

**KADAR PLASMINOGEN AKTIVATOR INHIBITOR-1 SEBAGAI
PREDIKTOR OUTCOME STATUS NEUROLOGIS PADA STROKE
ISKEMIK AKUT**

(Plasminogen activator inhibitor-1 level as predictor neurologic outcome in acute
ischemic stroke)



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang ilmu penyakit saraf**

**Hygea Talita Patrisia
G4A003039**

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER
ILMU BIOMEDIK
DAN
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SYARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : **Kadar Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 sebagai prediktor outcome status neurologis pada stroke iskemik akut**

Ruang Lingkup : Ilmu Penyakit Syaraf

Pelaksana Penelitian : dr. Hygea Talita Patrisia

NIM : G4A003039

Pembimbing : dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K)
dr. Suyono ,Sp.PD(K)

Maret, 2009

Telah dipertahankan di depan tim penguji pada tanggal 10 Maret 2009 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui komisi pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Endang Kustiowati,Sp.S(K)
NIP. 140 161 147

dr. Suyono,Sp.PD(K)
NIP. 140 221 586

Mengetahui,

**Ketua Program Studi PPDS I
Ilmu penyakit saraf FK UNDIP**

**Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP**

dr. Endang Kustiowati,Sp.S(K)
NIP. 140 161 147

Dr. dr. Winarto, Sp.MK,Sp.M
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang , Maret 2009

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

N a m a : dr. Hygea Talita Patrisia
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A003039
Tempat/ Tanggal Lahir : Palangkaraya / 1 Sep 1973
A g a m a : Kristen
Jenis kelamin : Perempuan
A l a m a t : Jl. Lemponsari Timur II / 49, Semarang

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Percobaan-KALTENG : Lulus tahun 1985
2. SMPN II-KALTENG : Lulus tahun 1988
3. SMAN 3-KALTENG : Lulus tahun 1991
4. Dokter FK UNIV Kristen Maranatha-Bandung : Lulus tahun 2002
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK, UNDIP : 2004- Sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

-

D. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Suami : dr. Rully.P.Adhie, SpOG, Msi.Med.
2. Nama Orang tua
 - a. Nama Ayah : drg. Tukik.B.Toemon,SKM
 - b. Nama Ibu : Wasia Sandy

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke Tuhan Yesus atas limpahan berkat dan anugerahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan laporan berjudul "**Kadar Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 sebagai prediktor outcome Status Neurologis Pada Stroke Iskemik Akut**" dapat terselesaikan, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Namun karena bimbingan guru-guru penulis dan dorongan keluarga dan teman maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya pada kesempatan ini penulis menghaturkan terimakasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof DR. dr. Susilo Wibowo, Sp.And selaku Rektor Universitas Diponegoro saat ini dan Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc, selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan (periode 2003-2006) beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
2. dr. Soejoto, PAK, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof.Dr. Kabulahman, SpKK(K) selaku Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

3. dr.Budi Riyanto SpPD-KTI, Msc selaku Direktur RSUP Dr.Kariadi saat ini dan dr. H. Gatot Subroto, M.Kes,MMR selaku direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan, serta Dr. dr. Winarto, Sp.MK,Sp.M beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. dr. Dodik Tugasworo, SpS (K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RS Dr Kariadi Semarang saat ini, dr.H.M.Naharuddin Jenie Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RS Dr Kariadi Semarang periode tahun 2006-2008 dan Prof DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) (Alm.) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang periode tahun 2004-2006 dan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Kesehatan Saraf FK UNDIP Semarang dan telah memberikan bimbingan, bantuan, masukan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini
5. dr Aris Catur Bintoro, SpS selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf, dan dr.Endang Kustiowati, Sp.S(K).Msi.Med selaku Pembimbing utama dalam penelitian ini atas segala kesabaran, dukungan, ketulusan dan kebesaran hati dalam

memberikan bimbingan dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Dan juga kesempatan mengikuti PPDS I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

6. dr. Suyono, SpPD (K) sebagai pembimbing kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih dan atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
7. dr. Retnaningsih, Sp.S KIC selaku sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril dalam penelitian ini dan selama menempuh Program pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf
8. dr. Suhartono, M.Kes, yang banyak memberikan masukan dan bimbingan dalam hal metodologi penelitian dan penyusunan karya akhir ini hingga selesai.
9. Bapak dan Ibu guru saya, dr. Soedomo Hadinoto, Sp.S (K) (Alm.), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. Setiawan Sp.S(K), dr. RB. Wirawan, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie Sp.S(K), Prof. dr. MI. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, SpS(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K) dr. Dani Rahmawati, Sp.S, dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S, KIC, dr. Hexanto Muhartomo, SpS, M.Kes, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS, Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, SpS selaku staf pengajar Bagian Ilmu penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini.

10. dr. Ria SpPK, ibu Anna analis patologi klinik, Yang telah banyak membantu dalam sarana dan prasaran laboratorium, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
11. Tim penguji Proposal yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis.
12. Sahabat-sahabatku seperjuangan, seluruh rekan sejawat peserta Program Pendidikan Spesialis-I yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, saling membantu dan memotivasi .
13. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / SMF Ilmu Penyakit Saraf RS Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saling mengisi dan memotivasi.
14. Seluruh karyawan di bagian LAB PK RSUP Dr. Kariadi penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan kesediannya untuk meluangkan waktu dan bantuannya hingga karya akhir ini selesai.
15. Pasien-pasien yang menjadi subyek penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian karya akhir ini.
16. Khususnya untuk suamiku dr. Rully SpOG, ayahanda drg. Tukik.B.Toemon, dan Ibunda Wasia Sandy, ayahanda mertua Drs. Suparto. Broto dan Ibu mertua Sri Suyatmi serta seluruh keluarga penulis ucapan terimakasih tidak terhingga atas dorongan, pengertian, curahan kasih sayang dan doa tulusnya sehingga penelitian ini selesai.

Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal bagi penulis, untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan dihati.

Semoga Tuhan yang Maha kuasa dan Maha pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita sekalian. Amin.

Semarang, Agustus 2009

Penulis

KADAR PLASMINOGEN AKTIVATOR INHIBITOR-1 SEBAGAI PREDIKTOR OUTCOME STATUS NEUROLOGIS PADA STROKE ISKEMIK AKUT

Hygea Talita P *, Endang Kustiowati**, Suyono***
SMF. Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP dr Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar belakang penelitian : Stroke merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada penderitanya. Sebagian besar stroke (80%) merupakan stroke iskemik. Abnormalitas dari faktor koagulasi atau fibrinolitik yaitu perubahan keseimbangan aktivator dan inhibitorynya merupakan faktor resiko pada stroke iskemik. Inhibitor yang paling berperan adalah *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).

Tujuan Penelitian : Membuktikan adanya hubungan antara kadar PAI-1 plasma pada penderita stroke iskemik akut dengan outcome status neurologis hari ke 14 onset. Membuktikan kemungkinan kadar PAI-1 sebagai prediktor outcome status neurologis pada penderita stroke iskemik akut.

Metoda : Jenis penelitian adalah *Kohort* prospektif, penderita stroke iskemik akut yang di rawat di bangsal rawat inap B1 saraf RSUP dr. Kariadi Semarang dimulai pada bulan Desember 2007 sampai jumlah sampel mencukupi.

Hasil : Uji korelasi *Rank Spearman* kadar PAI-1 plasma pada stroke iskemik akut hari I dengan status neurologis hari 14 (skor NIHSS) $p = 0,0001$, $r = 0,847$. Penderita stroke iskemik akut dengan Kadar PAI-1 > 345 pg/ml mempunyai resiko untuk mengalami outcome status neurologis “berat” dibandingkan kadar PAI-1 ≤ 345 pg/ml

Simpulan : Ada hubungan signifikan antara kadar PAI-1 dengan Status neurologis berdasarkan skor NIHSS. Kadar PAI-1 hari 1 dapat menjadi prediktor outcome status neurologis pada penderita stroke iskemik akut.

Kata kunci : PAI-1

* Residen Bagian/SMF Penyakit Saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang

** Staf Pengajar Bagian/SMF Penyakit Saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang

*** Staf Pengajar Bagian/SMF Penyakit dalam RSUP. Dr. Kariadi Semarang

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| HALAMAN PENGESAHAN | i |
| LEMBAR MONITORING | ii |
| HALAMAN PERNYATAAN | iii |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| ABSTRAK | x |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR TABEL | xv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang penelitian..... | 1 |
| 1.2 Permasalahan..... | 4 |
| 1.3 Tujuan penelitian..... | 7 |
| 1.4 Manfaat penelitian..... | 8 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1 Stroke iskemik akut..... | 9 |
| 2.1.1 Stroke..... | 9 |
| 2.1.2 Klasifikasi..... | 10 |
| 2.1.3 Faktor risiko..... | 10 |
| 2.1.4 Patogenesis stroke iskemik..... | 11 |
| 2.2. Sistem hemostasis darah..... | 17 |
| 2.2.1 Pembentukan fibrin..... | 18 |
| 2.2.2 Pemecahan fibrin (fibrinolisis)..... | 18 |
| 2.2.2.1 Inhibitor fibrinolisis..... | 20 |
| 2.3 Plasminogen aktivator inhibitor-1..... | 20 |
| 2.3.1 Peranan PAI-1..... | 20 |
| 2.3.2 Struktur PAI-1..... | 23 |
| 2.3.3 PAI-1 pada stroke iskemik..... | 27 |
| 2.3.4. Hal-hal yang mempengaruhi kadar PAI-1..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.4.1. Diabetes melitus..... | 29 |
| 2.3.4.2. Penyakit vaskuler..... | 30 |
| 2.3.4.3. Inflamasi..... | 31 |
| 2.4. Nasional Institutes Of Health Stroke Scale..... | 31 |
| 2.5. Kerangka teori..... | 33 |
| 2.6. Kerangka konsep..... | 34 |
| 2.7. Hipotesis..... | 34 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN..... | 35 |
| 3.1 Rancangan penelitian..... | 35 |
| 3.2 Waktu dan tempat penelitian..... | 35 |
| 3.3 Cara pemilihan sampel..... | 35 |
| 3.4 Populasi penelitian..... | 36 |
| 3.5 Sampel penelitian..... | 36 |
| 3.6 Besar sampel..... | 37 |
| 3.7 Cara kerja..... | 38 |
| 3.8 Variabel penelitian..... | 39 |
| 3.9 Batasan operasional..... | 39 |
| 3.10 Alur penelitian..... | 40 |
| 3.11 Analisa data..... | 40 |
| 3.12 Etika penelitian..... | 41 |
| BAB 4 HASIL PENELITIAN..... | 42 |
| 4.1 Karakteristik subyek Penelitian..... | 42 |
| 4.2 Hubungan kadar PAI-1 dengan skor NIHSS..... | 46 |
| 4.3 Hubungan variabel-variabel lain dengan skor NIHSS..... | 48 |
| 4.4 Hubungan variabel-variabel dengan skor NIHSS hari ke 14..... | 50 |
| BAB 5 PEMBAHASAN..... | 53 |
| BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN..... | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 59 |
| LAMPIRAN..... | 64 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| 1. Gambar 1. Penumbra iskemik pada pembentukan infark serebri..... | 13 |
| 2. Gambar 2. Respon jaringan otak terhadap penurunan aliran darah otak..... | 15 |
| 3. Gambar 3. Skema hemostasis..... | 17 |
| 4. Gambar 4. Struktur PAI-1..... | 24 |
| 5. Gambar 5. Skema aksi PAI-1..... | 25 |
| 6. Hubungan PAI-1 hari I Dengan Skor NIHSS hari 14..... | 47 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| 1. Tabel 1. Kondisi yang berhubungan dengan iskemia otak..... | 12 |
| 2. Tabel 2. Karakteristik umum Subyek Penelitian..... | 42 |
| 3. Tabel 3. Hasil pemeriksaan tanda vital saat masuk..... | 44 |
| 4. Tabel 4. Hasil pemeriksaan laboratorium saat masuk..... | 45 |
| 5. Tabel 5. Hasil uji beda Rerata PAI-1 dengan skor NIHSS..... | 46 |
| 6. Tabel 6. Hubungan kadar PAI-1 dengan skor NIHSS hari 14..... | 48 |
| 7. Tabel 7. Hubungan variabel-variabel lain dengan NIHSS hari 14..... | 50 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| 1. Lampiran 1. Ethical clearance..... | 64 |
| 2. Lampiran 2. Persetujuan mengikuti penelitian..... | 65 |
| 3. Lampiran 3. Kuesioner data umum dan klinis..... | 67 |
| 4. Lampiran 4. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)..... | 70 |
| 5. Hasil analisis data..... | 72 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Hingga saat ini stroke merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada penderitanya. Selain sebagai penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan kanker, stroke juga merupakan penyebab kecacatan jangka panjang nomor satu di dunia. Angka kejadian stroke sendiri dalam dekade terakhir cenderung meningkat. Angka mortalitas pada penderita stroke mencapai $\pm 20\%$ pada 3 hari pertama dan $\pm 25\%$ pada tahun pertama. Selain menurunkan produktivitas kerja, stroke juga membutuhkan biaya perawatan yang tinggi. Stroke sendiri dapat mengenai semua kelompok umur dengan kecenderungan pada kelompok usia lanjut.¹⁻³

Stroke terdiri atas stroke iskemik dan stroke hemoragik dengan faktor risiko yang heterogen. Stroke iskemik mencapai sekitar 70 – 80% dari keseluruhan kasus stroke. *Northren Manhattan Stroke Study* melakukan penelitian antara tahun 1993 – 1997 mendapatkan frekuensi stroke iskemik 77%, perdarahan intraserebral 17% dan perdarahan subarakhnoid 6%.^{3,4}

Stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan atau hambatan aliran darah ke otak, yaitu apabila aliran darah ke otak kurang dari 20 ml per 100 gram otak per menit. Kondisi iskemia otak merupakan pemicu, yang mencetuskan berbagai proses seluler yang masing – masing dapat berjalan sendiri maupun saling berkaitan, namun semuanya bisa berakhir dengan kematian neuron dan kerusakan jaringan otak yang menetap, yang bermanifestasi sebagai defisit neurologis yang permanen.^{1,3} Pada daerah perbatasan

iskemik area, terjadi *apoptosis*, terjadi 2 jam setelah onset stroke, dan maksimal terjadi pada 24 sampai 48 jam setelah onset stroke, pada daerah iskemik juga terjadi inflamasi lokal mencapai puncak pada 12 sampai 36 jam setelah onset, dan dimulai 2 minggu setelah onset terjadinya regenerasi dan perbaikan struktur sel otak.⁵

Sumbatan pada stroke iskemik disebabkan oleh trombosis atau emboli karena terbentuknya plak atau atheroma pada proses aterosklerosis. Disfungsi endotel merupakan penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. Akibat dari kerusakan endotel vaskuler akan mengganggu keseimbangan hemostasis, yaitu abnormalitas dari faktor koagulasi yang menghasilkan bekuan fibrin dan sistem fibrinolisis yang menghancurkan bekuan fibrin. Pembentukan fibrin dan penghancurannya merupakan proses yang dinamis, dengan adanya perubahan keseimbangan aktivator maupun inhibitorynya. Pada stroke iskemik terjadi suatu proses pada sistem pertahanan fibrinolisis untuk melawan formasi trombus yang disebabkan oleh deposit fibrin pada endotel pembuluh darah. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α akan mengaktifkan endotel vaskuler yang akan mensintesis *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) yang akan mengaktifkan proenzim plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan memecah fibrin menjadi *fibrin degradation products* (FDP). Selain t-PA, endotel vaskuler yang teraktivasi juga akan menghasilkan sejumlah inhibitor. Ada inhibitor yang bekerja menghambat plasmin yaitu α -2 antiplasmin dan yang paling berperan adalah *plasminogen activator inhibitor – 1* (PAI-1)⁶. PAI-1 yang berguna untuk menstabilkan plak aterosklerosis. Peningkatan t-PA dan PAI-1 terjadi pada fase akut stroke, berlangsung sangat singkat.⁶ Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koeke T, Minakawa T, Sasaki O. Di Jepang tahun 1994, peningkatan t-PA dan PAI-1 dalam 24 jam, setelah operasi intrakranial.⁷

Elena Haapaniemi, departement of Neurology Helsinki university central hospital. University of Helsinki, Finland, tahun 2006, melakukan pemeriksaan kadar PAI-1, pasien stroke iskemik dengan metode case kontrol, 102 peserta, darah vena diambil pada fase akut stroke (< 2 hari onset), dengan hasil peningkatan bermakna PAI-1 (AU/ml) 16.3(17.2±7.8) p<0,05. Kontrol 10.3(11.8±9.5).⁸

PAI-1, adalah suatu glikoprotein dengan BM 48.000 dan merupakan suatu inhibitor kerja cepat dari *plasminogen activator*. Selain oleh endotel vaskuler, PAI-1 juga diekspresikan oleh trombosit dan dianggap sebagai elemen regulasi fibrinolisis yang penting. Jika trombosit distimulasi oleh trombin, PAI-1 di lepaskan pada permukaan trombosit, dan dengan cepat akan melekat pada *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA). Hal ini akan melindungi bekuan darah dari lisis prematur. PAI-1 dalam bentuk aktif di kontrol oleh lingkungan. Pada keadaan tidak terikat waktu paruhnya singkat, jika PAI-1 aktif menjadi latent waktu paruhnya hanya beberapa menit.^{6,9} Jika PAI-1 terikat *Vitronectin*, waktu paruhnya memanjang 10 kali, dilaporkan lebih 24 jam. PAI-1 berfungsi untuk menstabilkan dan dapat memperluas volume bekuan. Bila kadar PAI-1 tinggi akan dapat meningkatkan jumlah trombus pada pembuluh darah yang dapat memperburuk keadaan penderita stroke iskemik akut.⁹

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar PAI-1 dengan penyakit vaskuler. Penelitian menunjukkan peningkatan yang bermakna kadar PAI-1 pada stroke. Arne lindgren, Cleas lindoff, Bo norrving, Birger, Barbro. Di Swedia pada tahun 1996 telah dilakukan penelitian mengenai kadar PAI-1 dan t-PA dengan metoda *cross sectional* pada 241 pasien stroke akut, baik stroke iskemik maupun hemoragik. Didapatkan hasil peningkatan kadar PAI-1 dan t-PA yang signifikan p<0,001

(PAI-1 14 $\mu\text{g/L}$ dan t-PA 10 $\mu\text{g/L}$) dibandingkan kontrol.⁶ Lars, Jan-Hakan, Kurt, Torbjorn, Birgitta, Goran. Di Swedia pada tahun 2000 telah dilakukan penelitian mengenai kadar kompleks PAI-1 dan t-PA untuk memprediksi kejadian stroke dengan metoda kohort prospektif pada 324 peserta, terdiri dari kontrol 216 orang, stroke iskemik 87 orang dan stroke hemoragik 18 orang. Didapatkan hasil peningkatan kejadian stroke dalam waktu 30 bulan. Didapatkan hasil pemeriksaan kadar PAI-1 yang tinggi pada stroke iskemik (40,6 $\mu\text{g/L}$) dibandingkan kontrol (36,6 $\mu\text{g/L}$).⁹

Terdapat banyak instrumen yang dapat digunakan untuk menilai status neurologis penderita *stroke*, diantaranya adalah *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Skala ini memiliki keunggulan karena penilaiannya meliputi beberapa aspek neurologis, yaitu: kesadaran, motorik, sensorik dan fungsi luhur.

Berdasarkan uraian di atas, kami akan melakukan studi mengenai hubungan antara kadar PAI-1 pada penderita dengan stroke iskemik akut dengan status neurologis pada hari pertama dan hari ke 14 onset, atau melihat kemungkinan kadar PAI-1 sebagai prediktor outcome status neurologis.

1.2. Permasalahan

Apakah ada hubungan antara kadar PAI-1 plasma pada penderita stroke iskemik akut dengan status neurologis pada hari ke 1 dan hari ke 14 onset?

