

**TESIS**

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DAN PLATELET COUNT (PC)  
SEBAGAI PREDIKTOR UNTUK MORTALITAS 30 HARI STROKE  
HEMORAGIK : STUDI RETROSPEKTIF**

*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Count (PC) as  
Predictor of 30-Day Mortality in Hemorrhagic Stroke : A Retrospective  
Study*



**Edo Febrian Ananda**

**C155181009**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DAN PLATELET COUNT (PC)  
SEBAGAI PREDIKTOR UNTUK MORTALITAS 30 HARI STROKE  
HEMORAGIK : STUDI RETROSPEKTIF**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**Edo Febrian Ananda**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**RASIO NEUTROFIL – LIMFOSIT (RNL) DAN PLATELET COUNT (PC)  
SEBAGAI PREDIKTOR UNTUK MORTALITAS 30 HARI STROKE HEMORAGIK :  
STUDY RETROSPEKTIF**

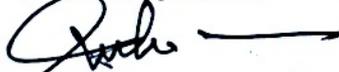
Disusun dan diajukan oleh:

**EDO FEBRIAN ANANDA  
C155181009**

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 **28 JULI 2022**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



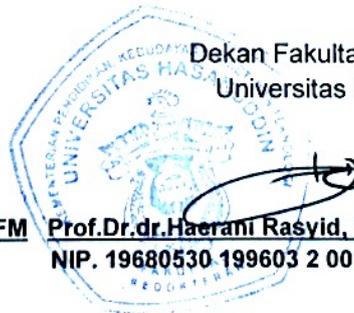
dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA  
NIP. 19770719 2009121003

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Dekan Fakultas kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Edo Febrian Ananda

No. Mahasiswa : C155181009

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan Platelet Count (PC) Sebagai Prediktor Untuk Mortalitas 30 hari Stroke Hemoragik : Studi Retrospektif 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, 2 Agustus 2022

Yang menyatakan



Edo Febrian Ananda

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (RNL) DAN PLATELET COUNT (PC) SEBAGAI PREDIKTOR UNTUK MORTALITAS 30 HARI STROKE HEMORAGIK : STUDI RETROSPEKTIF**. 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.

Pertama-tama penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Neflizal dan Ibu Warmawati, saudara saya Nadya Adnita dan Surya Nugraha Almadani, 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. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023

sekaligus pembimbing akademik penulis, 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. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Cahyono Kaelan, Sp.PA(K), Sp.S(K), DFM 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. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompa, 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; dan dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; serta dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA yang telah

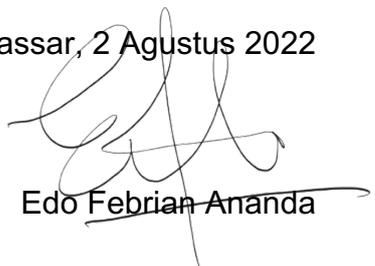
memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman-teman angkatan (dr. Ade Sofiyon, dr. Willy Candra, dr. Wa Ode Syakinah, dr. Mustikayani Asrum, dr. Candra Arisandi, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Denise Dewanto Setiawan, dr. Rudi Hermawan, dr. Ahmad Zaki) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan. Serta tidak lupa saya ucapkan terimakasih kepada seluruh 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 atas segala bantuan yang telah diberikan.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Allah SWT selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin Ya Rabbal Alamin.

Makassar, 2 Agustus 2022



Edo Febrian Ananda

## ABSTRACT

EDO FEBRIAN ANANDA. **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Count (PC) as Predictor of 30-Day Mortality in Hemorrhagic Stroke : A Retrospective Study** (supervised by Muhammad Akbar, Ashari Bahar, Susi Aulina, Cahyono Kaelan, and Gita Vita Soraya)

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Count (PC) are markers of inflammation that play a role in the neuroinflammatory process in acute hemorrhagic stroke. Neuroinflammation caused by secondary brain injury due to hemorrhagic stroke, contributes to mortality in patients with hemorrhagic stroke. This study aims to analyze the effect of NLR and PC as prognostic markers of 30-day mortality in acute hemorrhagic stroke patients. This retrospective longitudinal study recruited subjects that are hemorrhagic stroke patients aged between 18-82 years old, with 72 hours onset. Based on the 30-day mortality, subjects were classified into two groups, namely dead group and alive group within 30 days of admission. Then RNL, PC and ICH scores were assessed in both groups. The NLR of patients who died within 30 days was significantly higher (p<0.0001, Mann-Whitney test) than patients who survived with a mean value of  $5.9 \pm 2.2$  and  $3.5 \pm 1.6$ , respectively. The mean PC value of patients that did not survive was significantly lower than the and the living group ( $191 \pm 66.8$  versus  $263.3 \pm 94.1$  respectively, (p<0.0001, Mann-Whitney test). The receiver-operating-curve analysis yielded an area-under-the-curve (AUC) value for NLR and PC of 0.7961 and 0.7271 respectively. The optimal threshold for RNL was 5.6 (87.78% sensitivity, 65.52% specificity, likelihood ratio 2.5). while the cut-off for PC was 200.5 (74.44% sensitivity, 67.39% specificity, likelihood ratio 2.2). Both univariate and multivariate logistic regression analyses of NLR and PC with other influential factors of 30-day-mortality in haemorrhagic stroke yielded an adjusted OR of 6.31 for NLR (95% CI 2.08-19.09; P=0.001) and 1.52 for PC (95% CI 0.50-4.57; P=0.453). In conclusions, both NLR and PC values significantly differed between subjects experiencing death within 30 days after haemorrhagic stroke relative to subjects who survived. The NLR parameter showed a higher sensitivity and predictive capacity than the PC in predicting a 30-day mortality of acute haemorrhagic stroke patients.

Keywords: acute haemorrhagic stroke, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet count, 30-day mortality



## ABSTRAK

**EDO FEBRIAN ANANDA.** *Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan Platelet Count (PC) sebagai Marker Prognostik untuk Mortalitas 30 Hari Stroke Hemoragik : Studi Retrospektif* (dibimbing oleh Muhammad Akbar, Ashari Bahar, Susi Aulina, Cahyono Kaelan, and Gita Vita Soraya)

Latar Belakang : Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan Platelet Count (PC) merupakan penanda inflamasi yang berperan dalam proses neuroinflamasi pada stroke hemoragik akut. Neuroinflamasi yang disebabkan cedera otak sekunder akibat stroke hemoragik berkontribusi pada mortalitas stroke hemoragik. Penelitian ini bertujuan menganalisa pengaruh RNL dan PC sebagai prediktor mortalitas 30 hari pasien stroke hemoragik akut. Penelitian ini menggunakan desain Retrospective longitudinal study, pasien stroke hemoragik berusia antara 18-82 tahun, onset  $\leq 72$  jam. Subjek dibagi menjadi kelompok hidup dan meninggal, kemudian dilakukan penilaian RNL, PC dan skor ICH pada kedua kelompok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan nilai rata-rata RNL dan PC pada kelompok hidup dan meninggal ( $p < 0,0001$ ). Nilai rata-rata RNL kelompok meninggal  $5,9 \pm 2,2$  dan kelompok hidup  $3,5 \pm 1,6$  ( $p < 0,0001$ ). Nilai rata-rata PC kelompok meninggal  $191 \pm 66,8$  dan kelompok hidup  $263,3 \pm 94,1$  ( $p < 0,0001$ ). Area Under the Curve (AUC) untuk RNL 0,7961 ( $p < 0,0001$ ) sedangkan PC 0,7271 ( $p < 0,0001$ ). Ambang batas optimal RNL adalah 5,6 dengan sensitifitas 87,78% dan spesifitas 65,52% dengan LR=2,5, sedangkan AUC PC adalah 200,5 dengan sensitivitas 74,44% dan spesifitas 67,39% dengan LR=2,2. Analisis regresi logistik multivariat hubungan RNL serta faktor influential lainnya dengan mortalitas 30 hari stroke hemoragik, ditemukan adjusted OR 6,31 (95% CI 2,08-19,09;  $P=0,001$ ). Analisis regresi logistik multivariat hubungan PC serta faktor influential lainnya dengan mortalitas 30 hari stroke hemoragik, ditemukan adjusted OR 1,52 (95% CI 0,50-4,57;  $P=0,453$ ). Kesimpulan : RNL memiliki sensitifitas dan nilai perdiktif lebih tinggi dari pada PC, dalam memprediksi mortalitas 30 hari pasien stroke hemoragik akut.

Kata kunci : Stroke hemoragik akut, Rasio Neutrofil-Limfosit, Platelet Count, Mortalitas 30 hari.



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR SINGKATAN .....	vi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis Penelitian .....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1 Stroke Hemoragik.....	7
2.2 Rasio Neutrofil-Limfosit .....	35
2.3 Platelet Count .....	38
2.4 Kerangka Teori .....	44
2.5 Kerangka Konsep.....	45
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	46
3.1 Jenis Penelitian .....	46
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	46
3.3 Populasi Penelitian .....	46

3.4 Sampel Penelitian.....	46
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	46
3.6 Cara Kerja .....	47
3.7 Variabel Penelitian.....	48
3.8 Definisi Operasional .....	48
3.9 Alur Penelitian .....	51
3.10 Analisis Data dan Uji Statistik.....	52
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	52
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>53</b>
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
4.2 Perbedaan Nilai RNL dan PC Pasien Hidup dan Meninggal.....	54
4.3 Performa Diagnostik RNL dan PC Deteksi Mortalitas 30 Hari .....	55
4.4 RNL dan PC Sebagai Prediktor Mortalitas 30 Hari Stroke Hemoragik .....	55
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>57</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>68</b>
6.1 Kesimpulan.....	68
6.2 Saran .....	68
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>69</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Penyebab Non-Trauma Paling Sering pada PIS .....	13
Tabel 2. Kriteria Boston .....	15
Tabel 3. ICH Score .....	25
Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian .....	55
Tabel 5. Nilai rata-rata RNL dan PC.....	56
Tabel 6. Sensitivitas dan spesifitas NLR dan PC untuk prediksi mortalitas.....	57

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Sitokin Pro dan Anti Inflamasi .....	20
Gambar 2. Mekanisme Lisat Eritrosit dan Trombin .....	22
Gambar 3. Fase Paling Awal ICH .....	23
Gambar 4. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway .....	24
Gambar 5. Kerangka Teori .....	30
Gambar 6. Kerangka Konsep .....	31
Gambar 7. Alur Penelitian .....	36
Gambar 8. Perbedaan RNL dan PC pasien hidup dan meninggal.....	55
Gambar 9. Analisis kurva ROC untuk RNL dan PC. ....	56

## DAFTAR SINGKATAN

- AVM : *Arteriovenous malformation*
- BBB : *Blood brain barrier*
- CAA : *Cerebral angiopathy amiloid*
- CM : *Cavernous malformation*
- CSF : *Cerebrospinal fluid*
- CT : *Computed tomography*
- CVT : *Cerebral vena thrombosis*
- DNA : *Deoxyribonucleic acid*
- DVA : *Developmental venous anomalies*
- END : *Early neurological deterioration*
- EVT : Endovaskular terapi
- GCS : *Glasgow Coma Scale*
- ICH : *Intracranial hemorrhage*
- IL : Interleukin
- IVH : *Intraventricular hemorrhage*
- IVM : *Intraventricular malformation*
- HO1 : *Heme oksigenase-1*
- HT : *Hemorrhagic transformation*
- KTP : Kartu tanda penduduk
- MMP : Matriks metalloproteinase
- MPV : Mean Platelet Volume

mRS : *modified Rankin Scale*

NIK : *NF- $\kappa$ B induced kinase*

PAR : *Protease activated receptor*

PC : *Platelet count*

PIS : *Perdarahan Intracerebral*

PVI : *Platelet Volume Indeks*

RBC : *Red Blood Cell*

RNL : *Rasio Neutrofil Limfosit*

ROS : *Reaction Oxidative Species*

SIM : *Surat Izin Mengemudi*

SOD : *Superoksida dismutase*

TGF-  $\beta$ : *Transforming growth factor*

TLR-4 : *Toll like receptor-4*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

ROC : *Receiver-Operating-Characteristic*

AUC : *Area Under the Curve*

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke adalah sindrom klinis berupa defisit neurologis fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, akibat penyakit pembuluh darah otak (*American Heart Association/American Stroke Association, 2013*). Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan mortalitas dan disabilitas yang tinggi. Stroke menyebabkan 7,8 juta kematian di seluruh dunia tiap tahun, mencakup 13% dari seluruh penyebab kematian. Berdasarkan *Global Burden of Disease*, di negara berkembang mortalitas stroke menempati urutan kedua setelah penyakit jantung, dan hampir sama dengan kematian akibat seluruh jenis kanker (Mohr et al., 2011; Ropper et al., 2019). Di Indonesia stroke memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, menempati urutan pertama penyebab kematian pada penduduk diatas 5 tahun, atau 15,5% dari seluruh kematian (Kusuma and Venketatsubramanian, 2009).

Stroke hemoragik merupakan salah satu subtype stroke, suatu kondisi yang menyebabkan kerusakan dimana terbentuk hematoma di dalam parenkim otak dengan atau tanpa perluasan darah ke dalam ventrikel. Stroke hemoragik merupakan 10-15% dari semua stroke (Rajashekar et al., 2020). Morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh

stroke hemoragik cukup tinggi, belum ada pengurangan tingkat kematian strok hemoragik dalam beberapa dekade terakhir (Arifin I. et al., 2014). Dan angka mortalitas 30 hari pasien dengan stroke hemoragik akut telah dilaporkan berkisar antara 25-52% (Diaa et al., 2016). Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti usia pasien, GCS awal, dan volume perdarahan dapat dijadikan sebagai faktor yang dapat memprediksi kematian pasien dengan stroke hemoragik (Rahmani et al., 2018). Status neurologis awal dan volume ICH merupakan prediktor terkuat untuk menentukan luaran klinis stroke hemoragik. Volume perdarahan awal dan edema serebral menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intrakranial yang berpengaruh terhadap efek lanjutan dari stroke hemoragik (Diaa et al., 2016).

