

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM ASKORBAT INTRAVENA PADA TERAPI  
STANDAR *STROKE ISKEMIK* FASE AKUT TERHADAP PERBAIKAN STATUS  
NEUROLOGIS**

**(The Influence of Intravenous Ascorbic Acid Supplementation in Acute Ischemic  
Stroke Standard Therapy Toward of Status Neurological Improvement)**



**Tesis**

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

**R Chandra Selandiawidiasmoro**

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS SARAF I  
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

**2007**

**Laporan Penelitian**

**PENGARUH PENAMBAHAN ASAM ASKORBAT INTRAVENA PADA TERAPI  
STANDAR *STROKE ISKEMIK* FASE AKUT TERHADAP PERBAIKAN STATUS  
NEUROLOGIS**

**Telah dipertahankan didepan tim penguji tanggal 19 Februari 2007 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima**

**Disusun oleh**

**R Chandra Selandiawidiasmoro  
G4A 002112**

**Menyetujui  
Komisi Pembimbing**

**Pembimbing Utama**

**Dr. Dodik Tugasworo, SpS  
NIP. 140.242.198**

**Pembimbing Kedua**

**Dr. Neni Susilaningsih, MSi  
NIP. 131.832.243**

**Ketua Program Studi  
Ilmu Penyakit Saraf**

**Dr. Endang Kustiowati, SpS(K)  
NIP. 140.161.149**

**Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Biomedik Program Pascasarjana**

**Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K)  
NIP. 130.352.549**

**PERNYATAAN**

Dengan ini saya 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 di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Januari 2007

R Chandra Selandiawidiasmoro  
G4A 002112

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. R Chandra Selandiawidiasmoro.  
Tempat / Tanggal lahir : Bogor, 4 Maret 1973.  
Alamat : Taman Kradenan Asri E/26 Semarang.  
Agama : Islam.  
Status Kepegawaian : -

### B. Riwayat Pendidikan

1. SDK I Swastiastu Denpasar : Lulus tahun 1984.
2. SMPK Swastiastu Denpasar : Lulus tahun 1987.
3. SMAN 4 Bogor : Lulus tahun 1990.
4. FK UKI Jakarta : Lulus tahun 1998.
5. PPDS I Ilmu penyakit Saraf : 2003 - Sekarang.

### C. Riwayat Pekerjaan

1. PT Asuransi Tugu Mandiri Jakarta : 1999 - 2002.
2. RB Hayana Jakarta : 2000 - 2002.

### D. Riwayat Keluarga

1. Istri : dr. Ayu Diah Kesuma Pravitasari.
2. Anak : R Raditya Daniswara.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala limpahan rahmat dan hidayahNya, sehingga penulis mendapatkan hikmat pengetahuan dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan rasa hormat, terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada guru-guru atas segala bantuan dan bimbingannya selama penulis menempuh pendidikan.

Pertama-tama penulis menghaturkan rasa terimakasih kepada yang terhormat Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang (2003-2006) dan Prof. DR. Dr. Susilo Wibowo, SpAnd selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang saat ini beserta jajarannya yang telah memberi ijin bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Kabulahman, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang (2003-2006) dan Dr. Soejoto, PAK, SpKK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang saat ini, Direktur RSUP Dr Kariadi, Dr. Budi Riyanto, SpPD-KTI, MSc serta Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program

Pascasarjana Universitas Diponegoro Prof. Dr. H. Soebowo, SpPA(K) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Kepada yang terhormat Prof. DR. Dr Bambang Hartono, SpS(K) (Alm) selaku Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang saat penelitian ini dilakukan, yang telah banyak memberikan masukan serta motivasi terhadap penulis dan Dr. H. M. Naharuddin Jenie, SpS(K) selaku Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan senantiasa memberikan nasehat, bimbingan, serta dukungan moril.

