

KARYA AKHIR

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

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

MARIA CAROLINE WOJTYLA



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS)

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

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

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

MARIA CAROLINE WOJTYLA

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

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

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

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

Menyetujui
Komisi Penasehat,

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

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

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis,
Fakultas Kedokteran Unhas

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

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



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

nama : Maria Caroline Wojtyla

nomor mahasiswa : C115216110

program studi : Neurologi

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

Makassar, 28 September 2020

Yang membuat pernyataan,



Maria Caroline Wojtyla

KATA PENGANTAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Makassar, 28 September 2020

Penulis

ABSTRAK

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

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

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

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

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



ABSTRACT

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

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

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

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

Keywords: serum procalcitonin level, bleeding volume, prognosis



Daftar Isi

Table of Contents

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

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

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

Daftar Tabel

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

Daftar Gambar

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

Daftar Kurva

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

Daftar Singkatan

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

AUC : *Area Under Curve*

ROC : *Receiver Operating Characteristi*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

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

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

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

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

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

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengukur kadar *procalcitonin* serum pasien stroke hemoragik supratentorial

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

1.4 Hipotesis

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

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

- Memberikan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan kedokteran.

1.5.2 Manfaat Penelitian

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

1.5.3 Manfaat Aplikatif

- Dapat memprediksi prognosis pada stroke hemoragik supratentorial.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Stroke Hemoragik

2.1.1 Definisi Perdarahan Intraserebral

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

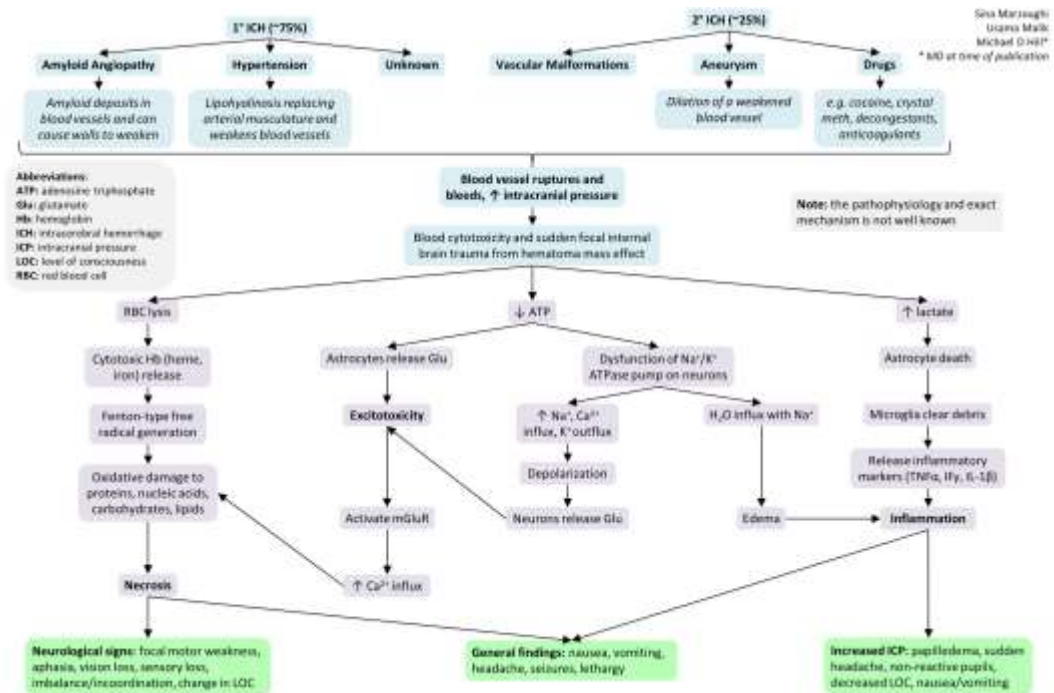
Stroke perdarahan intraserebral (PIS) adalah manifestasi klinis disfungsi neurologis yang berkembang cepat yang disebabkan adanya kumpulan fokal darah dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma. Stroke jenis ini diakibatkan oleh pecahnya suatu mikro aneurisma di otak,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

2.2.2 Epidemiologi Perdarahan Intracerebral

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

2.2.3 Patofisiologi Perdarahan intraserebral

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



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

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

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

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

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

Sitotoksitas Darah dan Stres Oksidatif sebagai Mediator Kematian Sel Setelah PIS

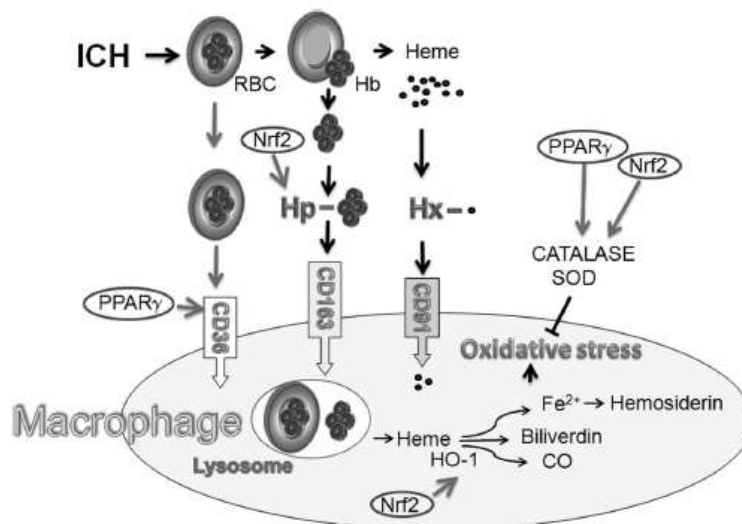
Setelah PIS, komponen ekstraseluler darah (terutama eritrosit dan protein plasma) dan pola molekul yang berhubungan dengan kerusakan, termasuk asam nukleat, komponen matriks ekstraseluler, protein, mediator lipid, ATP, dan asam urat dilepaskan dari jaringan nekrotik dan rusak,

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

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

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

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



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

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

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

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

Heme Oxygenase pada PIS

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

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

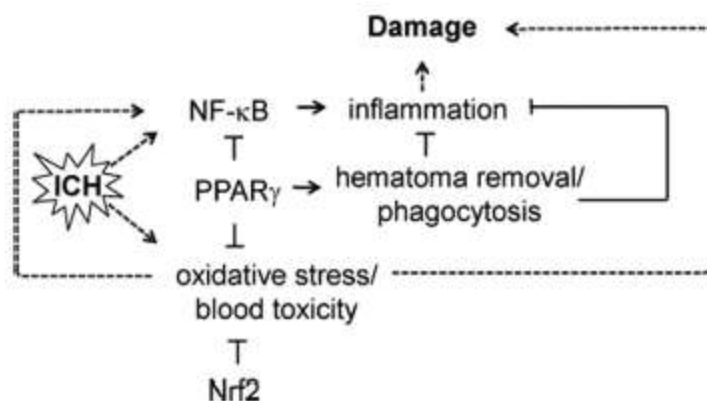
Detoksifikasi Deferoxamine dan Besi

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

Efek Sitoprotektif Peroxisome

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

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



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

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

2.2 Fisiologi Edema Serebral

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

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

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

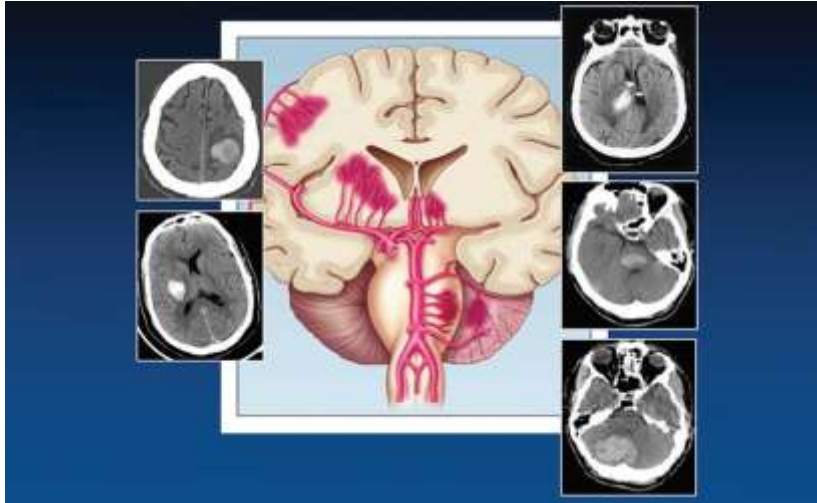
2.3 Faktor yang Mempengaruhi Pembentukan Volume Perdarahan

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

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

2.4 Gambaran Radiologi Perdarahan intraserebral

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



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

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

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

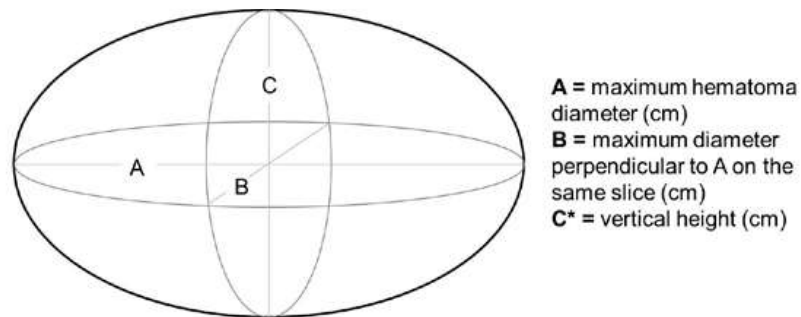
Stage	Phase of Blood	Noncontrast CT	T1-Weighted MRI	T2-Weighted MRI	T2*-Weighted MRI
Hyperacute	Oxyhemoglobin	Smooth, hyperdense	Hypointense or isointense	Hyperintense	Marked hypointensity
Acute (12-48 hours)	Deoxyhemoglobin	Hyperdense with fluid levels	Isointensity or slight hypointensity with thin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

