



**HUBUNGAN SUPLEMENTASI MELATONIN DENGAN  
PERUBAHAN KADAR INTERFERON GAMMA TERHADAP  
KELUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

**Hasil Penelitian Untuk Karya Ilmiah/Thesis**

**Astri Angelina Sitaniapessy**

**22041317320009**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**Semarang**

**2022**

**HUBUNGAN SUPLEMENTASI MELATONIN DENGAN  
PERUBAHAN KADAR INTERFERON GAMMA TERHADAP  
KELUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT  
KARYA AKHIR**

**Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**Untuk diujikan  
pada Mei 2022**

**Oleh :  
Astri Angelina Sitaniapessy  
Lahir di Payeti, Sumba Timur**

**PENGESAHAN KARYA AKHIR**  
**HUBUNGAN SUPLEMENTASI MELATONIN DENGAN**  
**PERUBAHAN KADAR INTERFERON GAMMA TERHADAP**  
**KELUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

**Astri Angelina Sitaniapessy**

**22041317320009**

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K)  
NIP. 19660720 199512 1 001  
Tanggal:

Dr. dr. Retnaningsih, SpS (K),KIC  
NIP. 19620103 198711 2 001  
Tanggal :

Penguji I

Penguji II

Penguji III

Dr.dr. Endang Kustiowati  
Sp.S(K), Msi.Med  
NIP. 19540904 198410 2 001  
Tanggal:

dr. Aris Catur Bintoro, SpS(K)  
NIP. 19640708 199102 1 001  
Tanggal :

dr. Arinta Puspita Wati, SpS (K)  
NIP. 19820110 201404 2 001  
Tanggal:

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Neurologi  
Fakultas Kedokteran UNDIP

dr.Hexanto Muhartomo, Sp.S(K), M.Kes.  
NIP. 19650421 200501 1001  
Tanggal :

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa thesis 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 penelitian maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2022

Astri Angelina Sitaniapessy  
22041317320009

## **DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

### **IDENTITAS**

Nama : Astri Angelina Sitaniapessy  
Tempat/Tanggal lahir : Payeti-Sumba Timur, 23 Maret 1987  
Agama : Kristen Protestan  
Status : Menikah  
Alamat : Jln. M. Hatta No 1 Waingapu

### **RIWAYAT PENDIDIKAN**

1. Tahun 1992 - 1993 : TK Payeti Waingapu
2. Tahun 1993 - 1999 : SD Masehi Payeti 1 Waingapu
3. Tahun 1999 - 2002 : SLTP Negeri 2 Waingapu
4. Tahun 2002 - 2005 : SMU Negeri 1 Waingapu
5. Tahun 2005 - 2012 : FK Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
6. Tahun 2018- sekarang : PPDS I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

### **RIWAYAT PEKERJAAN**

1. Tahun 2012-2015 : Puskesmas Kawangu dan RSK Lindimara
2. Tahun 2015-2017 : RSUD Umbu Rara Meha Waingapu

### **RIWAYAT KELUARGA**

1. Nama Orang Tua : Marthinus Jacob Sitaniapessy, BE  
Yohana Kitu, S.IP
2. Nama Suami : David Christanto Pandarangga, ST

## UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas kasih dan setia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul “Hubungan Suplementasi Melatonin dengan Perubahan Kadar Interferon Gamma Terhadap Keluaran Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Saraf/Neurologi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H, M. Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan yang telah diberikan untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro Fakultas Kedokteran
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M. Kes, SpS(K), sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan pembimbing pertama karya akhir atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini
3. drg. Farichah Hanum MKes sebagai Direktur Utama RSUP dr Kariadi yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian hingga selesai
4. Dr. dr. Retnaningsih, SpS (K), KIC sebagai pembimbing kedua karya akhir atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini
5. dr. Hexanto Muhartomo, M.Kes, SpS(K) sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang dengan

- penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan dalam proses pengerjaan karya akhir dan senantiasa memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, dorongan dan arahan selama menjalani pendidikan.
6. dr. Aris Catur Bintoro, SpS(K), sebagai Kepala SMF Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan keilmuan kepada penulis dan tim penguji yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan dalam proses pengerjaan karya akhir dan selama menjalani pendidikan. .
  7. Dr. dr. Endang Kustiowati, SpS (K), M.Si, Med, sebagai Ketua Tim Penguji yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan dalam proses pengerjaan karya akhir dan selama menjalani pendidikan
  8. dr. Arinta Puspita Wati, SpS (K) sebagai tim penguji yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan dalam proses pengerjaan karya akhir dan selama menjalani pendidikan.
  9. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang Prof. dr. Amin Husni, PAK, SpS(K) M.Sc, Prof. dr. M. I. Widiastuti, PAK, SpS(K), MSc, dr. Setiawan, SpS(K), dr. RB Wirawan, SpS(K), dr. M Noerjanto, SpS(K), dr. HM Naharuddin Jenie SpS(K), dr. Soetedjo, SpS(K), dr. Dani Rahmawati, SpS(K), Dr. dr. Dodik Tugasworo, SpS (K), Dr. dr. Fenny L Yudiarto, Sp.S(K), FAAN, dr. Suryadi, SpS(K), M.Si.Med, dr. Herlina Suryawati SpS(K), dr. Jimmy Eko Budi Hartono SpS, dr. Yovita Andhitara, M.Si Med, SpS(K), FINS, FINA, dr. Maria Belladonna

