganggunya produksi molekul berenergi (ATP), meskipun kemudian disusul kenaikan glikolisis. Namun tetap saja jumlah ATP merosot selama hipoksia, sebaliknya produksi laktat dan ion nitrogen meningkat dan menimbulkan asidosis metabolik. Penurunan ATP menyebabkan lumpuhnya sistem transport ion Na/K-ATP-ase, dengan akibat keluarnya ion K dan masuknya ion Ca secara pasif dari dan ke dalam sel saraf disamping itu ion Ca intrasel meningkat akibat gagalnya penyimpanan/penimbunan Ca ke dalam mitokondria dan retikulum endoplasmik akibat defisiensi ATP. Kenaikan ion Ca intrasel terjadi pada menit-menit awal iskemia dan erat kaitannya dengan kenaikan NT eksitatorik sehingga prosesnya disebut glutamat-Ca cascade.

Kenaikan kadar ion Ca bebas disitosol menyebabkan gangguan fungsi mitokondria dan mengaktifasi protein kinase, lipase dan endonuklease yang menimbulkan degradasi DNA dan kematian sel lewat nekrosis.

2.1.6.2. Kematian Sel Akibat Eksitotoksis

Iskemia menyebabkan penumpukan NT eksitatorik glutamat dan aspartat akibat kegagalan proses uptake (transport yang perlu energi) oleh neuron prasinap dan astrosit, disamping terjadinya peningkatan release NT tersebut oleh neuron prasinap dan astrosit akibat iskemia. Kenaikan release NT ini terjadi sejak 10 - 30 menit pertama terjadi iskemia fokal akut dan kembali normal ketika BF

dipulihkan selama 30 - 40 menit. Pada hari pertama stroke, kadar aspartat naik sampai dengan 65 kali, sedangkan glutamat naik 8 kali dibanding kontrol pada cairan otak.¹¹ Glutamat akan merangsang R-nya, antarlain RNMDA yang meningkatkan influks ion Ca ke dalam sel neuron dan astrosit. Kenaikan ion-ion Ca astrosit perisinap akan memicu pelepasan glio-glutamat ke celah sinap dan seterusnya NT ini akan meningkat influks ion Ca ke neuron dan kemudian menjadi circulus virtus yang akhirnya akan mematikan sel lewat proses nekrosis.

2.1.6.3. Radikal bebas²⁷

Kalsium mengaktivasi macam-macam proses yang menyebabkan pembentukan macam-macam oksigen reaktif (*ROS = reactive oxygen species*), termasuk asam arakhidonat, pembentukan nitrik oksida (NO), degradasi dari adenosin, dan kebocoran dari rantai transpor elektron (*ETC = electron transport chain*).

Kalsium mengaktivasi fosfolipase, termasuk fosfolipase A2 (PLA2), yang mendegradasi fosfolipid, melepaskan asam arakhidonik. Asam ini selanjutnya dimetabolisme oleh lipoksigenase menjadi prostaglandin dan leukotrin. Pada reaksi terakhir terbentuklah anion superoksida, semacam ROS.

Waktu iskemia, sintesis dari ATP di mitokondria sangat berkurang dan ATP dipecah menjadi ADP, AMP, dan adenosin. Kemudian didegradasi menjadi inosin, hiposantin, dan santin. Reaksi terakhir ini dikatalisasi oleh santin oksidase (*XO = xanthine oxidase*), yang dirubah dari santin dehidrogenase oleh proses yang dipengaruhi oleh kalsium. Pembentukan santin dari hiposantin memberi

anion superoksida, suatu ROS. Mitokondria merupakan sumber utama ROS pada waktu dan setelah stroke. Pada keadaan kalsium berlebihan atau bila aktivitas ETC berkurang, elektron cenderung keluar dari ETC membentuk ROS, anion superoksida. Enzim superoksida dismutase mengkatalisis pembentukan *hidrogen peroksida* (H_2O_2), yang primer dirubah menjadi air oleh proses *katalase*. Tetapi dengan adanya ion besi, seperti pada pendarahan otak, H_2O_2 dirubah menjadi *hidroksil* (OH) suatu ROS.

Nitrik oksida sintase (NOS) diaktivasi oleh mekanisme calcium dependent membentuk nitrik oksida dari arginin, suatu asam amino. *NO* bereaksi dengan superoksida untuk membentuk ROS yang relatif stabil, akan tetapi sangat reaktif dan sangat berbahaya, yaitu *peroksinitrat* yang dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas *hidroksil* (OH).

Setelah stroke, lekosit bereaksi seperti lazimnya proses inflamasi. Aktivasi ini menambah adesi dari lekosit ke endotelium, menyebabkan migrasi lekosit ke dalam parenkhim otak. Lekosit yang diaktifkan menyebabkan terbentuknya ROS dan pelepasan protease dan sitokin yang berbahaya. Suroto (2002) menggaris bawahi peran respons inflamasi yang terjadi segera setelah serangan stroke, dengan menekankan peran sitokin sebagai mediator bagi proses inflamasi.

ROS bereaksi secara menetap (*irreversible*) dengan macam-macam unsur sel seperti protein, fosfolipid ikatan ganda (*double bond phospholipid*) dan DNA nukler, menyebabkan bocornya membran, disregulasi proses sel, dan mutasi dari genom. Kerusakan sel menyebabkan menyimpangnya homeostasis ion, sinyal sel, dan *gene expression*.

2.1.6.4. Peranan Mitokondria

Mitokondria, selain memberi ATP dan pengaturan homeostasis ion kalsium, juga mengatur dua bentuk fisiologik dari kematian otak yaitu apoptosis dan nekrosis. Setelah iskemia satu gabungan dari kedua proses kematian sel terjadi melalui pelepasan dari faktor-faktor mitokondria, akhirnya mengaktifkan reaksi kaskade yang mengakibatkan kematian sel. Sewaktu aktivasi mitokondria, ion kalsium digunakan untuk mengaktifkan mtPTP (*mitochondrial permeability transition pore*) memegang peranan pada apoptosis. Selain itu, pembukaan dari mtPTP dapat menambah pelepasan ion kalsium dan pembentukan ROS melalui mitokondria yang mempunyai andil dalam toksisitas kalsium dan kerusakan ROS, dengan akibat nekrosis. Gabungan apoptosis dan nekrosis terdapat pada kematian sel akibat iskemia.

2.2. RESPON INFLAMASI PROTEIN FASE AKUT

Inflamasi merupakan mekanisme penting yang diperlukan tubuh untuk mempertahankan diri dari berbagai bahaya yang mengganggu keseimbangan dan dapat juga memperbaiki kerusakan struktur serta gangguan fungsi jaringan yang ditimbulkan bahaya tersebut. Inflamasi meliputi bermacam perubahan yang terjadi pada susunan sel dan jaringan yang akhirnya memudahkan proses fagositosis dan pembersihan zat-zat asing. Proses ini diikuti oleh proliferasi sel-sel jaringan penghubung dan perbaikan matriks intrasel yang disertai dengan normalnya kembali fungsi dan struktur jaringan. Walaupun inflamasi memiliki keuntungan sebagai proses kuratif dari sel-sel yang rusak, tetapi juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan, hal ini disebut sebagai penyakit inflamasi.^{7,28,29}

Respon inflamasi akut lokal dapat timbul tanpa keterlibatan berlebihan dari sistem imun. Bahkan sering pembebasan sitokin pada lokasi inflamasi memfasilitasi melekatnya sel sistem imun ke sel endotelial vaskuler dan terjadinya peningkatan permeabilitas endotel, penarikan monosit, sel mast, proliferasi sel otot polos, migrasi dan sintesis matriks, akumulasi lipid dan lipid teroksidasi serta proses trombosis dengan ditemukannya penarikan trombosit dan pembentukan fibrin.³⁰

Respon inflamasi lokal disertai respon sistemik yang disebut respon fase akut. Respon ini meliputi timbulnya demam, peningkatan produksi sel darah putih (leukosit) dan produksi sejumlah besar protein fase akut. Peningkatan suhu diperlukan untuk mengganggu replikasi mikro organisme dan efisiensi fungsi leukosit sebagai sel pembunuh.²⁹

