

# TESIS

## HUBUNGAN KADAR NATRIUM DAN ALBUMIN SERUM DENGAN SEVERITAS PERDARAHAN INTRACEREBRAL NON-TRAUMATIK

*The relationship of serum sodium and albumin levels on the severity of Non-Traumatic intracerebral hemorrhage*



Louis Max Alfer Mailuhu

C155201007

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024

**HUBUNGAN KADAR NATRIUM DAN ALBUMIN SERUM DENGAN  
SEVERITAS PERDARAHAN INTRACEREBRAL NON-TRAUMATIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**LOUIS MAX ALFER MAILUHU**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**HUBUNGAN KADAR NATRIUM DAN ALBUMIN SERUM DENGAN SEVERITAS  
PERDARAHAN INTRACEREBRAL NON-TRAUMATIK**

Disusun dan diajukan oleh:

**LOUIS MAX ALFER MAILUHU**  
**C155201007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian  
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **01 APRIL 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 19811 1 001

Pembimbing Pendamping,

Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS  
NIP. 19640502 199103 2 001

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 19811 1 001

Dean Fakultas kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. H. Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19630930 199603 2 001

## PERYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Louis Max Alfer Mailuhu

No. Mahasiswa : C155201007

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Natrium dan Albumin Serum Dengan Severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 01 April 2024

Yang menyatakan



Louis Max Alfer Mailuhu

## KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN KADAR NATRIUM DAN ALBUMIN SERUM DENGAN SEVERITAS PERDARAHAN INTRACEREBRALNON-TRAUMATIK**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Istri saya, Florence Jane Leatemia, Anak-anak saya Pauline V. A Mailuhu dan Selly M. A. Mailuhu, Ayah dan Ibu saya Hendry M. V. Mailuhu dan Selly Latumahina, Mertua saya Fredy Leatemia dan Lilian M. Soukotta dan Keluarga Besar saya atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Jumraini tamasse, Sp.S(K) sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K) MARS sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Abdul Muis, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompas, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K), dr. A. Ahwal M.H. Rauf, Sp.N, dr. Raissa Sp.N, dr. Ahmad Zaki Sp.N yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, Sdr. Ade, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat PPDS Neurologi yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 1 April 2024



Louis Max Alfer Mailuhu

## ABSTRAK

Hiponatremia menyebabkan komplikasi dan meningkatkan angka severitas pasien Perdarahan Intracerebral (PIS) Non-Traumatik. Albumin plasma dapat menjadi neuroprotektor terhadap PIS Non-Traumatik dengan cara menurunkan volume dan edema otak, meningkatkan aliran darah ke otak yang mengalami krisis perfusi, dan meningkatkan perfusi mikrovaskular. Pasien PIS Non-Traumatik dengan hipoalbuminemia memiliki 2 kali lipat peningkatan risiko hasil yang lebih buruk dan kematian di rumah sakit. Berdasarkan hal ini, penelitian ini dilakukan untuk melihat Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum terhadap severitas pasien PIS Non-Traumatik. Penelitian ini merupakan penelitian *Cross Sectional* dimana jumlah subjek penelitian sebanyak 69 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Didapatkan Kadar Natrium Serum yang rendah memiliki hubungan yang bermakna terhadap severitas pasien PIS Non-Traumatik yang dinilai dengan NIHSS Admisi menunjukkan Severitas berat sebanyak 44 subjek (91,7%) dengan nilai p: 0.001 (<0,05). Kadar Albumin Serum yang rendah memiliki hubungan yang bermakna terhadap severitas pasien PIS menunjukkan Severitas berat sebanyak 50 subjek (96,2%) dengan nilai p: 0.001 (<0,05). Kadar natrium dan albumin serum yang rendah memiliki proporsi tertinggi sebesar 97.6% dengan severitas berat sedangkan natrium dan albumin yang normal hanya 18.2% yang memiliki severitas yang berat. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai p (0.001) < 0.05 yang berarti ada hubungan antara kombinasi kadar natrium – albumin serum dengan Severitas PIS Non-Traumatik.

**Kata Kunci :Hiponatremia, Hipoalbuminemia, PIS Non-Traumatik, NIHSS**

## **ABSTRACT**

Hyponatremia causes complications and increases the severity of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage (ICH) patients. Plasma albumin can be a neuroprotector against ICH by reducing brain volume and edema, increasing blood flow to the brain experiencing a perfusion crisis, and increasing microvascular perfusion. ICH patients with hypoalbuminemia have a 2-fold increased risk of worse outcomes and in-hospital death. Based on this, this research was conducted to see the relationship between sodium and serum albumin levels on the severity of Non-Traumatic ICH patients. This research is a cross sectional study where the number of research subjects was 69 people who met the inclusion criteria. It was found that low serum sodium levels had a significant relationship with the severity of Non-Traumatic ICH patients as assessed by the NIHSS. Admissions showed severe severity in 44 subjects (91.7%) with p value: 0.001 (<0.05). Low serum albumin levels have a significant relationship with the severity of Non-Traumatic ICH patients showing severe severity in 50 subjects (96.2%) with p value: 0.001 (<0.05). Low serum sodium and albumin levels had the highest proportion of 97.6% with a severe severity level, while normal sodium and albumin levels were only 18.2% with a severe severity level. From the statistical test results, it was obtained that the p value (0.001) < 0.05, which means there is a relationship between the combination of serum sodium - albumin levels and the severity of Non-Traumatic ICH.

**Keywords: Hyponatremia, Hypoalbuminemia, Non-Traumatic ICH, NIHSS**



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR SINGKATAN.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Stroke Hemoragik.....	6
2.1.1 Pendahuluan.....	6
2.1.2 Patofisiologi.....	6
2.1.2.1. Mekanisme Terjadinya Perdarahan Intracerebral Non-Taumatik.....	6
2.1.2.2. Proses Inflamasi.....	7
2.1.2.3. Stres Oksidatif.....	8
2.1.2.4. Sitotoksisitas Lisat Eritrosit.....	11
2.1.2.5. Neurotoksisitas Trombin.....	12
2.1.2.6. Respon Inflamasi Setelah PIS Non-Traumatik.....	13
2.1.2.7. Prognosis PIS Non Traumatik.....	15
2.1.2.8. Hiponatremia Setelah Terjadi PIS Non-Traumatik.....	17
2.1.2.9. Hipoalbuminemia Setelah Terjadi PIS Non-Traumatik.....	18
2.1.2.10 Hubungan Natrium dan Albumin Serum pada PIS Non-Traumatik.....	19
2.1.3 <i>National Institute of Health Stroke Scales (NIHSS)</i> .....	27
2.2 Kerangka Teori.....	31
2.3 Kerangka Konsep.....	32
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	33
3.1 Jenis Penelitian.....	33
3.2 Waktu dan Tempat penelitian.....	33
3.3 Populasi Penelitian.....	33
3.4 Sampel penelitian.....	33
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	34
3.6 Cara Kerja.....	34
3.7 Variabel Penelitian.....	35
3.8 Definisi Operasional.....	35
3.9 Alur Penelitian.....	38
3.10 Analisis data dan Uji Statistik.....	38
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan etik.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	39
BAB V PEMBAHASAN.....	44
BAB VI KESIMPULAN.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	49

## DAFTAR TABEL

Tabel 1: Perbedaan SIADH dan CSWS.....	18
Tabel 2: Gejala dan Tanda dari <i>Osmotic Demyelination Syndrome</i> (ODS)...	25
Tabel 3: <i>National Institute of Health Stroke Scales</i> (NIHSS) .....	27
Tabel 4: Karakteristik Dasar Subjek Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, NIHSS, Natrium Serum Dan Albumin Serum .....	39
Tabel 5: Rerata Natrium Serum, Albumin Serum dan NIHSS .....	40
Tabel 6: Hubungan Natrium Serum Dengan Severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik .....	41
Tabel 7: Hubungan Albumin Serum Dengan Severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik .....	42
Tabel 8: Hubungan Kadar Natrium - Albumin Serum Dengan Severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik .....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Sitokin Pro dan Anti Inflamasi pada Cedera Otak Sekunder Setelah PIS Non-Traumatik.....	8
Gambar 2: ROS diproduksi setelah terjadinya PIS Non-Traumatik.....	10
Gambar 3: Fase Paling Awal PIS Non-Traumatik.....	12
Gambar 4: The Keap1-Nrf2-ARE Pathway .....	13
Gambar 5: Respon Inflamasi setelah PIS Non-Traumatik.....	15
Gambar 6: Mekanisme terjadinya CSWS setelah stroke .....	17
Gambar 7: Reaksi Inflamasi menyebabkan Hipoalbuminemia.....	19
Gambar 8: Efek hiponatremia pada otak dan mekanisme adaptif.....	21
Gambar 9: Representasi skematis dari respons seluler.....	22
Gambar 10: Patofisiologi ODS.....	23
Gambar 11: Kerangka Teori.....	31
Gambar 12: Kerangka Konsep.....	32
Gambar 13: Hubungan Kadar Natrium Serum Dengan Severitas PIS Non-Traumatik ...	41
Gambar 14: Hubungan Kadar Albumin Serum Dengan Severitas PIS Non-Traumatik...	42

## DAFTAR SINGKATAN

SIADH	:	<i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone</i>
CSWS	:	<i>Cerebral Salt Wasting Syndrome</i>
EABV	:	<i>Effective Arterial Blood Volume</i>
ADH	:	Antidiuretik Hormon
VE	:	volume expansion
RAAS	:	<i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
BNP	:	<i>Brain Natriuetic Peptide</i>
APR	:	<i>Acute-Phase Inflammatory Response</i>
NIHSS	:	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
PIS	:	Perdarahan Intracerebral
BBB	:	<i>Blood Brain Barrier</i>
TLR4	:	<i>Toll Like Receptor 4</i>
HO-1	:	<i>Heme Oksigenase 1</i>
IL	:	Interleukinn
TGF- $\beta$	:	Transformasi Faktor Pertumbuhan-B
NIK	:	NF- $\kappa$ B induced kinase
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
Hb	:	Hemoglobin
LRP1	:	<i>Lipoprotein Receptorrelated Protein</i>
MPTP	:	<i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>
VDAC	:	<i>Voltage-Dependent Anion Channel</i>
ANT	:	<i>Adenine Nucleotide Translocator</i>
IMAC	:	<i>Inner Membrane Anion Channel</i>
PAR	:	<i>Protease Activated Receptor</i>
MMP	:	<i>Matriks Metaloproteinase</i>
TNF- $\alpha$	:	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
VCAM-1	:	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
VRD	:	<i>Volume Regulatory Decrease"</i>
ODS	:	<i>Osmotic Demyelination Syndrome</i>
COP	:	Tekanan Osmotik Koloid
SIADH	:	<i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone</i>
CSWS	:	<i>Cerebral Salt Wasting Syndrome</i>
EABV	:	<i>Effective Arterial Blood Volume</i>
ADH	:	Antidiuretik Hormon

VE	:	volume expansion
RAAS	:	<i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
BNP	:	<i>Brain Natriuetic Peptide</i>
APR	:	<i>Acute-Phase Inflammatory Response</i>
NIHSS	:	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
PIS	:	Perdarahan Intracerebral
BBB	:	<i>Blood Brain Barrier</i>
TLR4	:	<i>Toll Like Receptor 4</i>
HO-1	:	<i>Heme Oksigenase 1</i>
IL	:	Interleukinn
TGF- $\beta$	:	Transformasi Faktor Pertumbuhan-B
NIK	:	NF- $\kappa$ B induced kinase
SIADH	:	<i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone</i>
CSWS	:	<i>Cerebral Salt Wasting Syndrome</i>
EABV	:	<i>Effective Arterial Blood Volume</i>
ADH	:	Antidiuretik Hormon
VE	:	volume expansion
RAAS	:	Renin Angiotensin Aldosterone Sistem
BNP	:	<i>Brain Natriuetic Peptide</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke adalah suatu sindrom klinis akut berupa defisit neurologis fokal yang dikaitkan dengan cedera pembuluh darah (infark, perdarahan) dari sistem saraf pusat. Stroke merupakan tantangan besar dalam bidang kesehatan global. Di seluruh dunia, stroke adalah penyebab utama kecacatan fisik pada orang dewasa, dan penyebab kematian nomor dua pada negara maju. Stroke bukan penyakit tunggal tetapi bisa disebabkan oleh berbagai faktor risiko, proses dan mekanisme penyakit (Murphy, 2020; Sacco et al. 2013).

