

RESEARCH ARTICLE

PERBANDINGAN ANTARA DERAJAT FUNGSIONAL NEUROLOGIS DENGAN KADAR FAKTOR VON WILLEBRAND PADA PASIEN STROKE TROMBOTIK AKUT

THE COMPARISON BETWEEN DEFICIT FUNCTIONAL NEUROLOGIST WITH VON WILLEBRAND FACTOR LEVELS IN ACUTE THROMBOTIC STROKE PATIENTS

*Ita Muharram Sari**, *Mohammad Saiful Islam***

*Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2016.002.01.1> • MNJ.2016;2(1):1-8

• Received 16 March 2015 • Reviewed 16 May 2015 • Accepted 16 August 2015

ABSTRAK

Latar belakang. Studi mengenai faktor *von Willebrand* (vWF) dan stroke trombotik masih terbatas, terutama keterkaitan kadar vWF dengan derajat fungsional neurologis.

Tujuan. Mengetahui perbedaan antara derajat fungsional neurologis yang dinilai menggunakan NIHSS dengan kadar vWF plasma darah.

Metode. Rancangan penelitian adalah cross sectional dan pengambilan sampel dilakukan berturut-turut menurut kasus yang datang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan pengukuran kadar vWF plasma darah. Pasien dikelompokkan ke dalam kelompok vWF rendah dan tinggi. Derajat fungsional neurologis dinilai menggunakan NIHSS. Analisa data menggunakan *chi square*.

Hasil. Derajat keparahan klinis (NIHSS) ringan pada kelompok dengan kadar vWF rendah (50 %) lebih tinggi daripada kelompok dengan kadar vWF tinggi (27,27 %). Selanjutnya NIHSS sedang pada kelompok dengan kadar vWF rendah (50 %) lebih rendah dibandingkan pada kelompok dengan kadar vWF tinggi (72,73 %). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,067$).

Simpulan. Tidak ada perbedaan antara derajat fungsional neurologis yang dinilai menggunakan skala NIHSS dengan kadar faktor *von Willebrand* dalam plasma darah pada pasien stroke trombotik akut.

Kata kunci: Kadar vWF, NIHSS, stroke trombotik

ABSTRACT

Background. There are limited studies of *von Willebrand* factor (vWF) and thrombotic stroke, especially the relationship between level of vWF and functional neurological deficit.

Objective. To determine the difference between functional neurological deficit; measured by the NIHSS scale with the vWF level.

Methods. Design study was cross sectional, sampling by consecutive admission according to inclusion and exclusion criteria. Blood samples were taken for vWF measurement. Patients are divided into two categories, low vWF level and high vWF levels. Deficit functional neurologist was measured by NIHSS scale.

Results. The results were analyzed by *chi square*. From 80 patients, the result compares the level of NIHSS scale. In grup with mild NIHSS and low vWF levels (50 %) higher than grup with mild NIHSS and high vWF levels (27,27 %). In other side, grup with moderate NIHSS and low vWF levels (50 %) lower than grup with moderate NIHSS and high vWF levels (72,73 %). The difference is not significant statistically ($p=0.067$).

Conclusion. There was no difference between deficit functional neurologist measured by NIHSS scale with *von Willebrand* factor levels in acute thrombotic stroke patients.

Keywords: level of vWF, NIHSS, stroke trombotik

Korespondensi: ita.muhammad.sari@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke adalah penyebab kematian kedua tertinggi di Eropa, menyebabkan 1,1 juta kematian per tahun.¹ Di Amerika, saat ini stroke merupakan penyebab kematian keempat.² Hasil dari Riset Kesehatan Dasar 2007, yang mendata kasus stroke di 33 propinsi dan 440 kabupaten, menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama untuk semua umur di Indonesia, yaitu sebesar 15,4 %. Stroke juga penyebab kematian utama penyakit tidak menular, sebesar 26,9 %.³ Selain itu, stroke menduduki penyebab kecacatan tertinggi di seluruh dunia.^{1,2}