Apakah kadar PAI-1 dapat digunakan sebagai prediktor outcome status neurologis pada penderita stroke iskemik akut?

1.3. Keaslian penelitian

Hingga saat ini penelitian mengenai kadar PAI-1 plasma pada penderita stroke iskemik akut yang dihubungkan dengan status neurologis pada hari ke 1 dan hari ke 14 belum pernah dikemukakan dalam literatur-literatur yang ada.

| No | Peneliti dan nama jurnal | Judul artikel | Desain,subyek,perlakuan | Hasil |
|----|---|--|--|--|
| 1 | Fujii Y, Tanaka R, Takeuichi S, Koeke T, Minakawa T, Sasaki O. Jurnal;neurosurgery 35(1);26-33 Jepang 1994. | Serial changes in hemostatis after intracranial surgery | Uji klinis tanpa kontrol,subyek 9 pasien operasi intrakranial,pemeriksaan kadar PAI-1 dan t-PA plasma dalam 24 jam | peningkatan t-PA dan PAI-1 dalam 24 jam, setelah operasi intrakranial |
| 2 | Elena Haapaniemi, departement of Neurology Helsinki university central hospital. Jurnal;Blood;104(13);3943-3948. University of Helsinki, Finland, tahun 2006, | Serial changes in markers measuring coagulation,fibrinolysis and vasoactivity in patients with ischemic stroke | pasien stroke iskemik dengan metode case kontrol, 102 peserta, darah vena diambil pada fase akut stroke (< 2 hari onset) | peningkatan bermakna PAI-1(AU/ml) 16.3(17.2±7.8) p<0,05. Kontrol 10.3(11.8±9.5) |
| 3 | Arne lindgren, Cleas lindoff, Bo norrving, Birger, Barbro. Jurnal;Stroke.1996; 27;1066-1071. Di Swedia | Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients | penelitian mengenai kadar PAI-1 dan t-PA dengan metoda <i>cross sectional</i> pada 241 pasien stroke akut, baik stroke iskemik maupun hemoragik. | peningkatan kadar PAI-1 dan t-PA yang signifikan p<0,001 (PAI-1 14 µg/L dan t-PA 10 µg/L) dibandingkan kontrol |
| 4 | Lars, Jan-Hakan, Kurt, Torbjorn, Birgitta, Goran. Jurnal; stroke 2000;31;26-32. Di Swedia. | Tissue plasminogen activator,plasminogen activator inhibitor-1 and plasminogen/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factor the developmment of a first stroke | penelitian mengenai kadar kompleks PAI-1 dan t-PA untuk memprediksi kejadian stroke dengan metoda kohort prospektif pada 324 peserta, terdiri dari kontrol 216 orang, stroke iskemik 87 orang dan stroke hemoragik 18 orang. | peningkatan kejadianstroke dalam waktu30 bulan. Didapatkan hasil pemeriksaan kada PAI-1 yang tinggi pada stroke iskemik(40,6 µg/L)dibandingkan kontrol(36,6 µg/L). |

1.4 Tujuan penelitian

Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan antara kadar PAI-1 plasma pada penderita stroke iskemik akut dengan outcome status neurologis hari ke 14 onset.

Membuktikan kemungkinan kadar PAI-1 sebagai prediktor outcome status neurologis pada penderita stroke iskemik akut.

Tujuan khusus

1. Mendiskripsikan kadar PAI-1 plasma hari pertama.
2. Mendiskripsikan nilai skor NIHSS hari ke 14.
3. Menganalisis hubungan kadar PAI-1 plasma dengan status neurologis pada hari ke 1 dan hari ke 14 onset.
4. Menentukan cut of point kadar PAI-1 yang dapat dipakai sebagai prediktor outcome status neurologis.
5. Menganalisis besar risiko terjadinya outcome status neurologis "buruk" pada penderita yang kadar PAI-1 "tinggi" (dari hasil penelitian cut of point di ad 4).
6. Menganalisis kadar PAI-1 sebagai faktor risiko terjadinya outcome "buruk".

1.5. Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran kadar PAI-1 plasma pada penderita stroke iskemik akut dengan status neurologis (skor NIHSS), sehingga dapat digunakan sebagai salah satu informasi atau referensi untuk menetapkan tata laksana penderita stroke iskemik akut.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat juga menjadi masukan bagi penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke iskemik akut

2.1.1. Stroke

Terdapat beberapa definisi yang berusaha menjelaskan mengenai pengertian stroke. Menurut Chandra B (1986), *stroke* adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran darah otak, dimana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu.¹⁰

WHO (1995) mendefinisikan *stroke* sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak .

Dari beberapa definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa *stroke* adalah :

1. Timbulnya kelainan saraf yang sifatnya mendadak
2. Kelainan saraf yang ada harus sesuai dengan daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu.

Hal ini berarti manifestasi klinis dari *stroke* tidak harus dan tidak hanya berupa hemiparesis maupun hemiplegi saja, melainkan dapat timbul dalam bentuk lain seperti kebutaan pada salah satu mata, afasia atau bahkan kelumpuhan dari keempat anggota badan. Semuanya ini bergantung kepada daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu .¹¹

2.1.2. Klasifikasi

Menurut perjalanan klinisnya, *stroke iskemik* dapat dikelompokkan menjadi :

1. *Transient ischemic attack (TIA)*

Merupakan suatu gangguan akut fungsi fokal serebral yang gejalanya dapat berlangsung kurang dari 24 jam dan disebabkan oleh trombus atau emboli.

Disini gejala neurologis yang timbul akan cepat menghilang, berlangsung dalam beberapa menit saja tetapi juga dapat berlangsung sampai satu hari penuh.

2. *Reversible ischemic neurologic deficit (RIND)*

Disini gejala neurologis akan menghilang dalam waktu yang lebih lama dari TIA, yaitu lebih dari 24 jam, bahkan bisa sampai 21 hari

3. *Progressing stroke* atau yang dikenal dengan *stroke in evolution*

Pada bentuk ini kelainan atau defisit neurologik yang timbul berlangsung bertahap dari yang bersifat ringan sampai berat.

4. *Completed stroke*

Kelainan neurologis yang ada sifatnya sudah menetap dan tidak berkembang lagi.

2.1.3. Faktor risiko

Ada beberapa faktor yang memudahkan timbulnya *stroke*. Secara garis besar dikelompokkan menjadi ¹²:

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

- a. Usia
- b. Jenis kelamin
- c. Hereditas

d. Ras/etnik

2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

a. Riwayat *stroke*

b. Hipertensi

c. Penyakit jantung

d. Diabetes melitus

e. *Transient ischemic attack*

f. Hiperkolesterol

g. Pengguna kontrasepsi oral

h. Obesitas

i. Merokok

j. Peninggian kadar fibrinogen

2.1.4. Patogenesis stroke iskemik

Iskemia otak terjadi akibat gangguan aliran darah otak sehingga menyebabkan neuron dan sel-sel lain menderita akibat kekurangan glukosa dan oksigen. Bila aliran darah tidak segera dikoreksi dengan adekuat maka dapat menyebabkan kematian sel. Pola kematian sel tergantung pada berat ringannya proses iskemia yang terjadi.¹³

Secara garis besar iskemia otak bisa disebabkan oleh tiga kelompok penyebab utama, yaitu permasalahan pada pembuluh darah (vaskuler), jantung dan komponen dari darah sendiri (tabel 1). Salah satu faktor penyebab yang penting dalam gangguan hemostasis vaskuler adalah aterosklerosis.¹³

Tabel 1. Kondisi yang berhubungan dengan iskemia otak

| Conditions associated with focal cerebral ischemia | | |
|---|--|--|
| Vascular disorders | Cardiac disorders | Hematologic disorders |
| Atherosclerosis Fibromuscular dysplasia Inflammatory disorder Carotid or vertebra artery dissection Lacunar infarction Drug abuse Migraine Moyamoya syndrome Venous or sinus thrombosis | Mural thrombus Rheumatic heart disease Arrhythmias Endocarditis Mitral valve prolapse Paradoxical embolus Atrial myxoma Prosthetic heart valves | Thrombocytosis Polycythemia Sickle cell disease Leukocytosis Hypercoagulable state |

Dikutip dari: Simon et al .⁴

Ada dua tipe dari aterosklerosis (plak) yaitu

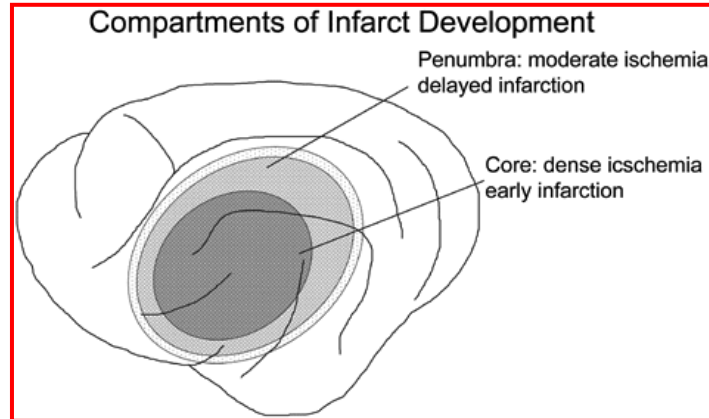
1. Tipe non stenotik

Tipe ini berkembang lambat dan mengenai beberapa lesi secara simultan dan bukan merupakan plak utama dipercabangan carotis. Mekanisme kompensasi arterial menghasilkan lumen yang mendekati normal pada tipe ini.

2. Tipe stenotik

Merupakan bentuk plak yang menonjol ke dalam lumen pembuluh darah. Plak tipe ini berkembang di a. karotis interna dengan dimediasi oleh faktor-faktor koagulasi.

Pada stroke akut, terjadi perubahan pada aliran darah otak. Pada daerah yang mengalami iskemik, aliran darah menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah yang iskemik (penumbra) yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis dibagian luar yaitu daerah yang disebut sebagai *luxury perfusion*, karena melebihi kebutuhan metabolik sebagai akibat mekanisme sistem kolateral yang mencoba mengatasi keadaan iskemia.¹⁵ Di daerah sentral dari fokus iskemik terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemik terberat.



Gambar 1. Penumbra iskemik pada pembentukan infark serebri
Dikutip dari: Asplund K, Olsson T. ¹⁶

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. ¹⁵⁻¹⁷

Aliran darah otak merupakan patokan utama dalam menilai vaskularisasi regional di otak, hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap dikenal beberapa *critical level* berdasarkan beratnya oklusi, yaitu

- **Tingkat kritis pertama**

Terjadi bila aliran darah otak menurun hingga 70-80% (kurang dari 50-55 ml/100 gr otak/menit. Menurut Hossmann pada keadaan ini respon pertama otak adalah terhambatnya sintesa protein karena adanya disagregasi ribosom

- **Tikat kritis kedua**

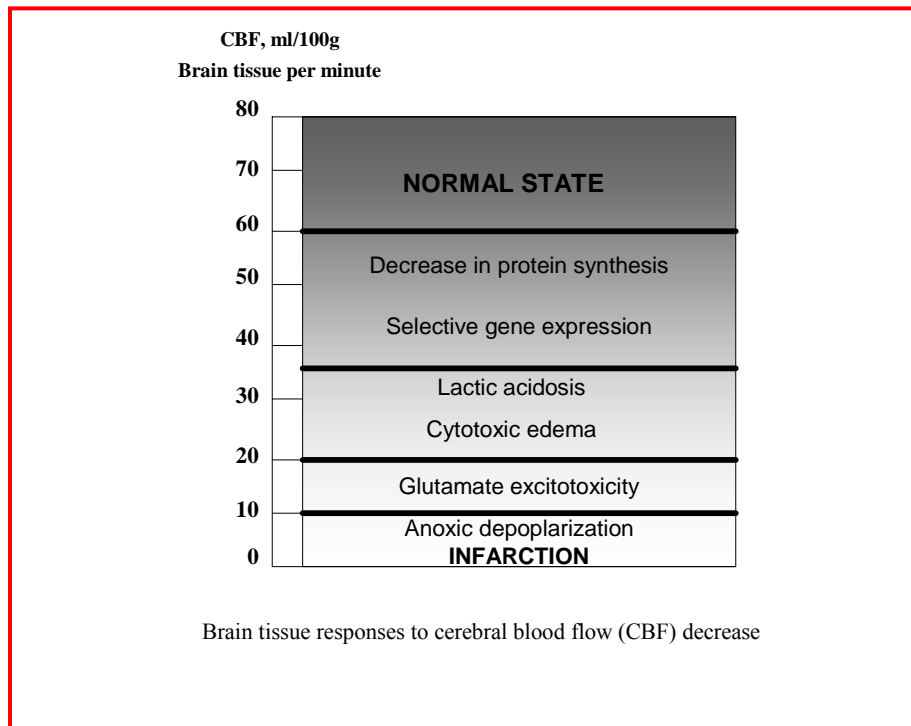
Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 50% (hingga 35 ml/100gr otak/

menit). Akan terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.

- **Tingkat kritis ketiga**

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 30% (hingga 20 ml/100 gr otak/menit). Pada keadaan ini akan terjadi berkurangnya produksi ATP, defisit energi, serta adanya gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel serta dilepaskannya neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan. Disini gambaran aktifitas EEG akan terganggu

Pada saat aliran darah otak mencapai hanya 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit), maka neuron-neuron otak mengalami hilangnya gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran. Berkurangnya aliran darah yang disebabkan oleh sumbatan atau sebab lain akan menyebabkan iskemia di suatu daerah di otak. Terdapatnya kolateral di daerah sekitarnya disertai mekanisme kompensasi fokal berupa vasodilatasi lokal memungkinkan kompensasi daerah iskemik dalam waktu yang singkat pada suatu sumbatan kecil. Hal ini akan bermanifestasi secara klinis berupa TIA. Bila sumbatan agak besar dengan daerah iskemik yang lebih luas, mekanisme kompensasi masih mampu memulihkan fungsi neurologik dalam waktu beberapa hari hingga dengan 2 minggu. Secara klinis akan bermanifestasi berupa RIND. Sedangkan bila sumbatan sedemikian besar sehingga mekanisme kolateral dan kompensasi tidak dapat mengatasinya maka akan timbul defisit neurologis yang dapat berlanjut hingga ke komplet stroke.



Gambar 2. Respon jaringan otak terhadap penurunan aliran darah otak
Dikutip dari: Gusev E, Skvortsova V. ¹⁵

Daerah otak dimana aliran darah otak turun hingga kurang dari 10 ml/100gr otak/menit secara cepat akan mengalami kerusakan ireversibel dalam waktu sekitar 6-8 menit, daerah ini dikenal sebagai *ischemic core*.^{5,17}

Konsep penumbra iskemik merupakan sandaran dasar pengobatan stroke, 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.

Pada daerah *ischemic core*, kematian sel sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), sedangkan pada daerah penumbra sel neuron masih hidup,

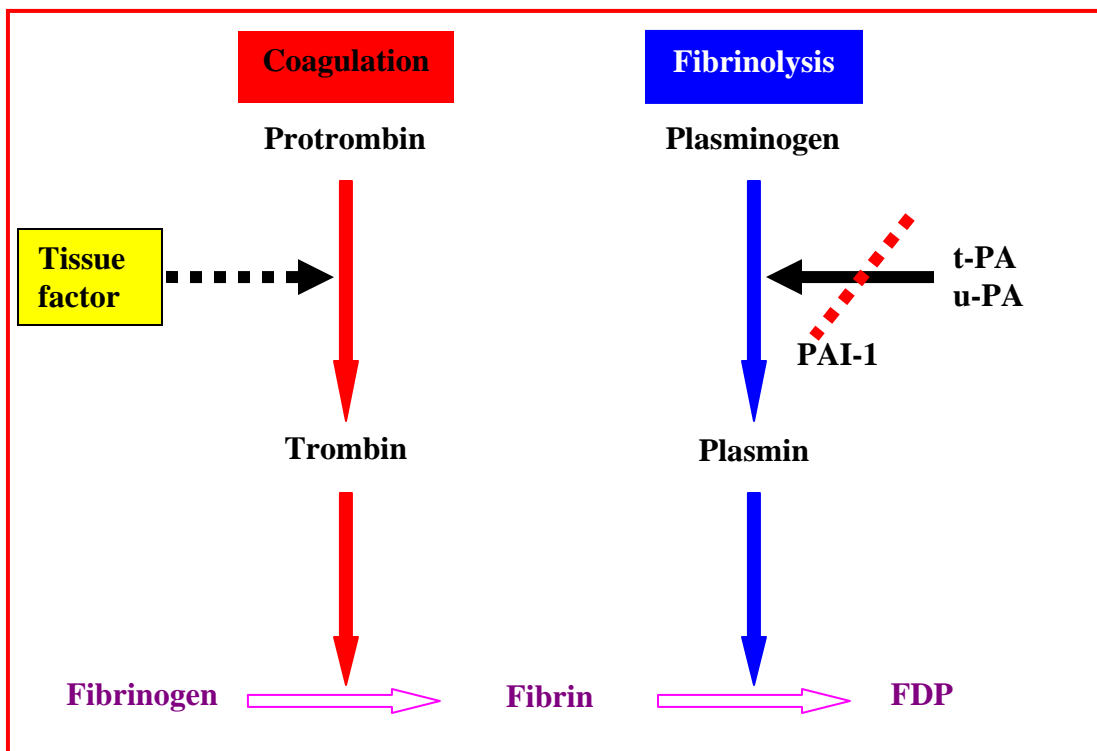
tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang serta pompa ion sangat minimal dan mengalami proses depolarisasi neuronal, yang bila hal ini terjadi secara berkepanjangan maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses *apoptosis*, suatu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut *programmed cell death*.

Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan autoregulasi di daerah iskemik, sehingga respon arteriole terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen / karbondioksida menghilang. Selain itu, mekanisme patologi lain yang terjadi pada aliran darah otak adalah berkurangnya aliran darah seluruh hemisfer disisi yang sama dan juga disisi hemisfer yang berlawanan (*diaschisis*) dalam tingkat yang lebih ringan. Selain itu pada daerah *mirror area*, yaitu pada sisi kontralateral, mengalami *diaschisis* yang relatif paling berat dibanding sisi lainnya. Perubahan ini merupakan reaksi global terhadap perubahan aliran darah otak, dimana seluruh aliran darah otak berkurang. Proses *diaschisis* berlangsung beberapa waktu, mekanisme ini diduga karena adanya perubahan global dan pengaturan neurotransmitter.

Disamping neuron-neuron yang sensitif terhadap iskemia, kematian sel dapat langsung terjadi pada iskemik berat dengan hilangnya energi secara total dari sel karena terhentinya aliran darah. Disamping itu disintegrasi sitoplasma dan disrupsi membran sel juga menghasilkan ion-ion radikal bebas yang dapat makin memperburuk keadaan lingkungan seluler.^{17,18}

2.2. Sistem hemostasis darah

Hemostasis merupakan proses yang kompleks, berlangsung terus menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan serta menghentikan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Terdapat dua faktor utama dalam sistem hemostasis tubuh yaitu faktor koagulasi dan faktor fibrinolisis (gambar 3). Dalam keadaan normal kedua faktor utama ini berada dalam suatu keseimbangan. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan bekuan darah. Proses yang terjadi secara lokal berfungsi untuk menutup kebocoran pembuluh darah, membatasi kehilangan darah berlebihan dan memberikan kesempatan perbaikan pada pembuluh darah.¹³



Gambar 3. Skema sistem hemostasis

Dikutip dari: Lyden PD.¹⁷

Terdapat beberapa mekanisme kontrol dari proses ini, antara lain sifat antikoagulan dari sel endotel normal, adanya inhibitor faktor koagulan aktif dalam sirkulasi serta produksi enzim fibrinolitik untuk melarutkan bekuan. Terjadinya abnormalitas dari sistem hemostasis kebanyakan sebagai akibat dari defek salah satu atau lebih tahapan proses koagulasi.¹³

2.2.1. Pembentukan fibrin

Pembentukan fibrin yang stabil, keadaan resisten fibrinolisis dan polimer fibrin yang berikatan silang (cross link) merupakan langkah utama dalam sistem koagulasi darah dan terjadi sebagai akibat pemecahan fibrinogen yang diinduksi oleh trombin, aktivasi faktor koagulasi XIII dan pembentukan polimer fibrin yang berikatan silang .

