

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR *PROCALCITONIN* SERUM DAN VOLUME
PERDARAHAN DENGAN PROGNOSIS STROKE HEMORAGIK
SUPRATENTORIAL**

***RELATIONSHIP BETWEEN SERUM PROCALCITONIN LEVELS AND
BLEEDING VOLUME WITH THE PROGNOSIS OF SUPRATENTORIAL
HEMORRHAGIC STROKE***

MARIA CAROLINE WOJTYLA



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**HUBUNGAN *PROCALCITONIN* SERUM DAN VOLUME
PERDARAHAN DENGAN PROGNOSIS STROKE HEMORAGIK
SUPRATENTORIAL**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

MARIA CAROLINE WOJTYLA

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR *PROCALCITONIN* SERUM DAN VOLUME
PERDARAHAN DENGAN PROGNOSIS STROKE HEMORAGIK
SUPRATENTORIAL**

Disusun dan diajukan oleh :
MARIA CAROLINE WOJTYLA
Nomor Pokok : C115216110

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 28 September 2020
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat,

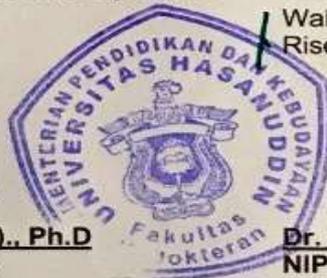
Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S (K)
Pembimbing Utama

Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis,
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

nama : Maria Caroline Wojtyla

nomor mahasiswa : C115216110

program studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Maria Caroline Wojtyla

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmat yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat diselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada suami tercinta Noverio Michael Samban Tarukallo, yang telah menemani, mendoakan dan mendukung selama proses pendidikan, anak-anak Alexandra Michaela Ponto Tarukallo dan Edyna Maureen Ponto Tarukallo yang begitu sabar dan menyayangi saya sebagai ibu. Orang tua tercinta Abraham Hilbert Ponto, Debby Ellen Mamahit, Daniel Eddy Tarukallo, Ritha Tarukbua, Christianus Rexy Tinggogoy yang telah membimbing, mendukung, memberi semangat dan bantuan kepada saya selama masa pendidikan ini dan tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada kakak/adik saya Reggy Mafilan Tinggogoy, Fundy Indra Wabika Mamahit, Damianus Fabio, Jerisatrio Samban Tarukallo, Bill Christo Samban Tarukallo, Kartika santosa atas semangat dan bantuannya kepada saya semasa pendidikan ini. Tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada tante saya kartika, ingkan Manen telah memberi semangat, doa, dan dukungan selama masa pendidikan ini

Terima kasih kepada Rektor UNHAS dan Direktur Pasca Sarjana yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program

Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin (Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu); para Direktur Rumah Sakit dan staf (RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSU Islam Faisal, RS Haji, RSUD Kolonodale) yang telah memberikan fasilitas tempat, sarana belajar, dan bantuan lainnya di masing-masing rumah sakit tersebut.

Terima kasih kepada Ketua Bagian/UP dan Staf Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, dan Psikiatri, yang telah menerima saya mengikuti pendidikan di Bagian masing-masing, dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan Neurologi.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing saya dr. David Gunawan Umbas Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasehat sekaligus pembimbing akademik saya, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai sekretaris penasehat, dan Dr.dr. Andi Alfian, MKM sebagai anggota komisi penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada Ketua Departemen Neurologi periode 2019-2023/Ketua Program Studi periode 2015-2019 (Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS) dan Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023/Ketua Departemen Neurologi periode 2015-2019, dr. Muhammad Akbar, Sp. S(K). Ph.D, DFM. Tak lupa saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji:, dr. Muhammad Akbar, Sp. S(K). Ph.D, DFM dan dr. Cahyono Kaelan, Sp.PA (K), Sp.S yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga untuk tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para supervisor : Prof. DR. Dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S (K); Dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); Dr. Abdul Muis, Sp. S(K); DR. Dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); DR. Dr. Jumraini Tammasse, Sp.S; DR. Dr. David Gunawan, Sp. S(K); Dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Sci, Sp.S (K); DR. Dr. Nadra Maricar, Sp.S; Dr. Ummu Atiah, Sp. S; Dr. Mimi Lotisna, Sp. S; Dr. Andi Weri Sompas, Sp. S, M.Kes; Dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; Dr. Anastasia Juliana, Sp.S; Dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; Dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp. S, M.Kes; Dr. Muh.Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes; Dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan saya maupun untuk tesis ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberkati.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan saya Elevenia (dr. Oktaviana Niken, dr.Ivan Santosa, dr. Faisal Budi, dr. Anwas Nurdin, dr. Karmilayanti, dr. Natalia Tening, dr. Silvia Velika, dr. Desy Sri H, dr. Maria Caroline, dr. Risna F. Amusroh dan dr. Ida Farida), terima kasih kepada Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, dan Ibu I Masse, SE, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada seluruh pasien dan keluarganya yang telah memberi saya kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman, dan keterampilan hingga saat akhir pendidikan saya. Tuhan memberkati.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis

menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, 28 September 2020

Penulis

ABSTRAK

MARIA CAROLINE WOJTYLA. *Hubungan Kadar Procalcitonin Serum dan Volume Perdarahan dengan Prognosis Stroke Hemoragik Supratentorial* (dibimbing oleh David Gunawan Umbas, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan dan Andi Alfian).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan dengan *prognosis stroke hemoragik supratentorial* yang diamati selama 21 hari.

Penelitian ini menggunakan metode *cohort* yang dilaksanakan pada periode Januari 2020- Agustus 2020 di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN UNHAS, RS. Ibnu Sina, dan RSU Fajri Akademis. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan variabel independen adalah *procalcitonin* serum dan volume perdarahan, variabel dependen adalah prognosis.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan kadar *procalcitonin* serum dengan prognosis kematian ($p=0.000$) dengan nilai *cut off* 0.325 ng/ml. Terdapat hubungan volume perdarahan dengan prognosis, dimana volume perdarahan $> 30\text{cc}$ memiliki angka mortalitas lebih tinggi ($p=0.000$). Korelasi positif kuat ($p=0.000$, $r= 0.964$) kadar *procalcitonin* serum dengan volume perdarahan.

Kata kunci: Kadar *Procalcitonin* Serum, Volume Perdarahan, Prognosis



ABSTRACT

MARIA CAROLINE WOJTYLA. *Relationship between Serum Procalcitonin Levels and Bleeding Volume with The Prognosis of Supratentorial Hemorrhagic Stroke* (Supervised by David Gunawan Umbas, Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Cahyono Kaelan, dan Andi Alfian)

This study aims to determine the relationship between serum procalcitonin levels and bleeding volume with the prognosis of supratentorial hemorrhagic stroke observed in 21 days.

This study used the cohort method. This research was conducted in the period of January 2020-August 2020 at dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN UNHAS, RS Ibnu Sina, and RSU Academic Fajhri. Sampling was carried out consecutively with the independent variables being serum procalcitonin and bleeding volume, the dependent variable was prognosis.

The results show that there was a relationship between serum procalcitonin levels and prognosis of death ($p = 0.000$) with a cut off value of 0.325 ng/ml. There is a relationship between bleeding volume and prognosis, where bleeding volume >30cc has a higher mortality rate ($p = 0.000$). Strong positive correlation is ($p = 0.000$, $r = 0.964$) serum procalcitonin level with bleeding volume.

Keywords: serum procalcitonin level, bleeding volume, prognosis



Daftar Isi

Table of Contents

ABSTRAK.....	IX
DAFTAR ISI.....	IX
DAFTAR TABEL.....	XIV
DAFTAR GAMBAR.....	XV
DAFTAR KURVA	XV
DAFTAR SINGKATAN.....	XVI
BAB I.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PENDAHULUAN	1
1.1. LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3 TUJUAN PENELITIAN	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
14. HIPOTESIS	4
1.5. MANFAAT PENELITIAN	5
1.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu.....	5
1.5.2 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.3 Manfaat Aplikatif.....	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2. 1 STROKE HEMORAGIK.....	6
2.1.1 Definisi Perdarahan Intraserebral.....	6
2.2.2 Epidemiologi Perdarahan Instraserebral.....	7
2.2.3 Patofisiologi Perdarahan intraserebral.....	8
2.2 FISILOGI EDEMA SEREBRAL.....	17
2.3 FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PEMBENTUKAN VOLUME PERDARAHAN.....	18

2.4 GAMBARAN RADIOLOGI PERDARAHAN INTRASEREBRAL	19
2.5 METODE PENGHITUNGAN VOLUME HEMATOM	21
2.6 PROCALCITONIN	24
2.7 PROCALCITONIN PADA PERDARAHAN INTRASEREBRAL	29
2.8 PROGNOSIS.....	30
2.9 KERANGKA TEORI	41
2.10 KERANGKA KONSEP	42
BAB III.....	43
METODE PENELITIAN.....	43
3.1 RANCANGAN PENELITIAN.....	43
3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	43
3.3 PERKIRAAN BESAR SAMPEL	43
3.4 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	44
3.4.1 <i>Kriteria Inklusi</i>	44
3.4.2 <i>Kriteria Eksklusi</i>	44
3.5 CARA PENGUMPULAN DATA.....	44
3.5.1 <i>Cara Kerja</i>	44
3.5.2 <i>Alat dan Bahan</i>	45
3.5.3 <i>Prosedur Penelitian</i>	46
3.6 IDENTIFIKASI VARIABEL.....	47
3.7 DEFINISI OPERASIONAL	48
3.8 ALUR PENELITIAN	50
3.9 ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK.....	51
3.10 IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	51
BAB IV	52
HASIL PENELITIAN.....	52
4.1 DISTRIBUSI SUBYEK PENELITIAN	52
4.2 ANALISA KADAR PCT SERUM DENGAN PROGNOSIS.....	54
4.3 ANALISA HUBUNGAN VOLUME PERDARAHAN DAN PROGNOSIS	54
4.4 ANALISA KADAR <i>PROCALCITONIN</i> SERUM DAN VOLUME PERDARAHAN	55
4.5 ANALISA NILAI CUT OFF KADAR PCT SERUM TERHADAP VOLUME PERDARAHAN DAN PROGNOSIS	57