Sekitar 80% stroke merupakan stroke iskemik yang disebabkan sumbatan pada pembuluh darah. Namun, pilihan terapinya masih minimal. Terapi trombolitik masih terbatas dalam 3 jam awitan stroke. Penggunaan obat anti agregasi platelet, seperti antagonis reseptor Gp IIb/IIIa, dibayangi risiko perdarahan intrakranial yang cukup tinggi. Oleh karena itu, pembentukan trombus, yang memegang mekanisme kunci dalam stroke iskemik, mulai dipelajari secara mendalam.^{4,5}

Faktor *von Willebrand* atau vWF (*von Willebrand Factor*), mempunyai peran penting dalam adhesi platelet. Adhesi platelet sendiri merupakan langkah awal pembentukan trombus. vWF adalah sebuah glikoprotein multimer berukuran besar, yang terdapat dalam plasma dan sub endotel pembuluh darah. Rekrutmen awal platelet menuju dinding pembuluh darah yang luka diawali dengan ikatan *reversible* antara reseptor glikoprotein platelet (GP1b α) dengan vWF dari permukaan sel endotel yang luka, terutama pada area *high shear stress*. Ikatan ini meskipun lemah, akan memicu ikatan lain, sehingga terjadi aktivasi dan agregasi platelet. Selain dalam adhesi, vWF juga berperan sebagai mediator faktor koagulasi VIII.^{6,7}

Oleh karena peran vWF yang cukup penting dalam adhesi platelet dan pembentukan trombus, diduga bahwa kadar vWF yang cukup tinggi berkaitan dengan risiko kelainan kardiovaskular dan stroke. Penelitian ini cukup banyak dalam bidang kardiovaskular, namun masih minim dalam stroke. Dari hasil suatu studi prospektif yaitu studi Rotterdam diketahui bahwa kadar vWF yang cukup tinggi dalam plasma darah merupakan faktor prediktor kuat terjadinya stroke.⁸

Pada saat serangan stroke akut, akan terjadi peningkatan kadar vWF dalam darah.^{5,9,10} Namun

studi-studi tersebut tidak secara khusus membagi peningkatan kadar vWF tersebut dalam kadar rendah atau tinggi. Studi yang dilakukan Conway dkk pada pasien dengan atrial fibrilasi, menunjukkan bahwa kadar vWF merupakan prediktor yang signifikan terjadinya stroke ($p=0,03$), dengan risiko lebih besar pada pasien dengan kadar vWF tinggi (> 150 U/dl).¹¹ Komplek GP1b α -vWF ini saat ini telah menjadi sasaran dalam perkembangan obat anti trombotik baru.^{7,12,13}

Sampai saat ini belum ada penelitian yang mengamati bagaimana keterkaitan antara kadar faktor *von Willebrand* dalam plasma darah yang rendah dan tinggi dengan derajat fungsional neurologis yang dinilai menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada pasien stroke trombotik akut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan sampel semua pasien stroke trombotik yang datang di ruang Seruni, Seruni A dan Seruni B RSUD dr Soetomo serta memenuhi kriteria inklusi selama periode Desember 2013-April 2014. Kriteria inklusi adalah penderita stroke trombotik akut dengan awitan serangan ≤ 72 jam, stroke serangan pertama dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien mengalami sindrom coroner akut < 3 bulan, pasien dengan gagal ginjal dan gangguan fungsi hepar serta mengalami tanda-tanda infeksi saat MRS.