Faktor koagulasi XIII merupakan protransglutaminase yang memfasilitasi ikatan silang rantai fibrin dengan mengkatalisasi ikatan silang kovalen dua residu glutamil dengan dua residu lisil dari rantai γ fibrin, yang diikuti dengan ikatan silang rantai α . Faktor XIII yang teraktivasi memegang peranan penting untuk menjadikan fibrin resisten terhadap fibrinolisis.⁶

2.2.2. Pemecahan fibrin (fibrinolisis)

Fibrinolisis merupakan sistem pertahanan terhadap pembentukan trombus yang disebabkan oleh deposit fibrin pada endotel pembuluh darah. Komponen fibrinolisis plasma yang utama adalah *Tissue-type Plasminogen Activator (t-PA)* dan *urokinase-type plasminogen activator (u-PA)*.

Dalam proses fibrinolisis, Plasminogen yang merupakan suatu proenzim

merupakan memegang peranan penting. Plasminogen akan diaktifkan menjadi plasmin oleh t-PA dan u-PA, bertanggung jawab dalam proses fibrinolisis. Plasmin adalah suatu enzim yang bertanggung jawab terhadap degradasi fibrin, dibentuk pada saat plasminogen dipecah oleh t-PA atau u-PA pada permukaan fibrin. Plasminogen maupun t-PA melekat pada fibrin, dimana proses ini akan memfasilitasi aktivasi dari plasminogen maupun degradasi fibrin.⁶

Tissue-type plasminogen activator (t-PA) merupakan glycosylated serine protease rantai tunggal dengan berat molekul 70 kDa, dihasilkan oleh endotel vaskuler yang dipengaruhi oleh trombin, activated protein C, histamin dan mediator-mediator lain, secara umum bertanggungjawab terhadap aktivasi plasminogen intravaskuler dimana aktivitas itu diatur oleh ekspresi dari fibrin.^{16,19} Selain itu, neuron, astrosit dan mikroglia juga menghasilkan t-PA. Heparin dan heparin sulfat berhubungan dengan peningkatan aktivitas t-PA secara signifikan. Didalam sirkulasi, t-PA akan dihancurkan di hepar.¹³

Sedangkan *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA) merupakan glikoprotein rantai tunggal dengan berat molekul 54 kDa, dihasilkan oleh sel endotel, neuron, astrosit dan mikroglia.¹⁷ u-PA merupakan *plasminogen activator* utama pada migrasi sel dimana aktivitas itu diatur oleh u-PA reseptor (u-PAR) yang terdapat pada berbagai macam sel yang berbeda.^{13,16}

Aktivasi plasminogen yang berikatan dengan fibrin oleh t-PA akan meningkat melalui polimerisasi fibrin, dimana sebagai akibat pemecahan fibrin akan menimbulkan sisi ikatan lain untuk plasminogen pada fibrin. Ikatan ini akan meningkatkan jumlah plasmin yang pada akhirnya akan meningkatkan proses fibrinolisis.

2.2.2.1 Inhibitor fibrinolisis

Terdapat dua inhibitor fibrinolisis utama yang beredar dalam sirkulasi darah, yaitu *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* dan α_2 -*antiplasmin*. PAI-1 merupakan suatu inhibitor utama dari u-PA maupun t-PA yang bekerja cepat. Sedangkan α_2 -antiplasmin merupakan inhibitor plasmin spesifik yang bekerja dengan menghambat plasmin untuk berikatan dengan fibrin.²⁰

Karena reaksi fibrinolisis hanya terjadi di permukaan bekuan fibrin, maka proses fibrinolisis hanya terjadi lokal dan tidak meluas menjadi sistemik. Plasminogen, t-PA dan fibrin membentuk suatu kompleks yang memicu pembentukan plasmin dan lisis dari fibrin selanjutnya.

Bila PAI-1 melekat pada fibrin, maka akan terjadi suatu proses inhibisi terhadap t-PA dan u-PA sehingga proses fibrinolisis akan terhenti.

2.3. Plasminogen activator inhibitor -1

2.3.1 Peranan plasminogen activator inhibitor -1

Plasminogen activator Inhibitor-1 termasuk dalam keluarga *Serine Protease Inhibitor (SERPINs)*. Pada awal ditemukan terminologi PAI dibagi menjadi PAI-1, PAI-2 yang merupakan PAI intraselular dan ditemukan di leukosit, plasenta dan plasma wanita hamil serta PAI-3 yang merupakan protein C-inhibitor. Nomenklatur yang baru membagi menjadi PAI-1 sebagai Serpin E-1, PAI-2 yang disebut Serpin B2 dan PAI-3 yang disebut serpin A5. Anggota lain yang masuk kedalam keluarga SERPINs ini adalah *antitrombin III*, α_2 -*antiplasmin*, α_1 -*protease inhibitor* yang merupakan inhibitor utama dari neutrophil

elastase dan *protein C inhibitor*, suatu inhibitor utama dari sebagian besar protease pada traktus digestifus.²⁰

PAI-1 merupakan glikoprotein linear yang diproduksi oleh sel endotel vaskuler, berfungsi sebagai penghambat utama aktivitas dari t-PA maupun u-PA pada proses fibrinolisis.^{9,16} PAI-1 dapat menghambat tidak hanya pada proses fibrinolisis intravaskuler tetapi juga pada sel yang berhubungan dengan proteolisis. Pada keadaan dimana PAI-1 berikatan dan menginaktivasi plasma activator, PAI-1 juga membentuk ikatan dengan struktur lain yang memperkuat fungsi dari PAI-1. Ikatan tersebut diantaranya termasuk dengan *glukosaminoglikan*, matriks protein seperti *vitronectin* serta reseptor dari keluarga *low-density lipoprotein reseptor* (LDLR), khususnya protein yang berhubungan dengan reseptor lipoprotein (*Lipoprotein receptor-associated protein* /LRP).²⁰

Aktivitas PAI-1 diregulasi oleh sitokin *Transforming growth factor- β* (TGF- β) dimana ekspresi dan pengurangan kadar PAI-1 sangat dipengaruhi oleh TGF- β . Pada keadaan aktivasi dari sistem u-PA, maka TGF- β akan menginduksi ekspresi dari PAI-1. Sebaliknya, TGF- β akan melakukan autoregulasi untuk menurunkan produksi PAI-1 pada keadaan penyembuhan luka.⁶

Aktivitas PAI-1 juga dikontrol oleh lingkungan. Pada keadaan bebas, waktu paruh dari PAI-1 yang aktif sangat singkat dan akan berubah menjadi bentuk inaktif dalam waktu beberapa menit saja. PAI-1 pada plasma darah atau pada matriks ekstraseluler distabilisasi oleh *vitronectin*, dimana ikatan dengan *vitronectin* akan meningkatkan waktu paruh dari PAI-1 menjadi > 10 kali.²⁰

Pada keadaan normal, PAI-1 dilepaskan ke dalam sirkulasi dan ruang ekstra seluler oleh hanya sedikit sel, diantaranya sel hepar, sel otot polos, adiposa dan trombosit. Kadar PAI-1 aktif dalam plasma hanya berkisar 5 – 20 ng/ml, cukup untuk mengontrol fibrinolisis dan proteolisis ekstraseluler.²¹

Pada keadaan patologis beberapa jaringan akan mengsekresikan PAI-1 dalam jumlah yang besar. Beberapa jaringan tersebut diantaranya sel tumor, sel endotel vaskuler dengan pengaruh dari sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , Lipopolisakarida bakteri (LPS), IL-1 α , IL-4 dan trombin serta sel-sel inflamasi lain seperti monosit dan makrofag. PAI-1 dengan kadar yang tinggi dalam plasma secara konsisten ditemukan pada penderita dengan sepsis atau pada keadaan inflamasi akut atau kronis, sebagai contoh pada suatu *aterosklerosis*.²²

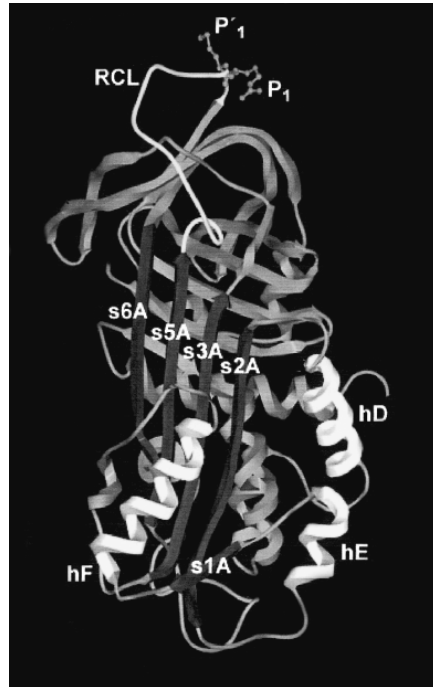
Jenis kelamin juga berpengaruh pada ekspresi PAI-1. Kadar PAI-1 dalam jumlah yang lebih tinggi ditemukan pada penderita pria dibandingkan dengan wanita. Pada pria, kadar testosteron berhubungan dengan penurunan kadar PAI-1 dalam plasma. Keadaan hipogonadism akan meningkatkan ekspresi PAI-1, sedangkan penggunaan obat-obat androgen akan menurunkan kadar PAI-1. Pada wanita, kadar estrogen berhubungan dengan rendahnya kadar PAI-1 pada wanita.^{23,24}

Merokok merupakan suatu pemacu fibrinolisis dengan meningkatkan konversi plasminogen menjadi plasmin oleh t-PA. Kadar PAI-1 pada perokok juga meningkat. Hal ini disebabkan oleh efek nikotin pada *human central nervous system endothelial cells* (CNS-EC) yang dimediasi oleh *protein kinase-C* (PK-C). Peningkatan kadar PAI-1 pada perokok meningkatkan risiko terjadinya stroke melalui peningkatan risiko trombosis dan inaktivasi dari t-PA.²⁵

Fraksi lemak juga memberikan pengaruh terhadap ekspresi PAI-1 dalam plasma penderita. Hipertrigliseridemia merupakan salah satu faktor risiko pada penyakit yang berhubungan dengan vaskuler termasuk penyakit jantung iskemik dan stroke melalui peningkatan ekspresi PAI-1. Pada percobaan invitro beberapa penelitian telah membuktikan bahwa reseptor *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) akan menginduksi ekspresi dari PAI-1.²⁶ Dengan pengaruh dari reseptor VLDL, PAI-1 akan diespresikan oleh sel endotel vaskuler dan sel hepar kedalam pembuluh darah. In vivo reseptor VLDL ditemukan dalam jumlah yang tinggi pada sel endotel vaskuler dan akan memicu terbentuknya plak aterosklerosis yang akan meningkatkan risiko untuk terjadinya stroke iskemik.²⁶

2.3.2 Struktur PAI-1

Plasma activator inhibitor-1 adalah suatu glikoprotein rantai tunggal dengan berat molekul 50 kDa , terdiri dari 379 asam amino dan mengandung 13 % karbohidrat. PAI-1 merupakan struktur yang unik, dan merupakan inhibitor yang spesifik dan kerja cepat dari t-PA dan u-PA dan merupakan regulator primer dari plasminogen activation in vivo. PAI-1 dapat menghambat plasmin dan tripsin sebaik trombin membentuk fibrin .



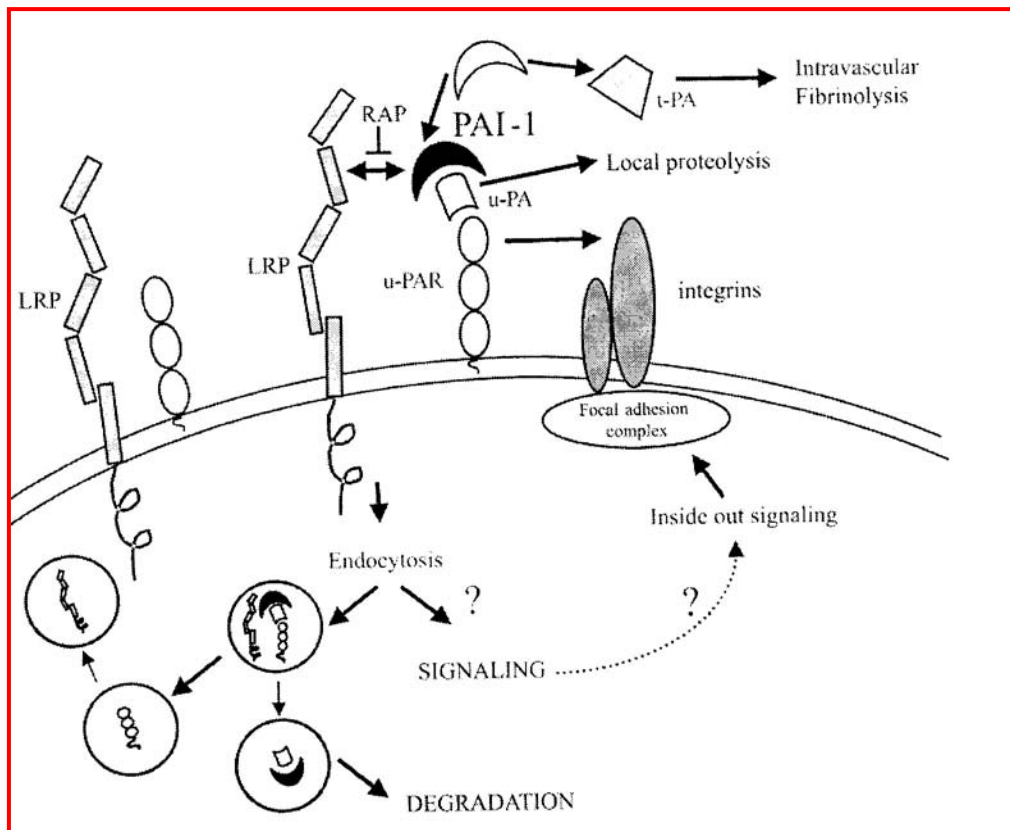
Gambar 4. Struktur PAI-1

Dikutip dari: Bernd R Binder.¹⁸

Pada gambaran tiga dimensi struktur laten dari PAI-1 didapatkan gambaran seluruh sisi terminal asam amino dari lengkung pusat reaktif masuk pada pusat untaian kedalam β -pada lembaran A. Semakin stabil bentuk laten dari PAI-1 akan menyebabkan penurunan aktivitas inhibitor terhadap u-PA maupun t-PA.⁶

PAI-1 bertahan dalam berbagai bentuk. Selain bentuk aktif dan inaktif, PAI-1 ditemukan pula dalam bentuk laten. Bentuk asli dari PAI-1 dapat dilihat pada gambar 1. Bentuk aktif akan berubah secara spontan menjadi bentuk laten dengan waktu paruh \pm 1 jam. Bentuk laten akan berubah menjadi bentuk aktif setelah mengalami proses denaturasi dengan fosfolipid atau *vitronectin*, tetapi proses ini berjalan lambat. Pada

PAI-1 hanya SERPIN yang dapat secara reversibel berubah menjadi bentuk aktif maupun laten.^{18,20}



Gambar 5. Skema aksi PAI-1

Dikutip dari: Bernd R Binder.¹⁸

Bentuk lain dari PAI-1 adalah bentuk inaktif, dimana bentuk ini merupakan hasil dari oksidasi satu atau lebih sisa methionin dari PAI-1 bentuk aktif. Pada analisis oksidatif PAI-1 mengindikasikan inaktivasi berhubungan dengan kecepatan perubahan struktur dari PAI-1 menjadi bentuk aktif maupun laten. Inaktivasi oksidatif dari PAI-1 merupakan mekanisme regulasi yang penting dari sistem plasma aktivasi. Radikal oksigen yang dihasilkan lokal dari netrofil atau sel lain dapat menyebabkan PAI-1 menjadi inaktif dan meningkatkan aktifitas dari plasmin pada tempat infeksi atau

ditempat perbaikan jaringan yang rusak. Hal ini penting untuk perbaikan jaringan pada tempat penyembuhan luka.²⁰

Ikatan PAI-1 dalam plasma dan matriks ekstraseluler distabilkan oleh *vitronectin*. Ikatan PAI-1 dan *vitronectin* di dalam cairan lebih stabil dua kali lipat dibandingkan dengan PAI-1 tanpa ikatan dengan *vitronectin*. Sedangkan di matriks ekstraseluler ikatan ini memiliki waktu paruh > 24 jam. Hanya sedikit PAI-1 yang dapat ditemukan di dalam plasma segar yang normal dibandingkan dengan dalam darah segar yang mengandung trombosit oleh karena trombosit mengandung *vitronectin*. Hal ini dapat memperkuat dugaan bahwa PAI-1 menjadi faktor utama yang menyebabkan pada trombus yang kaya akan trombosit akan lebih resisten terhadap proses trombolisis.²²

PAI-1 juga memiliki afinitas yang tinggi untuk berikatan dengan heparin. Ikatan Glukosaminoglikan PAI-1 membantu mekanisme masuknya PAI-1 pada matriks ekstraseluler. Walaupun demikian, heparin tidak mempengaruhi fungsi dari aktivitas PAI-1.²⁰

PAI-1 dapat membentuk ikatan dengan u-PA melalui ikatan PAI-1 dengan u-PA Reseptor (u-PAR) dimana ikatan reseptor inhibitor-proteinase ini dapat melepaskan sel-sel pada permukaan melalui reseptor α_2 -makroglobulin (LRP) yang termasuk dalam keluarga LDLR. Disini PAI-1 membentuk jembatan antara ikatan reseptor *plasminogen activator* kompleks dengan LRP. PAI-1 juga memainkan peranan dalam membersihkan t-PA dengan cara endositosis dari t-PA yang dibawa oleh lisosom dan dihancurkan. Proses dari inaktivasi *plasminogen activator* oleh PAI-1 dan ikatannya dengan LRP tidak hanya melalui mekanisme bersihan berupa aktivitas proteolitik tetapi juga melalui distribusi dari u-PAR pada permukaan sel dan proses endositosis. (gambar 2)

2.3.3. PAI-1 pada stroke iskemik

Aterosklerosis dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri berperan besar dalam stroke iskemik. Terdapat bukti yang mendukung konsep bahwa inflamasi pada dinding pembuluh darah mengakibatkan perubahan yang menuju aterosklerosis.

Disfungsi endotel merupakan teori penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. Jejas endotel oleh berbagai jenis mekanisme menyebabkan lepasnya endotel, adhesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit sel-T, pelepasan *platelet-derived* dan *monocyte-derived growth factor* yang memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, dimana akan terjadi replikasi, sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *fibrous plaque*.²⁷

Endotel secara aktif mengatur aktivitas ini baik pada keadaan sehat maupun sakit untuk menyediakan fungsi *host*, seperti pertahanan imun dan pembersihan sel debris. Pentingnya tipe pertahanan ini dalam terjadinya stroke diperlihatkan pada eksperimen tikus hipertensi yang mudah mengalami stroke. Selain diekspresikan pada permukaan lumen endotel, faktor kemotatik seperti *monocyt chemotatic protein-1* (MCP-1) dan *macrophage inflammatory protein 1- α* (MIP-1 α) mempunyai lokasi pengikatan (*binding site*) disepanjang permukaan parenkim pembuluh darah mikro cerebral. Faktor-faktor ini dapat dihasilkan oleh sel *giant* yang kemudian bergerak menuju reseptor pada endotel pembuluh darah. Faktor kemotatik dan molekul yang memperantarai adhesi leukosit memicu kemotaksis dan migrasi melewati sawar darah otak memasuki rongga perivaskuler /subendotelial.²⁸

Sebagian dari mediator-mediator tersebut membuat proses inflamasi berlanjut dan membuat permukaan sel endotel pada lumen menjadi adherent, sebagai contoh, dengan

upregulation pada *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) atau down regulation pada trombomodulin dan *tissue-type plasminogen activator* (t-PA).

