

**HUBUNGAN HBA1C DENGAN NIHSS AWAL PADA PASIEN STROKE
INFARK TROMBOTIK AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Gelar Spesialis Penyakit Saraf
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Oleh :

dr. Sri Mulyani

S551608003

**PPDS I ILMU PENYAKIT SARAF
LAB/SMF ILMU PENYAKIT SARAF RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA**

2020

**HUBUNGAN HBA1C DENGAN NIHSS AWAL PADA PASIEN STROKE
INFARK TROMBOTIK AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**



TESIS

Disusun oleh :

dr. Sri Mulyani

S551608003

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing


Jabatan	Nama	Tandatangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K), FAAN	
Pembimbing II	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F, MM NIP 195003031976091001	

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal : 23 September 2020

Mengetahui

Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf
FK UNS/RSDM Surakarta


Subandi, dr., Sp.N(K), FINS, FINA



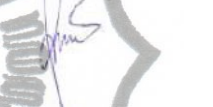
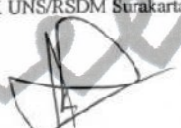
NIP. 197308142014121001

**HUBUNGAN HBA1C DENGAN NIHSS AWAL PADA PASIEN STROKE
INFARK TROMBOTIK AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

Disusun oleh :

dr. Sri Mulyani

S551608003

Jabatan	Nama	Tandatangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K), FAAN NIP. 194811051973101001		
Pembimbing II	Dr. Hari Wujoso, dr., Sp.F, MM NIP. 195003031976091001		
Penguji	Rivan Danuaji dr., Sp.N(K), M.Kes., NIP. 19760202200821001		
Telah dipertahankan di depan penguji			
Telah dinyatakan memenuhi syarat			
Pada tanggal : 23 September 2020			
Mengetahui			
Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM Surakarta			
			
	Subandi, dr., Sp.N(K), FINS, FINA NIP. 197308142014121001		

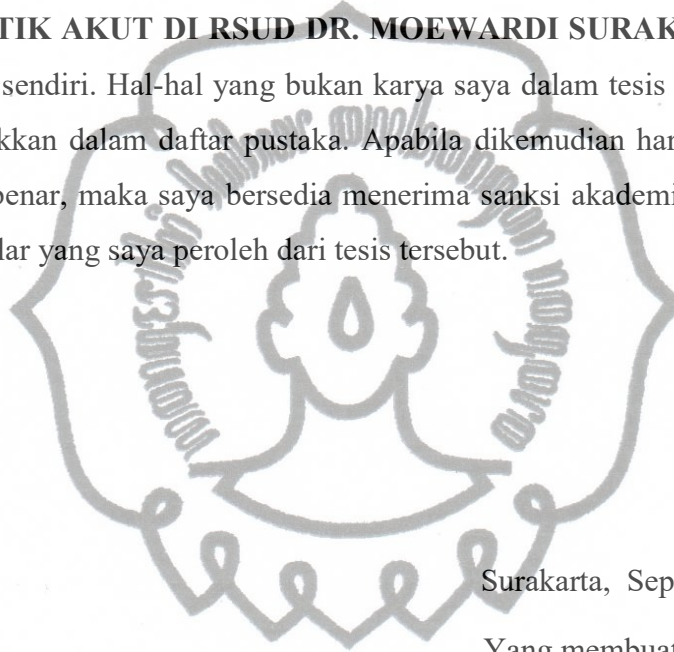
PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : dr. Sri Mulyani

NIM : S551508003

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa proposal tesis yang **HUBUNGAN HBA1C DENGAN NIHSS AWAL PADA PASIEN STROKE INFARK TROMBOTIK AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA** adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya dalam tesis ini diberi tanda sitasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.