Darah diambil dari pembuluh vena penderita stroke trombotik akut dalam waktu 24-72 jam awitan stroke, dimasukkan dalam tabung sitrat, kemudian dilakukan *sentrifuge*. Plasma dipisahkan dan disimpan dalam suhu -20° C. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar vWF antigen, menggunakan metode ELISA. Kit vWF antigen menggunakan reagen Technozym dari Technoclone (Vienna, Austria). Satuan vWF adalah IU/ml dan telah distandarisasi dengan vWF referens dari National Institute for Biological Standards and Controls, Blanche Lane, South Mimms, Potters Bars, Hertfordshire, UK.¹⁴

Kadar vWF rendah bila $< 1,31$ IU/ml dan kadar vWF tinggi bila $\geq 1,31$ IU/ml.⁸ Pengukuran derajat fungsional stroke dengan skala NIHSS dilakukan pada hari ke-4 awitan stroke trombotik akut. Derajat keparahan klinis ringan (skor < 5), derajat keparahan klinis sedang (skor 5-14), derajat

keparahan klinis berat (skor 15-24) dan derajat keparahan klinis sangat berat (> 25).¹⁵ Hipertensi apabila tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik \geq 90 mm Hg dan atau riwayat penggunaan obat anti hipertensi.⁸ Keadaan gula darah acak > 140 mg/dL.¹⁶ Definisi merokok adalah pasien perokok berat, yaitu mereka yang merokok \geq 21 batang perhari.¹⁷

Analisa statistik dilakukan dengan SPSS 21.0. Data kategorikal yang sudah terkumpul dilakukan uji chi square dan uji t tidak berpasangan untuk data numerikal berdistribusi normal. Perbedaan derajat keparahan klinis (NIHSS) antara kedua kelompok diuji dengan Chi-square.

HASIL PENELITIAN

Keseluruhan subyek penelitian berjumlah 80 orang, terdiri dari 22 subyek yang masuk kelompok kadar vWF tinggi dan 58 subyek yang masuk kelompok kadar vWF rendah. Karakteristik data dasar subyek penelitian bisa dilihat di tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik Dasar Subyek Penelitian.

Variabel	Nilai
Usia (tahun)	58, 69 \pm 9,03
Jenis Kelamin Pria (prosentase)	68,8
Jenis Kelamin Wanita (prosentase)	31,2
Hipertensi (prosentase)	87,5
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	158,61 \pm 33,02
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	92,55 \pm 14,07
Hiperglikemia (prosentase)	45
Merokok (prosentase)	11,3
Pria Merokok (prosentase)	16,4
Nilai vWF (IU/ml)	1,03 \pm 0,53

Nilai berarti rerata (mean) atau prosentase

Kemudian dilakukan analisa antara masing-masing faktor perancu yaitu tekanan darah, hiperglikemia dan status merokok dengan derajat keparahan klinis (NIHSS). Hasil lengkap analisa tersebut bisa dilihat pada tabel 2.

Pada tabel 3 bisa dilihat perbedaan derajat keparahan klinis berdasarkan NIHSS antara kelompok kadar vWF rendah dan kelompok kadar vWF tinggi.

DISKUSI

Dari 80 subjek didapatkan rerata usia subjek adalah 58, 69 \pm 9,03 tahun. Peningkatan usia sangat berpengaruh pada morbiditas, mortalitas dan keluaran stroke, baik stroke mayor maupun stroke minor.¹⁸ Hasil dari studi Framingham menunjukkan bahwa sejalan dengan penambahan

usia, risiko stroke juga meningkat. Angka kejadian stroke per 10000 penduduk meningkat dari 22% (kelompok usia 45-55 tahun) menjadi 32% (kelompok usia 55-64 tahun) dan 83% (kelompok usia 65-74 tahun).¹⁹

Tabel 2. Hubungan Tekanan Darah, Hiperglikemia, Status Merokok dengan NIHSS.

Variabel	NIHSS		Total	p	RO
	Sedang	Ringan			
Tekanan Darah					
Hipertensi	40 (57,14%)	30 (42,86%)	70 (100%)	0,741	1,333 (0,354-5,026)
Normotensi	5(50%)	5(50%)	10 (100%)		
Kadar GDA					
Hiperglikemia	24 (66,67%)	12 (33,33%)	36 (100%)	0,089	2,190 (0,881-5,448)
Normoglikemia	21 (47,73%)	23 (52,27%)	44 (100%)		
Status Merokok					
Merokok	5 (55,5%)	4 (44,4%)	9 (100%)	1,000	1,250 (0,297-5,256)
Tidak Merokok	23 (50%)	23 (50%)	46 (100%)		

Tabel 3. Perbedaan Derajat Keparahan Klinis antara Kelompok vWF Rendah dan Kelompok vWF Tinggi.

