

**PENGARUH KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU TERHADAP
KELUARAN NEUROLOGIK PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK
FASE AKUT NONDIABETIK**

**(Effect of blood glucose levels on neurological outcome in nondiabetic
patients after acute ischemic stroke)**



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf**

EDWARD YANDO NAPITUPULU

G4A005024

PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK

DAN

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

ILMU PENYAKIT SARAF

UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

2011

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan 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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2011

Penulis

Edward Yando Napitupulu

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : Edward Yando Napitupulu
NIM Magister Ilmu Biomedik : G4A005024
Tempat / Tanggal Lahir : Bandung / 7 Januari 1978
Agama : Kristen Protestan
Jenis Kelamin : Laki-laki
Alamat : Pondok Gede Housing Blok FF No. 13
Jl. Raya Hankam, Pondok Gede
Bekasi, 17414

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN Pluit 01 Jakarta : Lulus tahun 1990
2. SMP Ignatius Slamet Riyadi Jakarta : Lulus tahun 1993
3. SMA Santo Antonius Jakarta : Lulus tahun 1996
4. Dokter FK Universitas Kristen Indonesia
Jakarta : Lulus tahun 2004
5. PPDS I Ilmu Penyakit Saraf
FK Universitas Diponegoro Semarang : 2006 - sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

-

D. RIWAYAT KELUARGA

Nama Ayah : Drs. H.M. Napitupulu
Nama Ibu : Lisbeth Siahaan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Pengaruh Kadar Glukosa Darah Sewaktu Terhadap Keluaran Neurologik Pada Penderita Stroke Iskemik Fase Akut Nondiabetik”** 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 terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Sudarto P., MES, PhD selaku rektor Universitas Diponegoro Semarang 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 izin 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. Endang Ambarwati, Sp.RM(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini dan Prof. Dr. Kabulahman, Sp.KK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan 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.
3. dr. Hendriani Selina, Sp.A(K), MARS selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini dan dr. Budi Riyanto, Sp.PD-KTI, MSc selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan 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.
4. Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K), DMM selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan 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.

5. dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, Prof. DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) (Alm) selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
6. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), M.Si.Med selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
7. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat ini, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K) selaku Sekretaris Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang saat penulis memulai pendidikan yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang.
8. dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), M.Si.Med sebagai Pembimbing Utama penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp.PD-KEMD sebagai Pembimbing Kedua penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-

besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kesabaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

10. Dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam hal metodologi penelitian dan analisis data hingga karya akhir ini selesai.
11. Bapak dan Ibu Guru saya, dr. Setiawan, Sp.S(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.S(K), dr. M. Noerjanto, Sp.S(K), dr. H.M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, MSc, Sp.S(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, MSc, Sp.S(K), dr. Soetedjo, Sp.S(K), dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), MSi.Med, dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Dodik Tugasworo, Sp.S(K), dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S, dr. Retnaningsih, Sp.S, KIC, dr. Hexanto Muhartomo, M.Kes, Sp.S, dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.S, dr. Herlina Suryawati, Sp.S, dr. Tri Anggoro Budisulistyo, Sp.S, dr. Suryadi, Sp.S, M.Si.Med selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialisasi ini
12. Tim Penguji Tesis yang telah berkenan memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut mengenai pelaksanaan penelitian tesis ini.
13. dr. Yovita Andithara, dr. Michael Agus Prasetyo, dr. Anungsari Ananditha, dr. Alfindra Tamin, dr. I Ketut Cakra dan seluruh rekan sejawat PPDS I lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang selama ini telah membantu dan memberi saya motivasi.

14. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala kerjasamanya selama ini.
15. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini dijalankan.
16. Kepada orangtua penulis, Drs. H.M. Napitupulu dan Lisbeth Siahaan dan segenap keluarga yang tak henti-hentinya memberikan doa, semangat, pengertian dan kasih sayang sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

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 di hati.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Mei 2011

