

HUBUNGAN KADAR ADAMTS 13 DENGAN LUARAN PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT

Suriyanti¹, Mansyur Arif¹, Ruland Pakasi¹, Ilhamjaya Patellongi², Abd Muis³, Darmawaty¹

¹Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Alkhairaat Palu

²Departemen Ilmu Fisiologi, Universitas Hasanuddin

³Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

*Corresponding author: Telp: +6281341387849, email: anty_023@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut. Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Metode penelitian bersifat kohort prospektif dilakukan selama bulan September sampai Desember 2014. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Unit Penelitian Fakultas Kedokteran Unhas. Total sampel 50 orang, berumur antara 36-81 tahun dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar ADAMTS 13 diukur dengan *metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay*. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan kadar ADAMTS 13 terhadap luaran membaik adalah 520.84 ng/mL dan luaran tidak membaik adalah 438.50 ng/mL. Uji t tidak berpasangan memperlihatkan perbedaan bermakna antara luaran penderita SIA dengan nilai $p=0.009$ ($p<0.01$). Berdasarkan analisis kadar ADAMTS 13 pada luaran membaik sebanyak 30% dan luaran tidak membaik sebanyak 70%. Analisis korelasi Spearman menunjukkan kadar ADAMTS 13 berkorelasi negatif dengan luaran stroke iskemik akut ($r=-0,482$ dan $p=0.000$). Kadar ADAMTS 13 dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi luaran pada penderita stroke iskemik akut.

Kata Kunci: kadar ADAMTS 13, stroke iskemik akut, luaran

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the relationship of levels of A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13 outcome of patients with acute ischemic stroke. The research was performed in Wahidin Sudirohusodo Hospital of Makassar. The method is a prospective cohort study conducted during September to December 2014. Laboratory test in Research Unit of Medical Faculty of Hasanudin University for samples assay. The total sample of 50 people fulfilling the inclusive and exclusive criteria aging from 36 to 81 years old were selected for the purpose. A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13 level was measured with Enzim-Linked Immunosorbent Assay method. The results showed average levels of A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13 in acute ischemic stroke with improved outcome is 520.84 ng/mL and improved outcomes is not 438.50ng/mL. Unpaired t test showed significant differences between the outcome of patients with AIS with a normal value of $p=0.009$ ($p<0.01$). Based on the analysis of the outcome A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13 by 30% and improved outcome are not improved as much as 70%. Spearman correlation analysis showed A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type-1 motifs 13 levels negatively correlated with outcome of acute ischemic stroke (r) = -0,482 dan p = 0.000). A disintegrin-like and metalloprotease with

thrombospondin type-1 motifs 13 level can be used as a marker to predict the outcome of acute ischemic stroke.

Keywords: ADAMTS 13, acute ischemic stroke, outcomes

PENDAHULUAN

Strok merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian diseluruh dunia.¹ Strok juga merupakan kegawatan neurologi yang serius dan hingga saat ini masih menjadi masalah utama dalam bidang kesehatan.² Menurut *World Health Organization (WHO)*, strok adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global, yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa ditemukannya penyebab lain yang jelas selain gangguan pembuluh darah.³

Strok terdiri atas strok iskemik dan strok hemoragik dengan faktor risiko yang heterogen.⁴ Strok iskemik mencapai sekitar 70 – 80% dari keseluruhan kasus strok, terdiri dari emboli ekstrakranial (25%) dan trombosis intrakranial (75%). Stroke hemoragik ditemukan pada 20% kasus terdiri dari perdarahan intraserebral dan perdarahan subarahnoid.⁵ Prevalensi strok di Amerika Serikat tahun 2010 diperkirakan 6.800.000 penduduk usia 20 tahun atau lebih telah mengalami strok. Prevalensi pada laki-laki 2,7% sedangkan pada perempuan 2,6%. Berdasarkan data 2007 sampai 2010 secara keseluruhan prevalensi strok sebesar 2,8 persen dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 mencapai 21,9%.⁶ Insidens strok setiap tahunnya kurang lebih 795.000 orang mengalami strok, baik yang pertama kali mendapat serangan maupun yang berulang. Diperkirakan 610.000 merupakan serangan pertama dan 185.000 adalah serangan berulang.⁷