Kelompok	NIHSS		Total	p	RO (IK 95%)
	Sedang	Ringan			
vWF rendah	29 (50 %)	29 (50 %)	58	0,067	0,375
vWF tinggi	16 (72,73 %)	6 (27,27 %)	22		(0,129 - 1,093)
Total	45	35			

Perbandingan antara subyek pria dan wanita pada penelitian ini adalah 2:1. Hal ini sesuai dengan berbagai studi epidemiologi yang menyatakan bahwa pria mempunyai risiko terkena stroke lebih tinggi daripada wanita, terutama pada kelompok usia < 65 tahun.^{19,20}

Hipertensi merupakan faktor risiko utama pada stroke. Dari hasil penelitian, hipertensi didapatkan pada 87,5 % subyek, dengan rerata tekanan darah sistolik 158,61 \pm 33,02 mmHg dan rerata tekanan darah diastolik 92,55 \pm 14,07 mmHg. Dari suatu penelitian yang dilakukan Qureshi terhadap 563

ribu pasien stroke yang datang ke IRD di AS, diketahui bahwa pasien stroke akut dengan tekanan darah sistolik 140- 184 mmHg terdapat pada 56% pasien dan tekanan darah sistolik > 184 mmHg pada 13% pasien.²¹ Suatu studi analisa terhadap IST (International Stroke Trial) yang dilakukan Leonardi *et al.* menunjukkan adanya hubungan berbentuk kurva U (*U-shape relationship*) antara tekanan darah sistolik pada awitan stroke akut dengan kematian dan kecacatan pasien.²²

Hiperglikemia sering terjadi selama stroke trombotik akut. Pada penelitian ini, didapatkan 45 % pasien mengalami hiperglikemia saat awitan stroke. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan William dkk yang mengungkapkan bahwa 40 % pasien stroke yang masuk rumah sakit mengalami peningkatan glukosa darah, terutama pada pasien dengan riwayat DM sebelumnya.²³ Beberapa studi observasional menyatakan bahwa pasien bukan penderita DM dengan hiperglikemia pada saat masuk rumah sakit mempunyai keluaran yang lebih buruk dibandingkan pasien yang normoglikemia.²⁴

Berbagai data epidemiologi yang ada mendukung fakta bahwa merokok sangat berpengaruh pada peningkatan risiko stroke dan terjadinya aterosklerosis intrakranial dan ekstrakranial. Jumlah rokok yang dihisap per hari, berapa tahun seseorang merokok dan kondisi merokok saat ini menggambarkan peningkatan risiko stroke.^{17,19} Dari keseluruhan subyek penelitian ini, tidak didapatkan wanita yang merokok, sedang prosentase pria merokok adalah 16,4 %.

Pada penelitian ini, setelah data klinis pasien yang mengalami hipertensi dibandingkan dengan derajat keparahan klinis (NIHSS), ternyata tidak bermakna secara statistik ($p= 0,741$). Demikian halnya pada subyek yang mengalami hiperglikemia dan pria perokok dibandingkan dengan derajat keparahan klinis (NIHSS), masing- masing juga tidak bermakna secara statistik ($p= 0,089$ dan $p=1,000$). Sehingga, peran hipertensi, hiperglikemia dan merokok sebagai faktor perancu, bisa diabaikan dalam penelitian ini.