Gambaran yang paling utama dari inflamasi dan kerusakan jaringan adalah peningkatan kadar *Acute Phase Protein* (APP) misalnya ***C-Reactive Protein (CRP)***, *serum amyloid – A* dan *Fibrinogen*. Protein fase akut terdiri dari 30 plasma protein yang kadarnya meningkat 25% atau lebih pada hari ke-7 yang diikuti oleh kerusakan jaringan. Peningkatan sintesis APP di hati diinduksi oleh mediator yang berasal dari proses inflamasi, yaitu sitokin yang dibebaskan oleh makrofag pada luka di endotel.^{8,29}

Peningkatan kadar APP menunjukkan mekanisme fisiologis yang penting, dimana terjadi peningkatan suplai protein pada tempat terjadinya luka, protein tersebut mengatur sifat dari inflamasi, respon imun lokal dan proses perbaikan sebagai bagian dari inflamasi. Peningkatan dan perubahan kadar APP yang berbeda, menunjukkan APP diinduksi oleh sitokin yang berbeda, perbedaan pada

ukuran molekul, volume distribusi serta kecepatan katabolisme baik pada sirkulasi maupun tempat inflamasi.²⁹

C-Reaktif Protein merupakan anggota dari protein pentraxin. Istilah CRP pertama kali dilaporkan oleh Tillet dan Francis pada tahun 1930, disebabkan senyawa ini dapat bereaksi dengan polisakarida C somatik dari *Streptococcus pneumoniae*. Kadarnya akan meningkat 100x dalam 24 – 48 jam setelah terjadi luka jaringan. Sebelas tahun kemudian MacLeod dan Avery mengenalkan istilah “fase akut” pada serum penderita infeksi akut, untuk menunjukkan sifat CRP.^{29,31}

CRP secara normal ada dalam serum manusia dalam jumlah yang kecil dengan kadar < 1 mg/l. Kushner dan Feldman menemukan adanya hepatosit, 24 – 48 jam setelah sel dirangsang oleh senyawa inflamasi. Sitokin dari IL-6 merupakan stimulator utama produksi dan sekresi CRP oleh sel hati, Sitokin dihasilkan terutama oleh monosit/makrofag, juga oleh leukosit lain atau sel endotel. Pada kultur sel hepatoma, ditemukan bahwa IL-6 adalah penginduksi utama untuk transkripsi m-RNA CRP, IL-1 sendiri tidak aktif tetapi sinergis dengan IL-6. Promoter gene CRP terdiri dari 2 *Acute Phase Response Elements* (APRE). APRE 2 mengandung *NF-IL-6 binding site* yang merupakan faktor transkripsi yang diinduksi oleh IL-6 dan diaktivasi oleh Protein Kinase C (*PKC*)-*dependent phosphorylation*. Sitokin lain, seperti IL-11, TNF- α dan *Transforming Growth Factor* (TGF- β) juga berperan dalam sintesis CRP.,^{31,32}

Penelitian laboratoris maupun klinis menunjukkan bahwa aterosklerosis bukan sekedar penyakit dengan deposisi lipid, tetapi juga merupakan suatu proses inflamasi dari mulai awal terjadi aterogenesis, sampai timbul gejala klinik yang disertai dengan koyaknya plak dan trombosis. Monosit, makrofag dan limfosit T

terdapat dalam plak aterosklerosis di dinding arteri. Lagi pula, daerah bahu plak, yaitu daerah yang paling rentan terhadap koyaknya plak, banyak terdapat sel inflamasi seperti makrofag dan monosit. Sitokin seperti Interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) yang menstimulasi produksi protein fase akut oleh hati (seperti *C-Reactive Protein*), meningkatkan kejadian vaskuler. Jadi CRP merupakan *surrogate marker* dari mediator inflamasi lain seperti IL-6 dan TNF- α , pada proses inflamasi yang terjadi pada aterosklerosis.³³

Peningkatan kadar CRP adalah non spesifik tetapi merupakan petanda respon fase akut yang sensitif terhadap senyawa infeksius, stimulus imunologik, kerusakan jaringan dan inflamasi akut lain. Peningkatan kadar CRP juga terjadi pada inflamasi kronik, meliputi penyakit autoimun (arthritis reumatoid, eritematosis lupus sistemik, dermatomyositis) dan maglinansi. Inflamasi kronik merupakan komponen yang penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis.³⁴

Pada reaksi inflamasi, kadar CRP paralel dengan respon inflamasi yang akan terus meningkat sampai 3 bulan atau lebih pada penderita yang perjalanan klinisnya buruk dan kembali turun pada kadar yang tidak terdeteksi setelah inflamasi reda selama 6 bulan.⁸

Pemeriksaan *High sensitive CRP* ini dapat mendeteksi kadar yang paling rendah sampai 1 mg/l, sehingga memungkinkan evaluasi yang lebih cermat pada inflamasi sistemik akibat lesi lokal yang terjadi. Metode ini yang dipergunakan dalam semua studi mengenai CRP sebagai faktor risiko kejadian vaskular.^{32,35}

2.3 ATEROSKLEROSIS MERUPAKAN SUATU PENYAKIT INFLAMASI

Sel endotel merupakan pembatas antara darah dan rongga ekstrasvaskuler. Pada keadaan normal, sel endotel merupakan permukaan yang tidak lengket, sehingga dapat mencegah koagulasi, adhesi sel dan kebocoran cairan rongga vaskular. Sel endotel juga berperan dalam pengaturan tonus vaskuler dan perfusi jaringan melalui penganalasan komponen vasodilator (prostasiklin, adenosin dan *endothelial cell derived relaxing factor/EDRF*) dan komponen vasokonstriksi (*endothelin*).^{7,32,35}

Pembentukan lesi aterosklerosis berkaitan dengan terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel yang merupakan hasil dari *injury* oleh faktor risiko, menyebabkan perubahan fungsi normal endotel dan akan meningkatkan perlekatan trombosit teraktivasi serta leukosit pada endotel, yang sejalan dengan peningkatan permeabilitas endotel, sehingga memungkinkan masuknya lipoprotein dan monosit ke dalam intima.^{34,36}

Injury pun dapat menginduksi endotel terhadap sifat prokoagulan dan sekresi molekul vasoaktif, sitokin dan faktor pertumbuhan. Jika respon inflamasi tidak efektif dalam menetralkan atau membersihkan senyawa tersebut, proses ini akan berlangsung terus. Selanjutnya respon inflamasi akan menstimulasi migrasi dan proliferasi sel otot polos yang kemudian bergabung dalam daerah inflamasi membentuk *lesi intermediate*. Pada inflamasi lanjutan, dapat menghasilkan peningkatan jumlah makrofag dan limfosit, baik yang bermigrasi dari daerah maupun yang berproliferasi dalam lesi. Aktivasi sel tersebut, menyebabkan pelepasan enzim hidrolitik, sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, yang akan

menginduksi kerusakan lebih lanjut dan terbentuk *focal necrosis*. Siklus dari akumulasi monosit, migrasi dan proliferasi sel otot dan pembentukan jaringan fibrous akan memperbesar dan merestrukturisasi lesi, sehingga inti lipid dan jaringan nekrotik akan ditutupi oleh lapisan fibrous, lesi ini disebut lesi tahap lanjut.³⁴

Dari proses tersebut dapat dinyatakan bahwa aterosklerosis merupakan suatu bentuk penyakit inflamasi. Adanya rekrutmen sel-sel inflamasi, seperti monosit/makrofag, limfosit T, molekul-molekul adhesi, sitokin, dan faktor-faktor pertumbuhan, yang secara terus-menerus menunjukkan bahwa aterosklerosis merupakan proses inflamasi kronik. Inflamasi kronik berperan penting pada aterosklerosis, baik pada tahap awal maupun pada perkembangannya secara progresif. Tipe lesi paling awal disebut sebagai *fatty streak* dan sudah mulai terjadi pada balita, lesi ini hanya terdiri dari monosit dan limfosit T.³⁴