Banyak sistem penilaian yang telah diperkenalkan dan dimodifikasi untuk memprediksi luaran klinis pasien dengan stroke hemoragik spontan, diantaranya adalah skor ICH yang dikembangkan untuk memperkirakan mortalitas 30 hari (Diaa et al., 2016). Skor ICH adalah skala penilaian klinis yang terdiri dari faktor-faktor yang terkait dengan skor GCS, usia pasien, dan hasil pemeriksaan *neuroimaging* awal (volume ICH, IVH, lokasi infratentorial/ supratentorial) (Hemphil III et al., 2001). Hemphil et al Menemukan bahwa masing-masing parameter skor ICH merupakan prediktor independen dari luaran klinis stroke hemoragik dan berkorelasi dengan mortalitas 30 hari pasien strok hemoragik akut. Skor ICH dapat dijadikan sebagai alat prediksi mortalitas 30 hari pada pasien strok

hemoragik akut serta memperlihatkan bahwa semakin tinggi skor ICH semakin tinggi tingkat mortalitas sesuai dengan penelitian sebelumnya (Arifin I. et al., 2014). Skor ICH yang ditemukan oleh Hemphil dkk pada tahun 2001, telah banyak digunakan untuk menilai severitas dan luaran klinis pada pasien dengan stroke hemoragik. Namun *The Taiwan Joint Commission on Hospital Accreditation* memvalidasi skor ICH untuk menilai tingkat severitas pasien dengan stroke hemoragik. Hemphill dkk. menyarankan bahwa skor ICH dapat membantu menstratifikasi risiko untuk studi pengobatan stroke hemoragik tetapi tidak sebagai prediktor yang tepat untuk luaran klinis (Hsu H. T. et al., 2022).

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, meningkatkan tekanan intrakranial, menekan jaringan otak sehingga berpotensi mempengaruhi aliran darah, dan menyebabkan herniasi otak. Selanjutnya, herniasi dan edema otak menyebabkan cedera sekunder, yang mungkin terkait dengan mortalitas dan morbiditas ICH (Spronk et al., 2021). Kerusakan otak sekunder dapat terjadi melalui banyak jalur patologis paralel, termasuk: eksitotoksisitas darah, hipermetabolisme, eksitotoksisitas, *spreading depression* dan stres oksidatif dan inflamasi. Mediator inflamasi yang dihasilkan secara lokal sebagai respons terhadap kematian/cedera otak menyebabkan peningkatan kerusakan sel otak yang disebabkan stroke hemoragik (cedera sekunder) dan keterlibatan sel

inflamasi (mikroglia/ makrofag) yang berperan dalam pembuangan/ pembersihan debris seluler dari hematoma. (Aronowski et al., 2011). Proses inflamasi memainkan peran penting dalam cedera otak sekunder setelah terjadinya stroke hemoragik. Neuroinflamasi yang disebabkan oleh cedera otak sekunder berdampak pada luaran klinis stroke hemoragik, dan penanda inflamasi dianggap memiliki peran penting dalam cedera otak sekunder pada pasien stroke hemoragik (Zhang et al., 2019). Diantara Penanda inflamasi yang diduga berperan dalam proses neuroinflamasi stroke hemoragik adalah Rasio neutrophil-limfosit (RNL) dan Platelet count (PC). RNL dan PC merupakan pemeriksaan yang tersedia secara luas dan mudah didapat.

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah penanda penting dari respon inflamasi dan banyak tersedia di pusat pelayanan kesehatan. Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa RNL dikaitkan dengan volume ICH, ekspansi hematoma, dan mortalitas jangka pendek, dan penelitian lain telah mencoba mencari hubungan antara RNL dan luaran klinis fungsional pada pasien ICH. Secara teoritis, RNL dapat menjadi penghubung antara peradangan sistemik dan intraserebral dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami luaran klinis yang buruk. RNL adalah cerminan dari stres fisiologis dan sebagai penanda interaksi antara jalur imunitas yang berbeda. Sistem imun dan saraf berperan dalam mempertahankan homeostasis dalam kondisi fisiologis normal. Stroke hemoragik akut dapat mengganggu keseimbangan

ini dan menyebabkan aktivasi awal sel inflamasi perifer dan cedera otak sekunder. Aktivasi sel inflamasi perifer ini awalnya adaptif, namun segera menjadi maladaptif dan berpotensi menyebabkan perluasan lesi dan memperburuk kondisi neurologis sehingga menyebabkan penekanan sistem imun yang diinduksi oleh cedera otak sekunder, yang terkait dengan peningkatan infeksi pasca stroke. Nilai RNL yang tinggi menunjukkan respons inflamasi perifer awal yang parah yang dikaitkan dengan kerusakan otak lebih berat (Radu et al., 2021).

Selain itu disfungsi trombosit juga dapat terjadi pada pasien dengan stroke hemoragik. Trombosit termasuk yang bertanggung jawab atas inflamasi seluler, menyebabkan pembentukan kemokin dan sitokin proinflamasi, dan proses inflamasi. Juga, trombosit memainkan peran penting dalam migrasi sel progenitor dan leukosit ke area kerusakan vaskular, dan dalam sirkulasi anti-inflamasi, proinflamasi, faktor angiogenik dan partikel mikro (Atik et al., 2021). Disfungsi platelet terkait dengan progresifitas dan pembesaran hematoma pada stroke hemoragik spontan. Ada korelasi yang signifikan antara penurunan jumlah trombosit dan perubahan ukuran hematoma pada pasien dengan stroke hemoragik. Dimana pada pasien stroke hemoragik dengan ukuran hematom yang luas mengalami penurunan jumlah trombosit awal yang signifikan dan disfungsi trombosit yang lebih besar. Jumlah trombosit yang rendah dan disfungsi trombosit dapat menjadi faktor dalam perluasan volume perdarahan pada pasien stroke hemoragik. Dalam studi volumetrik menunjukkan adanya

korelasi yang kuat antara volume hematoma dengan risiko mortalitas dalam 30 hari pasca onset stroke hemoragik (Ziai et al., 2003). Platelet count (PC) adalah salah satu parameter utama yang menggambarkan fungsi dan aktivitas platelet, untuk produksi dan penuaan trombosit. PC memainkan peran penting dalam perkembangan dan prognosis stroke iskemik dan hemoragik. Dimana PC yang lebih tinggi meningkatkan risiko stroke iskemik, sedangkan PC yang lebih rendah meningkatkan risiko stroke hemoragik. Penurunan PC yang abnormal menyebabkan gangguan fungsi koagulasi, sehingga mengakibatkan perdarahan otak. Peningkatan fragilitas kapiler dan trombositopenia dapat terjadi bersamaan dengan perdarahan serebral. Platelet count diidentifikasi sebagai prediktor yang baik untuk prediktor mortalitas akibat stroke hemoragik dalam 24 jam setelah onset stroke (Du et al., 2016).

Berbagai penelitian yang dilakukan secara terpisah telah menunjukkan hubungan RNL dan PC dengan mortalitas stroke hemoragik (Du et al., 2016, Radu et al., 2021). Namun belum ada penelitian untuk menilai RNL dan PC sebagai prediktor mortalitas stroke hemoragik yang dilakukan secara bersamaan. Pemeriksaan RNL dan PC tersedia secara luas, mudah dilakukan dan dengan biaya murah. Oleh karena itu, jika kegunaannya untuk menilai prognosis stroke hemoragik jangka pendek dapat ditunjukkan dengan jelas, akan berguna untuk membantu para klinisi dalam praktik sehari-hari. Penelitian ini bertujuan menganalisa pengaruh PC dan RNL sebagai marker prognostik untuk mortalitas stroke hemoragik.

Diharapkan hasil penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme inflamasi pada stroke hemoragik.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

- 1.2.1 Apakah rasio neutrofil-limfosit dan platelet count memiliki hubungan dengan mortalitas 30 hari stroke hemoragik akut?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan nilai rata-rata rasio neutrofil-limfosit dan platelet count pada pasien stroke hemoragik akut yang hidup dan meninggal?
- 1.2.3 Apakah terdapat nilai prediktif rasio-neutrofil-limfosit dan platelet count terhadap mortalitas 30 hari stroke hemoragik akut?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

- 1.3.1 Rasio-neutrofil-limfosit dan platelet count berhubungan dengan mortalitas 30 hari stroke hemoragik akut.
- 1.3.2 Rasio-neutrofil-limfosit dan platelet count memiliki nilai prediktif dalam memprediksi mortalitas 30 hari pasien dengan stroke hemoragik akut.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui nilai prediktif rasio neutrofil-limfosit dan platelet count terhadap mortalitas 30 hari pasien stroke hemoragik akut.

## **1.4.2 Tujuan Khusus**

- 1.4.2.1 Menghitung nilai rata-rata rasio neutrofil-limfosit (RNL) penderita stroke hemoragik akut.
- 1.4.2.2 Menghitung nilai rata-rata platelet count penderita stroke hemoragik akut.
- 1.4.2.3 Menentukan sensitivitas dan spesifitas RNL dan PC dalam memprediksi mortalitas 30 hari stroke hemoragik.
- 1.4.2.4 Menentukan pengaruh RNL sebagai prediktor mortalitas 30 hari stroke hemoragik.
- 1.4.2.5 Menentukan pengaruh PC sebagai prediktor mortalitas 30 hari stroke hemoragik.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai *platelet count* dan rasio neutrofil-limfosit sebagai marker prognostik pada mortalitas stroke hemoragik.
- 1.5.2 Diharapkan dapat membuka wawasan baru tentang pemberian terapi anti inflamasi untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan pada mortalitas stroke hemoragik.
- 1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait rasio neutrofil-limfosit, dan *platelet count* pada stroke hemoragik.

## **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 ICH lobaris (Domingues et al., 2014).

##### **2.1.2. Klasifikasi Stroke Hemoragik**

Stroke hemoragik (ICH) seraca luas diklasifikasikan berdasarkan lokasinya yaitu terdiri dari ICH dalam, lobaris dan infratentorial (melibatkan cerebellum dan/ atau batang otak). Distribusi anatomis dari perdarahan dan perluasannya ke

kompartemen lain (subarachnoid, subdural, intraventrikular) dapat memberikan petunjuk untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari terjadinya perdarahan (Domingues et al., 2014).

### **1. Stroke hemoragik (ICH) dalam**

Penyebab paling sering dari ICH dalam adalah vaskulopati perforata dalam yang sebagian besar terjadi pada arteriol perforata kecil (diameter 50-700  $\mu$ m) yang berasal dari arteri serebral media dan dari arteri basilaris, sehingga lokasi klasik dari perdarahan terjadi di ganglia basalis dan batang otak. ICH dalam mungkin hanya terbatas pada parenkim otak atau dapat meluas ke ventrikel. Perdarahan intraventrikular (IVH) adalah komplikasi yang sering terjadi pada hampir 50% pasien ICH, dan merupakan prediktor hasil yang buruk. Risiko perdarahan pada pasien dengan vaskulopati perforata dalam meningkat pada pasien yang mendapatkan antikoagulan oral dan riwayat konsumsi alkohol berat. Meskipun vaskulopati perforata dalam adalah penyebab yang paling sering, gangguan lain seperti malformasi vaskular intrakranial (IVMs) juga dapat menyebabkan ICH dalam namun lebih jarang terjadi (Domingues et al., 2014).

Hipertensi lebih sering menjadi faktor risiko untuk terjadinya ICH dalam dibandingkan dengan ICH lobaris, terutama pada kelompok usia yang lebih muda. Hipertensi yang berlangsung lama dapat menyebabkan terjadinya degenerasi tunika media,

kerusakan elastisitas lamina, dan fragmentasi otot polos arteri. Hipertensi juga berkaitan dengan lipohyalinosis, nekrosis fibrinoid pada subendotel, mikroaneurisma (aneurisma Charcot-Bouchard), dan dilatasi fokal pada arteriol. Lokasi yang umum terjadinya perdarahan intraserebral akibat hipertensi adalah arteri penetrasi kecil yang berasal dari arteri basilaris atau arteri serebri anterior, media atau posterior. Cabang arteri kecil dengan diameter 50-700  $\mu\text{m}$  sering memiliki lokasi ruptur multipel yang terkait dengan tingkat agregasi trombosit dan fibrin (Unnithan et al., 2020).

## **2. ICH lobaris**

Lobaris ICH dapat terjadi akibat beberapa penyakit yang berbeda. Yang paling umum adalah Angiopati amiloid serebral (CAA). Proses patologis yang ditemukan pada CAA terjadi pada pembuluh darah leptomeningeal dan kortikal berukuran kecil hingga sedang (terutama di daerah oksipital dan temporal), sedangkan pembuluh darah di subkortikal (talamus, ganglia basalis serta batang otak) biasanya tidak ada (Domingues et al., 2014). CAA adalah penyakit pembuluh darah kecil yang umum yang ditandai dengan deposisi protein ( $A\beta$ ) amiloid terutama di media dan adventitia leptomeningeal dan pembuluh darah kortikal. ICH lobar terkait CAA telah diidentifikasi sebagai bentuk paling umum kedua dari ICH spontan setelah angiopati hipertensi (Wu et al., 2021). Pengendapan peptida amiloid- $\beta$  dapat terjadi pada kapiler,

arteriol, dan arteri di korteks serebral, leptomeninges, dan serebelum. Hal ini menyebabkan ICH pada orang lanjut usia, umumnya terkait dengan variasi gen penyandi apolipoprotein E, dan pada pasien yang lebih muda, CAA biasanya terkait dengan mutasi pada gen yang mengkode protein prekursor amiloid. Insiden CAA meningkat seiring bertambahnya usia sekitar 50% pada pasien yang berusia lebih dari 70 tahun, dan dapat menyebabkan risiko perdarahan berulang (Unnithan et al., 2020).

