

TESIS

**HUBUNGAN KADAR TROPONIN I SERUM DENGAN SKOR
ICH SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA
PERDARAHAN INTRASEREBRAL**

*Correlation Between Serum Troponin I Levels and ICH Score
as a Predictor of Mortality in Intracerebral Hemorrhage*



Oleh:
KASMAWATI AMIN
C155182001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN KADAR TROPONIN I SERUM DENGAN SKOR
ICH SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA
PERDARAHAN INTRASEREBRAL**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

KASMAWATI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN KADAR TROPONIN I SERUM DENGAN SKOR ICH SEBAGAI
PREDIKTOR MORTALITAS PADA PERDARAHAN INTRASEREBRAL**

Disusun dan diajukan oleh

**KASMAWATI
C155182001**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal **01 FEBRUARI 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K)
NIP 196408261990112001

Pembimbing Pendamping,

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kasmawati

No. Mahasiswa : C155182001

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Skor ICH sebagai Prediktor Mortalitas pada Perdarahan Intraserebral adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 01 Februari 2023

Yang menyatakan



Kasmawati

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala, salam dan salawat kepada Nabi Muhammad SAW atas segala berkah dan limpahan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul **HUBUNGAN KADAR TROPONIN I SERUM DENGAN SKOR ICH SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS PADA PERDARAHAN INTRASEREBRAL**. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Dengan selesainya tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta Akbar AS,SP dan anakku tercinta, Ahmad Dzaki Manfalutie dan Muhammad Aqil Athallah, yang telah penuh kesabaran, mengerti, mendukung dan mendoakan penulis selama proses pendidikan. Kepada kedua orang tua tercinta, H.Muh.Amin Laco dan Hj.Nurpati, yang tak henti hentinya mendoakan, memberi dukungan dan penulis merasa sangat bersyukur bahwa impian kedua orang tua penulis telah terkabul. Kepada mertua tercinta, Ambo Sakka dan Hj.Nursiah, saudara-saudara tercinta,

Fatmawati dan suami Arman Amin, Apt.Sri Astuti, S.Si dan suami Hendra,S.AP., Aldi Rinaldi, S.T dan Resky Amelia, A.Md.Stat., beserta seluruh keluarga yang telah membantu, mendoakan, memberi semangat dan dukungan kasih sayang 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, 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. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K), sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S (K), FINR, FIPM, FINA sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

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

Terima kasih kepada para teman sejawat grup Neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Raully Rahmadhani, dr. Anita Amir, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Fidya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A.M. Irsyadat, dr. Christian Solihin dan dr. A. Ahwal M.H. Rauf) yang telah

berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

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

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Dengan segala kerendahan hati dengan penuh syukur, penulis mengucapkan terima kasih.

Makassar, 01 Februari 2023



Kasmawati

ABSTRAK

KASMAWATI. *Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Skor ICH sebagai Prediktor Mortalitas pada Perdarahan Intraserebral* (dibimbing Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar, Mimi Lotisna, Muhammad Yunus Amran dan Irfan Idris).

Pendahuluan: Perdarahan intraserebral (PIS) adalah subtipe stroke yang mengancam jiwa dan terkait dengan mortalitas pada 30 hari pertama setelah terjadinya PIS. Peningkatan kadar troponin I serum merupakan prediktor kematian atau disabilitas pada PIS. Pasien dengan skor ICH tertinggi memiliki angka mortalitas yang tinggi. Masih jarang dilakukan penelitian mengenai kadar troponin I serum dikaitkan dengan mortalitas pada pasien PIS.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar troponin I serum dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas pada perdarahan intraserebral.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cohort study di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring lainnya di Makassar. Data diambil dari data primer pasien dengan perdarahan intraserebral dari bulan Oktober 2022 sampai Januari 2023. Pemeriksaan troponin I serum dilakukan di unit laboratorium penelitian rumah sakit UNHAS dengan metode ELISA dan dilakukan pencatatan skor ICH.

Hasil: Nilai rerata kadar troponin I serum pada kelompok meninggal menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok hidup meskipun tidak terdapat hubungan dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas. Rerata kadar troponin I serum dengan mortalitas pada kelompok meninggal ($363,43 \pm 219,52$) lebih tinggi dibandingkan pada kelompok hidup ($269,90 \pm 152,26$) tetapi tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,243$). Rerata kadar troponin I serum dengan tiap skor ICH pada kelompok meninggal lebih tinggi dibandingkan pada kelompok hidup tetapi tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan pada kelompok meninggal ($p=0,082$) dan pada kelompok hidup ($p=0,936$).

Kesimpulan: Nilai rerata kadar troponin I serum pada kelompok meninggal menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok hidup meskipun tidak terdapat hubungan dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan troponin secara serial.

Kata kunci: Perdarahan Intraserebral, Troponin I Serum, Skor ICH, Mortalitas.

ABSTRACT

KASMAWATI. *Correlation between Serum Troponin I Levels and ICH Score as a Predictor of Mortality in Intracerebral Hemorrhage* (supervised by Hasmawaty Basir, Muhammad Akbar, Mimi Lotisna, Muhammad Yunus Amran and Irfan Idris).

Introduction: *Intracerebral hemorrhage (ICH) is a subtype of life-threatening stroke and is associated with mortality in the first 30 days after the onset of ICH. Elevated serum troponin I levels are a predictor of death or disability in ICH. Patients with the highest ICH score have a high mortality rate. Studies are still rare regarding serum troponin I levels associated with mortality in ICH patients.*

Objective: *to identify the correlation between serum troponin I levels and ICH score as a predictor of mortality in intracerebral hemorrhage.*

Method: *This study used a cohort study design at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and other network hospitals in Makassar. Data were taken from primary data of patients with intracerebral hemorrhage from October 2022 to January 2023. Serum troponin I examination was carried out at the UNHAS hospital research laboratory unit using the ELISA method and the ICH score was recorded.*

Results: *The mean value of troponin I serum levels in the dead group showed a higher value than the living group although there was no relationship with the ICH score as a predictor of mortality. The mean serum troponin I level with mortality in the dead group (363.43 ± 219.52) was higher than in the living group (269.90 ± 152.26) but did not show a significant difference ($p = 0.243$). The mean serum troponin I level with each ICH score in the dead group was higher than in the living group but did not show a significant difference in the dead group ($p=0.082$) and in the living group ($p=0.936$).*

Conclusion: *The mean value of troponin I serum levels in the dead group showed a higher value than the living group although there was no relationship with the ICH score as a predictor of mortality. Further research is needed with serial troponin examination.*