4.9 ANALISA KADAR PCT SERUM DAN PERSENTASE PROGNOSIS	59
4.7 ANALISA PCT SERUM DAN VOLUME PERDARAHAN TERHADAP PROGNOSIS	60
BAB V	61
PEMBAHASAN	61
5.1 DISTRIBUSI SUBYEK.....	61
5.2 HUBUNGAN KADAR PCT SERUM DENGAN PROGNOSIS	62
5.3 ANALISA VOLUME PERDARAHAN DAN PROGNOSIS.....	63
5.4 ANALISA KADAR <i>PROCALCITONIN</i> SERUM DAN VOLUME PERDARAHAN	63
5.5 ANALISA NILAI <i>CUT OFF</i> KADAR PCT SERUM TERHADAP VOLUME PERDARAHAN DAN PROGNOSIS	65
5.6 ANALISA KADAR PCT SERUM TERHADAP ANGKA PERSENTASE PROGNOSIS	65
5.7 ANALISA KADAR PCT SERUM DAN VOLUME PERDARAHAN TERHADAP PROGNOSIS.....	66
BAB VI	67
SIMPULAN DAN SARAN	67
6.1 SIMPULAN.....	67
6.2 SARAN.....	67
DAFTAR PUSTAKA.....	68
LAMPIRAN	82

Daftar Tabel

Tabel 2.1. Penampilan PIS pada CT scan tanpa kontras dan pencitraan MRI berdasarkan onset waktu.....	21
Tabel 2.2. Interpretasi konsentrasi procalcitonin serum.....	27
Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi subyek penelitian.....	52
Tabel 4.2 Distribusi karakteristik subyek penelitian.....	53
Tabel 4.3 Hubungan Kadar PCT serum dengan prognosis.....	54
Tabel 4.4 Hubungan volume perdarahan dan prognosis	54
Tabel 4.5 Hubungan kadar PCT serum dan volume perdarahan.....	55
Tabel 4.6 Rata-rata kadar PCT serum dan Volume Perdarahan	55
Tabel 4.7 <i>Receiver operating characteristic curve</i> (ROC) kadar PCT serum terhadap volume perdarahan	57
Tabel 4.8 <i>Receiver operating characteristic curve</i> (ROC) kadar PCT serum terhadap prognosis.....	57
Tabel 4.9. Koordinat <i>cutt off</i> PCT serum dan Volume Perdarahan	58
Tabel 4.10 Koordinat <i>cutt off</i> PCT serum dan Prognosis	58
Tabel 4.12 <i>Risk Ratio</i> mortalitas pada stroke hemoragik supratentorial ..	60

Daftar Gambar

Gambar 1. Patofisiologi perdarahan intraserebral	9
Gambar 2. Patofisiologi molekular PIS.	12
Gambar 3. Perdarahan intraserebral mengaktifkan faktor transkripsi <i>nucler factor kappa-b</i> (nf-kb).	16
Gambar 4. Predileksi terjadinya PIS tanpa Trauma.	20
Gambar 5. Perhitungan rumus $ABC / 2$ (modifikasi) vs $sABC / 2$	22
Gambar 6. Contoh perhitungan volume perdarahan menggunakan $ABC / 2$ (modifikasi) versus metode $sABC / 2$	23
Gambar 7. Regulasi procalcitonin pada saat inflamasi dan keadaan normal.	26
Gambar 8. Mekanisme umpan balik procalcitonin terhadap sel imun	28

Daftar Kurva

Kurva 1. Box plot kadar PCT serum dan volume perdarahan	56
Kurva 2. ROC. (a) kurva ROC PCT serum dengan volume perdarahan. (b) kurva ROC PCT serum dengan prognosis	58

Daftar Singkatan

PIS	: Perdarahan Intraserebral
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
ADO	: Aliran Darah Otak
hb	: hemoglobin
hp	: haptoglobin
CO	: <i>Carbon Monoxyda</i>
NF-kb	: <i>Nuclear Factor-kappa-B</i>
PPAR	: <i>Peroxisome Proferatoractivated Receptor</i>
Nrf2	: <i>NF-E2-Related factor 2</i>
ATP	: <i>Adenosis Triphosphate</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
SAS	: <i>Semiautomated Segmentation</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CALC-1	: <i>Calcium gen 1</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
PSA	: Perdarahan Subaraknoid

AUC : *Area Under Curve*

ROC : *Receiver Operating Characteristi*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Meningkatnya usia harapan hidup yang didorong oleh keberhasilan pembangunan nasional dan berkembangnya modernisasi serta globalisasi di Indonesia akan cenderung meningkatkan risiko terjadinya penyakit vaskuler (penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer). Data di Indonesia menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus stroke baik dalam hal kematian, kejadian, maupun kecacatan. Angka kematian berdasarkan umur adalah: sebesar 15,9% (umur 45-55 tahun) dan 26,8% (umur 55-64 tahun) dan 23,5% (umur 65 tahun) (Riskekdes depkes, 2008). Insidensi stroke di Indonesia sebesar 51,6/100.000 penduduk dengan angka kecacatan yang diperoleh dari stroke adalah 1,6% (Soertidewi L, 1998). Menurut jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (54,2%) pada usia 45-64 tahun (Misbach J, 2001). Stroke hemoragik terdiri dari hematoma subdural, perdarahan subaraknoid, perdarahan interaventrikular, infark transformasi hemoragik, perdarahan vena, dan perdarahan intraserebral.

Perdarahan intraserebral (PIS) menempati 10-30% kasus stroke dan memiliki angka kematian dan kecacatan yang tinggi. Ekspansi hematom yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah serebral

memicu terjadinya cedera otak sekunder, sehingga menyebabkan kerusakan pada *blood brain barrier* (BBB), gangguan regulasi kalsium, dan mencetuskan aktivasi sistem imun dan/atau neuroinflamasi. Mekanisme neuroinflamasi ditandai dengan aktivitas dari sel mikroglia dan astrosit, peningkatan produksi sitokin .(*Interleukin -1* (IL1), *Interleukin-6* (IL6), dan *Tumor Necrosis Factor* TNF- α) dan radikal bebas. Produksi yang berlebihan dari IL1, IL6, dan TNF α menghasilkan produksi sitokin yang berlebihan. Sitokin akan memasuki sirkulasi darah dan menyebabkan terjadinya *Systemic Inflammatory Response System* (SIRS). IL6 dan TNF α adalah mediator yang memicu pelepasan *Procalcitonin* (PCT) ke dalam plasma darah (Sinaga B et al, 2014). Aktifitas neuroinflamasi pada cedera otak sekunder dapat dijadikan suatu biomarker untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan PIS. Suatu biomarker baru yang digunakan untuk menilai prognosis PIS adalah serum Procalcitonin (PCT). PCT telah digunakan sebagai biomarker diagnostik untuk kasus-kasus infeksi dan sepsis. Dilaporkan bahwa kadar serum PCT merupakan prediktor independen terhadap derajat klinis yang berat dan angka mortalitas pada pasien stroke iskemik (Cotoi et al. 2013; Deng et al. 2015; Li dan Liu, 2015; Wang et al. 2016). Dalam penelitian Muroi et al, menyatakan bahwa terdapat hubungan positif antara kadar serum PCT dan prognosis yang tidak menguntungkan pada pasien dengan perdarahan subaraknoid (Muroi et al. 2014). Serum PCT juga merupakan

marker prognostik independen untuk derajat klinis pasien PIS dengan etnis cina (Dingxie H et al, 2017).

Namun, nilai prognostik kadar PCT pada pasien PIS akut belum ditentukan secara baku. Dari latar belakang tersebut, maka peneliti ingin meneliti hubungan procalcitonin serum dan volume perdarahan dengan prognosis stroke hemoragik supratentorial

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

- Apakah terdapat hubungan kadar *procalcitonin* serum dengan prognosis pada stroke hemoragik supratentorial ?
- Apakah terdapat hubungan volume perdarahan dengan prognosis stroke hemoragik supratentorial?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Untuk mengetahui hubungan kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan dengan prognosis pada stroke hemoragik supratentorial

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengukur kadar *procalcitonin* serum pasien stroke hemoragik supratentorial

- Mengukur volume perdarahan pasien stroke hemoragik supratentorial
- Mengamati prognosis pasien stroke hemoragik supratentorial
- Menetapkan hubungan kadar *procalcitonin* serum dan prognosis stroke hemoragik supratentorial
- Menetapkan hubungan volume perdarahan dan prognosis stroke hemoragik supratentorial
- Menetapkan hubungan kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan stroke hemoragik supratentorial
- Menentukan *cut off procalcitonin* serum terhadap volume perdarahan stroke hemoragik supratentorial
- Menentukan *cut off procalcitonin* serum terhadap prognosis stroke hemoragik supratentorial

1.4 Hipotesis

- Terdapat hubungan kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan dengan prognosis stroke hemoragik supratentorial, semakin tinggi kadar *procalcitonin* dan semakin besar volume perdarahan, semakin buruk prognosis stroke hemoragik supratentorial.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

- Memberikan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan kedokteran.

1.5.2 Manfaat Penelitian

- Dapat menjadi acuan data awal bagi peneliti lain untuk meneliti kadar *procalcitonin* pada tipe stroke yang berbeda.
- Menyediakan data awal mengenai kadar *procalcitonin* terhadap kasus stroke hemoragik di Makassar, Sulawesi selatan

1.5.3 Manfaat Aplikatif

- Dapat memprediksi prognosis pada stroke hemoragik supratentorial.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Stroke Hemoragik

2.1.1 Definisi Perdarahan Intraserebral

Mengacu pada *World Health Organization*, definisi stroke adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda-tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global, berlangsung lebih dari 24 jam, dapat mengakibatkan kematian yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak (An, S.J., Kim, T.J., Yoon, B.-W, 2017).

