

KARYA ILMIAH AKHIR



**HUBUNGAN KADAR Nrf2 DENGAN PERBAIKAN SKOR
NIHSS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DENGAN
SUPLEMENTASI ANTIOKSIDAN GLUTATHION**

Beirnes Fernando Sembiring M.

22041317320008

Pembimbing:

- 1. Dr.dr.Dodik Tugasworo, Sp.S (K)**
- 2. Dr.dr.Retnaningsih, Sp.S (K) KIC**

**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

2022

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya 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

Beirnes Fernando Sembiring M

22041317320008

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan kasih dan setia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian dengan judul “**Hubungan Kadar Nrf2 Dengan Perbaikan Skor NIHSS Pasien Stroke Iskemik Akut Dengan Suplementasi Antioksidan Glutathion**”. Hasil penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan tugas PPDS I Program Studi Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M. Kes, Sp.S (K) sebagai Dekan FK UNDIP saat ini yang telah memberikan kesempatan dan bimbingannya bagi penulis dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
3. Drg. Farichah Hanum, M.Kes. sebagai Direktur Utama RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan selama menjalankan pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang.
4. dr. Hexanto Muhartomo, Sp.N(K), M.Kes. sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis

sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

5. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S (K), selaku Kepala SMF Neurologi RSUP dr.Kariadi Semrang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. Dr.dr.Dodik Tugasworo,Sp.N (K) selaku pembimbing pertama karya akhir dan Ketua Pengurus Pusat PERDOSSI Indonesia, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
7. Dr.dr.Retnaningsih,Sp.S (K), KIC selaku pembimbing kedua karya akhir dan Ketua Pengurus PERDOSSI Cabang Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

8. Prof.dr.M.I.Widiastuti, PAK, Sp.S (K), MSc sebagai tim penguji pertama karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. dr. Herlina Suryawati, SpS (K) selaku sebagai tim penguji kedua karya akhir dan selaku Dosen Wali yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. dr. Yovita Andhitara, SpS(K), MSi.Med, FINS, FINA, sebagai tim penguji ketiga karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. Bapak dan Ibu Guru sebagai pahlawan tanpa tanda jasa, penulis akan tetap menyimpan ajaran dan nasehat yang diberikan, terimakasih yang tak terkira penulis sampaikan untuk dr. Setiawan, SpS(K), dr. R.B. Wirawan, SpS(K), dr. M. Noerjanto, SpS(K), dr. Soetejo, SpS(K), Prof. dr. Amin Husni, PAK, Sp.S(K), M.Sc, Prof. dr. M.I. Widiastuti Samekto, PAK, SpS(K), MSc, Dr. dr.

Endang Kustiowati, Sp.S (K), Msi.Med, Dr dr. Dodik Tugasworo, SpS(K), (Alm) Dr. Dani Rahmawati, Sp.S(K), dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S (K), Dr. dr. Retnaningsih, SpS(K), KIC, dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS(K), Dipl of Pain, RA, dr. Jimmy Eko Budi Hartono, SpS, dr. Suryadi, SpS(K), MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, SpS (K), MSi.Med, FINS, FINA, dr. Maria Belladonna Rahmawati, Sp.S (K), Msi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, SpS(K), dr. Elta Diah, SpS, Msi.Med, dr Rahmi Ardhini, SpS(K), dr Aditya Kurnianto, SpS(K), FINA. selaku staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penulis mengikuti program pendidikan spesialis ini.

12. Seluruh paramedis dan staf administrasi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
13. Pasien-pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah bersedia menjadi responden penelitian
14. Ayah saya Lesman Sembiring Meliala dan ibu saya Rama Br. Barus yang selama ini telah memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang begitu besar dalam membesarkan dan mendidik saya, yang senantiasa mendoakan, mendukung dan memberikan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
15. Istriku drg. Naftalia Paramita Barus, putri tercinta Beverly Jenica Meliala, ayah mertua saya (Alm.) Heru Teja Barus, ibu mertua saya Meriwati Sebayang terima kasih atas doa, pengorbanan, kesabaran, dukungan dan pengertiannya yang begitu besar selama menempuh pendidikan ini