Penulis

Edward Yando Napitupulu

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN UJIAN TESIS	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
ABSTRAK	xx
ABSTRACT	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.5 ORISINALITAS PENELITIAN	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 STROKE ISKEMIK	8
2.1.1 Fisiologi otak	8
2.1.2 Patofisiologi stroke iskemik	9
2.1.2.1 Perubahan vaskuler	10
2.1.2.2 Perubahan metabolisme seluler	11
2.1.3 Faktor risiko stroke iskemik	13
2.2 KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU	14
2.2.1 Autoregulasi	15
2.2.2 Regulasi hormonal	16
2.2.3 Regulasi neural	17
2.2.3.1 <i>Hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>	17
2.2.3.2 Respon stres	20
2.3 EFEK HIPERGLIKEMIA TERHADAP KERUSAKAN OTAK	23
2.3.1 Biokimia hiperglikemia pada endotel	23
2.3.2 <i>Hexosamine Pathway</i>	24
2.3.3 <i>Pentose Phosphate Pathway</i>	26
2.3.4 Aktivasi <i>protein kinase C</i>	28
2.3.4.1 <i>Reactive oxygen species</i>	28
2.3.4.2 Aktivasi NFκB	29
2.3.4.3 Ekspresi <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>	30
2.3.4.4 Perubahan tonus vasomotor	31
2.4 STATUS NEUROLOGIS	32

2.5	KERANGKA TEORI	34
2.6	KERANGKA KONSEP	35
2.7	HIPOTESIS	35
BAB 3 METODE PENELITIAN		36
3.1	RUANG LINGKUP PENELITIAN	36
3.2	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	36
3.3	JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN	36
3.4	POPULASI DAN SAMPEL	37
3.4.1	Populasi target	37
3.4.2	Populasi terjangkau	37
3.4.3	Sampel	37
3.4.3.1	Kriteria inklusi	37
3.4.3.2	Kriteria eksklusif	37
3.4.3.3	Kriteria <i>drop out</i>	38
3.5	BESAR SAMPEL	38
3.6	CARA SAMPLING	39
3.7	VARIABEL PENELITIAN	39
3.7.1	Variabel bebas	39
3.7.2	Variabel terikat	39
3.7.3	Variabel perancu	39
3.8	DEFINISI OPERASIONAL	40
3.9	CARA PENGUMPULAN DATA	41
3.10	ALUR PENELITIAN	42

3.11	ANALISIS STATISTIK	42
3.12	ETIKA PENELITIAN	43
BAB 4 HASIL PENELITIAN		44
4.1	KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN	44
4.2	HUBUNGAN VARIABEL PERANCU DENGAN <i>OUTCOME</i> STROKE	46
4.3	SKOR NIHSS	47
4.4	HUBUNGAN ANTARA KADAR GLUKOSA DARAH SEWAKTU DENGAN SKOR NIHSS ..	49
BAB 5 PEMBAHASAN		51
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN		61
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN		74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Umpan balik negatif yang mengendalikan sekresi neuroendokrin ...	18
2. Jalur-jalur gangguan biokimia endotel akibat hiperglikemia	32
3. Bagan kerangka teori penelitian	34
4. Bagan kerangka konsep penelitian	35
5. Rancangan penelitian	36
6. Bagan alur penelitian	42
7. Kurva ROC	49
8. Hubungan antara kadar GDS 48 jam onset dengan perubahan skor NIHSS antara 48 jam onset dan hari ke 7 onset	50

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Matriks penelitian terdahulu	7
2. Ambang perfusi terhadap kejadian iskemia otak	9
3. Karakteristik responden penelitian	44
4. Hasil pemeriksaan laboratorium responden penelitian	45
5. Hubungan antara variabel perancu dengan <i>outcome</i> pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik	46
6. Hasil skor NIHSS responden penelitian pada saat pemeriksaan 48 jam onset, 72 jam onset, dan hari ke 7 onset	48
7. Analisis Post Hoc skor NIHSS responden penelitian dengan Uji Wilcoxon	48

DAFTAR LAMPIRAN

1.	<i>Ethical clearance</i>	74
2.	<i>Informed consent</i>	75
3.	Daftar pertanyaan data dasar penelitian	76
4.	NIHSS	78
5.	Hasil analisis data	80
6.	Daftar responden penelitian	97

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>adrenocorticotrophic hormone</i>
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasol propionate</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
AVP	: <i>arginin vasopresin</i>
BH ₄	: <i>tetrahydrobiopterin</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cGMP	: <i>cyclic guanosine monophosphate</i>
CRH	: <i>corticotrophin releasing hormone</i>
DAG	: <i>diacylglycerol</i>
DAG	: <i>diacylglycerol</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide</i>
F6P	: <i>fructose-6-phosphate</i>
G6PD	: <i>glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>
GAPDH	: <i>glyceraldehydes 3-phosphate dehydrogenase</i>
GFAT	: <i>glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase</i>
GLUT-1	: <i>glucose transporter 1</i>
GR	: <i>glucocorticoid receptor</i>
GSH	: <i>glutathione</i>
HPA axis	: <i>hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
ICAM-1	: <i>intracellular adhesion molecul 1</i>
IP3	: <i>inositol-1,4,5-triphosphate</i>
L-AP4	: <i>L-2-amino-4-phosphobutyric acid</i>
LH	: <i>lateral hypothalamus</i>
MR	: <i>mineralocorticoid receptor</i>
NADH	: <i>nicotinamide dinucleotide</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NFκB	: <i>nuclear factor κB</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NMDA	: <i>N-methyl-d-aspartate</i>