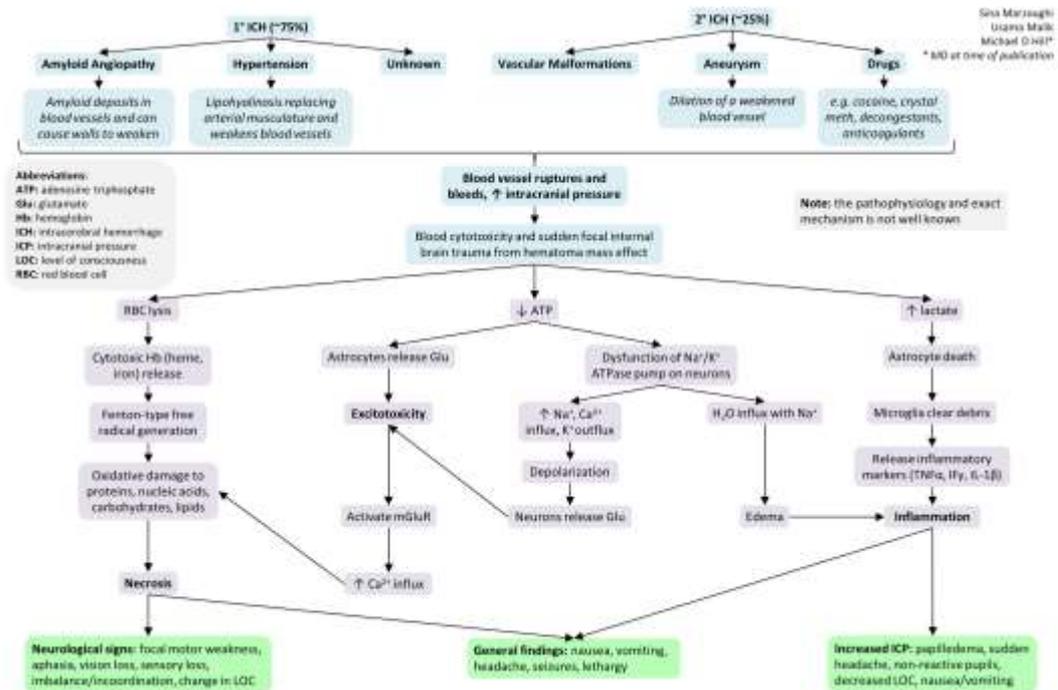
Stroke perdarahan intraserebral (PIS) adalah manifestasi klinis disfungsi neurologis yang berkembang cepat yang disebabkan adanya kumpulan fokal darah dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma. Stroke jenis ini diakibatkan oleh pecahnya suatu mikro aneurisma di otak, sering mengakibatkan kematian dan defisit neurologis dibandingkan stroke iskemik. Lokasi perdarahan biasanya terletak pada *cerebral lobe*, *basal ganglia*, *thalamus*, *pons*, dan *cerebellum*. Pendarahan yang luas bias menyebar ke sistem *ventricel* (An, S.J., Kim, T.J., Yoon, B.-W, 2017).

2.2.2 Epidemiologi Perdarahan Intracerebral

Kejadian perdarahan intracerebral sekitar 10-30% dari semua stroke (Feigin VL et al, 2009, Sacco S et al., 2009). Insidensi kejadian perdarahan intracerebral 8-15% di negara-negara barat seperti Amerika Serikat, Inggris dan Australia. Insidensi PIS di Jepang dan Korea sekitar 18-24% dari seluruh jenis penyakit. Insiden perdarahan intracerebral secara substansial bervariasi di seluruh negara dan etnis. Tingkat kejadian perdarahan intracerebral primer di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah adalah dua kali lipat dari angka di negara-negara berpenghasilan tinggi (22 vs 10 per 100.000 orang/ tahun) pada tahun 2000-2008 (Feigin VL, 2009). Dalam tinjauan sistematis 36 studi epidemiologi berbasis populasi, tingkat kejadian perdarahan intracerebral per 100.000 orang-tahun adalah 51,8 pada orang Asia, 24,2 pada orang kulit putih, 22,9 pada orang kulit hitam, dan 19,6 pada pasien Hispanik (Flaherty ML, 2005). Data di Indonesia berdasarkan Riskesdas 2018 insidensi stroke di Indonesia pada tahun 2013 adalah 7 permil mengalami peningkatan 3,9 permil menjadi 10,9 permil pada tahun 2018, dengan insidensi terbesar pada wilayah Kalimantan timur. Prevalensi stroke sesuai usia penduduk adalah 50.2 permil pada usia lebih dari 75 tahun, laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan wanita (11.0 dan 10.9) (Riskesdas, 2018).

2.2.3 Patofisiologi Perdarahan intraserebral

Pada PIS, penumpukan darah yang cepat dalam parenkim otak menyebabkan gangguan anatomi normal dan peningkatan tekanan lokal. Tergantung pada dinamika ekspansi hematoma, kerusakan primer terjadi dalam beberapa menit hingga berjam-jam sejak timbulnya perdarahan dan terutama akibat kerusakan mekanis yang terkait dengan efek massa. Hal ini menyebabkan kompresi mikrovaskulatur lokal dan menyebabkan gangguan aliran darah otak (ADO). Eksperimen telah menunjukkan bahwa ADO perihematoma turun di bawah 25 mL/100 g menit tetapi pengurangan berlangsung kurang dari 10 menit, ADO kemudian kembali ke garis dasar dalam waktu 3 jam. Kerusakan sekunder disebabkan oleh adanya darah intraparenkim dan tergantung pada volume hematoma awal, usia, atau volume ventrikel. Mekanisme cedera sekunder pada PIS terjadi melalui banyak jalur patologis paralel, termasuk: (1) sitotoksitas eritrosit, (2) hipermetabolisme, (3) eksitotoksitas, (4) *spreading depression* dan (5) stres oksidatif dan inflamasi (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018)



Gambar 1. Patofisiologi perdarahan intraserebral (kuczynski a, 2018)

Aliran darah otak pada area penumbra adalah 15 mL /100 g min. Wagner et al melaporkan bahwa tingkat ATP tetap dalam kisaran normal, sedangkan isi fosfokreatin otak meningkat dengan waktu di zona perihematoma pada 1, 3, 5 dan 8 jam setelah PIS. Zazulia et al menemukan bahwa ADO dan rasio metabolisme otak oksigen berkurang di daerah perihematoma, sehingga fraksi ekstraksi oksigen berkurang (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

Kerusakan sekunder diduga disebabkan oleh reaksi jaringan karena pemecahan sel eritrosit di daerah perihematoma, yang selanjutnya membentuk edema otak. Dalam 8 jam pertama onset, edema ini dipicu oleh akumulasi zat aktif secara osmotik dan pergerakan air melintasi

sawar darah-otak yang utuh ke dalam ruang ekstraseluler (Gu Y et al, 2009).

Peningkatan jumlah ion otak seperti natrium dan klorida menyumbang sebagian besar kekuatan osmolar. Selama 24 hingga 48 jam berikutnya aktivasi kaskade koagulasi dan induksi enzim proteolitik mengarah ke respon inflamasi, mengakibatkan gangguan BBB. Mediator inflamasi yang dihasilkan secara lokal sebagai respons terhadap kematian/ cedera otak memiliki kapasitas untuk memperberat kerusakan yang disebabkan oleh cedera sekunder pada PIS, keterlibatan sel-sel inflamasi, misalnya, mikroglia/ makrofag, sangat penting untuk menghilangkan/ membersihkan puing seluler dari hematoma, dari sumber inflamasi yang sedang berlangsung. Pemulihan jaringan yang rusak secara tepat waktu sangat penting untuk mengurangi lamanya proses patologis yang merusak dan dengan demikian memungkinkan pemulihan yang lebih cepat dan lebih efisien (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

Sitotoksisitas Darah dan Stres Oksidatif sebagai Mediator Kematian Sel Setelah PIS

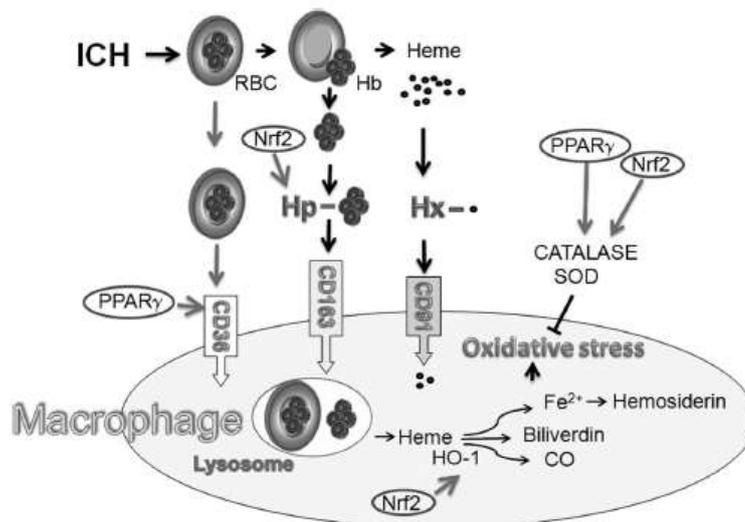
Setelah PIS, komponen ekstraseluler darah (terutama eritrosit dan protein plasma) dan pola molekul yang berhubungan dengan kerusakan, termasuk asam nukleat, komponen matriks ekstraseluler, protein, mediator lipid, ATP, dan asam urat dilepaskan dari jaringan nekrotik dan rusak,

memicu proses sitotoksik, pro-oksidatif, dan proinflamasi terhadap sel-sel neuron. Pada tahap awal, toksisitas ekstravasasi komponen plasma darah, yaitu faktor koagulasi darah, komplemen, imunoglobulin, dan molekul bioaktif lainnya diusulkan bertindak sebagai kontributor kerusakan jaringan pada PIS. Selanjutnya, lisis sel eritrosit dimulai pada 24 jam dan berlangsung selama beberapa hari kemudian. Hemoglobin (Hb) dan produk degradasinya, heme dan besi, secara langsung merugikan sel neuron disekitar area hematoma. Hb dan heme adalah bahan kimia sitotoksik yang kuat dan mampu menyebabkan kematian bagi banyak sel neuron. Mekanisme toksisitas Hb adalah melalui radikal bebas (terutama melalui mekanisme tipe Fenton) dan kerusakan oksidatif besar terhadap protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid. Oleh karena itu, menemukan cara mengendalikan hemolisis, dan detoksifikasi, dan penyerapan Hb, heme, dan zat besi dapat memiliki implikasi klinis yang penting (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018)..