Pada stroke iskemik terjadi suatu proses pada sistem pertahanan fibrinolisis untuk melawan formasi trombus yang disebabkan oleh deposit fibrin pada endotel pembuluh darah. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α akan mengaktivasi endotel vaskuler yang akan mensintesis t-PA yang akan mengaktifkan proenzim plasminogen. PAI-1 yang juga dihasilkan oleh endotel vaskuler yang teraktivasi akan menghambat aktivitas t-PA yang juga akan menghambat proses fibrinolisis.²⁹

Peningkatan PAI-1 pada fase akut dari stroke selain dihasilkan oleh endotel vaskuler yang teraktivasi oleh sitokin pro inflamasi, ternyata PAI-1 juga diekspresikan oleh C-reaktif protein (CRP) yang dihasilkan di hepar yang dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6. Pada stroke iskemik akut terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi yang signifikan. Ternyata kadar CRP yang tinggi akan menghambat ekspresi dari t-PA.³⁰ Pada fase akut dari stroke terjadi peningkatan baik pada t-PA maupun PAI-1. Peningkatan kadar t-PA dan PAI-1 pada fase awal dari stroke berlangsung singkat dan akan turun pada masa konvalesen dari stroke.³¹

Pada pasien dengan stroke iskemik, peningkatan kadar t-PA antigen (yang berhubungan dengan tingginya konsentrasi dari PAI-1) dan kadar PAI-1 antigen membuktikan rendahnya tingkat kapasitas fibrinolisis endogen sebagai predisposisi terbentuknya formasi trombus.³²

2.3.4 Hal-hal yang mempengaruhi kadar PAI-1

2.3.4.1 Diabetes melitus

Pada diabetes melitus terjadi abnormalitas dalam metabolisme lipid dan hemostasis yang menyebabkan kerusakan vaskuler dan angiopati. Walaupun dalam beberapa kasus pelepasan *plasminogen activator* (t-PA) dari endotel vaskuler akibat kerusakan vaskuler, ternyata aktivitas fibrinolisis spontan pada penderita diabetes melitus cenderung normal atau rendah. Disini insulin memegang peranan penting, dimana pelepasan t-PA dikontrol oleh kadar insulin.^{27,29}

Selain insulin, aktivitas t-PA pada penderita dengan diabetes melitus juga dipengaruhi oleh PAI-1, yang juga diproduksi oleh endotel vaskuler yang mengalami kerusakan. Peningkatan kadar PAI-1 menyebabkan penghambatan aktivitas dari t-PA yang menyebabkan penurunan kapasitas fibrinolisis pada penderita diabetes melitus.²⁷

Pada penderita diabetes melitus kadar PAI-1 dipengaruhi oleh kadar insulin dan *Body Mass Index* (BMI) pasien.²⁹ Terdapat hubungan yang kuat antara peningkatan BMI dan insulin (hiperinsulinemia atau resistensi insulin) dengan peningkatan kadar PAI-1, tetapi tidak berhubungan dengan kadar t-PA.³³ Hal ini berhubungan dengan sekresi sitokin IL-6 dan TNF- α oleh sel-sel lemak dimana sitokin IL-6 dan TNF- α merupakan salah satu faktor yang berperan dalam mekanisme disfungsi endotel vaskuler, dimana disfungsi endotel akan meningkatkan ekspresi PAI-1.³⁴ Selain itu, obesitas juga berhubungan dengan resistensi insulin yang juga akan memacu terjadinya disfungsi endotel. Terdapat bukti kombinasi dari hiperinsulinemia, hiperglikemia dan hipertrigliseridemia akan meningkatkan kadar PAI-1 pada manusia yang sehat.³⁵ PAI-1

mRNA dapat ditemukan pada sel adiposa pada penderita obese. Penurunan berat badan secara signifikan akan menurunkan kadar PAI-1 pada penderita yang obese.^{29,36}

2.3.4.2 Penyakit vaskuler

Pada penderita dengan penyakit vaskuler, peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan peningkatan risiko sklerosis pembuluh darah, infark miokard dan deep vein trombosis. PAI-1 merupakan molekul kunci pada penyakit vaskuler trombotik, dimana peningkatan kadar PAI-1 berhubungan dengan pembentukan plak aterosklerosis dan trombus.³⁷

Aktivitas fibrinolisis intravaskuler merupakan hasil dari keseimbangan antara faktor fibrinolisis (t-PA dan u-PA) dengan faktor penghambat fibrinolisis (PAI-1 dan α_2 -antiplasmin).³⁸⁻⁴⁰ Kadar PAI-1 lokal yang tinggi memainkan peranan penting dalam penyakit vaskuler dan juga memberikan efek pada migrasi maupun proliferasi otot polos vaskuler setelah jejas vaskuler.⁴¹

Pada plak aterosklerosis, migrasi dari otot polos vaskuler bergantung pada produksi dan akumulasi dari matriks molekul seperti kolagen dan glikoprotein, dimana pengumpulan matriks dipengaruhi oleh keseimbangan antara protease dan anti protease.⁴² Peningkatan ekspresi PAI-1 pada arteri yang mengalami aterosklerosis dapat mengurangi plasmin lokal yang ada dan aktivasi dari matriks metalopeptidase yang berguna untuk melindungi dinding pembuluh darah setelah kerusakan.^{43,44} Setelah plak aterosklerosis ruptur, terjadi peningkatan ekspresi PAI-1 yang difasilitasi oleh trombosit. Dalam hal ini PAI-1 akan memastikan stabilisasi dari plak sehingga tidak terlepas/ruptur dan menjadi trombus yang dapat menyumbat pembuluh darah pada end arteri sehingga menimbulkan penyakit vaskuler seperti infark miokard, deep vein trombosis hingga stroke.^{23,45}

2.3.4.3. Inflamasi

Pada inflamasi terjadi pelepasan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, dimana mediator inflamasi ini akan ditemukan dengan kadar yang tinggi pada proses-proses inflamasi. Sitokin pro inflamasi tersebut akan menyebabkan peningkatan ekspresi PAI-1 melalui aktivasi sel endotel vaskuler. Telah dapat dibuktikan in vivo maupun in vitro bahwa bahwa mediator inflamasi akan meningkatkan ekspresi PAI-1 dan t-PA melalui aktivasi endotel vaskuler secara sistemik.²³

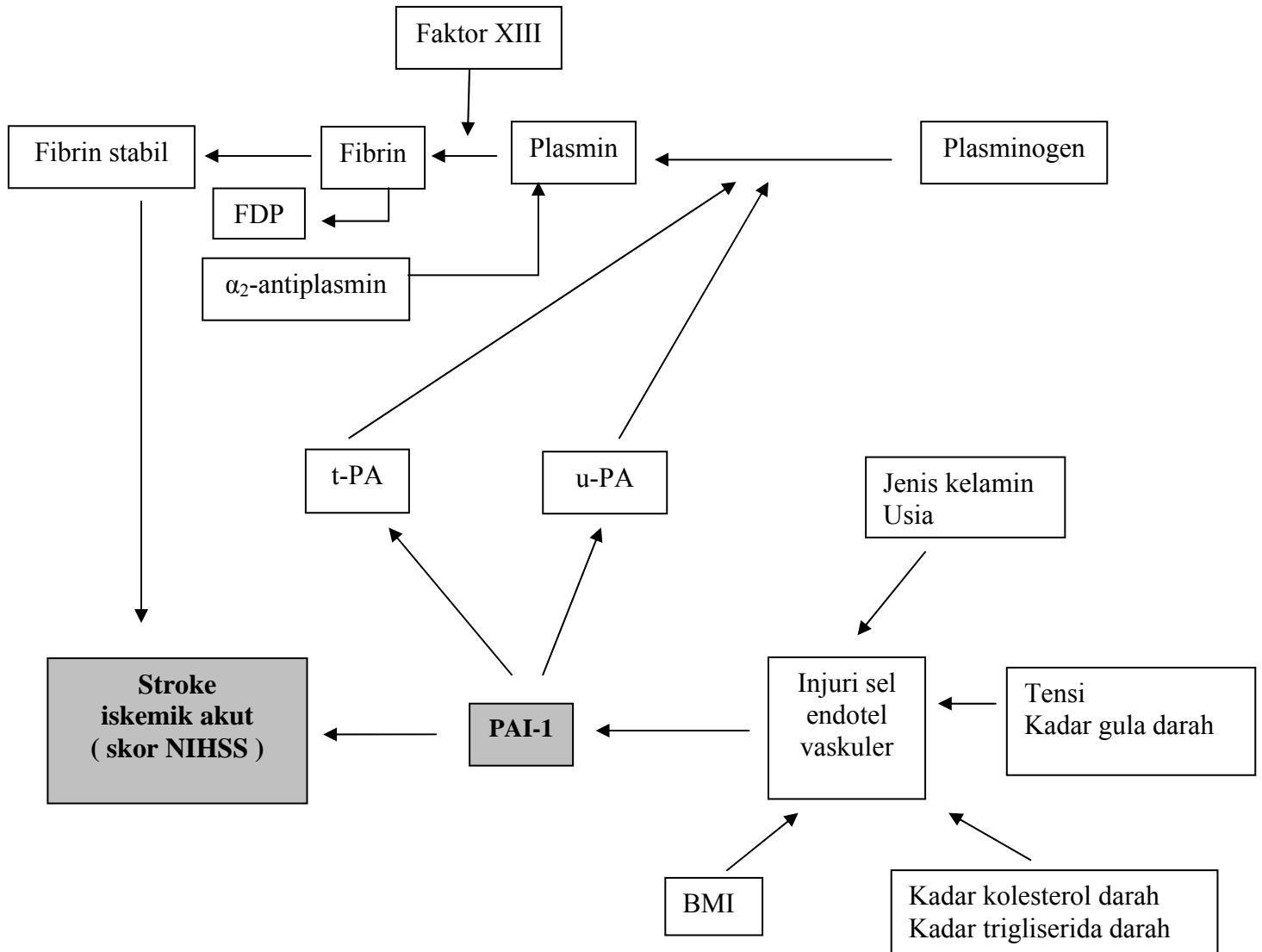
Bakteriemia dan endotoksemia ternyata juga memberikan efek pada kadar PAI-1 in vivo. Lipopolisakarida endotoksin pada suatu keadaan infeksi akan meningkatkan kadar PAI-1 plasma. Penelitian pada manusia sehat yang disuntikkan lipopolisakarida endotoksin didapatkan peningkatan kadar PAI-1 dengan cepat. Ekspresi PAI-1 meningkat oleh pengaruh dari sitokin proinflamasi, hal ini dapat dipakai sebagai petanda dari suatu proses inflamasi.²²

2.4 . National Institutes of Health Stroke Scale

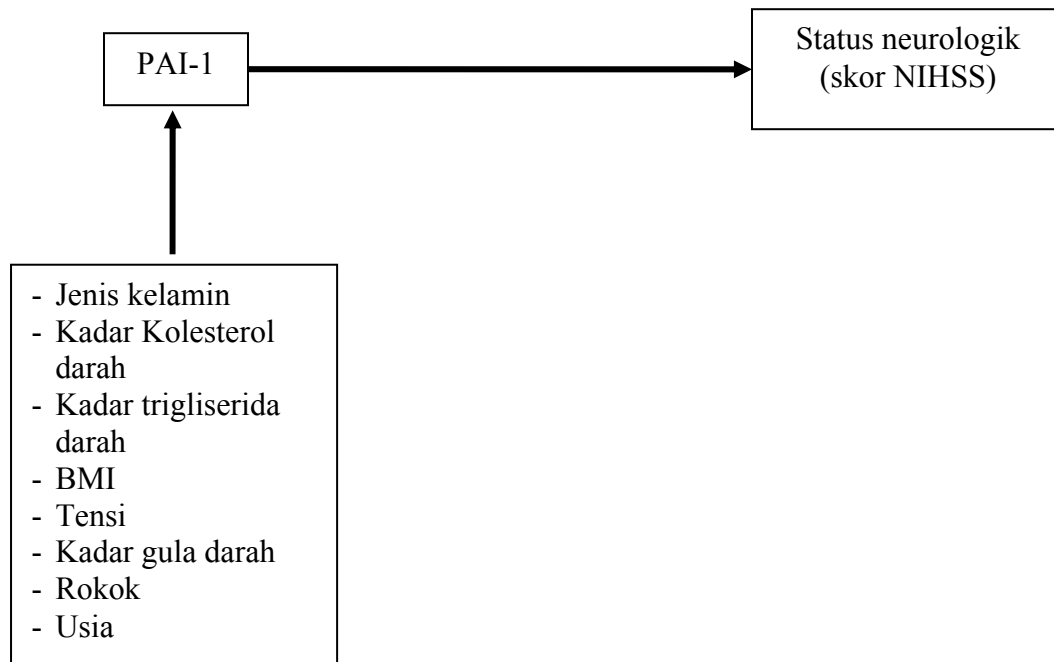
Hingga saat ini terdapat banyak instrumen yang dapat digunakan untuk menilai status neurologis penderita stroke, diantaranya *Orgogozo*, *Barthel indeks*, *Modified Rankin Scale*, *Scandinavian Stroke Scale* dan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). NIHSS merupakan instrumen untuk menilai gangguan neurologis penderita stroke. Skor yang diperoleh dinilai dari pemeriksaan fisik neurologis. Penilaian skor NIHSS ini memiliki standar pemeriksaan baku dan telah direkomendasikan untuk menilai defisit neurologis penderita stroke mulai saat awal penderita dirawat, hingga tahap terapi dan rehabilitasi.⁴⁵

Pemeriksaan menggunakan skor NIHSS ini memiliki skala kuantitatif dengan skor total berkisar antara 0 hingga 42. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan derajat kesadaran, gerakan mata konyugat horisontal, lapang pandangan, paresis wajah, kekuatan motorik, ataksia, sensorik, bahasa, disatria dan neglek. Secara klinis skor total dari pemeriksaan NIHSS dikelompokkan menjadi 0 – 5 = Sangat ringan ; 6 – 10 = Ringan ; 11 – 15 = Sedang ; 16 – 20 = Berat ; > 20 = Sangat berat.^{19,45}

2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

Berdasarkan pada beberapa pernyataan seperti yang telah diuraikan diatas, maka hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. Ada hubungan antara kadar PAI-1 hari pertama pada penderita stroke iskemik akut dengan status neurologis hari pertama.
2. Ada hubungan antara kadar PAI-1 hari ke 14 pada penderita stroke iskemik akut dengan status neurologis hari ke 14.
3. Kadar PAI-1 plasma hari pertama dapat menjadi salah satu prediktor status neurologis berat pada penderita stroke iskemik akut.

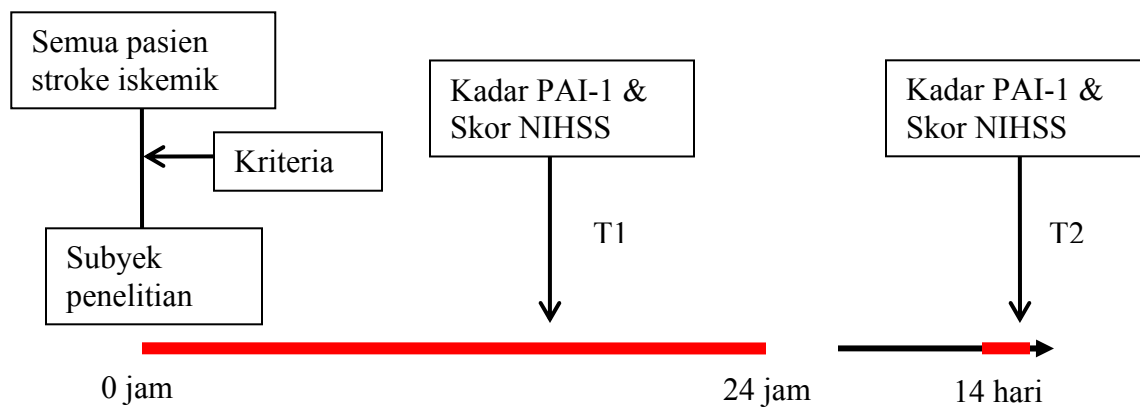
BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan penelitian

Jenis penelitian : *Kohort*

Desain penelitian : prospektif untuk mengetahui hubungan kadar PAI-1 dengan skor

NIHSS pada stroke iskemik akut



3.2. Tempat penelitian

Penelitian dilaksanakan di bangsal rawat inap B1 saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian dimulai pada bulan Desember 2007 hingga jumlah kuota mencukupi.

3.3. Cara pemilihan sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* dari kuota

3.4 Populasi penelitian

3.4.1 Populasi target

Populasi target adalah penderita stroke iskemik akut.

3.4.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di bangsal rawat inap B1 saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang .

3.5. Sampel penelitian

Adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di bangsal rawat inap B1 saraf RSUP. Dr. Kariadi Semarang dengan ketentuan sebagai berikut :

a. Kriteria inklusi :

1. Stroke iskemik akut pertamakali
2. Stroke iskemik akut pria maupun wanita, umur ≥ 14 tahun dengan onset saat masuk untuk dirawat di instalasi rawat inap RSUP.Dr. Kariadi Semarang Onset stroke ≤ 24 jam
3. Hasil CT Scan kepala sesuai dengan tidak didapatkan gambaran hiperden, massa atau infeksi.
4. Pasien / keluarga setuju sebagai peserta penelitian
5. Suhu badan normal

b. Kriteria eksklusi :

Dengan anamnesis mengenai riwayat penyakit sebelumnya, dan atau pemeriksaan fisik dan atau hasil EKG ditemukan kelainan akan dilakukan eksklusi pada penyakit-penyakit atau kondisi berikut ini :

1. Penderita stroke dengan kelainan penyakit jantung koroner akut, dekompensasi kordis akut dan atrial fibrilasi jantung
2. Penderita meninggal dunia pada waktu penelitian (14 hari evaluasi).

3.6. Besar sampel

Besar sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk koefisien korelasi dengan perkiraan koefisien korelasi (r) 0,5 dengan tingkat kemaknaan 95 % dan power 90 %.