Dari hasil pemeriksaan vWF antigen terhadap 80 sampel plasma pada penelitian ini, didapatkan bahwa nilai terendah vWF adalah 0,16 IU/ml dan nilai tertinggi vWF 2,29 IU/ml. Nilai mean dari 80 sampel tersebut adalah $1,02 \pm 0,59$ IU/ml. Secara umum, nilai tersebut masih termasuk dalam nilai

rentang vWF yaitu 0,5 – 1,5 IU/ml. Hanya saja, di Indonesia secara khusus belum diketahui data vWF dalam populasi orang sehat. Penelitian mengenai kadar vWF pertama di Asia Tenggara, dilakukan di Thailand. Dari 308 populasi sehat tersebut didapatkan nilai mean $100,1 \pm 38,7$ U/dl ($1,00 \pm 0,39$ IU/ml).²⁵ Hanya saja, kedua nilai mean ini tidak bisa dibandingkan lebih lanjut karena perbedaan subyek (penderita stroke dengan populasi sehat).

Mengetahui kadar vWF pada populasi normal sehat cukup penting. Apalagi peran vWF dalam hemostasis yang bagaikan dua sisi mata uang. Apabila kadarnya terlalu rendah bisa menimbulkan perdarahan namun bila kadarnya cukup tinggi bisa menimbulkan trombosis.

Nilai rentang vWF memang dipengaruhi banyak faktor. Bisa dipengaruhi gaya hidup & lingkungan, seperti usia, merokok, hipertensi, dan DM. Dari analisa data klinis penelitian ini, baik dari tekanan darah, hiperglikemia maupun status merokok setelah dibandingkan dengan NIHSS ternyata tidak signifikan secara statistik. Sehingga faktor tersebut di atas, bukan merupakan faktor perancu perbandingan kadar vWF dan skala NIHSS.

Kadar faktor *von Willebrand* juga dipengaruhi faktor genetik, seperti golongan darah dan polimorfisme genetik. Golongan darah non O diketahui mempunyai kadar vWF 25 % lebih tinggi dibandingkan golongan darah O. Bila dikaitkan dengan risiko sindroma koroner akut, golongan darah O memiliki risiko lebih rendah bila dibandingkan golongan darah non O.^{26,27,28} Belum banyak studi yang mengungkap risiko perbedaan golongan darah ini dengan risiko stroke. Studi Rotterdam, yang merupakan studi prospektif pertama pada stroke membahas hal ini. Wieberdink *et al* telah melakukan analisa terhadap golongan darah dan risiko stroke, dan diketahui bahwa peningkatan kadar vWF dan terjadinya stroke trombotik bersifat independen dari golongan darah. Hasil dari studi Rotterdam tersebut menunjukkan bahwa golongan darah bukan faktor perancu dari kadar vWF.⁸

Beberapa studi saat ini juga mulai mempelajari adanya polimorfisme genetik yang mempengaruhi kadar vWF. Polimorfisme genetik ini bermacam-macam, bisa terjadi pada antigen vWF maupun aktifitas vWF (ADAMTS13). Suatu studi yang dilakukan van Loon *et al* terhadap 463 orang (pria ≤ 45 tahun dan wanita ≤ 55 tahun) dari ras

Kaukasian diketahui bahwa allel minor dari rs9399599 dan rs1039084 pada STXBP5 berkaitan dengan kadar dan aktifitas vWF yang rendah. Sedangkan allel minor dari rs7978987 pada STX2 berkaitan dengan kadar dan aktifitas vWF yang tinggi.²⁹

Van Schie dkk mengungkapkan rs7306706 dan rs216318 berkaitan dengan penurunan kadar vWF Ag.³⁰ Hasil studi lain mengungkapkan bahwa ras Afrika-Amerika mempunyai kadar vWF yang signifikan lebih tinggi daripada ras Kaukasia. Juga didapatkan perbedaan kadar vWF yang cukup signifikan antara ras Indian dan Afrika. Hanya saja studi ini memang menetapkan kadar cut-point vWF yang rendah yang diperlukan untuk diagnosis penyakit Von Willebrand.³¹