NO	: <i>nitric oxide</i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
PARP	: <i>poly(ADP-ribose)polymerase</i>
PGH2	: <i>prostaglandin H2</i>
PGIS	: <i>prostacyclin synthase</i>
PKC	: <i>protein kinase C</i>
PPP	: <i>pentose phosphate pathway</i>
PVN	: <i>paraventricular nucleus</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
Sp1	: <i>specificity protein 1</i>
TCA	: <i>tricarboxylic acid</i>
TGF- β 1	: <i>transforming growth factor beta 1</i>
TxA2	: <i>thromboxane A2</i>
UDP-GlcNAc	: <i>uridine 5'-diphospho N-acetylglucosamine</i>
VCAM-1	: <i>vascular cellular adhesion molecule 1</i>
VMH	: <i>ventromedial hypothalamus</i>

ABSTRAK

Latar Belakang : Peningkatan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) diduga memperburuk keluaran neurologik (*outcome*) penderita stroke iskemik. Penelitian mengenai pengaruh kadar GDS penderita stroke iskemik fase akut nondiabetik terhadap *outcome* yang dinilai menggunakan skor NIHSS masih sedikit.

Tujuan : Mengetahui pengaruh kadar GDS pada penderita stroke iskemik fase akut nondiabetik terhadap *outcome* pasien.

Metode : Kohort dengan 32 pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik yang menjalani perawatan di RSUP Dr. Kariadi Semarang sebagai responden penelitian. Pemeriksaan kadar GDS pertama dilakukan saat 48 jam dan kedua saat 72 jam pasca onset stroke iskemik. Pemeriksaan fisik menggunakan skor NIHSS dilakukan saat 48 jam onset, 72 jam onset dan terakhir saat hari ke 7 onset stroke iskemik. Perbedaan skor NIHSS antara 48 jam onset, 72 jam onset dan hari ke 7 onset dilakukan dengan uji Friedman dan analisis Post Hoc uji Wilcoxon. Menilai korelasi antara kadar glukosa darah 48 jam onset dan 72 jam onset dengan *outcome* hari ke 7 menggunakan uji korelasi Spearman.

Hasil : Terdapat penurunan rerata skor NIHSS 48 jam onset, 72 jam onset, dan hari ke 7 onset stroke iskemik dengan nilai $p < 0,0001$. Uji korelasi Spearman antara kadar GDS 48 jam onset dengan hari ke 7 onset mempunyai nilai $p = 0,386$.

Kesimpulan : Tidak didapatkan adanya pengaruh kadar glukosa darah sewaktu terhadap *outcome* pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik.

Kata kunci : kadar glukosa darah, stroke iskemik, hiperglikemia

ABSTRACT

Background : An increasing of blood glucose levels is presumed to aggravate the neurological outcome of ischemic stroke patients. The research about association between increased blood glucose levels on nondiabetic patients with ischemic stroke and the neurological outcome measured by NIHSS is still small.

Objective : To determine the effect of blood glucose levels on neurological outcome in nondiabetic patients with acute ischemic stroke.

Methods : a cohort study with 32 nondiabetic patients with acute ischemic stroke who underwent treatment at Dr. Kariadi Hospital. The first blood glucose was drawn at 48 hours and the second at 72 hours after the onset of ischemic stroke. The neurological examination measured by NIHSS scale at 48 hours, 72 hours, and day 7 after the onset of ischemic stroke. The NIHSS score differences between 48 hours, 72 hours and day 7 were analyzed by Friedman test and Wilcoxon Post Hoc test. The correlation between blood glucose levels at 48 hours and 72 hours after the onset of ischemic stroke and neurological outcome were analyzed by Spearman correlation test.

Results : There were differences in the mean NIHSS score at 48 hours, 72 hours, and day 7 with p value $<0,0001$. The Spearman correlation test between blood glucose levels at 48 hours and the patients neurological outcome at day 7 showed p value = 0,386.

Conclusion : There is no correlation between blood glucose levels and the neurological outcome of the nondiabetic patients with acute ischemic stroke.