Angiopati amiloid serebral ditandai dengan deposit fibril A $\beta$  ke dalam dinding pembuluh darah, terutama pada bifurkasio vaskular dan distal bifurkasio yang menyebabkan degenerasi arteri leptomeningeal dan kortikal. Protein beta amiloid disimpan pada bagian abluminal tunika media dan adventisia dari pembuluh darah pada sel otot polos. Seiring dengan perkembangan penyakit, semua bagian dinding pembuluh darah akan terpengaruh, menyebabkan penebalan tunika intima obliteratif (*onion skin appearance*), fibrinoid nekrosis, degenerasi hialinoid tunika media, dan pembentukan tunika media baru yang dapat menyebabkan pembentukan pembuluh darah dalam pembuluh darah atau yang disebut *double-barrel appearance*. Pembentukan aneurisma dan mikrohemoragik di dalam dinding pembuluh darah juga dapat terjadi yang dikaitkan dengan nekrosis fibrinoid, serta *double-barrel appearance*. Perdarahan spontan terjadi akibat degenarasi dinding

pembuluh darah karena pengendapan protein A $\beta$ . Eksperimen in vitro dan in vivo pada model hewan menunjukkan bahwa deposisi Ab menyebabkan degenerasi otot polos sel pada tunika media dan menciptakan antikoagulatif *microenvironment* dengan meniru inhibitor kaskade koagulasi atau dengan menginduksi dan aktivasi proteinase jaringan, misalnya, MMP-2 dan MMP-9 yang dapat menyebabkan kerapuhan pembuluh darah otak (Mehndiratta et al., 2012).

Malformasi vaskular intrakranial, tumor otak, trombosis vena serebral (CVT), transformasi hemoragik (HT), vaskulopati lain dan penyakit sistemik juga dapat menyebabkan ICH lobaris (Domingues et al., 2014).

### **3. ICH Infratentorial**

Perdarahan intraserebral infratentorial (ICH) memiliki luaran klinis yang buruk, dan biasanya dapat ditemukan perdarahan pada batang otak dan serebelum. Lokasi ICH infratentorial merupakan penentu penting dari tingkat keparahan dan luaran klinis pasien stroke hemoragik. Perdarahan serebular memiliki gejala yang lebih ringan dan hasil fungsional yang lebih baik dibandingkan dengan perdarahan batang otak (Patel et al., 2020).

Perdarahan serebular spontan menyumbang 5-10% dari keseluruhan perdarahan serebral, dengan tingkat kecacatan sekitar 20-75% lebih tinggi dibandingkan dengan perdarahan serebral

secara umum. Hal ini terutama dapat dikaitkan dengan hidrosefalus obstruktif, yang disebabkan oleh kompresi batang otak dan perdarahan pada sistem ventrikel. Secara klinis, pasien dengan perdarahan serebelum cenderung disertai dengan cedera batang otak yang parah disertai dengan gagal napas dan herniasi (Wang et al., 2019). Fossa posterior adalah ruang kecil di tengkorak yang berisi batang otak dan serebelum. Jika massa seperti perdarahan tumbuh di wilayah ini, terutama batang otak dan ventrikel ke-4, dapat menyebabkan blokade aliran normal CSF yang menyebabkan terjadinya hidrosefalus, peningkatan tekanan intrakranial, dan timbulnya gejala. Perdarahan serebelum dapat terjadi secara spontan, akibat stroke atau sekunder akibat trauma, dan paling sering terjadi pada orang dewasa paruh baya dan lanjut usia. Faktor risiko yang mendasari terjadinya perdarahan seperti hipertensi atau *small vessel disease*. Presentasi klinis tergantung pada ukuran dan lokasi hematoma serta lokasi dan jumlah edema dari struktur terkait di fossa posterior. Etiologi dari perdarahan serebelum adalah vaskulopati hipertensi yang menyebabkan terjadinya ruptur mikroaneurisma. Perdarahan serebelum akibat hipertensi paling sering terjadi pada nukleus dentata dengan perluasan ke area lain dari ruptur mikroaneurisma di sepanjang penetrasi pembuluh darah kecil. Penyebab lain dari perdarahan serebelum termasuk trauma, koagulopati (sirosis, koagulasi

intravaskular diseminata atau trombositopenia) atau gangguan perdarahan (primer dan induksi obat (antikoagulasi, antiplatelet atau obat trombolitik)), stroke iskemik dengan transformasi hemoragik, angiopati amiloid serebral, malformasi vaskular seperti malformasi arteriovenosa (AVM), fistula arteriovenosa dural di tentorium, tumor otak (primer atau metastatik), septik emboli, infeksi sistem saraf pusat (ensefalitis, penyakit moyamoya, vaskulitis (lupus)), obat-obatan simpatomimetik seperti kokain dan amfetamin, aneurisma (sirkulasi posterior) atau perdarahan setelah prosedur bedah (Fischer et al., 2019)

Perdarahan pada batang otak yang dianggap sebagai pusat vital tubuh selalu menjadi masalah klinis yang sulit karena angka kematiannya yang tinggi. Yang paling umum adalah perdarahan pons, dengan insiden 6-7% dan mortalitas hingga 40-50%. Perdarahan batang otak akibat malformasi kavernosa jauh lebih jinak dan memiliki prognosis yang baik (Hao et al., 2019). Perdarahan batang otak adalah jenis stroke hemoragik spontan yang sangat relevan dengan hipertensi kronis yang tidak terkait dengan lesi defenitif atau objektif seperti kavernoma dan malformasi arteriovenosa. Perdarahan batang otak adalah subtipe paling fatal dari perdarahan intraserebral dan selalu memiliki prognosis yang suram. Memiliki karakteristik klinis onset mendadak, evolusi cepat, dan morbiditas dan mortalitas yang tinggi

(Chen et al., 2021). Perdarahan batang otak secara historis dibagi menjadi hematom dan perdarahan. Hematom diidentifikasi sebagai perdarahan sekunder yang berhubungan dengan anomali vaskular, sedangkan perdarahan dipahami sebagai penyebab utama pada pasien yang menderita hipertensi arteri. Perdarahan pontin merupakan jenis perdarahan batang otak yang paling umum. Perdarahan batang otak dibagi menjadi perdarahan subependymal fokal dan perdarahan hipertensif tegmentobasilar difus. Hematom dianggap sebagai perdarahan yang meluas secara lokal yang disebabkan oleh anomali vaskular, seperti malformasi kavernosa (CM), *developmental venous anomalies* (DVA), dan malformasi arteriovenosa (AVM). Hematom yang berhubungan dengan lesi vaskular memiliki ukuran yang terbatas karena adanya efek massa yang dapat menyebabkan destruksi fokal pada jaringan otak, seperti CM atau AVM. Temuan adanya defisit nervus kranialis dan hidrosefalus obstruktif mengarah pada diagnosis hematom batang otak. Perdarahan batang otak berhubungan dengan hipertensi arteri yang berasal dari cabang intraparenkimal midpontin cabang dari arteri basilar. Pada kasus yang jarang, perdarahan batang otak terjadi akibat pecahnya pembuluh darah yang berasal adalah perforator dari pembuluh darah sirkumferensial panjang yang memperdarahi area lateral tegmentum. Infark akibat oklusi arteri basilaris juga dapat memicu perdarahan sekunder pada batang

otak dan disertai dengan prognosis yang sangat buruk (Schwab et al., 2014).

### 2.1.3. Etiologi

Stroke hemoragik dapat disebabkan oleh beberapa faktor penyebab yang saling berkaitan, seperti antikoagulan oral, angiopati amiloid, penyakit sistemik/ lainnya dan hipertensi, namun hingga saat ini belum dapat ditentukan mana kategori yang paling eksklusif sebagai penyebab terjadinya stroke hemoragik. Sehingga perlu dibedakan antara faktor risiko predisposisi, seperti usia yang lebih tua, hipertensi, konsumsi alkohol yang tinggi; dan faktor pencetus, seperti penggunaan antikoagulan oral. Mungkin sulit untuk menetapkan sejauh mana elemen-elemen ini saling berinteraksi, namun bukti histologis tetap menjadi standar emas penegakan diagnosis (Domingues et al., 2014).

Tabel 1. Penyebab Non-Trauma Paling Sering pada PIS (Domingues et al., 2014)

Etiologi	Gambaran Klinis Utama	Temuan Radiologis
Vaskulopati per-forata dalam	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensi merupakan factor risiko utama</li> <li>Paling sering menyebabkan ICH dalam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infark lakunar</li> <li>Hiperintensitas materi putih</li> <li>CMB dalam</li> <li>Infark subkortikal kecil baru-baru ini</li> <li>Atrofi otak</li> </ul>
CAA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usia &gt;55 tahun</li> <li>Menyebabkan ICH Lobar tanpa penyebab lain yang terdeteksi</li> <li>Diklasifikasikan berdasarkan kriteria Boston</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CMB Lobar</li> <li>Siderosis superfisial</li> <li>Hiperintensitas materi putih</li> <li>Mikroinfark kortikal</li> <li>Pelebaran ruang perivaskular</li> </ul>
AVM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riwayat kejang dan defisit neurologis fokal</li> <li>DSA menjadi standar emas untuk diagnosis dan tatalaksana lanjut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CT angiografi dan MRI dengan dynamic sequences (4D-MRI) adalah alat diag-nostik utama</li> </ul>

CCM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat epilepsi sebelumnya mungkin ada</li> <li>• Diagnosis ditegakkan dengan MRI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCM serebral tunggal atau multipel</li> <li>• Kadang disertai kalsifikasi</li> </ul>
Dural Arterio-venous fistula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat tinnitus berdenyut</li> <li>• Seringkali pada lesi didapat (trombotik, traumatik atau neoplastik, oklusi sinus mayor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasokan arteri meninges mengalir ke sinus atau vena meninges</li> <li>• Lokasi ICH biasanya supertensial dan dapat dikaitkan dengan SAH/SDH</li> </ul>
Transformasi hemoragik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terjadi pada 15% pasien dengan infark serebral.</li> <li>• Faktor risiko : penggunaan dini/dosis antitrombotik yang terlalu besar, stroke kardioembolik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi hemoragik non-homogen</li> <li>• Pendarahan didalam area infark yang besar pada MRI</li> <li>• Lokasi terbatas pada satu wilayah arteri</li> </ul>
CVT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berhubungan dengan kondisi seperti gangguan protrombotik, kanker, penyakit hematologis, vaskulitis dan gangguan inflamasi sistemik lainnya, kehamilan dan nifas, infeksi, serta beberapa penyebab lokal seperti tumor otak, AVM, trauma kepala, Infeksi SSP, dan infeksi pada telinga, sinus, mulut, wajah atau leher</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan biasanya didahului oleh tanda dan gejala neurologis lainnya</li> <li>• Perdarahan multipel</li> <li>• CT atau MR venografi efisien untuk menunjukkan sinus/vena kortikal yang mengalami trombosis, tetapi MRI lebih disukai karena adanya artefak tulang pada CT Scan</li> </ul>
RCVS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebih sering pada wanita</li> <li>• Thunderclap headache</li> <li>• Didiagnosis banding dengan perdarahan subarachnoid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiografi menunjukkan area konstriksi dan dilatasi arteri (reversibel spontan dalam 3 bulan)</li> </ul>
Vaskulitis siste-mik atau primer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adanya gambaran laboratorium atau radiologi yang menunjukkan vasculitis</li> <li>• Peningkatan jumlah sel CSF</li> <li>• Diagnosis pasti memerlukan hasil neuropatologis berupa vaskulitis serebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi materi putih multifokal</li> <li>• Oklusi segmental multifokal angiografik, pembentukan pembuluh darah kolateral, dan prolonged sirkulasi</li> </ul>
Endokarditis infeksi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demam dan perubahan jumlah leukosit</li> <li>• Adanya bukti emboli sistemik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adanya lesi iskemik</li> <li>• CMB multipel</li> <li>• Bukti angiografik menunjukkan aneurisma mikotik</li> </ul>
Tumor otak dan metastasis otak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat tumor dan/atau bukti radiologis dari metastasis otak sebelumnya</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis definitif memerlukan konfirmasi histologis yang menunjukkan adanya tumor otak yang berhubungan dengan ICH</li> <li>• CT kontras atau MRI menunjukkan adanya tumor</li> </ul>

AVM = arteriovenous malformation; CAA = cerebral amyloid angiopathy; CSF = cerebrospinal fluid; CCM = cerebral cavernous malformations; CMB = cerebral microbleeds; CNS = central nervous system; CT = computed tomography; CVT = cerebral venous thrombosis; DSA = digital subtraction angiography; ICH = intracerebral haemorrhage; MRI = magnetic resonance imaging; RCVS = reversible cerebral vasoconstriction syndrome; SAH = subarachnoid haemorrhage; SDH = subdural haematoma.