16. Teman-teman seperjuangan angkatan 69: dr. Rony Parlindungan Sinaga, Sp.N, dr. Isa Rahmatikawati, Sp.N, dr. Barto Rollan Harahap, dr. Astri Angelina Sitaniapessy, Sp.N, dr. Dwi Bintariana, dr. Faishol Hamdani, Sp.N, dr. Sarah Caroline Purba yang telah berjuang bersama-sama dalam menempuh pendidikan selama ini
17. Seluruh residen di Program Studi Neurologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang
18. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karenanya, kritik dan saran yang membangun penulis terima dengan senang hati. Harapan penulis semoga Hasil Penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca untuk menambah ilmu pengetahuan.

Semarang, September 2022

Penulis

Beirnes Fernando Sembiring M

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------------------------------------|
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.1. Latar Belakang Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.2. Rumusan Masalah..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.3. Orisinalitas Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.4. Tujuan Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1 Stroke Iskemik Akut..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.1 Pengertian stroke | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.2 Epidemiologi Stroke..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.3 Etiologi dan faktor risiko stroke iskemik ... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.1.4 Patofisiologi stroke iskemik | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2. Antioksidan..... | Error! Bookmark not defined. |

| | |
|--|-------------------------------------|
| 2.2.1 Pengertian antioksidan..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.2.2. Peran antioksidan dalam stroke iskemik akut .. | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3 Glutathione | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.1 Struktur dan fungsi glutathione | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.2 Absorpsi glutathione..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.3.3 Bioavailabilitas glutathione | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4 Faktor Transkripsi Nrf2 | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.1 Pengertian Nrf2 | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.2 Domain Struktur Nrf2..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.3 Jalur persinyalan Nrf2 | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.4 Hubungan Nrf2 dalam berbagai penyakit... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.4.1 Penyakit neurodegeneratif | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.4.2 Gangguan metabolik..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.4.3 Penyakit Cardioserebral..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.5 Hubungan molekuler stroke iskemik dengan jalur persinyalan Nrf2..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.6 Peran antioksidan terhadap Nrf2 pada stroke iskemik | Error! Bookmark not defined. |