Di Indonesia, stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan. Prevalensi stroke adalah 0,0017% dipedesaan Indonesia dan 0,022% di perkotaan Indonesia (Kusuma et al., 2009). Dalam studi RISKESDAS yang lebih baru, prevalensi keseluruhan adalah 10,9 per 1.000.000 (Kemenkes, 2019). Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, naik menjadi 2,19 triliun Rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah (Venketasubramanian et al., 2022).

Usia tua, hipertensi, diabetes, dislipidemia, penyakit jantung, merokok dan alkohol adalah faktor risiko yang telah diketahui berkaitan dengan stroke (O'Donnell et al., 2016). RISKESDAS menyatakan bahwa pada tahun 2018 prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018. Ditemukan 71,66% kejadian hiponatremia pada pasien stroke. Hiponatremi dapat disebabkan oleh Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) atau Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS) yang menyebabkan komplikasi seperti kejang atau bahkan kematian. Pasien stroke dengan hiponatremia memiliki angka kematian 60%. (Kemenkes,

2019). SIADH dan CSWS adalah dua penyebab hiponatremia pada pasien dengan gangguan sistem saraf pusat. Perbedaan utama terletak pada penilaian *Effective Arterial Blood Volume* (EABV). SIADH adalah suatu kondisi dimana karena retensi air di ginjal yang dimediasi oleh Antidiuretik Hormon (ADH) sehingga menyebabkan volume expansion (VE) dan hiponatremia. (Utsow et al, 2022). ADH disintesis di hipotalamus dan disimpan dalam granula sekretorik hipofisis posterior. Penyakit serebrovaskular dapat memicu gangguan pada beberapa system, yaitu: sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS), sistem saraf simpatis, dan sistem aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Ketika terjadi stroke sistem aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal akan terganggu sehingga akan terjadi pelepasan ADH. (Tenny S, Thorell W, 2022)

CSWS ditandai dengan *Renal Salt Loss* yang akan menyebabkan deplesi volume dan hiponatremia dimana ketika terjadi stroke, otak akan mengsekresikan *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) yang akan meningkatkan penurunan reabsorpsi natrium dan air di ginjal. Selain mengsekresikan BNP terjadi penurunan *sympathetic outflow* sehingga menyebabkan penurunan reabsorpsi natrium di tubulus proximal dan inaktivasi *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS). Koreksi Natrium diperlukan pada pasien dengan CSWS, sedangkan pembatasan cairan adalah pilihan pada pasien dengan SIADH. (Saha U et al, 2022)

Hipoalbuminemia dapat memperburuk prognosis pasien Perdarahan Intracerebral karena bisa meningkatkan risiko komplikasi, infeksi, lama rawat inap, dan kematian. Albumin plasma dapat menjadi neuroprotektor terhadap stroke perdarahan dengan cara menurunkan volume dan edema otak, meningkatkan aliran darah ke otak yang mengalami krisis perfusi, dan meningkatkan perfusi mikrovaskular. ( Panda M, Sahu KP, 2019)

Perdarahan intracerebral menginduksi *Acute-Phase Inflammatory Response* (APR). Pasien dengan APR sering mengalami penurunan konsentrasi serum

albumin, yang terutama disebabkan oleh penurunan sintesis albumin hati dan pelepasan albumin dari pembuluh darah ke dalam ruang ekstrasvaskular karena peningkatan permeabilitas endotel. Peradangan meningkatkan permeabilitas kapiler dan pelepasan albumin serum, menyebabkan perluasan ruang interstitial dan meningkatkan volume distribusi albumin. Waktu paruh albumin telah terbukti memendek, menurunkan massa albumin total. 2 faktor ini menyebabkan hipoalbuminemia meskipun tingkat sintesis fraksional meningkat dalam plasma. (Mario, Behrouz R, 2017)

Status neurologis pasien diklasifikasikan menggunakan sistem penilaian *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), yang diukur segera saat masuk rumah sakit dan menggambarkan keparahan stroke pada setiap pasien. *Swamy et al* menunjukkan bahwa pasien stroke dengan hiponatremia memiliki skor NIHSS yang lebih tinggi pada hari pertama, hari kelima, dan pada akhir perawatan di rumah sakit. Tes serum natrium dan albumin dapat dilakukan di ruang gawat darurat pada awal masuknya pasien stroke karena tes tersebut mudah dilakukan, cepat, dan layak untuk sebagian besar fasilitas kesehatan. Jika natrium serum dan albumin diukur dan dikoreksi pada fase awal penyakit, pasien akan memiliki prognosis yang lebih baik, menurunkan angka kematian.

Beberapa penelitian telah meneliti hubungan Albumin serum pada pasien stroke hemoragik, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Mario, Behrouz R, tahun 2017, yang menemukan bahwa Pasien Perdarahan Intracerebral (PIS) dengan hipoalbuminemia memiliki 2 kali lipat peningkatan risiko hasil yang lebih buruk dan kematian di rumah sakit. (Mario, Behrouz R, 2017). Alishlash MISA, Al-Shammari SHM tahun 2021 meneliti mengenai status elektrolit, urea darah dan kreatinin serum sebagai prognosis luaran fungsional pada stroke menemukan bahwa Ketidakseimbangan elektrolit dapat berdampak



negatif pada prognosis pasien stroke akut. (Alishlash MISA, Al-Shammari SHM, 2021). (Ullifannuri Rachmi, 2022) meneliti mengenai kadar natrium dan albumin terhadap tingkat keparahan stroke iskemik akut menemukan bahwa semakin rendah kadar natrium dan albumin meningkatkan tingkat keparahan stroke iskemik akut. Namun belum ada penelitian yang membandingkan Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum terhadap severitas pasien Perdarahan Intracerebral di Indonesia. Diharapkan hasil penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme Hiponatremia dan Hipoalbuminemia akibat Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik dan menemukan Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum Dengan severitas pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Apakah terdapat Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum Dengan severitas pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

- 1.3.1** Semakin Rendah Kadar Natrium dan Albumin serum, semakin tinggi severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum dengan severitas pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- 1.4.2.1 Memeriksa kadar Natrium serum saat awal admisi pada pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.

- 1.4.2.2 Memeriksa kadar Albumin serum saat awal admisi pada pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.4.2.3 Mengukur severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.4.2.4 Menetapkan Hubungan Kadar Natrium serum dengan severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.4.2.5 Menetapkan Hubungan Kadar Albumin serum dengan severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.4.2.6 Menetapkan Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum dengan severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

- 1.5.1** Memberikan informasi ilmiah mengenai Hubungan Kadar Natrium dan Albumin serum dengan severitas Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.5.2** Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan luaran klinis pasien Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik.
- 1.5.3** Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait Natrium dan Albumin serum pada Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik .

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. STROKE HEMORAGIK**

##### **2.1.1. Pendahuluan**

Stroke hemoragik didefinisikan sebagai kumpulan darah di dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma. Beberapa interaksi dan tumpang tindih dari faktor risiko mungkin memainkan peranan dalam pecahnya pembuluh darah. Stroke hemoragik merupakan penyebab stroke kedua yang paling sering sekitar 10-15% dari seluruh kejadian stroke. Stroke hemoragik menjadi penyebab signifikan morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (American Heart Association/ American Stroke Association 2010). Stroke hemoragik dalam terkait dengan hipertensi pra-stroke, sedangkan peningkatan usia populasi terkait dengan penggunaan obat antitrombotik menyebabkan peningkatan terjadinya PIS lobaris (Domingues et al., 2014).

##### **2.1.2. Patofisiologi**

###### **2.1.2.1. Mekanisme Terjadinya Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik**

Sebagian besar PIS terjadi akibat pecahnya arteri penetrasi kecil berukuran 50-700  $\mu$ m pada parenkim otak. Proses inflamasi yang diinduksi ICH disebabkan oleh kerusakan jaringan sekitar hematoma, volume hematoma dan akibat efek massa. Kerusakan jaringan otak disekitar hematoma dapat disebabkan oleh area otak yang iskemik, dan neuron dapat mati akibat efek toksik dari produk darah. Volume hematoma dapat menimbulkan kompresi mekanis. Volume hematoma dapat meningkatkan tekanan intrakranial, menekan otak sehingga berpotensi mempengaruhi aliran darah, dan menyebabkan hernia otak. Selanjutnya, hernia otak dan edema otak menyebabkan cedera sekunder, yang mungkin terkait dengan mortalitas dan morbiditas PIS Non-Traumatik. Gangguan sawar darah otak dan kebocoran cairan dan protein berkontribusi pada edema otak yang meningkat beberapa hari setelah onset dan selanjutnya menyebabkan kerusakan otak. Peningkatan aktivasi leukosit di lokasi cedera dalam beberapa hari pertama onset disebabkan oleh inflamasi. Inflamasi dapat dikaitkan dengan terbentuknya matriks metaloproteinase (yang dapat menyebabkan gangguan sawar darah-otak dan cedera otak sekunder)

dan aktivasi sistem komplemen di otak (Spronk et al., 2021, Shao et al., 2019).

### 2.1.2.2. Proses Inflamasi

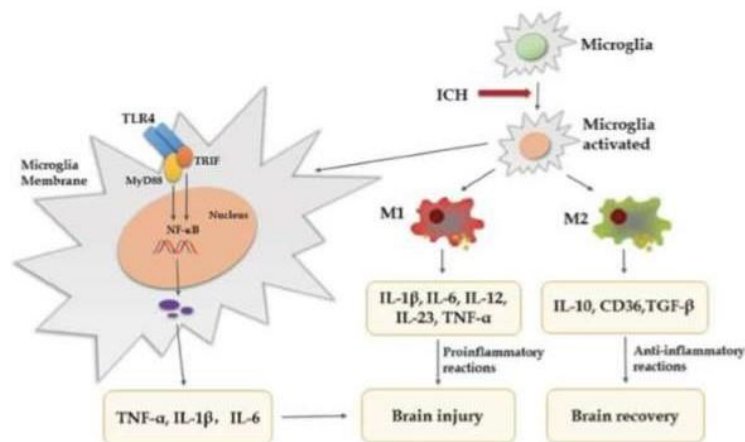
Cedera seperti edema serebral, memainkan peran penting dalam penurunan fungsi neurologis pasien PIS Non-Traumatik. Hal ini dipicu oleh adanya darah intraparenkim, yang mengaktifkan jalur sitotoksik, eksitotoksik, oksidatif, dan inflamasi. Ada respon inflamasi segera setelah adanya komponen darah terdeteksi dalam parenkim, ditandai dengan mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi (*Acute-Phase Inflammatory Response (APR)*). (Tschoe et al., 2020).