## **1. Vaskulopati Perforata Dalam**

Vaskulopati perforata dalam menyumbang hampir 50% dari kejadian ICH di seluruh dunia. Hipertensi arterial kronis adalah faktor risiko paling sering yang terkait dengan vaskulopati perforata dalam. Terjadi hiperplasia reaktif dinding pembuluh darah diikuti oleh perubahan degeneratif secara mikroskopis disertai dengan deposisi kolagen, yang mengarah pada penurunan reaktivitas vaskular dan peningkatan kerapuhan dinding pembuluh dari pembuluh darah kecil hingga sedang. Vaskulopati perforata dalam biasanya terjadi pada arteri lentikulostriata yang berasal dari arteri serebri media dan arteri perforata yang muncul dari arteri basilar, ini yang menjelaskan lokasi klasik ICH dalam pada ganglia basalis dan batang otak. Plak arteriosklerosis dapat mempengaruhi arteri perforata sehingga dalam beberapa kondisi dapat menyebabkan infark lakunar dan juga ICH dalam (Domingues et al., 2014).

## **2. Angiopati Amiloid Serebral**

ICH yang terkait CAA biasanya terjadi pada daerah kortikal-subkortikal (lobaris), lebih jarang pada serebelum dan struktur dalam atau batang otak, sesuai dengan distribusi mikroangiopati yang mendasarinya. Perdarahan yang berhubungan dengan CAA disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah yang mengandung amiloid, disebabkan pengendapan protein amiloid pada tunika media dan adventisia dari arteri serebral berukuran kecil hingga

sedang, sehingga timbul manifestasi hemoragik yang bervariasi mulai dari perdarahan mikroserebral hingga gejala ICH. Gambaran neuropatologis lainnya terkait dengan CAA, seperti mikroinfark kortikal dan hiperintensitas pada materi putih mencerminkan penurunan perfusi arteri yang terkena CAA. ICH terkait CAA terjadi setidaknya 5-20% dari semua ICH spontan (Domingues et al., 2014).

ICH biasanya terjadi pada perbatasan materi abu-abu dan putih dari hemisfer serebri, dan sering digambarkan sebagai perdarahan lobaris. Predileksi CAA pada lobus oksipital disebabkan tortuositas yang lebih besar dari arteri kecil oksipital yang dapat merusak drainase perivaskular. ICH yang terkait CAA terjadi sekitar 5-20% dari semua ICH spontan. Faktor usia merupakan faktor risiko terkuat yang diketahui dapat menyebabkan terjadinya CAA. Polimorfisme apolipoprotein E 4 dan E 2 keduanya terkait dengan peningkatan risiko ICH terkait CAA. CAA juga dikaitkan dengan kerusakan iskemik, seperti mikroinfark kortikal-subkortikal, dan hiperintensitas *white matter*. Lesi iskemik ini mungkin diakibatkan oleh penurunan perfusi oleh arteri yang terkena CAA (Domingues et al., 2014, Rossi et al., 2014).

Tabel 2. Kriteria Boston untuk Mendiagnosis CAA pada Seorang Pasien yang Menderita PIS Lobaris (Domingues et al., 2014).

	<b>Classic Boston criteria</b>	<b>Modified Boston criteria</b>	<b>Komentar</b>
Definite CAA	<p>Pemeriksaan post-mortem lengkap menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan lobaris, kortikal, atau kortiko-subkortikal</li> <li>• CAA berat dengan vaskulopati</li> <li>• Tidak adanya lesi diagnostik lain*</li> </ul>	Tidak ada modifikasi	<p>Istilah 'perdarahan' merujuk kepada validasi pato-logis dari ICH lobar. Namun, beberapa penulis menyarankan bahwa beberapa CMB di daerah kortikal atau kortiko-subkortikal, tanpa ICH lobar, dapat dianggap sebagai kemungkinan CAA.</p>
Probable CAA berdasarkan hasil patologi	<p>Data klinis dan jaringan pato-logis (evakuasi hematoma atau biopsi kortikal) menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan lobaris, kortikal, atau kortiko-subkortikal</li> <li>• Beberapa derajat CAA dalam specimen</li> <li>• Tidak adanya lesi diagnostik lain*</li> </ul>	Tidak ada modifikasi	
Probable CAA	<p>Data klinis dan MRI atau CT menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan multipel terbatas pada daerah lobar, kortikal atau kortiko-subkortikal (termasuk perdarahan serebelum)</li> <li>• Usia 55 tahun</li> <li>• Tidak adanya penyebab lain dari perdarahan*</li> </ul>	<p>Data klinis dan MRI atau CT menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan multipel terbatas ke lobar, kortikal atau kortiko-subkortikal daerah (termasuk perdarahan serebelar) atau</li> <li>• Perdarahan lobar tunggal, kortikal atau kortiko-subkortikal dan siderosis suparsial fokal atau disseminata.</li> <li>• Usia 55 tahun</li> <li>• Tidak adanya penyebab lain dari perdarahan atau siderosis superfisial*</li> </ul>	
Possible CAA	<p>Data klinis dan MRI atau CT menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan lobar tunggal, kortikal atau kortiko-subkortikal</li> <li>• Usia 55 tahun</li> <li>• Tidak adanya penyebab lain dari perdarahan*</li> </ul>	<p>Data klinis dan MRI atau CT menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan lobar tunggal, kortikal atau kortiko-subkortikal atau siderosis superfisial fokal atau disseminata</li> </ul>	

- 
- Usia 55 tahun
  - Tidak adanya penyebab lain dari perdarahan atau siderosis superfisial\*

CAA = cerebral amyloid angiopathy; CT = computed tomography; ICH = intracerebral hemorrhage; MRI = magnetic resonance imaging.

### 3. Malformasi Arteriovenosa (AVM)

AVM adalah jalinan arteri dan vena yang berdilatasi yang membentuk komunikasi abnormal antara sistem arteri dan vena. Suplai darah yang berasal dari arteri terkumpul di dalam nidus dan kemudian mengalir ke dalam vena. AVM merupakan suatu kelainan perkembangan embrionik pembuluh darah, yang terbentuk di dalam parenkim otak. Pada angiografi, AVM dikenali sebagai *feeding* arteri besar yang kemudian menjadi suatu nidus sentral dari pembuluh darah dengan aliran darah yang cepat ke vena yang membesar dan berliku-liku (Domingues et al., 2014, Spiegler et al., 2018). Malformasi arteriovenosa terdiri dari nidus vaskular sentral yang terdiri dari gabungan arteri dan vena. Tanpa adanya keterlibatan *bed* kapiler, dan *feeding* arteri mengalir langsung ke vena melalui satu atau beberapa fistula. Arteri ini tidak memiliki lapisan otot yang normal dan vena tampak melebar karena aliran darah arteri berkecepatan tinggi yang masuk melalui fistula. Pembuluh darah abnormal memiliki kecenderungan untuk mengalami perdarahan sehingga menyebabkan terjadinya perdarahan di ruang subarachnoid, ruang intraventrikular, atau di parenkim otak. AVM juga dapat menimbulkan efek massa atau

hipertensi vena. *Steal Phenomenon* dapat terjadi pada AVM yang terkait dengan deprivasi parenkim otak normal dari nutrisi dan oksigen, karena aliran darah dari *bed* kapiler normal ke saluran arteriovenosa yang abnormal (Bokhari et al., 2021).

Sebagian AVM ditemukan pada saat terjadinya ICH. Stroke hemoragik yang disebabkan AVM, jenis kelamin perempuan dan penambahan usia merupakan risiko utama terjadinya ICH berulang. Lokasi AVM pada hemisfer dalam atau drainase vena dalam juga dianggap sebagai penanda risiko perdarahan (Domingues et al., 2014, Spiegler et al., 2018).

#### **4. Malformasi Kavernosa Serebral (CCM)**

CCM adalah malformasi vaskular yang tersembunyi, terdiri dari pembuluh darah yang tidak memiliki jaringan otot dan jaringan elastis yang dilapisi oleh sel-sel endotel tanpa melibatkan jaringan otak. CCM terdiri dari kompartemen endotel yang membesar dan berisi darah di dalam pembuluh darah kapiler vena dari sistem saraf pusat. CCM dapat tunggal atau multipel dan kadang-kadang mengalami kalsifikasi, yang menyebabkan disfungsi sawar darah-otak dan kebocoran darah karena dinding pembuluh darah tidak rapat dan melekat pada sel-sel endotel yang melapisi. Selain itu juga terjadi pengurangan jumlah perisit dan sel otot polos pembuluh darah, dan penurunan aliran darah. CCM dapat menyebabkan risiko terjadinya ICH sekitar 6%. ICH yang disebabkan CCM terjadi

pada usia yang lebih muda dan cenderung kurang menyebabkan kelumpuhan dibandingkan dengan AVM serebral lainnya. CCM cenderung menyebabkan ICH kecil sehingga tingkat keparahannya lebih ringan. ICH yang terkait CCM jarang meluas ke kompartemen lain seperti subarachnoid, subdural, atau intraventrikular (Domingues et al., 2014, Spiegler et al., 2018).

## **5. Transformasi Hemoragik**

Transformasi hemoragik (HT) adalah komplikasi umum pada pasien dengan stroke iskemik akut. Dimana terjadi ekstrasvasi darah perifer melintasi sawar darah otak (BBB), yang mengalami gangguan setelah terjadi stroke iskemik. Transformasi hemoragik sering diperburuk oleh terapi reperfusi dengan menggunakan alteplase atau terapi endovaskular (EVT). Ini terjadi ketika sawar darah-otak (BBB) mengalami gangguan sehingga memungkinkan terjadinya ekstrasvasi darah perifer dalam jaringan otak. Inflamasi dan sistem kekebalan tubuh berkontribusi dalam menyebabkan gangguan BBB dan HT dan terkait dengan banyak faktor risiko HT. Pada stroke akut, neutrofil dan monosit teraktivasi menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan matriks metaloproteinase (MMP-9, MMP-2) yang berkontribusi terhadap gangguan BBB dan HT. Mikroglia, astrosit, dan sel endotel juga berkontribusi terhadap gangguan BBB dan HT melalui produksi MMP, protease, remodeling vaskular, dan inflamasi saraf. Transformasi Hemoragik

dapat dibedakan dari ICH spontan dengan tidak adanya homogenitas lesi hemoragik yang terletak di dalam area infark dengan lokasi tipikal yang terbatas pada satu wilayah arteri. Mencegah terjadinya HT penting karena dapat memperburuk luaran klinis stroke dan meningkatkan kematian. Faktor yang terkait dengan peningkatan risiko HT termasuk keparahan stroke, terapi reperfusi (trombolisis dan trombektomi), hipertensi, hiperglikemia, dan usia (Spronk et al., 2021, Domingues et al., 2014, Spiegler et al., 2018).

## **6. Trombosis Vena Serebral**

Trombosis vena serebral (CVT) adalah jenis penyakit serebrovaskular langka yang terjadi sekitar 0,5% dari semua kasus stroke. Gejala dan tanda yang paling umum dari CVT adalah nyeri kepala, kejang, defisit neurologis fokal, penurunan kesadaran, dan edema papil, yang dapat muncul secara terpisah atau bersamaan dengan gejala lain. Pada sekitar 39% kasus, CVT dikaitkan dengan ICH. Perdarahan merupakan gejala sekunder akibat pembengkakan yang disebabkan oleh obstruksi vena kortikal. Biasanya, perdarahan didahului oleh fase iskemik, yang ditandai dengan gejala fokal, sakit kepala, kejang, atau ensefalopati global, sedangkan perdarahan intraserebral lebih sering fase lanjutan dari penyakit (Spronk et al., 2021).

CVT terjadi akibat trombosis vena serebral dan trombosis sinus dura mayor yang dapat menyebabkan hipertensi intrakranial karena kongesti vena yang progresif dan persisten. Kedua proses ini dapat terjadi secara bersamaan. Trombosis vena serebral menyebabkan kerusakan saraf iskemik, infark vena, dan perdarahan petekie yang kemudian berkembang menjadi hematoma yang besar dan mengakibatkan edema serebral. Cairan serebrospinal yang dihasilkan dari sel ependimal di pleksus koroideus dan bersirkulasi dari ventrikel ke ruang subarachnoid, vili arachnoid dan seterusnya mengalir ke sinus sagitalis superior. Akibatnya, terjadi gangguan penyerapan cairan serebrospinal yang mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial (Pongmoragot et al., 2012). CVT harus dicurigai terutama ketika terjadi perdarahan di lokasi lobaris, adanya tanda dan gejala (nyeri kepala, gejala visual, defisit neurologis dan kejang) serta perdarahan multipel (terutama di daerah parasagital atau temporal) (Spronk et al., 2021).

#### **2.1.4. Patofisiologi**

Sebagian besar ICH 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 ICH. 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).