Surakarta, September 2020

Yang membuat pernyataan,

dr. Sri Mulyani

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Hubungan HBA1C Dengan NIHSS Awal Pada Pasien Stroke Infark trombotik Akut Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

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

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

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum, selaku rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah member kemudahan dalam melaksanakan Program Pendidikan Dokter Spesialis I IP. Saraf
2. Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberi kesempatan mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf.
3. Dr. Cahyono Hadi, dr., Sp.OG, selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta beserta jajaran direksi yang telah mengijinkan untuk menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf.
4. Rivan Danuaji dr., Sp.N(K), M.Kes., selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSDM dan Pembimbing yang telah memberikan kesempatan, membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini serta memberi kemudahan kepada penulis dalam menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
5. Subandi, dr., Sp.N(K), FINS, selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RS dr. Moewardi yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
6. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. Suroto, Sp.S(K), FAAN, Prof. Dr. dr. OS Hartanto,

Sp.S(K), dr. Risono, Sp.S(K), dr. Suratno, Sp.S(K), dr. Agus Soedomo, Sp.S(K), dr. FX. Sutedjo, Sp.S (K), Dr. dr. Diah Kurnia Mirawati, Sp.S(K), dr. Subandi, Sp.N(K), FINS, FINA, dr. Rivan Danuaji, Sp.N (K), M.Kes, dr. Pepi Budianto, Sp.N, FINR, FINA, dr. Yetty Hambarsari, Sp.N,M.Kes, dr. Baarid Luqman Hamidi, Sp.S, M.Kes, dr. Hanindia Riani Prabaningtyas, Sp.S,M.Kes, dr. Ervina Arta Jayanti Hutabarat, Sp.N yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.

7. Orangtua, Sunar dan Suyatmi yang telah memberikan dorongan baik moril materil juga doa yang tiada henti dalam menjalani pendidikan PPDS I IP.Saraf.
8. Suami dan anak, Hendrad subyakto, Muhammad Hisyam Abhinaya subyakto dan Muhammad Syafi Adinta Subyakto yang selalu memberikan doa, semangat dalam menjalani pendidikan PPDS-I IP.Saraf.
9. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr. Wahyu Gusti Randa, dr. Navidya Ade Riany, dr. Ira Ristinawati dan seluruh rekan residen neurologi yang telah memberikan dukungan kepada penulis.
10. Mbak Pip Retnowati, Mbak Ambar, dan Mas Purwanto selaku seketariat bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan pada penulis selama menjalani pendidikan PPDS I IP. Saraf selama ini.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis maupun menjalani pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan penelitian tesis.

Surakarta, September 2020

Penyusun

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel	xi
Daftar Singkatan	xii
Daftar Lampiran	xv
Abstrak	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	3
C. TUJUAN PENELITIAN	4
D. MANFAAT PENELITIAN	4
E. ORIGINALITAS PENELITIAN	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. LANDASAN TEORI	7
1. Stroke	7
a. Definisi	7
b. Faktor Resiko Stroke	8

c. Patogenesis Stroke	9
2. NIHSS (<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>).....	14
3. HbA1c	
a. Definisi	20
b. Sejarah.....	21
c. Pembentukan.....	22
d. Pemeriksaan	23
e. Interpretasi.....	26
4. Hiperglikemi Pada Stroke	27
5. <i>Outcome</i> Stroke	43
B. KERANGKA TEORI	47
C. HIPOTESIS.....	47
BAB III. METODE PENELITIAN	48
A. JENIS PENELITIAN	48
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	48
C. POPULASI DAN SAMPEL	48
D. VARIABEL PENELITIAN	49
E. DEFINISI OPERASIONAL	50
F. ALUR PENELITIAN	50
G. PROSEDUR PENELITIAN.....	51
H. ANALISIS STATISTIK	51
I. WAKTU PENELITIAN.....	52
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	53

A. KARAKTERISTIK DASAR PENELITIAN.....	53
B. UJI NORMALITAS.....	56
C. ANALISIS BIVARIAT.....	57
D. ANALISIS MULTIVARIAT.....	59
E. PEMBAHASAN	60
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	82