Mekanisme inflamasi terkait dengan cedera otak yang diinduksi PIS, aktivasi mikroglia/ makrofag, dan polarisasi. Dalam kondisi fisiologis, mikroglia/ makrofag bertugas memonitoring sekeliling microenvironment dan menjaga stabilitas neuron, *Blood Brain Barrier (BBB)*, dan matriks. Ketika terjadi pendarahan otak, terjadi aktivasi Mikroglia/ makrofag yang berlebihan akan melepaskan sejumlah besar faktor inflamasi dan menginduksi reaksi inflamasi, yang akan menyebabkan perubahan patologis seperti kerusakan BBB, edema, kematian sel, dan sebagainya. Pada tahap awal PIS, mikroglia teraktivasi dan menghasilkan faktor proinflamasi. Mikroglia/ makrofag terdiri dari dua jenis sel yaitu fenotipe M1 dan fenotipe M2.

Pada fase awal PIS mikroglia/ makrofag diaktifkan oleh komponen darah dan berubah menjadi fenotipe M1. M1 mengekspresikan sejumlah besar reseptor seperti *Toll Like Receptor 4 (TLR4)* dan *Heme Oksigenase 1 (HO-1)* untuk membersihkan hematoma, tetapi juga dihasilkan mediator inflamasi protein interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, dan TNF- $\alpha$ , kandungan zat besi dan metabolit oksidatif yang memperburuk cedera otak. Sementara itu M2 dapat mempercepat pemulihan otak dengan mensekresikan IL-10, CD36, dan transformasi faktor pertumbuhan- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) untuk membersihkan puing-puing sel dan mengurangi peradangan, dan mempercepat remodeling jaringan. Lebih lanjut, ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa aktivasi mikroglia dapat menyebabkan peningkatan kadar TLR4, yang berkaitan erat dengan neuroinflamasi, infiltrasi leukosit, produksi sitokin, dan kemokin setelah

terjadinya PIS Non-Traumatik.

TLR4 dirangsang oleh ligan eksogen atau endogen melalui dua jalur persinyalan utama, jalur yang bergantung pada faktor diferensiasi myeloid 88 (MyD88) dan jalur yang tidak bergantung pada MyD88. Satu studi telah menunjukkan bahwa MyD88 adalah jalur persinyalan utama dari reaksi inflamasi yang diinduksi TLR4. TLR4 di intraseluler yang berikatan dengan MyD88 atau Toll/IR-1 pada terminal karboksil yang mengandung protein adaptor yang menginduksi interferon beta (TRIF), akan mengaktifkan NF- $\kappa$ B induced kinase (NIK), yang akhirnya akan menyebabkan sekresi mikrogial TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6. TNF- $\alpha$  yang diproduksi oleh mikroglia/ makrofag juga memainkan peran sentral dalam kerusakan saraf setelah terjadi cedera otak. IL-1 $\beta$  yang diproduksi oleh mikroglia/ makrofag juga dianggap sebagai mediator kunci cedera saraf; beberapa penelitian menunjukkan bahwa perlindungan saraf dikaitkan dengan penurunan regulasi IL-1 $\beta$ .



Gambar 1. Sitokin Pro dan Anti Inflamasi pada Cedera Otak Sekunder Setelah Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

### 2.1.2.3. Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan salah satu faktor yang berkontribusi pada cedera otak sekunder setelah PIS. Di mana terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan, terutama *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang terlibat dalam berbagai tahapan penting dari respon tubuh saat terjadi PIS. Dalam kondisi normal, tubuh bergantung pada sistem penangkapan

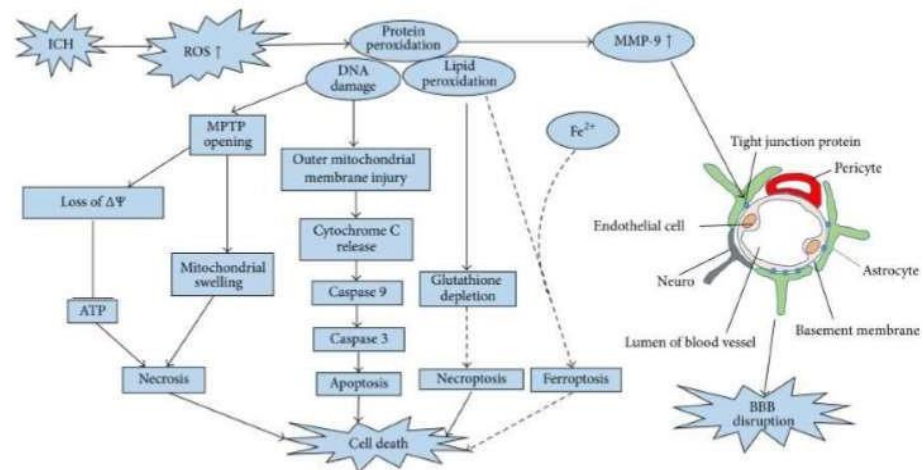
radikal bebas untuk menjaga keseimbangan antara produksi dan

antioksidan radikal bebas. Namun jika radikal bebas oksigen diproduksi secara berlebihan atau pembersihannya menurun, akan menyebabkan kerusakan atau kematian sel. Sistem saraf pusat memerlukan banyak oksigen untuk metabolismenya, sementara kapasitas pertahanan antioksidan endogennya lebih rendah daripada organ lain, sehingga lebih rentan terhadap stress oksidatif. Inflamasi yang terjadi akibat PIS dapat menghasilkan radikal bebas dalam jumlah besar, yang dapat menyebabkan cedera otak.

Setelah terjadi stroke hemoragik, hematoma dan daerah perihematoma yang kaya dengan produk lisis eritrosit terutama hemin. Setelah perdarahan intraserebral, sel darah merah yang ada dalam hematoma lisis dan melepaskan hemoglobin (Hb), yang akan didegradasi menjadi hemin. Hemin dapat diikat oleh hemopexin dalam serum dan kemudian kompleks tersebut diangkut ke dalam sel melalui *Lipoprotein Receptorrelated Protein* (LRP1). Hemin intraseluler didegradasi menjadi  $Fe^{2+}$ , bilirubin, dan karbon monoksida (CO).  $Fe^{2+}$  yang berasal dari hemin dapat menghasilkan radikal hidroksil, yang paling reaktif dari semua radikal oksigen melalui reaksi Fenton yang menyebabkan terbentuknya stress oksidatif. Hidrosefalus setelah ICH juga berhubungan dengan akumulasi besi. Perdarahan awal menyebabkan masuknya glutamat dari aliran darah, dan glutamat adalah salah satu faktor perusak yang paling penting dalam sistem saraf, menginduksi  $Ca^{2+}$  yang berlebihan, yang dapat menyebabkan depolarisasi membran dan pelepasan ROS. Neuron sangat rentan terhadap eksitotoksitas yang diinduksi glutamat. Beberapa bukti menunjukkan bahwa glutamat juga dapat berpartisipasi dalam cedera otak setelah PIS. Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat meningkatkan masuknya  $Ca^{2+}$ , yang memediasi peningkatan berlebihan  $Ca^{2+}$  sitosol dan akibatnya  $Ca^{2+}$  masuk ke dalam mitokondria. Selain itu, selama proses patofisiologi ICH, produksi trombin setelah perdarahan menyebabkan aktivasi Src kinase, yang menyebabkan fosforilasi reseptor NMDA, sehingga fungsi NMDA meningkat. Selain itu, aktivasi reseptor AMPA juga berkontribusi terhadap masuknya ion  $Ca^{2+}$  dan  $Na^{+}$ , yang menyebabkan penumpukan  $Ca^{2+}$  di dalam mitokondria. Penumpukan  $Ca^{2+}$  di dalam mitokondria berkontribusi pada penurunan potensi transmembran dan pembukaan *Mitochondrial Permeability Transition Pore* (MPTP), menyebabkan

kerusakan pada mitokondria dan rantai pernapasan mitokondria dan pelepasan ROS (Qu J et al., 2016).

Aktivasi mikroglial juga berkontribusi pada patogenesis cedera otak pada perdarahan intraserebral (PIS) Non-Traumatik. Selain itu, granulosit juga dapat menjadi sumber ROS setelah PIS Non-Traumatik. Granulosit dapat menyebabkan pelepasan ROS melalui NADPH oksidase dan myeloperoksidase. Meskipun proses ini diperlukan untuk pertahanan antimikroba, peningkatan ROS karena aktivasi mikroglial dan infiltrasi neutrofil berkontribusi pada hasil yang buruk setelah ICH. MPTP adalah kompleks multiprotein yang terdiri dari cyclophilin D, sebuah mitokondria peptidilprolil cistrans isomerase; *Voltage-Dependent Anion Channel* (VDAC); *Adenine Nucleotide Translocator* (ANT); dan molekul lain yang membentuk saluran di dalam membran mitokondria. Respon adaptif dan maladaptif terhadap stres redoks mungkin melibatkan saluran mitokondria seperti mPTP dan saluran *Inner Membrane Anion Channel* (IMAC). Aktivasi saluran ini menyebabkan perubahan lingkungan redoks intraseluler dan intramitokondria, yang menyebabkan pelepasan ROS. Siklus regeneratif pembentukan dan pelepasan ROS mitokondria ini disebut pelepasan ROS yang diinduksi ROS (RIRR). Pada tingkat ROS yang lebih tinggi, pembukaan mPTP yang lebih lama dapat melepaskan ledakan ROS, yang menyebabkan penghancuran mitokondria dan, jika dapat disebarkan dari mitokondria ke mitokondria dalam sel itu sendiri (Qu J et al., 2016).



Gambar 2. ROS diproduksi setelah terjadinya PIS Non-Traumatik.



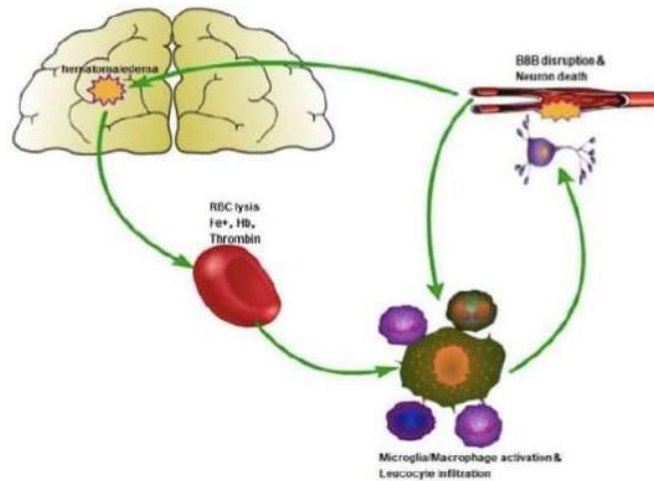
Menyebabkan kematian sel dan gangguan BBB dalam bentuk peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan peroksidasi protein, yang berkontribusi pada pembukaan MPTP dan cedera membran luar mitokondria. Setelah MPTP terbuka, banyak molekul akan masuk ke dalam mitokondria, dan  $\Delta\Psi$  akan menurun, mencederai rantai pernapasan mitokondria dan menyebabkan deplesi ATP, menyebabkan pembengkakan dan nekrosis mitokondria. Selain itu, ROS dapat melukai membran luar mitokondria, menyebabkan pelepasan sitokrom C dan mengaktifkan caspase apoptosis. Penumpukan ROS juga dapat menyebabkan penipisan glutathione, yang menyebabkan nekroptosis. Ferroptosis, ditandai dengan akumulasi ROS yang bergantung pada besi, mungkin merupakan mekanisme apoptosis potensial selama PIS. ROS juga dapat meningkatkan ekspresi MMP-9, menurunkan tight junction proteins dan protein laminar basal, yang menyebabkan gangguan BBB.