#### **2.1.4.1. Proses Inflamasi**

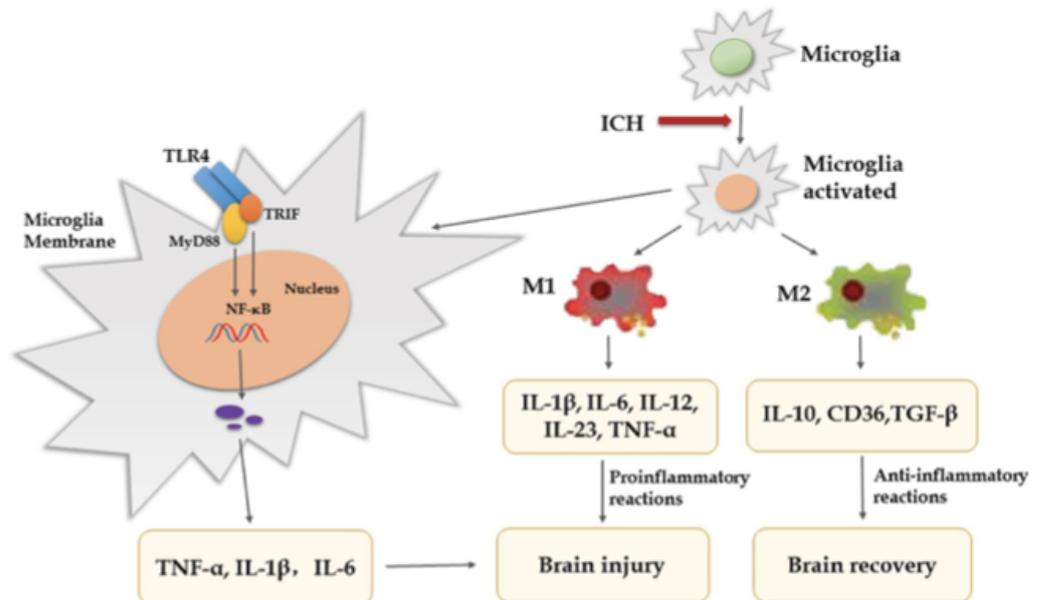
Cedera seperti edema serebral, memainkan peran penting dalam penurunan fungsi neurologis pasien ICH. Hal ini dipicu oleh adanya darah intraparenkim, yang mengaktifkan jalur sitotoksik, eksitotoksik, oksidatif, dan inflamasi. Ada respon inflamasi segera setelah adanya komponen darah terdeteksi dalam parenkim,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

Mekanisme inflamasi terkait dengan cedera otak yang diinduksi ICH, aktivasi mikroglia/ makrofag, dan polarisasi. Dalam kondisi fisiologis, mikroglia/ makrofag bertugas memonitoring sekeliling *microenvironment* dan menjaga stabilitas neuron, sawar darah otak (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 ICH, mikroglia teraktivasi dan menghasilkan faktor proinflamasi. Mikroglia/ makrofag terdiri dari dua jenis sel yaitu fenotipe M1 dan fenotipe M2.

Pada fase awal ICH 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 ICH.

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 mikroglial 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 ICH (Shao Z et al., 2016).

#### 2.1.4.2. Stres Oksidatif

Stres oksidatif merupakan salah satu faktor yang berkontribusi pada cedera otak sekunder setelah ICH. Di mana terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan, terutama *reactive oxygen species* (ROS) yang terlibat dalam berbagai tahapan penting dari respon tubuh saat terjadi ICH. 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

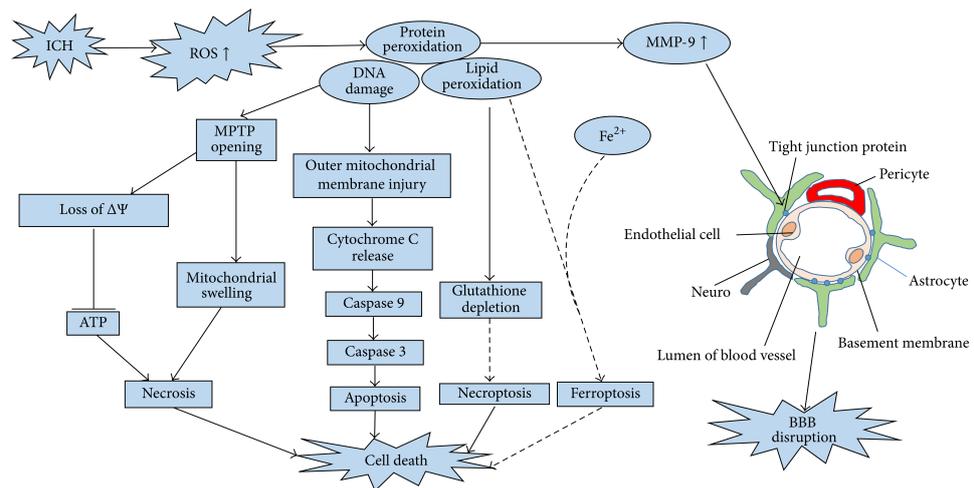
terjadi akibat ICH dapat menghasilkan radikal bebas dalam jumlah besar, yang dapat menyebabkan cedera otak.

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 receptor-related 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 stres 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 perdarahan intraserebral. Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat meningkatkan masuknya

Ca<sup>2+</sup> , yang memediasi peningkatan berlebihan Ca<sup>2+</sup> sitosol dan akibatnya Ca<sup>2+</sup> masuk kedalam 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<sup>2+</sup> dan Na<sup>+</sup> , yang menyebabkan penumpukan Ca<sup>2+</sup> didalam mitokondria. Penumpukan Ca<sup>2+</sup> didalam 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 (ICH). Selain itu, granulosit juga dapat menjadi sumber ROS setelah ICH. 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 ICH. 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 ICH. ROS juga dapat meningkatkan ekspresi MMP-9, menurunkan tight junction proteins dan protein laminar basal, yang menyebabkan gangguan BBB (Qu J et al., 2016).

#### **2.1.4.3. Sitotoksitas Lisat Eritrosit**

Pelepasan hemoglobin dan besi dari hematoma merupakan kontributor utama cedera otak yang disebabkan oleh ICH. Setelah terjadi ICH, 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 ICH, yang dapat memperburuk cedera otak dengan menyebabkan aktivasi mikroglial dan deposisi besi. Sekresi HO-1 yang diinduksi oleh hemin dalam sel perivaskular sebelum ICH 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.

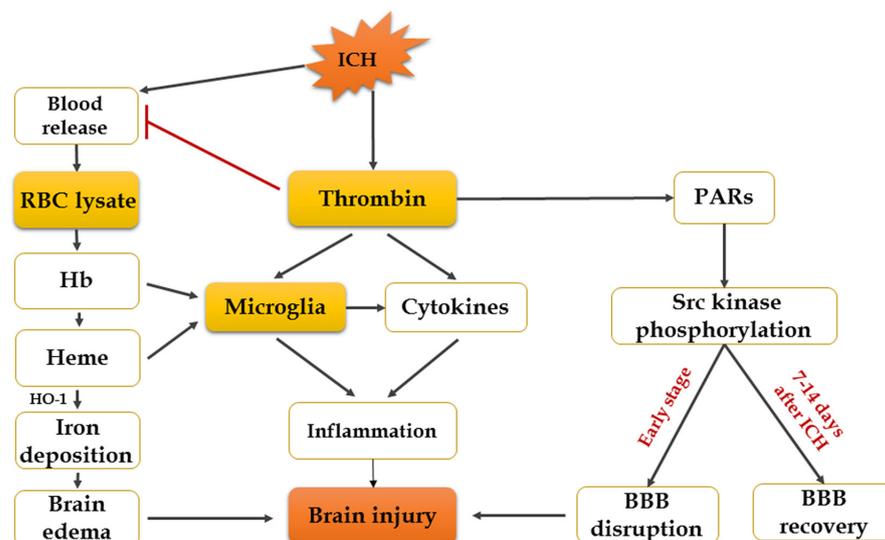
#### **2.1.4.4. Neurotoksisitas Trombin**

Trombin adalah komponen penting dalam kaskade pembekuan, dan diproduksi di otak segera setelah terjadinya ICH. Namun, trombin juga dapat berperan dalam cedera yang diinduksi ICH. 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 ICH.

PAR-1 terlibat dalam respons inflamasi dan berperan sebagai mediator pro-inflamasi. Aktivasi berlebihan PAR-1 menyebabkan kematian neuron dan terkait dengan cedera otak pada berbagai penyakit neurodegeneratif termasuk ICH. ICH 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.** Neurotoksisitas thrombin dan Sitotoksitas lisat eritrosit pada stroke hemoragik yang menyebabkan cedera pada jaringan otak (Shao Z et al., 2016).

### **2.1.5. Edema Serebri**

Beberapa jam pertama setelah onset ICH, terjadi cedera otak primer yang disebabkan oleh penekanan dan destruksi jaringan disekitar area terbentuknya hematoma. Hematoma menyebabkan terjadinya peningkatan TIK, bahkan dapat menyebabkan herniasi otak. Inflamasi, aktivasi trombin, dan lisis eritrosit yang disebabkan oleh cedera otak primer dapat meningkatkan pembentukan edema serebri, yang dikaitkan dengan luaran klinis buruk, dan dapat menyebabkan cedera otak yang lebih berat dan menetap. Edema serebri merupakan fenomena patologis dimana volume air dan jaringan otak meningkat. Edema serebri dapat dibagi menjadi edema perihematoma (PHE) dan edema intrahematoma. Mekanisme terbentuknya edema serebri sangat rumit, faktor vasogenik, pembentukan trombin, lisis eritrosit dan toksisitas hemoglobin telah terbukti berhubungan dengan pertumbuhan edema serebri (Zheng et al., 2016).

#### **2.1.5.1 Mekanisme Pembentukan Edema Serebri**

Secara progresif pembentukan edema serebri meningkat dalam 24 jam pertama dan meningkat dengan cepat 3 hari setelah onset, hingga mencapai puncak awalnya pada hari ke-4 atau ke-5 dan tetap meningkat secara perlahan sampai hari ke-9-14 dan kemudian menurun. Perkembangan PHE merupakan respons terhadap retraksi bekuan darah dan perubahan tekanan hidrostatik,

efek massa, pembentukan trombin, lisis eritrosit, toksisitas Hb, aktivasi komplemen, kebocoran protein plasma dan gangguan sawar darah-otak (BBB). Inflamasi, aktivasi trombin dan produk lisis eritrosit berkontribusi menyebabkan gangguan BBB yang mengakibatkan pembentukan edema yang terjadi dalam 3 fase: (1) retraksi bekuan darah dapat mendorong serum masuk ke ruang perihematoma dan membentuk edema vasogenik (1 jam setelah onset), (2) inflamasi dan aktivasi trombin terkait dengan edema sitotoksik melalui kaskade pembekuan darah (puncak 1-2 hari), dan (3) lisis eritrosit dan toksisitas Hb terkait cedera (pembentukan edema tertunda sekitar hari ke-3). Peningkatan tekanan onkotik ruang perihematoma akibat infiltrasi komponen darah dari hematoma dan gangguan BBB akibat inflamasi, kaskade trombin, dan produk lisis eritrosit dapat memperburuk edema vasogenik. Stres oksidatif yang disebabkan oleh edema vasogenik, dan pelepasan zat sitotoksik dapat menyebabkan pembentukan edema sitotoksik. Sementara edema intrahematoma disebabkan terutama oleh tension hematoma. Tension hematoma berhubungan dengan pembentukan jaringan granulasi seperti kapsul selama absorpsi hematoma. Jaringan granulasi seperti kapsul dapat membatasi penyerapan cairan hematoma dan zat sitotoksik. Selanjutnya, tekanan onkotik di dalam hematoma akan meningkat dan infiltrasi air dan plasma perihematoma akan meningkatkan tekanan di dalam

kapsul secara progresif. Selain itu, darah dapat terjadi kebocoran darah berulang dari pembuluh darah kapiler, yang terkandung didalam jaringan granulasi sehingga mengakibatkan pembesaran hematoma (Zheng et al., 2016).

#### **2.1.5.2. Tatalaksana Edema Serebri pada ICH**

Saat ini tatalaksana untuk ICH terutama berfokus pada cedera otak primer dan pencegahan perdarahan berulang, selain itu fokus juga diarahkan pada terapi suportif primer, termasuk dehidrasi, hemostasis, pemantauan tekanan darah dan tekanan intrakranial, dan sebagainya. Semua terapi ini gagal memberikan hasil yang menjanjikan atau menurunkan mortalitas ICH. Baru-baru ini, dilakukan beberapa percobaan untuk meninjau inflamasi sekunder akibat ICH, yang berkontribusi dalam pembentukan edema serebri dan hasil percobaan ini dapat memberikan pengetahuan baru dalam pemberian terapi untuk ICH. Tatalaksana untuk edema serebri pasca ICH termasuk dengan penghambatan terjadinya inflamasi, aktivasi trombin dan toksisitas yang dimediasi produk degradasi Hb, dehidrasi dan sebagainya. Beberapa studi klinis besar menunjukkan bahwa penurunan TD secara intensif dan terus menerus pada fase akut ICH dapat meningkatkan luaran klinis fungsional dengan menurunkan laju ekspansi hematoma, dan tekanan darah harus dikontrol di bawah 140/90 mm Hg selama 1 jam pertama setelah onset atau dalam 24 jam. Strategi terapi baru

yang berfokus pada beberapa jalur inflamasi tampaknya lebih efektif daripada yang berfokus pada jalur tunggal. Selain terapi baru ini, cara lain yang efektif adalah dengan pembedahan untuk mengevakuasi hematoma, yang akan mengurangi efek massa dan cedera akibat hematoma (Zheng et al., 2016).

#### 1. Terapi dehidrasi tradisional

Dehidrasi sering digunakan untuk menurunkan TIK selama fase akut ICH, dan dehidrasi hipertonik osmoterapi adalah pengobatan yang paling umum. Obat-obatan osmoterapi yang biasa digunakan adalah manitol, gliserin fruktosa dan albumin, furosemide, glukokortikoid, acetazolamide dan sebagainya, dan manitol adalah dehidran yang paling banyak digunakan. Pemilihan dan penggunaan dehidrasi harus berdasarkan tipe edema otak dan evaluasi integritas BBB, karena mekanisme edema otak berbeda satu sama lain. Terapi dehidrasi tidak dianjurkan pada pasien ICH tanpa disertai hipertensi intrakranial. Bila tidak ada gangguan BBB atau tekanan osmotik plasma  $>320$  mOsm, penggunaan manitol dianggap kurang tepat, salin hipertonik saja atau dengan furosemide dapat menjadi pilihan alternatif. Namun, jika ada hipertensi intrakranial terutama herniasi otak atau ICH yang progresif kecuali perdarahan ulang, maka terapi dehidrasi harus digunakan. Jika target dehidrasi setelah penggunaan manitol tidak tercapai, maka kombinasi dengan furosemide atau salin hipertonik

dapat menjadi pengganti untuk menambahkan dosis manitol, karena multipel dosis manitol dapat meningkatkan kandungan air otak pada jaringan edema.