Belum diketahui bagaimana polimorfisme genetik ini pada ras Asia, karena terbatasnya studi pada ras ini. Studi kadar vWF antigen pertama pada populasi sehat dilakukan oleh Rojnukarin di Thailand menunjukkan bahwa kadar vWF yang rendah cukup umum di Thailand.²⁵

Hasil akhir dari penelitian ini didapatkan bahwa derajat keparahan klinis ringan pada kelompok dengan kadar vWF rendah (50 %) lebih tinggi daripada kelompok dengan kadar vWF tinggi (27,27 %). Selanjutnya derajat keparahan klinis sedang pada kelompok dengan kadar vWF rendah (50 %) lebih rendah dibandingkan pada kelompok dengan kadar vWF tinggi (72,73 %). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,067$). Hal ini tidak sesuai dengan hipotesis penelitian yang diajukan.

Ketidaksesuaian dengan hipotesis penelitian tersebut, kemungkinan bisa disebabkan beberapa hal. Pertama, dalam proses agregasi platelet terutama pada *shear rates* 1000-10000/s, selain ada peran vWF juga ada peran ligan lain yaitu fibronektin dan fibrinogen. Beberapa studi menunjukkan bahwa diantara ketiga ligan tersebut, vWF tetap merupakan ligan paling utama yang berperan dalam mengawali proses agregasi, sedangkan fibrinogen (dan fibrin) memainkan peran dalam stabilisasi agregat yang terbentuk.^{32,33,34}

Namun ada suatu studi *in vivo* lain yang menunjukkan tetap terbentuknya trombus pada mice yang kekurangan vWF dan fibrinogen, diduga karena peran dari fibronektin.³⁵ Studi lebih lanjut telah mengungkapkan peran penting fibronektin dalam agregasi platelet.³⁶ Sama seperti vWF,

meskipun mekanisme pastinya belum begitu jelas, fibronektin diduga menyebabkan perubahan bentuk trombus sebagai respon stres mekanik.³⁷ Fibronektin juga menunjukkan pola matrik yang berbeda pada permukaan platelet, serta mempunyai karakteristik yang lain dari fibrinogen dalam mengaktifkan integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$.³⁸ Mekanisme pasti bagaimana perbedaan interaksi ini mempengaruhi agregasi platelet, belum diketahui secara pasti. Pada penelitian ini, terutama pada kelompok vWF normal, diduga peran ligan fibronektin inilah yang menyebabkan proses aktivasi dan agregasi platelet tetap berlangsung, sehingga mengarah ke pembentukan trombus dan gangguan defisit neurologis fokal lebih lanjut.

Kedua, nilai *cut-off* yang digunakan pada penelitian ini menggunakan batasan nilai dari Belanda (ras Kaukasia), karena belum adanya nilai vWF pada populasi di Indonesia. Padahal perbedaan ras diduga ikut berperan mempengaruhi kadar vWF. Dari satu studi yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh defisiensi ADAMTS13 pada penderita Malaria di Pulau Sumba, diketahui bahwa rerata kadar vWF pada staf RS sehat dibandingkan populasi sehat Belanda adalah 10,1 vs 12,4 $\mu\text{g/ml}$.³⁹

Selain perbedaan ras, peran polimorfisme genetik baik dari vWF antigen, gen ADAMTS13 dan THP-1 juga bisa mempengaruhi perbedaan nilai vWF. Beberapa studi yang telah dilakukan terutama membahas keterkaitan *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dengan level vWF menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Beberapa studi mengungkapkan bahwa varian genetik dalam area promotor vWF berhubungan sangat erat dengan kadar vWF antigen yang tinggi.^{40,41} Meskipun, ada studi lain yang mengungkap hal sebaliknya.⁴² Perbedaan itu bisa disebabkan heterogenitas populasi berdasarkan usia, riwayat medis, ras, golongan darah.⁴³ Hanya saja SNPs yang mungkin cukup berperan penting pada satu ras, bisa tidak penting pada ras lainnya. Sampai saat ini, baru ada satu studi yang melaporkan peran alel rs7954855 pada kadar vWF pada ras non Kaukasian. Pada studi ini, distribusi genotif rs7954855 berbeda antara Afro-Brazilian dan Euro-Brazilian.⁴⁴