2.4 MEKANISME CRP PADA PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS

Gambaran utama dari inflamasi dan kerusakan jaringan adalah terjadinya peningkatan kadar Protein Fase Akut (CRP), yang dihasilkan oleh hati dan produksinya diatur oleh sitokin (IL-1, IL-6 dan TNF- α). Sitokin dihasilkan oleh makrofag yang teraktivasi dan sel endotel. Kadar CRP dapat meningkat hingga beberapa ratus kali dalam 24-48 jam setelah suatu inflamasi akut termasuk diantaranya aterosclerosis koroner, serebral maupun arteri perifer. Selain itu, inflamasi mempengaruhi ketidakstabilan plak, koyaknya plak dan trombosis.³⁷

Beberapa hipotesis tentang mekanisme CRP yang dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, yaitu:

- CRP ditemukan pada lesi arteri. Hal ini menyebabkan adanya hipotesis yang menyatakan bahwa CRP berinteraksi dengan pembuluh darah yang rusak yang menyebabkan inflamasi dan aterosklerosis melalui aktivasi komplemen. Melalui pewarnaan, ditemukan kompleks CRP dengan komplemen terminal pada lapisan fibroelastik dan fibromuskular dari intima hingga media. Selain itu, ada penelitian yang menunjukkan ditemukannya CRP dengan LDL yang telah mengalami degradasi enzimatis (E-LDL). Ikatan CRP dengan E-LDL tersebut dapat mempertinggi aktivasi komplemen.³⁷
- CRP dapat berikatan dengan monosit yang menyebabkan ekspresi *tissue factor* pada permukaan monosit, yang menunjukkan sifat prokoagulan dari CRP. *Tissue factor* adalah inisiator utama *in vivo* dalam proses koagulasi dan kadarnya menunjukkan hubungan dengan kejadian trombosis koroner.^{33,37}
- Peningkatan kadar CRP akan disertai dengan peningkatan kadar IL-6 dan IL-1, dimana interleukin ini akan memicu keluarnya molekul adhesi (*ICAM, VCAM, E-Selectin, P-Selectin*). Molekul adhesi berperan pada adhesi dan perpindahan leukosit di dinding endotel yang merupakan tahap penting pada awal aterosklerosis. Hal ini memunculkan hipotesis bahwa kadar inflamasi rendah, terdeteksi oleh CRP menunjukkan terjadi inflamasi kronik. Beberapa peneliti prospektif menunjukkan bahwa peningkatan kadar

ICAM-1 berkaitan dengan terjadi kerusakan jaringan dan kadar berkorelasi dengan CRP.^{7,32,35}

- Ada penelitian menunjukkan bahwa sel busa ditemukan CRP tetapi tidak membentuk kompleks dengan protein komplemen terminal. Hal ini menunjukkan bahwa CRP turut serta dalam pembentukan sel busa, melalui opsonisasi partikel lemak pada dinding arteri.³¹
- Ada penelitian menunjukkan bahwa CRP ditemukan pada intima pembuluh darah. Infiltrasi monosit dalam dinding arteri merupakan awal terjadi proses aterosclerosis. Penumpukan CRP mengawali monosit pada awal lesi aterosklerotik. CRP adalah kemotatik untuk monosit. CRP berperan dalam pengambilan monosit selama proses aterosclerosis.³⁵
- Seperti telah dikemukakan sebelumnya bahwa CRP merupakan salah satu petanda inflamasi yang dapat memprediksi kejadian stroke dan gangguan pembuluh darah lainnya. Banyak pemeriksaan canggih seperti aktivasi sitokin, adhesi molekul dan fungsi imunologi (interleukin-6, ICAM-1, dan ligand CD₄₀ soluble), menunjukkan peningkatan hasil risiko vaskuler. Tetapi pemeriksaan tersebut sulit untuk dipergunakan sebagai pemeriksaan rutin di klinik karena protein yang dimaksud mempunyai waktu paruh yang sangat singkat untuk dipergunakan sebagai evaluasi. Petanda inflamasi lain seperti fibrinogen, yang terlibat dalam inflamasi dan trombotik sulit distandarisasi, sedangkan CRP dikatakan tidak dipengaruhi asupan makanan, tidak dipengaruhi variasi sikardian dan sangat stabil, dengan pengukuran yang akurat dalam bentuk plasma segar ataupun beku, tanpa membutuhkan prosedur pengumpulan yang khusus.

Ini disebabkan karena struktur pentraxin dari CRP yang stabil dan mempunyai waktu paruh plasma yang panjang yaitu 18 – 20 jam.^{7,31,35}

2.5. CRP PADA STROKE ISKEMIK

Eksresi sitokin-sitokin peradangan pada stroke iskemik. Sitokin proinflamasi seperti TNF α dan IL-1 β mengalami peningkatan ekspresi dalam beberapa jam setelah terjadi lesi iskemik.³⁸ TNF α muncul pada 3 – 6 jam setelah stroke iskemik maksimal pada 12 jam dan tetap ada sampai 5 hari, IL-1 β muncul setelah 1 – 3 jam setelah stroke iskemik maksimal pada 12 jam dan tetap ada sampai 5 hari, TNF α terekspresikan pada neuron pada pusat iskemik dan penumbra segera setelah iskemia dan setelahnya sitokin ini ditemukan juga pada makrofag pada jaringan infark.³⁶ Sitokin ini selanjutnya merangsang dikeluarkannya sitokin *pro inflammatory* lainnya seperti IL-6 dan IL-8 serta IL-4 dan IL-10 yang mungkin merupakan *negative feedback*.³⁹

2.6. HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN CRP

Hubungan antara tekanan darah dengan inflamasi dilaporkan oleh Chae dkk, yang ingin melihat peran hipertensi sebagai faktor risiko PJK melalui efek proinflamasi. Penelitian potong lintang ini melibatkan 508 pria dewasa sehat, yang melihat hubungan antara tekanan darah dan 2 petanda inflamasi yaitu ICAM dan IL-6. Pada analisis dengan melalui kontrol terhadap usia dan faktor risiko jantung lain, tekanan darah sistolik dan tekanan nadi berhubungan secara bermakna dengan kadar ICAM-I, sedang tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan nadi dan tekanan arteri rata-rata mempunyai hubungan yang

sama kuat dengan kadar interleukin-6. Data ini menunjukkan peningkatan tekanan darah mungkin merupakan stimulus inflamasi dan hal ini kemungkinan merupakan mekanisme yang mendasari peran hipertensi sebagai faktor risiko aterosklerosis.⁴⁰

Abramson dkk (2000), melihat hubungan tekanan nadi dan CRP pada pria dewasa sehat di Amerika Serikat. Pada penelitian potong lintang yang melibatkan 9867 orang sehat berusia 17 tahun ke atas ini didapatkan, peningkatan tekanan nadi berhubungan dengan peningkatan kadar CRP, independen terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik.⁴¹

2.7. HUBUNGAN DIABETES MELITUS DENGAN KADAR CRP

Menurut Ross aterosklerosis adalah penyakit inflamasi dan sebagai pemicu proses aterosklerosis adalah disfungsi endotel dengan penyebab apapun misalnya diabetes melitus ataupun dislipidemia. Pada DM dibuktikan hiperglikemia menyebabkan disfungsi endotel. Pada diabetes melitus adanya faktor-faktor pada sirkulasi seperti peningkatan *free fatty acid*, *lipoprotein*, serta turunan dari glukosa dan oksidasi sering kali terjadi. Semua hal tersebut dapat mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel dan bertambah buruknya disfungsi endotel akibat hiperglikemia.³⁴