Rumus yang digunakan :

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [(1 + r) / (1 - r)]} \right]^2 + 3$$

$$Z\alpha = 1,96 \quad Z\beta = 1,282 \quad r = 0,5$$

$$n = 37,8 \approx \mathbf{38}$$

Dengan mempertimbangkan kemungkinan adanya drop out sebesar 10 %, maka besar sampel minimal adalah

$$n' = n / (1 - f)$$

$$= 38 / 0,9 = 42,22 \approx \mathbf{43}$$

3.7. Cara kerja

Cara pengambilan sampel ⁴⁶ :

- Sampel darah diambil pada pasien stroke iskemik akut yang dirawat di bangsal rawat inap B1 saraf, yang sebelumnya telah mengisi formulir kesediaan untuk mengikuti penelitian ini. Pengambilan sampel darah dilakukan pada saat pasien datang.
- Darah diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 3 cc dan dimasukkan kedalam tabung sitras. Sampel darah diperiksa dengan menghitung kadar PAI-1 plasma dengan menggunakan *Bender MedSystems human plasminogen activator inhibitor-1 ELISA kit (BMS2033)* dan menggunakan tehnik ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) dengan satuan ukuran pg/mL.
- Sampel darah yang telah terkumpul disentrifuge dengan kecepatan 4000 X g selama 10 menit. Ambil sampel plasma dan dilakukan pemeriksaan dengan *Bender MedSystems human plasminogen activator inhibitor-1 ELISA kit*
- Bila sampel plasma tidak segera diperiksa dapat disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu -20°C selama > 3 bulan. Bila sampel telah dicairkan tidak dapat dibekukan ulang.
- Setelah kadar PAI-1 diketahui, keseluruhan penderita dilakukan pemeriksaan NIHSS dan diikuti secara prospektif selama 14 hari. Keluaran ringan-sedang dan berat ditentukan dengan pemeriksaan NIHSS setelah 14 hari dari pemeriksaan kadar PAI-1.
- Pasien dikelola sesuai protap yaitu asam asetil salisilat 2 x 160 mg/hari, pentoxifilin 15 mg/BB/hari dan piracetam 4 x 3 gram/hari selama 5 hari pertama selanjutnya 2 x 1200 mg/hari

3.8. Variabel penelitian

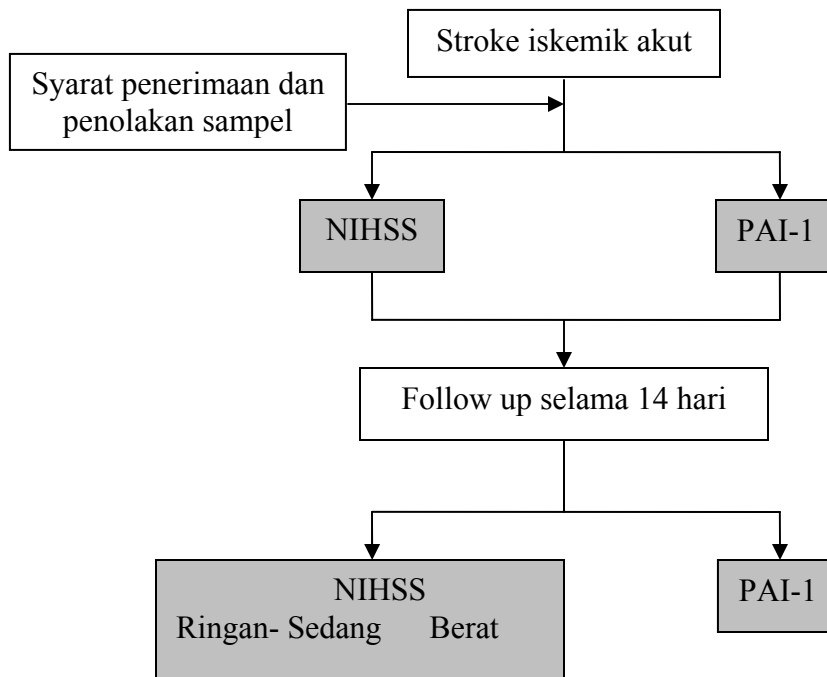
1. Variabel bebas adalah kadar PAI-1 plasma.
2. Variabel tergantung adalah status neurologis ringan-sedang ($\text{NIHSS} \leq 15$) dan berat ($\text{NIHSS} > 15$).
3. Variabel perancu adalah jenis kelamin, usia, BMI, Kolesterol darah, trigliserida darah, rokok, kadar gula darah, dan tensi.

3.9. Batasan operasional

1. Kadar PAI-1 total adalah kadar PAI-1 plasma penderita, diperiksa dengan tehnik ELISA dengan satuan pg/ml (skala Numerik).
2. Diabetes melitus 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. (skala Nominal)
3. Hipertensi didiagnosis dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau diastolik ≥ 90 mmHg atau kelainan jantung hipertensi dan atau pada pemeriksaan didapatkan tanda retinopati hipertensi (skala Nominal)
4. Dislipidemia didiagnosis bila kadar kolesterol serum > 200 mg/dl dan atau trigliserid serum > 200 mg/dl dan atau LDL > 130 mg/dl (skala Numerik)
5. Obesitas ditentukan dengan penilaian BMI melalui perbandingan antara berat badan dan tinggi badan penderita dengan kriteria BMI > 30 (obesitas), ≤ 30 (tidak obesitas) (skala Numerik).

6. Skor NIHSS adalah Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat status neurologis terdiri dari 13 item. Pada penelitian ini skor NIHSS dikatakan ringan-sedang bila skor total ≤ 15 ringan-sedang dan berat bila > 15 (skala Numerik).

3.10. Alur penelitian



3.11. Analisis data

1. Semua data dianalisis secara deskriptif dan ditampilkan dalam tabel.
2. Semua data yang berskala numerik dihitung nilai rerata dan standart deviasinya.

3. Bila distribusi data normal maka hubungan antara kadar PAI-1 plasma dengan skor NIHSS pada hari ke 14 diuji dengan menggunakan *uji regresi linier*.
4. Bila distribusi data tidak normal maka hubungan antara kadar PAI-1 plasma dengan skor NIHSS pada hari ke 14 diuji dengan menggunakan *uji Rank Spearman*.
5. Hubungan antara kadar PAI-1 plasma, kebiasaan merokok, jenis kelamin, umur, kadar gula darah, profil lemak, tekanan darah, dan BMI secara bersama-sama dengan skor NIHSS diuji menggunakan *regresi multiple*.
6. Pengolahan dan analisis data menggunakan komputer dengan program SPSS versi 11.5 for windows, dengan tingkat signifikansi $\alpha = 5\%$ ($p = 0,05$) dan power penelitian 90 %.

3.12. Etika penelitian

1. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan oleh komisi etik kedokteran RSUP. Dr. Kariadi Semarang.
2. Semua subjek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediannya untuk mengikuti penelitian

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik subyek penelitian

Penelitian telah dilaksanakan di bangsal rawat inap B1 saraf RSUP.Dr. Kariadi Semarang selama 9 bulan, yaitu mulai bulan Desember 2007 sampai dengan bulan Agustus 2008. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 49 penderita dengan stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria penelitian. Terdapat 6 penderita *drop out* (4 dengan febris, 2 dengan gagal jantung akut), sehingga dijumpai 43 orang penderita yang dapat dilaksanakan sampai akhir penelitian.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

| No. | Karakteristik | Nilai |
|-----|--------------------|--|
| 1. | Jenis kelamin | |
| | • Laki-laki | 19 (44,2%) |
| | • Perempuan | 24 (55,8%) |
| 2. | Umur (tahun) | Rerata: 60,2 (\pm 10,50) tahun, minimal: 40, maksimal: 85 |
| 3. | Tingkat pendidikan | |
| | • Tidak sekolah | 1 (2,3%) |
| | • SD | 14 (32,6%) |
| | • SMP | 4 (9,3%) |
| | • SMA | 16 (37,2%) |
| | • PT | 8 (18,6%) |
| 4. | Pekerjaan | |
| | • Tidak bekerja | 19 (44,2%) |
| | • Petani | 6 (14%) |
| | • Pensiunan | 10 (23,3%) |
| | • Swasta | 5 (11,6%) |
| | • PNS | 3 (7%) |

Karakteristik umum lanjutan

| | |
|-----------------------------|------------|
| 5. Keluhan utama | |
| • Penurunan kesadaran | 5 (11,6%) |
| • Lemah anggota gerak kanan | 17 (39,5%) |
| • Lemah anggota gerak kiri | 19 (44,2%) |
| • Mulut perot | 1 (2,3%) |
| • Tidak bisa bicara | 1 (2,3%) |
| Riwayat Penyakit | |
| • Tidak tahu | 18 (41,9%) |
| • Tidak ada | 6 (14%) |
| • Hipertensi | 14 (32,6%) |
| • DM | 3 (7%) |
| • DM & HT | 2 (4,7%) |
| Olahraga | |
| • Tidak | 41 (95,3%) |
| • Ya | 2 (4,7%) |
| Merokok | |
| • Tidak | 29 (67,4%) |
| • Ya | 14 (32,6%) |

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa dari 43 penderita dengan stroke iskemik akut yang menjadi subyek penelitian perempuan lebih banyak dari laki-laki 55,8% : 44,2%. Rata-rata umur mereka adalah 60,2 tahun. Sebagian besar subyek berpendidikan SLTA (37,2%) dengan riwayat Pekerjaan tidak bekerja pada 19 orang (44,2%). Saat masuk rumah sakit keluhan utama terbanyak lemah anggota gerak kiri 19 orang (44,2%). Dari anamnesa riwayat penyakit yang didapatkan pada subyek penelitian adalah hipertensi, dan DM, paling banyak subyek tidak mengetahui penyakitnya, terdapat 18 orang

(41,9%), kemudian diikuti dengan riwayat hipertensi 14 orang (32,6%), Riwayat subyek penelitian tidak olahraga ada 41 orang (95,3%), dan riwayat tidak merokok ada 29 orang (67,4%). Data lengkap pada tabel 1.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan tanda vital penderita stroke iskemik akut saat masuk untuk dirawat di RSUP. Dr. Kariadi Semarang

| Karakteristik fisik | Rerata(SD) | Minimum | Maksimum |
|---------------------|---------------|---------|----------|
| Sistolik | 175,81(18,51) | 140 | 220 |
| Diastolik | 99,30(6,59) | 90 | 110 |
| BMI | 27,480(3,821) | 20,28 | 39,54 |
| Kesadaran(GCS) | 13,65(1,93) | 8 | 15 |

Data pada tabel 2. Dengan menggunakan batasan hipertensi sistole ≥ 140 mmHg dan diastole ≥ 90 mmHg maka semua subyek penelitian hipertensi. Hasil pengukuran indeks massa tubuh atau body mass index (BMI) dengan menggunakan batasan obesitas >30 , maka terdapat subyek 6 orang (14%) yang obesitas, dan tidak obesitas BMI ≤ 30 , terdapat 37 orang (86%) tidak obesitas. Penilaian kesadaran dengan GCS, didapatkan rata-rata 13,65, dengan standar deviasi 1,93 dengan nilai GCS terendah 8 dan tertinggi 15.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan laboratorium darah penderita stroke iskemik akut pada saat masuk di rawat di RSUP. Dr. Kariadi Semarang.

| Hasil laboratorium | Rerata(SD) | Minimum | Maksimum |
|----------------------------|----------------|---------|----------|
| Kadar Gula darah I(mg/dl) | 106,70(26,029) | 67 | 180 |
| Kadar Gula darah II(mg/dl) | 172,02(70,080) | 78 | 351 |
| Kadar Kolesterol(mg/dl) | 197,23(43,888) | 58 | 273 |
| Kadar Trigliserida(mg/dl) | 106,98(52,606) | 30 | 275 |
| Kadar LDL(mg/dl) | 127,65(34,193) | 43 | 191 |

Data pada tabel 3 menunjukkan rata-rata kadar GD I masih dalam batas normal. Berdasarkan batasan Diabetes melitus jika kadar gula puasa lebih dari 126 mg/dl maka terdapat 9 subyek (20,9%). Rata-rata kadar GD II masih dalam batas normal. Berdasarkan batasan diabetes melitus jika kadar gula 2 jam post prandial lebih dari 200 mg/dl maka terdapat 13 subyek (30,2%). Rata-rata kadar kolesterol dan trigliserida dan LDL masih dalam batas normal. Berdasarkan batasan dislipidemia, bila kadar kolesterol lebih dari 200 mg%, dan atau trigliserid lebih dari 200 mg%, dan atau LDL lebih dari 130 mg%, maka dijumpai 24 subyek (55,8%) dengan hiperkolesterolemia, 4 subyek (9,3%) dengan hipertrigliserida dan 25 subyek (58%) subyek dengan kadar LDL \geq 130 mg/dl.

Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang

Hasil pemeriksaan menunjukkan rata-rata skor NIHSS hari ke I adalah 15,8 dengan standart deviasi 5,78, nilai terendah 4 dan tertinggi 24. Dan hasil pemeriksaan menunjukkan rata-rata skor NIHSS hari ke-14 adalah 14,7 dengan standart deviasi 7,20, nilai terendah 2 dan nilai tertinggi 25. Dengan memakai batasan status neurologis ‘berat’ bila skor NIHSS $>$ 15 dan status neurologis “ringan-sedang” bila skor NIHSS \leq 15, maka

didapatkan 20 subyek (46,5%) status neurologis ‘ringan-sedang’ dan 23 subyek(53,5%) status neurologis ‘berat’.

4.2 Perbedaan rerata kadar PAI-1 dengan Skor NIHSS

Tabel .4. Hasil uji beda rerata kadar PAI-1 saat masuk dengan hari ke-14 dan skor NIHSS saat masuk dengan hari ke-14

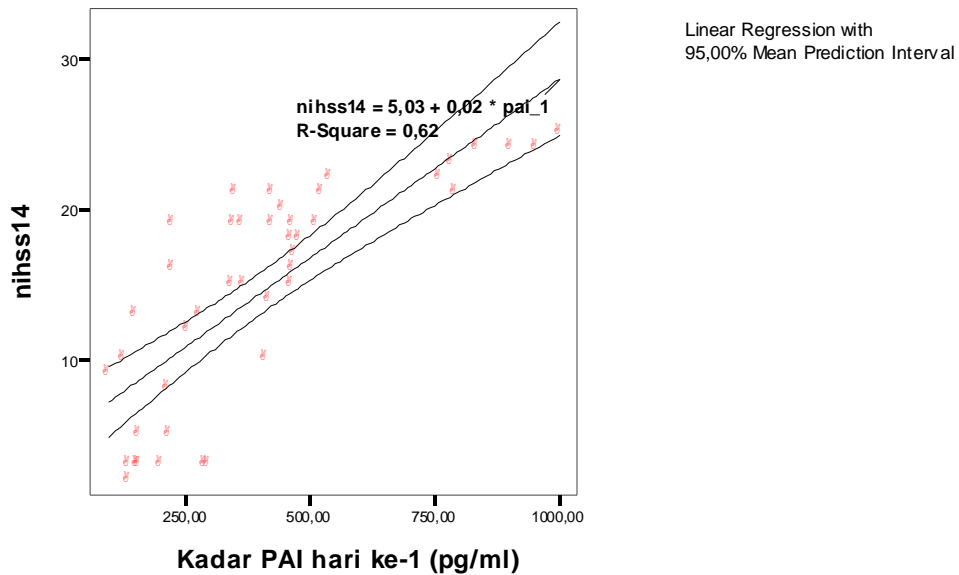
| No. | Variabel | Rerata (sd) | | <i>p</i> ^{*)} |
|-----|--------------------|-------------------|-----------------|------------------------|
| | | Saat masuk/hari 1 | Hari ke-14 | |
| 1. | Kadar PAI-1(pg/ml) | 408,73 (239,35) | 280,93 (155,65) | 0,0001 |
| 2. | Skor NIHSS | 15,88 (5,78) | 14,67 (7,19) | 0,002 |

***) Uji Wilcoxon**

Tabel 4 menunjukkan bahwa rata-rata kadar PAI-1 saat masuk lebih tinggi dari pada hari ke 14. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara rata-rata kadar PAI-1 plasma saat masuk dan hari ke14. ($p = 0,0001$; uji wilcoxon sign rank test).

4.3 Hubungan kadar PAI-1 saat masuk skor NIHSS hari ke-14

Dengan menggunakan uji korelasi *Rank-Spearman* membuktikan ada hubungan antara kadar PAI hari ke-1 dengan skor NIHSS hari ke-14 ($p = 0,0001$, $r = 0,847$).



Gambar 1: Hubungan antara kadar PAI-1 plasma hari ke 1 dengan Skor NIHSS-14

Dengan menggunakan kurva *Reciprocal operating curve* (ROC) didapatkan kadar PAI hari ke-1 sebesar 343,765 (ditetapkan batasan 345 pg/ml) mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik, yakni berturut-turut 91,3% dan 80,0%. Hasil perhitungan *Risk Ratio* menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai kadar PAI hari ke-1 lebih besar 345 pg/ml mempunyai risiko 7,6 kali untuk mempunyai status neurologis berat dibanding subyek yang kadar PAI hari ke-1 ≤ 345 pg/ml. Hasil lengkap hasil uji *Chi-square* dan perhitungan RR dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hubungan kadar PAI-1 plasma hari I dengan skor NIHSS-14

| Kadar PAI hari ke-1 | Status Neurologis | |
|----------------------|-------------------|---------------|
| | Berat | Ringan-Sedang |
| > 345 pg/ml (n = 25) | 21 (84,0%) | 4 (16,0%) |
| ≤ 345 pg/ml (n = 18) | 2 (11,1%) | 16 (88,9%) |

$p=0,0001$; RR = 7,6 (95% CI = 2,02 – 28,24)

4.4 Hubungan antara variabel-variabel penelitian dengan status neurologis

Data tabel 6 menunjukkan hasil kadar gula darah-1 (mg/dl) > 126 terdapat 9 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 7 subyek (77,8%), sedangkan ≤ 126 ada 34 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 16 subyek (47,1%), perhitungan *Risk Ratio* menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai kadar gula darah-1 lebih besar 126 mempunyai risiko 1,7 kali untuk mempunyai status neurologis berat dibanding subyek yang kadar gula darah-1 < 126 mg/dl. Hasil kadar gula darah-2 (mg/dl) > 200 terdapat 13 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 11 subyek (84,6%), sedangkan ≤ 200 ada 30 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 12 subyek (40%), Hasil kadar kolesterol darah (mg/dl) > 200 terdapat 24 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 13 subyek (54,2%), sedangkan ≤ 200 ada 10 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 10 subyek (47,1%),

Hasil kadar LDL (mg/dl) ≥ 130 terdapat 25 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 15 subyek (60%), sedangkan < 130 ada 18 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 8 subyek (44,4%), Hasil kadar trigliserida darah (mg/dl) > 200 terdapat 4 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 3 subyek (75%), sedangkan ≤ 200 ada 39 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 20 subyek (51,3%), Hasil BMI (kg/m^2) > 30 terdapat 6 subyek, dan semua subyek status neurologisnya berat, sedangkan ≤ 30 ada 37 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 17 subyek (45,9%), Hasil lengkap uji *Chi-square* dan perhitungan RR variabel-variabel lain dengan Status Neurologis dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hubungan variabel-variabel lain dengan status neurologis hari ke 14

| Variabel | Status Neurologis | | <i>p</i> |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------|
| | Berat | Ringan-Sedang | |
| 1. Kadar gula darah-1 (mg/dl) | | | |
| • > 126 (n=9) | 7 (77,8%) | 2 (22,2%) | 0,205 |
| • ≤ 126 (n=34) | 16 (47,1%) | 18 (52,9%) | |
| RR = 1,7 (95% CI = 1,00-2,72) | | | |
| 2. Kadar gula darah-2 (mg/dl) | | | |
| • > 200 (n=13) | 11 (84,6%) | 2 (15,4%) | 0,018 |
| • ≤ 200 (n=30) | 12 (40%) | 18 (60%) | |
| RR = 2,1 (95% CI = 1,29-3,47) | | | |
| 3. Kadar kolesterol (mg/dl) | | | |
| • >200 (n=24) | 13 (54,2%) | 11 (45,8%) | 1,000 |
| • ≤ 200 (n=19) | 10 (52,6%) | 9 (47,4%) | |
| RR = 1,0 (95% CI = 0,59-1,81) | | | |
| 4. Kadar LDL (mg/dl) | | | |
| • ≥ 130 (n= 25) | 15 (60%) | 10 (40%) | 0,485 |
| • <130 (n= 18) | 8 (44,4%) | 10 (55,6%) | |
| RR = 1,3 (95% CI = 0,74-2,48) | | | |
| 5. Kadar trigliserida (mg/dl) | | | |
| • > 200 (n=4) | 3 (75%) | 1 (25%) | 0,704 |
| • ≤ 200 (n=39) | 20 (51,3%) | 19 (48,7%) | |
| RR = 1,5 (95% CI = 0,77-2,78) | | | |
| 6. BMI (kg/m ²) | | | |
| • > 30 (n=6) | 6 (100%) | 0 (0%) | 0.043 |
| • ≤ 30 (n=37) | 17 (45,9%) | 20 (54,1%) | |
| RR = 2,1 (95% CI = 1,53-3,09) | | | |

4.5 Hubungan antara variabel-variabel penelitian dengan skor NIHSS hari ke 14

Data tabel 7 menunjukkan hasil uji antara variabel-variabel penelitian dengan skor NIHSS hari 14.