| | |
|--|-------------------------------------|
| 2.4.7 Sawar Darah Otak dengan Nrf2 ... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.8 Hubungan antara Glutathione dengan Nrf2 | Error! Bookmark not defined. |
| 2.4.9 Kadar Nrf2 pada Manusia..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5. KELUARAN KLINIS NEUROLOGIS STROKE ISKEMIK AKUT | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5.1. Penilaian Keluaran Klinis Stroke Iskemik Akut..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.5.2. <i>The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</i> | Error! Bookmark not defined. |
| 2.6 Kerangka Teori..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.7 Kerangka Konsep | Error! Bookmark not defined. |
| 2.8. Hipotesis..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.8.1. Hipotesis Mayor..... | Error! Bookmark not defined. |
| 2.8.2. Hipotesis Minor | Error! Bookmark not defined. |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.1. Desain Penelitian | Error! Bookmark not defined. |
| 3.2. Tempat dan Waktu..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.3. Populasi dan Subjek Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.4. Instrumen dan Cara Kerja Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 3.5 Definisi Operasional | Error! Bookmark not defined. |
| 3.6. Alur Penelitian | Error! Bookmark not defined. |
| 3.7. Analisis Data..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.8. Etika Penelitian..... | Error! Bookmark not defined. |
| BAB V PEMBAHASAN | Error! Bookmark not defined. |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | Error! Bookmark not defined. |
| 6.1. KESIMPULAN | Error! Bookmark not defined. |
| 6.2. SARAN..... | Error! Bookmark not defined. |
| DAFTAR PUSTAKA | Error! Bookmark not defined. |
| LAMPIRAN 2 | Error! Bookmark not defined. |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Penelitian Terdahulu..... | 4 |
| Tabel 2. Definisi Operasional..... | 75 |
| Tabel 3. Karakteristik Data Demografi | 82 |
| Tabel 4. Karakteristik Data Klinis | 83 |
| Tabel 5. Nrf2 Serum Hari Pertama, Hari Ke-14 dan Delta Nrf2 Serum | 84 |
| Tabel 6. Skor NIHSS Hari Pertama dan Hari Ke- 14 NIHSS | 85 |
| Tabel 7. Perbaikan Skor NIHSS | 86 |
| Tabel 8. Hubungan Perubahan Kadar Nrf2 Serum dengan Perbaikan Skor NIHSS..... | 87 |
| Tabel 9. Uji Bivariat Faktor – faktor Yang Berhubungan Dengan Perbaikan Skor NIHSS..... | 88 |
| Tabel 10. Uji Regresi Logistik Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Perbaikan Keluaran Klinis..... | 89 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|------------|--|----|
| Gambar 1. | <i>Regional cerebral blood flow (rCBF)</i> | 17 |
| Gambar 2. | Kaskade stroke iskemik | 19 |
| Gambar 3. | Waktu Kaskade iskemik | 21 |
| Gambar 4. | Dasar mekanisme kematian neuron pada stroke iskemik akut | 21 |
| Gambar 5. | <i>Reactive Oxidative Stress</i> dan <i>Reactive Nitrogen Stress</i> | 23 |
| Gambar 6. | Produksi ROS pada Stroke Iskemik Akut..... | 24 |
| Gambar 7. | Antioksidan Endogen..... | 28 |
| Gambar 8. | Reaksi Seluler melalui Reaksi Fenton dan Perlindungannya oleh Enzim Antioksidan | 29 |
| Gambar 9. | Absorpsi Glutathione | 32 |
| Gambar 10. | Domain Nrf2 | 35 |
| Gambar 11. | Gambaran umum jalur Nrf2 dan Respon Stres | 37 |
| Gambar 12. | Nrf2 pada penyakit dalam waktu dan tingkat ekspresi | 39 |
| Gambar 13. | Nrf2 dalam Homeostasis dan Penyakit Neurodegeneratif | 40 |
| Gambar 14. | Peran Nrf2 dalam Penyakit (<i>Cardiocerebral Vascular Disease/CCVD</i>)..... | 44 |
| Gambar 15. | Hubungan aktivator Nrf2 dengan stres oksidatif dan proses aterosklerosis | 46 |
| Gambar 16. | Interaksi antara stroke iskemik dan Nrf2 | 49 |
| Gambar 17. | Nrf2 <i>anti-oxidant signaling</i> pada stroke iskemik akut..... | 50 |
| Gambar 18. | Nrf2 dan Glutathione | 53 |

| | |
|---|----|
| Gambar 19. Respon antioksidan diatur oleh Nrf2 | 54 |
| Gambar 20. Hubungan sawar darah otak dengan Nrf2..... | 57 |
| Gambar 21. Kerangka teori..... | 62 |
| Gambar 22. Kerangka konsep..... | 63 |
| Gambar 23. Skema rancangan penelitian | 66 |
| Gambar 24. Alur penelitian | 77 |
| Gambar 25. Consort Consolidasi..... | 81 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------------------|---|
| ADP | = adenosin difosfat |
| ATP | = adenosin trifosfat |
| CBP | = <i>binding protein</i> |
| CREB | = protein pengikat elemen respon cAMP |
| DNA | = deoxyribonucleic acid |
| GSH | = glutathione |
| GSSG | = glutathione teroksidasi |
| Gpx | = glutathione peroksida |
| H ₂ O ₂ | = hidrogen peroksida |
| Keap 1 | = <i>Kelch-like ECH-associated protein</i> |
| mPTP | = pori transisi permeabilitas mitokondria |
| mRNA | = messenger ribonucleic acid |
| Nrf2 | = <i>Nuclear erythroid-related factor 2</i> |
| NFkB | = <i>Nuclear factor kappa B</i> |
| PLA ₂ | = fosfolipase A ₂ |
| RAC | = koaktivator terkait reseptor |
| rCBF | = regional Cerebral Blood Flow |
| RNS | = spesies nitrogen reaktif |
| ROS | = spesies oksidatif reaktif |
| TIA | = <i>transient ischemic attack</i> |
| TRX | = sistem thioredoxin |