Kepada yang terhormat Dr. Endang Kustiowati, SpS(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan, nasehat, bimbingan, dan dukungan moril selama penulis mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Kepada yang terhormat Dr. Dodik Tugasworo, SpS selaku Sekretaris Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang sekaligus sebagai pembimbing karya akhir penulis, atas petunjuk, bimbingan, kesabaran, pengertian, dan waktu yang diberikan selama proses penyusunan karya akhir penulis hingga selesai.

Kepada yang terhormat Dr. Neni Susilaningsih, MSi selaku pembimbing materi sekaligus pembimbing metodologi, atas petunjuk, bimbingan, kesabaran,

dan waktunya sehingga karya akhir ini dapat penulis selesaikan.

Kepada yang terhormat Dr. Dani Rahmawati, SpS selaku Sekertaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama penulis menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Dr. Soedomo Hadinoto, SpS(K) (Alm), Dr. M. Noerjanto, SpS(K), Dr. Setiawan, SpS(K), Dr. RB Wirawan, SpS(K), Prof. Dr. M.I. Widiastuti Samekto, SpS(K), MSc, Prof. Dr. Amin Husni, SpS(K), MSc, Dr. Soetedjo, SpS(K), Dr. Aris Catur Bintoro, SpS, Dr. Retnaningsih, SpS dan Dr. Hexanto Muhartomo, SpS, MKes yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan ilmu selama penulis mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Kepada yang terhormat Dr. Hardian yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam hal metodologi penelitian dan analisis data hingga karya akhir ini selesai.

Ucapan terima kasih dan penghargaan juga penulis sampaikan kepada seluruh rekan residen, paramedis bangsal Neurologi, poliklinik, maupun Neurofisiologi, juga Bapak Sibud, Bapak Toyib dan Ibu Yuli Astuti yang telah membantu penulis dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Tidak lupa penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pasien-pasien yang telah menjadi subyek penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian karya akhir ini.

Kepada orangtua penulis, Bapak Drh. R Mardijanto, MSc dan Ibu Endang Marginingsih, serta Bapak Dr. Suhartono, SpB dan ibu Endang Daryantie, beserta seluruh keluarga, terima kasih yang setulus-tulusnya atas doa, dorongan dan segala bantuan dengan segenap kasih sayang dan kesabaran dalam meraih cita-cita dan pengharapan penulis.

Ucapan yang tulus terutama juga penulis sampaikan kepada istri tercinta Dr. Ayu Diah Kesuma Pravitasari dan anak kami tersayang R Raditya Daniswara atas cinta kasih, pengorbanan, semangat, dorongan, serta motivasi dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangannya, oleh karena itu diharapkan kritik dan saran untuk perbaikannya.

Akhir kata, sebagai manusia biasa yang penuh dengan kekurangan, 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 TuhanYang Maha Kuasa dan Maha Pengasih memberkati dan melimpahkan rahmat serta karuniaNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Januari 2007

Penulis

## PENGARUH PENAMBAHAN ASAM ASKORBAT INTRAVENA PADA TERAPI STANDAR *STROKE ISKEMIK* FASE AKUT TERHADAP PERBAIKAN STATUS NEUROLOGIS

R Chandra Selandiawidiasmoro\*, Dodik Tugasworo\*\*, Neni Susilaningsih\*\*\*

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Pada *stroke iskemik* otak mengalami stress oksidatif yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel. Antioksidan tambahan diperlukan guna menetralkan kerusakan tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui manfaat penambahan asam askorbat sebagai antioksidan eksogen pada terapi standar *stroke iskemik* fase akut terhadap perbaikan status neurologis.

