

KARYA AKHIR/ TESIS



**HUBUNGAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN
DENGAN KELUARAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK LAKUNAR AKUT**

**LOCOPORTA AGUNG
22041318320009**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

2022

**HUBUNGAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN
DENGAN KELUARAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK LAKUNAR AKUT**

KARYA AKHIR

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi pada Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Untuk Diseminarkan
pada tanggal 4 Oktober 2022

Oleh
Locoporta Agung

Karya Akhir
HUBUNGAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN
DENGAN KELUARAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE
ISKEMIK LAKUNAR AKUT

Locoporta Agung
22041318320009

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr.Dodik Tugasworo Pramukarso, Sp.S(K)
NIP 196204231989111001
Tanggal

Dr.dr.Retnaningsih, Sp.S(K), KIC
NIP 194412071969102001
Tanggal

Penguji I

Penguji II

Penguji III

Prof.dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K),M.Sc
NIP 194905071976031002
Tanggal

dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S(K)
NIP 196407081991021001
Tanggal

dr. Arinta Puspita Wati, Sp.S(K)
NIP 1982010102014042001
Tanggal

Mengetahui
Ketua Program Studi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr.Hexanto Muhartomo, Sp.S(K).M.Kes
NIP 196504212005011001
Tanggal

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “**HUBUNGAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN TERHADAP KELUARAN FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN STROKE ISKEMIK LAKUNAR AKUT**”. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena kemampuan penulis yang terbatas. Namun karena bimbingan, bantuan, serta dorongan para guru, keluarga dan rekan maka tulisan ini dapat terwujud. Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan ini, karenanya penulis menghaturkan terima kasih, penghormatan dan penghargaan yang sebesar-besarnya, kepada yang terhormat:

1. dr. Hexanto Muhartomo, M.Kes, Sp.N(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang, terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini
2. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N(K), selaku Kepala SMF Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP Semarang dan memberikan izin penulis dalam melaksanakan penelitian ini, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan selama pendidikan hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. Dr. dr. Dodik Tugasworo, Sp.N(K) selaku pembimbing pertama karya akhir sekaligus selaku dosen wali penulis, penulis sampaikan ucapan terima kasih

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

4. Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N(K) KIC selaku pembimbing kedua karya akhir, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini
5. Guru- guru kami sebagai pahlawan tanpa tanda jasa, penulis akan tetap menyimpan ajaran dan nasehat yang diberikan, terimakasih yang tak terkira penulis sampaikan untuk dr. Setiawan, Sp.N(K), dr. R.B. Wirawan, Sp.N(K), dr. M. Noerjanto, Sp.N(K), Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, Sp.N(K), MSc, Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.N(K), MSc, dr. Soetejo, Sp.N(K), Dr dr. Dodik Tugasworo, Sp.N(K), dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N(K), Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N(K), KIC, Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.N(K), dr. Trianggoro Budisulistyo, Sp.N(K), Dipl of Pain, RA, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, Sp.N, dr. Herlina Suryawati, Sp.N(K), dr. Suryadi, Sp.N(K), MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, Sp.N(K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Maria Belladona, Sp.N(K), MSi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, SpN(K), dr.Elta Diah, Sp.N, dr Rahmi Ardhini, Sp.N(K), dr Aditya Kurnianto, Sp.N selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialis ini.
6. Rekan- rekan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih atas pengorbanan, kerjasama, bantuan dan motivasi dalam menempuh pendidikan ini.
7. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP dr. Kariadi Semarang, penulis sampaikan terima kasih atas segala kerjasama, saran, masukan, serta memotivasi kepada penulis.
8. Pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan hati dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.

9. Keluarga penulis yaitu istri tercinta dr. Risandy Ditia Widhani dan anak penulis, Danurendra Argabumi Adyatama dan Rayendra Banyu Gibril Diratama yang dengan penuh kesabaran dan pengorbanan senantiasa memberikan cinta kasih yang besar, doa, semangat, dorongan dan motivasi dalam menempuh pendidikan ini. Ucapan terimakasih juga untuk ayahanda dr. Sunarto, Sp.N, ibunda Siyamtini, adik penulis Citoporta Pranata, ayahanda dr. Widyo Atmoko, Sp.DV, ibunda Tiwi Padmaya Riani atas doa, restu dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
10. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tulisan ini masih sangat banyak kekurangan, tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak bila dalam proses pendidikan, penelitian maupun dalam pergaulan sehari-hari terdapat tutur kata dan sikap yang kurang berkenan di hati. Penulis ucapkan terima kasih dan memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat memberikan bekal untuk penelitian di masa yang akan datang.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberkati dan melimpahkan kasih serta karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Oktober 2022