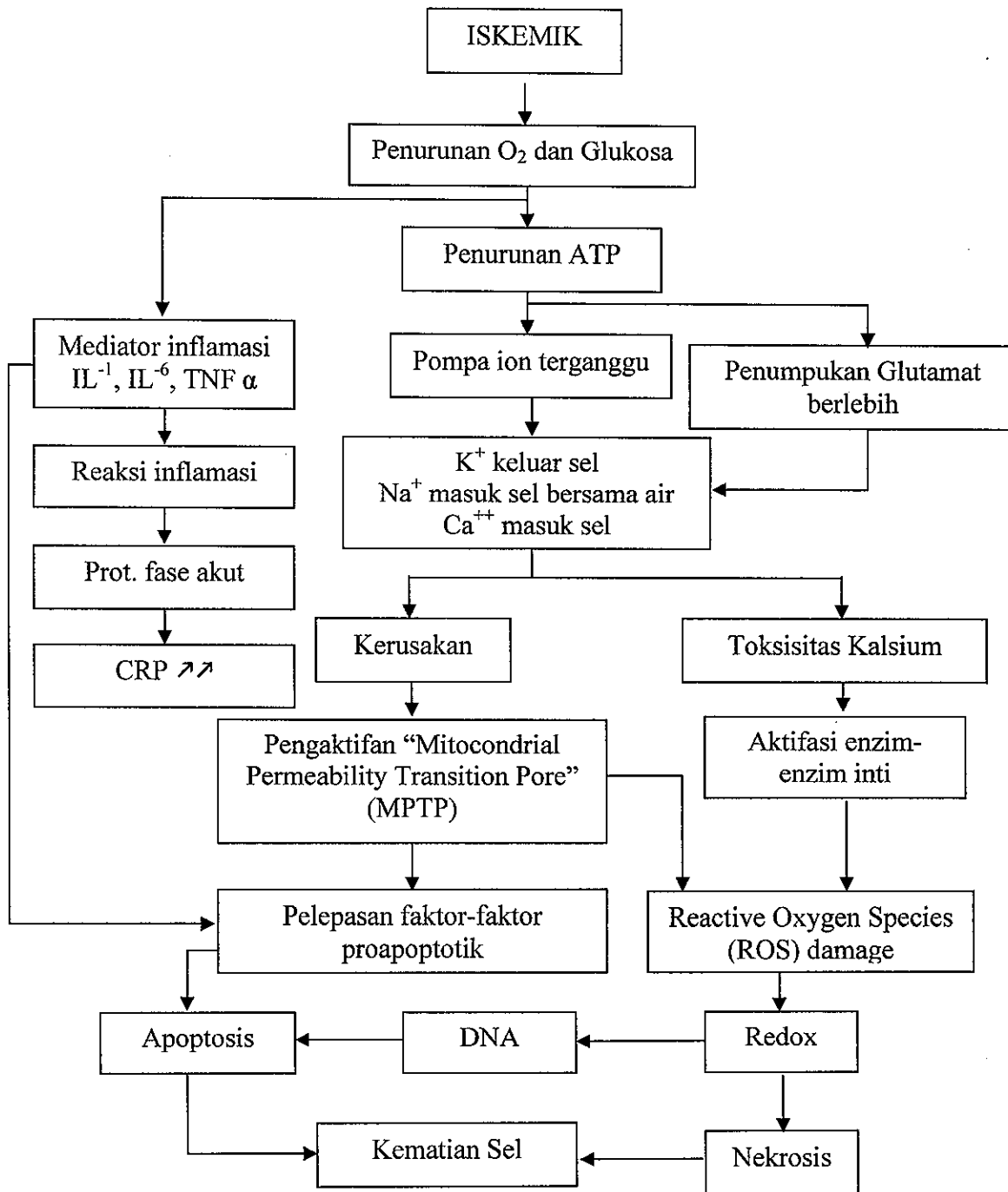
CRP merupakan salah satu petanda proses inflamasi sistemik fase akut. Protein ini disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap sitokin. Dimana dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP memberikan informasi terdapatnya suatu proses inflamasi.⁴² DM (tipe 2) merupakan penyakit

inflamasi kronik, disamping resistensi insulin.⁴³⁻⁴⁵ DM tipe 2 terkait dengan peningkatan kadar CRP, serum *amyloid P component* (APC) dan asam sialat.⁴⁶ Kadar CRP > 4,18 mg/L dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 hingga lebih dari 3 kali, selain indeks massa tubuh (IMT), kadar insulin, trigliserida (Tg) dan glukosa puasa.⁴⁷ Hal ini hampir sama dengan penelitian epidemiologi secara kohort oleh MONICA (*Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease*) yang melibatkan 2.052 orang laki-laki non diabetes berusia antara 45 sampai 74 tahun, yang diikuti selama 7,2 tahun. Dalam penelitian ini didapatkan 101 orang yang menderita diabetes, dimana laki-laki dengan kadar CRP $\geq 2,91$ mg/L memiliki kemungkinan menjadi diabetes 2,7 kali dibandingkan yang kadar CRP-nya $\leq 0,67$ mg/L.⁴⁸ Dan penelitian Erkan Çoban dan Ramazan Sarı (2003) yang menyimpulkan bahwa: pada penderita DM tipe 2 menunjukkan kenaikan kadar hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*) yang signifikan dibandingkan penderita dengan gangguan toleransi glukosa (*impaired glucose tolerance*= IFG) ($p < 0,05$), penderita dengan IFG memiliki kadar hs-CRP lebih tinggi dibandingkan kontrol (normal) ($p < 0,05$), dan kadar hs-CRP berhubungan dengan kadar glukosa penderita DM tipe 2 maupun IFG ($p < 0,05$).⁴⁹ Berbeda halnya dengan penelitian terhadap sekitar 1300 orang suku Indian Pima yang menunjukkan, bahwa pada subyek dengan kadar glukosa darah normal, peningkatan kadar CRP bukan merupakan faktor risiko DM tipe 2.⁵⁰

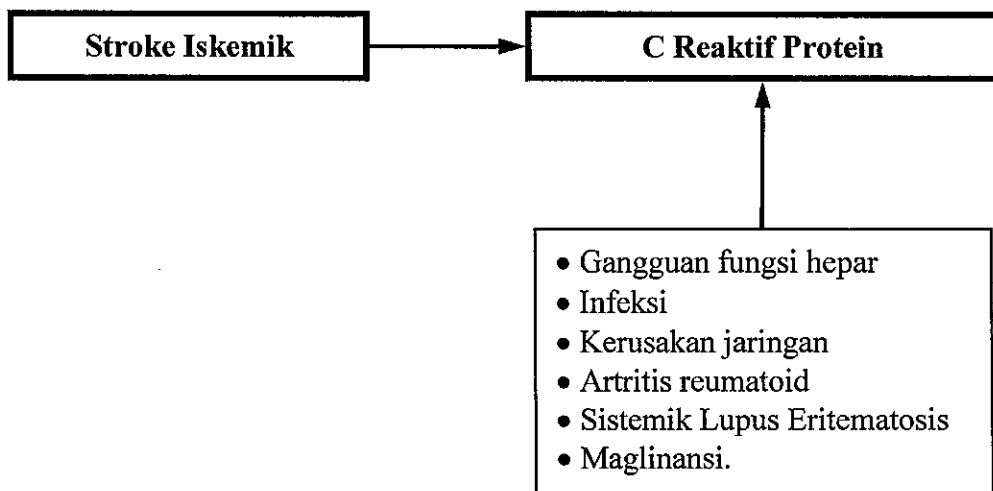
2.8. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan pemeriksaan defisit neurologis pada pasien stroke, mempunyai sifat kuantitatif (skor 0 – 42), dan meliputi pemeriksaan : derajat kesadaran, gerakan mata konyugat horisontal, lapangan pandang, paresis wajah, kekuatan motorik, ataxia, sensorik, bahasa, disartria dan neglek. (selengkapnya lihat lampiran 1 dan batasan operasional).^{51,52} Untuk penggolongan secara klinis dapat digolongkan dengan batasan nilai > 25 sangat berat, nilai 16 sampai 25 berat, nilai 5 sampai 15 sedang dan nilai kurang dari 5 ringan.^{52,53}