Angka kematian karena strok diseluruh dunia menempati peringkat kedua setelah penyakit jantung dan merupakan

penyebab kecacatan utama pada usia dewasa. Menurut data dari WHO pada tahun 2001 sebanyak 20,5 juta orang di dunia menderita strok, dari jumlah tersebut 5,5 juta telah meninggal dunia. Data di Indonesia, mortalitas strok dari survei rumah tangga adalah 37,3 per 100.000 penduduk.⁸

Strok iskemik akut adalah suatu defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba, disebabkan oleh oklusi pembuluh darah fokal akibat berkurangnya suplai oksigen dan glukosa ke otak dan selanjutnya terjadi kegagalan proses metabolisme pada daerah tersebut.^{9,10} Penyebab utama strok iskemik adalah arterosklerosis yang mengenai arteri besar dan medium pada leher dan kepala. Trombosis arteri berasal dari hancurnya plak aterosklerotik atau dapat juga berasal dari emboli yang terbentuk di arteri karotis dan aorta asenden. Trombus terbentuk karena beberapa faktor yang meliputi adanya timbunan lemak, kalsium dan faktor pembekuan darah (Castellone, 2007; Donnan *et al.*, 2008).^{11,12}

Diagnosis awal kejadian strok iskemik saat ini di Unit Gawat Darurat (UGD) memungkinkan dimulainya terapi intensif.¹³ Mortalitas strok iskemik berkorelasi dengan letak dan luas infark, makin dini diagnosis dan terapi dimulai diharapkan angka kecacatan, defisit neurologis akibat infark jaringan otak dan angka kematian dapat dikurangi.^{8,14}

Beratnya gejala strok awal merupakan prediktor untuk terjadinya perburukan gejala klinik, oleh sebab itu penting untuk menilai berat ringannya penyakit dengan mengukur derajat klinis penderita selama proses perawatan. Menilai tingkat atau derajat

keparahan stroke digunakan penilaian dengan skala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) karena dapat menilai luaran klinis neurologis dengan cakupan yang cukup luas, sehingga dapat menggambarkan fungsi otak secara keseluruhan dan merupakan skala penilaian yang sering digunakan untuk menilai luaran penyakit stroke iskemik akut.¹⁵

Proses hemostasis darah dan trombosis adalah kejadian yang berhubungan dengan stroke iskemik akut. Pembentukan trombus seringkali berasal dari kelainan hemostasis ditemukan pada trauma endotel dalam suatu preserebral aterosklerotik atau pada kelainan jantung.¹⁶ Oklus arteri pada stroke iskemik akut paling sering disebabkan oleh trombus.¹⁷ Trombus dapat terbentuk secara lokal dilokasi oklusi yang dapat mengganggu aliran darah, atau terbentuk dibagian lain dari sirkulasi berupa emboli lalu mengikuti aliran darah sampai ke arteri otak.¹⁸

Von Willebrand Faktor (VWF) merupakan salah satu faktor yang berperan pada terbentuknya trombus yang dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemik akut. Aktivitas VWF ditentukan oleh *A Disintegrin dan Metalloproteinase tipe Thrombospondin 1 motif 13* (ADAMTS 13) yang berfungsi untuk membelah VWF bentuk multimer menjadi VWF bentuk monomer. ADAMTS 13 secara khusus membelah VWF dengan demikian dapat menghambat pembentukan trombus yang berlebihan pembuluh darah. Penelitian yang dilakukan Zhao dkk menyimpulkan pada bahwa ADAMTS 13 sebagai protease yang membelah VWF dapat menurunkan iskemik otak pada pasien stroke.¹⁹ Skeppholm melakukan penelitian pada pasien Diabetes Melitus (DM) melaporkan bahwa pada pasien DM kadar ADAMTS 13 dalam plasma lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa DM.²¹ Jumiati 2014 melakukan penelitian pada pasien stroke iskemik melaporkan bahwa kadar VWF berkorelasi positif dengan luaran stroke iskemik akut.