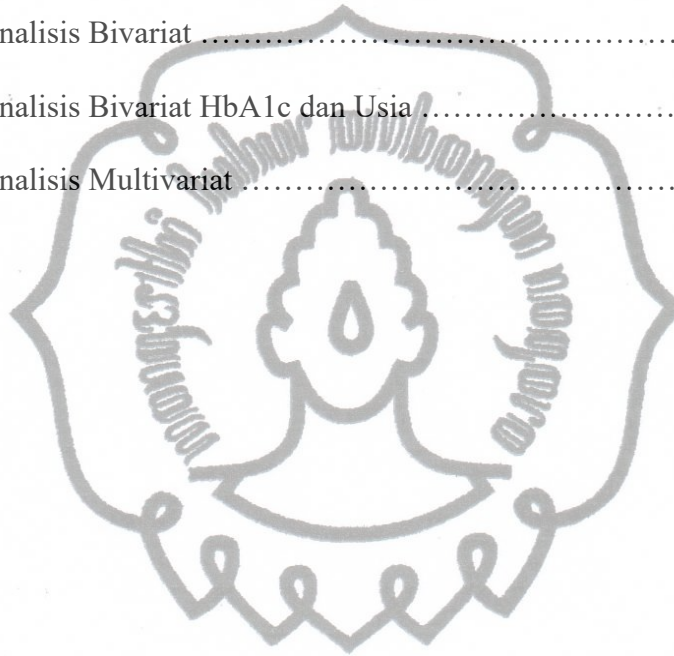


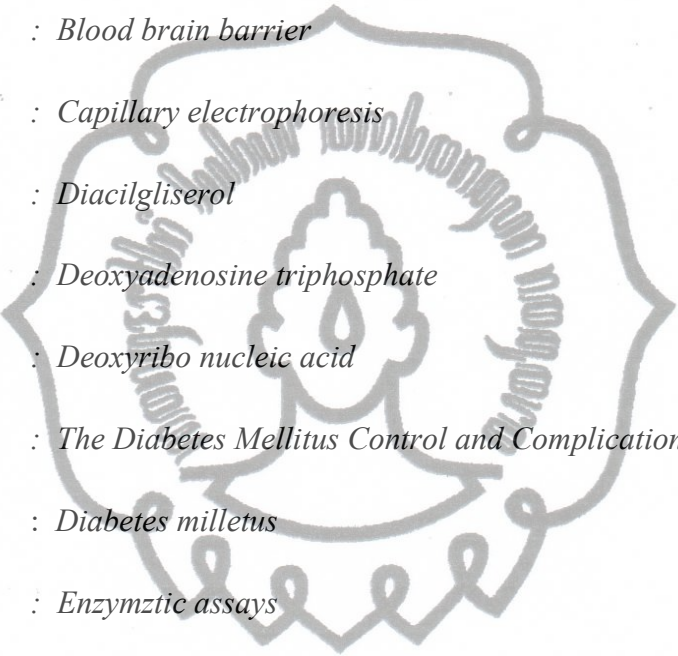
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Faktor resiko dan patologi proses aterosklerosis	9
Gambar 2.2 Komplikasi DM	10
Gambar 2.3 Proses aterosklerosis	12
Gambar 2.4 Skema mekanisme kematian sel	14
Gambar 2.5 Pembentukan HbA1c	23
Gambar 2.6 Pemeriksaan HbA1c	24
Gambar 2.7 Mekanisme hiperglikemi pada pasien stroke iskemik	29
Gambar 2.8 Skema evolusi infark	29
Gambar 2.9 Mekanisme hiperglikemi yang menginduksi neurotoksik	30
Gambar 2.10 Mekanisme apoptosis	32
Gambar 2.11 Peningkatan stres sel karena akumulasi asam laktat	34
Gambar 2.12 Hiperglikemia memediasi peningkatan ROS	36
Gambar 2.13 Hiperglikemia menginduksi vasokonstriksi	38
Gambar 2.14 Hiperglikemia memediasi migrasi leukosit	41
Gambar 2.15 Efek hiperglikemi pada stroke iskemik akut	43