Haptoglobin dan Hemopexin Bertindak untuk Melawan Toksisitas Hb / Heme Setelah PIS

Haptoglobin (Hp) merupakan komponen plasma darah yang disintesis dan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah terutama oleh hepatosit tetapi pada tingkat yang lebih rendah oleh paru-paru, ginjal, kulit, dan jaringan adipose. Hp adalah suatu enzim heteromer terdiri dari rantai alfa dan beta. Fungsi utama Hp dalam darah adalah untuk mengikat dan menetralkan Hb yang menyebabkan nefrotoksik dalam kasus hemolisis

intravaskular. Konsekuensinya, kompleks Hp-Hb dikeluarkan dari sirkulasi oleh subkelas khusus makrofag yang mengekspresikan CD163. Hp berfungsi untuk melindungi tubuh dari toksisitas Hb. Namun, karena sintesis Hp tidak meningkat atau rendah dan tidak didaur ulang oleh makrofag, sehingga diperlukan 5 hingga 7 hari agar kadar Hp pulih jika enzim ini diserap oleh Hb. Dengan demikian, hemolisis masif dapat menyebabkan hipohaptoglobinemia persisten. Hp pada jaringan otak disintesis oleh oligodendrosit. Karena oligodendroglia berlimpah dalam *white matter* dan hadir di seluruh *grey matter*, produksi lokal Hp merupakan mekanisme endogen penting untuk melindungi otak terhadap toksisitas Hb ekstrasvaskular (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).



Gambar 2. Patofisiologi molekular PIS. selama pendarahan intraserebral (pis), darah dilepaskan ke dalam materi otak. eritrosit (sel darah merah) dibersihkan dari parenkim oleh mikroglia / makrofag

melalui reseptor permukaan sel fagositosis yang dimediasi cd36. pembersihan ekstraseluler sel darah merah dan sel yang cedera mencegah sel menjadi lisis dan toksik dalam parenkim otak. dalam kasus hemolisis yang terjadi setelah pisa, hemoglobin (hb) perlu dibersihkan dengan cepat dari ruang ekstraseluler untuk menghindari efek sitotoksiknya. haptoglobin (hp), protein yang datang ke otak dari darah dan disintesis secara lokal oleh oligodendroglia, dengan erat mengikat hb, membentuk kompleks hb-hp yang kurang toksik dan mengalami endositosis oleh mikroglia /makrofag melalui reseptor cd163. heme bebas pada ekstraseluler yang bersifat toksik dinetralkan dengan berikatan bersama hemopexin (hx). kompleks heme-hx kemudian dihilangkan oleh fagosit melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor cd91. dalam fagosit, heme dimetabolisme oleh heme oksigenase (ho; terutama, ho-1) menjadi biliverdin, karbon monoksida (co), dan besi prooksidatif. untuk mencegah kerusakan sel oksidatif, zat besi diasingkan dalam fagosit oleh protein pengikat zat besi seperti hemosiderin atau ferritin. produksi besi yang berlebihan dapat memenuhi kapasitas penyimpanan hemosiderin, menyebabkan cedera oksidatif. cd36 diekspresikan di bawah kendali peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (ppar) dan ekspresi hp meningkat dengan nf-e2-related factor-2 (nrf2). nrf2 dan ppar meningkatkan ekspresi

protein antioksidan (misalnya, katalase atau superoksida dismutase). (cordonnier, c., demchuk, a., ziai, w., anderson, c.s., 2018).

Sistem Hp-Hb / CD163 merupakan sistem independen yang berfungsi untuk membantu menghilangkan produk Hb, heme, dan zat besi. Hemopexin (Hx) adalah glikoprotein plasma darah yang disintesis terutama oleh hepatosit. Hx telah terbukti berikatan dengan heme dengan afinitas tinggi dan membentuk kompleks Hx-heme yang stabil. Kompleks heme-Hx siap di endositosis oleh makrofag yang mengekspresikan CD91. Meskipun dalam kondisi fisiologis CD91 berperan dalam mendaur ulang zat besi sebagai respons terhadap hemolisis ekstravaskular pada jaringan yang terkena hematoma, sistem Hx-heme / CD91 dapat memfasilitasi penghilangan heme prooksidatif oleh mikroglia / makrofag (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

Heme Oxygenase pada PIS

Fagositosis eritrosit utuh, serta endositosis Hb dan heme oleh makrofag / mikroglia, berperan penting untuk menghilangkan heme prooksidatif dari ruang ekstraseluler parenkim otak. Sel-sel fagosit yang terlibat dalam proses ini mengekspresikan heme oksigenase (HO), suatu enzim yang terlibat dalam katabolisme heme yang mengubah heme menjadi biliverdin, karbon monoksida, dan besi (Fe^{2+}). Terdapat 2 isoenzim HO; HO1 (juga disebut HSP32) adalah bentuk yang diinduksi dan HO2 diekspresikan secara konstitutif. Sedangkan HO2 cukup

melimpah di sebagian besar jenis sel, termasuk neuron. Ekspresi HO1 setelah PIS terutama diinduksi dalam sel endotel dan mikroglia / makrofag. Kekurangan HO1 pada banyak model cedera otak lainnya termasuk iskemik stroke berhubungan dengan kerusakan otak yang luas. Defisiensi HO1 dapat mengurangi pelepasan berlebihan dari zat besi yang berasal dari eritrosit pada hematoma (fitur yang unik pada PIS) dan mengurangi stres oksidatif yang dimediasi oleh zat besi (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

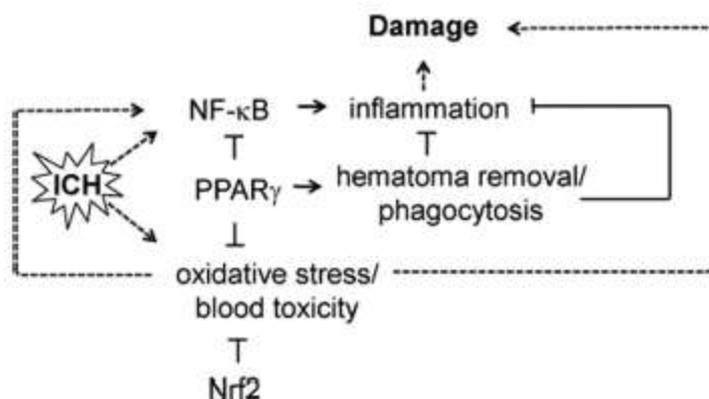
Detoksifikasi Deferoxamine dan Besi

Deferoxamine adalah antioksidan lain yang saat ini dalam tahap awal uji klinis. Sebagaimana ditunjukkan, toksisitas zat besi bebas berasal dari hemolisis ekstrasvaskular, dan katabolisme yang diperantarai HO. Zat besi bereaksi dengan H₂O₂ menghasilkan hidroksil radikal. dan deferoxamine. Deferoxamine dapat bertindak tidak hanya mencegah katalis pro-oksidatif yang dimediasi besi tetapi juga melalui menghambat aktivitas prolyl hidroksilase (enzim yang menggunakan besi sebagai kofaktor), yang mengarah pada ketersediaan HIF1, menimbulkan efek neuroprotektif (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

Efek Sitoprotektif Peroxisome

Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) adalah faktor transkripsi yang bergantung pada ligan untuk mengatur ekspresi gen

target dengan mengikat sekuens DNA yang dikonservasi yang disebut elemen respons peroxisome-proliferasi sebagai heterodimer dengan reseptor nuklir lainnya, reseptor asam retinoic. Aktivasi PPAR menginduksi ekspresi antioksidan katalase dan tembaga / seng superoksida dismutase, dua enzim yang mampu mengurangi stres oksidatif dengan mendekomposisi H₂O₂ hiperaktif menjadi molekul oksigen dan air, dan dismutasi superoksida menjadi oksigen dan H₂O₂. Temuan ini konsisten dengan penelitian yang menunjukkan bahwa PPAR memainkan peran penting dalam melindungi neuron dan sel-sel otak lainnya dari cedera yang disebabkan oleh stres oksidatif dan iskemia. (Zhao X et al, 2007)



Gambar 3. Perdarahan intraserebral mengaktifkan faktor transkripsi *nucler factor kappa-b* (nf-kb). Mekanisme ini kemudian menyebabkan inflamasi bersamaan dengan stres oksidatif sehingga menyebabkan kerusakan otak sekunder. *Transcription factor peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma* (PPAR)

menghambat NF-kB dan menginduksi komponen antioksidan untuk mengurangi inflamasi dan stres oksidatif pada PIS. Faktor transkripsi *NF-E2-related factor-2* (Nrf2) bertindak sebagai regulator efektif stres oksidatif dan komponen detoksifikasi darah. Selain itu, PPAR merangsang pembersihan hematoma *phagocytosismediated*, sehingga memfasilitasi pembersihan hematoma, sumber toksisitas dan inflamasi (Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018).

2.2 Fisiologi Edema Serebral

Klatzo menetapkan dua kategori edema: vasogenik dan sitotoksik. Fishman menambahkan yang ketiga, yang disebutnya edema interstitial. Contoh yang terakhir adalah edema yang terjadi karena hidrosefalus obstruktif, terutama ketika lapisan ependimal terganggu dan cairan serebral spinal merembes ke jaringan periventrikular di ruang antara sel dan mielin. Kebanyakan ahli neuropatologi menggunakan istilah interstitial untuk merujuk pada peningkatan kompartemen ekstraseluler antar sel otak (Michinaga S, Koyama G, 2015).

Pada edema vasogenik terjadi peningkatan permeabilitas sel endotel kapiler sehingga protein plasma keluar ke ruang ekstraseluler. Permeabilitas tinggi ini telah dikaitkan dengan kerusakan pada *tight endothelial cell junctions*, seluruh elemen seluler (neuron, glia, dan sel endotel) membengkak karena perbedaan tekanan onkotik. Edema seluler

terjadi pada cedera hipoksik-iskemik . Efek dari kekurangan oksigen menyebabkan kegagalan pompa natrium yang bergantung pada *adenosin triphosphate* (ATP) di dalam sel, natrium terakumulasi dalam sel sehingga cairan mengikutinya. Istilah edema seluler mungkin lebih disukai daripada edema sitotoksik karena menekankan pergerakan ion intraseluler dan bukan implikasi faktor toksik (Michinaga S, Koyama G, 2015).