Penelitian tentang kadar ADAMTS 13 pada stroke iskemik akut masih sangat terbatas, berdasarkan hal tersebut maka dianggap penting untuk meneliti kadar ADAMTS 13 pada pasien stroke iskemik akut.

Jika kadar ADAMTS 13 terbukti mempunyai hubungan dengan luaran pada penderita stroke iskemik akut, maka kadar ADAMTS 13 dapat dimanfaatkan sebagai acuan dalam penatalaksanaan penderita stroke iskemik akut. Memberikan informasi ilmiah tentang kadar ADAMTS 13 pada stroke iskemik akut dan dasar untuk penelitian selanjutnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut.

METODOLOGI

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ruang perawatan neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Dan dilakukan pemeriksaan di Instalasi Laboratorium RS Universitas Hasanuddin Makassar untuk pemeriksaan ADAMTS 13. Jenis penelitian ini dilakukan dengan metode kohort prospektif.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah semua individu yang didiagnosis stroke iskemik akut dengan onset 0-72 jam yang dirawat di bagian neurologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel sebanyak 50 penderita yang telah memenuhi kriteria inklusi. Izin penelitian (pengambilan sampel) dari RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Izin diperoleh dari individu yang bersangkutan dengan menandatangani *informed consent* dan pernyataan lolos kaji etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Metode Pengumpulan Data

Subyek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 3 cc. Darah dicampur dengan antikoagulan sodium sitrat 3,2% dengan perbandingan 9:1 kemudian disentrifugasi selama 15 menit pada 2000-2500 rpm. Selanjutnya, plasma dipisahkan dengan komponen darah. Pemeriksaan kadar ADAMTS 13 menggunakan metode ELISA (Quantikine ELISA). Tes dilakukan di Unit Penelitian FK UNHAS

Analisis Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir data penelitian. Kemudian dikelompokkan sesuai dengan tujuan dan jenis data, dan diolah menggunakan metode statistik yang sesuai, yaitu :

Analisis Univariat digunakan untuk deskripsi karakteristik data dasar penelitian berupa distribusi frekuensi, nilai rata-rata, standar deviasi dan rentang nilai. A. Analisis Bivariat uji t tidak berpasangan digunakan untuk membandingkan 2 kelompok sampel yang berbeda (tidak berpasangan) antara kadar ADAMTS 13 penderita stroke iskemik akut dengan luaran membaik dan tidak membaik dengan data numeric yang berdistribusi normal. Uji oneway anova digunakan untuk melihat perbedaan lebih dari 2 kelompok. Uji korelasi Spearman untuk mencari hubungan antar variabel dengan koefisien korelasi.

Hasil uji hipotesis ditetapkan sebagai berikut : Tidak bermakna, bila $p > 0,05$. Bermakna, bila $p \leq 0.05$. Sangat bermakna, bila $p < 0.01$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Jumlah Sampel

Selama jangka waktu penelitian mulai bulan Agustus 2014 sampai November 2014 telah

dilakukan penelitian kohort prospektif hubungan kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar terhadap 50 penderita stroke iskemik akut dengan rentang usia 36-81 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Selama pengamatan perjalanan penyakit dari 50 penderita stroke iskemik akut terdapat 18 penderita dengan luaran membaik dan 32 penderita dengan luaran tidak membaik.