#### **2.1.2.4. Sitotoksisitas Lisat Eritrosit**

Pelepasan hemoglobin dan besi dari hematoma merupakan kontributor utama cedera otak yang disebabkan oleh PIS Non-Traumatik. Setelah terjadi PIS Non-Traumatik, banyak sel eritrosit yang mengandung sejumlah besar hemoglobin dilepaskan ke dalam parenkim otak, dan akan dipecah 24 jam kemudian, sehingga mengakibatkan hemoglobin diuraikan menjadi heme dan besi. Mekanisme cedera otak yang disebabkan oleh lisat eritrosit beragam, terdiri dari empat aspek utama yaitu inflamasi, oksidasi, nitrit oksida, dan edema. Akumulasi zat besi yang berlebihan dapat membahayakan otak, dan HO-1 yang merupakan enzim pengatur laju metabolisme heme, akan mengalami peningkatan ekskresi setelah terjadinya PIS Non-Traumatik, yang dapat memperburuk cedera otak dengan menyebabkan aktivasi mikroglial dan deposisi besi. Sekresi HO-1 yang diinduksi oleh heme dalam sel perivaskular sebelum PIS Non-Traumatik dapat menyebabkan kerusakan BBB. Ion besi yang dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas juga berperan dalam terjadinya cedera jaringan. Ion besi divalen dapat bereaksi dengan lipid untuk menghasilkan ROS dan lipid ROS, yang menyebabkan kerusakan neuron dan cedera otak oksidatif. Penurunan kadar nitrit oksida dengan cepat oleh hemoglobin, akan menghasilkan mikrotrombosis pada pembuluh darah otak dan menyebabkan kerusakan jaringan otak, dan juga terdapat bukti bahwa hemoglobin dan produk dekomposisinya dapat menjadi penyebab utama edema otak.

### 2.1.2.5. Neurotoksisitas Trombin

Trombin adalah komponen penting dalam kaskade pembekuan, dan diproduksi di otak segera setelah terjadinya PIS Non-Traumatik. Namun, trombin juga dapat berperan dalam cedera yang diinduksi PIS Non-Traumatik. Efek merusak atau perlindungan dari trombin tergantung pada konsentrasinya. Trombin memiliki efek neuroprotektif terhadap stress oksidatif dan cedera iskemik pada konsentrasi yang sangat rendah, sementara konsentrasi trombin dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan sel-sel inflamasi masuk ke otak, proliferasi sel mesenkim, pembentukan jaringan parut dan edema otak. Pada saat pemecahan fibrinogen menjadi fibrin efek trombin dimediasi oleh non-reseptor, sedangkan pada aktivasi mitogen p44/42 protein kinase, efek thrombin dimediasi oleh reseptor yang mengandung tiga *Protease Activated Receptor* (PAR) yang terdiri dari PAR-1, PAR-3, dan PAR-4. PAR-1 terkait erat dengan kerusakan jaringan otak setelah PIS Non-Traumatik.

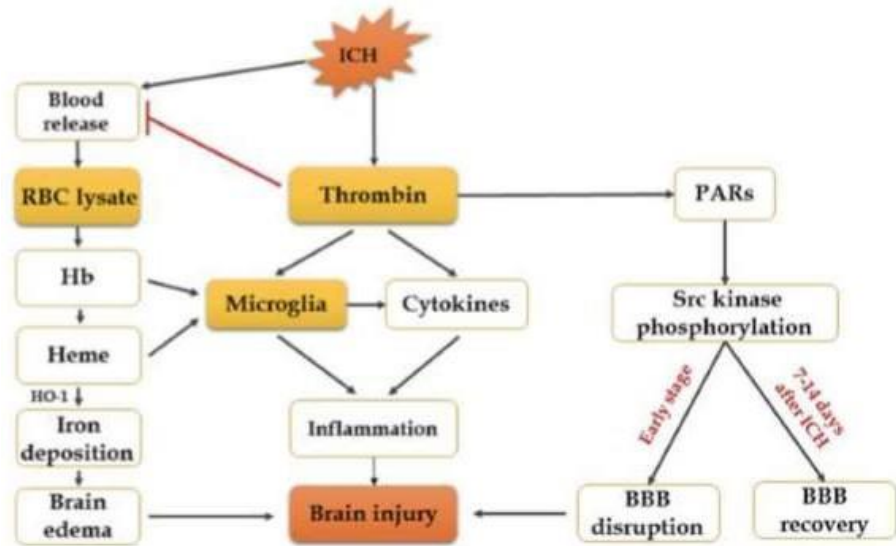


Gambar 3 . Fase Paling Awal PIS Non-Traumatik.

PAR-1 terlibat dalam respons inflamasi dan berperan sebagai mediator proinflamasi. Aktivasi berlebihan PAR-1 menyebabkan kematian neuron dan terkait dengan cedera otak pada berbagai penyakit neurodegeneratif termasuk PIS Non-Traumatik. PIS Non-Traumatik dapat menginduksi aktivasi dan polarisasi mikroglia dan PAR-1. Aktivasi PAR-1 berkontribusi pada cedera otak inflamasi yang dimediasi mikroglia/makrofag, melalui modulasi polarisasi mikroglia/makrofag yang menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi serta MMP-9, yang

penting untuk pengaturan gangguan BBB setelah cedera. Sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan DNA dan kematian neuron, dan memperburuk edema otak (Wan et al., 2016).

Trombin juga dapat mengaktifkan Src kinase yang berkontribusi pada gangguan BBB dan pembentukan edema melalui PAR. Src kinase adalah regulator utama yang penting dalam proses transduksi sinyal mitogenik. Signal mitogenik mendorong sel untuk masuk kembali ke dalam siklus sel yang menyebabkan terjadinya kematian sel postmitosis, yang disebabkan oleh hambatan proliferasi sel progenitor sehingga terjadi hambatan neurogenesis dari sel dan apoptosis neuron (Liu et al., 2011).



Gambar 4. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway.

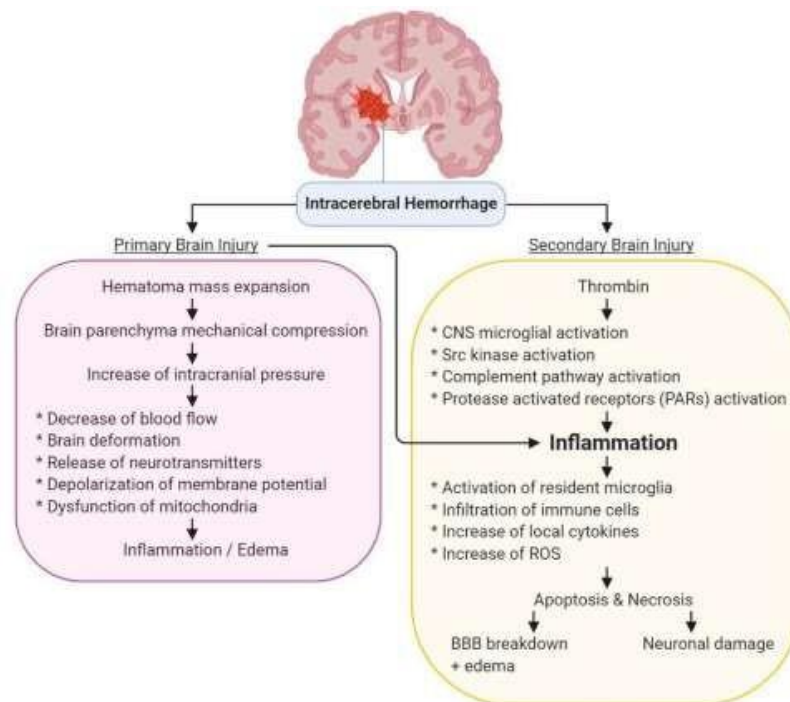
#### 2.1.2.6. Respon inflamasi setelah Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

Mekanisme utama PIS Non-Traumatik disebabkan oleh kerusakan parenkim otak oleh ekspansi massa hematoma dalam waktu 24 sampai 48 jam setelah cedera. Pembentukan hematoma menyebabkan kompresi mekanis pada parenkim otak yang meningkatkan tekanan intrakranial, memengaruhi sirkulasi darah, *Brain Deformation*, pelepasan neurotransmitter, depolarisasi membran sel, dan disfungsi mitokondria. Peristiwa ini menyebabkan cedera neuronal, yang selanjutnya dikaitkan dengan penurunan fungsi neurologis otak yang dibuktikan dengan perubahan Skala Koma Glasgow dan National Institutes of Health. Skor Skala Stroke.(Choy KW et.al, 2020)

Mekanisme cedera sekunder untuk PIS Non-Traumatik dapat dipicu oleh cedera primer (kerusakan parenkim), respon jaringan terhadap hematoma (peradangan), atau pelepasan faktor pembekuan (hemoglobin atau besi). Cedera sekunder terjadi beberapa jam hingga berhari-hari setelah cedera primer PIS Non-Traumatik karena jaringan yang berdekatan merespons kerusakan endotel dan pemecahan hemoglobin di parenkim dekat hematoma. Komponen darah, seperti sel darah merah, leukosit, makrofag, dan protein plasma, infiltrasi ke tempat cedera dan memicu respons inflamasi (*Acute-Phase Inflammatory Response*). Peradangan dan kerusakan jaringan di tempat hemoragik meliputi aktivasi sel inflamasi, aktivasi mikroglia, peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), gangguan BBB, pelepasan mediator inflamasi (misalnya interleukin - 1 $\beta$ , yang berkontribusi terhadap edema otak. pembentukan kemokin pro-inflamasi yang memperkuat mekanisme pro-inflamasi yang ada), pelepasan molekul adhesi, dan pelepasan *Matrix Metalloproteinase* (MMP), terutama MMP-9 dan -3) yang mengganggu BBB. Selain itu, setelah terjadi PIS, *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ) diaktifkan, dan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi, eksitotoksisitas, dan peningkatan ekspresi *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) (VCAM-1) masing-masing melalui fosforilasi MAPKs pada sel endovaskular, menyebabkan peningkatan infiltrasi leukosit. Gangguan BBB selanjutnya menyebabkan pembentukan edema vasogenik pada hemisfer yang terkena. Masing-masing jalur ini dapat menyebabkan eksaserbasi kerusakan otak. (Choy KW et.al, 2020)