Penulis
Locoporta Agung

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Halaman penjelasan judul	ii
Halaman persetujuan.....	iii
Ucapan terima kasih.....	iv
Daftar isi	vii
Daftar tabel	x
Daftar gambar/ bagan.....	xi
Daftar lampiran.....	xii
Daftar singkatan.....	xiii
Abstrak	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.5 Keaslian penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Stroke iskemik	12
2.1.1 Definisi dan klasifikasi	12
2.1.2 Epidemiologi.....	14
2.1.3 Patofisiologi	15
2.1.4 Faktor resiko	19
2.1.5 Gejala dan tanda klinis	24
2.1.6 Pemeriksaan penunjang	28
2.2 Kognitif.....	30
2.2.1 Definisi	30
2.2.2 Epidemiologi.....	31
2.2.3 Memori	3

2.2.4 Atensi	34
2.2.5 Bahasa	36
2.2.6 Visuospasial	38
2.2.7 Eksekutif.....	40
2.2.8 Kognitif sosial.....	42
2.2.9 <i>Montreal Cognitive Assessment</i> Indonesia.....	42
2.3 Gangguan kognitif paska stroke	45
2.3.1 Definisi dan klasifikasi.....	44
2.3.2 Faktor penentu gangguan kognitif paska stroke	48
2.3.3 Peran potensial inflamasi pada defisit kognitif stroke	51
2.3.4 Neurorestoratif paska stroke	52
2.3.5 Instrumen penelitian kognitif pada pasien stroke	57
2.4 <i>Glial Fibrillary Acid Protein</i> (GFAP)	60
2.4.1 Definisi GFAP	60
2.4.2 Struktur dan fungsi GFAP	61
2.4.3 Varian isoform GFAP	62
2.4.4 Peran GFAP pada aktivasi astrosit.....	64
2.4.5 GFAP sebagai biomarker kondisi neurologi	65
2.4.6 Agen penghambat GFAP.....	68
2.5 Peran GFAP dalam fungsi kognitif	68
2.6 Kerangka teori.....	74
2.7 Kerangka konsep	74
2.8 Hipotesis	75
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Ruang lingkup penelitian	77
3.2 Tempat dan waktu penelitian	77
3.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	77
3.4 Populasi dan sampel penelitian	78
3.4.1 Populasi target.....	78
3.4.2 Populasi terjangkau	78
3.4.3 Sampel penelitian.....	78

3.4.3.1 Kriteria inklusi	78
3.4.3.2 Kriteria eksklusi.....	78
3.4.3.3 <i>Drop out</i>	79
3.4.4 Besar sampel penelitian.....	79
3.5 Variabel penelitian.....	80
3.6 Definisi operasional.....	81
3.7 Cara pengumpulan data	84
3.7.1 Bahan, alat, dan jenis data	84
3.7.2 Cara kerja.....	85
3.8 Alur penelitian.....	87
3.9 Analisis data.....	87
3.10 Etika penelitian.....	88
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil penelitian.....	89
4.1.1 Alur pelaksanaan penelitian.....	89
4.1.2 Karakteristik subyek penelitian	90
4.1.3 Hubungan antara marker GFAP dengan Moca Ina.....	92
4.1.4 Hubungan antara faktor resiko dengan Moca Ina	93
4.1.5 Hubungan antara GFAP dengan domain pada gangguan kognitif	96
4.2 Pembahasan.....	98
4.2.1 Kadar GFAP pada stroke iskemik.....	98
4.2.2 Skor Moca Ina.....	99
4.2.3 Hubungan kadar GFAP terhadap Moca Ina	101
4.2.4 Hubungan faktor risiko terhadap gangguan kognitif	103
4.3 Keterbatasan penelitian.....	106
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	107
DAFTAR PUSTAKA	108
DAFTAR RIWAYAT HIDUP PENYUSUN	115
LAMPIRAN	116