## 2. Obat antiinflamasi

Inflamasi memainkan peran penting dalam edema otak setelah ICH dan dapat menyebabkan edema sitotoksik melalui berbagai cara. Antiinflamasi mungkin bermanfaat pada kasus ICH. Pada tahap awal ICH, inflamasi disebabkan terutama oleh infiltrasi PMN dan aktivasi mikroglia. Deplesi neutrofil dengan menggunakan anti-PMN dapat menurunkan Permeabilitas BBB, ekspresi MMP-9, cedera aksonal perihematoma dan respons astrositik dan mikroglia/makrofag sehingga akan menghasilkan luaran klinis ICH yang lebih baik. Demikian pula dengan inhibitor MMP (GM6001), *ROS scavengers* atau *TNF-alphaR neutralizing antibody* dapat menurunkan neurotoksisitas yang disebabkan oleh PMN, dan kemudian melindungi neuron dari cedera. Selain itu penggunaan imunomodulator juga dapat menghambat proses terbentuknya PHE sehingga memberikan efek perlindungan pada ICH. Fingolimod (FTY720), analog reseptor sfingosin 1-fosfat merupakan obat imunomodulator yang dapat mencegah migrasi limfosit dari organ limfoid primer dan sekunder dan dapat memperbaiki inflamasi pada otak. Fingolimod juga dapat mengurangi edema otak, apoptosis dan atrofi otak.

### 3. Obat antitrombin

Penggunaan inhibitor trombin seperti Hirudin dapat mencegah gangguan BBB yang disebabkan oleh trombin, tetapi juga dapat mempengaruhi fungsi hemostatik pembekuan darah. Pemberian akut inhibitor Src PP2 dapat memblokir jalur trombin, menurunkan hipermetabolisme glukosa dan kematian sel di sekitar hematoma, dan mengurangi edema otak yang terjadi setelah ICH tanpa mempengaruhi koagulasi. N-acetylheparin adalah penghambat aktivasi komplemen yang dapat mengurangi cedera otak yang disebabkan oleh trombin, dan mungkin dapat menjadi agen neuroprotektif untuk ICH.

### 4. Obat anti lisis eritrosit dan toksisitas Hb

Lisis eritrosit menyebabkan pelepasan Hb dan heme; besi merupakan produk dari degradasi heme; kelebihan zat besi di otak dapat menyebabkan cedera otak sekunder. DFX yang merupakan chelator besi, telah terbukti memiliki efek neuroprotektif di banyak percobaan pada hewan. Gu et al. menemukan bahwa DFX dapat mengurangi volume perihematoma, melalui pengkelat besi secara langsung dan juga dengan menghambat kematian sel yang diinduksi stres oksidatif. Dalam percobaan lain menunjukkan bahwa DFX dapat mengurangi edema pada white matter setelah ICH pada anak babi, menurunkan kadar TNF-alpha dan reseptor-interacting protein kinase 1. Percobaan tikus menunjukkan bahwa

DFX dapat menembus BBB dengan cepat dan mengurangi pembesaran ventrikel yang diinduksi ICH, edema otak dan atrofi otak tanpa adanya efek samping. DFX dapat mengurangi *free iron* dalam cairan serebrospinal serta defisit neurologis yang diinduksi ICH dan kematian neuron akut pada percobaan tikus. DFX juga dapat menghambat respon endogen dan meningkatkan regulasi feritin dan AQP4, yang berhubungan dengan luaran klinis buruk dari ICH.

#### 5. Terapi lainnya

Ada banyak target terapi potensial lainnya untuk ICH. Inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase atau statin memiliki efek pleiotropik, dan penggunaan statin yang berkelanjutan setelah ICH dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah dalam waktu 6 bulan dan perbaikan neurologis dini karena fungsi antiinflamasi dan neuroprotektifnya. Pemberian anti-GR-1 dapat mengurangi sel GR-1(+) yang bersirkulasi dan imunoreaktivitas astrosit serta dapat menurunkan jumlah neutrofil otak setelah ICH, sehingga memiliki efek neuroprotektif. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) yang merupakan faktor transkripsi utama untuk respon antioksidan dan dapat menginduksi dan meningkatkan gen sitoprotektif dan antioksidan yang dapat menurunkan cedera jaringan. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) memiliki sifat antioksidan, kofaktor dehidrogenase, dan amine oksidase adalah agen neuroprotektif.

SR49059 yang merupakan antagonis kompetitif reseptor AVP V(1a) terbukti memiliki efek mengurangi edema serebri dan defisit neurobehavioral setelah ICH dengan menurunkan gangguan BBB dan kadar AQP4. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa *granulocyte-colony stimulating factor* dapat menurunkan permeabilitas BBB, apoptosis sel dan edema otak. Erythropoietin dapat melindungi BBB dan mengurangi gangguan BBB dan edema otak pasca ICH.

#### 6. Tindakan operasi

Pada pasien ICH yang mendapat terapi medikamentosa namun kurang optimal, maka perlu dilakukan pembersihan hematoma terutama untuk pasien dengan volume hematoma >30 ml atau lebih, dengan intervensi bedah atau evakuasi trombolitik. Bentuk operasi meliputi kraniotomi, kraniektomi dekompresi, aspirasi stereotaktik atau transkateter, aspirasi laparoskopik dan sebagainya.

### **2.1.6. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Stroke Hemoragik**

#### 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 ICH. 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 ICH, 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 (Al-Mufti F. et al., 2018).

## 2. GCS awal

ICH sering dikaitkan dengan gejala dan tanda peningkatan tekanan intrakranial termasuk penurunan tingkat kesadaran yang dapat berkembang menjadi koma. Lebih dari 20% pasien ICH akan mengalami penurunan skor GCS 2 poin atau lebih antara penilaian awal saat terjadi serangan hingga datang ke UGD. Sekitar 15-23% pasien akan mengalami perburukan GCS dalam beberapa jam pertama setelah masuk rumah sakit. Penurunan GCS di UGD secara independen terkait dengan peningkatan 4,4 kali lipat risiko kematian dalam 1 minggu pertama, peningkatan 1,8 kali lipat risiko mortalitas dalam 30 hari, dan peningkatan 5,9 kali lipat untuk kebutuhan intervensi.

## 3. Tekanan darah sistolik

Hipertensi adalah penyebab paling umum dari ICH primer sekitar 60-70% dari semua kasus. Pada 370 pasien yang memiliki

riwayat hipertensi, didapatkan peningkatan risiko terjadinya ICH. Hipertensi kronis menyebabkan berkurangnya elastisitas arteriol kecil yang terletak lebih dalam dan peningkatan kerentanan mengalami ruptur spontan. Hipertensi yang berkelanjutan pada tahap awal ICH dapat menyebabkan risiko perdarahan yang kontinue, peningkatan volume ICH, dan memperburuk keparahan stroke. Dalam studi Sakamoto et al., peningkatan 10 mm Hg pada tekanan darah sistol yang tidak terkontrol terkait dengan luaran klinis yang buruk. Luaran klinis yang dinilai adalah defisit neurologis dini, perluasan hematoma, dan hasil yang buruk dari skor mRS.

#### 4. Koagulopati

Koagulopati merupakan faktor risiko ICH primer, sekitar 6,6% pasien ICH di AS dari tahun 2005 hingga 2008 mempunyai riwayat penggunaan warfarin. *Novel oral anticoagulants* (NOACs) memiliki risiko ICH yang lebih rendah daripada warfarin. Penyebab lain dari koagulopati termasuk defisiensi atau disfungsi platelet, defisiensi faktor koagulasi bawaan atau didapat, dan gangguan hati. Koagulopati juga dikaitkan dengan luaran klinis buruk ICH, umumnya pada pasien yang menggunakan antagonis vitamin K. Risiko terjadinya ICH dan ekspansi hematoma lebih sering ditemukan pada pasien yang menggunakan warfarin dan NOAC dibandingkan dengan antiplatelet. Hasil penelitian mencatat bahwa volume ICH awal, ekspansi hematoma, mortalitas, dan outcome

fungsional pada 90 hari yang sama setelah terjadinya ICH terkait dengan NOAC dan antagonis vitamin K.

#### 5. Demam

Demam ditemukan pada 30-40% dari semua kasus ICH, yang mungkin meruoakan gejala sekunder dari infeksi atau neurogenik. Demam terkait infeksi adalah yang paling umum, dan bisa disebabkan oleh infeksi yang terjadi bersamaan atau didapat saat pasien berada di rumah sakit. Demam neurogenik adalah demam yang terjadi tanpa agen penyebab yang teridentifikasi. Perdarahan awal dan efek massa yang terkait hematoma, dihipotesiskan dapat menginduksi kematian neuron dan sel yang menyebabkan terjadinya inflamasi yang mengarah pada peningkatan suhu tubuh, atau bisa juga disebabkan oleh adanya lesi di daerah anterior hipotalamus untuk pengaturan suhu tubuh. Demam sering ditemukan pada ICH lobar atau ganglia basalis, dan prevalensi terjadinya demam yang paling tinggi adalah pada kondisi IVH. Ada juga bukti yang mendukung bahwa suhu intrakranial secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan suhu inti pada pasien ICH, yang berkorelasi dengan peningkatan tekanan intrakranial. Demam secara langsung berdampak pada penurunan neurologis, yang dikaitkan dengan ekspansi hematoma dan luaran klinis yang buruk. Rincon et al. menemukan bahwa perubahan kumulatif

kenaikan suhu pada 72 jam dikaitkan dengan peningkatan ekspansi hematoma dan luaran klinis buruk pada 90 hari setelah onset ICH.

#### 6. Hiperglikemia

Hiperglikemia pada pasien ICH dikaitkan dengan luaran klinis yang buruk dalam beberapa penelitian. Kimura et al. melakukan penelitian untuk menguji hubungan glukosa plasma dan risiko kematian dini pada 100 pasien. Kadar glukosa plasma saat masuk secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dalam 14 hari dibandingkan dengan mereka yang bertahan. Kadar glukosa >150 mg/dL merupakan prediktor independen kematian dini. Penelitian Passero et al. pada 764 pasien dengan ICH, menemukan bahwa glukosa plasma yang tinggi dikaitkan dengan insiden yang lebih besar terjadinya infeksi dan komplikasi intraserebral, dan juga berfungsi sebagai prediktor independen mortalitas pada 30 hari dan 3 bulan. Kadar glukosa darah yang tinggi saat masuk berhubungan dengan tingkat keparahan stroke, bukti pendukung bahwa hiperglikemia berhubungan dengan luaran klinis yang buruk pada pasien stroke hemoragik.

#### 7. Rasio Neutrofil / Limfosit

NLR digunakan sebagai penanda inflamasi vaskular, mekanisme yang umumnya dihipotesiskan untuk cedera pada ICH. Dalam beberapa jam setelah serangan awal, neutrofil dikirimkan ke sekitar daerah hematoma dan berkontribusi pada cedera seluler.

Dengan demikian, peningkatan NLR memegang nilai prediktif untuk tingkat keparahan perdarahan dan proses inflamasi yang disebabkan ICH. Beberapa penelitian telah meneliti korelasi antara NLR dan luaran klinis pasien setelah ICH. Sebuah studi pada 177 pasien oleh Lattanzi et al. meneliti nilai prediktif NLR terkait luaran klinis pasien ICH. Jumlah neutrofil absolut di atas batas atas, dan jumlah limfosit absolut di bawah batas bawah, dengan nilai NLR >4,58 secara independen terkait dengan peningkatan 1,7 hingga 2 kali lipat risiko mortalitas dalam 90 hari. Studi lain dari 224 pasien oleh Wang et al. menemukan bahwa nilai NLR >7,35 dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi secara signifikan sebesar 31,6% dibandingkan dengan 4,8% pada pasien dengan nilai NLR <7,35 saat masuk rumah sakit. Leira et al. menemukan pada pasien ICH yang masih hidup, jumlah neutrofil absolut merupakan prediktor independen untuk defisit neurologis dini. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa NLR memegang nilai prediktif untuk luaran klinis pasien karena korelasinya dengan tingkat keparahan inflamasi; namun setiap penelitian menemukan hasil yang berbeda untuk cutoff NLR yang signifikan.

#### 8. Level Serum Fibrinogen

Level serum fibrinogen adalah ukuran pembekuan darah dan juga reaktan fase akut. Sama seperti NLR, level fibrinogen mencerminkan tingkat keparahan peradangan dan kerusakan

jaringan di sekitar hematoma. Kadar serum fibrinogen >523 mg/dL ditemukan secara signifikan berhubungan dengan defisit neurologis dini. Peningkatan kadar fibrinogen absolut ditemukan terkait dengan luaran klinis yang tidak menguntungkan.

#### 9. Lokasi Hematoma

Angka kematian dalam 30 hari pada ICH adalah antara 44-51%, yang bervariasi berdasarkan lokasi dan volume perdarahan. ICH dalam terdiri dari perdarahan yang berasal dari ganglia basalis, talamus, kapsula interna, serebelum, batang otak, atau ventrikel. Akumulasi darah menyebabkan ekspansi hematoma dalam *white matter* otak yang berdekatan dengan sistem ventrikel. ICH lobaris biasanya gejala sekunder dari angiopati amiloid yang berasal dari korteks dan substansia alba subkortikal. Secara keseluruhan, terlepas dari volume perdarahan, ICH serebelar adalah prediktor tertinggi angka kematian 30 hari, mengingat ruang terbatas di fossa posterior dan risiko herniasi yang lebih tinggi.

#### 10. Volume hematom

Untuk setiap lokasi tertentu di otak, volume ICH adalah prediktor terkuat dari risiko kematian dalam 30 hari.