Pengikatan trombin, kaskade pembekuan ke reseptor yang diaktifkan protease 1, menyebabkan aktivasi mikroglial sistem saraf pusat yang menyebabkan apoptosis dan nekrosis neuron. Trombin juga menginisiasi aktivasi Src kinase, reseptor yang diaktifkan oleh protease, dan jalur komplemen, menyebabkan eksitotoksisitas, inflamasi, dan hiperpermeabilitas vaskular. Konsentrasi trombin yang tinggi menginduksi kerusakan saraf, namun konsentrasi rendah bersifat neuroprotektif terhadap berbagai gangguan termasuk iskemia atau stres oksidatif. Selain itu, trombin memiliki peran penting dalam pemulihan otak setelah PIS mungkin melalui inisiasi neurogenesis dan angiogenesis. Oleh karena itu, peran trombin setelah PIS Non-Traumatik masih kontroversial (Mracsko E, Veltkamp R, 2014). Selain itu,

pada kerusakan endotel, influks heme pada neuron menyebabkan pelepasan besi dan kerusakan neuronal. (Choy KW et.al, 2020)



Gambar 5. Respon Inflamasi setelah Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik (Choy KW et.al, 2020)

### 2.1.2.7. Prognosis Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

Tiga prediktor yang paling penting setelah terjadinya PIS Non-Traumatik adalah ukuran perdarahan, lokasi perdarahan, dan Usia. Volume hematom adalah faktor prognostik yang paling penting. Besarnya volume hematom dapat diestimasi dengan menggunakan metode ABC. Volume perdarahan (dalam cc) =  $(A \times B \times C) / 2$ . A adalah diameter terbesar hematom pada salah satu potongan CT scan (dalam cm), B adalah diameter perpendikular terhadap A (dalam cm), dan C adalah jumlah potongan scan yang terdapat hematom dikalikan tebal potongan CT scan (dalam cm). (Caplan, 2016)

Perhatian yang perlu pada pasien PIS Non-Traumatik adalah mengendalikan efek massa akut (Caplan, 2016).

Faktor-faktor yang mempengaruhi severitas antara lain :

#### 1. Usia

Usia merupakan faktor risiko terjadinya stroke hemoragik dan prediktor luaran klinis yang buruk. Sejumlah penelitian telah menunjukkan korelasi antara



usia dan luaran klinis buruk setelah terjadinya PIS Non-Traumatik. Sebuah studi yang dilakukan oleh *Gonzalez-Perez et al.* menilai bahwa kematian 30 hari berkaitan dengan usia saat masuk rumah sakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia tidak hanya meningkatkan prevalensi PIS Non-Traumatik, tetapi juga angka kematian 30 hari. Angka kematian meningkat dari 29,7% pada pasien berusia 20-49 tahun menjadi 54,6% pada pasien berusia 80-89 tahun. Temuan serupa dilaporkan dalam analisis prospektif Sacco et al. di mana usia yang lebih tua dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian 30 hari. (*Gonzalez-Perez et al.* 2013)

## 2. Volume Perdarahan

Besarnya volume perdarahan pada pasien PIS Non-Traumatik dapat memengaruhi mortalitas pasien, seiring dengan besarnya volume hematoma, semakin besar pula tekanan intrakranial yang menimbulkan efek desak ruang yang akan menekan parenkim otak. Hal ini sesuai dengan penelitian Arifin dkk. volume perdarahan dikategorikan kedalam 2 kategori yaitu < 30 cc dan > 30 cc. Hasil data penelitian menunjukkan bahwa volume perdarahan  $\geq$  30 cc hampir enam kali lebih berisiko mengalami kematian dalam 30 hari. Penelitian Hemphill JC III, Bonovtik DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC (2021) menyatakan nilai 30 cc merupakan titik potong terjadinya peningkatan mortalitas secara signifikan dan tidak ada perbedaan akurasi ICH (*Intracerebral Hemorrhage*) Score pada hematoma yang lebih besar misalnya

>60 cc. Semakin banyak volume perdarahan pada pasien akan semakin meningkatkan tekanan intrakranial. Peningkatan Tekanan intrakranial dapat mengurangi perfusi serebral dan menyebabkan atau mencetuskan terjadinya iskemia sehingga menyebabkan kerusakan jaringan otak yang akan meningkatkan risiko terjadinya kematian.

## 3. Lokasi perdarahan

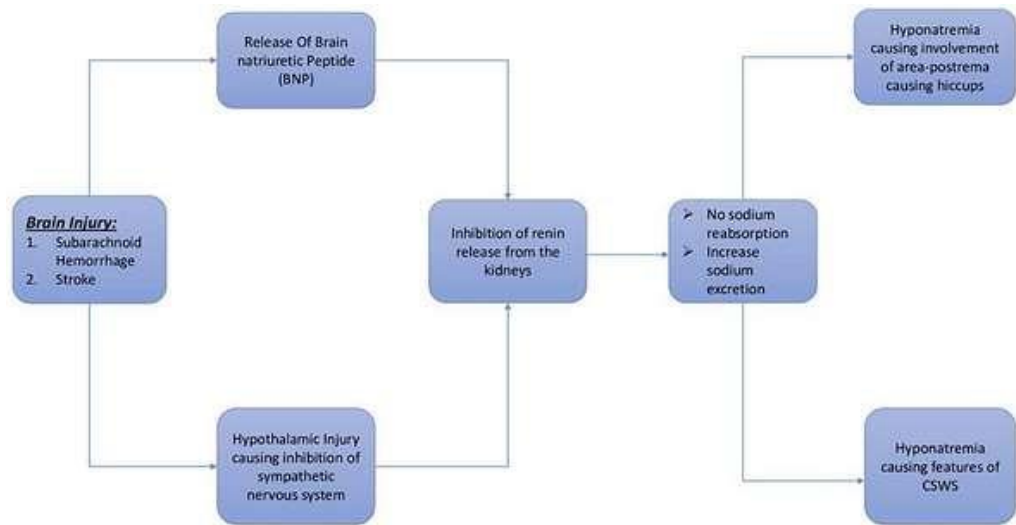
Selain volume perdarahan, letak lesi juga dapat mempengaruhi mortalitas pasien PIS. letak lesi, dikategorikan menjadi 4 kelompok yaitu lobar (lobus temporoparietal, lobus frontal, insula, oksipitoparietal). *Deep arterial territory* (basal ganglia, thalamus, kapsula interna & eksterna). *Brainstem* (pons, midbrain, dan medulla oblongata) dan cerebellum. (Setiawan MF et al, 2022)

Penelitian Setiawan dkk (2022), menunjukkan bahwa letak lesi memiliki hubungan signifikan terhadap mortalitas pasien stroke perdarahan dengan kematian tertinggi terjadi pada pasien dengan letak lesi di batang otak (66,7%) dan cerebellum (100%). Penelitian serupa mengenai hubungan antara letak lesi dan mortalitas yang dilakukan oleh Andi Rizal, Arif Faisal, Sri Retna Dwidanarti (2018)

menunjukkan adanya hubungan antara mortalitas dan letak lesi di batang otak, namun hasil penelitian pada area lobar menunjukkan tidak terdapat hubungan antara letak lesi dengan mortalitas. Letak lesi pada cerebellum menyebabkan tingginya mortalitas pada pasien stroke perdarahan yang diakibatkan karena terbatasnya ruang pada posterior fossa sehingga adanya peningkatan risiko terjadinya herniasi dan efek desak ruang yang hebat. Herniasi serebri dan efek desak ruang menyebabkan adanya pergeseran otak sehingga dapat menekan sistem saraf kranial dan batang otak yang mengatur fungsi pernapasan, kardiovaskular, dan kesadaran sehingga dapat menyebabkan kematian.

### 2.1.2.8. Hiponatremia setelah terjadinya Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

CSWS ditandai dengan *Renal Salt Loss* yang akan menyebabkan depleksi volume dan hiponatremia dimana ketika terjadi stroke, otak akan mengsekresikan *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), Pada saat yang sama terjadi *Hypothalamic Injury* yang akan menghambat system saraf simpatis sehingga kedua faktor tersebut akan menghambat sekresi renin di ginjal. Inhibisi sekresi renin menyebabkan penurunan reabsorpsi natrium dan peningkatan ekskresi natrium. (Saha U, Hassan A, 2022)



Gambar 6. Mekanisme terjadinya CSWS setelah stroke (Saha U, Hassan A, 2022)

SIADH adalah suatu kondisi dimana karena retensi air di ginjal yang dimediasi oleh Antidiuretik Hormon (ADH) sehingga menyebabkan volume expansion (VE) dan hiponatremia. (Utsow et al, 2022). ADH disintesis di hipotalamus dan disimpan dalam granula sekretorik hipofisis posterior. Penyakit serebrovaskular dapat memicu gangguan pada

beberapa system, yaitu: sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS), sistem saraf simpatis, dan sistem aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Ketika terjadi stroke sistem aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal akan terganggu sehingga akan terjadi pelepasan ADH. SIADH selain disebabkan oleh stroke, sering disebabkan oleh trauma kepala, dan meningitis (Tenny S, Thorell W, 2022)

Traits	SIADH	CSWS
Causes	CNS (Trauma, Stroke, Hemorrhage) Drugs (SSRI, Carbamazepine, NSAIDs) Ectopic (Small cell lung cancer) Nausea/ Pain	Subarachnoid Hemorrhage Stroke
Pathogenesis	Increase water reabsorption from renal tubules	Sodium loss from renal tubules
Volume status	Euvolemia	Hypovolemia
Urine volume	Decrease	Increase
Role of fluid in the treatment	Fluid restriction	Fluid supplementation
Urine Sodium	Normal	Increased

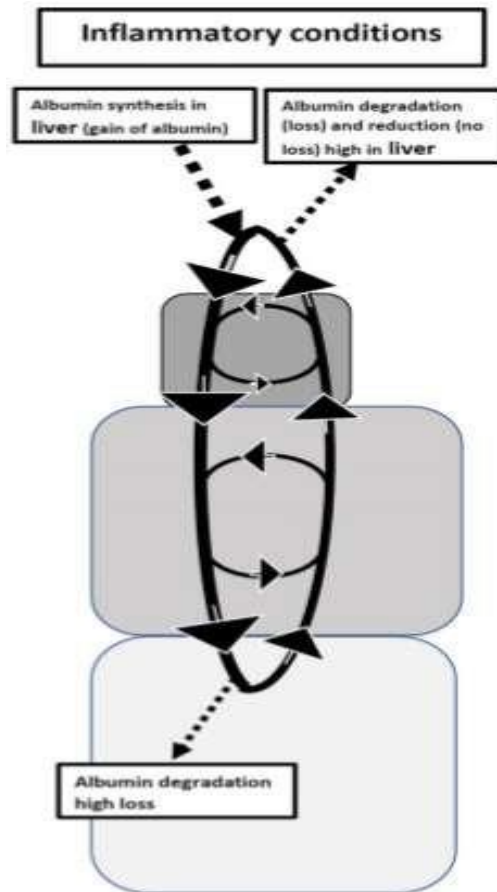
Table 1. Perbedaan SIADH dan CSWS (Saha U, Hassan A, 2022)