2.5 Metode Penghitungan Volume Hematom

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

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

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



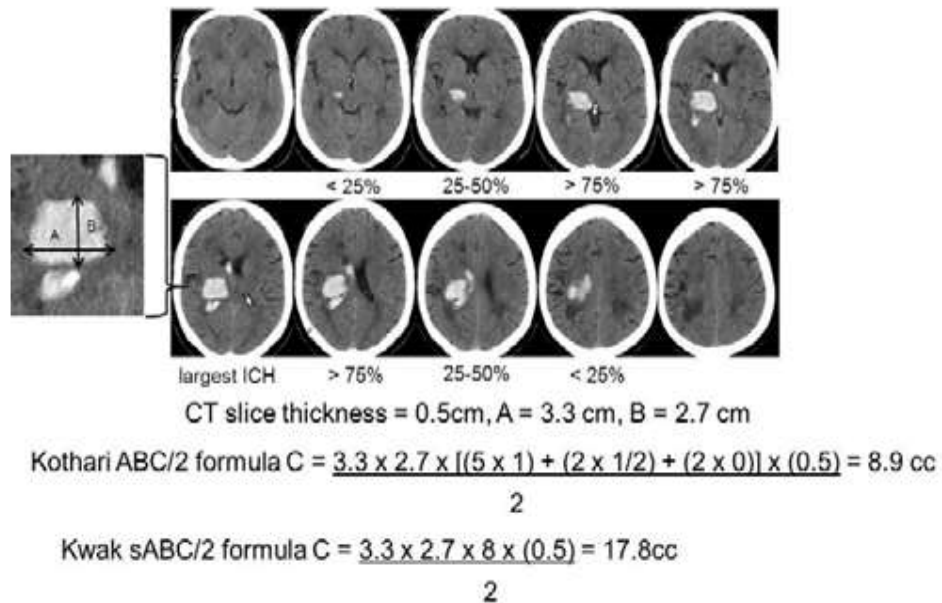
$$\text{Volume} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{A}{2}\right) \left(\frac{B}{2}\right) \left(\frac{C}{2}\right) = \frac{A B C}{2}$$

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

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

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

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



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

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

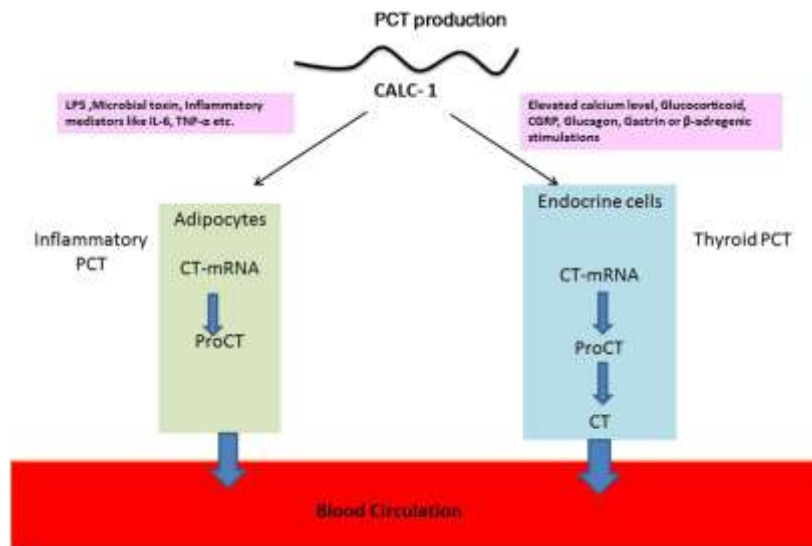
sABC/2 telah diadopsi oleh banyak pelatihan akademik klinikal sebagai metode yang mudah dan cepat dalam menghitung volume PIS, metode ini pun telah melalui penyaringan penelitian klinis PIS seperti, MISTIE, ATACH, dan CLEAR (Lee V, 2016).

2.6 Procalcitonin

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

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

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



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

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

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

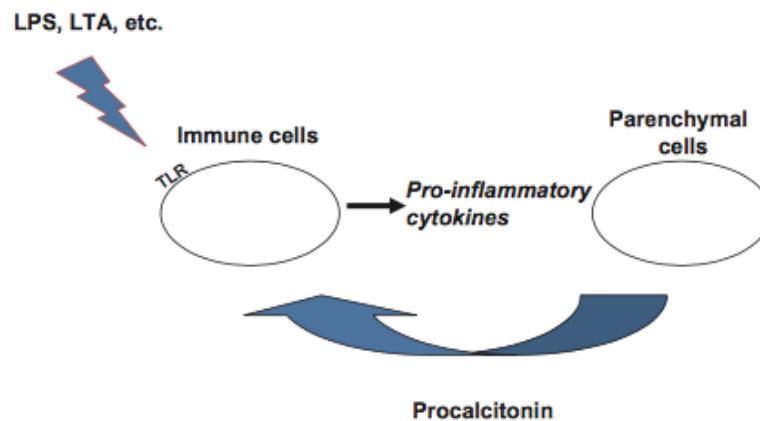
Tabel 2.2. Interpretasi konsentrasi procalcitonin serum. (Vijayan L et al, 2017)

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

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

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

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



Gambar 8. Mekanisme umpan balik procalcitonin terhadap sel imun

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

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

2.7 Procalcitonin pada Perdarahan intraserebral

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

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

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

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

2. 8 Prognosis

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

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

1. Hematoma

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

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

2. Ekspansi Hematoma

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

3. Edema perihematoma

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

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

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

4. Perdarahan intraventrikular dan hidrosefalus

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

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

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

5. Usia

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

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

6. Tingkat kesadaran

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

masuk merupakan faktor prognostik penting pada pasien dengan PIS.

7. Kadar Gula Darah

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

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

8. Demam dan Infeksi

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

untuk menemukan sumber infeksi dan mengobatinya dengan antibiotik yang sesuai.