2.9. KERANGKA TEORI



2.10. KERANGKA KONSEP



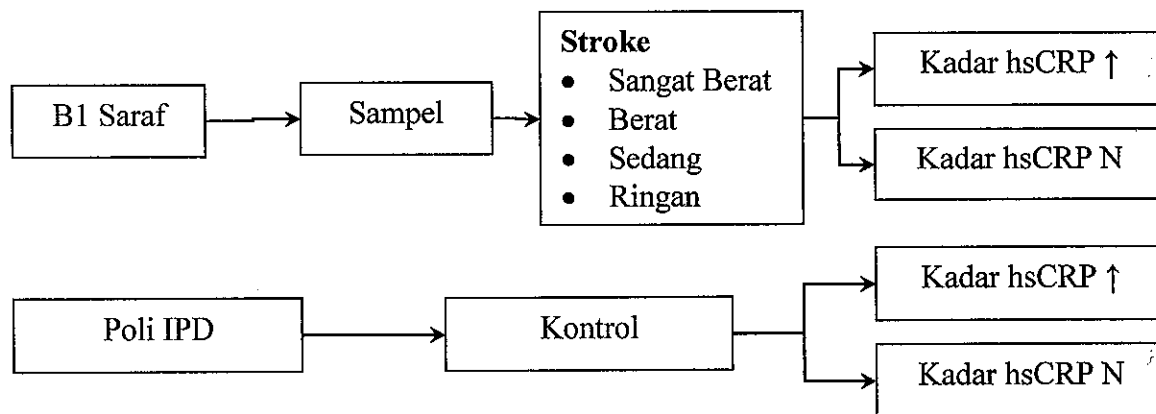
2.11. HIPOTESIS

Pada stroke iskemik akut terdapat peningkatan kadar CRP yang berhubungan dengan penyakitnya

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *case control* dengan data primer yang didapat dari semua penderita stroke iskemik fase akut yang memenuhi kriteria inklusi, kontrol diambil dari pasien poliklinik hipertensi dan diabetes rawat jalan RSDK dengan matching hipertensi dan DM.



3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RS Dr. Kariadi Semarang, pada bulan Oktober 2004 s/d Maret 2005.

3.3. POPULASI PENELITIAN

Penderita stroke yang dirawat di Irna B1 Saraf RS Dr. Kariadi Semarang yang telah didiagnosis (secara klinis dan CT-Scan) menderita stroke iskemik. Kontrol adalah pasien rawat jalan poliklinik ilmu penyakit dalam.

3.4. SAMPEL

Sampel diambil dari populasi pasien Rawat Inap BI Saraf Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kontrol adalah pasien rawat jalan poliklinik ilmu penyakit dalam dengan kriteria matching hipertensi dan DM sesuai dengan sampel penelitian..

3.4.1. Kriteria inklusi

3.4.1.1 Sampel

- Penderita stroke iskemik fase akut pertama yang dibuktikan dengan pemeriksaan klinis dan CT Scan.
- Onset 24 -72 jam
- Bersedia ikut dalam penelitian

3.4.1.2 Kontrol

- pasien rawat jalan poliklinik ilmu penyakit dalam dengan hipertensi dan DM.
- Bersedia ikut dalam penelitian

3.4.2. Kriteria eksklusi sampel dan kontrol

- *Transient Ischemic Attacks*
- *Stroke Like Syndrome* (tumor berdarah, subdural hematoma)
- Riwayat demam sebelumnya
- Ditemukan fokus infeksi
- Penyakit artritis rematoid, eritematosus lupus sistemik
- Tidak bersedia ikut dalam penelitian
- Terdapat kelainan EKG berupa Iskemik
- Didapatkan tanda-tanda UTI pada urine rutin

3.4.3. Besar sampel

Besar sampel ditentukan dengan penggunaan rumus:⁵⁴

$$n1 = n2 = 2 \left[\frac{Z\alpha \times S}{d} \right]^2$$

n1 = Sampel

n2 = kontrol

Z α = kepercayaan 95% = 1,96

S = Simpang baku = 2

d = Tingkat ketepatan absolut = 1

Besar sampel = 31 pasien

3.5. CARA KERJA

Pasien stroke iskemik akut yang sesuai kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian ini. Dilakukan pencatatan, anamnesis, pemeriksaan klinis umum dan neurologis serta neuroimejing. Setelah itu diambil darah vena untuk pemeriksaan kadar C-Reaktif Protein saat pasien masuk rumah sakit. Dicatat waktu antara pengambilan darah dan onset stroke iskemik. Pemeriksaan *high sensitivity CRP* digunakan teknik *Chemiluminescent* dengan reagen *DPC/Immulate* dengan menggunakan alat immulite 2000, sensitivitas analisis 0,1 mg/l di laboratorium Prodia semarang. Dilakukan pemeriksaan penunjang lain seperti laboratorium darah dan urin, foto thorak, EKG, serta CT-Scan. Setelah dilakukan CT Scan dilakukan penentuan defisit neurologis dengan NIHSS.

3.6. IDENTIFIKASI VARIABEL

- variabel bebas : kadar C-Reaktif Protein sensitivitas tinggi.
- Variabel tergantung : stroke iskemik.

3.7. PENGOLAHAN DATA

Pengumpulan data dilakukan secara manual dengan menggunakan formulir penelitian yang telah disediakan, hasil disajikan dalam bentuk grafik maupun tabular. Penyajian dan analisis dilakukan dengan komputer menggunakan program SPSS for Windows menggunakan analisa statistik yang sesuai.