2.3 Faktor yang Mempengaruhi Pembentukan Volume Perdarahan

Faktor-faktor yang ditemukan memperberat volume hematoma, antara lain 1) usia dibandingkan dengan usia muda, defisit neurologis yang lebih besar, dan pemulihan yang lebih lama terjadi pada percobaan tikus tua dikarenakan aktivasi yang lebih hebat pada komplemen, mikroglial, produksi trombin, dan eritrosit dengan bertambahnya usia pada manusia; .2) hiperglikemia — berkontribusi terhadap asidosis, pelepasan asam amino, dan cedera pada sawar darah otak yang lebih besar pada model tikus. 3) penurunan tekanan darah. Analisis sekunder dari *Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial* (INTERACT), pada penelitian terbuka, *randomized controlled trial* dari penurunan tekanan darah yang cepat pada 404 pasien dengan PIS, menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik yang lebih rendah (diturunkan lebih cepat) mempengaruhi volume hematoma dan meningkatkan volume perihematoma edema. Pasien yang memiliki riwayat hipertensi

berhubungan dengan peningkatan volume hematoma,. (Ironsides N et al, 2019).

2.4 Gambaran Radiologi Perdarahan intraserebral

Neuroimaging adalah titik awal utama dalam evaluasi pasien dengan stroke hemoragik. Dengan demikian terdapat berbagai modalitas neuroimaging struktural untuk mengevaluasi PIS (*Computerized Tomography (CT) scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI), dan transcranial color-coded duplex*). Pencitraan cepat menggunakan CT atau MRI dianjurkan untuk membedakan stroke iskemik dari perdarahan intraserebral. Pada PIS tampak lesi hiperdense (40-90 HU) pada CT scan kepala. Namun, seiring berjalannya waktu, lesi akan menjadi isodense dengan parenkim otak, biasanya setelah 1 minggu, di mana waktu sensitivitas CT scan lebih rendah daripada MRI. Selain menentukan lokasi perdarahan, pencitraan CT juga membantu mengidentifikasi ekstensi intraventrikular, menilai luasnya edema serebral, efek massa, dan perkiraan volume perdarahan. Pencitraan CT kepala memiliki beberapa keterbatasan. CT scan kurang baik untuk memvisualisasikan fossa posterior (yaitu, batang otak dan otak kecil) karena artefak. Selain itu, hiperatenuasi darah akut pada CT kepala didasarkan pada kandungan hemoglobin. Oleh karena itu, pada pasien yang mengalami anemia, khususnya mereka dengan serum hemoglobin kurang dari 10 g / dL, hiperatenuasi mungkin terbatas, sehingga mengurangi kemampuan untuk mengidentifikasi ICH (Hakimi, R., Garg, A., 2016)



Gambar 4. Predileksi terjadinya PIS tanpa Trauma. (Hakimi, R., Garg, A., 2016)

Pemeriksaan menggunakan MRI memerlukan waktu yang lebih lama, sehingga CT scan kepala merupakan pemeriksaan pencitraan yang sangat dianjurkan untuk menegakkan diagnosis PIS. Volume hematoma lebih dari 50 cc menunjukkan prognosis yang buruk (Hakimi, R., Garg, A., 2016)

Tabel 2.1. Penampilan PIS pada CT scan tanpa kontras dan pencitraan MRI berdasarkan onset waktu

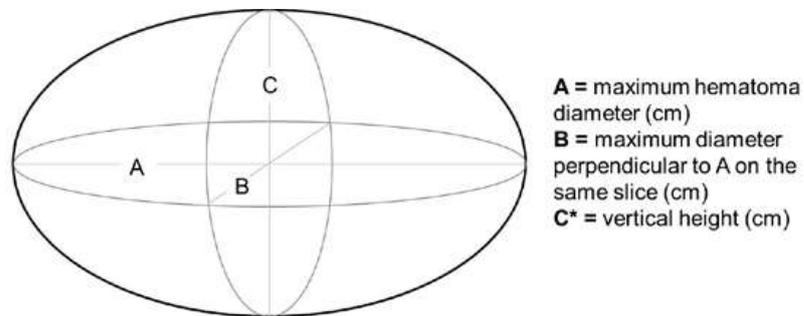
Stage	Phase of Blood	Noncontrast CT	T1-Weighted MRI	T2-Weighted MRI	T2*-Weighted MRI
Hyperacute	Oxyhemoglobin	Smooth, hyperdense	Hypointense or isointense	Hyperintense	Marked hypointensity
Acute (12-48 hours)	Deoxyhemoglobin	Hyperdense with fluid levels	Isointensity or slight hypointensity with thin hyperintense rim in the periphery	Hypointense with hyperintense perilesional rim	Marked hypointensity
Early subacute (72 hours)	Methemoglobin intracellular	Hypodense region of edema with mass effect	Hyperintensity	Hypointensity	Hypointensity
Late subacute (3-20 days)	Methemoglobin extracellular	Less intense with ringlike profile	Hyperintensity	Hyperintensity	Hypointensity
Chronic (9 weeks)	Hemosiderin and ferritin	Isodense or modest confined hypodensity	Hypointensity	Hypointensity	Hyperintense or isointense core surrounded by hypointense rim

2.5 Metode Penghitungan Volume Hematom

Terdapat beberapa metode untuk mengukur volume perdarahan intraserebral pada CT scan, mulai dari estimasi visual kualitatif hingga pengukuran otomatis terkomputerisasi. Pendekatan visual (yaitu, kategorisasi ukuran visual berdasarkan diameter terbesar). Pendekatan yang umum adalah metode *ABC/2*, *modified ABC/2* dan *semiautomated segmentation (SAS)* metode pengukuran sepenuhnya otomatis, bentuk, kepadatan dan perdarahan intraventrikular juga dinilai (Krishnan, K, 2015).

Metode *ABC/2* membutuhkan pengukuran diameter perdarahan terpanjang pada bidang aksial ('A'), sumbu terpanjang pada 90 ° tegak lurus terhadap bidang 'A' pada bidang aksial ('B'), dan jumlah irisan ('C') menunjukkan perdarahan (mencatat bahwa ketebalan irisan dapat

bervariasi melalui pemindaian). 'C' adalah hasil dari ketebalan irisan dan jumlah irisan yang menunjukkan perdarahan. Volume dihitung sebagai $A \times B \times C / 2$. Dalam metode $ABC / 2$ yang dimodifikasi, area perdarahan yang terlihat pada irisan harus setidaknya 25% dari area perdarahan yang terlihat pada irisan terbesar jika irisan tersebut dipertimbangkan. Dalam 'C'; jika area tersebut lebih dari 75% dari area terbesar, irisan dihitung sebagai 1, dan 0,5 jika nilai terukur dari area tersebut adalah antara 25% dan 75% (Krishnan, K, 2015).



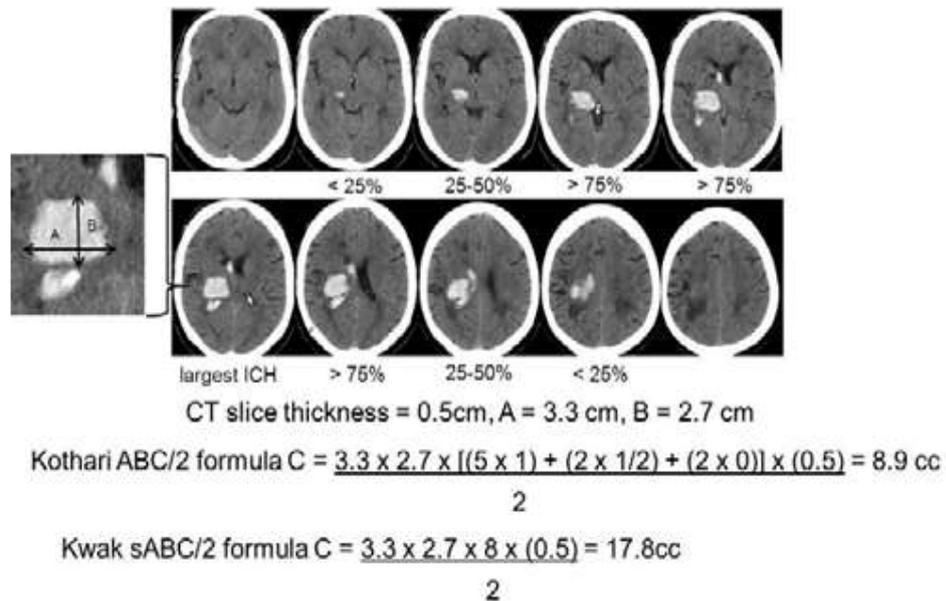
$$\text{Volume} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{A}{2}\right) \left(\frac{B}{2}\right) \left(\frac{C}{2}\right) = \frac{A B C}{2}$$

Gambar 5. Perhitungan rumus $ABC / 2$ (modifikasi) vs $sABC / 2$ (Lee V, 2016)

* C dalam rumus Kwak $sABC / 2$ = jumlah irisan vertical Ketebalan bidang x iris (cm)

* C dalam rumus Kothari $ABC / 2$ (modifikasi) = jumlah irisan pada bidang vertikal x tebal irisan (cm), yang dihitung dengan perbandingan masing-masing irisan CT dengan perdarahan pada irisan CT dengan irisan terbesar pada pemindaian itu. Jika area perdarahan untuk irisan tertentu > 75% dari area yang terlihat pada irisan di mana perdarahan terbesar, irisan dianggap 1 irisan perdarahan untuk menentukan C. Jika daerah adalah ~ 25% -75% dari luas, irisan dianggap setengah irisan perdarahan; dan jika area

tersebut <25% dari perdarahan terbesar, irisan tidak dianggap sebagai irisan perdarahan (Lee V, 2016).



Gambar 6. Contoh perhitungan volume perdarahan menggunakan ABC / 2 (modifikasi) versus metode sABC / 2. (Lee V, 2016).