Keywords: *Intracerebral Hemorrhage, Serum Troponin I, ICH Score, Mortality.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Perdarahan Intracerebral.....	7
2.1.1. Definisi Perdarahan Intracerebral.....	7
2.1.2. Patofisiologi Perdarahan Intracerebral	8
2.1.3. Prognosis Perdarahan Intracerebral.....	10
2.2. Mekanisme Interaksi Otak-Jantung.....	16
2.2.1. Jalur Hipotalamus Pituitari Adrenal (HPA)	17
2.2.2. Imunorespon dan Inflamasi Sistemik.....	19
2.3. Troponin	21
2.4. Troponin pada Perdarahan Intracerebral	24

2.5	Skor ICH.....	25
2.6.	Kerangka Teori	28
2.7.	Kerangka Konsep	29
BAB III		30
METODE PENELITIAN.....		30
3.1.	Desain Penelitian	30
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian	30
3.3.	Subjek Penelitian	30
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	30
3.3.2.	Sampel Penelitian	30
3.3.3.	Cara Pengambilan Sampel.....	31
3.3.4.	Kriteria Inklusi.....	31
3.3.5.	Kriteria Eksklusi.....	31
3.3.6.	Kriteria Drop Out	31
3.3.7.	Perkiraan Besar Sampel.....	32
3.4.	Cara Pengumpulan Data	32
3.4.1.	Alat dan Bahan.....	32
3.4.2.	Cara Kerja	33
3.4.3.	Prosedur Penelitian.....	33
3.5.	Identifikasi Variabel.....	35
3.6.	Definisi Operasional.....	35
3.7.	Alur Penelitian	38
3.8.	Analisis Data dan Uji Statistik.....	39
3.9.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	39
BAB IV		40
HASIL PENELITIAN.....		40
4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	40
4.2.	Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Mortalitas.....	43
4.3.	Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Skor ICH.....	43
4.4.	Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Jenis Kelamin.....	44
4.5.	Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Usia	45
4.6.	Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan <i>Glasgow Coma Scale</i> (GCS).....	45

4.7. Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Volume Perdarahan	46
BAB V	47
PEMBAHASAN	47
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	47
5.2. Analisis Kadar Troponin I Serum dengan Mortalitas.....	48
5.3. Analisis Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Skor ICH.....	51
5.4. Analisis Kadar Troponin I Serum sesuai Jenis Kelamin	52
5.5. Analisis Kadar Troponin I Serum terkait Usia	54
5.6. Analisis Kadar Troponin I Serum terkait <i>Glasgow Coma Scale</i> (GCS) .	55
5.7. Analisis Kadar Troponin I Serum terkait Volume Perdarahan	56
BAB VI.....	58
SIMPULAN DAN SARAN.....	58
DAFTAR PUSTAKA	59
Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	63
Lampiran 2 Data Primer Subjek Penelitian	64
Lampiran 3 Hasil Analisa Data Statistik.....	68
Lampiran 4 Dokumentasi Pelaksanaan Olah Sampel Penelitian	81

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	42
Tabel 4.2. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Mortalitas.....	43
Tabel 4.3. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan skor ICH	44
Tabel 4.4. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Jenis Kelamin	44
Tabel 4.5. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Usia	45
Tabel 4.6. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan GCS	46
Tabel 4.7. Hubungan Kadar Troponin I Serum dengan Vol.Perdarahan ..	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. HPA axis, lonjakan katekolamin, regulasi simpatis dan parasimpatis memediasi disfungsi jantung	19
Gambar 2. Peran sistem imun dan inflamasi dalam memediasi disfungsi jantung	21
Gambar 3. ICH score	27

DAFTAR SINGKATAN

AHA/ASA	: American Heart Association/American Stroke Association
BBB	: Blood Brain Barrier
CAA	: Cerebral Amyloid Angiopathy
cTn	: Troponin
cTnI	: Troponin I
cTnT	: Troponin T
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiografi
GCS	: Glasgow Coma Scale
Hb	: Hemoglobin
HPA	: Hipotalamus Pituitari Adrenal
Hs-cTn	: Troponin Sensitivitas Tinggi
ICH	: Intracerebral Hemorrhage
IVH	: Intraventrikuler Hemorrhage
miR	: MicroRNA
NIHSS	: National Institutes of Health Stroke Scale
NSC	: Neurogenik Stres Kardiomiopati
PIS	: Perdarahan Intracerebral
ROS	: Radical Oxygen Species
SAH	: Subarachnoid Hemorrhage
TIK	: Tekanan Intrakranial

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke merupakan penyakit neurologis utama di usia dewasa, berdasarkan tingginya angka kejadian, kegawatdaruratan, penyebab utama kecacatan, dan kematian. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia terdapat peningkatan prevalensi stroke pada tahun 2013 hingga 2018, dari 7 menjadi 10,9 per 1000 penduduk (Riskesdas 2018). Insidens penyakit stroke hemoragik di seluruh dunia adalah sebanyak 4,1 juta orang per tahun. Lebih dari setengah semua kematian akibat stroke, yaitu 51% disebabkan oleh stroke hemoragik (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022)

Angka kematian pada stroke hemoragik mencapai hampir dua kali lipat daripada stroke iskemik, dengan tingkat kematian stroke hemoragik saat admisi rumah sakit mencapai 17,5% (dibandingkan 4,3% pada stroke iskemik), dan tingkat kematian stroke hemoragik dalam waktu 30 hari mencapai 35% (dibandingkan 15,2% pada stroke iskemik) (Li *et al.*, 2018)

Stroke hemoragik, atau yang dikenal juga sebagai perdarahan intraserebral (PIS) spontan merupakan salah satu jenis patologi stroke akibat pecahnya pembuluh darah intraserebral. Kondisi tersebut menimbulkan gejala neurologis yang terjadi secara tiba-tiba dan seringkali diikuti gejala akibat efek desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Itu sebabnya angka kematian pada stroke hemoragik

menjadi lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022)

Perdarahan intraserebral (PIS) menempati 10-20% kasus stroke dan dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang cukup besar. Setelah terjadinya PIS, akan terjadi berbagai proses molekuler yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian sel dan kerusakan otak. Proses ini mencakup eksitotoksisitas, cedera neurokimia, inflamasi, gangguan sawar darah otak, dan gangguan aliran darah. Eksitotoksisitas akan menyebabkan peningkatan radikal bebas, cedera neurokimia menyebabkan edema otak, inflamasi mengaktifkan mikroglia, dan gangguan aliran darah meningkatkan tekanan intrakranial (TIK) (Cordonnier *et al.*, 2018).