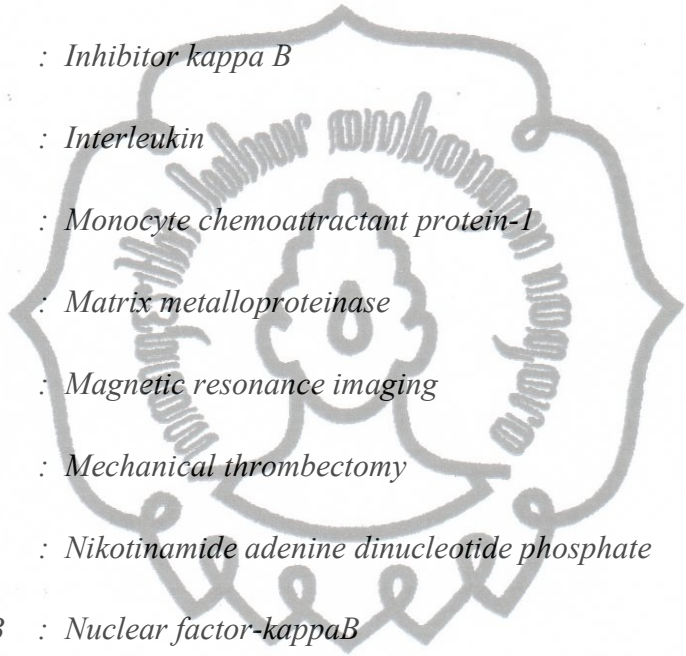
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas penelitian.....	6
Tabel 2.1 Konvesi HbA1c	27
Tabel 4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	53
Tabel 4. 2 Uji Normalitas	56
Tabel 4.3 Analisis Bivariat	57
Tabel 4.4 Analisis Bivariat HbA1c dan Usia	58
Tabel 4.5 Analisis Multivariat	59



DAFTAR SINGKATAN

<i>AC</i>	: <i>Affinity chromatography</i>
<i>AHA/ASA</i>	: <i>American Heart Association/ American Stroke Association</i>
<i>AP-1</i>	: <i>Activator protein-1</i>
<i>ATP</i>	: <i>Adenosine triphosphate</i>
<i>BBB</i>	: <i>Blood brain barrier</i>
<i>CE</i>	: <i>Capillary electrophoresis</i>
<i>DAG</i>	: <i>Diacilgliserol</i>
<i>dATP</i>	: <i>Deoxyadenosine triphosphate</i>
<i>DNA</i>	: <i>Deoxyribo nucleic acid</i>
<i>DCCT</i>	: <i>The Diabetes Mellitus Control and Complication</i>
<i>DM</i>	: <i>Diabetes milletus</i>
<i>EA</i>	: <i>Enzymztic assays</i>
<i>Egr-1</i>	: <i>Early growth response</i>
<i>eNOS</i>	: <i>Endothelial nitric oxidesyntase</i>
<i>HbA1c</i>	: <i>Hemoglobin A1c</i>
<i>HbF</i>	: <i>Hb fetal</i>
<i>HbCarb</i>	: <i>Carbamylated Hb</i>
<i>HPA</i>	: <i>Hypothalamic pituitary adrenal</i>
<i>HPLC</i>	: <i>High-performance liquid chromatography</i>



<i>IA</i>	: <i>Immunoassays</i>
<i>ICAM-1</i>	: <i>Intracellular cell adhesion molecules-1</i>
<i>IFCC</i>	: <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
<i>ICH</i>	: <i>Intracerebral hemorrhage</i>
<i>IEC</i>	: <i>Ion exchange chromatography</i>
<i>Ikappa B</i>	: <i>Inhibitor kappa B</i>
<i>IL</i>	: <i>Interleukin</i>
<i>MCP-1</i>	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<i>MMP</i>	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
<i>MRI</i>	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
<i>MT</i>	: <i>Mechanical thrombectomy</i>
<i>NADP</i>	: <i>Nikotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
<i>NK-kappa B</i>	: <i>Nuclear factor-kappaB</i>
<i>NIHSS</i>	: <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
<i>NMDA</i>	: <i>N-metil-D-aspartat</i>
<i>NO</i>	: <i>Nitric oxide</i>
<i>PKC</i>	: <i>Protein kinase C</i>
<i>PAI-1</i>	: <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
<i>ROS</i>	: <i>Reactive oxygen species</i>
<i>SI</i>	: <i>Système Internationale</i>