Rahmawati, SpS(K), M.Si, Med, dr. Elta Diah P, SpS, M.Si.Med, dr. Rahmi Ardhini SpS(K) dan dr Aditya K, SpS atas bimbingan dan dukungan selama penulis menjalani Pendidikan.

10. Pemerintah Kabupaten Sumba Timur atas bantuan dana selama penulis menjalani masa studi
11. Orang tua, suami, anak, adik, dan seluruh keluarga yang selalu mendukung, mendoakan, memberikan semangat selama penulis menjalani masa Pendidikan
12. Rekan-rekan residen yang telah memberikan dukungan selama masa pendidikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir
13. Pasien-pasien beserta keluarga yang telah bersedia menjadi responden penelitian ini.
14. Seluruh staf fungsional di bagian Neurologi, paramedis RSUP dr Kariadi, dan RS Nasional Diponegoro Semarang yang telah memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan karya akhir ini di kemudian hari. Besar harapan penulis agar karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian lanjutan.

Semarang, Mei 2022

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Lembar Pengesahan .....	iii
Pernyataan .....	iv
Daftar Riwayat Hidup .....	v
Ucapan Terima Kasih .....	vi
Daftar Isi .....	ix
Daftar Singkatan .....	xii
Daftar Gambar .....	xiv
Daftar Tabel .....	xv
Daftar Lampiran .....	xvi
Abstrak .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Orisinalitas Penelitian .....	6
D. Tujuan Penelitian .....	9
E. Manfaat Penelitian .....	9
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. DASAR TEORI STROKE ISKEMIK.....	11
1. Definisi Stroke .....	11
2. Gejala Klinis Stroke .....	12
3. Epidemiologi Stroke Iskemik .....	13
4. Patofisiologi Stroke Iskemik .....	24
B. DASAR TEORI INTERFERON GAMMA.....	33
C. DASAR TEORI MELATONIN .....	40
1. Melatonin .....	40
2. Metabolisme Melatonin .....	41
3. Sistem Regulasi Melatonin .....	45
4. Sumber Melatonin .....	47

5. Melatonin sebagai Penyelaras Endogen .....	47
6. Lokasi dan Mekanisme Aksi Melatonin .....	49
7. Peran Melatonin pada Stroke Iskemik .....	50
8. Dosis Melatonin . .....	56
9. Efek Samping dan Kontra Indikasi Melatonin .....	57
10. Bioavailabilitas Melatonin Oral .....	59
<b>D. KELUARAN KLINIS NEUROLOGIS STROKE</b>	
ISKEMIK AKUT .....	60
1. NIHSS .....	63
2. Barthel Indeks .....	66
3. Modified Rankin Scale .....	67
KERANGKA TEORI.....	68
KERANGKA KONSEP.....	69
HIPOTESIS.....	70
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
1. Rancangan Penelitian .....	71
2. Ruang Lingkup, Lokasi, Dan Waktu Penelitian .....	71
3. Populasi dan Subyek Penelitian .....	72
4. Variabel Penelitian.....	75
5. Definisi Operasional .....	75
6. Alur Penelitian.....	77
7. Cara Kerja .....	78
8. Analisis Data .....	83
9. Etika Penelitian.....	83
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
1. Hasil Penelitian .....	84
2. Pembahasan .....	95
3. Keterbatasan Penelitian .....	120

## BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan .....	121
2. Saran .....	122
Daftar Pustaka .....	123
Lampiran .....	136

## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ADL	: <i>Activity of Daily Living</i>
AF	: <i>Atrial Fibrillation</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phospat</i>
ASA	: <i>American Stroke Association</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BI	: <i>Barthel Index</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
COX <sub>2</sub>	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CSF	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ETC	: <i>Electron Transport Chain</i>
FSH	: <i>Folicle Stimulating Hormone</i>
GABA	: <i>gamma-Aminobutyric acid</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GPDO	: <i>Gangguan Peredaran Darah Otak</i>
HDL-C	: <i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
ICC	: <i>Intraclass Correlation Coefficients</i>
ICH	: <i>Intra Cerebral Haemorrhagic</i>
ICP	: <i>Intra Cranial Pressure</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon- <math>\gamma</math></i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
I/R	: <i>Ischemic Reperfusion</i>
I-TAC	: <i>Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>

LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
LSD	: <i>Lysergic acid diethylamide-25</i>
MAO	: <i>Monoamine oxidase</i>
MCA	: <i>Middle Cerebral Artery</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MIG	: <i>monokine induced by interferon-gamma</i>
MPC	: <i>Monocyte chemoattractant protein</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
m-RNA	: <i>Messenger RNA</i>
mRS	: <i>Modified rankin scale</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOS	: <i>Nitrit Oxyde Synthase</i>
PCP	: <i>Phencyclidine</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
REGARDS	: <i>Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxydative Species</i>
SAH	: <i>Sub Arachnoid Haemorrhagic</i>
SCG	: <i>Superior Cervical Ganglion</i>
SCN	: <i>Supra Chiasmatic Nucleus</i>
SP	: <i>Substansi P</i>
SSEP	: <i>Somato-Sensory Evoked Potential</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TD	: <i>Tekanan Darah</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TOAST	: <i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
SPRINT	: <i>The Systolic Blood Pressure Intervention Trial</i>
VGCC	: <i>Voltage Gated Calcium Channel</i>
WHO-CF	: <i>World Health Organization International Classification of Function</i>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Model Substrat Atrium Stroke Tromboemboli ....	20
Gambar 2. Kaskade iskemik .....	27
Gambar 3. Perkembangan Inflamasi Dan Aktivasi Kekebalan Dalam Perkembangan Stroke .....	31
Gambar 4. Fungsi Mikroglia M1 .....	32
Gambar 5. Komunikasi Limpa-Otak Setelah Stroke .....	34
Gambar 6. Jalur pensinyalan IFN- $\gamma$ .....	36
Gambar 7. Peran IFN- $\gamma$ dalam perkembangan stres oksidatif dan inisiasi aterosklerosis .....	38
Gambar 8. Efek IFN- $\gamma$ pada pembentukan lesi aterosklerotik ..	39
Gambar 9. Struktur Kimia Melatonin .....	41
Gambar 10. Sintesa Melatonin .....	42
Gambar 11. Kontrol Sekresi Melatonin .....	44
Gambar 12. Mekanisme Pembentukan Metabolit Dengan Pembelahan Cincin Pirol Oksidatif Melatonin Membentuk AFMK Metabolit Primer .....	45
Gambar 13. Melatonin Bertindak Sebagai Sinkronisasi Endogen	49
Gambar 14. Patogenesis Cedera Iskemik Serebral .....	52
Gambar 15. Patofisiologi Iskemia Pada Empat Tahap .....	55
Gambar 16. Skala Penilaian WHO-ICF .....	61
Gambar 17. Sifat Psikometri Skala Fungsional .....	62
Gambar 18. NIHSS .....	65
Gambar 19. Indeks Barthel .....	66
Gambar 20. <i>Modified rankin scale</i> .....	67
Gambar 21. Consort Suplementasi Melatonin pada Penderita Stroke Iskemik Akut .....	85
Gambar 22. Scatter Plot Perubahan Kadar Interferon Gamma dengan Perubahan NIHSS .....	92

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Penelitian Yang Berhubungan Dengan Melatonin.....	6
Tabel 2. Jenis Stroke Iskemik Berdasarkan Klasifikasi TOAST ..	13
Tabel 3. Faktor Risiko Stroke Utama yang Tidak Dapat Dimodifikasi dan dapat Dimodifikasi .....	14
Tabel 4. Tingkat Tekanan Darah pada Pasien dengan Stroke yang Disarankan oleh Pedoman Klinis Saat Ini .....	17
Tabel 5. Komponen skor CHADS2 dan CHA2DS2-VASc .....	21
Tabel 6. Risiko stroke berdasarkan stratifikasi CHADS2 dan CHA2DS2-VASc .....	21
Tabel 7. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian .....	86
Tabel 8. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian .....	87
Tabel 9. Kadar Interferon Gamma .....	89
Tabel 10. NIHSS Awal dan Akhir .....	90
Tabel 11. Perubahan Keluaran Klinis .....	91
Tabel 12. Hubungan Faktor Risiko terhadap Perbaikan Keluaran Klinis..	93
Tabel 13. Uji Regresi Logistik Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keluaran Klinis .....	94