Pada tahun 1947, Byer *et al* pertama kali melaporkan bahwa penyakit cerebrovaskular dapat menyebabkan kerusakan miokard dan aritmia. PIS menginduksi pelepasan neurovaskular dan mengganggu autoregulasi serebral, yang kemudian membuat aliran darah otak secara langsung bergantung pada fungsi jantung (Chen *et al.*, 2017). Komplikasi kardiovaskular pada pasien PIS erat kaitannya dengan kematian dini dan luaran klinis yang buruk. Sekitar 4% pasien PIS mengalami komplikasi kardiovaskular setelah serangan PIS meskipun dilaporkan sebelumnya pasien tanpa penyakit arteri koroner, sehingga kondisi ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan masa rawat inap yang panjang di rumah sakit (Li *et al.*, 2018). Hays *et Al*, telah melaporkan bahwa

peningkatan nilai cTnI sering terjadi pada PIS dan secara independen terkait dengan mortalitas di rumah sakit (Chung *et al.*, 2009).

Teori kelebihan katekolamin pada pasien PIS dikaitkan dengan cedera jantung. Mengingat bahwa katekolamin dapat mengakibatkan nekrosis miokard, bahkan pada jantung yang tidak mengalami iskemik. Troponin jantung (cTn) dianggap sebagai marker biokimia yang paling sensitif dan spesifik untuk cedera jantung. Adanya peningkatan dan perubahan yang dinamis pada kadar troponin serum dapat menjadi indikator cedera jantung setelah terjadinya PIS. Suatu studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar troponin jantung merupakan prediktor kematian atau disabilitas pada PIS (He *et al.*, 2020).

PIS adalah subtype stroke yang mengancam jiwa dan terkait dengan mortalitas pada 30 hari pertama setelah terjadinya PIS. Insidennya semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia, jenis kelamin, GCS awal, volume perdarahan dan lokasi infratentorial. Skor ICH yang merupakan skala penilaian klinis sederhana, dapat membantu stratifikasi risiko. Pasien dengan skor ICH tertinggi memiliki angka mortalitas yang tinggi. Dalam studi Asia menyebutkan bahwa GCS awal saat masuk, perdarahan yang luas, perdarahan intraventrikuler merupakan prediktor independen untuk hasil yang buruk (An, Kim and Yoon, 2017). Beberapa penanda inflamasi, termasuk peningkatan D-dimer dan rasio neutrofil-limfosit telah menunjukkan relevansi potensial dengan prognostik pada pasien PIS, sementara tidak cukup divalidasi dan

digunakan secara rutin dalam praktik klinis. Selain penanda inflamasi tersebut, skor ICH telah ditetapkan dan umumnya digunakan untuk memperkirakan risiko kematian jangka pendek atau hasil yang buruk pasien PIS dari data klinis aktual (He *et al.*, 2020)

Penelitian oleh He *et al.*, 2020 melakukan penelitian secara retrospektif 1004 pasien yang dibagi dalam beberapa kelompok dengan menilai prediktif cTnI dengan skor ICH, dengan hasil peningkatan kadar troponin I serum (cTnI) memungkinkan sebagai prediktor mortalitas di rumah sakit dan luaran klinis yang berat dan mungkin dapat digunakan dalam stratifikasi risiko PIS selama rawat inap. Penelitian yang lain meneliti 253 pasien secara retrospektif juga memberikan hasil yang sama bahwa peningkatan kadar serum cTnI dikaitkan dengan mortalitas di rumah sakit dan penambahan pemeriksaan serum cTnI dapat rutin dipertimbangkan pada setiap pasien PIS (Chung *et al.*, 2009). Hal tersebut bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Stefan T. Gerner 2018 bahwa sering terjadi peningkatan cTnI serum pada pasien PIS namun tidak berkaitan dengan mortalitas (Gerner *et al.*, 2018)

Adanya perbedaan hasil dari penelitian tersebut menyebabkan peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan peningkatan troponin dengan mortalitas pada pasien dengan perdarahan intraserebral. Berbagai penelitian telah dilakukan bahwa peningkatan kadar troponin jantung merupakan penanda peningkatan risiko kematian pada stroke iskemik atau perdarahan subarachnoid (SAH), namun masih jarang

dilakukan penelitian mengenai peningkatan troponin yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien PIS (Xu *et al.*, 2017).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan kadar troponin I serum dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas pada perdarahan intraserebral?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar troponin I serum dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas pada perdarahan intraserebral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengukur kadar troponin I serum pada pasien perdarahan intraserebral

1.3.2.2 Menghitung skor ICH dalam memprediksi mortalitas

1.3.2.3 Menentukan hubungan kadar troponin I serum dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas

1.4. Hipotesis Penelitian

1.4.1 Terdapat hubungan kadar troponin I serum dengan skor ICH sebagai prediktor mortalitas pada perdarahan intraserebral.

1.4.2 Kadar troponin I serum memiliki nilai prediktif jangka pendek dalam memprediksi mortalitas pada perdarahan intraserebral.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

- Memberikan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan kedokteran.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

- Dapat dijadikan sebagai prediktor jangka pendek untuk menilai mortalitas pada perdarahan intraserebral.

1.5.3 Manfaat penelitian

- Dapat menjadi acuan data awal bagi peneliti lain untuk meneliti kadar troponin pada tipe stroke yang berbeda.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Perdarahan Intraserebral

2.1.1. Definisi Perdarahan Intraserebral

Stroke adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke perdarahan dapat disebabkan oleh perdarahan intrakranial atau subaraknoid. Perdarahan intrakranial terjadi pada parenkim otak maupun ventrikel tanpa didahului trauma, sementara perdarahan subaraknoid terjadi di rongga subaraknoid (PERDOSSI, 2019)

Stroke hemoragik, atau yang dikenal juga sebagai perdarahan intraserebral (PIS) spontan merupakan salah satu jenis patologi stroke akibat pecahnya pembuluh darah intraserebral. Kondisi tersebut menimbulkan gejala neurologis yang terjadi secara tiba-tiba dan seringkali diikuti gejala akibat efek desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).