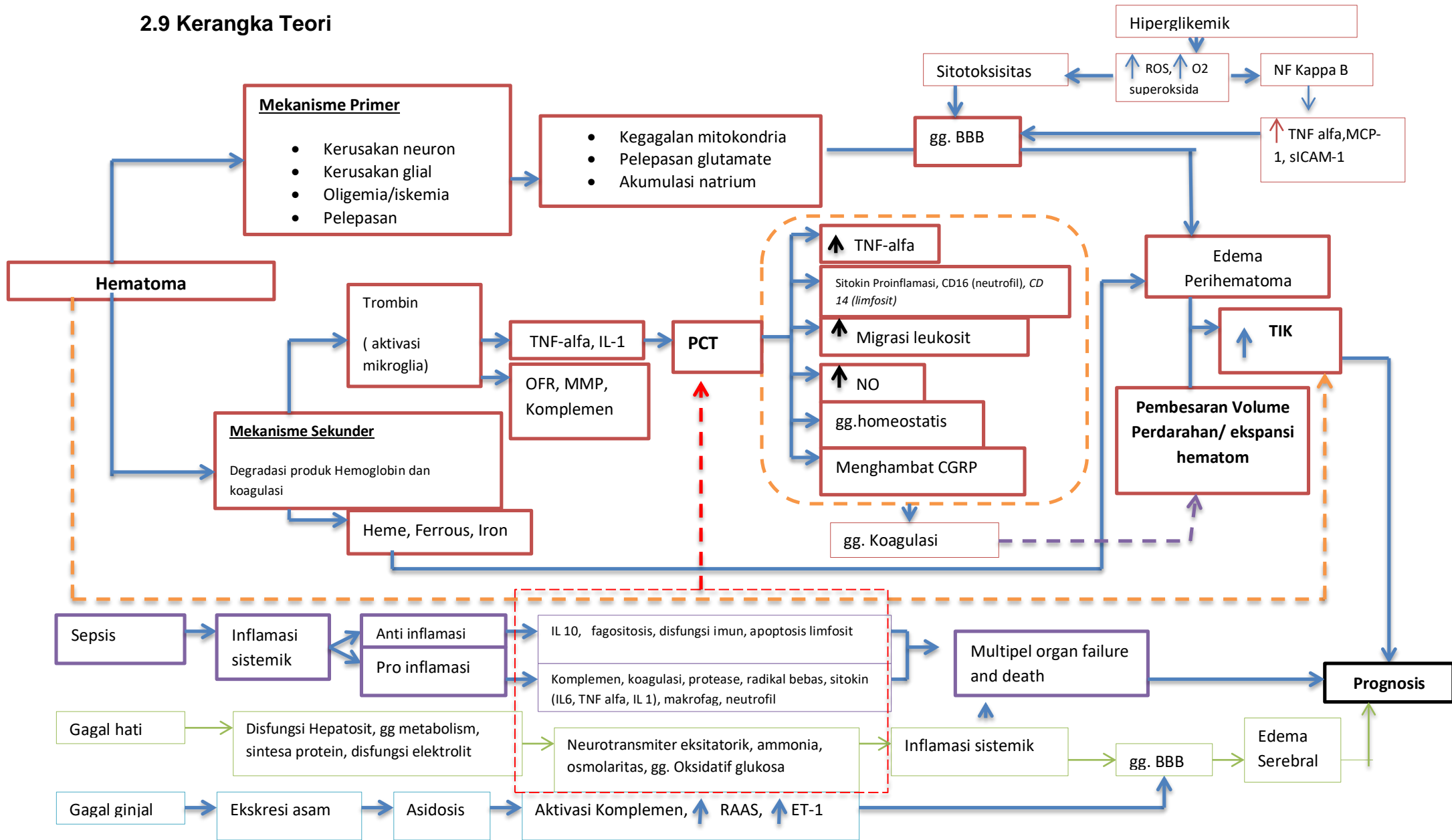
9. Gangguan Metabolik

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

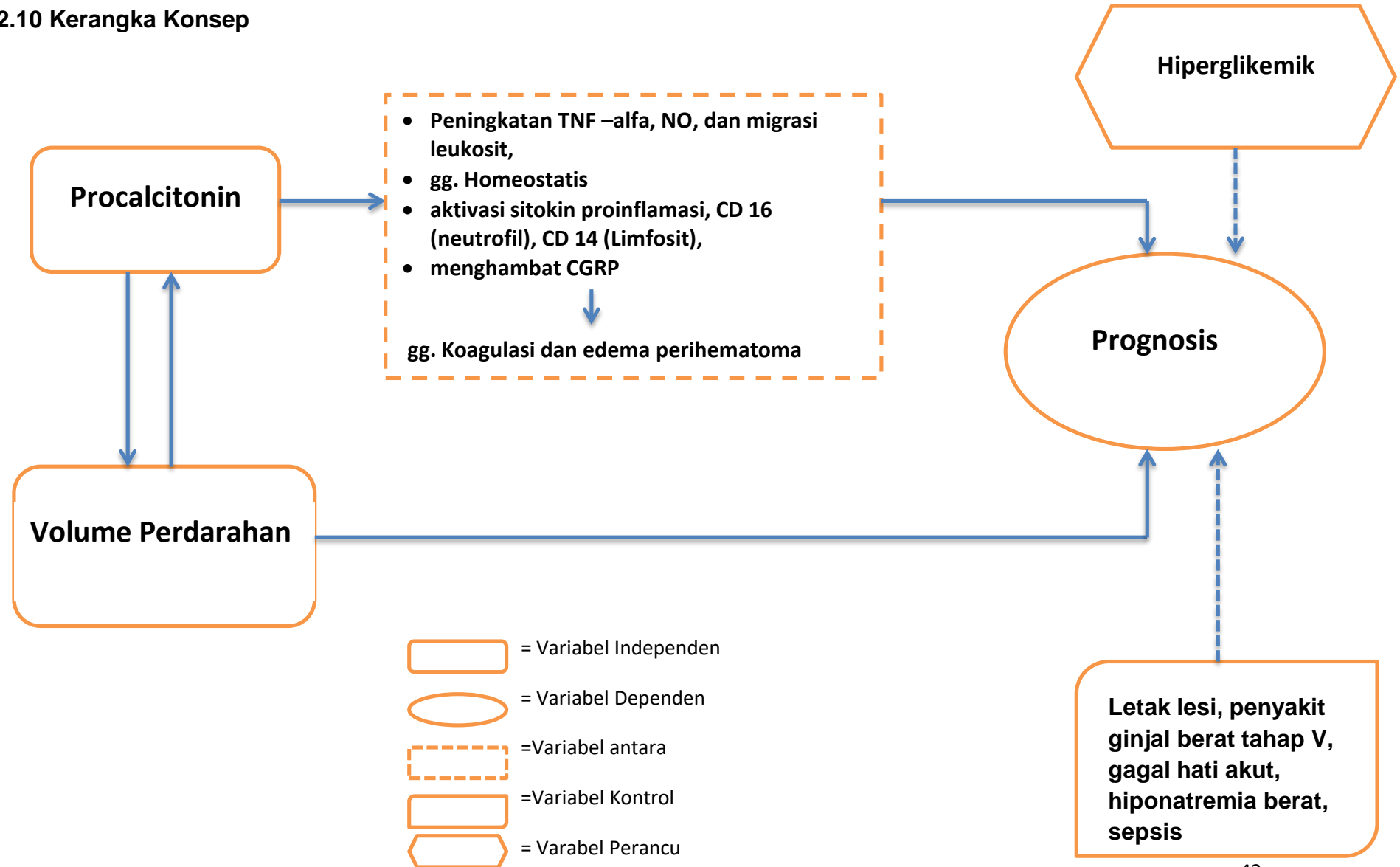
filtrasi glomerulus efektif yang rendah saat masuk adalah prediktor independen dari kematian stroke. Disfungsi ginjal juga merupakan prediktor independen dari hasil yang merugikan pada perdarahan subaraknoid aneurisma (Zachari BE et al, 2009)

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

2.9 Kerangka Teori



2.10 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan secara observasional dengan desain *cohort*

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring. Waktu penelitian pada bulan Mei 2020 sampai sampel terpenuhi.

3.3 Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right]^2 + 3$$

Dengan demikian besar sampel pada penelitian ini adalah 32 sampel.

Keterangan:

n = Besar sampel

$Z\alpha$ = Derivat baku alfa = 1.64

$Z\beta$ = Derivat baku beta = 1.28

r = Korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0.5

3.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien stroke perdarahan intraserebral supratentorial
- b. Onset stroke 3- ≤ 48 jam
- c. Stroke serangan pertama
- d. Bersedia mengikuti penelitian dengan mengisi *informed consent*

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Keganasan hematologi, hemophilia
- b. Penyakit inflamasi aktif atau kronik
- c. Penyakit ginjal kronik tahap V
- d. Penyakit hati yang berat
- e. Hiponatremi berat
- f. Sepsis

3.5 Cara Pengumpulan Data

3.5.1 Cara Kerja

- a. Penelitian dilakukan pada sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

- b. Data diperoleh dari data primer sesuai hasil anamnesis, pemeriksaan status umum, pemeriksaan neurologi
- c. Peneliti menjelaskan prosedur penelitian dan meminta persetujuan *informed consent* dari pasien/keluarga
- d. Pemeriksaan sampel darah, terdiri dari:serum procalcitonin dan darah lengkap (leukosit, eritrosit, hemoglobin, laju endap darah, hitung jenis, fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, glukosa darah sewaktu).
- e. Pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras dan mengukur volume perdarahan
- f. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kultur darah bila dicurigai sepsis
- g. Mengamati prognosis dalam 21 hari

3.5.2 Alat dan Bahan

- a. Lembaran persetujuan peserta/keluarga untuk ikut penelitian
- b. Lembaran informed consent untuk peserta penelitian/keluarga
- c. Lembaran status pasien khusus penelitian stroke
- d. Alat pemeriksaan neurologi dasar seperti senter, palu refleks, oftalmoskop, stetoskop.
- e. Lembaran hasil pemeriksaan radiologi CT scan kepala yang di tanda tangani ahli radiologi
- f. Alat CT scan yang digunakna merek *General Electric (GE)* tipe dual slice tahun 2007 dan GE tipe light speed tahun 2011

- g. Alat pengambilan sampel darah seperti handscoon, spuit 5cc, alcohol swab, *tourniquet*, plesterin bulat, tabung darah
- h. *Procalcitonin* serum dan kultur darah

3.5.3 Prosedur Penelitian

- a. Sebelum pengambilan sampel penelitian, dilakukan anamnesa lengkap terhadap pasien yang masuk ke instalasi gawat darurat (IGD) yang terdiri dari data identitas (nama, usia, jenis kelamin, nomor rekam medik, tanggal dan jam masuk pasien), riwayat penyakit sekarang (onset serangan, aktivitas pada saat serangan, gejala klinis yang mendukung perdarahan intraserebral), riwayat penyakit dahulu (hipertensi kronis, penyakit diabetes mellitus, penyakit jantung, riwayat stroke dll), riwayat penggunaan obat-obatan, dan riwayat penyakit keluarga.
- b. Menjelaskan tujuan dan prosedur penelitian serta meminta persetujuan *informed consent* dari pasien/keluarga
- c. Melakukan pemeriksaan fisik umum dan pemeriksaan neurologi
- d. Setelah pemeriksaan fisik, selanjutnya dilakukan pemeriksaan penunjang CT scan kepala non kontras untuk menentukan diagnosis stroke
- e. Sampel penelitian yang termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi, selanjutnya di lakukan pemeriksaan sebagai berikut
 1. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar serum procalcitonin

2. Menghitung volume perdarahan intraserebral menggunakan metode Kwak (ABC/2)
3. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan darah rutin lengkap (leukosit, eritrosit, hemoglobin, laju endap darah, hitung jenis, fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, glukosa darah sewaktu)
4. Melakukan pengamatan prognosis dalam 21 hari
5. Selama perawatan di rumah sakit, sampel mendapatkan pengobatan standar sesuai Standar Pelayanan Medik di bagian Neurologi FK Universitas Hasanuddin dan tidak dilakukan intervensi terhadap pengobatan yang ada
6. Hasil penelitian akan dicatat dalam format penelitian kemudian dilakukan analisa data dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel dan grafik

3.6 Identifikasi Variabel

Dalam penelitian ini beberapa variable dapat diidentifikasi berdasarkan peran dan skalanya.