β -TrCP = β -*transducin repeat-containing protein*

Hubungan Perubahan Kadar Nrf2 Dengan Perbaikan Skor NIHSS Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Dengan Suplementasi Antioksidan Glutathion

Beirnes Fernando* Dodik Tugasworo** Retnaningsih** M.I Widiastuti**

Herlina Suryawati** Yovita Andhitara**

*Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr.kariadi Semarang

**Staff Neurologi RSUP Dr.Kariadi/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRAK

LATAR BELAKANG

Stroke iskemik akut mencetuskan kompleks kaskade seluler dan meningkatkan produksi stres oksidatif. Nrf2 (nuclear erythroid-related factor 2) merupakan faktor transkripsi yang mengatur serangkaian gen antioksidan bersifat neuroprotektif yang dapat memperbaiki keluaran klinis stroke. Glutathion merupakan antioksidan yang dapat melindungi sel terhadap stres oksidatif dan dapat meningkatkan kadar Nrf2. Penelitian ini melakukan kajian suplementasi efek glutathion terhadap kadar Nrf2 dan dampaknya pada keluaran klinis stroke.

METODE PENELITIAN

Eksperimental randomized controlled trial. Empat puluh subjek stroke iskemik akut yang memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Kadar Nrf2 serum diperiksa dengan metode ELISA dari darah vena dan keluaran klinis dinilai dengan skor NIHSS antara hari ke – 1 dan ke – 14. Kelompok perlakuan mendapat suplemen glutathion kapsul 500 mg per 12 jam peroral selama 14 hari.

HASIL PENELITIAN

Terdapat perbedaan bermakna peningkatan kadar Nrf2 serum antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p = 0,005$). Didapatkan peningkatan kadar Nrf2 serum kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tidak didapatkan hubungan bermakna antara peningkatan kadar Nrf2 dengan perbaikan skor NIHSS ($p = 0,331$).

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan peningkatan kadar Nrf2 dengan perbaikan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut yang mendapatkan suplemen antioksidan glutathion.

Kata Kunci : NIHSS, Nrf2, stroke iskemik akut, suplemen glutathion.

The Relationship between Nrf2 level with NIHSS Improvement Scores in Acute Ischemic Stroke Patients with Glutathione Antioxidants Supplementation

Beirnes Fernando* Dodik Tugaworo Retnaningsih** M.I Widiastuti****

Herlina Suryawati Yovita Andhitara****

*Neurology Resident, Medical Science Faculty, Diponegoro University / RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Neurology Staff of RSUP Dr. Kariadi/ Medical Science Faculty, Diponegoro University Semarang

Abstract

BACKGROUND

Acute ischemic stroke triggering a complex cellular cascade and increasing the production of oxidative stress. Nrf2 (nuclear erythroid-related factor 2) is a transcription factor that regulates a series of antioxidant genes that are highly neuroprotective, so that it can have an impact on clinical outcomes of acute ischemic stroke patients. Glutathione is an antioxidant that can protect cells against oxidative stress and can increase Nrf2 level. This study of the effect of glutathione supplementation on changes in Nrf2 levels and its impact on the clinical outcome of stroke.

METHODS

Experimental randomized controlled trial method. Forty were taken from acute ischemic stroke patients who have fulfilled inclusion and exclusive criteria were divided into 2 groups, namely the treatment and control groups. Examination of Nrf2 levels using the ELISA method and the sampling from venous blood and clinical outcome assessment with NIHSS score on the first and fourteenth day. The treatment group received glutathione supplement capsule 500 mg twice a day orally for 14 days.

RESULTS

Based on the research finding, this research found a significant Nrf2 serum level between the treatment and control groups ($p = 0,005$). There was significant increasing of Nrf2 serum level in the treatment group compared to the control group. There was not significant correlation Nrf2 serum level between the improvement of NIHSS. ($p = 0.331$).

CONCLUSION

This research found there is no relationship between Nrf2 level with NIHSS Improvement scores in acute ischemic stroke patients receiving glutathione antioxidant supplementation.

Keywords: Acute ischemic stroke, glutathione supplement, NIHSS, Nrf2.