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian yang berkaitan dengan kadar GFAP terhadap keluaran klinis kognitif pasien stroke iskemik akut.....	6
Tabel 2. Sensitivitas, spesifitas, nilai prediktif positif dan negatif MoCA pasien PSCI.....	59
Tabel 3. Agen penghambat GFAP.....	68
Tabel 4. Biomarker stroke iskemik akut terhadap hubungannya dengan gangguan kognitif pasien paska stroke.....	72
Tabel 5. Definisi operasional penelitian.....	80
Tabel 6. Karakteristik demografi subyek penelitian.....	90
Tabel 7. Karakteristik klinis subyek penelitian.....	91
Tabel 8. Karakteristik kadar GFAP dan Moca Ina.....	92
Tabel 9. Hubungan antara kadar GFAP dengan Moca Ina.....	92
Tabel 10. Hubungan faktor demografi dengan gangguan kognitif.....	94
Tabel 11. Hubungan faktor resiko klinis dengan gangguan kognitif.....	95
Tabel 12. Uji domain pada gangguan kognitif dengan kadar GFAP.....	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pembagian stroke berdasarkan patologinya	13
Gambar 2. Mekanisme neuropatologi pada stroke iskemik	19
Gambar 3. Perubahan struktur vaskular pada stroke iskemik	21
Gambar 4. Faktor resiko dan efek end-organ penyakit vaskular	24
Gambar 5. FAST pada stroke iskemik	28
Gambar 6. MRI pada pasien stroke iskemik	29
Gambar 7. Kolateral dan keluaran pada angiografi	30
Gambar 8. Bagan pembagian memori	32
Gambar 9. Sirkuit Papez	34
Gambar 10. Inatensi pada lesi hemisfer	36
Gambar 11. Skema pembagian afasia	37
Gambar 12. Anatomi area bahasa	38
Gambar 13. Proses visual dorsal dan ventral <i>stream</i>	40
Gambar 14. Formulir Moca-Ina	44
Gambar 15. Mekanisme patofisiologikal CRP, stroke, dengan defisit neurologi .	52
Gambar 16. Pendekatan neurorestoratif pasien stroke iskemik	56
Gambar 17. Mekanisme monocycline dan candesartan dalam neuroprotektif dan neurorestoratif paska stroke	57
Gambar 18. Struktur GFAP	62
Gambar 19. Isoform GFAP	64
Gambar 20. Pelepasan GFAP dan GFAP-BDP	66
Gambar 21. Mekanisme molekuler yang berhubungan dengan gangguan kognitif paska stroke	70
Gambar 22. Kerangka teori penelitian	74
Gambar 23. Kerangka konsep penelitian	75
Gambar 24. Rancangan penelitian	77
Gambar 25. Alur penelitian	86
Gambar 26. Alur populasi studi dan subyek penelitian	89

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i>	114
Lampiran 2. Surat izin penelitian.....	115
Lampiran 3. <i>Inform consent</i>	116
Lampiran 4. Kuesioner data pasien.....	117
Lampiran 5. Formulir Moca Ina	119
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian.....	120
Lampiran 7. Hasil pemeriksaan GFAP dari laboratorium GAKI.....	121
Lampiran 8. SPSS.....	122

DAFTAR SINGKATAN

- AHA: *American Heart Association*
- AMPA: *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid*
- APTT: *Activated Partial Thrombin Time*
- ATP: *Adenosine Triphosphate*
- AVM: *Arteriovenous Malformation*
- BBB: *Blood Brain Barrier*
- BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*
- BDP: *Break Down Product*
- CRP: *C-reactive protein*
- CSF: *Cerebrospinal Fluid*
- CVST: *Cerebral Vein Sinus Thrombosis*
- DSA: *Digital Substract Angiography*
- EKG: *Elektrokardiogram*
- FDA: *Food and Drug Association*
- FGF: *Fibroblast Growth Factor*
- GFAP: *Glial Fibrillary Acidic Protein*
- ICH: *Intracerebral Hemorrhage*
- IF: *Interferon*
- IL: *Interleukin*
- ISF: *Interstitial Fluid*
- LCS : *Liquor Cerebro Spinalis*
- LDL: *Low-Density Lipoprotein*
- MoCA-Ina : *Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia*
- NIHSS : *National Institutes of Health Stroke Scale*
- NMDA : *N-Metil-D-Aspartat*
- NO : *Nitrit Oksida*
- PDGF : *Platelet-derived growth factor*
- PSCI : *Post-Stroke Cognitive Impairment*
- PT : *Prothrombin Time*

RISKESDAS : Riset Kesehatan Dasar

SAH : *Subarachnoid Hemorrhage*

SSP : Sistem Saraf Pusat

TCD : Transcranial Doppler

TIA : *Transient Ischemic Attack*

TIK : Tekanan Intrakranial

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TPA : *Tissue Plasminogen Activator*

VGEF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

**HUBUNGAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN DENGAN
KELUARAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN STROKE ISKEMIK LAKUNAR
AKUT**

ABSTRAK

Locoportora Agung* Dodik Tugasworo Retnaningsih** Amin Husni** Aris Catur
Bintoro** Arinta Puspita Wati****

***PPDS Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang**

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

ABSTRAK :

Latar belakang : *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) adalah protein filament yang ditemukan dalam astrosit sistem saraf pusat. Peningkatan kadar serum GFAP diakibatkan oleh proses astrogliosis setelah stroke iskemik dan berhubungan dengan gangguan multisinaptik sehingga beresiko mengakibatkan gangguan kognitif.