Karakteristik Umum Variabel Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Jumlah (n) (n=50)	%
Kelompok Umur (Tahun)		
<45	3	6
46-65	34	68
>65	13	26
Jenis Kelamin		
Laki-laki	25	50
Perempuan	25	50
Faktor Resiko		
Dislipidemia	2	4
DM	2	4
DM, Dislipidemia	2	4
HT	29	58
HT, Dislipidemia	7	14
HT, DM	8	16
Luaran SIA		
Derajat Klinis Membaik	15	30
Derajat klinis Tetap	26	52
Derajat Klinis Memburuk	9	18

SIA : Stroke Iskemik Akut

Tabel 2. Nilai rerata umur pada SIA dengan luaran membaik dan tidak membaik

Umur	Luaran SIA		p
	Membaik	Tidak Membaik	

Mean	58	56	
Standar Deviasi	10.3	9.7	0.494

*Uji-t tidak berpasangan

Analisis statistik pada tabel 2 memperlihatkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok luaran dengan nilai $p=0.494$ ($p>0.05$). Pada analisis ini menunjukkan bahwa nilai rata-rata umur penderita SIA tidak berbeda bermakna antara luaran SIA.

Tabel 3. Perubahan derajat klinis pada hari 1 ke hari 10

Hari 10	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat
Hari 1				
Ringan	3 (75%)	1 (25%)	0	0
Sedang	14 (42,4%)	17 (51,5%)	1 (3%)	1 (3%)
Berat	0	1 (7,7%)	6 (46,2%)	6 (46,2%)

Tabel 3 menunjukkan perubahan derajat klinis pada hari 1 ke hari 10 yaitu pada hari 1 dengan derajat klinis ringan terdapat 3 penderita (75%) yang tetap ringan, yang berubah menjadi derajat klinis sedang 1 penderita (25%) sedangkan menjadi berat dan sangat berat tidak ada. Pada hari 1 dengan derajat klinis sedang berubah menjadi ringan 14 penderita (42%) yang tetap sedang 17 penderita (51.5%) dan menjadi berat dan sangat berat masing-masing 1 penderita (3%), sedangkan pada hari pertama dengan derajat klinis berat tidak ada yang menjadi ringan, menjadi sedang 1 penderita (7.7%), yang tetap berat 6 penderita (46,2%) dan yang menjadi sangat berat juga 6 penderita (46.2%).

Tabel 4. Nilai rerata kadar ADAMTS 13 dengan derajat klinis pada SIA

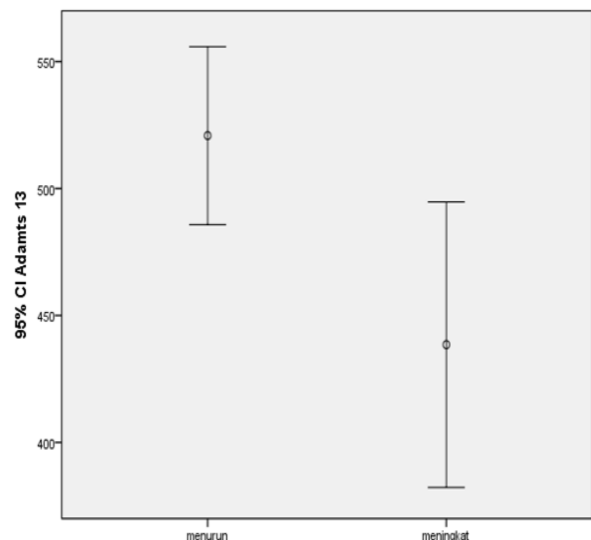
Derajat Klinis	ADAMTS 13 (ng/mL)			p
	Mean	Standar Deviasi	Min - Max	
Ringan	471	54	407-534	0.026

Sedang	97	109	280-746
Berat	281-746	96	308-566

*Uji oneway Anova

Analisis statistik pada tabel 4 memperlihatkan terdapat perbedaan bermakna antara derajat klinis dengan nilai rerata ADAMTS 13, $p=0.026$ ($p>0.05$). Pada analisis ini menunjukkan bahwa nilai ADAMTS 13 penderita SIA terhadap derajat klinis penderita SIA berbeda bermakna.