Dalam studi tingkat kematian 30 hari berdasarkan volume ICH, Broderick et al. menemukan bahwa volume ICH <30 cm<sup>3</sup> menunjukkan angka kematian 30 hari sebesar 57% untuk perdarahan serebelar, 23% untuk ICH dalam dan 7% untuk ICH

lobaris. Sedangkan volume ICH antara 30-59 cm<sup>3</sup> menunjukkan 75% untuk perdarahan serebelar, 64% untuk ICH dalam, 60% untuk ICH lobaris, dan 100% untuk perdarahan pons. Volume ICH >60 cm<sup>3</sup> menunjukkan 93% mortalitas untuk ICH dalam dan 71% untuk ICH lobaris. Ketika volume perdarahan meningkat, angka kematian pasien selama 30 hari secara signifikan lebih buruk, menunjukkan nilai prediksi yang kuat dari volume perdarahan pada mortalitas 30 hari ICH.

#### 11. Edema Perihematoma

Perkembangan awal edema perihematoma terjadi 1 jam setelah ICH, dengan puncak 7 hari atau dapat berlangsung selama berminggu-minggu setelah cedera dikaitkan dengan luaran klinis buruk. Efek massa yang disebabkan oleh edema dapat berkontribusi pada peningkatan angka kematian dan defisit neurologis. Pada penelitian Staykov et al. menunjukkan antara hari ke 7-11 setelah ICH, volume edema perihematoma meningkat hampir dua kali lipat dari 32,6 mL menjadi 63,7 mL. Volume ICH berkorelasi kuat dengan volume edema perihematoma absolut. Peningkatan volume absolut ditemukan secara signifikan terkait dengan luaran klinis pasien yang buruk dan tingkat kematian. Temuan ini didukung oleh penelitian Gebel et al. yang mencatat bahwa volume relatif edema awal yang besar (volume edema dibagi dengan volume hematoma) dikaitkan dengan luaran klinis

buruk dan mortalitas. Etiologinya bersifat multifaktorial, termasuk kerusakan sawar darah otak, lisis sel darah merah, dan rekrutmen sel darah putih, selain itu juga akibat pelepasan protein plasma, trombin, hemoglobin, besi, matriks metaloproteinase, interleukin, dan mediator inflamasi lainnya.

#### 12. Perdarahan Intraventrikular

IVH ditemukan pada sekitar 45% pasien ICH. Saat darah mengisi sistem ventrikel, maka bekuan darah dapat terbentuk di dalam CSF yang menyebabkan obstruksi aliran CSF dan akibatnya hidrosefalus obstruktif dan edema general. IVH secara konsisten dikaitkan dengan luaran klinis buruk pada seluruh studi. IVH merupakan indikator perkembangan ICH yang lebih parah, hal ini diperberat dengan adanya hidrosefalus. Volume ICH yang besar secara signifikan terkait dengan terjadinya IVH. Pasien dengan IVH memiliki peningkatan luaran klinis buruk 2 kali lipat dibandingkan tanpa IVH. Semua studi yang relevan memberikan bukti bahwa IVH secara signifikan terkait dengan peningkatan mortalitas dan luaran klinis buruk (Al-Mufti F. et al., 2018).

#### 2.1.7. Skor ICH

Skor ICH adalah skala penilaian klinis yang terdiri dari faktor-faktor yang terkait dengan pemeriksaan neurologis dasar (GCS), karakteristik pasien dasar (usia), dan *neuroimaging* awal (volume

ICH, IVH, asal infratentorial/ supratentorial). Tujuan dari skala penilaian ini adalah untuk menyediakan alat penilaian standar yang dapat dengan mudah dan cepat ditentukan pada saat presentasi ICH oleh dokter tanpa pelatihan khusus dalam neurologi stroke dan yang akan memungkinkan konsistensi dalam komunikasi dan pemilihan pengobatan dalam perawatan klinis dan penelitian klinis (Hemphil III et al., 2001).

Skor ICH (0-6) dihitung seperti yang dijelaskan oleh Hemphil et al. Satu poin diberikan untuk usia >80 tahun, satu poin untuk asal infratentorial, satu poin untuk volume ICH >30 ml, satu poin untuk ekstensi intraventrikular ICH, satu poin untuk GCS 5-12, dan dua poin untuk GCS 3-4 (Houben et al., 2018). Skor ICH merupakan prediktor akurat untuk penilaian angka mortalitas dalam 30 hari. skor ICH dapat dijadikan sebagai alat prediksi mortalitas 30 hari pada pasien strok perdarahan intraserebral akut serta memperlihatkan bahwa semakin tinggi skor ICH semakin tinggi tingkat mortalitas sesuai dengan penelitian sebelumnya. Skor ICH berkisar antara 0-6. Tidak ada pasien dengan skor ICH 0 yang meninggal, sedangkan semua pasien dengan skor 4 meninggal. Pasien-pasien dengan skor ICH  $\geq 3$  memiliki mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan mereka dengan skor yang lebih rendah (Arifin I. et al., 2014). Angka kematian 30 hari untuk pasien dengan Skor ICH 1, 2, 3, dan 4 masing-masing adalah 13%, 26%, 72%, dan 97%.

Sedangkan pasien dengan Skor ICH 5 dan 6 dikaitkan dengan risiko kematian yang sangat tinggi (Hemphill III et al., 2001). Namun penemuan terbaru dari *Taiwan Joint Commission on Hospital Accreditation* memvalidasi skor ICH untuk penilaian tingkat severitas pasien dengan stroke hemoragik sedini mungkin setelah masuk ke rumah sakit untuk memastikan kualitas perawatan. Skor ICH yang ditemukan oleh Hemphill dkk pada tahun 2001, telah banyak digunakan untuk menilai severitas dan luaran klinis pada pasien dengan stroke hemoragik. Hemphill dkk. menyarankan bahwa skor ICH dapat membantu menstratifikasi risiko untuk studi pengobatan stroke hemoragik tetapi tidak sebagai prediktor yang tepat untuk luaran klinis (Hsu H. T. et al., 2022).

**Tabel 3.** ICH Score (Hemphill III et al., 2001)

Komponen	Skor	Total Skor	30-Day mortality (%)
<b>Skor Glasgow Coma Scale</b>			
• 3-4	2	5+	100
• 5-12	1		
• 13-15	0	4	97
<b>Volume Perdarahan (mL)</b>			
• $\geq 30$	1	3	72
• $< 30$	0		
<b>Perdarahan Intraventrikuler</b>		2	26
• Ada	1		
• Tidak ada	0	1	13
<b>Usia (Tahun)</b>			
• $\geq 80$	1	0	0
• $< 80$	0		
<b>Perdarahan Infratentorial</b>			
• Ada	1		
• Tidak ada	0		

## 2.2. RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT

Rasio neutrofil terhadap limfosit (RNL) merupakan cerminan dari respons imun bawaan (neutrofilik) dan adaptif (limfositik). Peningkatan kadar RNL (elevasi neutrofil dan penipisan limfosit) menunjukkan ketidakseimbangan antara inflamasi sentral yang diinduksi stroke dan inflamasi perifer yang berkorelasi dengan hasil yang buruk (Menon et al., 2020). Neutrofil dan limfosit adalah komponen utama dari leukosit. Menurut penelitian terbaru, RNL berfungsi sebagai penanda inflamasi yang lebih kuat daripada neutrofil atau limfosit itu sendiri (Sun et al, 2016). RNL telah diusulkan sebagai parameter yang mudah untuk menilai status inflamasi individu. Ini telah membuktikan keakuratannya dalam memprediksi hasil pasien dengan kejadian penyakit jantung, stroke iskemik, kanker, sepsis, dan patologi infeksi. Baru-baru ini, nilai prediktifnya juga disarankan pada pasien dengan ICH (Lattanzi et al., 2018).

NLR dilaporkan untuk memprediksi prognosis pasien sakit kritis dalam perawatan intensif. NLR yang lebih tinggi berkorelasi dengan mortalitas yang tinggi dan prognosis yang buruk. Penelitian *Patrice Forget et al* mengidentifikasi bahwa nilai NLR normal pada populasi orang dewasa non-geriatri dalam kondisi kesehatan yang baik adalah antara 0,78-3,53. Data ini dapat membantu peneliti sebagai klinisi yang mencari cut-off untuk NLR, yang sampai saat

ini masih kurang. Nilai cutoff NLR untuk prognosis dari berbagai penelitian bervariasi mulai dari 2,5 hingga 5, dan penelitian dari negara barat menunjukkan nilai cutoff yang lebih tinggi daripada penelitian di Asia atau Afrika. Sebuah studi tentang nilai rata-rata dan perbedaan ras di Amerika Serikat melaporkan bahwa NLR lebih tinggi dari 2 di semua ras kecuali pasien kulit hitam non-Hispanik. Hasil penelitian NLR pada populasi Asia umumnya lebih rendah dibandingkan ras lain, yang konsisten dengan penelitian sebelumnya. NLR rata-rata di semua usia pada pria dan wanita masing –masing 1,63 dan 1,66 (Lee J. et al., 2018).

#### **2.2.1. Peran RNL pada Neuroinflamasi**

Respon inflamasi dimulai segera setelah onset stroke. Komponen hematoma memulai sinyal inflamasi melalui aktivasi mikroglia, yang kemudian melepaskan sitokin dan kemokin pro-inflamasi untuk mendukung infiltrasi inflamasi perifer. Khususnya, neutrofil adalah leukosit paling awal yang direkrut dari darah perifer ke otak. Neutrofil diamati di dalam dan di sekitar hematoma 4 jam setelah ICH yang diinduksi kolagenase, mencapai puncaknya pada 2 hingga 3 hari, dan mereka hampir menghilang dalam minggu pertama. Jaringan perihematoma yang diperoleh dari pasien dengan ICH menegaskan bahwa infiltrasi leukosit terjadi dalam waktu kurang dari 8 jam dan selanjutnya meningkat dalam 1 hari setelah onset ICH (Lattanzi et al, 2018).

Sel-sel inflamasi yang diturunkan dari darah sangat berkontribusi pada cedera otak sekunder setelah ICH. Neurotoksisitas yang diinduksi neutrofil terkait dengan banyak jalur, termasuk sekresi mediator sitotoksik dan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , peningkatan regulasi matriks metaloproteinase, pembentukan spesies oksigen reaktif yang berlebihan, dan aktivasi makrofag. Peningkatan permeabilitas kapiler, kerusakan sawar darah-otak, dan pembengkakan sel dapat mendukung pertumbuhan hematoma dan pembentukan edema, meningkatkan tekanan intrakranial, menyebabkan perpindahan jaringan otak dengan demikian, secara negatif mempengaruhi pemulihan stroke (Lattanzi et al., 2018).

### **2.2.2. Peran RNL pada Stroke Hemoragik**

Kerusakan pada endotel dan lamina basal yang disebabkan oleh kaskade inflamasi dan kebocoran darah dari jaringan granulasi kapiler yang rapuh berkontribusi pada pembesaran hematoma. Oleh karena itu, peningkatan pertumbuhan edema dan hematoma yang didukung oleh jalur neuroinflamasi dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, efek massa dan kerusakan jaringan serebral, dan mendorong terjadinya defisit neurologis. Dengan demikian, penurunan neutrofil telah terbukti menurunkan tingkat kerusakan sawar darah otak dan permeabilitas pembuluh darah, mengurangi respons makrofag dan aktivasi astrosit, dan

akhirnya mengurangi kerusakan otak sekunder pada model stroke hewan (Lattanzi et al, 2017).

Limfosit adalah pengatur utama imunitas dan pengurangan dan penonaktifan fungsionalnya merupakan tanda kerusakan otak yang terjadi paling cepat 12 jam setelah stroke sebagai akibat dari hiperaktivitas sistem saraf simpatis dan aksis adrenal hipotalamus-hipofisis. Meskipun demikian, peran limfosit dalam kerusakan neurologis setelah ICH kurang dihargai. Sebagai pemain kunci dari respons seluler dan humoral, limfosit sangat penting untuk pertahanan inang melawan patogen. Dalam studi eksperimental, penghambatan imunitas adaptif pasca stroke mengakibatkan infeksi bakteri spontan, dan persentase limfosit yang rendah secara independen terkait dengan peningkatan insiden infeksi pada pasien ICH (Lattanzi et al, 2017).

Karena hubungan yang kuat antara sistem kekebalan dan patofisiologi ICH, parameter yang dapat mencerminkan dan mensintesis respon inflamasi mungkin berhubungan dengan perjalanan penyakit. Dalam hal ini, NLR adalah indeks komposit dengan manfaat untuk mengintegrasikan informasi pada kompartemen bawaan dan adaptif dari imunitas. Pada tahap akut ICH, NLR mungkin cukup mewakili biomarker pengganti dari reaksi imun yang dipicu oleh hematoma serebral baik pada tingkat lokal maupun sistemik dan sekaligus mencerminkan kemungkinan

cedera otak sekunder dan kerentanan terhadap komplikasi pasca stroke. Oleh karena itu, peningkatan awal nilai NLR yang didorong oleh peningkatan neutrofil dan/atau pengurangan limfosit dapat menghasilkan prediksi yang dapat diandalkan tentang pertumbuhan edema perihemoragik, risiko berkembangnya infeksi, dan terjadinya kerusakan neurologis dini, mortalitas jangka pendek, dan hasil 3 bulan yang merugikan (Lattanzi et al, 2018).