### 2.1.2.9. Hipoalbuminemia setelah terjadinya Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

Albumin adalah protein hati, dan konsentrasi plasmanya dikendalikan oleh beberapa faktor, termasuk laju sintesis albumin, *catabolic rate*, distribusi albumin, dan *exogenous albumin loss*. Sintesis albumin dipengaruhi oleh asupan nutrisi, variasi tekanan onkotik koloid, dan adanya inflamasi sistemik. (Mario, Behrouz R, 2017)

Perdarahan intracerebral menginduksi *Acute-Phase Inflammatory Response* (APR). Pasien dengan APR sering mengalami penurunan konsentrasi serum albumin, yang terutama disebabkan oleh penurunan sintesis albumin hati dan pelepasan albumin dari pembuluh darah ke dalam ruang ekstrasvaskular karena peningkatan permeabilitas endotel. Peradangan meningkatkan permeabilitas kapiler dan pelepasan albumin serum, menyebabkan perluasan ruang interstitial dan meningkatkan volume distribusi albumin. Waktu paruh

albumin telah terbukti memendek, menurunkan massa albumin total. 2 faktor ini menyebabkan hipoalbuminemia meskipun tingkat sintesis fraksional meningkat dalam plasma. (Mario, Behrouz R, 2017), (Soeters BP, 2019)



Gambar 7. Reaksi Inflamasi menyebabkan Hipoalbuminemia (Soeters BP, 2019)

#### 2.1.2.10. Hubungan Natrium dan Albumin Serum pada Perdarahan Intracerebral Non-Traumatik

Setelah terjadinya Perdarahan Intracerebral, otak akan mengsekresikan *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), Pada saat yang sama terjadi *Hypotlamic Injury* yang akan menghambat system saraf simpatis sehingga kedua faktor tersebut akan menghambat sekresi renin di ginjal. Inhibisi sekresi renin menyebabkan penurunan reabsorpsi natrium dan peningkatan ekskresi natrium. (Saha U, Hassan A, 2022).

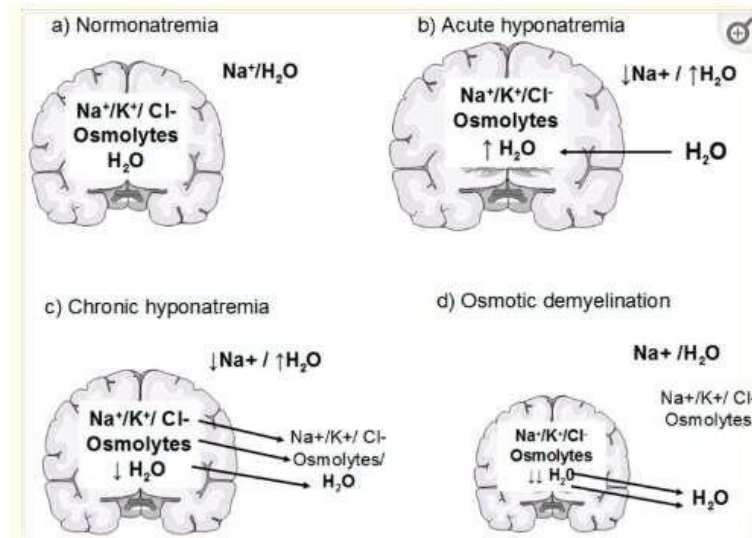
Dalam kondisi fisiologis, osmolalitas otak seimbang dengan

osmolalitas cairan ekstraseluler (Gambar 8A). Ketika terjadi hiponatremia, penurunan osmolalitas plasma yang dihasilkan menyebabkan perpindahan air ke otak sebagai respons terhadap gradien osmotik, sehingga menyebabkan edema serebral (Gambar 8B). Sel-sel yang paling terlibat dalam pembengkakan adalah astosit, sejenis sel glial yang merupakan penyusun sawar darah-otak dan memiliki peran mendasar dalam menjaga konsentrasi cairan dan elektrolit ruang ekstraseluler di otak. (Fisher S.K, 2010), (Verbalis J.G, 2010).

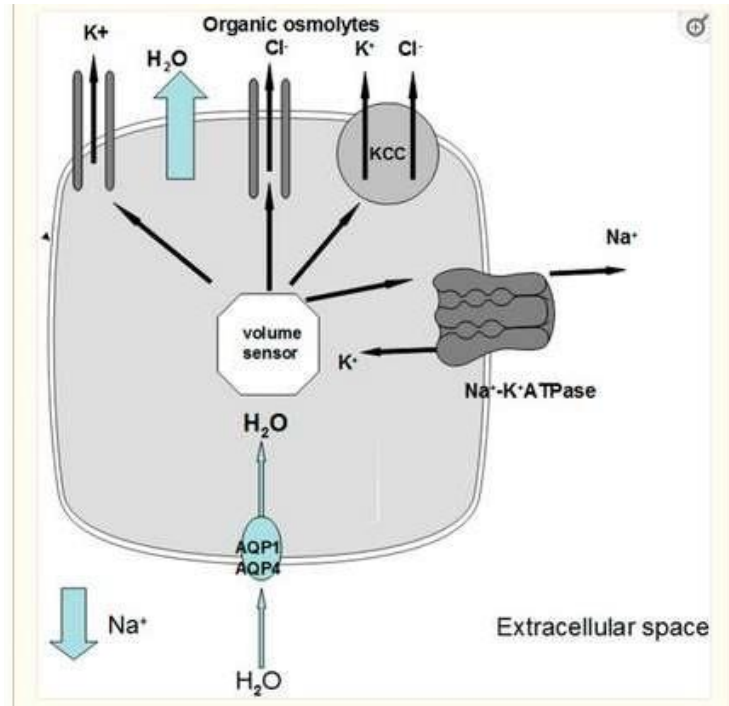
Adanya mekanisme adaptif yang mencegah pembengkakan otak merupakan respon homeostatis penting untuk kelangsungan hidup sel, karena perubahan volume sel dapat mengubah fungsi sel seperti progresi siklus sel, proliferasi, apoptosis, eksitabilitas, dan metabolisme. Regulasi volume sel diatur dengan baik di otak, di mana dengan adanya tulang tengkorak membatasi ekspansi dan menjadi penting adanya mekanisme adaptif yang dapat menangkal pembengkakan otak. Respon adaptif pertama adalah perpindahan kompensasi cairan dari ruang interstisial ke dalam cairan serebrospinal dan kemudian ke dalam sirkulasi sistemik. Mekanisme adaptif berikutnya dan yang dikenal sebagai "*Volume Regulatory Decrease*" (VRD), adalah ekstrusi zat terlarut intraseluler bersama dengan air untuk mengurangi pembengkakan seluler dan menormalkan volume otak (Gambar 8C). (Verbalis J.G, 2010), (Giuliani C, Peri A, 2014).

Selama tiga jam pertama, sel terutama kehilangan ion anorganik, seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan  $\text{Cl}^-$ . Jalur pertama yang diaktifkan oleh pembengkakan otak adalah ekstrusi  $\text{Na}^+$  yang bergantung pada energi oleh pompa  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase, yang merupakan pertahanan utama terhadap edema serebral. Selanjutnya, ion aktif osmotik lainnya diekstrusi melalui saluran seluler termasuk  $\text{Ca}^{++}$ -dependent dan independent  $\text{K}^+$  channels,  $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$  co-transporter dan the volume-sensitive  $\text{Cl}^-$  channel. Mekanisme ini menyumbang 65% dari regulasi volume otak. Respon kedua terdiri dari hilangnya *small organic osmolytes*, khususnya asam amino (glutamat, taurin, glisin). Yang terakhir mungkin adalah  $\text{Cl}^-$  yang teraktivasi pembengkakan saluran yang juga memediasi ekstrusi zat terlarut aktif osmotik organik (Gambar 9). *efflux* osmolit organik dipertahankan selama hiponatremia berlanjut, menjadi mekanisme adaptif penting dalam hiponatremia kronis. Kontribusi osmolytes organik untuk

pengaturan volume otak telah diperkirakan sebesar 35%. Harus dikatakan bahwa beberapa osmolit organik yang hilang, khususnya glutamat, bersifat neuroaktif dan oleh karena itu dapat menghasilkan kelainan neurologis sementara, seperti peningkatan aktivitas kejang dan penurunan pelepasan neurotransmitter rangsang sinaptik, yang dapat menyebabkan gait instability yang diamati pada pasien hiponatremia kronis. (Verbalis J.G, 2010), (Giuliani C, Peri A, 2014).



Gambar 8. Efek hiponatremia pada otak dan mekanisme adaptif. ( a ) Normonatremia: osmolalitas otak seimbang dengan osmolalitas cairan ekstrasel; ( b ) Hiponatremia akut: air berpindah ke dalam otak sebagai respons terhadap gradien osmotik, menyebabkan pembengkakan otak; ( c ) Hiponatremia kronis: dalam beberapa jam sel kehilangan elektrolit (adaptasi cepat) dan kemudian osmolit organik (adaptasi lambat); ( d ) Demielinasi osmotik: koreksi hiponatremia yang terlalu cepat menyebabkan gradien osmotik terbalik dengan kehilangan air yang berlebihan dari sel menyebabkan dehidrasi otak dan demielinasi *white matter*. (Giuliani C, Peri A, 2014)

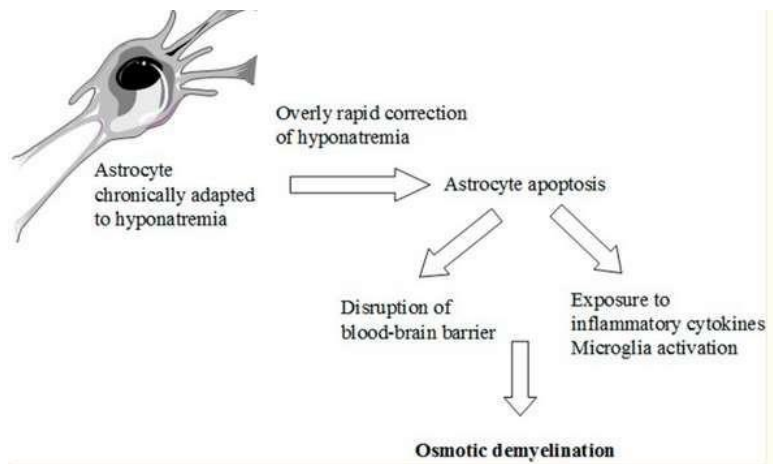


Gambar 9. Representasi skematis dari respons seluler yang menyebabkan pembengkakan pada hiponatremia kronis. Ketika  $[Na^+]$  ekstraseluler menurun, air masuk ke dalam sel melalui AQP1 dan AQP4 menyebabkan peningkatan volume sel yang memicu *volume sensor*. Aktivasi *volume sensor* menyebabkan *efflux* elektrolit melalui  $Na^+-K^+$  ATPase,  $K^+$  channels, KCC transporter dan *volume sensitive Cl<sup>-</sup> channel* juga memediasi ekstrusi  $Cl^-$  dan osmolit organik. AQP1: *type 1 aquaporin water channel*; AQP4: *type 4 aquaporin water channel*; KCC:  $K^+-Cl^-$  cotransporter. (Giuliani C, Peri A, 2014)