Secara luas, perdarahan intraserebral dibagi menjadi dua kategori, yaitu perdarahan dalam (deep hemorrhage), yang biasa terkait dengan hipertensi dan perdarahan lobar (lobar hemorrhage), yang biasa terkait dengan angiopati amiloid serebral (CAA, Cerebral Amyloid Angiopathy) (Zhan *et al.*, 2004). Perdarahan intraserebral infratentorial memiliki luaran

klinis yang buruk, dan biasanya dapat ditemukan perdarahan pada batang otak dan cerebellum. Penentuan kategori perdarahan intraserebral sangat penting secara klinis dalam menentukan prognosis serta terapi (Sansing, 2016) karena terkait adanya hubungan yang kuat antara defisit klinis dengan lokasi perdarahan (Mestriner *et al.*, 2013)

2.1.2. Patofisiologi Perdarahan Intraserebral

Pada PIS penumpukan darah yang cepat dalam parenkim otak menyebabkan gangguan anatomi normal dan peningkatan tekanan intrakranial lokal. Tergantung pada dinamika ekspansi hematoma, kerusakan primer terjadi dalam beberapa menit hingga berjam-jam sejak timbulnya perdarahan dan terutama akibat kerusakan mekanis yang terkait dengan efek massa. Hal ini menyebabkan kompresi mikrovaskular lokal dan menyebabkan gangguan aliran darah otak. Kerusakan sekunder disebabkan oleh adanya darah intraparenkim dan tergantung pada volume hematoma awal, usia, atau volume ventrikel. Mekanisme cedera sekunder pada PIS terjadi melalui banyak jalur patologis paralel, termasuk eksitotoksisitas, cedera neurokimia, inflamasi, hipermetabolisme, gangguan sawar darah otak, gangguan aliran darah, spreading depression dan stres oksidatif (Cordonnier *et al.*, 2018)

Kerusakan sawar darah otak diperantarai oleh tiga mekanisme kematian sel terprogram yaitu *necroptosis*; adalah kematian sel yang mirip dengan nekrosis dalam hal gambaran morfologis, seperti dipicu oleh ligan kematian atau rangsangan intraseluler dan dieksekusi secara tidak

tergantung *caspase* (*caspase independent*). Kedua, *pyroptosis* adalah bentuk proinflamasi kematian sel. Perubahan morfologi meliputi ruptur membran sel seperti nekrosis, pembentukan pori, pembengkakan sel, pelepasan kandungan intraseluler proinflamasi, serta kondensasi nukleus mirip apoptosis dan fragmentasi DNA. Ketiga, *ferroptosis* adalah bentuk kematian sel yang ditandai dengan akumulasi zat besi intraseluler dan radikal bebas (radical oxygen species/ROS) lipid. Manifestasi morfologi utama *ferroptosis* adalah penyusutan volume sel dan peningkatan kepadatan membran mitokondria (Aninditha, Harris and Wiratman, 2022).

Akibat dari disfungsi sawar darah otak akan menginduksi berbagai proses patofisiologis termasuk respon inflamasi, eksitotoksisitas, stres oksidatif, gangguan homeostasis air dan ion, yang akhirnya memediasi kematian sel terprogram secara luas. Terdapat keluarnya darah ke parenkim otak, lisis sel darah merah dimulai pada 24 jam pertama dan berlanjut selama beberapa hari berikutnya, yang menyebabkan pelepasan hemoglobin (Hb) sitotoksik dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut. Hb dan produk degradasinya, *heme* dan zat besi, secara langsung mengganggu fungsi sehat sel-sel otak di sekitarnya (Mracsko and Veltkamp, 2014)

Hb dan *heme* adalah bahan kimia sitotoksik kuat yang mampu menyebabkan kematian pada banyak sel otak. Mekanisme sitotoksik Hb adalah melalui pembentukan radikal bebas (terutama melalui mekanisme tipe Fenton) dan kerusakan oksidatif masif pada protein, asam nukleat,

karbohidrat, dan lipid. Pencegahan sitotoksik Hb dapat dilakukan melalui mekanisme fagositosis sel darah merah oleh mikroglia/makrofag. Mikroglia sebagai fagosit di otak, menyusun 10-15% total sel glia di otak dan diaktifkan dalam beberapa menit setelah terjadinya PIS. Meskipun mikroglia diperlukan dalam PIS, salah satunya sebagai makrofag sel darah merah, mikroglia yang diaktifkan juga melepaskan sitokin proinflamasi dan faktor kemotaktik, yang membantu merekrut sel inflamasi ke lokasi cedera PIS. Pensinyalan inflamasi sebagian besar dikoordinasikan oleh faktor transkripsi *nuclear factor kappa-B*, yang kemudian meningkatkan respons inflamasi yang bersama dengan stres oksidatif, menyebabkan kerusakan otak sekunder (Cordonnier *et al.*, 2018).

2.1.3. Prognosis Perdarahan Intraserebral

Tiga prediktor yang paling penting setelah terjadinya PIS adalah ukuran perdarahan, lokasi perdarahan, dan kondisi kesadaran pasien. Volume hematoma adalah faktor prognostik yang paling penting. Besarnya volume hematoma dapat diestimasi dengan menggunakan metode ABC. Volume perdarahan (dalam cc) = $(A \times B \times C) / 2$. A adalah diameter terbesar hematoma pada salah satu potongan CT scan (dalam cm), B adalah diameter perpendikular terhadap A (dalam cm), dan C adalah jumlah potongan scan yang terdapat hematoma dikalikan tebal potongan CT scan (dalam cm). Pada satu studi, pasien dengan perdarahan putamen dengan lesi yang lebih besar dari 140 mm² dalam satu irisan memiliki hasil

outcome yang buruk. Pada perdarahan thalamus lesi lebih besar dari diameter maksimal 3,3 cm memiliki prognosis yang buruk. Begitupun pada perdarahan cerebellar dengan lebih besar dari 3 cm. Pada 7 studi lainnya, besar volume hematoma dikaitkan dengan outcome yang buruk. Denyut nadi, tekanan darah saat masuk, dan tingkat kesadaran yang diukur dengan GCS juga merupakan variabel prognostik yang penting. Adanya hidrosefalus pada perdarahan supratentorial juga merupakan tanda prognostik yang merugikan. Luasnya volume perdarahan intraventricular di ganglia basalis (selain nukleus caudatus) dan perdarahan lobar, mempengaruhi prognosis pemulihan yang baik (Caplan, 2016)

Selama fase akut PIS, efek massa dari hematoma yang berkembang menimbulkan risiko kematian yang jauh lebih besar daripada infark serebral dengan ukuran yang sebanding. Pada kasus PIS, darah yang berlebih masuk ke ruang intrakranial. Pada infark serebral, jaringan otak telah mengalami iskemik tetapi tidak ada efek massa akut. Selanjutnya, infark dan hematoma dapat menjadi edema, meningkatkan TIK. Pada fase kronis, jika pasien PIS tetap bertahan, prognosis pemulihannya akan lebih baik daripada infark serebral dengan ukuran dan lokasi yang sama. Secara sederhana fakta mengenai pendekatan tatalaksana PIS yaitu secara agresif membatasi perluasan hematoma yang meluas untuk mencegah kematian dan menghambat morbiditas. Perhatian yang perlu pada pasien PIS adalah mengendalikan efek massa akut (Caplan, 2016).

Faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas antara lain :

1. Usia

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

2. *Glasgow Coma Scale*

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. Volume Perdarahan

Untuk setiap lokasi tertentu di otak, volume ICH adalah prediktor terkuat dari risiko mortalitas dalam 30 hari. Dalam studi tingkat kematian 30 hari berdasarkan volume ICH, Broderick et al. menemukan bahwa volume ICH <30 cc 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 cc menunjukkan 75% untuk perdarahan serebelar, 64% untuk ICH dalam, 60% untuk ICH lobaris, dan 100% untuk perdarahan pons. Volume ICH >60 cc 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.

4. 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.

5. 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 sistole 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.

6. Demam dan Infeksi

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

7. Gangguan Metabolik

Gangguan metabolik dapat menyebabkan suatu stroke atau memperberat luaran klinis bahkan kematian pada penyakit stroke sendiri. Gangguan/penyakit metabolik tersebut adalah penyakit endokrin,

ketidakseimbangan elektrolit, disfungsi/gagal organ, kanker dan sindrom paraneoplastik. Hiponatremia adalah gangguan elektrolit yang paling umum diantara pasien neurologis yang kondisinya buruk. Hiponatremia bisa berupa hipervolemik, euvolemik, atau hipovolemik. Hiponatremia berkaitan erat dengan *Syndrome Inappropriated Antidiuretic Hormon* (SIADH) dan *Cerebral Salt Water Diseases* (CSWS). Pada keadaan ini penanganan yang kurang tepat akan menyebabkan *Cerebral Pontine Demyelination Syndrome* yang akan memperburuk prognosis. Autoregulasi otak yang terganggu, hiperemia otak, dan reaktivitas yang berubah terhadap karbondioksida telah ditemukan diantara pasien dengan gagal hati. Hiperemia serebral memainkan peran penting dalam perkembangan

2.2. Mekanisme Interaksi Otak-Jantung

Adanya mekanisme interaksi otak-jantung yang mengakibatkan disfungsi jantung setelah cedera otak, seperti pada perdarahan intraserebral. Banyaknya pasien yang mengalami depresi pada onset dini yang terkait dengan derajat defisit fungsional. Depresi pasca stroke termasuk kecemasan, ketakutan, dan stres merupakan kondisi psikologis dan tidak terlepas dari derajat defisit fungsional neurologi. Sebuah studi eksperimental menjelaskan bahwa stres oksidatif memainkan peran penting cedera otak setelah terjadinya PIS. Produk oksidatif makromolekul meningkat secara signifikan, sedangkan enzim antioksidan menurun sebagai akibat dari terjadinya PIS (Hu *et al.*, 2016).

Perdarahan intraserebral dapat menyebabkan suatu sindrom yang disebut dengan neurogenik syok miokardium atau neurogenik stres kardiomiopati (NSC). Abnormalitas jantung ditemukan dalam elektrokardiografi (EKG) yang lebih sering ditemukan pada pasien PIS (60-70%) dapat berupa segmen QT memanjang, depresi ST, inversi gelombang T, dan disritmia ventrikel dan supraventrikuler atau dalam bentuk kelainan kontraksi ventrikel kiri dan pelepasan troponin. NSC mencerminkan patofisiologi yang mendasari disfungsi miokard terkait dengan stres kelebihan katekolamin yang dipicu oleh cedera otak akut (Campbell, 2018)

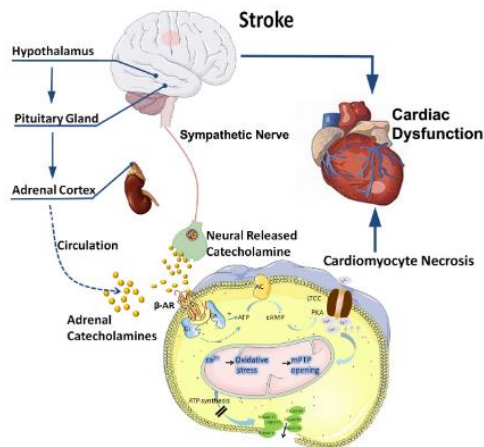
2.2.1. Jalur Hipotalamus Pituitari Adrenal (HPA)

Jalur hipotalamus pituitari adrenal (HPA) adalah jalur neurohormonal tubuh yang mengintegrasikan emosi, stres, status aktivitas fisik dan metabolisme tubuh. Nukleus paraventrikular hipotalamus adalah pusat kendali utama HPA dan mensekresikan faktor pelepas kortikotropin seperti hormon kortikotropin dan vasopresin yang merangsang kelenjar hipofisis untuk melepaskan hormon adrenokortikotropik, terutama dalam kondisi stres. Hormon adrenokortikotropik merangsang kelenjar adrenal untuk melepaskan hormon steroid kortisol. Peningkatan kortisol yang berkepanjangan bersifat neurotoksik dan telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pasca stroke. Nukleus paraventrikular juga memproyeksikan langsung ke medula ventrolateral rostral, yang mengintegrasikan aferen jantung, aktivitas baroreseptor, dan input dari

daerah otak ke sistem simpatis ke jantung. Stimulasi hipotalamus mengaktifkan output simpatis dan menginduksi kelainan elektrokardiografi, aritmia jantung, dan nekrosis miokard (Chen *et al.*, 2017)

Teori lonjakan katekolamin telah dikaitkan erat dengan kerusakan jantung akibat stres fisik dan emosional. Lonjakan katekolamin dapat menyebabkan hipertrofi jantung atau iskemia miokard. Sistem saraf otonom mengatur pelepasan katekolamin dari kelenjar adrenal. Cedera otak dapat menyebabkan peningkatan tonus simpatis dengan peningkatan sekresi katekolamin. Cedera neurologis menyebabkan katekolamin yang berlebihan dalam sirkulasi dan pelepasan katekolamin yang masif dari ujung saraf miokard. Saraf simpatis dapat secara langsung melepaskan katekolamin dan dengan demikian menginduksi toksisitas kardiomyosit.