Tabel 7. Hubungan antara variabel-variabel penelitian dengan skor NIHSS hari ke 14

| Variabel | p |
|---------------|----------|
| Jenis kelamin | 0,306 * |
| Umur | 0,217 ** |
| Merokok | 0,519 * |
| Kategori DM | 0,009 * |
| Kategori BMI | 0,043 * |

*Chi-Square tests

**T-test

Syarat untuk dapat masuk ke regresi logistik $p < 0,25$, yang memenuhi adalah kadar PAI-1, kategori DM, kategori BMI. Setelah diuji dengan multivariat regresi, yang paling berperan mempengaruhi skor NIHSS hari ke 14 adalah PAI-1. Hasil lengkap pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji multivariat regresi variabel yang mempengaruhi skor NIHSS hari 14

| Variabel | <i>p</i> | OR | 95% CI |
|-----------------|-----------------|-----------|---------------|
| PAI-1 | 0,001 | 22,9 | 3,33-158,21 |
| Umur | 0,733 | 0,983 | 0,893-1,083 |
| Kategori BMI | 0,999 | 0,000008 | 0,000- |
| Kategori DM | 0,136 | 5,3 | 0,592-47,76 |

Dengan memperhitungkan variabel umur, kategori BMI dan kategori DM, pada penderita stroke iskemik akut, yang mempunyai kadar PAI-1 > 345pg/ml mempunyai resiko 22,9 kali untuk mengalami outcome buruk dibandingkan kadar PAI-1 ≤ 345pg/ml.

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 43 penderita stroke iskemik akut. Dengan menggunakan *consecutive sampling*, yang memenuhi kriteria penelitian terdiri atas laki-laki sebanyak 19 orang (44,2%) dan perempuan sebanyak 24 orang (55,8%). Rata-rata umur penderita stroke iskemik akut adalah 60,2 (\pm 10,50) tahun, umur termuda adalah 40 tahun dan tertua adalah 85 tahun. Pada penelitian ini stroke iskemik lebih banyak didapatkan pada perempuan dan usia rata-rata terjadinya pada usia lanjut (60,2 tahun). Hasil penelitian sebelumnya, dimana resiko stroke bertambah dengan bertambahnya umur, resiko stroke meningkat dua kali tiap dekade setelah umur 55 tahun. Prevalensi stroke dari data yang didapat dari hasil penelitian sebelumnya didapatkan lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan, dengan pengecualian pada umur 35 - 44 tahun dan umur lebih 85 tahun lebih banyak didapatkan pada perempuan. Perbedaan tersebut disebabkan tehnik pengambilan sampel, dengan *consecutive sampling*, subyek yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada saat pengambilan lebih banyak perempuan.

Data mengenai riwayat penyakit sebelumnya yang berperan sebagai faktor risiko menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama. Didapatkan semua peserta penelitian baik kriteria tekanan sistolik maupun diastolik dikategorikan hipertensi. Hipertensi dari berbagai literatur dikatakan memang merupakan faktor resiko vaskuler yang paling banyak didapatkan pada penderita stroke baik yang berdiri sendiri maupun yang bergabung dengan faktor resiko lain. Studi epidemiologi di Toronto menyimpulkan bahwa, hipertensi meningkatkan risiko terjadinya stroke 3 kali lipat dibanding faktor

resiko lain, dan akan meningkat menjadi 9 kali lipat berkombinasi dengan DM dan hiperkolesterolemia. Hipertensi, perokok, DM, dan dislipidemi disamping sebagai faktor resiko stroke, pada literatur sebelumnya penyakit atau faktor resiko tersebut juga didapatkan adanya peningkatan kadar PAI-1 di banding kontrol.

Rerata kadar PAI-1 plasma (pg/ml) saat masuk (hari I) 408,73 dengan standar deviasi 239,35, sedangkan pada hari ke 14 rata-rata 280,93 dengan standar deviasi 155,65, artinya kadar PAI-1 saat masuk lebih tinggi daripada hari ke 14. Dengan menggunakan uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara rata-rata kadar PAI-1 plasma saat masuk dan hari ke14. ($p= 0,0001$; uji Wilcoxon sign rank test). Perbedaan tersebut terjadi karena peningkatan PAI-1 terjadi pada fase akut stroke, berlangsung singkat dan akan turun pada masa konvalesen dari stroke. Pada keadaan bebas, waktu paruh PAI-1 yang aktif sangat singkat dan akan berubah menjadi bentuk inaktif dalam waktu beberapa menit saja. PAI-1 plasma darah atau pada matriks ekstraseluler distabilisasi oleh *vitronectin*, dimana dengan *vitronectin* akan meningkatkan waktu paruh dari PAI-1 menjadi lebih dari 10 kali.

Rata-rata skor NIHSS pada saat masuk (hari I) 15,88 dengan standar deviasi 5,78, sedangkan pada hari ke 14 rata-rata 14,67 dengan standar deviasi 7,19. Dengan menggunakan uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara rata-rata skor NIHSS saat masuk dan hari ke14. ($p= 0,002$; uji Wilcoxon sign rank test). Dengan memakai batasan status neurologis ‘berat’ bila skor NIHSS > 15 dan status neurologis “ringan-sedang” bila skor NIHSS ≤ 15 , maka didapatkan 20 subyek (46,5%) status neurologis ‘ringan-sedang’ dan 23 subyek (53,5%) status neurologis ‘berat’. Perubahan skor NIHSS saat masuk – hari ke 14 yang didapat menggambarkan perubahan

derajat beratnya stroke iskemik yang diderita pasien. Penurunan skor NIHSS terjadi karena beberapa faktor, adanya regenerasi dan perbaikan struktur sel otak yang dimulai 2 minggu setelah onset stroke iskemik. Intervensi seperti dengan pemberian obat-obatan yang cepat dan tepat waktu. 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. Faktor lain yang berperan yaitu fisioterapi, yang diberikan saat perawatan yang akan memperbaiki kondisi klinis pasien.

Potensi kadar PAI-1 plasma pada stroke iskemik saat masuk / hari I, sebagai prediktor status neurologis berdasarkan skor NIHSS hari ke 14, dianalisis dengan *Reciprocal operating curve* (ROC). Hasil analisis kurva ROC, didapatkan kadar PAI hari ke-1 sebesar 343,765 (ditetapkan batasan 345 pg/ml) mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik, yakni berturut-turut 91,3% dan 80,0%. Hasil perhitungan *Risk Ratio* menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai kadar PAI hari ke-1 lebih besar 345 pg/ml mempunyai risiko 7,6 kali untuk mempunyai status neurologis berat dibanding subyek yang kadar PAI hari ke-1 \leq 345 pg/ml. Sehingga kadar PAI-1 plasma hari I dapat menjadi prediktor status neurologik pada stroke iskemik. Pada keadaan normal kadar PAI-1 pada plasma berkisar 5-20 ng/ml cukup untuk mengontrol fibrinolisis. Aterosklerosis dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri berperan besar dalam stroke iskemik. Terdapat bukti yang mendukung konsep bahwa inflamasi pada dinding pembuluh darah mengakibatkan disfungsi endotel yang menyebabkan aterosklerosis. Jejas endotel oleh berbagai jenis mekanisme menyebabkan lepasnya endotel, adhesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit

sel-T, pelepasan *platelet-derived* dan *monocyte-derived growth factor* yang memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, dimana akan terjadi replikasi, sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *fibrous plaque*.²⁵ Pada stroke iskemik terjadi suatu proses pada sistem pertahanan fibrinolisis untuk melawan formasi trombus yang disebabkan oleh deposit fibrin pada endotel pembuluh darah. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 akan mengaktivasi endotel vaskuler yang akan mensintesis t-PA yang akan mengaktifkan Proenzim plasminogen. PAI-1 yang juga dihasilkan oleh endotel vaskuler yang teraktivasi akan menghambat aktivitas t-PA yang juga akan menghambat proses fibrinolisis.²⁷ Pada pasien dengan stroke iskemik, peningkatan kadar t-PA antigen (yang berhubungan dengan tingginya konsentrasi dari PAI-1) dan kadar PAI-1 antigen membuktikan rendahnya tingkat kapasitas fibrinolisis endogen sebagai predisposisi terbentuknya formasi trombus.³⁰ Dengan peningkatan kadar PAI-1 plasma akan memperluas volume bekuan sehingga secara klinis akan memperburuk kondisi pasien stroke iskemik. Terlihat pada tabel 5. Kadar PAI-1 plasma hari I yang mempunyai kadar > 345 pg/ml ada 25 subyek dan yang status neurologisnya menjadi berat ada 21 subyek (84%), sedangkan subyek yang mempunyai kadar PAI-1 plasma \leq 345 pg/ml ada 18 subyek, dan hanya 2 subyek (11,1%) yang status neurologisnya menjadi berat. Secara statistik bermakna (p= 0,0001).

Variabel –variabel yang berhubungan dengan perubahan status neurologis, terlihat pada tabel 6. Kadar gula darah-1 (mg/dl) > 126 terdapat 9 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 7 subyek (77,8%), sedangkan \leq 126 ada 34 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 16 subyek (47,1%), perhitungan *Risk Ratio* menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai kadar gula darah-1 lebih besar 126 mempunyai risiko 1,7

kali untuk mempunyai status neurologis berat dibanding subyek yang kadar gula darah-1 < 126 mg/dl. Sedangkan hasil kadar gula darah-2 (mg/dl) > 200 terdapat 13 subyek, dan yang menjadi status neurologisnya berat ada 11 subyek (84,6%), sedangkan ≤ 200 ada 30 subyek, dan yang status neurologisnya berat ada 12 subyek (40%), perhitungan *Risk Ratio* menunjukkan bahwa subyek yang mempunyai kadar gula darah-2 lebih besar 200 mempunyai risiko 2,1 kali untuk mempunyai status neurologis berat dibanding subyek yang kadar gula darah-2 ≤ 200 mg/dl. Secara perhitungan statistik bermakna ($p=0,018$). Pada diabetes melitus terjadi perubahan hemostasis yang mengarah ke status protrombotik karena kerusakan endotel vaskuler, disini peranan insulin menyebabkan peningkatan kadar PAI-1. Fraksi lemak juga memberikan pengaruh terhadap ekspresi PAI-1 dalam plasma penderita. Pada percobaan invitro beberapa penelitian telah membuktikan bahwa reseptor *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) akan menginduksi ekspresi dari PAI-1.²⁶ Dengan pengaruh dari reseptor VLDL, PAI-1 akan diespresikan oleh sel endotel vaskuler dan sel hepar kedalam pembuluh darah. In vivo reseptor VLDL ditemukan dalam jumlah yang tinggi pada sel endotel vaskuler dan akan memicu terbentuknya plak aterosklerosis yang akan meningkatkan risiko untuk terjadinya stroke iskemik.²⁶ obesitas juga berhubungan dengan resistensi insulin yang juga akan memacu terjadinya disfungsi endotel. Terdapat bukti kombinasi dari hiperinsulinemia, hiperglikemia dan hipertrigliseridemia akan meningkatkan kadar PAI-1 pada manusia yang sehat.³⁵

Setelah dilakukan analisis multivariat regresi ternyata yang paling berperan menjadi status neurologis berat adalah kadar PAI-1 plasma (risiko 22,9 kali).

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

1. Rata-rata kadar PAI-1 plasma hari 1 pada penderita stroke iskemik akut adalah 408,73 pg/ml
2. Rata-rata skor NIHSS hari 14 adalah 14,67
3. Ada hubungan signifikan antara kadar PAI-1 plasma pada stroke iskemik akut hari I dengan status neurologis hari 14 (skor NIHSS) $p = 0,0001$, $r = 0,847$
4. Hasil analisis dengan kurva ROC didapatkan kadar PAI-1 sebesar 345 pg/ml
5. Penderita stroke iskemik akut dengan Kadar PAI-1 > 345 pg/ml mempunyai resiko untuk mengalami outcome status neurologis “berat” dibandingkan kadar PAI-1 ≤ 345 pg/ml.

Saran

1. Kadar PAI-1 Plasma hari I dapat digunakan sebagai bahan acuan atau referensi untuk menilai keluaran klinis.
2. Mengkaji pengaruh fibrinolisis, Jika didapatkan kadar PAI-1 plasma > 345 pg/ml.
3. Pemeriksaan kadar PAI-1 plasma dapat digunakan untuk bahan penelitian dasar/informasi untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Truslen T and Bonita R. Ischemic stroke. In: Epidemiology of stroke. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins ; 2003.p.339, 342-44
2. Noerjanto M. Management of Acute Stroke. Masalah-masalah Dalam Diagnosis Stroke Akut. Semarang: Badan penerbit Universitas Diponegoro; 2002.p. 1-2
3. Gilroy J. Basic Neurology .3rd ed. New York: McGraw Hill; 2000.p. 225-77.
4. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Johansson B,. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. Stroke 1996; 27 : 1066 - 71
5. Johansson L, Jansson J, Boman K, Nilsson T, Stegmayr B, Hallmans. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. Stroke 2000; 31 : 1-15
6. Kelompok studi serebrovaskuler dan neurogeriatri PERDOSSI. Jakarta : Konsensus nasional pengelolaan stroke di Indonesia ;1999
7. Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2001.p. 821-924.
8. Iskandar J. Pencegahan dan pengobatan stroke. Jakarta : Bhuana ilmu populer ; 2006.p. 24
9. Kustiowati E. Trombosis di bidang Neurologi : stroke iskemik.In: Kumpulan makalah symposium trombosis : a multidiciplinary approach. Semarang : Badan penerbit Universitas Diponegoro; 2001 .p. 38 – 67
10. Simon FP, Aminoff MJ, Greenberg AD. Stroke. In : Clinical Neurology. 4th ed. London : Appleton & Lange ; 1999 .p. 275 – 308

11. Lumbantobing. Stroke in Neurogeriatri, Fakultas kedokteran Universitas Indonesia :
2001 : 95-116
12. Suharti. Pathogenesis and clinical feature of thrombosis in special organs. In :
Thrombosis in special organ. Semarang: Badan penerbit universitas diponegoro ;
2006 .p. 1-21
13. Misbach J. Stroke, Aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen. Jakarta: Balai
Penerbit FKUI; 1999.p.46-54
14. Suroto. The Biomoleculer Aspects of Acute Ischemic Stroke. Management of acute
Stroke. Semarang : Neurology up date, Temu Regional Neurology XIX; 2002.p.23-35
15. Gusev E, Skvortsova V. Brain ischemia .1st ed. New York: Kluwer Academic ;
2003.p.1-72
16. Kontos HA. Oxygen Radicals in cerebral ischemia. Stroke 2001;32:2712-16
17. Lyden PD. Mechanisms of thrombolysis. In : Thrombolytic therapy for stroke. New
Jersey: Humana Press; 2001.p.11-3
18. Binder R, Christ G, Florian, Grubic N, Hufnagl P, Krebs M, et al. Plasminogen
Activator Inhibitor 1 : Physiological and Pathophysiological Roles. News Physiol Sci
2002;17 : 56-61
19. Brogren H, Karlsson L, Andersson M, Wang L, Erlinge D, Jern S. Platelets
synthesize large amounts of active plasminogen activator inhibitor-1. Blood 2004 ;
104 : 3943 – 8
20. Intan M, Wijaya A. Penanda biokimia baru untuk stres oksidatif dan inflamasi.
Laboratorium Prodia, No 6, 2004
21. Cesari M and Rossi GP. Plasminogen activator inhibitor type 1 in ischemic
cardiomyopathy. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999;19:1378-86

22. Macko R, Kittner S, Epstein A, Cox D, Wonzniak MA, Wityk R, et al. Elevated tissue plasminogen activator antigen and stroke risk. *Stroke* 1999 ; 30 : 7 – 11
23. Zidovetzki R, Chen P, Fisher M, Hofman FM. Nicotin increases plasminogen activator inhibitor-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase-C associated pathway. *Stroke* 1999 ; 30 : 651 - 5
24. Nilsson L, Gafvels M, Musakka L, Ensler K, Strickland D, Angelin B, et al. VLDL activation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression : involvement of the VLDL receptor. *The journal of lipid research* 1999 ; 49 : 913 – 9
25. Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA, Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proceedings of the nutrition society* 2001; 60: 341-47
26. Van Hinsbergh VM, Vermeer M, Koolwijk P, Grimbergen J, Kooistra T. Genistein Reduces Tumor Necrosis Factor α -induced plasminogen activator inhibitor-1 transcription but not urokinase expression in human endothelial cells. *Blood* 1994 ; 84: 2984-91
27. Auwerx, Bouillon, Collen , Geboers. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1988;8: 68-72
28. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells : evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005; 25 : 2216-21
29. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases tissue plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells : implication for metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003 ; 107 : 394- 404

30. Montaner J, Cadenas I, Molina CA, Ribo M, Huertas R, Rossel A et al. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis. *Stroke* 2006; 37 : 1205 - 10
31. Lindsberg PJ, Armin j, Grau. Inflammation and Infections as Risk for Ischemic Stroke. *Stroke* 2003 ; 34; 2518-32
32. Husada J. Acute Ischemic Stroke. Role of Neuropeptides in Neuroprotection. Surabaya : Stroke in Depth”Now and the Future; 2004
33. Fieschi C, Piero VD, Lenzi GL, Pantano P. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke* 1990 ; 21: 129 –11
34. Sakamoto T, Mitchell JW, Marutsuka K, Mitchell JJ, Sobel BE, Fujii S. TNF- α and insulin , alone and synergistically, induce plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. *Am J physiol cell physiol* 1999 ; 276 : 1391 -7
35. Sharp FR, Sanson RA, Honkaniemi J, Kogure K, Massa SM : Neurochemistry and Molecular Biology. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 3rd edition. New York : Churchill Livingstone;1998.p.51-83
36. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J et al. *Stroke a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science ltd;1996.p.271-2,300,488-90
37. Kurniasih R, Wijaya A. Peran radikal bebas pada iskemia reperfusi serebral atau miokardium. *Forum diagnostikum Prodia*; 2002.p.1-22
38. Cherubini A, Polidori C, Benedetti C, Ercolani S, Senin U, Mecocci P. Association between ischemic stroke and increased oxidative stress, *Stroke* 2002;28:2231-40.