**Metode penelitian:** Merupakan uji klinis, *pre and post test randomized control trial* dengan pembutaan ganda pada bulan Januari-November 2006, di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subyek penelitian adalah 100 penderita *stroke iskemik* fase akut yang dibagi secara acak dalam kelompok kontrol yang menerima terapi standar + plasebo (n=50) dan kelompok perlakuan yang menerima terapi standar + asam askorbat 200 mg intravena (n=50) selama 7 hari. Dilakukan penilaian status neurologis berdasarkan NIHSS pada perlakuan hari ke-0 (saat penderita masuk rumah sakit), 7 dan 14, dianalisis perubahan skor yang tampak pada kedua kelompok.

**Hasil:** Penurunan skor NIHSS pada kelompok perlakuan lebih besar dibanding kelompok kontrol. Rerata dan median skor NIHSS kelompok kontrol vs perlakuan pada perlakuan hari ke-0, 7 dan 14 adalah: 17,6(16) vs 17,8(18), 17,1(16) vs 16,2(16), dan 16,7(16) vs 14,6(15). Uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan skor NIHSS yang bermakna antara kedua kelompok pada perlakuan hari ke-14 ( $p < 0,05$ ). Dengan uji *Friedman* didapatkan delta penurunan skor NIHSS kelompok perlakuan lebih besar secara bermakna dibanding kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ). Nilai RRR 100%, ARR 8%, NNT 1.

**Simpulan:** Penambahan asam askorbat 200 mg intravena/hari selama 7 hari pada terapi standar *stroke iskemik* fase akut memberikan peningkatan status neurologis yang baik berdasarkan NIHSS.

**Kata kunci:** *Stroke iskemik* - Stress oksidatif - Asam askorbat.

---

\* Peserta MS PPDS I Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

\*\* Staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

\*\*\* Staf pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## The Influence of Intravenous Ascorbic Acid Supplementation in Acute Ischemic Stroke Standard Therapy Toward of Status Neurological Improvement

R Chandra Selandiawidiasmoro\*, Dodik Tugasworo\*\*, Neni Susilaningsih\*\*\*

### ABSTRACT

**Background:** Toward ischemic stroke, brain suffers from oxidative stress that have a role on cellular damage. Body needs more antioxidant to predominate cellular damage. The aim of this study is to discover ascorbic acid supplementation influence in acute ischemic stroke standard therapy toward of status neurological improvement.

**Methods:** A double blind, *pre and post test randomized control trial* study in January-November 2006. Subjects were 100 acute ischemic stroke patients hospitalized in neurology ward Dr. Kariadi hospital, divided into 2 groups: those who accept standard therapy + placebo (n=50) and those who accept standard therapy + ascorbic acid 200 mg intravenous daily (n=50) for 7 days. The severity of neurological deficit was measured by NIHSS administered on admission (day-0), 7 and 14. The alteration of score was analysed and compared between groups.

**Results :** The NIHSS decrease was bigger in vitamin group than placebo group. The NIHSS mean and median in placebo group vs vitamin group on day-0, 7 and 14: 17,6(16) vs 17,8(18), 17,1(16) vs 16,2(16), and 16,7(16) vs 14,6(15). The NIHSS difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ) based on *Mann-Whitney* test. Delta of NIHSS decrease in vitamin group was statistically significant than placebo group ( $p < 0,001$ ) based on *Friedman* test. The value of RRR was 100%, ARR 8%, NNT 1.

**Conclusions :** Supplementation of ascorbic acid 200 mg intravenous daily for 7 days in acute ischemic stroke standard therapy gives better improvement in status neurological based on NIHSS.

**Key Words:** Ischemic stroke - Oxidative stress - Ascorbic acid.

---

\* Resident Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University/Dr.Kariadi Hospital Semarang.

\*\* Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University/Dr. Kariadi Hospital Semarang.