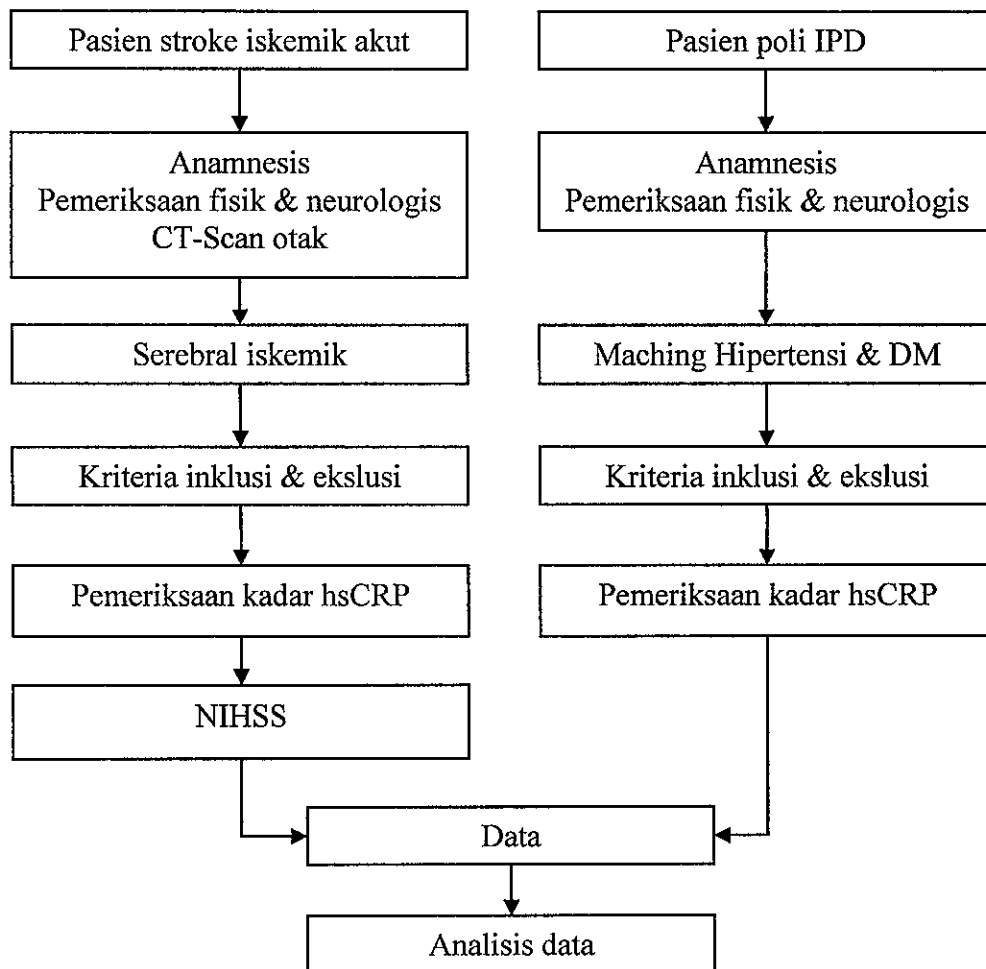
3.8. BATASAN OPERASIONAL

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Kategori
1.	Stroke	Gangguan fungsi neurologis akibat gangguan pembuluh darah otak, timbulnya secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam), berlangsung lebih dari 24 jam atau kemudian meninggal	CT Scan	Ya, tidak
2.	Stroke iskemik	Serangan stroke akibat penyumbatan pembuluh darah, diagnosis ditegakkan berdasarkan klinis dan pemeriksaan CT Scan otak didapatkan area hipoden	CT Scan	Ya, tidak
3	Transient ischemic attacks	Riwayat serangan yang ditandai timbulnya defisit neurologis fokal mendadak dan berlangsung kurang dari 24 jam.	Anamnesis, Pemeriksaan klinis	Ya, tidak
4.	Pasien infeksi	Seorang yang menderita infeksi sebelum onset kejadian stroke atau klinis demam & urinalisa	Anamnesis, urinalisa	Ya, tidak
5	Pasien hipertensi	Seorang yang dalam hidupnya sampai penderita pernah dinyatakan mempunyai tekanan darah sistolik diatas 140 mmHg dan diastolik diatas 90 mmHg, dan atau dari konfirmasi pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda hipertensi atau kelainan jantung hipertensi dan atau pada pemeriksaan didapatkan tanda retinopati hipertensi	Tensi meter, stetoskop	Ya, tidak
6.	Pasien Diabetes Mellitus	didiagnosis berdasarkan riwayat pasien pernah/sedang menerima obat anti diabetik atau kadar gula puasa lebih dari 126 mg/dl atau 2 jam post prandial lebih dari 200 mg/dl dan atau pada pemeriksaan didapatkan tanda retinopati diabetika	Laboratorium	Ya, tidak
7.	Pasien Penyakit jantung	didiagnosis berdasarkan pemeriksaan jasmani dan EKG dengan gambaran iskemik	EKG	Ya, tidak
8.	Kadar CRP	Pasien stroke iskemik akut diambil darah vena untuk pemeriksaan kadar C-Reaktif. Pemeriksaan <i>high sensitivity CRP</i> digunakan teknik <i>Chemiluminescent</i> dengan reagen <i>DPC/Immulate</i> dengan menggunakan alat <i>immulate 2000</i> , sensitivitas analisis 0,1 mg/l di laboratorium Prodia semarang	Laboratorium	Data interval

9.	NIHSS	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat defisit neurologis terdiri dari 13 item (lihat lampiran) hasil penilaian antara 0 – 42	Kuesener	Data interval
10.	Derajat kesadaran	Penilaian umum reaksi pasien terhadap stimulus pemeriksa saat pertama kali diperiksa. 0=sadar penuh, 1=somnolen, 2=stupor,3=koma	Kuesener	0, 1, 2, 3
11.	Menjawab pertanyaan	Menjawab dua pertanyaan. 0=menjawab benar kedua pertanyaan, 1= menjawab benar satu pertanyaan, 2=kedua jawaban salah	Kuesener	0, 1, 2
12.	Mengikuti perintah	Melakukan dua perintah. 0=melaksanakan dengan benar kedua perintah, 1= melaksanakan dengan benar satu perintah, 2=kedua perintah salah	Kuesener	0, 1, 2
13.	Gerakan mata konyugat horisontal	Kemampuan mata bergerak secara horisontal saat istirahat dan pada saat bergerak, pasien disuruh melirik ke kiri atau kanan, 0=normal, 1=gerakan abnormal hanya pada satu mata, 2=deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata	Kuesener	0, 1, 2
14.	Lapangan pandang pada tes konfrontasi	Luas lapangan pandang, menghitung jari pada semua kuadran tiap mata ditest tersendiri, 0=tidak ada gangguan, 1=hemianopsi parsial, 2=hemianopsia total, 3=hemianopsia bilateral termasuk buta kortikal	Kuesener	0, 1, 2, 3
15.	Paresis wajah	Pasien diperiksa dengan melihat wajah pasien dan tidak adanya gerakan muka spontan, pergerakan wajah yang dievaluasi adalah gerakan volunter dengan menyuruh meringis atau tersenyum untuk menggerakkan garis nasolabial pada pasien dengan penurunan kesadaran dilakukan respon nyeri, 0=normal, 1=paresis ringan, 2=paresis parsial, 3=paresis total	Kuesener	0, 1, 2, 3
16.	Motorik lengan	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 90 ⁰ (duduk) 45 ⁰ (berbaring) selama 10 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua lengannya selama 10 detik, 1=lengan menyimpang kebawah sebelum 10 detik, 2=lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada gerakan, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
17.	Motorik tungkai	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 30 ⁰ (berbaring) selama 5 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua tungkainya selama 5 detik, 1=tungkai menyimpang kebawah sebelum 5 detik, 2=tungkai terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada gerakan, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
18.	Ataksia anggota badan	Dilakukan pemeriksaan telunjuk hidung dan tumit lutut, 0=dapat melakukan secara benar, 1=dapat melaksanakan satu dari dua dengan baik, 2=pasien tidak dapat melaksanakan keduanya dengan baik gerakan tidak akurat atau canggung atau buruk, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 9

19.	Sensorik	Pemeriksaan tusukan jarum pada bagian proksimal keempat anggota gerak dan mengamati reaksi yang dirasakan, 0=tidak didapatkan defisit sensoris, 1=kehilangan sebagian, 2=defisit berat	Kuesener	0, 1, 2
20.	Bahasa terbaik	Mengidentifikasi benda dan membaca kalimat, 0=tidak ada afasia, 1=afasia ringan – sedang, 2=afasia berat, 3=diam saja	Kuesener	0, 1, 2, 3
21.	Disartria	Membaca dan mengucapkan kata-kata yang ada pada lembaran, 0=artikulasi normal, 1=disartria ringan – sedang, 2=disartria berat, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 9
22.	Neglect/tidak ada atensi	Diberikan rangsangan sensori dan visual yang kontinyu dari satu sisi, 0=tidak ada, 1=parsial, 2=total	Kuesener	0, 1, 2

3.9. ALUR PENELITIAN



BAB IV HASIL

4.1. GAMBARAN UMUM

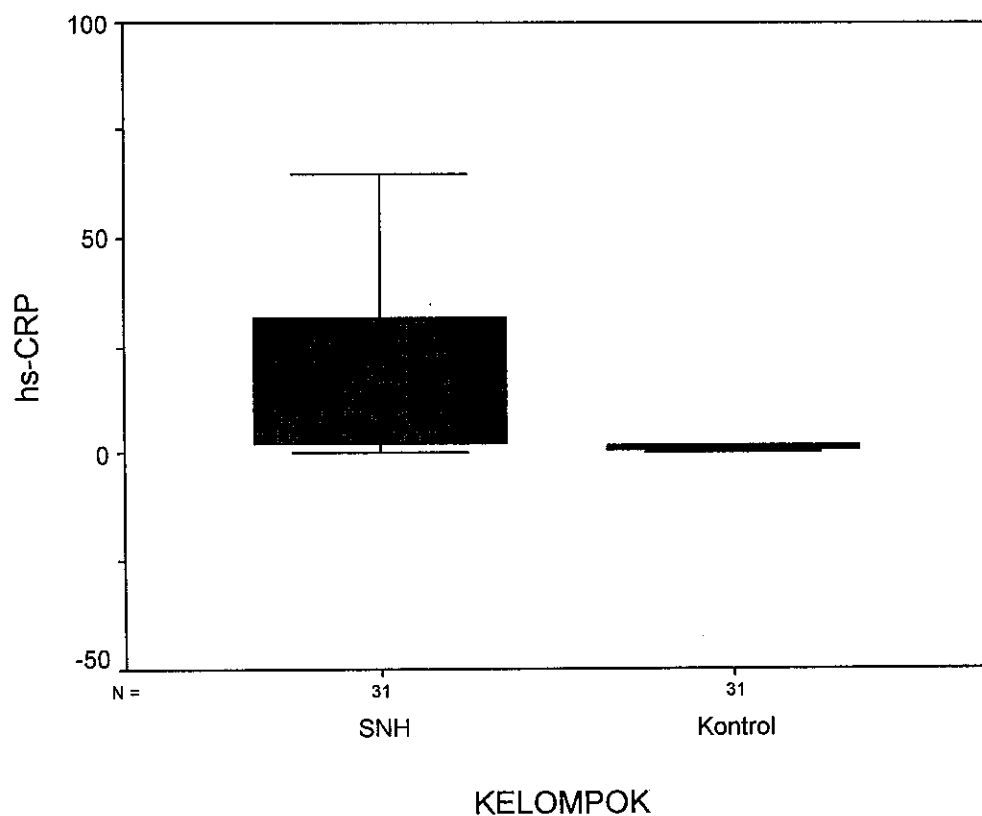
Dalam kurun waktu 8 Bulan (1 Jan 2005 – 1 Agustus 2005) di Bangsal IRNA B 1 Saraf telah dirawat 31 pasien dengan diagnosis klinis stroke iskemik akut yang sesuai dengan kriteria penelitian. Terdiri dari 19 laki-laki (61,3 %) dan 12 wanita (38,7 %). Sesuai dengan metode penelitian case control, kontrol penelitian sejumlah 31 pasien diambil dari pasien kontrol poliklinik Ilmu Penyakit Dalam Terdiri dari 15 laki-laki (48,4 %) dan 16 wanita (51,6 %). Dilakukan juga matching faktor risiko hipertensi dan DM antara pasien dan kontrol, didapatkan 9 orang (29,0 %) dengan hipertensi, 10 orang (32,3%) dengan DM, 5 orang (16,1%) dengan hipertensi & DM serta 7 orang (22,6%) tanpa hipertensi ataupun DM.