Pada penelitian GUSTO, menyatakan bahwa terdapat korelatif yang sangat baik antara metode sABC/2 dan analisis volume komputer (68,7 cm³ (sABC/2) vs 63,3 cm³ (komputer). Menggunakan ABC / 2 yang dimodifikasi, volume perdarahan secara signifikan lebih rendah untuk perdarahan berbentuk reguler jika dibandingkan dengan ABC / 2 (2,2 cm³) dan SAS (2,4 cm³) , perbedaannya nampak lebih besar pada perdarahan tidak teratur ukuran besar (antara standar ABC/2 dan ABC/2 yang dimodifikasi sebesar 4,8 cm³; SAS dan modifikasi ABC/2 sebesar 4,9 cm³). Jika dibandingkan dengan bentuk, volume hematoma yang dihitung dengan sABC/2 tidak berbeda dari yang diukur dengan SAS. Metode

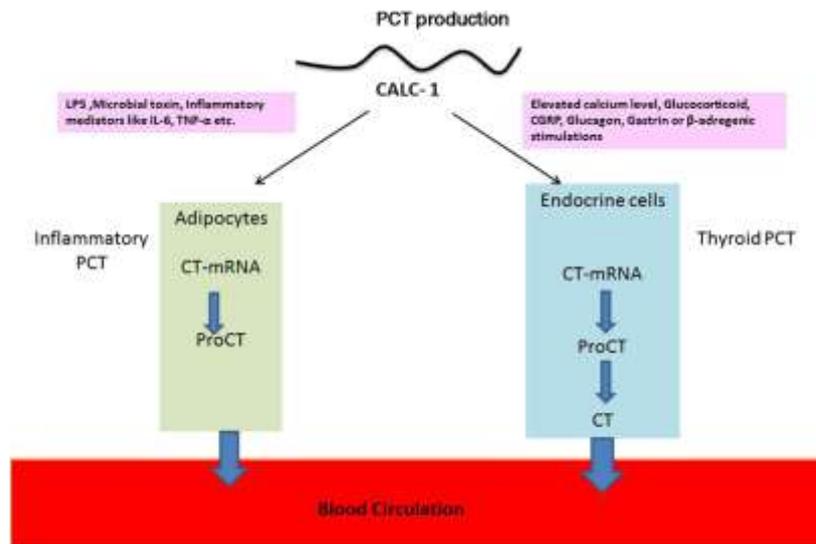
sABC/2 telah diadopsi oleh banyak pelatihan akademik klinikal sebagai metode yang mudah dan cepat dalam menghitung volume PIS, metode ini pun telah melalui penyaringan penelitian klinis PIS seperti, MISTIE, ATACH, dan CLEAR (Lee V, 2016).

2.6 Procalcitonin

PCT adalah residu asam 116-amino yang pertama kali dijelaskan oleh Le Moullec et al. pada tahun 1984; namun, signifikansi diagnostiknya tidak dikenali sampai tahun 1993. Pada tahun 1993, Assicot et al. menunjukkan korelasi positif antara kadar PCT serum yang tinggi dan pasien dengan infeksi bakteri dan sepsis (kultur darah positif). Lebih lanjut, mereka menunjukkan bahwa kadar serum PCT akan menurun setelah pemberian terapi antibiotik yang tepat. Biomarker inflamasi saat ini, seperti *C-reactive Protein* (CRP), tidak memiliki kekhususan yang diperlukan untuk mendiagnosis infeksi bakteri dan non-bakteri secara akurat. Oleh karena itu, tes PCT dengan spesifisitas 79%, sejak itu dikembangkan dan digunakan untuk menentukan sepsis (Hatzistilianou M, 2010), (Schuetz P, Albrich W, Mueller B, 2011). PCT diproduksi dalam sel C tiroid, dari gen CALC-1 yang terletak pada kromosom 11. Produk mRNA dikenal sebagai preprocalcitonin. Selanjutnya dimodifikasi menjadi 116 asam amino prokalsitonin. Akhirnya, dibelah menjadi 3 molekul berbeda; kalsitonin aktif (32 asam amino), katalcalcitonin (21 asam amino) dan prokalsitonin N-terminal (57 asam amino). Hormon kalsitonin terlibat dalam homeostasis kalsium dan fosfor. Biasanya, gen CALC-1 dalam sel

C tiroid diinduksi oleh peningkatan kadar kalsium, glukokortikoid, *calcitonin gene reactive peptide* (CGRP), glukagon, stimulasi gastrin atau β -adregenik. Secara praktis, semua PCT yang terbentuk dalam sel C tiroid dikonversi menjadi kalsitonin sehingga tidak ada PCT yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Oleh karena itu, kadar PCT pada subjek sehat sangat rendah (0,05 ng/mL) tetapi pelepasan PCT pada proses inflamasi tidak bergantung pada regulasi di atas. (Vijayan L et al, 2017).

Selama proses inflamasi, produksi PCT dihasilkan oleh dua mekanisme alternatif; (1) jalur langsung yang diinduksi oleh *lipopolysaccharide* (LPS) atau metabolit toksik lainnya dari mikroba dan (2) jalur tidak langsung yang diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dll. Pada sepsis bakteri, PCT diproduksi oleh jalur alternatif, baik secara langsung maupun tidak langsung (Vijayan L et al, 2017).



Gambar 7. Regulasi procalcitonin pada saat inflamasi dan keadaan normal. (Vijayan L et al, 2017)

Tingkat PCT dapat dideteksi dalam serum sekitar 3 jam setelah timbulnya inflamasi (Preas et al, 2001). Kadar puncak PCT 24 - 48 jam setelah sepsis dan menurun secara perlahan (Meisner M, 2014). Beberapa peneliti mendapatkan kadar serum PCT dalam batas atas nilai normal sampai dengan 7 hari dan tidak normal sampai dengan 2 minggu. PCT selain sebagai penanda infeksi, secara signifikan meningkat pada keadaan inflamasi sistemik (Muruna P et al, 2000).

PCT (µg/L)	Interpretation
< 0.05	Healthy adult
0.05 – <0.5	Systemic infection is unlikely although localised infection is possible
0.5 – <2	Systemic infection is possible but other conditions (e.g. major trauma, recent surgery, severe cardiogenic shock) may also induce significant PCT rises.
2 – <10	Systemic infection is likely
≥ 10	High likelihood of severe bacterial sepsis or septic shock

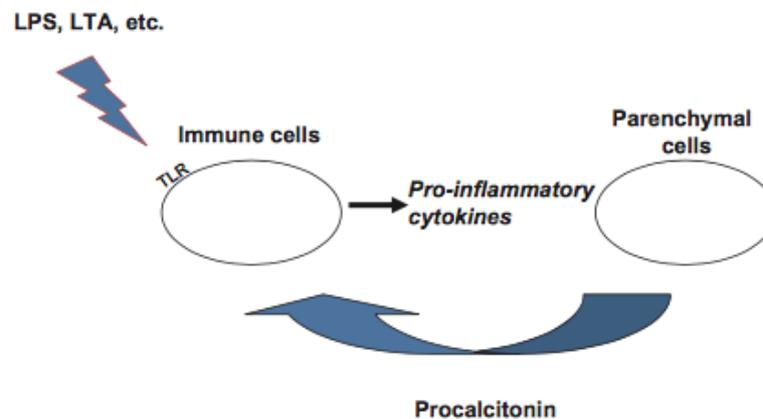
Tabel 2.2. Interpretasi konsentrasi procalcitonin serum. (Vijayan L et al, 2017)

Kadar serum PCT juga dapat meningkat pada keadaan lainnya, seperti trauma, luka bakar, karsinoma (sel C meduler, *small cell lung carcinoma*, & karsinoid bronkial), terapi imunomodulator yang meningkatkan sitokin proinflamasi, syok kardiogenik, 2 hari pertama kehidupan neonatus, selama perawatan dialisis peritoneal, dan pada pasien sirosis (Child-Pugh Class C). menyingkirkan infeksi bakteri (Lippi G, Sanchis-Gomar F. 2017).

Kadar PCT serum meningkat selama infeksi bakteri tetapi biasanya tetap rendah selama infeksi virus dan penyakit inflamasi nonspesifik. Dengan demikian, PCT serum diakui sebagai penanda penting untuk infeksi bakteri. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa konsentrasi PCT dapat mencerminkan cedera hepatoseluler dan tingkat keparahan penyakit hati juga dapat mempengaruhi nilai diagnostik PCT untuk infeksi (Lippi G, Sanchis-Gomar F. 2017).

PCT meningkatkan *leukocyte-derived cytokines* (TNF- alfa), menginduksi *proinflammatory like effects on leukocytes* (induksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan reseptor CD 16 dan CD 14 pada permukaan *human neutrophile dan lymphocyte*), meningkatkan migrasi

leukosit, augmentasi dari *Nitric Oxide (NO)*, mempengaruhi homeostatis, menghambat pelepasan *CT- Gene Related Peptide (CGRP)* sebagai anti inflamasi (KL. Becker et al, 2010).



Gambar 8. Mekanisme umpan balik procalcitonin terhadap sel imun

Lebih jauh lagi, level PCT ternyata meningkat secara palsu pada pasien yang menderita penyakit ginjal kronis yang dapat mengubah hasil penentuan infeksi bakteri yang mendasarinya (Lippi G, Sanchis-Gomar F. 2017).

Sebagian besar penelitian telah menunjukkan bahwa level PCT menampilkan signifikansi klinis dalam kisaran 0,1 hingga 0,5 ng / mL. Selanjutnya, penelitian telah menunjukkan bahwa kadar PCT kurang dari 0,1 ng / mL telah terbukti memiliki nilai prediksi negatif yang tinggi (96,3%) untuk

2.7 Procalcitonin pada Perdarahan intraserebral

Inflamasi tingkat neuron memiliki peran penting dari proses inflamasi pada cedera otak dan perbaikan saraf potensial. Pengaruh penanda inflamasi tradisional, seperti CRP dan jumlah sel darah putih, pada hasil PIS telah dipelajari secara luas. Namun He D et al menemukan bahwa PCT mungkin menjadi prediktor hasil fungsional yang lebih baik daripada hs-CRP dan jumlah sel darah putih pada pasien PIS. Temuan ini mirip dengan beberapa studi klinis yang diteliti pada pasien stroke iskemik serebral. PCT dapat menjadi alat yang berharga untuk stratifikasi pasien berisiko tinggi dan prognosis dalam fase akut PIS. Patogenesis kaskade inflamasi pada PIS dimulai dengan pelepasan mediator inflamasi, seperti mikroglia. Pelepaskan sitokin (IL6, IL1, dan TNF). Mediator ini adalah respons imunologis, yang pertama kali muncul sebagai respons terhadap fase iskemik. Efeknya bukan kerusakan neuronal langsung tetapi memicu respons peradangan. Produksi berlebihan IL1, IL6, dan TNF α menghasilkan sitokin yang berlebihan. Sitokin akan memasuki sirkulasi yang menyebabkan respon inflamasi seluruh tubuh. IL6 dan TNF adalah mediator yang memicu pelepasan PCT ke dalam plasma darah (Sinaga B et al, 2014).