Kelebihan dari penelitian ini adalah penelitian pertama yang membandingkan kadar vWF dengan derajat keparahan klinis pada penderita stroke trombotik akut. Diharapkan data dari penelitian ini bisa dijadikan acuan untuk pengembangan

penelitian vWF lebih lanjut. Keterbatasan dari penelitian ini adalah studi yang berbasis data rumah sakit sehingga tidak dapat digeneralisasikan di populasi secara mutlak. Selain itu, adanya faktor perancu lain (fibronektin) yang belum dapat dikontrol.

SIMPULAN

Tidak ada perbedaan antara derajat fungsional neurologis yang dinilai menggunakan skala NIHSS dengan kadar faktor *von Willebrand* dalam plasma darah yang rendah dan tinggi pada pasien stroke trombotik akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics*, Brussel: European Heart Network and European Society of Cardiology. 2012. pp1-129.
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke, A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2013.p44.
3. Balitbangkes Depkes RI, 2008. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. Jakarta: Depkes RI. 2008. hlm. 276-285.
4. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2008;117:1449-1459.
5. Hanson E, Jood K, Karlsson S, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 275-81.
6. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 2009; 113: 5049-5057.
7. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. Von Willebrand Factor An Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke* 2012; 43: 599-606.
8. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, de Maat MPM, et al. High von Willebrand Factor Kadars Increase the Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2010; 41: 2151- 2156.
9. Saenger AK, Christenson RH. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation, and Treatment. *Clinical Chemistry* 2010; 56(1): 21-33.
10. Beer C, Blacker D, Hankey GJ, Puddey IB. Association of clinical and aetiologic subtype of acute ischaemic stroke with inflammation, oxidative stress and vascular function: A cross-sectional observational study. *Med Sci Monit* 2011; 17(9): CR467-473.
11. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-3145.
12. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and target for treatment. *Blood* 2008; 112: 3555-3562.
13. Lapchak PA, Doyan S, Fan X, Woods CM. Synergistic Effect of AJW200, a von Willebrand Factor Neutralizing Antibody with Low Dose (0,9 mg.mg) Thrombolytic Therapy Following Embolic Stroke in Rabbits. *J Neurol Neurophysiol* 2013; 4(2):1-5.
14. Hubbard AR, Hamill M, Beeharry M, Bevan S, Heath AB. Expert Committee On Biological Standardization: Value Assignment of the Proposed 6th International Standard for Blood Coagulation Factor VII and von Willebrand Factor in Plasma, Human. Geneva: WHO Press. 2009. hlm. 1-41.
15. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A Report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; 53(1): 126-131.
16. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic Control in Non Diabetic Critically Ill Patients. *Elsevier USA* 2011; 25:813-24.
17. Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakama T, Kita Y, Kadowaki T, et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke Death in Japan. *Stroke* 2004; 35:1836-1841.
18. Malyszko J, Muntner P, Rysz J, Banach M. Blood Pressure Levels and Stroke: J-curve Phenomenon?. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 575-581.
19. Caplan LR. Stroke Prevention. Dalam: Caplan LR, editor. *Caplan's Stroke A Clinical Approach*. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. hlm. 582-87.