- a. Variabel tergantung (dependen) : Prognosis
- b. Variabel bebas (independen) : *procalcitonin* serum dan volume perdarahan
- c. Variabel perancu : hiperglikemik
- d. Variabel kontrol : Letak lesi, Penyakit ginjal kronik (tahap V), gagal hati akut, hiponatremia berat, sepsis

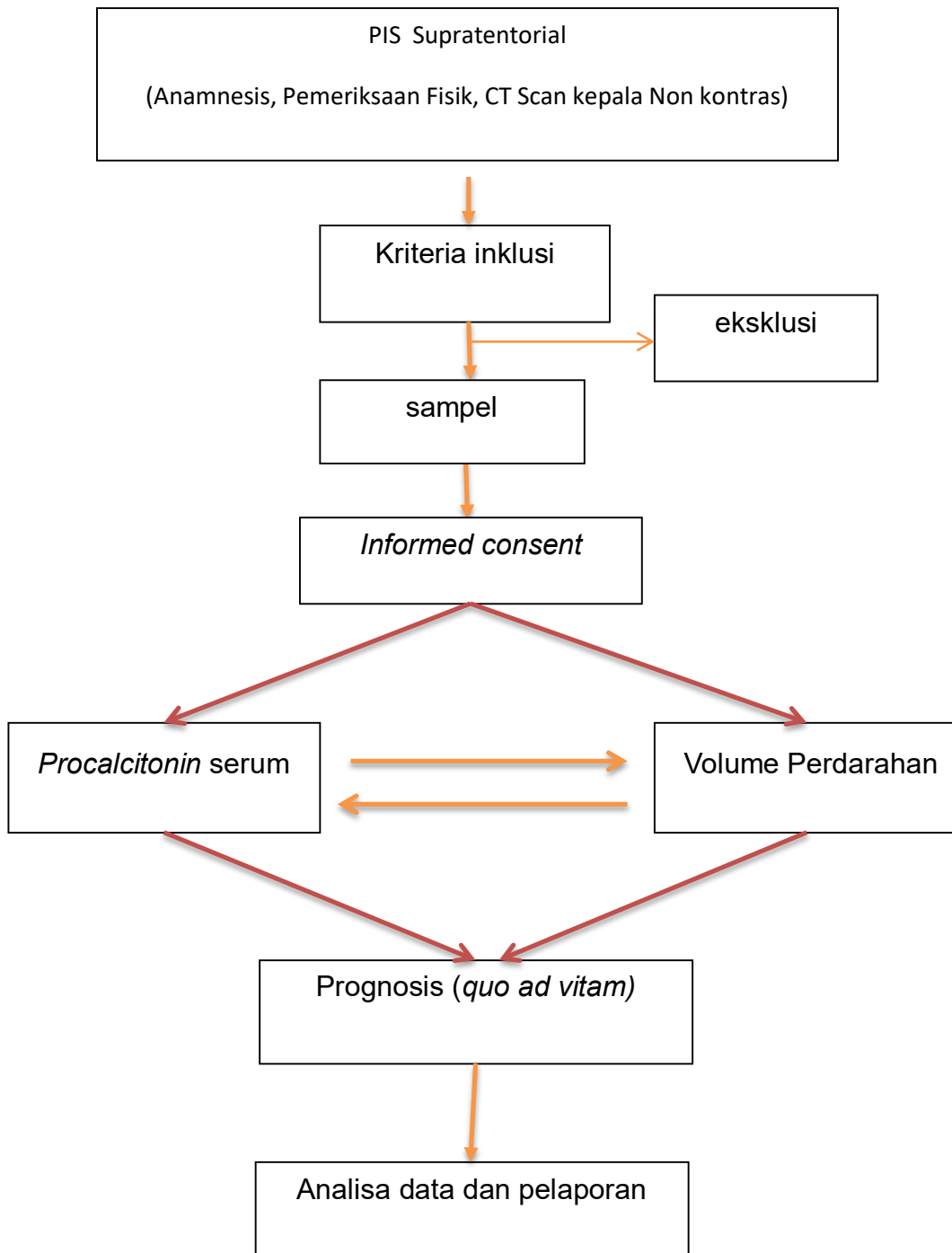
3.7 Definisi Operasional

- a. Volume perdarahan adalah lesi hiperdens pada area parenkim yang terekam pada pencitraan CT scan kepala non kontras pada pasien perdarahan intraserebral dengan metode kwak.
- b. Procalcitonin adalah adalah prohormon asam amino 13-kDa 116 dari kalsitonin, telah diakui sebagai penanda proses inflamasi dengan metode elisa, nilai normal $\leq 0,05$ ng/ml.
- c. Penyakit ginjal kronik (tahap V) adalah penyakit ginjal kronik setidaknya 3 bulan diketahui berdasarkan dengan anamnesis, pemeriksaan dan mengukur glomerular filtration rate (GFR) <15 mL/min/1.73 m²
- d. Gagal hati akut adalah penyakit disfungsi hati akut yang di ketahui dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan peningkatan fungsi hati (SGOT > 10.000 IU/L, SGPT 2 kali peningkatan dari batas atas normal)
- e. Hiponatremia berat adalah kadar natrium dalam darah yang diketahui berdasarkan hasil pemeriksaan elektrolit serum dengan nilai <115 mmol/L.
- f. Hiperglikemik adalah kadar gula darah diatas nilai normal, yang diketahui berdasarkan hasil pemeriksaan glukosa darah vena dengan nilai acuan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, glukosa 2 jam post prandial 180 mg/dL, dan glukosa darah sewaktu \geq

200mg/dl, atau kadar HbA1c \geq 6,5 tanpa riwayat diabetes mellitus sebelumnya.

- g. Prognosis adalah suatu prediksi yang akan terjadi berhubungan dengan penyakit pasien yang telah mendapatkan terapi sesuai dengan standar ilmu kedokteran. Prognosis *qou ad vitam* memprediksi suatu harapan hidup atau kematian
- h. Sepsis adalah gejala SIRS (minimal 2 kriteria dari; demam $>38^{\circ}\text{C}$ atau hipotermi $<36^{\circ}\text{C}$, takikardia > 90 kali/menit, takipnue > 20 kali/menit, leukositosis >12.000 atau leucopenia <4.000) disertai dengan fokus infeksi
- i. infeksi adalah suatu gejala berupa demam serta gejala klinis lainnya yang didapatkan dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa leukositosis serta di dapatkan focus infeksi

3.8 Alur penelitian



3.9 Analisis Data dan Uji Statistik

Data yang terkumpul diolah melalui analisa statistik secara analitik korelatif untuk melihat hubungan kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan dengan prognosis. Bila sebaran normal akan menggunakan uji pearson, jika sebaran tidak normal akan menggunakan uji spearman serta serta *Receiver operating characteristic* (ROC) untuk menentukan cut off. Analisa statistik menggunakan software SPSS *for windows version* 22.0

3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi etik penelitian biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud, dan tujuan penelitian.
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak. Kepada pasien atau keluarga yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan.

Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan dan selalu berdasarkan etik yang berlaku.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan desain *cohort design* dengan data primer yang didapat dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yang di rawat di RSUP Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Ibnu Sina dan RS Akademis. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Mei 2020 sampai agustus 2020.

4.1 Distribusi subyek penelitian

Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi subyek penelitian

Komponen		n	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	19	59.4
	Perempuan	13	40.6
Usia	40-49	3	9.375
	50-59	16	50
	60-69	12	37.5
	≥ 70	1	3.125
Prognosis	Meninggal	16	50%
	Hidup	16	50
volume perdarahan	$< 30\text{cc}$	24	75
	$\geq 30\text{ cc}$	8	25

Sumber: data primer, 2020

Tabel 4.2 Distribusi karakteristik subyek penelitian

Komponen		Mean	Min-Max	Std. Deviasi
Usia		58.94	48-71	5.591
Procalcitonin	Meninggal	0.819	0.16-1.7	0.51
	hidup	0.25	0.17-0.33	0.0497
Volume Perdarahan		26.02	11-68	12.84

Sumber: data primer, 2020

Distribusi frekuensi pada seluruh subyek penelitian meliputi jenis kelamin , usia, procalcitonin, volume perdarahan dan prognosis. Data dari subyek penelitian yang berhasil dikumpulkan dan memenuhi kriteria inklusi selama penelitian adalah 32 orang. Subjek penelitian terdiri dari 19 orang laki-laki dan 13 orang perempuan dengan insidensi usia terbanyak adalah 50-59 tahun (50%). Pada pemeriksaan PCT serum, 50% pasien memiliki prognosis buruk (meninggal). Volume perdarahan < 30CC pada penelitian ini sebesar 75%. Frekuensi prognosis subyek yang hidup terdiri dari 16 orang (50%) dan subyek yang meninggal terdiri dari 16 orang (50%).

Pada tabel 4.2 distribusi karakteristik kadar PCT serum pada subyek yang meninggal memiliki rata-rata 0.819 ng/ml dengan nilai minimal dan maksimal 0.16 dan 1.7, sedangkan pada subyek yang hidup adalah 0.25 ng/ml dengan nilai minimal dan maksimal 0.17 dan 0.33 ng/ml. Rata-rata volume perdarahan adalah 26.02 cc dengan nilai minimal dan maksimal 11cc dan 68 cc

4.2 Analisa kadar PCT serum dengan prognosis

Tabel 4.3 Hubungan Kadar PCT serum dengan prognosis

	N	Min-Max	Mean	Std. deviation	Nilai P
Prokalsitonin Meninggal	16	0.16-1.70	0.81	0.51	0.000
Hidup	16	0.17-0.33	0.25	0.49	

Pada tabel 4.3 analisa kadar PCT serum dan prognosis subyek penelitian di uji dengan *one way ANOVA* didapatkan perbedaan rata-rata bermakna kadar PCT serum pada subyek yang meninggal dan hidup dengan nilai $p= 0.000$. Nilai rata-rata pada subyek meninggal adalah 0.81 dan pada subyek yang hidup adalah 0.25 ng/ml

4.3 Analisa hubungan volume perdarahan dan prognosis

Tabel 4.4 Hubungan volume perdarahan dan prognosis

	N	Min-Max	Mean	Nilai P
Volume Perdarahan Meninggal	16	13.5-68	33.6	0.001
Hidup	16	11-24.25	18.6	

Pada tabel 4.4 di uji dengan menggunakan *Mann Whitney U* karena data yang diuji berupa data ordinal dengan distribusi tidak normal didapatkan hasil perbedaan bermakna ($p =0.001$) antara volume perdarahan dan prognosis dengan nilai rata-rata volume perdarahan subyek meninggal 33.6 cc dan subyek hidup adalah 18.6 cc.