Tabel 4.1. Karakteristik umum kelompok Pasien Stroke iskemik dan kelompok kontrol

	Pasien		Kontrol	
	Rerata	SD	Rerata	SD
Kadar hs-CRP	38,81	69,673	1,44	1,416
Umur (Tahun)	60,5	10,81	60,0	8,05
Sistolik (mmHg)	157,6	22,25	138,1	22,24
Diastolik (mmHg)	97,1	16,16	88,39	14,63
Haemoglobin (gr%)	13,35	1,372	13,20	1,240
Hematokrit (%)	39,77	4,151	39,21	3,635
Leukosit (/mm ³)	8.632,3	2.374,01	7.203,2	878,06
Gula Darah Puasa (mg/dl)	147,8	76,84	112,0	29,47
Gula Darah 2 Jam (mg/dl)	204,2	91,65	156,6	44,54
Kolesterol total (mg/dl)	215,6	59,01	192,1	33,37
HDL (mg/dl)	41,5	13,03	44,1	12,13
LDL (mg/dl)	133,7	32,74	122,3	21,44
Trigliserid (mg/dl)	181,9	84,73	148,6	57,34

4.2. HUBUNGAN KADAR HS-CRP DENGAN STROKE ISKEMIK AKUT

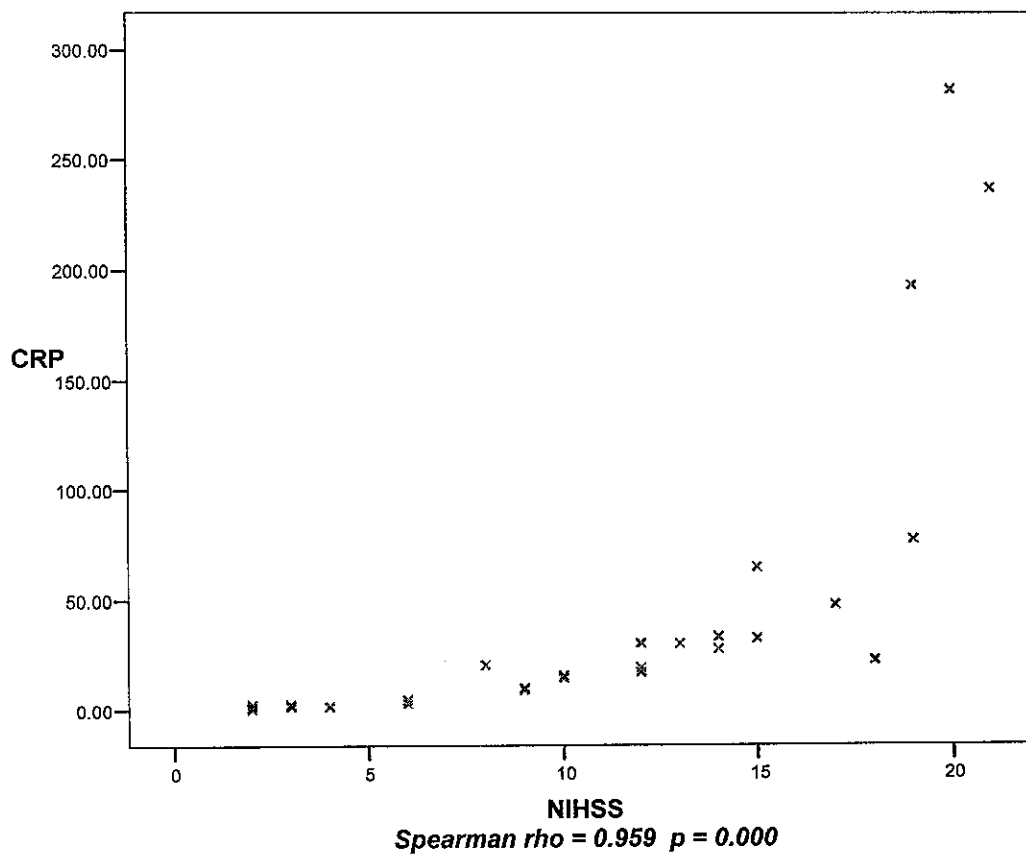
Hasil uji beda rerata (t-test) antara kadar hs-CRP pada pasien 38,81 (69,673) dan kontrol 1,44 (1,416) didapatkan hasil berbeda sangat signifikan dengan $p = 0,006$. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kadar hs-CRP pada pasien dan kontrol



Gambar Boxplot hs-CRP dengan kelompok kontrol

4.3. HUBUNGAN KADAR HS-CRP DENGAN SKOR NIHSS

Hubungan antara kadar hs-CRP dengan skor NIHSS pada pasien terlihat hubungan yang signifikan $p = 0,000$ pada gambar 4.2. dengan koefisien korelasi = 0,959 (Spearman's rho)



Gambar 4.2. : Grafik scatterplot hubungan kadar hs-CRP pasien stroke dengan skor NIHSS

BAB V PEMBAHASAN

5.1. GAMBARAN UMUM

Beberapa nilai rerata faktor risiko stroke pada pasien yang diteliti didapatkan lebih tinggi dari nilai normal (berisiko), hal ini menunjukkan bahwa karakteristik pasien pada penelitian ini pada umumnya mempunyai faktor risiko seperti pada umumnya pasien stroke iskemik.

Tekanan darah, jumlah leukosit dan kadar gula darah, didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien dengan kontrol hal ini sesuai dengan respon fisiologis pada seseorang yang mengalami stroke. Tekanan darah yang naik merupakan usaha dari tubuh untuk tetap mempertahankan perfusi otak yang terganggu.²⁵ Jumlah leukosit yang meningkat pada pasien stroke merupakan suatu respon inflamasi lokal terhadap adanya stroke.²⁹ Kadar gula darah pasien stroke meningkat merupakan suatu reaktif hiperglikemi yang dialaminya.^{1,2,21,23}

Tidak didupatkannya perbedaan yang bermakna faktor risiko stroke antara pasien dan kontrol ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa faktor risiko stroke antara pasien dan kontrol sama, sehingga hasil hs-CRP yang didapatkan pada pasien dan kontrol mempunyai paparan yang sama terhadap faktor risiko dan apabila didapatkan hasil yang berbeda hanyalah semata-mata disebabkan karena stroke yang dialaminya.