Deng JW et al, mendapatkan korelasi positif kadar serum procalcitonin terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik yang diukur menggunakan NIHSS (Deng JW et al 2012). Hasil peneliti lain mengungkapkan bahwa konsentrasi PCT secara positif terkait dengan

volume hematoma dan volume perihematoma edema, yang dilaporkan berhubungan dengan derajat klinis yang berat (He D et al, 2018).

Konsentrasi PCT yang tinggi menandakan kerusakan jaringan otak pada masa perdarahan terjadi hebat. Mekanisme potensial yang mendasari kadar PCT pada PIS akut terkait dengan aktivasi inflamasi yang memainkan peran penting dalam pengembangan dan penyebaran cedera otak. Ada beberapa mekanisme patofisiologis yang dapat menyebabkan inflamasi dalam beberapa menit setelah perdarahan seperti trauma mekanik dan biokimia, pengaktifan thrombin, aktivasi sel inflamasi (IL-6, TNF- α) yang disebabkan oleh hematoma (Xi et al. 2006; Aronowski dan Zhao 2011; Muroi et al. 2011; Mracsko dan Veltkamp, 2014). Seluruh proses tersebut terlibat dalam promosi cedera neuron sekunder, gangguan regenerasi neuron dan neuroplastisitas sehingga menyebabkan derajat klinis yang berat (He D et al, 2018)

2. 8 Prognosis

Telah dilaporkan bahwa defisit neurologis terjadi pada 8-33% pasien perdarahan intraserebral dan sekitar 33% dari semua pasien PIS meninggal dalam waktu 3 bulan. Sebaliknya, sekitar 26% pasien PIS dapat mencapai kemandirian fungsional dalam waktu 3 bulan. Dengan demikian, karena luaran klinis pasien PIS sangat bervariasi, maka sangat penting untuk memprediksi prognosis setiap pasien (Rizaldy TP & Vincent OW, 2020)

Faktor prognostik dari PIS terdiri dari: 1) faktor yang dapat memperburuk metabolisme otak setelah PIS, hal ini mengacu pada faktor-faktor yang berhubungan dengan lokasi dan ukuran PIS, edema perihematoma, dan adanya atau pembesaran/ perdarahan intraventrikular dan hidrosefalus. 2) faktor-faktor yang terkait dengan keadaan sistemik dan kondisi fisik atau neurologis yang mempengaruhi keseluruhan prognosis setelah PIS: usia, tingkat kesadaran, glukosa darah, demam dan / atau infeksi sistemik, dan penggunaan antitrombotik (Rizaldy TP & Vincent OW, 2020)

1. Hematoma

Ukuran dan lokasi hematoma sangat penting untuk prognosis PIS. Misalnya, meskipun hematoma kecil, dapat berakibat fatal jika PIS terjadi di batang otak. Sebaliknya, hematoma besar mungkin melumpuhkan minimal jika PIS terjadi di lokasi yang tidak bertanggung jawab atas fungsi neurologis esensial. Secara umum, PIS batang otak membawa prognosis terburuk karena adanya jalur saraf padat, diikuti oleh ganglia basal atau perdarahan kapsula internal. Lobar PIS memiliki prognosis terbaik dibandingkan dengan area lain. Jika hematoma cukup besar sehingga menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, gejala sekunder, seperti penurunan tingkat kesadaran, dapat terjadi, yang dapat berakibat fatal. Telah dipahami dengan baik bahwa peningkatan ukuran hematoma merupakan faktor utama yang

berhubungan dengan prognosis yang buruk . Dibandingkan dengan PIS di batang otak, PIS di ganglia basalis, kapsul internal, atau korteks serebral berhubungan dengan hasil yang buruk dan lebih bergantung pada ukuran. Volume PIS dianggap "besar" dalam praktik klinis jika ukurannya lebih besar dari 30 mL.

2. Ekspansi Hematoma

Perluasan hematoma umumnya terjadi pada sekitar 70% pasien dalam waktu 3 jam setelah onset gejala. Pada fase awal pembentukan dan pertumbuhan hematoma, tekanan hemostatik dari jaringan otak di sekitarnya bertindak sebagai padanan melawan hematoma. Hematoma dapat dicegah dari peningkatan tekanan ini, tetapi memasuki fase pertumbuhan sekunder ketika kekuatan yang mengembang lebih besar dari tekanan hemostatik sekitarnya. Pertumbuhan hematoma terjadi ketika volume PIS meningkat lebih dari 33%. Menurut definisi ini, pertumbuhan hematoma terjadi pada sekitar 32% pasien PIS. Tak pelak, pertumbuhan ini menyebabkan cedera fisik tambahan pada jaringan otak dan menyebabkan kerusakan neurologis lebih lanjut.

3. Edema perihematoma

Edema perihematoma adalah akibat peradangan sekunder setelah PIS. Pada dasarnya, darah yang diekstravasasi adalah bahan asing dari sudut pandang jaringan saraf, sehingga komponen darah menyebabkan toksisitas saraf dan menyebabkan

peradangan menjadi steril. Edema perihematoma terdiri dari tiga fase. Pada fase awal selama beberapa jam pertama setelah PIS, edema terbentuk oleh tekanan hidrostatis dan retraksi bekuan. Pada fase kedua (berlanjut selama 2 hari setelah onset PIS), trombin, yang dihasilkan dari kaskade koagulasi darah, menyebabkan toksisitas saraf, mengakibatkan edema perihematoma. Menariknya, pada PIS yang diinduksi warfarin, volume hematoma umumnya lebih besar daripada dengan PIS spontan, tetapi volume edema perihematoma dapat berkurang, karena produksi trombin dihambat oleh warfarin. Pada fase ketiga setelah 3 hari setelah onset, hemoglobin dan heme dilepaskan oleh lisis sel darah merah, dan heme selanjutnya didegradasi menjadi besi, karbon monoksida, dan biliverdin, oleh heme oxygenase. Masing-masing komponen ini menjadi sumber utama toksisitas dan stres oksidatif pada jaringan saraf. Dengan demikian, edema perihematoma tidak terlihat terjadi pada kebanyakan kasus PIS. Bahkan ketika pasien dengan PIS bertahan dalam periode iktus awal, kerusakan neurologis sering terjadi karena edema perihematoma, yang menyebabkan kematian pada beberapa kasus. Semakin besar edema, relatif terhadap volume hematoma, semakin buruk hasil fungsionalnya. Secara khusus, dalam kasus PIS kecil, kurang dari 30 mL, volume edema mempengaruhi hasil akhir pasien lebih dari volume hematoma. Karena edema perihematoma

sama pentingnya dengan volume hematoma itu sendiri dalam prognosis setelah PIS, banyak upaya telah dilakukan untuk mengurangi cedera sekunder dengan menghambat stres oksidatif dan respons inflamasi di daerah perihematoma.

4. Perdarahan intraventrikular dan hidrosefalus

Perdarahan intraventrikular (PIV) terjadi ketika perdarahan meluas ke ventrikel: 30-50% pasien PIS telah menggabungkan PIV. Dengan adanya PIV, angka kematian meningkat menjadi 50-75% [13]. Ada dua mekanisme utama cedera otak setelah PIV. Pertama, darah dari PIV mengalir ke ruang subarachnoid melalui sirkulasi cairan serebrospinal, menyebabkan iritasi pada korteks serebral, yang mirip dengan SAH. Kedua, PIV dapat menghambat aliran cairan serebrospinal, menyebabkan hidrosefalus obstruktif.

Dalam hal lokasi, PIS yang berdekatan dengan ventrikel mungkin lebih mudah menyebabkan PIV. Oleh karena itu, PIV paling sering disebabkan oleh perdarahan thalamic, diikuti oleh perdarahan kaudatus, dan jarang terjadi setelah perdarahan lobar. Namun, PIV tidak selalu berdampak negatif. Dalam beberapa kasus PIS thalamic, ketika perdarahan meluas ke ventrikel sebelum melibatkan kapsul internal, tekanan jaringan lokal mungkin dilepaskan karena drainase darah, mengakibatkan fungsi motorik terjaga.

Pada sekitar setengah dari kasus PIV, hidrosefalus obstruktif terjadi karena obstruksi ventrikel ketiga atau keempat oleh bekuan darah, yang dapat mengakibatkan hasil yang sangat buruk. Hidrosefalus obstruktif sering berkembang setelah PIV dengan perdarahan talamus, karena kemungkinan besar penyumbatan saluran otak. Selain itu, seiring dengan peningkatan volume PIV, risiko perkembangan hidrosefalus juga meningkat. Hidrosefalus obstruktif akut adalah situasi darurat yang memerlukan intervensi bedah, seperti drainase ekstrasventrikular.

5. Usia

Usia tua adalah salah satu faktor prognostik terpenting di hampir semua penyakit. Karena kemungkinan komorbiditas meningkat dan dampak faktor risiko pada PIS lebih besar. Dalam sebuah penelitian, mortalitas meningkat sekitar 2,85 kali lipat ketika usia ≥ 65 dibandingkan dengan usia < 65 . Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa pasien yang lebih tua mengalami perubahan terkait usia pada sistem kardiovaskular dan otak, dan perubahan fisiologis juga terjadi pada organ sistemik lainnya. Di otak, kepadatan pembuluh darah menurun, cedera otak mikroemboli terjadi, dan membran basal pembuluh menebal, sementara disfungsi endotelial dan permeabilitas BBB meningkat. Semua perubahan terkait usia ini membuat otak lebih rentan terhadap cedera. Pada organ sistemik, cadangan fisiologis menurun seiring bertambahnya usia.