Gambar 1. Perubahan kadar ADAMTS 13 berdasarkan derajat klinis penderita stroke iskemik akut



Gambar 1 menunjukkan perbedaan kadar ADAMTS 13 terhadap derajat klinis penderita SIA dimana semakin tinggi kadar ADAMTS 13 maka semakin membaik derajat klinis penderita SIA dan semakin rendah kadar ADAMTS 13 maka semakin tidak membaik derajat klinis penderita SIA.

Tabel 5. Nilai rerata derajat klinis pada stroke iskemik akut

ADAMTS 13	Luaran SIA		P
	Membaik	Tidak Membaik	
Mean	520	438	0.009
Standar	97	113	

Deviasi		
Min -	281-746	280-685
Max		

*Uji t - tes

Nilai rerata kadar ADAMTS 13 pada penderita stroke iskemik akut dengan luaran menurun lebih tinggi dibandingkan dengan penderita SIA dengan luaran meningkat, hasil uji t memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai kemaknaan $p=0.009$.

Tabel 6. Korelasi kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut

	ADAMTS 13		
	r	p	n
Luaran SIA	-0.48	0.000	50

Hubungan kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut

Analisis korelasi antar kadar ADAMTS 13 dengan luaran stroke iskemik akut dengan menggunakan uji Spearman, didapatkan korelasi bermakna dengan nilai $p=0.000$ ($p<0.01$). Didapatkan nilai koefisien korelasi (r) = -0.482 yang menunjukkan adanya korelasi negative dengan kekuatan korelasi sedang (tabel 6)

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan sejak bulan Agustus 2014 sampai November 2014 pada Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, pada periode tersebut diperoleh sebanyak 50 sampel terdiri dari 50% perempuan dan 50% laki-laki. Penelitian ini dilakukan terhadap rentang umur 36-81 tahun. Kelompok terbanyak adalah 45-65 tahun (68%), diikuti umur > 65 tahun (26%) hal ini sesuai dengan penelitian misbach Dari 50 sampel penelitian

, setelah diikuti perjalanan penyakitnya pada akhirnya sampel dikelompokkan menjadi 18 sampel (36%) dengan luaran derajat klinis menurun dengan 32 sampel (64%) dengan luaran derajat klinis meningkat. Analisis dilakukan terhadap umur, perubahan derajat klinis dan kadar ADAMTS 13.²⁰

Karakteristik subyek penelitian memperlihatkan faktor resiko berupa hipertensi, Diabetes Melitus, dan dislipidemia. Hipertensi merupakan faktor risiko utama pada stroke. Dikategorikan bila tekanan darah lebih besar atau sama dengan 140/90 mmHg. Pada penelitian ini memperlihatkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak pada stroke iskemik akut, hal ini sesuai dengan teori dan beberapa penelitian bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama yang terjadi baik pada stroke iskemik maupun stroke hemoragik.

Pada penelitian ini ditemukan nilai rerata kadar ADAMTS 13 pada luaran stroke iskemik akut yang membaik dengan dengan rerata kadar ADAMTS 13 yaitu 520 ng/ml dan luaran tidak membaik dengan rerata 438. Data ini menunjukkan adanya perbedaan kadar rerata antara luaran stroke iskemik akut yang membaik dan luaran stroke iskemik akut yang tidak membaik, dimana kadar rerata ADAMTS 13 pada luaran SIA membaik lebih tinggi dibandingkan dengan kadar rerata ADAMTS 13 pada luaran yang tidak membaik. Hal ini mendukung penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.*, (2009) yang melakukan percobaan pada hewan coba yang menyatakan bahwa defisiensi ADAMTS 13 menyebabkan infark yang lebih luas.¹

Pada gambar 6 memperlihatkan kadar ADAMTS 13 dibandingkan dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut pada derajat klinis yang membaik sebanyak 18 penderita SIA kadar ADAMTS 13 juga semakin tinggi dan pada derajat klinis yang

tidak membaik sebanyak 32 penderita SIA maka kadar ADAMTS 13 semakin menurun.