5.2. HUBUNGAN KADAR HS-CRP DENGAN STROKE ISKEMIK AKUT

Adanya perbedaan yang bermakna antara kadar hs-CRP pasien stroke iskemik dibandingkan dengan kadar hs-CRP kontrol, menunjukkan bahwa pada pasien stroke iskemik terjadinya peningkatan kadar hs-CRP hal ini disebabkan oleh stroke iskemik yang dialaminya.^{36,38,39}

Peningkatan kadar hs-CRP pada pasien stroke iskemik ini terjadi karena adanya reaksi inflamasi yang diawali dengan munculnya sitokin proinflamatory yang selanjutnya menyebabkan diproduksinya protein fase akut yang termasuk didalamnya adalah CRP. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.³⁴

5.3. HUBUNGAN KADAR HS-CRP DENGAN SKOR NIHSS

Pasien stroke yang mempunyai kadar CRP tinggi cenderung untuk mempunyai skor NIHSS yang tinggi pula hal ini terlihat pada gambaran ploter yang didapatkan pada gambar 4.2. Kecenderungan ini bisa dimengerti bahwa kadar CRP yang tinggi dapat diasosiasikan dengan semakin luasnya lesi yang akan menghasilkan lebih banyak sitokin proinflamatory yang selanjutnya menyebabkan diproduksinya CRP, sejalan dengan keadaan itu semakin besar lesi yang diderita semakin berat gambaran klinis yang dihasilkan.^{7,32,35,52}

BAB VI SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

- Terdapat kenaikan kadar CRP yang bermakna pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan dengan kontrol.
- Semakin tinggi kadar CRP pada pasien stroke iskemik akut semakin buruk pula keluaran fungsionalnya.

6.2. Saran

- Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk lebih mengetahui kemungkinan pendayagunaan kadar CRP sebagai alat diagnostik maupun prognostik pada pasien stroke iskemik

DAFTAR PUSTAKA

1. Lumbantobing SM. Neurogeriatri Stroke. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2001: 93 – 127.
2. Ranakusuma TAS. Tatalaksana Hipertensi pada Stroke. *Neurona*. 1999; 16: 3: 25 - 32 .
3. Misbach J, Ali W. Pattern of Hospitalized Acute Ischemic Stroke in 28 Hospitals in Indonesia. *Neurona*. 2000; 17; 3: 39 – 44.
4. Medical Record 1999 – 2002. Bagian Neurologi FKUI/RSUPNKM Jakarta.
5. Bonita R. Epidemiology of Stroke. *Lancet*. 1992; 339: 342 – 44.
6. WHO MONICA Project. Stroke Incidence and Mortality Correlated to Stroke Risk Faktors in the WHO MONICA Project. *Stroke*. 1997; 28: 1367 b – 174.
7. Patel VB, Robbins MA, Topol Ej. C-Reactive Protein: A “golden marker” for Inflammation and Coronary Artery Disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001; 68: 521.
8. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistant Inflammatory Response in Stroke Survivors. *Neurology*. 1998; 50: 1722 – 8.
9. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Sequire IB, Lees KR. C-Reactive Protein nd Outcome After Ischemics Stroke. *Stroke*. 1999; 30: 981- 5.
10. Ford ES, Giles WH. Serum C-Reactive Protein and Self-Reported Stroke Finding From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1052 – 6.
11. Gussekloo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RG. C-Reactive Protein is a Strong but Nonspecific Risk Factor of Fatal Stroke in Eldery Persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1047 –51.
12. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor. *Stroke*. 2001; 32: 917 – 24.
13. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic Influenceof Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in ischemics Stroke. *Stroke*. 2001; 32: 133 – 8.
14. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Hayes MK, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2001; 32: 2575 – 9.

15. Jensen R. The New Marker of Cardiovascular Risk. *Clinical Hemostasis Review*. 2000; 14: 1.
16. Hennekens CH, Ridker PM., Buring J, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease In Women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
17. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in the MRFIT nested Case-Control Study. *Am J.Epidemiol*. 1996; 144: 537-47.
18. Ridker PM, Cushman M, Stamfer M, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-Reactive Protein and risk of developing peripheral Vascular disease. *Circulation*. 1998; 97 : 425-8.
19. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of Four Automated High-sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. *Clinical Chemistry*. 2000;46:4:461-8.
20. Kelompok studi serebrovaskular dan Neurogeriatri. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. PERDOSI, 2000
21. Lumbantobing SM. Stroke bencana peredaran di otak. Jakarta Balai Penerbit FKUI, 1994; 7-27.
22. Misbach J. blood Pressure Control And Scondary Stoke Prevention. Symposium Up Date on Stroke Management, Jakarta, 2001.
23. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principals of Neurology. 6th ed. New York MCGraw-Hill. 1997 : 774-873.
24. Wei CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Grosset DG, Lees KR. Poor Accuracy of Stroke Scoring System for Defferensial Clinical Diagnosis of Intracranial Haemorrhage and Infartion. *Lancet*. 1994: 344: 999 – 1002.
25. Ahmed SH, HU CJ, Paczynski R, Hsu DY. Pathophysiology of Ischemic injury. In : Fisher M (ed). *Stroke Therapy*. 2nd ed. Butterworth-Heinemann. 2001: 25 – 57.
26. Yusuf AA. Aspek biomolekuler dari iskemik otak akut. Proceeding in Pendidikan kedokteran berkelanjutan 2004, Surabaya, 2004: 9 -10.
27. Kustiowati E. Trombosis di bidang neurologi : stroke iskemik. Semarang, 2004 : 12-3.

28. Kushner I. C-Reactive Protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001; 68: 535-7.
29. Baratawijaya KD. *Imunologi Dasar*. Ed. 5th Jakarta Balai Penerbit FKUI.; 2002 : 314 – 87.
30. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and Atherogenesis Binding of CRP to Degraded, Nonoxidized LDL, enhances Complement Activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;2348-54.
31. Whincher J. The Acute Phase Response and C-Reactive Protein. Serum Protein in Clinical Medicine, Vol I.1996. 7.00.1-7.005 and 7.01.1-7.01.5.
32. Yeh ETH, Willerson JT. Coming of Age of C-Reactive Protein Using Inflammation Markers in Cardiology. *Circulation*. 2003;107:370-2.
33. Pasceri V, Willerson JT, Yeh Edward T.H. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation*. 2000;102:2165-8.
34. Ross R. Atherosclerosis- An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
35. Pearson TA, Mensah GA, Alexander W, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;107:499.
36. Feierstein GZ, Peters EE, Wang X. Inflammation and stroke : Benefits or harm. In: Chan PH, editor. *Cerebrovascular disease*. Cambridge: Cambridge University press 2002; 213-25.
37. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-Reactive Protein to risk of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1121-7.
38. Winter RJ, Fischer J, Bholasingh R, Straalen JP, Jong T, Tijssen JGP, et al. C-reactive Protein and Cardiac Troponin T in Risk Stratification: Differences in Optimal Timing of Tests Early after the Onset of Chest Pain. *Clinical Chemistry*. 2000;46: 1597-1603
39. Clark W. Reperfusion injury in stroke. Availabel from: URL: <http://www.emedicine.com/neuro/topic602.htm> (13\1\2002)
40. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood Pressure and Inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38:399

41. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association Between Pulse Pressure and C-Reactive Protein among Apparently Healthy US Adults. *Hypertension* 2002;39:197-202
42. Ridker PM. Inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular risk: an epidemiologic view. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10: 9-12.
43. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 455-61.
44. Festa A, Agostino Jr RD, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102: 42-7.
45. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 1649-52.
46. Pickup JC, Roberts GA, Kehely AM, Pasapula C, Chusney GD, Mather HM. Higher serum sialic acid in women than in men with NIDDM: possible relevance to increased cardiovascular risk in NIDDM women. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1496.
47. D.J. Freeman, J. Norrie, M.J. Caslake, A. Gaw, I. Ford, G.D. Lowe, D.S. O'Reilly, C.J. Packard, N. Satta, C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1596-600.
48. Thorand B, Löwel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Arch Intern Med*. 2003;163:93-9.
49. Çoban E, Sari R. The Levels of Serum High Sensitivity C-reactive Protein in Subjects with Impaired Fasting Glucose. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. (2003) 4 : 165-8.
50. Wolford JK, et al. A C-reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2003; 78 : 136-44.
51. Adam H., Davis P., Torner J., et al. NIH Stroke Scale Definitions. Available from URL: <http://www.vh.org/Providers/ClinGuide/Stroke/Scaledef.html>

52. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. New Tool Allows Early Prediction of Patient's Stroke Outcome Available from URL;: http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/index.htm
53. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *The Lancet* 2001;357:2095-99
54. Madiyono B, Moeslichan Mz S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. edisi 2. Jakarta. CV Sagung seto 2002;268.