### **2.3. PLATELET COUNT**

Platelet memainkan peran penting dalam trombosis, yang dapat teraktivasi saat ruptur trombosit, inflamasi, dan kondisi lainnya. Aktivasi trombosit menyebabkan pembentukan plug hemostatik dan memicu jalur koagulasi. Disfungsi trombosit dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan intrakranial, dan PC pada hari pertama merupakan faktor penting dalam memprediksi angka mortalitas pada pasien stroke hemoragik (Zarmehri 2020). Perubahan pada fungsi trombosit yang mengakibatkan hiperkoagulasi terjadi pada pasien dengan stroke iskemik dan hemoragik. Telah ditunjukkan bahwa PC adalah prediktor independen untuk hasil yang buruk pada ICH primer (Sadeghi et al, 2019). Pasokan trombosit yang cukup dalam sirkulasi sangat penting untuk menjaga integritas vaskular dan untuk memfasilitasi pembentukan trombus di lokasi cedera

vaskular. Jumlah trombosit normal pada manusia berkisar antara  $150 \times 10^9 /L$  hingga  $400 \times 10^9 /L$  (Daly, M. E., 2011). PC yang secara signifikan lebih rendah dengan kisaran  $187,3 \pm 53,0 \times 10^9 /l$  ditemukan pada kelompok pasien dengan luaran klinis yang buruk dari stroke hemoragik. Selain itu, PC (OR 0,97; p = 0,004) adalah prediktor kuat dengan hasil awal yang buruk (Lin, C. Y. et al., 2015).

Kelainan fungsi trombosit umum terjadi pada pasien dengan ICH dibandingkan dengan "standar" yang sehat. Pola disfungsi trombosit bervariasi, dengan depresi dari beberapa karakteristik agregasi trombosit. Kelainan tertentu (agregasi menjadi asam arakidonat) dapat dijelaskan, dalam beberapa kasus, dengan penggunaan ASA sebelumnya. Ada hubungan jumlah trombosit yang rendah (nadir) dengan ukuran ICH yang lebih besar dan dengan ekspansi ICH. Tidak ada hubungan yang jelas terlihat dengan ukuran ICH dan agonis agregasi platelet spesifik, meskipun penurunan signifikan dalam respon agregasi rata-rata terhadap asam arakidonat dan stimulasi ADP ditemukan pada pasien dengan ukuran ICH yang lebih besar (Ziai et al., 2003).

### **2.3.1. Peran Platelet pada Neuroinflamasi**

Trombosit secara klasik dianggap sebagai aktor utama hemostasis primer. Dengan demikian, fungsi utamanya adalah menghentikan perdarahan setelah cedera vaskular dengan mengikat secara cepat ke pembuluh darah yang rusak dan

membentuk trombus. Namun, aktivasi dan agregasi trombosit saat terjadi erosi atau ruptur plak aterosklerotik, merangsang pembentukan trombus dan memicu penyakit aterosklerotik yang lebih berat seperti iskemia ekstremitas akut atau infark miokard. Di luar pentingnya mereka dalam hemostasis dan trombosis, semakin banyak bukti menunjukkan peran penting trombosit untuk respons inflamasi dan imunitas (Rawish E. et al., 2020).

Sel-sel trombosit bertanggung jawab atas inflamasi seluler serta produksi kemokin, sitokin, dan proses inflamasi. Juga, trombosit memainkan peran penting dalam migrasi sel progenitor dan leukosit ke area kerusakan vaskular, dan dalam sirkulasi anti-inflamasi, proinflamasi, faktor angiogenik dan partikel mikro (Atik et al., 2021). Cedera bergantung pada proses hemostasis dan respon imun inflamasi terhadap patogen yang masuk, sehingga diasumsikan terdapat hubungan yang erat antara proses inflamasi dan trombotik. Setelah terjadi vasokonstriksi, trombosit yang merupakan sel imunomodulator pertama di sekitar jaringan yang mengalami cedera akan menyegel pembuluh darah yang rusak dengan agregasi dan pembentukan trombus. Dengan demikian, trombosit meningkatkan aktivitas inflamasi melalui hubungan timbal balik dengan leukosit. Dalam kasus cedera vaskular, neutrofil atau monosit akan berinteraksi dengan trombosit yang melekat pada endotel atau, sebelum kontak dengan endotel, atau secara

langsung dengan trombosit yang membentuk trombosit-leukosit-agregat (PLA) yang dibawa ke dinding pembuluh darah yang cedera. Dengan demikian, trombosit mengatur respon inflamasi dengan mengatur adhesi lebih lanjut dari sel imun bawaan ke endotelium yang cedera, yang dianggap penting untuk proses penyakit aterosklerotik. Sekresi makrofag pro-inflamasi sitokin ditingkatkan setelah berinteraksi dengan aktivasi trombosit secara *in vitro* , menunjukkan bahwa keberadaan aktivasi trombosit disekitar area peradangan akan memperburuk aktivasi makrofag pro-inflamasi.

Selain berinteraksi dengan sistem kekebalan bawaan, hubungan timbal balik antara trombosit dan sel B serta sel T juga telah dilaporkan. Trombosit dapat menginduksi perpindahan isotipe sel B, dimana sel B meningkatkan produksi IgG1, IgG2, dan IgG3, yang menunjukkan bahwa aktivasi trombosit dapat berkontribusi pada fungsi sel B dan mengubah imunitas adaptif. Aktivasi sel T meningkatkan agregasi trombosit melalui sel T sitolitik dan sel T helper yang dimediasi oleh trombosit GPIIb/IIIa, CD40L, dan lymphocyte integrin alpha M. Trombosit dapat memfasilitasi perekrutan limfosit ke pembuluh darah yang terluka di tempat peradangan vaskular, yang merupakan langkah sentral dalam migrasi sel T. Lebih lanjut, platelet teraktivasi dapat memodulasi fungsi sel T dengan melepaskan faktor platelet 4 (PF4, chemokine

ligand 4, CXCL4), RANTES (CC-chemokine ligand 5, CCL5), atau serotonin. Serotonin, yang sebagian besar disimpan dalam granula trombosit, dapat mengaktifkan sel T naif untuk merangsang proliferasinya (Rawish E. et al., 2020).

Trombosit telah diidentifikasi sebagai sumber utama kemokin dan sitokin di tempat peradangan. Aktivasi trombosit memediasi pensinyalan inflamasi dan perekrutan sel dengan mensekresi RANTES, PF4, dan IL-1 $\beta$ . Aktivasi trombosit pada endotelium otak melalui IL-1 menyebabkan pelepasan CXCL1, yang memainkan peran penting dalam perekrutan leukosit selama terjadinya neuroinflamasi. Lebih lanjut, trombosit juga membawa NF- $\kappa$ B yang terlibat dalam respon inflamasi dan trombotik. Selain itu, hubungan timbal balik antara trombosit dan sistem komplemen menyebabkan peradangan yang dimediasi trombosit. Dengan demikian, trombosit menyimpan dan melepaskan sejumlah besar mediator inflamasi. Molekul-molekul ini dapat berkontribusi pada beberapa penyakit terkait inflamasi, yang menjadikan trombosit sebagai pemain penting dalam proses inflamasi (Rawish E. et al., 2020).

### **2.3.2. Peran Platelet pada Stroke Hemoragik**

Gangguan fungsi trombosit dikaitkan dengan peningkatan kecenderungan untuk terjadinya stroke hemoragik. Disfungsi trombosit terkait dengan progresifitas dan perdarahan yang lebih

besar pada stroke hemoragik spontan. Ada korelasi yang signifikan antara penurunan jumlah trombosit dan perubahan ukuran hematoma pada pasien dengan stroke hemoragik. Pada penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan stroke hemoragik mengalami abnormalitas fungsi trombosit, termasuk agregasi asam arakidonat, kolagen, dan reaksi pelepasan ADP dan ATP menjadi trombin dan kolagen, dan waktu perdarahan yang memanjang dibandingkan dengan kontrol standar. Dimana pada pasien stroke hemoragik dengan ukuran hematom yang luas mengalami penurunan jumlah trombosit awal yang signifikan dan disfungsi trombosit yang lebih besar. Jumlah trombosit yang rendah dan disfungsi trombosit dapat menjadi faktor dalam perluasan volume perdarahan pada pasien stroke hemoragik (Ziai et al., 2003).

Dua prediktor klinis yang terkait dengan luaran klinis yang buruk pada pasien stroke hemoragik yaitu tingkat kesadaran yang rendah saat masuk RS dan ukuran hematoma. Studi volumetrik dari ukuran hematoma menunjukkan adanya korelasi yang kuat dengan risiko mortalitas dalam 30 hari pasca onset. Platelet memiliki peranan yang sangat penting dalam pemeliharaan hemostasis, dan hipofungsi platelet dapat menyebabkan gangguan koagulasi dan perdarahan. Temuan dari penelitian Ziai et al bahwa pasien dengan stroke hemoragik spontan cenderung memiliki jumlah trombosit yang rendah dibandingkan dengan pasien dengan penyakit kritis

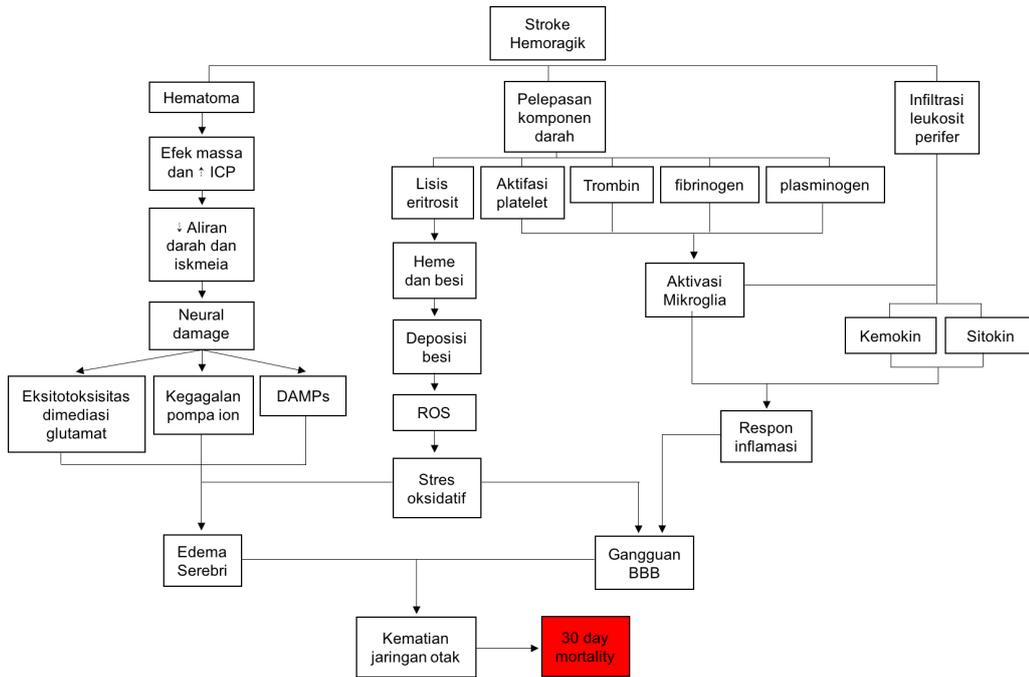
tanpa patologi otak, hubungan antara stroke hemoragik dan penurunan jumlah trombosit menunjukkan bahwa kelainan trombosit merupakan konsekuensi dari perdarahan, disfungsi trombosit sering terjadi pada pasien dengan ICH dan dapat melampaui efek ASA, dan jumlah trombosit yang rendah dan disfungsi trombosit dapat menjadi faktor dalam perluasan volume hematoma.

Kelainan fungsi platelet umumnya terjadi pada pasien dengan stroke hemoragik dibandingkan dengan orang sehat. Pola dari disfungsi platelet sangat bervariasi, dengan karakteristik berupa depresi dari beberapa agregasi trombosit. Abnormalitas yang ditemukan berupa gangguan agregasi menjadi asam arakidonat dengan penggunaan ASA sebelumnya. Ada hubungan antara platelet count yang rendah dengan ukuran hematom yang luas dan dengan ekspansi hematoma. Pada stroke hemoragik didapatkan penurunan yang signifikan pada rata-rata respon agregasi terhadap asam arakidonat dan stimulasi ADP pada pasien dengan ukuran hematoma yang luas. Abnormalitas fungsi trombosit terlibat dalam patofisiologi stroke iskemik dan hemoragik. Dalam sebuah studi tentang reaksi pelepasan trombosit yang diinduksi ADP pada pasien stroke akut, Mulley et al menemukan bukti bahwa adanya hiperaktivitas trombosit pada stroke tromboemboli sementara pada stroke hemoragik atau perdarahan subarachnoid

memiliki trombosit yang hiporeaktif. Liu et al melaporkan adanya hiperfungsi trombosit pada stroke iskemik dan stroke dengan transformasi hemoragik, dimana terjadi peningkatan yang signifikan pada laju agregasi trombosit yang diinduksi oleh ADP atau epinefrin, dan peningkatan kadar beta-tromboglobulin plasma yang mencerminkan kondisi hiperkoagulasi. Sementara pada stroke hemoragik terjadi hipokoagulasi dalam hal fungsi platelet (Ziai et al., 2003).

*Platelet count* pada hari pertama ditemukan menjadi prediktor yang baik dari kematian pada stroke hemoragik. Faktor-faktor seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular yang dilepaskan dari trombosit teraktivasi di tempat perdarahan dapat berinteraksi dengan trombin untuk meningkatkan permeabilitas vaskular dan berkontribusi terhadap perkembangan edema yang secara signifikan berkorelasi dengan PC dan prognosis (Domaç et al., 2010). Peningkatan PC dikaitkan dengan stroke iskemik, stroke hemoragik dikaitkan dengan penurunan PC. Untuk menentukan prognosis stroke hemoragik selain dengan volume hematoma, PC juga memiliki peran untuk menentukan luaran klinis (Mayda-Domaç et al., 2010).

## 2.4. KERANGKA TEORI



## 2.5 KERANGKA KONSEP