Telah diketahui bahwa katekolamin bekerja pada jantung melalui reseptor β untuk meningkatkan kecepatan dan kekuatan kontraksi. Reseptor β berpasangan dengan protein G stimulator dan mengaktifkan adenilat siklase dan meningkatkan cAMP sitosol. cAMP berikatan dengan subunit pengatur protein kinase A, yang memfosforilasi sarkolemal L-type Ca^{2+} channel dan fosfolamban sarkoplasma, yang membebani mitokondria. Kelebihan mitokondria Ca^{2+} memicu stres oksidatif, dan bersama dengan pembukaan berikutnya dari transisi permeabilitas membran dengan pembengkakan osmotik dan hilangnya sintesis ATP menyebabkan kematian sel miokard (Ibrahim *et al.*, 2021)



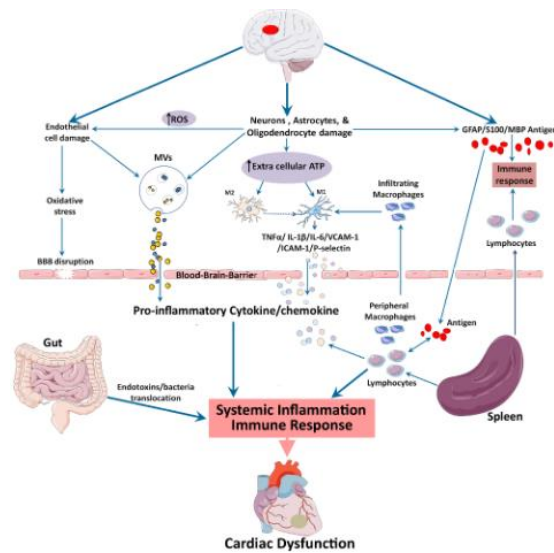
Gambar 1. HPA axis, lonjakan katekolamin, regulasi simpatis dan parasimpatis memediasi disfungsi jantung

2.2.2. Imunorespon dan Inflamasi Sistemik

Aktivasi sistem imun yang menyebabkan peradangan setelah stroke merupakan faktor penting dalam perkembangan stroke. Interaksi kompleks dari respon inflamasi lokal dan sistemik setelah stroke melibatkan banyak jenis sel imun dan sinyal sirkulasi dan penting dalam memahami infeksi dan komplikasi sekunder lainnya. Pada fase akut cedera otak, respon inflamasi lokal pada parenkim otak meliputi mikrogliosis, astrogliosis, dan sekresi sitokin/kemokin, yang terjadi bersamaan dengan aktivasi sel endotel. Iskemia dapat menyebabkan kerusakan sel endotel secara langsung atau tidak langsung melalui pelepasan spesies oksigen reaktif. Sel endotel yang rusak dapat meningkatkan stres oksidatif dan ruptur BBB. Selain itu, sel endotel dan astrosit yang rusak di tempat peradangan dapat melepaskan vesikel ekstraseluler yang dengan cepat melintasi

BBB dan memasuki aliran darah. Saat mencapai organ perifer seperti hati, muatan protein dan microRNA (miR) dari sel endotel ini dan vesikel ekstraseluler yang diturunkan dari astrosit mengatur respons sitokin akut dan memediasi pertukaran sel imun perifer ke jaringan otak yang cedera. Vesikel ekstraseluler muncul sebagai mediator komunikasi intrinsik antara otak dan sistem imun.

Respon inflamasi sistemik diaktifkan setelah perdarahan intraserebral spontan. Respon inflamasi sistemik terutama didorong oleh sitokin, kemokin, hormon stres, dan regulasi parasimpatis dan simpatis. Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh sel neuron dan glia yang rusak merangsang hipotalamus posterior untuk meningkatkan keluaran simpatis dan kadar katekolamin yang bersirkulasi. van der Bilt dkk menemukan bahwa stres katekolaminergik setelah perdarahan otak bertepatan dengan masuknya sel-sel inflamasi ke jantung dan menyebabkan kerusakan jantung.



Gambar 2. Peran sistem imun dan inflamasi dalam memediasi disfungsi jantung

2.3. Troponin

Troponin adalah kompleks dari tiga protein regulator (troponin C, troponin I dan troponin T) yang mempunyai peran pada kontraksi otot rangka dan jantung, tetapi tidak ditemukan pada otot polos. Troponin termasuk filamen tipis otot dan terikat pada tropomiosin serta terletak di antara filamen aktin. Potensial aksi yang timbul pada saat terjadinya stimulasi di otot, akan menyebabkan saluran kalsium terbuka dan melepaskan kalsium ke dalam sarkoplasma otot. Ion kalsium tersebut kemudian akan berikatan dengan reseptor yang sesuai pada troponin sehingga menyebabkan perubahan bentuk troponin, yang akan menyebabkan pembukaan dari tempat perlekatan di aktin terhadap miosin. Peristiwa yang selanjutnya terjadi adalah timbulnya ikatan antara aktin dan miosin, yaitu antara filamen tebal dan tipis,

sehingga timbul jembatan silang yang akan menimbulkan kontraksi otot(Ibrahim *et al.*, 2021)

Kompleks troponin terdiri dari tiga subunit yaitu troponin C yang mengikat kalsium; troponin I, yang menghambat enzim actomyosin ATPase menghambat interaksi aktin-miosin; serta troponin T menempel ke tropomiosin pada filamen tipis dan memfasilitasi kontraksi. Troponin C diekspresikan baik oleh sel otot jantung dan otot rangka, sedangkan troponin I dan T memiliki spesifisitas pada otot jantung. Mayoritas troponin terikat secara struktural pada aparatus kontraktif miofibril, tetapi sekitar 7% dari troponin T dan 3 - 5% dari troponin I berada dalam keadaan bebas di dalam sitoplasma. Troponin T dan I tidak terdeteksi secara normal (atau terdeteksi minimal) dalam darah orang sehat, sehingga peningkatan troponin I atau T yang signifikan mencerminkan nekrosis miokard. Troponin jantung (baik T maupun I) mempunyai spesifisitas yang hampir absolut terhadap jaringan jantung, dan begitu juga memiliki sensitifitas yang tinggi, yang dapat meningkat walaupun hanya terdapat nekrosis dalam zona mikroskopis. Peningkatan nilai dari troponin jantung didefinisikan sebagai pengukuran yang melebihi persentil ke 99 dari nilai referensi normal pada setidaknya satu kejadian selama 24 jam pertama(Mahajan&Jarolim,2011)

Pemeriksaan troponin jantung (cardiac troponin) pada saat ini tersedia dua jenis, yaitu troponin T (cTnT) dan troponin I (cTnI). Iskemia miokard menyebabkan membran sel lebih permeable, sehingga

komponen intraseluler seperti: troponin jantung dapat merembes ke interstitium dan ruang intravaskular. Kadar troponin I (cTnI) mulai meningkat 4-6jam setelah onset mencapai puncak dalam waktu antara 12-24 jam dan tetap meningkat selama 5-7 hari. Kadar cTnI di peredaran darah meningkat seiring dengan perubahan permulaan dan menurun seiring dengan pembersihan enzim dari peredaran (Maramattom *et al.*, 2006). Sejak tahun 2010, dengan kemajuan teknologi pengujian telah diperkenalkan uji troponin sensitivitas tinggi (Hs-cTn). Tes Hs-cTn memberikan peningkatan sensitivitas dan mampu mengidentifikasi proporsi yang relevan dari pasien yang memiliki konsentrasi troponin tidak terdeteksi dengan tes troponin konvensional (Scheitz *et al.*, 2021)