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar Persetujuan .....	136
Lampiran 2. Kuesioner .....	138
Lampiran 3. NIHSS .....	139
Lampiran 4. Ethical Clearance .....	141
Lampiran 5. Ijin Penelitian .....	142
Lampiran 6. Persetujuan/Informed Consent Pasien .....	143
Lampiran 7. Hasil Laboratorium Pasien .....	144
Lampiran 8. Kadar Interferon Gamma .....	146
Lampiran 9. Analisa Statistik .....	149
Lampiran 10. Jadwal Penelitian dan Pembiayaan .....	162



HUBUNGAN SUPLEMENTASI MELATONIN DENGAN PERUBAHAN  
KADAR INTERFERON GAMMA TERHADAP KELUARAN KLINIS  
PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT

Astri Angelina Sitaniapessy\*, Dwi Pudjonarko\*\*, Retnaningsih\*\*, Endang  
Kustiowati\*\*, Aris Catur Bintoro\*\*, Arinta Puspita Wati\*\*

\*Residen Bagian Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

\*\*Staf Pengajar Bagian Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Stroke iskemik akut menyebabkan kaskade eksitotoksik dan inflamasi yang kompleks. Interferon gamma merupakan sitokin pro inflamasi yang memperburuk kerusakan otak. Melatonin menunjukkan sifat anti inflamasi yang dapat mengurangi infark otak dan meningkatkan fungsi neurologis. Tujuan penelitian untuk menganalisa hubungan suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma terhadap keluaran klinis penderita stroke iskemik akut.

**Metode:** Penelitian *randomized pre and post test control grup design*. Subyek penelitian terdiri atas 17 subyek perlakuan dan 18 kontrol yang memiliki NIHSS derajat ringan dan sedang serta onset < 72 jam. Kelompok perlakuan mendapat suplementasi melatonin 6 mg/24 jam selama 7 hari dan terapi standar stroke iskemik, sedangkan kelompok kontrol mendapat terapi standar stroke iskemik selama 7 hari. Penilaian NIHSS sebelum dan sesudah perlakuan.

**Hasil:** Uji Mann-Whitney didapatkan penurunan NIHSS yang signifikan ( $> 2$  poin) pada kelompok yang mendapat suplementasi melatonin ( $p = 0,007$ ). Uji korelasi Spearman antara peningkatan perubahan kadar interferon gamma dengan peningkatan perubahan NIHSS didapatkan nilai  $p = 0,001$  dan  $r = 0,304$

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan perubahan kadar interferon gamma dengan peningkatan perubahan NIHSS. Terdapat penurunan skor NIHSS yang signifikan pada kelompok yang mendapat suplementasi melatonin.

**Kata Kunci:** interferon gamma, melatonin, stroke iskemik akut

THE CORRELATION OF MELATONIN SUPPLEMENTATION WITH  
CHANGES IN GAMMA INTERFERON LEVELS TO CLINICAL OUTCOME  
OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Astri Angelina Sitaniapessy\*, Dwi Pudjonarko\*\*, Retnaningsih\*\*, Endang  
Kustiowati\*\*, Aris Catur Bintoro\*\*, Arinta Puspita Wati\*\*

\*Neurology Resident in Medical Faculty of Diponegoro University/ RSUP Dr.  
Kariadi Semarang

\*\*Staff in Neurology Department in Medical Faculty of Diponegoro University /  
RSUP Dr. Kariadi Semarang

**Abstract**

**Introduction:** Acute ischemic stroke causes a complex excitotoxic and inflammatory cascade. Interferon gamma is a pro-inflammatory cytokine that exacerbates brain damage. Melatonin exhibits anti-inflammatory properties that can reduce brain infarction and improve neurological function. The aim of the study was to analyze the correlation between melatonin supplementation and changes in interferon gamma levels on the clinical outcome of acute ischemic stroke patients.

**Methods:** The study was randomized pre and post test control group design. The research subjects consisted of 17 treatment subjects and 18 controls who had mild and moderate NIHSS and onset < 72 hours. The treatment group received 6 mg/24 hour melatonin supplementation for 7 days and standard ischemic stroke therapy, while the control group received standard ischemic stroke therapy for 7 days. NIHSS assessment before and after treatment.

**Results:** The Mann-Whitney test found a significant decrease in NIHSS (> 2 points) in the group receiving melatonin supplementation ( $p = 0.007$ ). Spearman correlation test between increased changes in interferon gamma levels with increased changes in NIHSS obtained  $p = 0.001$  and  $r = 0.304$

**Conclusion:** There is a significant correlation between increased changes in interferon gamma levels with increased changes in NIHSS. There was a significant decrease in NIHSS scores in the group receiving melatonin supplementation.

**Keywords:** acute ischemic stroke, gamma interferon, melatonin