Secara khusus, respons terhadap stimulasi simpatis berkurang, fungsi paru menurun, dan obat-obatan mungkin memiliki efek farmakologis yang berbeda. Selain itu, sarcopenia, hilangnya massa dan fungsi otot rangka, terjadi seiring bertambahnya usia. Ketika sarcopenia terjadi, massa otot berkurang dan massa lemak meningkat, yang menyebabkan kelemahan kekuatan otot. Dengan demikian, disfungsi sistem organ tersebut membuat pasien lebih rentan terhadap komplikasi, seperti sepsis dan penurunan kognitif, serta meningkatkan rawat inap di rumah sakit.

6. Tingkat kesadaran

Tingkat kesadaran pada pasien PIS menurun ketika sistem aktivasi retikuler menaik terlibat, yang dapat terjadi dalam situasi berikut: (1) dalam perdarahan supratentorial di mana sistem aktivasi retikuler tersebar luas, ketika lesi begitu besar sehingga mempengaruhi fungsi hemisfer kontralateral, (2) ketika PIS terjadi di talamus atau batang otak di mana pembentukan retikuler padat, (3) ketika batang otak dikompresi oleh efek massa akibat dari PIS, dan (4) ketika gangguan metabolik, seperti sepsis, mempengaruhi fungsi otak secara keseluruhan. Tingkat kesadaran yang menurun merupakan hambatan utama dalam pengobatan karena (1) pasien dapat lebih mudah terkena infeksi, seperti pneumonia aspirasi dan luka tekan, dan (2) menjadi sulit untuk mendeteksi kerusakan neurologis lebih lanjut. Untuk alasan ini, tingkat kesadaran saat

masuk merupakan faktor prognostik penting pada pasien dengan PIS.

7. Kadar Gula Darah

Pada pasien rawat inap dengan diabetes, penyakit akut umumnya menjadi lebih parah dibandingkan pada pasien tanpa diabetes, karena diabetes menyebabkan pro- sistemik. Selain itu, pasien diabetes sering mengalami penyakit gabungan di organ atau sistem lain, seperti ginjal dan sistem saraf otonom, yang dapat menyebabkan pelemahan respons perlindungan yang sesuai terhadap PIS. Hiperglikemia sistemik lebih sering terjadi pada kondisi stres, seperti PIS, pada pasien diabetes, yang meningkatkan asidosis laktat dan produksi radikal bebas, dan dapat menyebabkan respons pro-inflamasi di otak. Oleh karena itu, penting untuk mengatur kadar glukosa darah secara tepat pada pasien diabetes dengan PIS, dan penurunan glukosa secara intensif harus dilakukan sejak awal. Namun, pada pasien nondiabetes dengan PIS, hiperglikemia biasanya disebabkan oleh respons stres, sehingga ada kontroversi mengenai apakah hiperglikemia harus dikontrol pada pasien ini. Dalam penelitian observasi multisenter yang dilakukan di Korea, hiperglikemia telah dilaporkan terkait dengan kematian dini dan jangka panjang pada pasien nondiabetes , tetapi hasil ini belum mencapai konsensus

yang akurat. Terlepas dari keberadaan diabetes , pemantauan glukosa darah yang cermat diperlukan pada pasien dengan PIS.

8. Demam dan Infeksi

PIS akut sering kali disertai demam. Ini karena (1) pasien menjadi rentan terhadap infeksi setelah PIS dan (2) demam non-infeksi dapat terjadi karena sindrom respons inflamasi sistemik atau keterlibatan pusat termoregulasi di hipotalamus atau batang otak (hipertermia sentral) . Demam sering menyertai PIV. Studi observasi klinis melaporkan bahwa 91% pasien PIS mengalami demam $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, dan 42% mengalami demam $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, selama 72 jam pemantauan suhu tubuh, pada 196 pasien PIS akut. Demam bertahan selama lebih dari 24 jam pada 57% pasien . Ketika demam bertahan selama 24-48 jam, kemungkinan hasil yang buruk (Skala Hasil Glasgow 1 atau 2, setara dengan kematian atau keadaan vegetatif) meningkat sekitar 8 kali lipat dan meningkat sekitar 13 kali lipat untuk pasien yang mengalami demam selama 48 jam atau lebih . Demam dikaitkan dengan peningkatan tekanan intrakrinal, penurunan aliran darah otak, dan peningkatan sitokin inflamasi dan kematian aksonal, yang mungkin memiliki efek merusak pada prognosis . Namun, hanya mengendalikan demam, tanpa pengobatan infeksi, tidak memperbaiki prognosis PIS . Karena pasien menjadi rentan terhadap infeksi yang lamban setelah PIS, akan sangat membantu

untuk menemukan sumber infeksi dan mengobatinya dengan antibiotik yang sesuai.

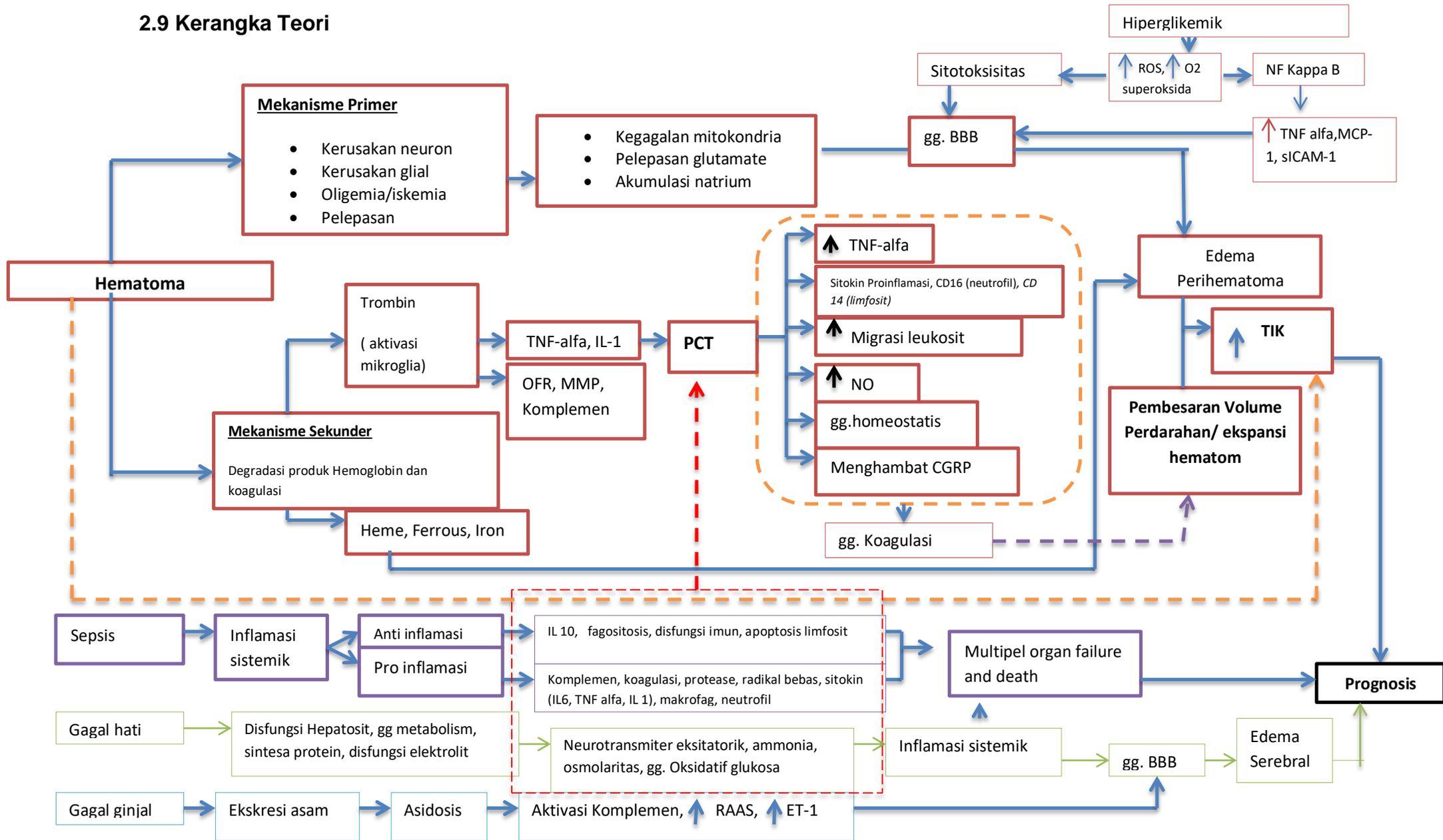
9. Gangguan Metabolik

gangguan metabolik dapat menyebabkan suatu stroke atau memperberat luaran klinis bahkan kematian pada penyakit stroke sendiri. Gangguan/penyakit metabolik tersebut adalah penyakit endokrin, ketidak seimbangan elektrolit, disfungsi/ gagal organ, kanker dan sindroma paraneoplastik. Hiponatremia adalah gangguan elektrolit yang paling umum di antara pasien neurologis yang sakit kritis. Hiponatremia sejati bisa berupa hipervolemik, euvolemik, atau hipovolemik. Hiponatremia berkaitan erat dengan *Syndrome Inappropriated AntiDiuretic Hormon (SIADH)* dan *Cerebral Salt Water Diseases (CSWS)*. Pada keadaan ini penanganan yang kurang tepat akan menyebabkan *Cerebral Pontine Demyelination syndrome* yang akan memperburuk prognosis. Autoregulasi otak yang terganggu, hiperemia otak, dan reaktivitas yang berubah terhadap karbon dioksida telah ditemukan di antara pasien dengan gagal hati . Hiperemia serebral memainkan peran penting dalam perkembangan edema serebral, dan pemulihan hemodinamik otak dan stabilitas metabolik telah diamati setelah transplantasi hati ortotopik pada pasien dengan gagal hati fulminan. Koagulasi yang terganggu dan fungsi trombosit dapat menyebabkan perdarahan intrakranial (Vaquero J et al, 2004). Laju

filtrasi glomerulus efektif yang rendah saat masuk adalah prediktor independen dari kematian stroke. Disfungsi ginjal juga merupakan prediktor independen dari hasil yang merugikan pada perdarahan subaraknoid aneurisma (Zachari BE et al, 2009)

Stroke arteri dan vena mungkin berhubungan dengan sindrom nefrotik dan nefritik. Trombosis arteri lebih sering terjadi pada kasus glomerulonefritis membranosa (Leno C et al, 1992)

2.9 Kerangka Teori



2.10 Kerangka Konsep