Kemudian dilakukan uji korelasi antara kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut menggunakan analisis Spearman. Analisis korelasi antara kadar ADAMTS 13 dengan luaran stroke iskemik akut menggunakan uji Sperman, didapatkan nilai $p=0.000$ dan nilai $r= -0.482$. Dari analisis diatas diperoleh nilai signifikansi yang menunjukkan bahwa korelasi antara kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut adalah bermakna. Nilai korelasi Spearman sebesar -0.482 menunjukkan adanya korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang antara kadar ADAMTS 13 dengan luaran penderita stroke iskemik akut.

KESIMPULAN

Kadar ADAMTS 13 pada penderita stroke iskemik akut dengan derajat klinis membaik lebih tinggi dari pada derajat klinis tidak membaik. Kadar ADAMTS 13 berkorelasi negatif dengan luaran penderita stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar ADAMTS 13 maka luaran stroke iskemik akut semakin membaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhao BQ, Chauhan AK, Canault M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. *Blood*. 2009;114(15):3329-3334. doi:10.1182/blood-2009-03-213264
2. Adam, R.D., Victor, M., Rapper, A.H. Cerebrovascular disease. In *Principles of Neurology*. New York. 423-57. 2004
3. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
4. Aminof, J.M., Greenberg, D.A., and Simon, R.P. *Stroke. Clinical Neurology*. 6thED. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill. New York. 285-97 2004
5. Aliah, A., Kuswara, F., Limoa, A. dan Wuysang, A. Gambaran Umum tentang Gangguan Peredaran Darah Otak (GPDO). *Kapita Selekta Neurologi*. Gajah Mada University Pers, Jogjakarta. 2007
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701
8. Djoenaidi, W. Klinis dan Penatalaksanaan stroke dan Kelainan Neurovaskular lain. Makalah disajikan dalam Pertemuan Ilmiah Nasional I Neuroimaging di Malang. Malang: 17-35. 2003
9. 1. Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol*. 2000;7(6):607-623. doi:10.1046/j.1468-1331.2000.00137.x
10. Hinkle JL, Guanci MM. Acute ischemic stroke review. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 2007;39(5):285-293, 310. doi:10.1097/01376517-200710000-00005

11. Castellone, D. Overview of Hemostasis and Platelet Physiology. In: Hematology. In: Practice. Davis Company. Philadelphia. 230-40. 2007
12. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9624):1612-1623. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7
13. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2000;162(8):1139-1140.
14. Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. *Stroke*. 2003;34(12):2995-2998. doi:10.1161/01.STR.0000098902.69855.A9
15. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):483-495. doi:10.1016/j.clineuro.2009.04.001
16. Brey R, L., Coull, B.M. Coagulation Abnormalities in Stroke. *Stroke Pathophysiology. Diagnosis and Management*. 4th ed. Churchill Livingstone. 2004
17. Tsai HM. ADAMTS13 and Microvascular Thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4(6):813-825. doi:10.1586/14779072.4.6.813
18. Hanson E. *The Hemostatic Pathway in Ischemic Stroke. Clinical Studies of Genetic Variation and Plasma Protein Measurements.*; 2012. Accessed March 30, 2024. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/29210>
19. Zhao B, Li J, Luo X, Zhou Q, Chen H, Shi H. The Role of von Willebrand Factor and ADAMTS13 in the No-Reflow Phenomenon after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(5):516-522.
20. Misbach, J., Hamid, A.B., Mayza, dkk. Neurovascular. Dalam: Buku Pedoman Standar Pelayanan Medis (SPM) dan Standar Prosedur Operasional (SPO) Neurologi, PERDOSSI, Jakarta: 19-22. 2006
21. Acton, A. Blood Coagulation Factors : Advances in Research and Application. Scholarly Editions. Atlanta, Georgia. 117-32. 2011