\*\*\* Department of Histology, Medical Faculty Diponegoro University/Dr. Kariadi Hospital Semarang.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iii
<b>DAFTAR RIWAYAT HIDUP</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1    LATAR BELAKANG .....	1
1.2    RUMUSAN MASALAH .....	3
1.3    ORIGINALITAS PENELITIAN .....	3
1.4    TUJUAN .....	4
1.5    MANFAAT PENELITIAN .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 <i>STROKE</i> .....	5
2.1.1    Definisi .....	5
2.1.2    Klasifikasi .....	5
2.1.3    Insiden .....	6
2.1.4    Faktor risiko .....	7
2.1.5    Patofisiologi <i>stroke iskemik</i> .....	8
2.1.5.1    Perubahan fisiologi aliran darah otak .....	10
2.1.5.2    Perubahan kimiawi sel otak .....	12
2.1.6    Inflamasi .....	13
2.1.7    Prognosis .....	16

2.2	ASAM ASKORBAT .....	17
2.2.1	Radikal bebas .....	18
2.2.2	Stress oksidatif .....	23
2.2.3	Asam askorbat sebagai antioksidan .....	24
2.2.3.1	Asam askorbat sebagai antioksidan umum .....	27
2.2.3.2	Asam askorbat sebagai antioksidan di otak .....	29
2.3	STATUS NEUROLOGIS .....	30
2.4	KERANGKA TEORI .....	31
2.5	KERANGKA KONSEP .....	32
2.6	HIPOTESIS .....	32
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>		<b>33</b>
3.1	JENIS PENELITIAN .....	33
3.2	RUANG LINGKUP, SAMPEL dan POPULASI .....	34
3.2.1	Ruang lingkup dan sampel .....	34
3.2.2	Populasi .....	35
3.3	BAHAN dan ALAT .....	35
3.4	IDENTIFIKASI VARIABEL .....	36
3.5	DIFINISI OPERASIONAL .....	36
3.6	ALUR PENELITIAN .....	37
3.7	ANALISIS DATA .....	39
3.8	ETIKA PENELITIAN .....	40
3.9	KETERBATASAN PENELITIAN .....	40
<b>BAB 4 HASIL PENELITIAN .....</b>		<b>41</b>
4.1	KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN .....	41
4.2	SKOR NIHSS .....	49
<b>BAB 5 PEMBAHASAN .....</b>		<b>58</b>
<b>BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>64</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>65</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>70</b>

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Karakteristik subyek penelitian .....	42
2. Hasil pemeriksaan fisik subyek penelitian .....	44
3. Kategori derajat hipertensi subyek penelitian .....	45
4. Gambaran laboratorium darah subyek penelitian .....	46
5. Kategori gula darah subyek penelitian .....	47
6. Kategori lemak darah subyek penelitian .....	48
7. Hasil pemeriksaan CT Scan subyek penelitian .....	49
8. Hasil pengukuran skor NIHSS subyek penelitian .....	50
9. Status gangguan neurologis berdasar kategori skor NIHSS subyek penelitian .....	52
10. Asupan asam askorbat dan tokoferol subyek penelitian .....	56
11. Tabel silang kategori NIHSS subyek penelitian .....	56

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Rumus bangun asam askorbat .....	18
2. Metabolisme asam askorbat .....	25
3. Regenerasi asam askorbat .....	26
4. Oksidasi radikal tokoferol oleh asam askorbat .....	27
5. Asam askorbat sebagai antioksidan .....	29
6. Variasi skor NIHSS subyek penelitian .....	51
7. Perubahan skor NIHSS subyek penelitian .....	51
8. Perubahan skor NIHSS subyek penelitian berdasar awitan .....	53
9. Delta skor NIHSS perlakuan hari ke-0 sampai dengan hari ke-7 dan perlakuan hari ke-7 sampai dengan hari ke-14 subyek penelitian .....	54
10. Delta skor NIHSS perlakuan hari ke-0 dengan hari ke-14 subyek penelitian .....	55

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. <i>Ethical clearance</i> .....	70
2. Persetujuan mengikuti penelitian .....	71
3. Kuesioner penelitian .....	72
4. NIHSS .....	76
5. Kuesioner survei diet .....	78
6. SPSS .....	82