Proses regulasi volume otak sangat penting untuk memahami variabilitas presentasi klinis hiponatremia. Ketika hipoosmolalitas muncul pada tingkat yang melebihi kemampuan otak untuk mengatur volumenya dengan kehilangan elektrolit, seperti pada hiponatremia akut (<48 jam), edema otak dapat terjadi dan pasien dapat mengalami tanda dan gejala neurologis yang berat, mungkin menyebabkan herniasi otak. Pada hiponatremia kronis, di mana ketidakseimbangan terjadi lebih dari 48 jam, hilangnya elektrolit dan osmolit organik merupakan mekanisme yang sangat efisien untuk mengatur volume otak. Oleh karena itu, pada hiponatremia kronis, edema otak diminimalkan dan gejala neurologis mungkin tidak ada atau ringan. (Gankam Kengne F, et al, 2011)



Pengetahuan tentang mekanisme adaptif yang kompleks ini sangat penting ketika kita mengoreksi hiponatremia dengan terapi aktif. Terjadi respon kompensasi akibat hiponatremia. Secara khusus, diperlukan pengambilan kembali osmolit organik, untuk mencegah kehilangan cairan dari sel. Ini adalah proses yang sangat lambat, yang mungkin memakan waktu beberapa hari. Oleh karena itu, koreksi hiponatremia kronis yang terlalu cepat, menyebabkan gradien osmotik terbalik dengan konsekuensi dehidrasi jaringan otak dan kemungkinan demielinasi *white matter* (Gambar 8D). Konsekuensi ini dikenal sebagai *Osmotic Demyelination Syndrome* (ODS) dan terjadi terutama di pons (*Central Pontine Myelinolysis*), meskipun *Extrapontine Myelinolysis* mempengaruhi ganglia basal, korteks, *Lateral Geniculate Body* dan kapsula interna juga dapat terjadi. Juga dalam patofisiologi ODS, sel yang terutama terlibat adalah astrosit. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan kematian astrosit dini setelah koreksi hiponatremia yang cepat. Apoptosis astrosit diikuti oleh hilangnya komunikasi antara astrosit dan oligodendrosit, yang sangat penting untuk proses mielinisasi. Selain itu, setelah kematian astrosit, respons inflamasi diinduksi, seperti produksi sitokin *pro*-inflamasi dan aktivasi mikroglia, yang akhirnya menyebabkan demielinasi (Gambar 10). (Gankam Kengne F, et al, 2011), (Giuliani C, Peri A, 2014)



Gambar 10. Patofisiologi ODS. Representasi skematis dari peristiwa yang mungkin disebabkan oleh koreksi hiponatremia kronis yang terlalu cepat. (Giuliani C, Peri A, 2014)

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa Hiponatremia kronis dapat berdampak negatif pada status kesehatan. Dalam studi *case-control* telah

diamati bahwa hiponatremia kronis ringan (serum  $[Na^+]$   $126 \pm 5$  mEq/L) dikaitkan dengan *gait impairment*, *attention deficit* dan peningkatan risiko jatuh. Pasien hiponatremia yang termasuk dalam penelitian ini dianggap asimtomatik selama pemeriksaan klinis pertama di unit gawat darurat, tetapi ditemukan bahwa mereka mengalami defisit yang signifikan dan jatuh secara signifikan lebih sering daripada kontrol normonatremik (21,3% vs.5,3%) ketika dievaluasi dengan tes *specific gait* dan *attention*. Sesuai dengan studi ini, "jatuh" sering dicatat sebagai alasan masuk di unit gawat darurat. Penurunan atensi dan *gait instability* diamati pada pasien hiponatremia kronis mungkin membenarkan peningkatan risiko jatuh, tetapi mekanisme yang mendasari masih harus dijelaskan. Salah satu mekanisme ini mungkin kehilangan neurotransmitter, seperti glutamat [18], seperti yang telah dibahas sebelumnya. Peningkatan *gait tests* dicatat setelah koreksi hiponatremia, menunjukkan bahwa perawatan yang tepat pada pasien ini dapat mencegah risiko jatuh dan rawat inap. Pengobatan hiponatremia euvolemik atau hipervolemik yang asimtomatik atau gejala ringan yaitu dengan pembatasan cairan, sedangkan rehidrasi hiponatremia hipovolemik dengan larutan saline isotonik tetap menjadi terapi pilihan pertama. Pada kasus dengan gejala berat, infus larutan salin hipertonic direkomendasikan. Pasien dengan hiponatremia kronis yang berisiko ODS, tingkat koreksi harus 4-8 mmol/L/hari pada pasien dengan risiko ODS rendah-sedang dengan batas bawah hingga 4-6 mmol/L/hari pada pasien dengan risiko tinggi ODS. (Verbalis J.G, et al 2013), (Giuliani C, Peri A, 2014)

ODS dikenal untuk pertama kalinya sebagai komplikasi dari koreksi hiponatremia yang terlalu cepat pada tahun 1976 [59]. Pasien yang berisiko mengalami ODS adalah mereka yang mengalami hiponatremia kronis, terutama jika  $[Na^+]$  serum awal adalah  $<120$  mmol/L, sedangkan pada hiponatremia akut kehilangan zat terlarut kompensasi tidak ada dan oleh karena itu ODS tidak mungkin terjadi. [2] Faktor risiko lainnya adalah hipokalemia, alkoholisme, malnutrisi dan penyakit hati lanjut termasuk transplantasi hati. Kondisi ini menyebabkan terjadinya ODS karena terkait dengan perubahan kontrol volume seluler, sehingga mengurangi toleransi otak terhadap stres osmotik akut. Secara khusus, koreksi hipokalemia bersamaan dapat menyebabkan peningkatan serum  $[Na^+]$  yang lebih cepat karena  $Na^+-K^+$  ATPase mengeluarkan natrium saat kalium

memasuki sel untuk mengembalikan penyimpanan kalium intraseluler yang habis, sehingga meningkatkan laju koreksi hiponatremia.. Dalam beberapa kondisi, seperti pada alkoholisme kronis, penyakit hati lanjut, ODS dapat terjadi baik dengan dan tanpa koreksi hiponatremia yang cepat, menunjukkan bahwa setiap perubahan osmolalitas cairan ekstraselular , karena osmol serum selain natrium, dapat menyebabkan mielinolisis. (Corona G., Simonetti L., Giuliani C., Sforza A., Peri A, 2014)

Presentasi klinis ODS dapat bervariasi dan tergantung pada tingkat keparahan cedera dan area yang terlibat. Bentuk yang paling sering adalah *Central Pontine Myelinolysis*, yang terjadi pada sekitar 50% kasus, sedangkan pada 30% area pontin dan ekstrapontin terlibat dan pada 20% mielinolisis ekstrapontin terjadi. Bagian otak yang paling sering terlibat, selain pons, adalah cerebellum, kapsul eksterna, lateral geniculate body, putamen, hippocampus, thalamus, nucleus caudatus dan korteks cerebri. Tanda dan gejala ODS meliputi quadriparesis, disartria, disfagia, dan gejala pseudobulbar lainnya (Tabel 2). Biasanya, terjadi beberapa hari setelah koreksi hipoosmolalitas. (Kleinschmidt-Demasters B.K, 2006), Giuliani C., Sforza A., Peri A, 2014)

Signs and symptoms of osmotic demyelination syndrome (ODS).
Impairment in Short-Term Memory
Attention deficit
Dysarthria
Dysphagia
Flaccid Quadriparesis
Oculomotor abnormalities
Ataxia
Mutism
Parkinsonism
Catatonia
Dystonia
Tremor
"Locked-in" syndrome
Seizures
Coma

Tabel 2. Gejala dan Tanda dari ODS (Giuliani C., Sforza A., Peri A, 2014)

Perdarahan intracerebral menginduksi *Acute-Phase Inflammatory Response* (APR). Proses APR memuncak pada 48-72 jam pertama dan bertahan selama beberapa minggu setelah cedera awal. Pasien dengan APR sering mengalami penurunan konsentrasi serum albumin, yang terutama disebabkan oleh penurunan sintesis albumin hati dan pelepasan albumin dari pembuluh darah ke dalam ruang ekstrasvaskular karena peningkatan permeabilitas endotel. (Mario, Behrouz R, 2017).

Beberapa mekanisme dapat membantu menjelaskan efek protektif yang nyata dari serum albumin. Albumin serum memainkan peran yang beragam, kompleks, dan penting dalam mempertahankan homeostasis fisiologis. Ketika kadar albumin serum menurun, fungsi homeostatis mungkin terganggu, mengakibatkan proses patologis yang mendasari luaran klinis yang buruk. Penurunan tekanan osmotik koloid (COP) menyebabkan timbulnya edema otak. Kemampuan albumin serum untuk mempertahankan COP mungkin hanya salah satu dari banyak efek protektifnya seperti efek antioksidan, mencegah apoptosis, dan afinitas untuk mengikat lipid, obat-obatan, zat beracun, dan ligan lainnya . Albumin menurunkan pembentukan hidrogen peroksida , mencegah kerusakan sel otak akibat iskemik dan hipoksia. (Alishlash MISA et al, 2021)

Beberapa penelitian telah meneliti hubungan Albumin serum pada pasien stroke hemoragik, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Mario, Behrouz R, tahun 2017, yang menemukan bahwa Pasien ICH dengan hipoalbuminemia memiliki 2 kali lipat peningkatan risiko hasil yang lebih buruk dan kematian di rumah sakit. (Mario, Behrouz R, 2017). Saadoon, Alishlash tahun 2021 meneliti mengenai status elektrolit, urea darah dan kreatinin serum sebagai prognosis luaran fungsional pada stroke menemukan bahwa Ketidakseimbangan elektrolit dapat berdampak negatif pada prognosis pasien stroke akut. (Alishlash MISA et al, 2021).

### 2.1.3. National Institute of Health Stroke Scales (NIHSS)

NIHSS merupakan skala yang menjadi standar baku emas untuk menilai derajat keparahan stroke. NIHSS pada awalnya digunakan untuk kepentingan penelitian, dan digunakan untuk menilai derajat defisit neurologis berdasarkan manifestasi klinis pada penelitian r-tPA oleh NINDS. Namun sejak saat itu NIHSS mulai banyak digunakan untuk menilai defisit neurologis awal (*baseline*) dan memantau perkembangan terapi. Nilai NIHSS awal berkorelasi dengan luaran klinis awal dan jangka panjang, respon terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas (Lyden, 2017). Jika dianalisis lebih lanjut, skor NIHSS menilai 4 komponen fungsional otak, yaitu fungsi kortikal dan subkortikal (motorik) dari hemisfer kanan dan hemisfer kiri. NIHSS digunakan terutama dalam model penelitian klinis. Terdapat kategori skor NIHSS, dengan skor  $\leq 5$  adalah stroke ringan, skor 6-14 adalah stroke sedang,  $\geq 15$  adalah stroke berat.

Tabel 3. NIHSS (Lyden, 2017).