4.4 Analisa kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan

Tabel 4.5 Hubungan kadar PCT serum dan volume perdarahan

variabel	<i>Procalcitonin</i> Serum	
	r	nilai p
	(n=32)	(n=32)
Volume Perdarahan	0.964	0.000

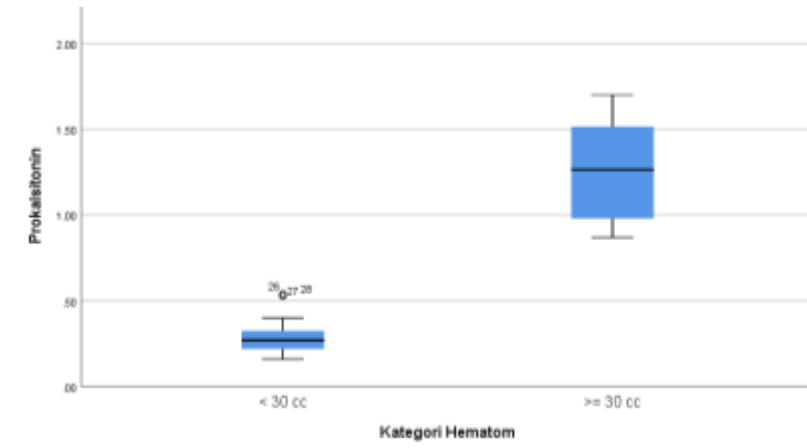
Sumber: data primer, 2020

Pada tabel 4.5 hubungan antara kadar PCT serum dan volume perdarahan yang di uji dengan uji korelasi pearson karna data berdistribusi normal. Pada tabel menjelaskan terdapat hubungan bermakna antara kadar PCT serum dan volume perdarahan dengan nilai p 0.00 dan koefisien (nilai r) yang sangat kuat (0.964), dimana semakin tinggi kadar PCT serum, semakin besar volume perdarahan

Tabel 4.6 Rata-rata kadar PCT serum dan Volume Perdarahan

	Volume Perdarahan	N	Mean	Min-Max	Std. Deviation	Sig (2 tailed)
Prokalsitonin	< 30 cc	24	.2929	0.16-0.54	.11063	0.000.
	>= 30 cc	8	1.2613	0.87-1.7	.30944	

Kurva 1. Box plot kadar PCT serum dan volume perdarahan



Pada tabel 4.6 menunjukkan analisis hubungan antara kadar PCT serum dan volume perdarahan. Volume perdarahan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu < 30CC dan \geq 30CC yang diuji menggunakan T-test yang bertujuan untuk membandingkan dua sampel yang tidak saling berpasangan dan jumlahnya tidak sama. Pada tabel tersebut didapatkan volume perdarahan < 30cc memiliki rata-rata kadar PCT adalah 0.29 ng/dl dan volume perdarahan \geq 30CC memiliki nilai rata-rata kadar PCT serum adalah 1.26 ng/dl, dengan p 0.000 dimana menunjukkan perbedaan rata-rata bermakna antara dua kelompok.

4.5 Analisa nilai cut off kadar PCT serum terhadap volume perdarahan dan prognosis

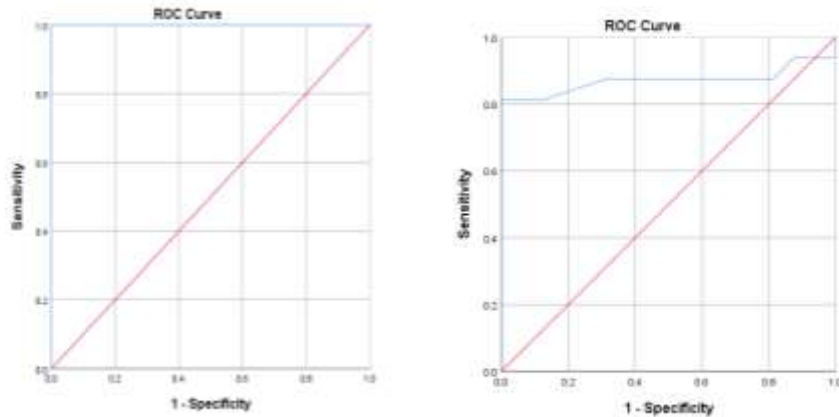
Tabel 4.7 Receiver operating characteristic curve (ROC) kadar PCT serum terhadap volume perdarahan

Variabel	Nilai cut off procalcitonin (ng/ml)	AUC	Sensitivitas (%)	Spesitivitas (%)
Volume perdarahan ≥ 30 CC	0.915	1.0	87	100

Tabel 4.8 Receiver operating characteristic curve (ROC) kadar PCT serum terhadap prognosis

Variabel	Nilai cut off procalcitonin (ng/ml)	AUC	Sensitivitas (%)	Spesitivitas (%)
Subyek meninggal	0.325	0.871	81	94

**Kurva 2. ROC. (a) kurva ROC PCT serum dengan volume perdarahan.
(b) kurva ROC PCT serum dengan prognosis**



Tabel 4.9. Koordinat *cutt off* PCT serum dan Volume Perdarahan

Nilai <i>Cut off</i>	Sensitivity	1 - Specificity
.4650	1.000	.125
.5350	1.000	.042
.7050	1.000	.000
.9150	.875	.000
.9800	.750	.000

a. Nilai cutoff terkecil adalah nilai tes observasi minimum dikurangi 1, dan nilai cutoff terbesar adalah nilai tes observasi maksimum ditambah 1.

Tabel 4.10 Koordinat *cutt off* PCT serum dan Prognosis

Nilai <i>Cut off</i> ^a	Sensitivity	1 - Specificity
.2600	.875	.438
.2850	.875	.313
.3100	.813	.125
.3250	.813	.063
.3450	.813	.000

a. Nilai cutoff terkecil adalah nilai tes observasi minimum dikurangi 1, dan nilai cutoff terbesar adalah nilai tes observasi maksimum ditambah 1.

Pada tabel 4.7 menunjukkan *Receiver operating characteristic curve* (ROC), dimana kurva ROC merupakan representasi grafis yang menunjukkan hubungan antara sensitivitas dan spesitivitas nilai *cut off* kadar PCT serum terhadap volume perdarahan. Nilai AUC (kurva 2) yang dapat dikategorikan sebagai prediktor kuat apabila nilainya >0.7 , dan didapatkan nilai kadar PCT serum 0.915 ng/ml merupakan prediktor kuat terhadap volume perdarahan ≥ 30 CC.

Pada tabel 4.8 menunjukkan ROC *cut off* kadar PCT serum dan prognosis (mortalitas) dengan nilai *cut off cut off* yang didapat adalah 0.325 (prediktor kuat terhadap prognosis kematian).

4.9 Analisa kadar PCT serum dan persentase prognosis

Variabel	Kategori Klinis		Total	Persentase		
	Meninggal (n)	Hidup (n)		Meninggal	Hidup	Total
PCT > 0.325 ng/ml	13	1	14	92.9%	7.1%	100.0%
PCT < 0.325 ng/ml	3	15	18	16.7%	83.3%	100.0%

Pada tabel 4.9 dilakukan uji *crossstabulation* untuk mencari persentasi prognosis dari nilai *cut off* procalcitonin yang telah didapat dari tabel 4.7. Pada uji ini didapatkan hasil pada 14 subyek dengan kadar PCT serum ≥ 0.325 maka 92.9% subyek meninggal dan 7.1% subyek hidup. Pada 32 sampel 50% subyek meninggal dengan kadar PCT serum ≥ 0.325 ng/ml.

Sedangkan pada 18 dengan kadar PCT serum <0.325 ng/ml, sebesar 16.7% subyek meninggal dan 83. 3% subyek hidup. Pada 32 sampel 50% subyek yang hidup memiliki kadar PCT serum < 0.325 ng/dl

4.7 Analisa PCT serum dan Volume perdarahan terhadap prognosis

Tabel 4.12 Risk Ratio mortalitas pada stroke hemoragik supratentorial

Variabel	value
PCT	5.57
Volume Perdarahan	3.00

Bedasarkan tabel 4.9 kadar PCT serum >0.325 ng/ml memiliki estimasi risiko 5, 57 kali untuk kematian dan volume perdarahan memiliki estimasi risiko 3 kali mengalami kematian. Hal ini menjelaskan bahwa estimasi risiko kematian kadar PCT serum lebih besar dibandingkan dengan volume perdarahan

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Distribusi subyek

Subjek penelitian terdiri dari 19 orang laki-laki dan 13 orang perempuan. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Jolink WM dan kawan –kawan pada tahun 2015 dalam tulisannya insidensi, kasus fatal, dan mortalitas pada perdarahan intraserebral yang menyatakan bahwa insidensi perdarahan intraserebral tiap tahunnya per 100.000 orang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan (Jolink WM et al, 2015). Angka kematian dalam 30 hari pada PIS mencapai 44-51% (Tuhrim S et al, 1991), hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan angka kematian pada 50% kasus di penelitian ini.