20. Bushnell CD. Stroke in Women. Dalam: Goldstein LB, editor. A Primer on Stroke Prevention Treatment: An Overview Based on AHA/ASA Guidelines. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2009. hlm. 115- 118.
21. Qureshi AI, Ezzedine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of Elevated Blood Pressure in 563704 Adult Patients Presenting to Emergency Department with Stroke in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32-38.
22. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAG. Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-1320.
23. William LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, dkk. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 59: 67-71.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in diabetic and non diabetic: A Systematic Review. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
25. Rojnuckarin P, Akkawat B, Intragumtornchai T. Von Willebrand Factor (vWF) Antigen Kadars and Function in Healthy Thais. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36(5): 1292-1297.
26. Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994; 88: 601-607.
27. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. Von Willebrand factor, C-Reactive Protein, and 5-year mortality in diabetic and non diabetic subjects: The Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071-8
28. Von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, Gorchakova O, Braun S, Schomig A, et al. ABO locus O1 allele and risk of myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 61-67.
29. Van Loon JE, Leebeek FWG, Deckers JW, Dippel DWJ, Poldermans D, Strachan DP, et al. Effect of Genetic Variations in Syntaxin Binding Protein-5 and Syntaxin-2 on von Willebrand Factor concentration and cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(6): 507-12.
30. Van Schie MC, De Maat MPM, Isaacs A, van Duijn CM, Deckers JW, Dippel DW, et al. Variation in the von Willebrand factor gene is associated with von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease. *Blood* 2011;117(4): 1393-1399.
31. Sukhu K, Poovalingam V, Mahomed R, Giangrande PL. Ethnic variation in von Willebrand factor levels can influence the diagnosis of von Willebrand disease. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(4); 247-249.
32. Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000; 105: 699-701.
33. Chauhan AK, Kisucka J, Lamb CB, Bergmeier W, Wagner DD. Von Willebrand Factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins. *Blood* 2006; 109: 2424-2429.
34. Jackson SP. The Growing Complexity of Platelet Aggregation. *Blood* 2007; 109; 5087-5095
35. Ni H, Denis CV, Subbarao S, Degen JL, Sato TN, Hynes RO, et al. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest* 2000;106: 385-392.
36. Maurer LM, Tomasini-Johansson BR, Mosher DF. Emerging Role of fibronectin in thrombosis. *Thromb Res* 2010; 125(4): 287-291.
37. Hynes RO. The dynamic dialogue between cells and matrices: Implications of fibronectin's elasticity. *Proc Nati Acad Sci USA* 1996; 96: 2588-2590.
38. Olorundare OE, Peyruchaud O, Albrecht RM, Mosher DF. Assembly of a fibronectin matrix by adherent platelets stimulated by lysophosphatidic acid and other agonists. *Blood* 2001; 98: 117-124.
39. De Mast Q, Groot E, Asih PB, Syafruddin D, Oosting M, Sebastian S, et al. ADAMTS13 Deficiency with Elevated Levels of Ultra- Large and Active von Willebrand Factor in P. Falciparum and P. Vivax Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2009; 80(3): 492-498.
40. Keightley AM, Lam YM, Brady JN, Variation at the von Willebrand factor (vWF) gene locus is associated with plasma vWF:Ag levels: Identification of three novel single nucleotide polymorphisms in the vWF gene promoter. *Blood* 1999; 93: 4277-4283.
41. Harvey PJ, Keightley AM, Lam YM, Cameron C, Lillicrap D. A single nucleotide polymorphism at nucleotide -1793 in the von Willebrand factor(vWF) regulatory region is associated with plasma vWF: Ag levels. *Br J Haematol* 2000; 109: 349-353.

42. Bongers TN, de Maat MPM, van Goor MPJ, Bhagwanbali V, van Vliet HHDM, Garcia EBG, et al. High von Willebrand Factor Kadars Increase the Risk of First Ischemic Stroke Influence of ADAMTS 13, Inflammation and Genetic Variability. *Stroke* 2006; 37: 2672-2677.
43. Van Loon JE, Kavous M, Leebeek FWG, Felix JF, Hofman A, Witteman JCM, et al. von Willebrand Factor plasma levels, genetic variations, and coronary heart disease in an older population. *J Thromb Haemost* 2012; 10(7): 1262-9.
44. Simon D, Palatnik M, Roisenberg I. Analysis of the-1185A/G von Willebrand factor (vWF) gene polymorphism in two Brazilian ethnic groups and its effect on the plasma vWF levels. *Thromb Res.* 2002; 105: 519-522.