NO	PARAMETER YANG DINILAI	SKALA	SKOR	SKOR	
			MASUK	KELUAR	
1.a	<b>Derajat Kesadaran</b>	0	Sadar penuh		
		1	Tidak sadar penuh; dapat dibangunkan dengan stimulasi minor (suara)		
		2	Tidak sadar penuh; dapat berespon dengan stimulasi berulang atau stimulasi nyeri		
		3	Koma; tidak sadar dan tidak berespon dengan stimulasi apapun		
1.b	<b>Menjawab Pertanyaan</b>	0	Benar semua		
		Tanyakan bulan dan usia pasien.	1	1 benar/ETT/disartria.	
		Yang dinilai adalah jawaban pertama, pemeriksaan tidak diperkenankan membantu pasien dengan verbal atau non verbal	2	Salah semua/afasia/stupor/koma	
1.c	<b>Mengikuti Perintah :</b>	0	Mampu melakukan 2 perintah		
		Berikan 2 perintah sederhana, membuka dan menutup mata,	1	Mampu melakukan 1 perintah	
		menggenggam tangan dan melepaskannya atau 2 perintah	2	Tidak mampu melakukan perintah	

lain.

2	<b>Gaze : Gerakan Mata Konjugat Horizontal</b>	0	Normal
		1	<i>Paresis gaze parsial pada 1 atau 2 mata, terdapat abnormal gaze namun forced deviation atau paresis gaze total tidak ada</i>
		2	<i>Forced deviation, atau paresis gaze total tidak dapat diatasi dengan manuver okulosefalik</i>
3	<b>Visual : Lapang Pandang pada tes konfrontasi</b>	0	Tidak ada gangguan
		1	Hemianopia parsial.
		2	Hemianopia komplit.
		3	Hemianopia bilateral (mencakup buta kortikal).
4	<b>Parese Wajah</b> Anjurkan Pasien menyeringai atau mengangkat alis dan menutup mata	0	Gerakan simetris normal.
		1	Paralisis minor (lipatan nasolabial hilang, senyuman asimetri).
		2	Paralisis parsial (paresis wajah bawah total atau hampir total).
		3	Paresis wajah total (paresis wajah sisi atau 2 sisi)
5	<b>Motorik Lengan :</b> Anjurkan pasien mengangkat lengan hingga 45 <sup>0</sup> bila tidur berbaring atau 90 <sup>0</sup> bila posisi duduk. Bila pasien afasia berikan perintah menggunakan pantomime atau peragaan	0	Mampu mengangkat lengan minimal 10 detik
		1	Lengan terjatuh sebelum 10 detik, tidak mengenai tempat tidur
		2	Ada upaya melawan gravitasi namun tidak mampu mengangkat secara penuh 90 <sup>0</sup> atau 45 <sup>0</sup>
		3	Tidak ada upaya melawan gravitasi, tidak mampu mengangkat, hanya bergeser
		4	Tidak ada gerakan
		UN	Amputasi atau fusi sendi, jelaskan .....
<b>5.a. Lengan Kanan</b>			
<b>5.b. Lengan Kiri</b>			
6	<b>Motorik Tungkai</b> Anjurkan pasien tidur terlentang dan mengangkat tungkai 30 <sup>0</sup>	0	Mampu mengangkat tungkai minimal 5 detik
		1	Tungkai terjatuh setelah persis 5 detik, tidak mengenai tempat tidur
		2	Ada upaya melawan gravitasi, tungkai jatuh mengenai tempat tidur dalam 5 detik Tidak ada upaya melawan gravitasi, tidak

3 mampu mengangkat, hanya bergeser  
Tidakada gerakan  
4 Amputasi atau fusi sendi, jelaskan .....

UN

**6.a Tungkai Kanan**

**6.b Tungkai Kiri**

7	<b>Ataksia Anggota Gerak</b> Menggunakan tes unjuk hari hidung	0 1 2 UN	Tidak ada ataksia Ataksia pada satu ekstremitas Ataksia pada dua atau lebih ekstremitas Amputasi atau fusi sendi, jelaskan .....
8	<b>Sensorik</b> Lakukan tes pada seluruh tubuh, tungkai, lengan, badan, dan wajah. - Pasien afasia diberi nilai 1 - Pasien stupor /koma diberi nilai 2	0 1 2	Normal; tidak ada gangguan sensorik Gangguan sensorik ringan-sedang; sensasi disentuh atau nyeri berkurang namun masih terasa disentuh Gangguan sensorik berat; tidak merasakan sentuhan di wajah, lengan, atau tungkai
9	<b>Kemampuan Berbahasa</b> Anjurkan pasien untuk menjelaskan suatu gambar atau membaca suatu tulisan. Jika pasien mengalami kebutaan, letakkan suatu benda ditangan pasien dan minta pasien menjelaskan benda tersebut.	0 1 2 3	Normal, tidak ada afasia Afasia ringan-sedang; dapat berkomunikasi namun terbatas. Masih dapat mengenali benda namun kesulitan bicara percakapan dan mengerti percakapan Afasia berat; seluruh komunikasi melalui ekspresi yang terfragmentasi, dikira-kira, dan pemeriksa tidak dapat memahami respon pasien Mutisme, afasia global; tidak ada kata-kata yang keluar maupun pengertian akan kata-kata
10	<b>Disartria</b>	0 1 2 UN	Normal. Disartria ringan-sedang; pasien pelo setidaknya pada beberapa kata namun meski berat dapat dimengerti Disartria berat; bicara pasien sangat pelo namun tidak afasia Intubasi atau hambatan fisik lain, jelaskan .....
11	<b>Pengabaian atau Inatensi</b> (Neglect)	0 1 2	Tidak ada <i>neglect</i> Tidak ada atensi pada salah satu modalitas berikut: visual, taktil, auditorik, spasial, atau inatensi personal Tidak ada atensi pada lebih dari satu modalitas

---

TOTAL

---

Keterangan :

Skor < 5 : Defisit Neurologi Ringan Skor

6 -14 : Defisit Neurologi SedangSkor  $\geq$  15

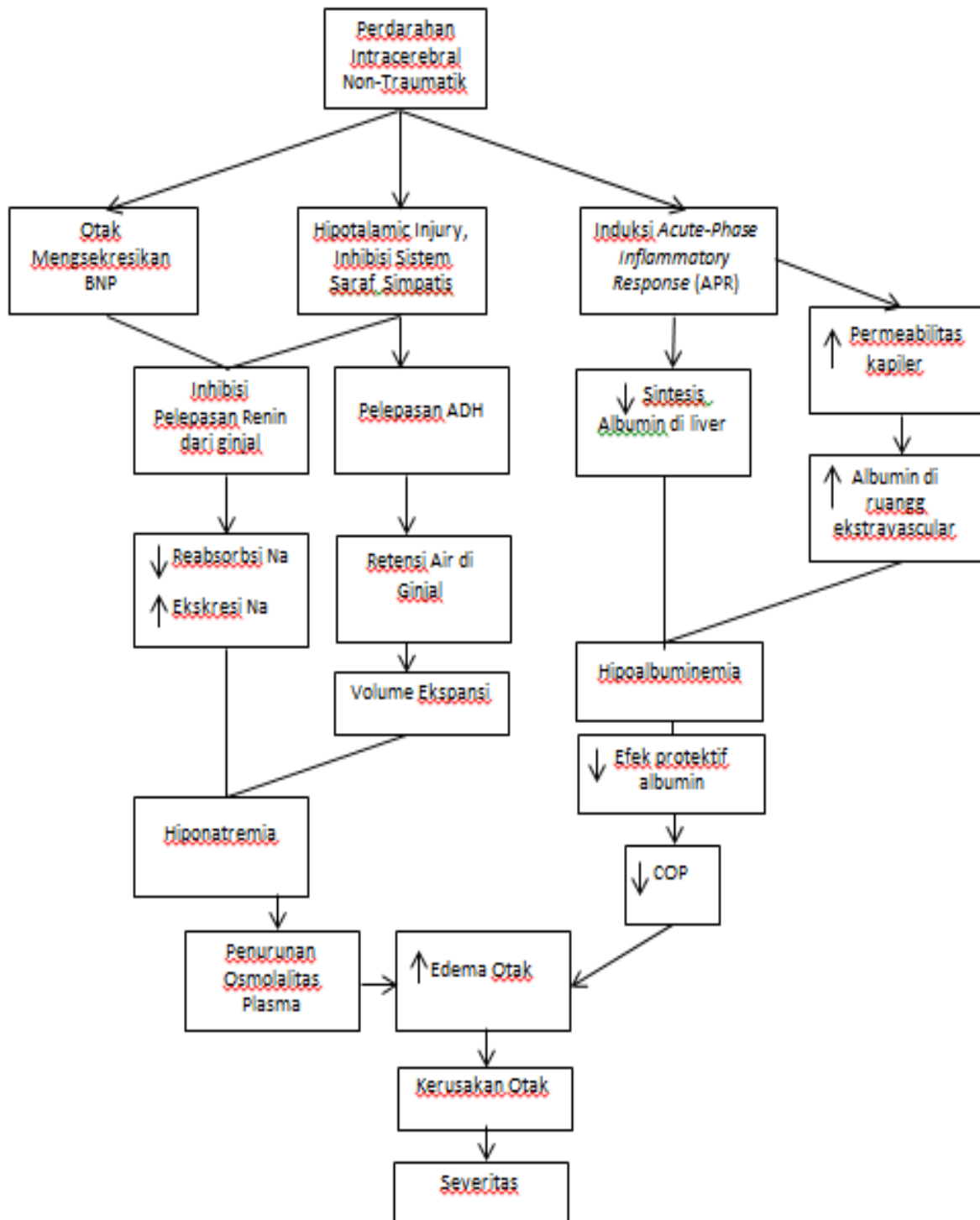
: Defisit Neurologi Berat

---



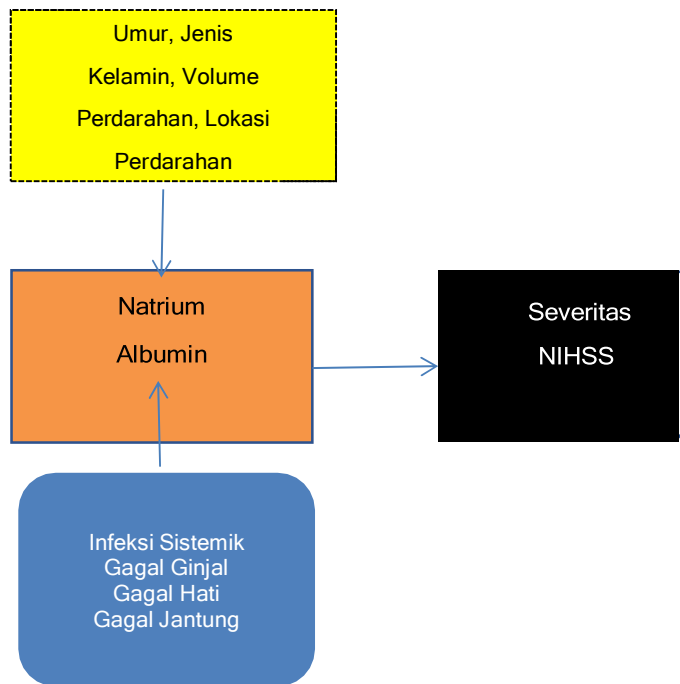


## 2.2. KERANGKA TEORI



Gambar 11. Kerangka Teori

### 2.3. KERANGKA KONSEP

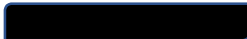


Keterangan:

Variabel independen



Variabel dependen



Variabel perancu



Variabel Kontrol



Gambar 12. Kerangka Konsep