TF : *Tissue factor*

tPA : *Tissue activator plasminogen*

TNF : *Tumor necrosis factor*

VCAM-1 : *Vascular cell adhesion molecule-1*

WHO : *World Health Organisation*



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i>	82
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> RSUD dr. Moewardi.....	83
Lampiran3. Kuesioner Penelitian.....	84
Lampiran4. Form Pemeriksaan NIHSS	87
Lampiran 5. Surat Pengantar penelitian	89
Lampiran 6. <i>Ethical Clearance</i>	91
Lampiran 7. Data Pasien	92
Lampiran 8. Uji SPSS	100

ABSTRAK

Sri Mulyani. S551508003. 2020. HUBUNGAN HbA1C DENGAN NIHSS AWAL PADA PASIEN STROKE INFARK TROMBOTIK AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA. Tesis. Pembimbing I Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K)., FAAN, II: Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F., MM. Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Latar Belakang: Hiperglikemia pada stroke berkaitan dengan *outcome* klinis yang buruk. Level HbA1c mencerminkan kontrol glukosa rata-rata dalam 2-3 bulan sebelumnya pada pasien dengan atau tanpa diabetes mellitus. Level HbA1c darah yang tinggi akan mengakibatkan gangguan neurologis berat dan prognosis yang buruk.

Tujuan Penelitian: Mengetahui hubungan positif antara HbA1c dengan NIHSS awal pada pasien stroke infark trombotik akut di RS Dr. Moewardi Surakarta.

Metode Penelitian: Penelitian observasional pada 78 pasien stroke infark trombotik akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dari bulan Juni-Agustus 2020. Level glikemik dinilai dengan HbA1c. Keparahan stroke dinilai dengan NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) saat datang pertama di rumah sakit. Analisis statistik menggunakan uji non parametrik.

Hasil: Mayoritas subjek perempuan (53,8%) dengan rata-rata usia ($59,88 \pm 11,19$). Rata-rata HbA1c $7,01 \pm 2,47$ dan rata-rata NIHSS awal $7,86 \pm 2,91$. Uji regresi linear didapatkan HbA1c memiliki koefisien beta 0,706 dengan $p = 0,000$.

Simpulan: Terdapat hubungan positif antara HbA1c dengan NIHSS awal pada pasien stroke infark trombotik akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. HbA1c merupakan prediktor independen terhadap NIHSS awal, dimana setiap peningkatan 1 poin HbA1c akan meningkatkan skor NIHSS awal sebesar 0,7.

Kata Kunci: HbA1c, NIHSS, Stroke Iskemik Akut

ABSTRACT

Sri Mulyani. S551508003. 2020. *ASSOCIATION BETWEEN HbA1c WITH INITIAL NIHSS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS AT DR. MOEWARDI SURAKARTA*. Thesis. Supervisor I: I Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K)., II: Dr. dr. Hari Wujoso, Sp.F., MM. Specialist Medical Education Program for the Study of Neurology, Sebelas Maret University Surakarta.

Background: Hyperglycemia is associated with poor clinical outcome in a stroke patient. HbA1c levels reflect the mean glucose control in the previous 2-3 months in patients with or without diabetes mellitus. High blood HbA1c levels are correlated with severe neurological impairment and poor prognosis in a stroke patient.

Objective: This study aims to determine the positive correlation between HbA1c and initial NIHSS in acute thrombotic stroke patients at Dr. Moewardi Surakarta.

Methods: This study is an observational study on 78 acute ischemic stroke patients at RSUD Dr. Moewardi Surakarta from June-August 2020. The glycemic level is measured using HbA1c. The severity of stroke is measured with NIHSS (National Agency for Health Stroke Scale) measured on admission. Statistical analysis used nonparametric analysis.

Results: The majority of the subjects were female (53.8%) with a mean age of 59.88 ± 11.19 . The mean HbA1c was 7.01 ± 2.47 , and the initial NIHSS mean was 7.86 ± 2.91 . Linear regression analysis found that HbA1c has a beta coefficient of 0.706 with $p = 0.000$.

Conclusion: There is a positive correlation between HbA1c and initial NIHSS in acute thrombotic stroke patients at RSUD Dr. Moewardi Surakarta. HbA1c is an independent predictor of the baseline NIHSS, where every 1 point increase in HbA1c will increase the initial NIHSS score by 0.7.

Keywords: HbA1c, NIHSS, Acute Ischemic Stroke