Pemeriksaan troponin I dapat digunakan sebagai petanda biokimia untuk diagnosis infark miokard, stratifikasi bahaya, meramalkan kematian dan kejadian infark miokard pada kemudian hari serta memantau keberhasilan pengobatan reperfusi di infark miokard, sehingga troponin I dapat digunakan sebagai petanda penetapan diagnosis dan peramal perjalanan penyakit. Troponin I memegang peranan penting sebagai petanda klinis yang sangat relevan, sehingga pemeriksaan troponin I harus dilakukan dengan menggunakan sampel yang tepat, metode yang dapat dipercaya dan pemeriksaan yang tidak memerlukan waktu lama (Febriana, Nurulita and Bahrun, 2018)

Mekanisme peningkatan cTnI pada beberapa pasien dengan PIS rumit dan tidak sepenuhnya dipahami. Troponin jantung dianggap sebagai

penanda biokimia yang paling sensitif dan spesifik untuk cedera jantung. Dengan demikian, elevasi dan perubahan dinamis kadar cTnI serum merupakan indikator cedera jantung setelah PIS. Kelebihan katekolamin ditemukan pada pasien dengan PIS, yang memuncak pada minggu pertama dan kemudian menurun. Mengingat bahwa katekolamin mampu menghasilkan nekrosis miokard, bahkan di jantung noniskemik (He *et al.*, 2020). Peningkatan troponin jantung telah dilaporkan dalam berbagai kondisi seperti sepsis, emboli paru, perikarditis, gagal ginjal kronis, trauma mayor, stroke iskemik dan SAH (Luqman and Zanariah, 2020).

2.4. Troponin pada Perdarahan Intracerebral

Troponin jantung terkait erat dengan kejadian vaskular. Dan telah banyak digunakan sebagai biomarker untuk infark miokard dan kerusakan jantung setelah stroke (Xu *et al.*, 2017). Kelainan kardiovaskular umum terjadi setelah terjadinya stroke. Gangguan pada sistem saraf pusat menyebabkan beragam disfungsi sistem kardiovaskular seperti disfungsi miokard sementara hingga kematian mendadak. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa disfungsi jantung dapat terjadi setelah cedera otak vaskular tanpa bukti penyakit jantung primer. Seringnya terjadi disfungsi otonom setelah PIS akut, hal ini dibuktikan dengan gangguan regulasi fisiologis denyut jantung dan tekanan darah yaitu penurunan variabilitas denyut jantung dan gangguan baroreseptor (Ibrahim *et al.*, 2021).

Disfungsi otonom menyebabkan peningkatan lonjakan katekolamin dan kortisol. Kelebihan katekolamin mengaktifkan reseptor adrenergik β , aktivasi berlebihan reseptor ini menyebabkan pembukaan saluran Ca kemudian menyebabkan gangguan penyerapan Ca intraseluler, yang diperlukan untuk relaksasi otot jantung. Penyerapan Ca intraseluler memperpanjang periode repolarisasi dan karenanya kontraksi otot yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan sel dan kematian. Selain itu respon inflamasi sistemik yang diaktifkan setelah terjadinya PIS memainkan peran penting dalam proses cedera miosit dan kematian sel (Lazar *et al.*, 2022).

2.5 Skor ICH

Tingginya tingkat mortalitas pada kasus PIS ini menjadikannya sebagai salah satu kejadian medis yang paling mematikan. Mortalitas pasien sederhananya dapat dibagi menjadi meninggal atau tidak meninggal. Cara dalam memprediksi mortalitas pasien PIS di antaranya menggunakan skor Intracerebral Hemorrhage (ICH), skor ICH Essen, ICH-FOS, skor FUNC dan skor AVICH. Namun, karena keterbatasan penelitian maupun validitas, skor ICH merupakan cara yang paling mudah dan tepat. Skor ICH dikemukakan sebagai salah satu alat untuk memprediksi mortalitas pasien PIS. Skor ini memudahkan menentukan prognosis, semakin tinggi skor yang didapat maka semakin berisiko mengalami kematian dalam 30 hari (Awanis *et al.*, 2021).

Perdarahan intraserebral termasuk kegawatan dan mempunyai tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi dengan perburukan yang cepat sehingga harus di diagnosa lebih awal. Skor derajat keparahan (severity score) sebaiknya dijadikan bagian dari evaluasi awal pasien dengan perdarahan intraserebral (kelas I, peringkat bukti B). Skor derajat keparahan yang paling banyak digunakan adalah ICH score (PERDOSSI, 2019)