Rentan usia terbanyak pada penelitian ini adalah 50-59 tahun. Pada tulisan van asc dan kawan-kawan tahun 2010 mereka melakukan suatu penelitian metaanalisis tentang insidensi PIS di berbagai etnik, didapatkan pada etnik asia rasio insidensi pada PIS adalah 45-54 tahun. Pada etnik netherland berdasarkan penelitian kohort retrospektif dilaporkan insidensi kasus PIS per 100.000 adalah 5.9 pada usia 35-54 tahun, 37.2 pada usia 55-72 tahun, dan 176.3 pada usia 75-94 tahun. (Van AC et al, 2010)

Menurut hasil penelitian Dingxie dan kawan-kawan pada tahun 2017 menyatakan kadar PCT serum pada 20 % pasien yang meninggal karna perdarahan intracranial menunjukkan nilai rata-rata 0.072 mcg/l dan 0.044 mcg/l pasien yang hidup dalam 3 bulan paska stroke. Pada pasien dengan strok iskemik akut yang hidup kadar PCT serum rata-rata 0.065 ng/ml dan pada pasien yang meninggal 0.259 ng/ml (Yan L et al, 2019). Pada penelitian ini Kadar PCT serum pasien yang hidup selama 21 hari menunjukkan nilai rata-rata 0.251 ng/ml dan pasien yang meninggal adalah 0.819 ng/ml. hal ini menjelaskan rata-rata kadar PCT serum pada pasien yang meninggal lebih besar dibandingkan pasien yang hidup.

5.2 Hubungan kadar PCT serum dengan prognosis

Pada analisa kadar PCT serum dan prognosis terdapat perbedaan rata-rata bermakna kadar PCT serum pada subyek yang meninggal dan hidup dengan nilai $p < 0.05$. Nilai rata-rata pada subyek meninggal adalah 0.81 dan pada subyek yang hidup adalah 0.25 ng/ml.

Sesuai penelitian Dingxie H dan kawan-kawan 2018 menunjukkan bahwa kadar PCT serum yang tinggi meningkatkan resiko luaran klinis yang tidak menguntungkan dalam 3 bulan dan berhubungan dengan angka mortalitas. Peningkatan kadar PCT pada pasien dengan perdarahan berat pada awal onset dan pada pasien dengan hasil klinis yang tidak baik (Muroi C et al, 2014). Studi sebelumnya tentang infark serebral akut menemukan bahwa PCT serum merupakan faktor risiko

independen untuk prognosis (Zhang Y, 2017). Sintesis dan sekresi PCT dapat diaktifkan oleh mediator proinflamasi seperti interleukin-1b, tumor necrosis factor-a, dan interleukin-6 yang semuanya terlibat dalam promosi cedera saraf sekunder, gangguan regenerasi saraf dan neuroplastisitas. , oleh menyebabkan luaran klinis yang buruk (Mrscko, Veltkamp, 2014)

5.3 Analisa volume perdarahan dan prognosis

Terdapat hasil perbedaan bermakna ($p < 0.05$) antara volume perdarahan dan prognosis dengan nilai rata-rata volume perdarahan subyek meninggal 33.6 cc dan subyek hidup adalah 18.6 cc., hal ini sesuai dengan penelitian Ahammed Z dan kawan kawan tahun 2017 yang berjudul "*Volume of Intracerebral Hemorrhage: A Powerful Predictor of 30-Day Mortality*" menyatakan luaran klinis yang buruk berhubungan dengan besar volume perdarahan, dengan volume perdarahan < 30cc memiliki angka harapan hidup yang baik dalam 30 hari pertama paska stroke (Ahammed Z et al, 2017). Ruptur pembuluh darah ke jaringan otak menghasilkan respon inflamasi yang melibatkan komponen darah dan aktivasi enzim, pelepasan mediator, migrasi sel inflamasi, aktivasi sel glial, kerusakan jaringan otak, dan proses perbaikan. Pendarahan baru daerah di pinggiran hematoma dapat mempertahankan peradangan ini untuk jangka waktu yang lebih lama dan menyebabkan hasil yang lebih buruk pada pasien (Delcourt C, 2016)

5.4 Analisa kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan

Analisa kadar *procalcitonin* serum dan volume perdarahan dengan menunjukkan korelasi yang signifikan dengan nilai $p < 0.01$, dengan nilai r

pada luas volume hematoma 0.964, menunjukkan adanya korelasi positif yang sangat kuat diantaranya dimana semakin tinggi kadar PCT serum, semakin besar volume perdarahan. Hal ini sesuai dengan teori yang telah dijabarkan oleh Dingxie H et al tahun 2018 yang berjudul “*Serum Procalcitonin Levels are Associated with Clinical Outcome in Intracerebral Hemorrhage*” dimana terdapat korelasi positif antara kadar PCT serum dan volume perdarahan (Dingxie H et al, 2018). Hematoma menyebabkan trauma mekanis dan memicu reaksi biokimia yang menyebabkan timbulnya reaksi peradangan (Muroi et al. 2011; Mracsko and Veltkamp, 2014). Sintesis dan sekresi PCT dapat diaktifkan oleh mediator proinflamasi seperti interleukin-1b, tumor necrosis factor-a, dan interleukin-6 (Muller et al. 2001; Schuetz et al. 2013)

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) antara volume perdarahan < 30 CC dan ≥ 30 CC. dengan nilai rata-rata 0.29 ng/ml pada kelompok < 30 CC dan 1.26 ng/ml pada kelompok ≥ 30 CC, perbedaan rata-rata kadar PCT serum yang bermakna juga didapatkan pada penelitian Muroi dan kawan-kawan pada tahun 2014 yang berjudul “*early systemic procalcitonin level in patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*” yang menyatakan rata-rata pasien perdarahan subaraknoid (PSA) dengan *fisher scale* 4 memiliki rata-rata kadar serum PCT 0.11 ± 0.11 Ig/L dan pasien PSA dengan *fisher scale* < 4 memiliki rata-rata kadar PCT serum 0.06 ± 0.04 Ig/L (Muroi et al, 2014)

5.5 Analisa nilai *cut off* kadar PCT serum terhadap volume perdarahan dan prognosis

Pada uji ROC nilai *cut off* yang didapatkan untuk kadar PCT serum terhadap volume perdarahan ≥ 30 CC adalah 0.915 ng/ml (sensitivitas 87% ; spesitivitas 100%,) dengan *Area Under Curve* (AUC) 1.0 yang berarti merupakan prediktor yang kuat. Pada penelitian muroi dan kawan-kawan tahun 2014 mereka mendapat kan nilai *cut off* sebesar 0.68 ng/ml pada pasien PSA dengan *fisher scale* 4(Muroi e al, 2014)

Analisa nilai *cut off* kadar PCT serum terhadap prognosis pada pasien yang meninggal dalam 21 hari adalah 0.325 ng/ml (sensitivitas 81% ; spesitivitas 94%,) dengan AUC 0.871 yang megartikan prediktor kuat, hal yang sama juga di dapatkan pada penelitian dingxie dan kawan-kawan tahun 2018 yang menyatakan nilai *cut off* PCT serum pada pasien yang meninggal dalam 3 bulan paska PIS adalah 0.555 mcg/L (sensitivitas 66.7%; spesivitas 58.5%) (Dingxie et al, 2018)

5.6 Analisa kadar PCT serum terhadap angka persentase prognosis

Pada uji *crosstabulation* didapatkan hasil pada 14 subyek dengan kadar PCT serum 0.325 maka 92.9% subyek meninggal dan 7.1% subyek hidup.

Pada 18 dengan kadar PCT serum <0.325 ng/ml, sebesar 16.7% subyek meninggal dan 83. 3% subyek hidup. Persentase angka mortalitas

yang diteliti oleh dingxie dan kawan-kawan adalah sebesar 66% pada *cut off procalcitonin* serum 0.55 mcg/L (Dingxie et al, 2018)

5.7 Analisa kadar PCT serum dan volume perdarahan terhadap prognosis

Pada penelitian ini didapatkan bahwa estimasi risiko kematian kadar PCT serum > 0.325 ng/ml (5.57 kali) lebih besar dibandingkan dengan volume perdarahan (3 kali). Pada penelitian dingxie dan kawan-kawan pada tahun 2017 didapatkan *odds ratio* kadar PCT serum terhadap angka mortalitas dalam 3 bulan paska stroke sebesar 7,4 (dingxie et al, 2018). Pada volume perdarahan Delcourt dan kawan-kawan pada penelitiannya “*Significance of Hematoma Shape and Density in Intracerebral Hemorrhage*” tahun 2016 mendapatkan *odds ratio* pada volume perdarahan dan angka mortalitas sebesar 1,6. Hal ini menyatakan pada penelitian dingxie dan kawan-kawan kadar serum procalcitonin memiliki peluang 7,4 kali untuk terjadinya kematian dan pada penelitian delcourt menyatakan volume perdarahn memiliki peluang 1,6 kali untuk terjadinya kematian.