Tujuan : Menganalisis hubungan kadar GFAP terhadap keluaran fungsi kognitif pasien stroke iskemik lakunar akut.

Metode Penelitian : Observasional analitik pendekatan *kohort prospektif*. Subjek stroke iskemik lakunar akut dengan skor NIHSS ringan hingga sedang. Kadar GFAP serum diambil pada onset 48-72 jam serangan stroke. Fungsi kognitif diukur dengan skor MoCA Ina pada hari ketujuh dan ketiga puluh. Analisis bivariat dan multivariat dilakukan untuk menilai hubungan GFAP dengan fungsi kognitif beserta faktor perancu yang mempengaruhi.

Hasil Penelitian : Didapatkan hubungan bermakna antara kadar GFAP dengan skor MoCA Ina hari ketujuh ($r = -0,32$, $p = 0,044$), hari ketiga puluh ($r = -0,398$, $p = 0,011$), dan perbaikan skor MoCA Ina ($r = -0,342$, $p = 0,031$). Didapatkan hubungan bermakna antara kadar GFAP terhadap domain eksekutif hari ketujuh ($p = 0,01$) dan hari ketiga puluh ($p = 0,005$), visuospasial hari ketujuh ($p = 0,004$) dan hari ketiga puluh ($p = 0,016$), bahasa hari ketiga puluh ($p = 0,005$), dan memori hari ketiga puluh ($p = 0,001$).

Kesimpulan : Didapatkan hubungan bermakna antara kadar GFAP dengan skor MoCA Ina baik hari ketiga maupun hari ketiga puluh dan perbaikan MoCA Ina. Didapatkan hubungan bermakna antara kadar GFAP dengan domain eksekutif, visuospasial, bahasa, dan memori.

Kata Kunci : GFAP, kognitif, MoCA Ina, stroke iskemik lakunar

**CORRELATION OF GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN LEVEL TO
COGNITIVE FUNCTION OUTPUT IN ACUTE LACUNAR ISCHEMIC STROKE
PATIENT**

ABSTRACT

Locoporta Agung* Dodik Tugasworo Retnaningsih** Amin Husni** Aris Catur
Bintoro** Arinta Puspita Wati****

***Neurology Resident Faculty of Medicine Diponegoro University /
RSUP Dr. Kariadi Semarang**

**** Staff of Departement of Neurology Faculty of Medicine Diponegoro University/
RSUP Dr. Kariadi Semarang**

ABSTRACT :

Background : Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a filamentous protein found in astrocytes of the central nervous system. Increased serum GFAP levels are caused by the astrogliosis process after ischemic stroke and are associated with multisynaptic disorders so that there is a risk of causing cognitive impairment.

Objective: To analyze the correlation between GFAP levels and cognitive function outcomes in acute lacunar ischemic stroke patients.

Research Methods: Analytical observational with prospective cohort approach. Acute lacunar ischemic stroke subjects with mild to moderate NIHSS scores. Serum GFAP levels are taken at the onset 48-72 hours of stroke. Cognitive function was measured by MoCA Ina scores on the seventh and thirtieth day. Bivariate and multivariate analyzes were performed to assess the correlation between GFAP, cognitive function and the confounding factors.

Results: There was a significant correlation between GFAP levels and MoCA Ina's score on the seventh day ($r = -0.32$, $p = 0.044$), the thirtieth day ($r = -0.398$, $p = 0.011$), and improvement in MoCA Ina's score ($r = -0.342$, $p = 0.031$). There was a significant relationship between GFAP levels on the executive domain on the seventh day ($p = 0.01$) and the thirtieth day ($p = 0.005$), visuospatial on the seventh day ($p = 0.004$) and the thirtieth day ($p = 0.016$), language on the thirtieth day ($p = 0.005$), and memory on thirtieth day ($p = 0.001$).

Conclusion: There was a significant correlation between GFAP levels with MoCA Ina's scores on the third, thirtieth day and the improvement of MoCA Ina. There was a significant correlation between GFAP levels with executive, visuospatial, language, and memory domains.

Keywords: GFAP, cognitive, MoCA Ina, lacunar ischemic stroke