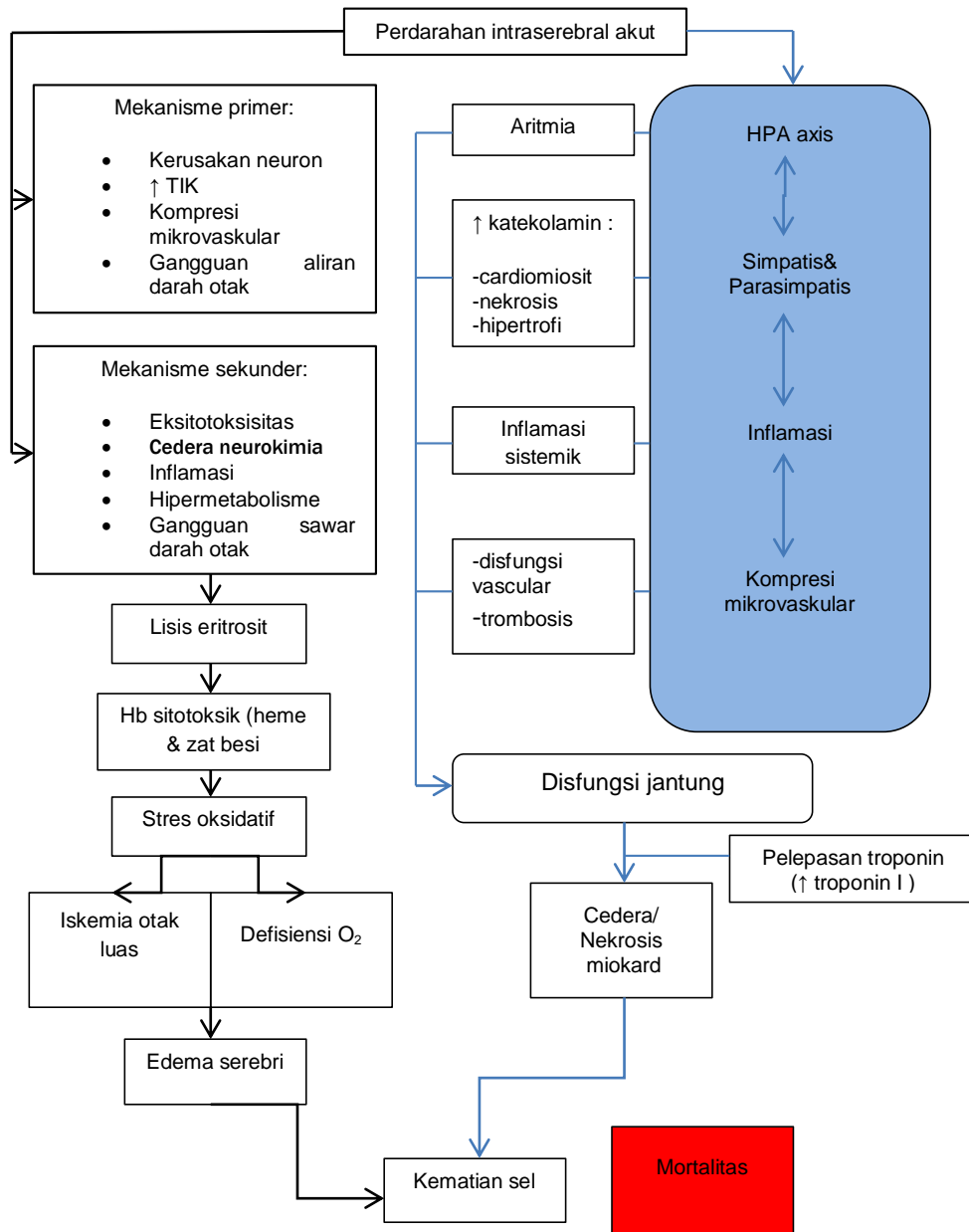
Skor ICH adalah skala penilaian klinis sederhana yang terdiri dari faktor-faktor yang terkait dengan pemeriksaan neurologis dasar (GCS), karakteristik dasar (usia), dan neuroimaging awal (volume ICH, IVH, infratentorial/supratentorial). Tujuan dari skala penilaian ini sebagai alat penilaian standar yang dapat dengan mudah dan cepat menentukan presentasi ICH oleh dokter yang akan dapat segera menentukan pemilihan pengobatan dalam perawatan klinis. Skor ICH adalah prediktor akurat dalam menilai mortalitas jangka pendek selama 30 hari pada pasien PIS serta memperlihatkan semakin tinggi skor ICH semakin tinggi tingkat mortalitasnya. Tidak ada pasien dengan skor ICH 0 meninggal. Semua pasien dengan skor ICH 5 meninggal. Skor GCS menunjukkan presentasi awal yang akurat menunjukkan pengaruh yang sangat kuat dari skor GCS pada volume ICH dan IVH (Hemphill *et al.*, 2001)

Determination of ICH score	
Component	ICH score points
GCS score	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
ICH volume, cm ³	
≥30	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age, y	
≥80	1
<80	0
Total ICH score	0-6

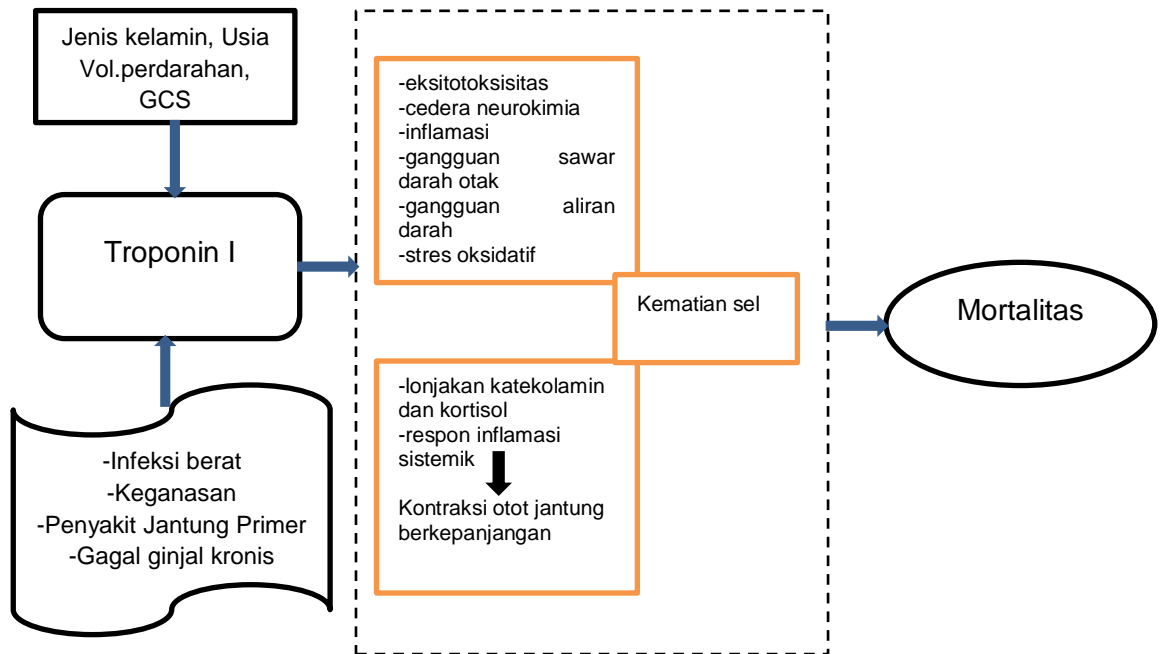
Gambar 3. ICH score




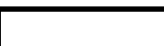

American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) (Kelas I, level B) merekomendasikan penggunaan penilaian alat/tool untuk mengukur secara objektif derajat keparahan tiap kasus individu. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bisa menjadi alat/tool yang bermakna. Namun, pasien perdarahan intraserebral dengan perubahan kesadaran, sehingga hal ini yang membatasi penggunaan NIHSS. Untuk alasan inilah penggunaan skor ICH untuk pasien perdarahan intraserebral lebih tepat digunakan (Agostoni, 2017)

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



-  : variabel independen (variabel bebas)
-  : variabel dependen (variabel tergantung)
-  : variabel antara
-  : variabel perancu (*confounding variable*)
-  : variabel kontrol