39. Felberg RA, Burgin WS, Grotta JC. Neuroprotection and the ischemic cascade. *CNS spectrums* 2000;5:52-58
40. Ishikawa M, Cooper D, Russell J. Molecular Determinant of the prothrombotic and Inflammatory Phenotype Assumed by the postischemic cerebral microcirculation,
41. Ross R. Atherosclerosis. An Inflammatory Disease. *N Eng J Med* .1999; 340: 115-126
42. Libby P, Maseri R. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43
43. Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J, Cote R. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in stroke clinical trial : Preliminary reliability and validity editorial comment : The NIH stroke scale : is simple better ? *Stroke* 2001; 32 : 1310-7
44. Bender MedSystems human plasminogen activator inhibitor-1ELISA kit(BMS2033); 2008

Lampiran

KUESIONER DATA UMUM DAN KLINIS

**Hubungan kadar Plasminogen Activator Inhibitor-1 dengan
keluaran stroke iskemik akut**

| No | PERTANYAAN | JAWABAN |
|----------------------------|--|--------------------------|
| IDENTITAS PENDERITA | | |
| 1 | No. Penelitian | <input type="text"/> |
| 2 | Nama | <input type="text"/> |
| 3 | No. CM | <input type="text"/> |
| 4 | Alamat | <input type="text"/> |
| 5 | Tanggal masuk RS | <input type="text"/> |
| 6 | Jam masuk RS | <input type="text"/> |
| 7 | Tanggal pemeriksaan | <input type="text"/> |
| 8 | Jam pemeriksaan | <input type="text"/> |
| 9 | Jenis kelamin 1. Laki-laki 2. Perempuan | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Umur (tahun) | <input type="text"/> |
| 11 | Status perkawinan 1. Kawin 2. Janda 3. Duda 4. Tidak kawin | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Pendidikan 1. SD 2. SLTP 3. SLTA 4. Universitas 5. Tidak sekolah | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Pekerjaan 1. Pegawai negeri 2. TNI/Polri 3. Wiraswasta 4. Buruh/tani 5. Lain-lain 6. Tidak bekerja | <input type="checkbox"/> |

| ANAMNESIS | | |
|-----------|---|---|
| 14 | Keluhan utama | |
| 15 | Awitan | |
| 16 | Tanggal serangan | |
| 17 | Jam | |
| 18 | Waktu datang ke RS 1. < 12 jam 2. > 12 - < 24 jam 3. > 24 jam | <input type="checkbox"/> |
| 19 | Riw. Sroke sebelumnya 1. Ya 2. Tidak | <input type="checkbox"/> |
| 20 | Riw. Penyakit dahulu 1. DM 2. Jantung 3. Dislipidemia 4. Hipertensi 5. Lain-lain | <input type="checkbox"/> |
| 21 | Riw. Olah raga 1. Ya 2. Tidak | <input type="checkbox"/> Jenis Frekuensi..... |

| PEMERIKSAAN FISIK | | |
|-------------------|--|--|
| 22 | GCS • E • M • V | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 23 | Tinggi badan (m) | |
| 24 | Berat badan (kg) | |
| 25 | Tekanan darah 1. Sistolik 2. Diastolik | |
| 26 | Nadi (x/menit) | |
| 27 | Respirasi (x/menit) | |
| 28 | Temperatur (°C) | |

| PEMERIKSAAN PENUNJANG | | |
|-----------------------|--|--|
| CT-SCAN KEPALA | | |
| 29 | Tanggal pemeriksaan | |
| 30 | Waktu antara awitan – pemeriksaan (jam) | |
| 31 | Lokasi kelainan | |
| 32 | Ukuran lesi | |

| | | |
|----|----------------|--|
| 33 | Diskripsi lesi | |
|----|----------------|--|

LABORATORIUM

| | | |
|----|--------------------|--|
| 34 | PAI-1 | |
| 35 | Hemoglobin | |
| 36 | Hematokrit | |
| 37 | Lekosit | |
| 38 | Trombosit | |
| 39 | Gula darah sewaktu | |
| 40 | Kolesterol | |
| 41 | Trigliserid | |
| 42 | SGOT | |
| 43 | SGPT | |
| 44 | Ureum | |
| 45 | Kreatinin | |

TERAPI

| | | |
|----|-------------|--------------------------|
| 46 | Aspilet | <input type="checkbox"/> |
| 47 | Pirasetam | <input type="checkbox"/> |
| 48 | Terapi lain | |

SKOR NIHSS

| | | |
|----|---------|--|
| 49 | Hari 1 | |
| 50 | Hari 2 | |
| 51 | Hari 3 | |
| 52 | Hari 4 | |
| 53 | Hari 5 | |
| 54 | Hari 6 | |
| 55 | Hari 7 | |
| 56 | Hari 8 | |
| 57 | Hari 9 | |
| 58 | Hari 10 | |
| 59 | Hari 11 | |
| 60 | Hari 12 | |
| 61 | Hari 13 | |
| 62 | Hari 14 | |

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

No. penelitian :
 Nama :
 Umur :
 Alamat :

| NIHSS | Time 1 | Time 2 |
|--|--------|--------|
| 1. Derajat kesadaran : Penilaian umum reaksi pasien terhadap stimulus pemeriksa saat pertama kali diperiksa 0 = sadar penuh 1 = somnolen 2 = stupor 3 = koma | | |
| 2. Menjawab pertanyaan : Menjawab dua pertanyaan 0 = dapat menjawab dua pertanyaan dengan benar (mis. Bulan apa sekarang dan usia pasien) 1 = hanya dapat menjawab satu pertanyaan dengan benar /tidak dapat berbicara karena terpasang pipa endotracheal atau disartria 2 = tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar /afasia / stupor | | |
| 3. Mengikuti perintah : Melakukan dua perintah. 0 = dapat melakukan dua perintah dengan benar (misalnya. Buka dan tutup mata, kepal dan buka tangan pada sisi yang sehat 1 = hanya dapat melakukan satu perintah dengan benar 2 = tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar | | |
| 4. Gerakan mata konyugat horizontal : 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 | | |
| 5. Lapangan pandang pada tes konfrontasi : Luas lapangan pandang, menghitung jari pada semua kuadran tiap mata ditest tersendiri 0 = tidak ada gangguan 1 = kuadrananopsia 2 = hemianopsia total 3 = hemianopsia bilateral buta kortikal | | |
| 6. Paresis wajah : pasien diperiksa dengan melihat wajah pasien dan tidak adanya gerakan muka spontan, pergerakan wajah yang dievaluasi adalah gerakan volunteer dengan menyuruh meringis atau tersenyum untuk menggerakkan garis nasolabial pada; pada pasien dengan penurunan kesadaran dilakukan respon nyeri 0 = normal 1 = paresis ringan 2 = paresis parsial 3 = paresis total | | |
| 7. Motorik lengan : Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 90° (duduk) 45° (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 | | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>8. Motorik tungkai : Menggerakkan dan menahan tungkai pada posisi 30° berbaring selama 5 detik</p> <p>0 = tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua tungkainya selama 5 detik</p> <p>1 = tungkai menyimpang kebawah sebelum 5 detik</p> <p>2 = tungkai terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh</p> <p>3 = tidak dapat melawan grafitasi</p> <p>4 = tidak ada gerakan</p> <p>9 = tidak dapat diperiksa</p> | | |
| <p>9. Ataksia anggota badan : Dilakukan pemeriksaan telunjuk hidung dan tumit lutut</p> <p>0 = dapat melakukan secara benar</p> <p>1 = dapat melaksanakan satu dari dua dengan baik</p> <p>2 = pasien tidak dapat melaksanakan keduanya dengan baik ,gerakan tidak akurat atau canggung atau buruk</p> <p>9 = tidak dapat diperiksa</p> | | |
| <p>10. Sensorik : Pemeriksaan tusukan jarum pada bagian proksimal keempat anggota gerak dan mengamati reaksi yang dirasakan</p> <p>0 = normal</p> <p>1 = defisit parsial</p> <p>2 = defisit berat</p> | | |
| <p>11. Bahasa terbaik : Mengidentifikasi benda dan membaca kalimat</p> <p>0 = tidak ada afasia</p> <p>1 = afasia ringan – sedang</p> <p>2 = afasia berat</p> <p>3 = diam saja</p> | | |
| <p>12. Disartria: membaca dan mengucapkan kata-kata yang ada pada lembaran</p> <p>0 = artikulasi normal</p> <p>1 = disartria ringan – sedang</p> <p>2 = disartria ringan</p> <p>3 = tidak dapat diperiksa</p> | | |
| <p>13. Neglect/tidak ada atensi : diberikan rangsangan sensori dan visual yang kontinyu dari satu sisi</p> <p>0 = tidak ada</p> <p>1 = parsial</p> <p>2 = total</p> | | |
| <p>Skor total NIHSS</p> <p>Skor</p> <p>< 5 : ringan</p> <p>5 – 15 : sedang</p> <p>16 – 20 : berat</p> <p>> 20 : sangat berat</p> | | |

PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Alamat :

.....

Kode penelitian :

Setelah mendapat keterangan yang jelas mengenai tujuan, manfaat serta prosedur penelitian tentang :

Hubungan Kadar Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 Pada Stroke Iskemik Akut Dengan Status Neurologis Berdasarkan Skor NIHSS

Menyatakan setuju untuk berperan serta dalam penelitian ini dengan memberikan data yang sebenar-benarnya. Adapun biaya dalam penelitian ini menjadi tanggung jawab peneliti dan hasil penelitian ini bersifat rahasia serta tidak akan mencantumkan subyek penelitian dalam publikasi.

Semarang,,..... 200...

Peserta penelitian

Peneliti

.....

dr. Hygea Talita Patrisia

Lembaran Pemeriksaan Laboratorium

Hubungan Kadar Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 dengan keluaran Stroke Iskemik Akut (Skor NIHSS)

Nama :

Ruangan : Ruang B 1 Saraf RSDK

Kode penelitian : T/.....

Hari ke : 1 (Pertama)

dr. Hygea Talita Patrisia

Lembaran Pemeriksaan Laboratorium

Hubungan Kadar Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 dengan keluaran Stroke Iskemik Akut (Skor NIHSS)

Nama :

Ruangan : Ruang B 1 Saraf RSDK

Kode penelitian : T/.....

Hari ke : 14 (empat belas)

dr. Hygea Talita Patrisia

Descriptives

Descriptive Statistics

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|------------------------------|----|---------|---------|----------|----------------|
| umur | 43 | 40 | 85 | 60,23 | 10,497 |
| gcs | 43 | 8 | 15 | 13,65 | 1,926 |
| sistol | 43 | 140 | 220 | 175,81 | 18,514 |
| diast | 43 | 90 | 110 | 99,30 | 6,599 |
| suhu | 43 | 36,0 | 37,3 | 36,507 | ,4301 |
| gd11 | 43 | 67 | 180 | 106,70 | 26,029 |
| gd21 | 43 | 78 | 351 | 172,02 | 70,080 |
| koles1 | 43 | 58 | 273 | 197,23 | 43,888 |
| tg1 | 43 | 30 | 275 | 106,98 | 52,606 |
| hdl1 | 43 | 26 | 80 | 44,86 | 13,769 |
| ldl1 | 43 | 43 | 191 | 127,65 | 34,193 |
| sgot1 | 43 | 15 | 34 | 22,28 | 5,068 |
| sgpt1 | 43 | 21 | 47 | 32,09 | 5,622 |
| nihss1 | 43 | 4 | 24 | 15,88 | 5,787 |
| nihss14 | 43 | 2 | 25 | 14,67 | 7,197 |
| Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml) | 43 | 93,99 | 1000,04 | 408,7328 | 239,35196 |
| Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) | 43 | 105,96 | 731,52 | 280,9349 | 155,64911 |
| bmi | 43 | 20,28 | 39,54 | 27,4801 | 3,82100 |
| Valid N (listwise) | 43 | | | | |

Frequency Table

sex

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid "laki-laki" | 19 | 44,2 | 44,2 | 44,2 |
| "perempuan" | 24 | 55,8 | 55,8 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

didik

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | tdk sekolah | 1 | 2,3 | 2,3 | 2,3 |
| | SD | 14 | 32,6 | 32,6 | 34,9 |
| | SMP | 4 | 9,3 | 9,3 | 44,2 |
| | SLTA | 16 | 37,2 | 37,2 | 81,4 |
| | S1 | 8 | 18,6 | 18,6 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

kerja

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Tdk bekerja | 19 | 44,2 | 44,2 | 44,2 |
| | Petani | 6 | 14,0 | 14,0 | 58,1 |
| | Pensiunan | 10 | 23,3 | 23,3 | 81,4 |
| | Swasta | 5 | 11,6 | 11,6 | 93,0 |
| | 4 | 3 | 7,0 | 7,0 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

keluhan

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|---------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Penurunan kesadaran | 5 | 11,6 | 11,6 | 11,6 |
| | Lemah anggota gerak kanan | 17 | 39,5 | 39,5 | 51,2 |
| | Lemah anggota gerak kiri | 19 | 44,2 | 44,2 | 95,3 |
| | Mulut perot | 1 | 2,3 | 2,3 | 97,7 |
| | Tidak bisa bicara | 1 | 2,3 | 2,3 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

riwpeny

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Tdk tahu | 18 | 41,9 | 41,9 | 41,9 |
| | Tdk ada | 6 | 14,0 | 14,0 | 55,8 |
| | Hipertensi | 14 | 32,6 | 32,6 | 88,4 |
| | "DM" | 3 | 7,0 | 7,0 | 95,3 |
| | "DM+HT" | 2 | 4,7 | 4,7 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

olahraga

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Tidak | 41 | 95,3 | 95,3 | 95,3 |
| | Ya | 2 | 4,7 | 4,7 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

rokok

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Tidak | 29 | 67,4 | 67,4 | 67,4 |
| | Ya | 14 | 32,6 | 32,6 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

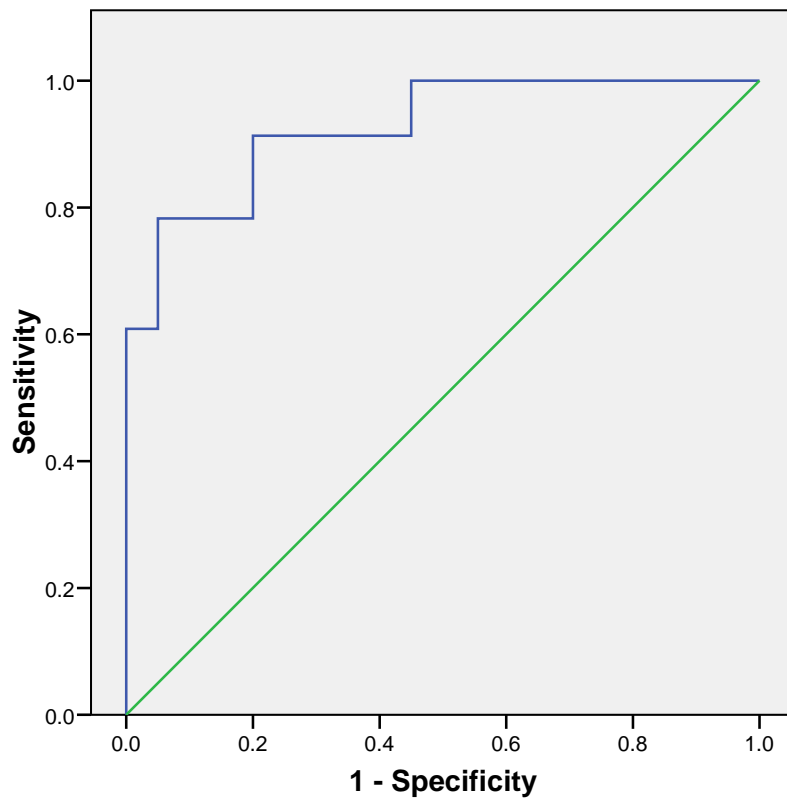
outcome

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|----------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | meninggal hr ke 25 | 1 | 2,3 | 2,3 | 2,3 |
| | "buruk" | 14 | 32,6 | 32,6 | 34,9 |
| | "baik" | 26 | 60,5 | 60,5 | 95,3 |
| | "meninggal hr ke 17" | 1 | 2,3 | 2,3 | 97,7 |
| | "meninggal hr ke 16" | 1 | 2,3 | 2,3 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Keluaran

| | | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | Baik (skor NIHSS <= 15) | 20 | 46,5 | 46,5 | 46,5 |
| | Buruk (skor NIHSS > 15) | 23 | 53,5 | 53,5 | 100,0 |
| | Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

ROC Curve



Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml)

| Positive if Greater Than or Equal To(a) | Sensitivity | 1 - Specificity |
|---|-------------|-----------------|
| 92,9920 | 1,000 | 1,000 |

| | | |
|-----------|-------|------|
| 108,7510 | 1,000 | ,950 |
| 129,8800 | 1,000 | ,900 |
| 136,5000 | 1,000 | ,850 |
| 142,7000 | 1,000 | ,800 |
| 150,7450 | 1,000 | ,750 |
| 154,5100 | 1,000 | ,700 |
| 156,6200 | 1,000 | ,650 |
| 178,6550 | 1,000 | ,600 |
| 206,7700 | 1,000 | ,550 |
| 215,4550 | 1,000 | ,500 |
| 220,8250 | 1,000 | ,450 |
| 224,0600 | ,957 | ,450 |
| 238,9150 | ,913 | ,450 |
| 264,9750 | ,913 | ,400 |
| 282,1600 | ,913 | ,350 |
| 292,0050 | ,913 | ,300 |
| 318,9500 | ,913 | ,250 |
| 343,7650 | ,913 | ,200 |
| 347,2800 | ,870 | ,200 |
| 355,9450 | ,826 | ,200 |
| 363,7150 | ,783 | ,200 |
| 387,0500 | ,783 | ,150 |
| 412,7800 | ,783 | ,100 |
| 419,2600 | ,783 | ,050 |
| 423,3000 | ,739 | ,050 |
| 433,6150 | ,696 | ,050 |
| 451,9400 | ,652 | ,050 |
| 461,0100 | ,609 | ,050 |
| 463,3800 | ,609 | ,000 |
| 467,0750 | ,522 | ,000 |
| 472,6100 | ,478 | ,000 |
| 493,7800 | ,435 | ,000 |
| 516,4650 | ,391 | ,000 |
| 530,5550 | ,348 | ,000 |
| 649,1750 | ,304 | ,000 |
| 772,2450 | ,261 | ,000 |
| 787,6950 | ,217 | ,000 |
| 812,3700 | ,174 | ,000 |
| 869,3100 | ,130 | ,000 |
| 929,0800 | ,087 | ,000 |
| 977,1200 | ,043 | ,000 |
| 1001,0400 | ,000 | ,000 |

a The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Kategor kadar PAI-1 * Kategori keluaran_2 Crosstabulation

| | | | Kategori keluaran_2 | | Total |
|---------------------|----------------|------------------------------|---------------------|-------|--------|
| | | | Buruk | Baik | Buruk |
| Kategor kadar PAI-1 | Tinggi (> 345) | Count | 21 | 4 | 25 |
| | | % within Kategor kadar PAI-1 | 84,0% | 16,0% | 100,0% |
| | Rendah (<=345) | Count | 2 | 16 | 18 |
| | | % within Kategor kadar PAI-1 | 11,1% | 88,9% | 100,0% |
| Total | | Count | 23 | 20 | 43 |
| | | % within Kategor kadar PAI-1 | 53,5% | 46,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|-----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 22,348(b) | 1 | ,000 | | |
| Continuity Correction(a) | 19,515 | 1 | ,000 | | |
| Likelihood Ratio | 24,860 | 1 | ,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,000 | ,000 |
| Linear-by-Linear Association | 21,829 | 1 | ,000 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,37.

Risk Estimate

| | Value | 95% Confidence Interval | |
|--|--------|-------------------------|---------|
| | Lower | Upper | Lower |
| Odds Ratio for Kategor kadar PAI-1 (Tinggi (> 345) / Rendah (<=345)) | 42,000 | 6,821 | 258,628 |
| For cohort Kategori keluaran_2 = Buruk | 7,560 | 2,024 | 28,238 |
| For cohort Kategori keluaran_2 = Baik | ,180 | ,072 | ,448 |
| N of Valid Cases | 43 | | |

| | | | umur | gcs | sistol | diast | suhu |
|----------------|--------|-------------------------|-------|-----------|----------|-----------|-------|
| Spearman's rho | umur | Correlation Coefficient | 1,000 | ,008 | ,038 | ,115 | -,111 |
| | | Sig. (2-tailed) | . | ,958 | ,810 | ,464 | ,480 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | gcs | Correlation Coefficient | ,008 | 1,000 | -,361(*) | -,449(**) | ,054 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,958 | . | ,017 | ,003 | ,729 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | sistol | Correlation Coefficient | ,038 | -,361(*) | 1,000 | ,615(**) | ,107 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,810 | ,017 | . | ,000 | ,493 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | diast | Correlation Coefficient | ,115 | -,449(**) | ,615(**) | 1,000 | ,010 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,464 | ,003 | ,000 | . | ,950 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | suhu | Correlation Coefficient | -,111 | ,054 | ,107 | ,010 | 1,000 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,480 | ,729 | ,493 | ,950 | . |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | gd11 | Correlation Coefficient | ,021 | -,377(*) | ,358(*) | ,456(**) | ,031 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,891 | ,013 | ,018 | ,002 | ,843 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | gd21 | Correlation Coefficient | -,025 | -,384(*) | ,366(*) | ,460(**) | ,145 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,872 | ,011 | ,016 | ,002 | ,340 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | koles1 | Correlation Coefficient | ,136 | -,035 | ,228 | ,355(*) | ,234 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,383 | ,825 | ,142 | ,019 | ,130 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | tg1 | Correlation Coefficient | -,018 | -,318(*) | ,222 | ,226 | -,092 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,909 | ,038 | ,152 | ,145 | ,550 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | hdl1 | Correlation Coefficient | -,126 | -,175 | -,158 | -,154 | -,260 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,422 | ,263 | ,311 | ,323 | ,092 |
| | | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| | ldl1 | Correlation Coefficient | -,086 | ,003 | ,111 | ,135 | ,031 |

| | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------|-------|-----------|----------|----------|-------|
| | Sig. (2-tailed) | ,582 | ,986 | ,477 | ,387 | ,83 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| sgot1 | Correlation Coefficient | -,094 | -,140 | -,001 | ,045 | -,103 |
| | Sig. (2-tailed) | ,550 | ,371 | ,997 | ,777 | ,50 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| sgpt1 | Correlation Coefficient | -,080 | -,183 | -,033 | ,081 | -,16 |
| | Sig. (2-tailed) | ,611 | ,239 | ,834 | ,607 | ,30 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| nihss1 | Correlation Coefficient | -,227 | -,418(**) | ,405(**) | ,409(**) | ,19 |
| | Sig. (2-tailed) | ,143 | ,005 | ,007 | ,006 | ,21 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| nihss14 | Correlation Coefficient | -,179 | -,392(**) | ,442(**) | ,411(**) | ,27 |
| | Sig. (2-tailed) | ,249 | ,009 | ,003 | ,006 | ,07 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml) | Correlation Coefficient | -,180 | -,346(*) | ,438(**) | ,405(**) | ,17 |
| | Sig. (2-tailed) | ,248 | ,023 | ,003 | ,007 | ,26 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) | Correlation Coefficient | -,120 | -,254 | ,300 | ,309(*) | ,04 |
| | Sig. (2-tailed) | ,442 | ,100 | ,050 | ,043 | ,76 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |
| bmi | Correlation Coefficient | -,197 | -,182 | ,393(**) | ,228 | ,09 |
| | Sig. (2-tailed) | ,205 | ,242 | ,009 | ,142 | ,56 |
| | N | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 |

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Kategori LDL hari ke-1

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid >=130 mg/dl | 25 | 58,1 | 58,1 | 58,1 |
| < 130 mg/dl | 18 | 41,9 | 41,9 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

| | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
|--|----------------|-----------|--------------|
| Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) - Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml) | Negative Ranks | 32(a) | 24,47 |
| | Positive Ranks | 11(b) | 14,82 |
| | Ties | 0(c) | |
| | Total | 43 | |
| nihss14 - nihss1 | Negative Ranks | 28(d) | 23,95 |
| | Positive Ranks | 13(e) | 14,65 |
| | Ties | 2(f) | |
| | Total | 43 | |

- a Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) < Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml)
- b Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) > Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml)
- c Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) = Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml)
- d nihss14 < nihss1
- e nihss14 > nihss1
- f nihss14 = nihss1

Test Statistics(b)

| | | |
|------------------------|--|------------------|
| | Kadar PAI hari ke-14 (pg/ml) - Kadar PAI hari ke-1 (pg/ml) | nihss14 - nihss1 |
| Z | -3,743(a) | -3,148(a) |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,000 | ,002 |

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Kategori kadar PAI-1

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Tinggi (> 345) | 25 | 58,1 | 58,1 | 58,1 |
| Rendah (<=345) | 18 | 41,9 | 41,9 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kategori keluaran_2

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Buruk | 23 | 53,5 | 53,5 | 53,5 |
| Baik | 20 | 46,5 | 46,5 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kategori LDL hari ke-1 * Kategori keluaran_2 Crosstabulation

| | | | Kategori keluaran_2 | | Total |
|------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------|---------------|--------|
| | | | Berat | Ringan-Sedang | Berat |
| Kategori LDL hari ke-1 | >=130 mg/dl | Count | 15 | 10 | 25 |
| | | % within Kategori LDL hari ke-1 | 60,0% | 40,0% | 100,0% |
| | < 130 mg/dl | Count | 8 | 10 | 18 |
| | | % within Kategori LDL hari ke-1 | 44,4% | 55,6% | 100,0% |
| Total | | Count | 23 | 20 | 43 |
| | | % within Kategori LDL hari ke-1 | 53,5% | 46,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 1,018(b) | 1 | ,313 | | |
| Continuity Correction(a) | ,489 | 1 | ,485 | | |
| Likelihood Ratio | 1,020 | 1 | ,313 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,365 | ,242 |
| Linear-by-Linear Association | ,994 | 1 | ,319 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,37.

Risk Estimate

| | Value | 95% Confidence Interval | |
|---|-------|-------------------------|-------|
| | Lower | Upper | Lower |
| Odds Ratio for Kategori LDL hari ke-1 (>=130 mg/dl / < 130 mg/dl) | 1,875 | ,550 | 6,393 |
| For cohort Kategori keluaran_2 = Berat | 1,350 | ,735 | 2,479 |
| For cohort Kategori keluaran_2 = Ringan-Sedang | ,720 | ,382 | 1,357 |
| N of Valid Cases | 43 | | |

Frequencies

Statistics

| | Jenis kelamin | Kategor kadar PAI-1 | Kategori keluaran_2 | Kategori BMI | Kejadian dislipidemi | Kejadian DM | Kebiasaan merokok |
|---------|---------------|------------------------|------------------------|--------------|-------------------------|-------------|----------------------|
| N Valid | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 | 43 | |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

Frequency Table

Jenis kelamin

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid "laki-laki" | 19 | 44,2 | 44,2 | 44,2 |
| "perempuan" | 24 | 55,8 | 55,8 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kategor kadar PAI-1

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid Tinggi (> 345) | 25 | 58,1 | 58,1 | 58,1 |
| Rendah (<=345) | 18 | 41,9 | 41,9 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kategori keluaran_2

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid Berat | 23 | 53,5 | 53,5 | 53,5 |
| Ringan-Sedang | 20 | 46,5 | 46,5 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kategori BMI

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------------------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid Obesitas (> 30) | 6 | 14,0 | 14,0 | 14,0 |
| Tdk obesitas (<= 30) | 37 | 86,0 | 86,0 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kejadian dislipidemi

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid ya | 31 | 72,1 | 72,1 | 72,1 |
| tidak | 12 | 27,9 | 27,9 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kejadian DM

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Ya | 14 | 32,6 | 32,6 | 32,6 |
| Tidak | 29 | 67,4 | 67,4 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Kebiasaan merokok

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Ya | 14 | 32,6 | 32,6 | 32,6 |
| Tidak | 29 | 67,4 | 67,4 | 100,0 |
| Total | 43 | 100,0 | 100,0 | |

Case Processing Summary

| | Cases | | | | | |
|---------------------------------|-------|---------|---------|---------|-------|---------|
| | Valid | | Missing | | Total | |
| | N | Percent | N | Percent | N | Percent |
| Kebiasaan merokok * Keluaran | 43 | 100,0% | 0 | ,0% | 43 | 100,0% |
| Kejadian DM * Keluaran | 43 | 100,0% | 0 | ,0% | 43 | 100,0% |
| Kejadian dislipidemi * Keluaran | 43 | 100,0% | 0 | ,0% | 43 | 100,0% |
| Kategori BMI * Keluaran | 43 | 100,0% | 0 | ,0% | 43 | 100,0% |
| Jenis kelamin * Keluaran | 43 | 100,0% | 0 | ,0% | 43 | 100,0% |

Kebiasaan merokok * Keluaran

Crosstab

| | | | Keluaran | | Total |
|-------------------|-------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) |
| Kebiasaan merokok | Ya | Count | 8 | 6 | 14 |
| | | % within Kebiasaan merokok | 57,1% | 42,9% | 100,0% |
| Tidak | Count | 12 | 17 | 29 | |
| | | % within Kebiasaan merokok | 41,4% | 58,6% | 100,0% |
| Total | Count | 20 | 23 | 43 | |
| | | % within Kebiasaan merokok | 46,5% | 53,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|---------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | ,943(b) | 1 | ,331 | | |
| Continuity Correction(a) | ,416 | 1 | ,519 | | |
| Likelihood Ratio | ,944 | 1 | ,331 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,515 | ,259 |
| Linear-by-Linear Association | ,921 | 1 | ,337 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,51.

Kejadian DM * Keluaran

Crosstab

| | | | Keluaran | | Total |
|-------------|-------|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) |
| Kejadian DM | Ya | Count | 2 | 12 | 14 |
| | | % within Kejadian DM | 14,3% | 85,7% | 100,0% |
| | Tidak | Count | 18 | 11 | 29 |
| | | % within Kejadian DM | 62,1% | 37,9% | 100,0% |
| Total | | Count | 20 | 23 | 43 |
| | | % within Kejadian DM | 46,5% | 53,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 8,665(b) | 1 | ,003 | | |
| Continuity Correction(a) | 6,851 | 1 | ,009 | | |
| Likelihood Ratio | 9,422 | 1 | ,002 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,004 | ,004 |
| Linear-by-Linear Association | 8,464 | 1 | ,004 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,51.

Kejadian dislipidemi * Keluaran

Crosstab

| | | | Keluaran | | Total |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) |
| Kejadian dislipidemi | ya | Count | 14 | 17 | 31 |
| | | % within Kejadian dislipidemi | 45,2% | 54,8% | 100,0% |
| | tidak | Count | 6 | 6 | 12 |
| | | % within Kejadian dislipidemi | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| Total | Count | | 20 | 23 | 43 |
| | % within Kejadian dislipidemi | | 46,5% | 53,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|---------------------------------|---------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square | ,081(b) | 1 | ,775 | | |
| Continuity Correction(a) | ,000 | 1 | 1,000 | | |
| Likelihood Ratio | ,081 | 1 | ,776 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | 1,000 | ,521 |
| Linear-by-Linear Association | ,080 | 1 | ,778 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,58.

Kategori BMI * Keluaran

Crosstab

| | | | Keluaran | | Total |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) |
| Kategori BMI | Obesitas (> 30) | Count | 0 | 6 | 6 |
| | | % within Kategori BMI | ,0% | 100,0% | 100,0% |
| | Tdk obesitas (<= 30) | Count | 20 | 17 | 37 |
| | | % within Kategori BMI | 54,1% | 45,9% | 100,0% |
| Total | Count | | 20 | 23 | 43 |
| | % within Kategori BMI | | 46,5% | 53,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 6,063(b) | 1 | ,014 | | |
| Continuity Correction(a) | 4,085 | 1 | ,043 | | |
| Likelihood Ratio | 8,352 | 1 | ,004 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,023 | ,017 |
| Linear-by-Linear Association | 5,922 | 1 | ,015 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,79.

Jenis kelamin * Keluaran

Crosstab

| | | | Keluaran | | Total |
|---------------|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) |
| Jenis kelamin | "laki-laki" | Count | 11 | 8 | 19 |
| | | % within Jenis kelamin | 57,9% | 42,1% | 100,0% |
| | "perempuan" | Count | 9 | 15 | 24 |
| | | % within Jenis kelamin | 37,5% | 62,5% | 100,0% |
| Total | | Count | 20 | 23 | 43 |
| | | % within Jenis kelamin | 46,5% | 53,5% | 100,0% |

Chi-Square Tests

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 1,773(b) | 1 | ,183 | | |
| Continuity Correction(a) | 1,048 | 1 | ,306 | | |
| Likelihood Ratio | 1,782 | 1 | ,182 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,228 | ,153 |
| Linear-by-Linear Association | 1,732 | 1 | ,188 | | |
| N of Valid Cases | 43 | | | | |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,84.

T-Test

Group Statistics

| Keluaran | | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|----------|-------------------------|----|-------|----------------|-----------------|
| umur | Baik (skor NIHSS <= 15) | 20 | 62,30 | 7,094 | 1,586 |
| | Buruk (skor NIHSS > 15) | 23 | 58,43 | 12,634 | 2,634 |

Independent Samples Test

| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | |
|------|-----------------------------|---|-------|------------------------------|--------|-----------------|-------|-----------------|-----------------------|
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | | Mean Difference | Std. Error Difference |
| | | Lower | Upper | Lower | Upper | Lower | Upper | Lower | Upper |
| umur | Equal variances assumed | 7,638 | ,009 | 1,211 | 41 | ,233 | | 3,865 | 3,192 |
| | Equal variances not assumed | | | 1,257 | 35,450 | ,217 | | 3,865 | 3,075 |

Logistic Regression

Case Processing Summary

| Unweighted Cases(a) | | N | Percent |
|---------------------|----------------------|----|---------|
| Selected Cases | Included in Analysis | 43 | 100,0 |
| | Missing Cases | 0 | ,0 |
| | Total | 43 | 100,0 |
| Unselected Cases | | 0 | ,0 |
| Total | | 43 | 100,0 |

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

| Original Value | Internal Value |
|-------------------------|----------------|
| Baik (skor NIHSS <= 15) | 0 |
| Buruk (skor NIHSS > 15) | 1 |

Categorical Variables Codings

| | | Frequency | Parameter coding |
|---------------------|----------------------|-----------|------------------|
| | | (1) | (1) |
| Kejadian DM | Ya | 14 | 1,000 |
| | Tidak | 29 | ,000 |
| Kategori BMI | Obesitas (> 30) | 6 | 1,000 |
| | Tdk obesitas (<= 30) | 37 | ,000 |
| Kategor kadar PAI-1 | Tinggi (> 345) | 25 | 1,000 |
| | Rendah (<=345) | 18 | ,000 |

Block 0: Beginning Block

Classification Table(a,b)

| Observed | | Predicted | | | |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| | | Kategori outcome (utk logistik) | | Percentage Correct | |
| | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) | |
| Step 0 | Kategori outcome (utk logistik) | Baik (skor NIHSS <= 15) | 0 | 20 | ,0 |
| | | Buruk (skor NIHSS > 15) | 0 | 23 | 100,0 |
| | Overall Percentage | | | | 53,5 |

a Constant is included in the model.

b The cut value is ,500

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) |
|--------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | Lower | Upper | Lower | Upper | Lower | Upper |
| Step 0 | Constant | ,140 | ,306 | ,209 | 1 | ,648 | 1,150 |

Variables not in the Equation

| | | | Score | df | Sig. |
|--------|--------------------|-------------|--------|----|------|
| Step 0 | Variables | kat_pai1(1) | 22,348 | 1 | ,000 |
| | | umur | 1,485 | 1 | ,223 |
| | | kat_bmi(1) | 6,063 | 1 | ,014 |
| | | dm(1) | 8,665 | 1 | ,003 |
| | Overall Statistics | | 24,271 | 4 | ,000 |

Block 1: Method = Backward Stepwise (Wald)

Omnibus Tests of Model Coefficients

| | | Chi-square | df | Sig. |
|-----------|-------|------------|----|------|
| Step 1 | Step | 29,706 | 4 | ,000 |
| | Block | 29,706 | 4 | ,000 |
| | Model | 29,706 | 4 | ,000 |
| Step 2(a) | Step | -1,972 | 1 | ,160 |
| | Block | 27,734 | 3 | ,000 |
| | Model | 27,734 | 3 | ,000 |
| Step 3(a) | Step | -,009 | 1 | ,926 |
| | Block | 27,725 | 2 | ,000 |
| | Model | 27,725 | 2 | ,000 |
| Step 4(a) | Step | -2,865 | 1 | ,091 |
| | Block | 24,860 | 1 | ,000 |
| | Model | 24,860 | 1 | ,000 |

a A negative Chi-squares value indicates that the Chi-squares value has decreased from the previous step.

Model Summary

| Step | -2 Log likelihood | Cox & Snell R Square | Nagelkerke R Square |
|------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | 29,696(a) | ,499 | ,666 |
| 2 | 31,667(b) | ,475 | ,635 |
| 3 | 31,676(b) | ,475 | ,635 |
| 4 | 34,541(b) | ,439 | ,586 |

a Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

b Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table(a)

| Observed | | Predicted | | | |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | | Kategori outcome (utk logistik) | | Percentage Correct | |
| | | Baik (skor NIHSS <= 15) | Buruk (skor NIHSS > 15) | Baik (skor NIHSS <= 15) | |
| Step 1 | Kategori outcome (utk logistik) | Baik (skor NIHSS <= 15) | 16 | 4 | 80,0 |
| | | Buruk (skor NIHSS > 15) | 2 | 21 | 91,3 |
| | Overall Percentage | | | | 86,0 |
| Step 2 | Kategori outcome (utk logistik) | Baik (skor NIHSS <= 15) | 16 | 4 | 80,0 |
| | | Buruk (skor NIHSS > 15) | 2 | 21 | 91,3 |
| | Overall Percentage | | | | 86,0 |
| Step 3 | Kategori outcome (utk logistik) | Baik (skor NIHSS <= 15) | 16 | 4 | 80,0 |
| | | Buruk (skor NIHSS > 15) | 2 | 21 | 91,3 |
| | Overall Percentage | | | | 86,0 |
| Step 4 | Kategori outcome (utk logistik) | Baik (skor NIHSS <= 15) | 16 | 4 | 80,0 |
| | | Buruk (skor NIHSS > 15) | 2 | 21 | 91,3 |
| | Overall Percentage | | | | 86,0 |

a The cut value is ,500

Variables in the Equation

| | | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I.for EXP(B) | |
|-----------|-------------|--------|-----------|--------|-------|-------|-------------------|----------------------|---------|
| | | Lower | Upper | Lower | Upper | Lower | Upper | Lower | Upper |
| Step 1(a) | kat_pai1(1) | 3,134 | ,985 | 10,130 | 1 | ,001 | 22,966 | 3,334 | 158,211 |
| | umur | -,017 | ,049 | ,116 | 1 | ,733 | ,983 | ,893 | 1,083 |
| | kat_bmi(1) | 19,629 | 15415,598 | ,000 | 1 | ,999 | 33495204 8,987 | ,000 | |
| | dm(1) | 1,671 | 1,120 | 2,224 | 1 | ,136 | 5,316 | ,592 | 47,763 |
| | Constant | -1,349 | 3,103 | ,189 | 1 | ,664 | ,259 | | |
| Step 2(a) | kat_pai1(1) | 3,462 | ,977 | 12,571 | 1 | ,000 | 31,895 | 4,704 | 216,262 |
| | umur | -,004 | ,045 | ,009 | 1 | ,926 | ,996 | ,912 | 1,088 |
| | dm(1) | 1,735 | 1,096 | 2,507 | 1 | ,113 | 5,669 | ,662 | 48,571 |
| | Constant | -2,146 | 2,939 | ,533 | 1 | ,465 | ,117 | | |
| Step 3(a) | kat_pai1(1) | 3,478 | ,964 | 13,029 | 1 | ,000 | 32,399 | 4,902 | 214,150 |
| | dm(1) | 1,743 | 1,093 | 2,542 | 1 | ,111 | 5,717 | ,671 | 48,748 |
| | Constant | -2,408 | ,830 | 8,410 | 1 | ,004 | ,090 | | |
| Step 4(a) | kat_pai1(1) | 3,738 | ,927 | 16,242 | 1 | ,000 | 42,000 | 6,821 | 258,628 |
| | Constant | -2,079 | ,750 | 7,687 | 1 | ,006 | ,125 | | |

a Variable(s) entered on step 1: kat_pai1, umur, kat_bmi, dm.

Variables not in the Equation

| | | | Score | df | Sig. |
|-----------|--------------------|------------|-------|----|------|
| Step 2(a) | Variables | kat_bmi(1) | 1,234 | 1 | ,267 |
| | Overall Statistics | | 1,234 | 1 | ,267 |
| Step 3(b) | Variables | umur | ,009 | 1 | ,926 |
| | | kat_bmi(1) | 1,155 | 1 | ,283 |
| | Overall Statistics | | 1,249 | 2 | ,536 |
| Step 4(c) | Variables | umur | ,047 | 1 | ,829 |
| | | kat_bmi(1) | 1,504 | 1 | ,220 |
| | | dm(1) | 2,842 | 1 | ,092 |
| | Overall Statistics | | 3,691 | 3 | ,297 |

a Variable(s) removed on step 2: kat_bmi.

b Variable(s) removed on step 3: umur.

c Variable(s) removed on step 4: dm.