Kelemahan penelitian ini adalah bahwa level PCT hanya diukur 48 jam dalam onset stroke hemoragik supratentorial. Tingkat PCT mungkin berubah secara dinamis saat serangan stroke, pada puncak edema, atau selama periode pemulihan stroke, yang memerlukan studi lebih lanjut.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas dapat dibuat simpulan sebagai berikut:

- Terdapat hubungan kadar *procalcitonin* serum dengan prognosis kematian (nilai cut off > 0.325 ng/ml)
- Terdapat hubungan volume perdarahan dengan prognosis (angka kematian lebih tinggi pada volume perdarahan >30cc)
- Terdapat hubungan *procalcitonin* serum dan volume perdarahan, semakin tinggi kadar *procalcitonin* serum, semakin besar volume perdarahan (Nilai *cut off* \geq 0.915 ng/ml pada volume \geq 30 cc)

6.2 Saran

- Pemberian terapi anti inflamasi dapat dipertimbangkan pada pasien stroke hemoragik supratentorial
- *Procalcitonin* serum menjadi pemeriksaan rutin (protap) pada pasien stroke hemorargik supratentorial

Daftar Pustaka

- ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. 2009. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*;360:2066-2078.
- Ahammed Z, Kibria A, Babul R, Azam A, Khan J, Absar N, et al. Volume of Intracerebral Hemorrhage: A Powerful Predictor of 30-Day Mortality. :11.
- Ahdy ME, Ghonimi NA, Elserafy TS, Mahmoud W. The NIHSS score can predict the outcome of patients with primary intracerebral hemorrhage. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2019 Dec;55(1):21.
- Alvis-Miranda H, Alcala-Cerra G, Moscote-Salazar LR. Glycemia in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Clinical Implications. *Romanian Neurosurgery*. 2014 Oct 17;21(3):315–26.
- An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan 31;19(1):3–10.
- An, S.J., Kim, T.J., Yoon, B.-W., 2017. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 19, 3–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
- Annetta MG, Ciancia M, Soave M, Proietti R. Diabetic and nondiabetic hyperglycemia in the ICU. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2006;17(6):385-90. [SEP]
- Appelboom G, Bruce SS, Hickman ZL, Zacharia BE, Carpenter AM, Vaughan KA,

- et al. Volume-dependent effect of perihematoma oedema on outcome for spontaneous intracerebral haemorrhages. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 May 1;84(5):488–93.
- Aronowski, J., Zhao, X., 2011. Molecular Pathophysiology of Cerebral Hemorrhage: Secondary Brain Injury. *Stroke* 42, 1781–1786. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596718>
- Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B and Snider RH Jr: Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1512-1525, 2004.
- Bhasin RR, Xi G, Hua Y, Keep RF, Hoff JT: Experimental intracerebral hemorrhage: effect of lysed erythrocytes on brain edema and blood-brain barrier permeability. *Acta Neurochir Suppl* 2002; 81: 249–251.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. 2007. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*;38:3127-3132.
- Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. 2013. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke* ;44:995-1001.
- Chen S, Zeng L, Hu Z. 2014. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. *J Neurol* ; 261: 2061– 2078.
- Cheung C, Tsoi T, Hon S, Au-Yeung M, Shiu K, Lee C, et al. Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage. 2008;14(5):5.

Comparison of ABC/2 with the Simplified ABC/2 Formula in Calculating Intracerebral Hemorrhage Volume, 2016. 3.

Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., Anderson, C.S., 2018. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet* 392, 1257–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)

Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, Engström G, Melander O, Schioppa A (2013) Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Med* 11:180


Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. 2006. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* ;66:1175-1181.

Delcourt C, Zhang S, Arima H, Sato S, Salman RA-S, Wang X, et al. Significance of Hematoma Shape and Density in Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Intracerebral Hemorrhage Trial Study. *Stroke*. 2016 May;47(5):1227–32.

Deng WJ, Shen RL, LiM Teng JF (2015) Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients. *Cell Mol Neurobiol* 35:355–361

Dingxie H, Zhang Y, Zhang B, Jian W, Deng X, Yang Y, et al. Serum Procalcitonin Levels are Associated with Clinical Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):727–33.

Dingxie H., Zhang, Y., Zhang, B., Jian, W., Deng, X., Yang, Y., Xiao, T., Yu, H., Wen, S., Huang, K., 2018. Serum Procalcitonin Levels are Associated with

- Clinical Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol* 38, 727–733. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0538-5>
- El Kassas, G.M., Shehata, M.A., El Wakeel, M.A., Amer, A.F., Elzaree, F.A., Darwish, M.K., Amer, M.F., 2018. Role of Procalcitonin As an Inflammatory Marker in a Sample of Egyptian Children with Simple Obesity. *OAMJMS* 6, 1349–1353. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.323>
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* ; 8:355-369.
- Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. 2008. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*;71:1084-1089.
- Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. 2005. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*;36:934-937.
- García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. 2013. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology* ;81:566-574.
- Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN clinical issues*. 2006 Jan- Mar;17(1):50-5. PubMed PMID: 16462409. 
- Godoy DA, Di Napoli M, Rabinstein AA. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocritical care*. 2010 Dec;13(3):425-38. PubMed PMID: 20652767.
- Godoy DA, Rabinstein A, Videtta W, Murillo-Cabezas F. Manejo óptimo de la

- glucemia en el paciente neurocrítico. *Revista de neurologia*. 2010;51:745-56.
- Gu Y, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G. 2009. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke*;40:2241–2243.
- Gupta M, Verma R, Parihar A, Garg RK, Singh MK, Malhotra HS. Perihematomal edema as predictor of outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014 Jan;5(01):48–54.
- Hakimi, R., Garg, A., 2016. Imaging of Hemorrhagic Stroke 27. *Ann Neurol*;22(5):142-1450
- Hatzistilianou M. 2010. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *ScientificWorldJournal*. Oct 01;10:1941-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Hegde A, Menon G, Kumar V, Lakshmi Prasad G, Kongwad LI, Nair R, et al. Clinical Profile and Predictors of Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage from a Tertiary Care Centre in South India. *Stroke Research and Treatment*. 2020 Jan 27;2020:1–8.
- Heit, J.J., Iv, M., Wintermark, M., 2017. Imaging of Intracranial Hemorrhage. *J Stroke* 19, 11–27. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00563>
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009 Mar;73(3):411-8. PubMed PMID: 19194043.
- Ironside, N., Chen, C.-J., Ding, D., Mayer, S.A., Connolly, E.S., 2019.

- Perihematoma Edema After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 50, 1626–1633. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024965>
- Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2015;85:1318-1324.
- Kang K, Lu J, Ju Y, Wang W, Shen Y, Wang A, et al. Association of pre- and post-stroke glycemic status with clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Sci Rep.* 2019 Dec;9(1):19054.
- Kim TJ, Kim CK, Kim Y, Jung S, Jeong HG, An SJ, et al. 2016. Prolonged sleep increases the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide case-control study. *Eur J Neurol* ;23:1036-1043.
- Kim, J.Y., Bae, H.-J., 2017. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Management. *J Stroke* 19, 28–39. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.01935>
- Krishnan, K., Mukhtar, S.F., Lingard, J., Houlton, A., Walker, E., Jones, T., Sprigg, N., Cala, L.A., Becker, J.L., Dineen, R.A., Koumellis, P., Adami, A., Casado, A.M., Bath, P.M.W., Wardlaw, J.M., 2015. Performance characteristics of methods for quantifying spontaneous intracerebral haemorrhage: data from the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 1258–1266. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309845>
- Kurtz P, Claassen J, Helbok R, Schmidt J, Fernandez L, Presciutti M, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(3):R89.

- Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M (2016) Neutrophil- to-lymphocyte ratio predicts the outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 47:1654–1657
- Lee S-H, Kim BJ, Bae H-J, Lee JS, Lee J, Park B-J, et al. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):429–34.
- Lee SH, Kim BJ, Bae HJ, Lee JS, Lee J, Park BJ, et al. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study. *Diabetologia*. 2010 Mar;53(3):429-34. PubMed PMID: 20091021. Epub 2010/01/22. eng.
- Lee V, James J, Connors, Sayona J, Katharina M, Sarah Y et al, 2016. Comparison of ABC/2 with the Simplified ABC/2 Formula in Calculating Intracerebral Hemorrhage Volume 3.
- Leno C, Pascual J, Polo JM, Berciano J, Sedano C. Nephrotic syndrome, accelerated atherosclerosis, and stroke. *Stroke* 1992;23(6):921–922. [\[PubMed\]](#)
- Li YM, Liu XY (2015) Serum levels of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein are associated with long-term mortality in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 352:68–73
- Lippi G, Sanchis-Gomar F. 2017. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J. Gastroenterol*. Dec 21;23(47):8283-8290. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mahdy, M.E., Ghonimi, N.A., Elserafy, T.S., Mahmoud, W., 2019. The NIHSS score can predict the outcome of patients with primary intracerebral

- hemorrhage. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 55, 21.
<https://doi.org/10.1186/s41983-019-0056-0>
- Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, et al. 2012. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology* ;79:2275-2282.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. 2000. *Physiological Research*. 49:S57-62. PMID:10984072
- Michinaga, S., Koyama, Y., 2015. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *IJMS* 16, 9949–9975.
<https://doi.org/10.3390/ijms16059949>
- Misbach J, Ali W. Stroke Indonesia: A First Large Prospective Hospital Based Study of Acute Stroke in 28 Hospitals in Indonesia *Journal of Clinical Neuroscience*. 2000 8(3): 245-9
- Misbach J. *Pandangan Umum Mengenai Stroke Dalam: Rasyid A Soertidewi Leditor. Unit Stroke: Manajemen Stroke Secara Komprehensif. Balai Penerbit. Jakarta.2001-17*
- Mracsko E, Veltkamp R (2014) Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Front Cell Neurosci* 8:388
- Muller B, White JC, Nyle´n ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF (2001) Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:396–404

- Muroi C, Lemb JB, Hugelshofer M, Seule M, Bellut D, Keller E (2014) Early systemic procalcitonin levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 21:73–77
- Mustanoja S, Strbian D, Putaala J, Meretoja A, Curtze S, Haapaniemi E, et al. 2013. Association of prestroke statin use and lipid levels with outcome of intracerebral hemorrhage. *Stroke* ;44:2330-2332.
- Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, et al. 2009. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* ;40:2398-2401
- Qutub AA, Hunt CA. Glucose transport to the brain: a systems model. *Brain research Brain research reviews*. 2005 Nov;49(3):595-617. PubMed PMID: 16269321.
- Risikesdes depkes. Proporsi penyebab kematian pada kelompok umur 55-64 tahun menurut tipe daerah, 2008
- . Rizaldy Taslim P, Vincent Ongko W. Complications as Poor Prognostic Factors in Patients with Hemorrhagic Stroke: A Hospital-Based Stroke Registry. *Int J Neurol Neurother* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2020 Oct 11];7(1). Available from: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijnn/international-journal-of-neurology-and-neurotherapy-ijnn-7-096.php?jid=ijnn>
- Ruolin D, Bo W, Su L, Mingfang W, Jiaofeng H, Yinlian W, et al. 2018. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review . *JCTH*(7) 51-55. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00012>
- Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. 2009. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*

;40:394-399.

Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ, Komaroff E, Gutman FB, Newman GC. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg.* 2003; 98:985–992. [PubMed: 12744358]


Saxena A, Anderson CS, Wang X, Sato S, Arima H, Chan E, et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):682–8.

Schuetz P, Albrich W, Mueller B. 2011. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Shah GN, Price TO, Banks WA, Morofuji Y, Kovac A, Ercal N, et al. Pharmacological Inhibition of Mitochondrial Carbonic Anhydrases Protects Mouse Cerebral Pericytes from High Glucose-Induced Oxidative Stress and Apoptosis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2012 Dec 17. PubMed PMID: 23249625. Epub 2012/12/20. Eng.

Simon L, Gauvin F, Amre D, Saint-Louis P, Lacroix J (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39:206–217

Soertidewi L. Hipertensi Sebagai Faktor Stroke. Tesis Magister Epidemiologi Klinik. Universitas Indonesia. 1998

Staykov D, Wagner I, Volbers B, et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2011;42:2625–9.  [DOI](#)

- Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. 1996. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 27:2020-2025.
- Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nature reviews Neuroscience*. 2008 Jan;9(1):36-45. PubMed PMID: 18094705. [SEP]
- Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann neurol* 1991; 29: 658-663. [SEP]
- Ulm L, Hoffmann S, Nabavi D, Hermans M, Mackert B, Hamilton F, Schmehl I, Jungehuelsing G, Montaner J, Bustamante A, Katan M, Hartmann A, Ebmeyer S, Dinter C, Wiemer J, Hertel S, Meisel C, Anker S, Meisel A (2017) The randomized controlled STRAWINSKI trial: procalcitonin-guided antibiotic therapy after Stroke. *Front Neurol* 8:153
- Urday S, Beslow LA, Dai F, Zhang F, Battey TWK, Vashkevich A, et al. Rate of Perihematoma Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage: *Critical Care Medicine*. 2016 Apr;44(4):790–7.
- Urday, S., Beslow, L.A., Goldstein, D.W., Vashkevich, A., Ayres, A.M., Battey, T.W.K., Selim, M.H., Kimberly, W.T., Rosand, J., Sheth, K.N., 2015. Measurement of Perihematoma Edema in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 46, 1116–1119. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007565>
- Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE, Vroomen PC, Luijckx G-J, De Keyser J. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke. *Brain*. 2007 Apr 23;130(6):1626–30.

van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-176. [SEP]

van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2010 Feb;9(2):167–76.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–1367

Vaquero J, Chung C, Blei AT. Cerebral blood flow in acute liver failure: a finding in search of a mechanism. *Metab. Brain Dis.* 2004;19(3–4):177–194. [SEP]

Vassalotti, J.A., Centor, R., Turner, B.J., Greer, R.C., Choi, M., Sequist, T.D., 2016. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *The American Journal of Medicine* 129, 153-162.e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>

Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, Eynhorn I, Kalimuthu R, Snider RW, et al. Natural History of Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage Measured by Serial Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):73–80.

Vijayan, A.L., Vanimaya, Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R., G, Manoj., 2017. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *j intensive care* 5, 51. <https://doi.org/10.1186/s40560-017->

0246-8

Volbers B, Willfarth W, Kuramatsu JB, Struffert T, Dörfler A, Huttner HB, et al.
Impact of Perihemorrhagic Edema on Short-Term Outcome After

Wang C, Gao L, Zhang ZG, Li YQ, Yang YL, Chang T, Zheng LL, Zhang XY, Man
MH, Li LH (2016) Procalcitonin is a stronger predictor of long-term functional
outcome and mortality than high-sensitivity C-reactive protein in patients with
ischemic stroke. *Mol Neurobiol* 53:1509–1517

Wang X, Sun Y, Shao X. Predictive value of procalcitonin for infection of patients
with type- 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 May 24 [cited
2020 Sep 1]; Available from: [http://www.spandidos-
publications.com/10.3892/etm.2019.7611](http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7611)


Xi G, Keep RF, Hoff JT (2006) Mechanisms of brain injury after intracerebral
haemorrhage. *Lancet Neurol* 5:53–63

Yan L, Wang S, Xu L, Zhang Z, Liao P. Procalcitonin as a prognostic marker
of patients with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Jul
[cited 2020 Sep 1];34(7). Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.23301>

Yarkov A, Montero S, Lemus M, Roces de Alvarez- Buylla E, Alvarez-Buylla R.
Arginine-vasopressin in nucleus of the tractus solitarius induces
hyperglycemia and brain glucose retention. *Brain research*. 2001 Jun
1;902(2):212-22. PubMed PMID: 11384615.

Yu Z, Ma L, Zheng J, You C. Prognostic role of perihematoma edema in
intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Turkish Neurosurgery*

[Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 1]; Available from:
http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.19659-16.0

Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM, Narula R, Ko LN, Cohen ME, Mayer SA, Connolly ES. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:2375–2381. 

Zhang Y, Liu G, Wang Y, Su Y, Leak RK, Cao G. Procalcitonin as a Biomarker for Malignant Cerebral Edema in Massive Cerebral Infarction. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):993.

Zhao X, Sun G, Zhang J, Strong R, Song W, Gonzales N, et al. 2007. Hematom resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in microglia/macrophages. *Ann Neurol*. ;61:352–362.

Zheng, H., Chen, C., Zhang, J., Hu, Z., 2016. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 42, 155–169. <https://doi.org/10.1159/000445170>

Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler NG, Merlo A, Mueller B, Christ-Crain M (2010) Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol* 10:34

LAMPIRAN

1. ANALISIS STATISTIK

Group Statistics

	Kategori Hematom	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Prokalsitonin	< 30 cc	24	.2929	.11063	.02258
	>= 30 cc	8	1.2613	.30944	.10940

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Prokalsitonin	32.042	.000	-13.317	30	.000	-.96833	.07272	-1.11684	-.81983
Equal variances assumed									
Equal variances not assumed			-8.668	7.605	.000	-.96833	.11171	-1.22829	-.70838

Oneway

Descriptives

Prokalsitonin

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	Between-Component Variance
					Lower Bound	Upper Bound			
					Meninggal < 7 hari	13			
Meninggal 7 - <14 hari	1	.300030	.30	
Meninggal 14 - 21 hari	2	1.4500	.07071	.05000	.8147	2.0853	1.40	1.50	
Hidup	16	.2506	.04973	.01243	.2241	.2771	.17	.33	
Total	32	.5350	.46064	.08143	.3689	.7011	.16	1.70	
Model									
Fixed Effects			.32085	.05672	.4188	.6512			
Random Effects				.28253	-.3641	1.4341			.18243

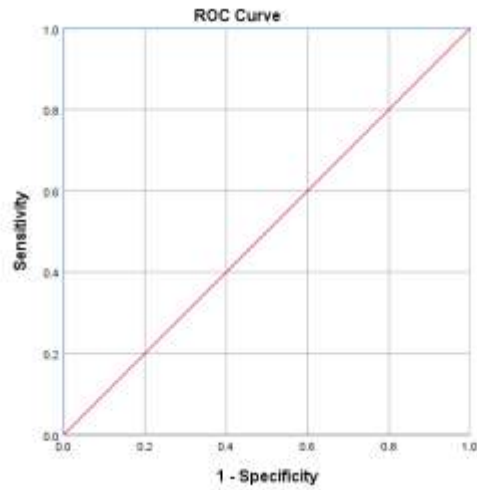
Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Prokalsitonin	Based on Mean	18.387	2	28	.000
	Based on Median	7.944	2	28	.002
	Based on Median and with adjusted df	7.944	2	12.148	.006
	Based on trimmed mean	17.775	2	28	.000

ANOVA

Prokalsitonin

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.695	3	1.232	11.965	.000
Within Groups	2.883	28	.103		
Total	6.578	31			



Area Under the Curve

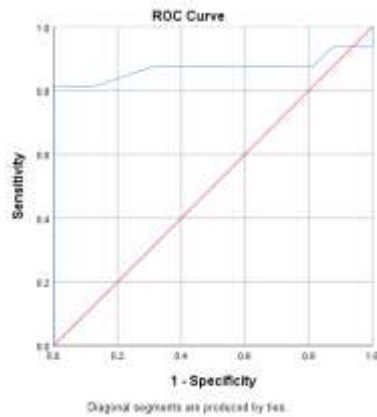
Test Result Variable(s): Prokalsitonin

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1.000	.000	.000	1.000	1.000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

ROC Kadar PCT serum terhadap Prognosis



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Prokalsitonin

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.871	.077	.000	.719	1.000

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori PCT * Kategori Klinis	32	100.0%	0	0.0%	32	100.0%
Kategori Hematom * Kategori Klinis	32	100.0%	0	0.0%	32	100.0%
Kategori PHE * Kategori Klinis	31	96.9%	1	3.1%	32	100.0%

Kategori PCT * Kategori Klinis

Crosstab

			Kategori Klinis		Total
			Meninggal	Hidup	
Kategori PCT	>= 0,325	Count	13	1	14
		% within Kategori PCT	92.9%	7.1%	100.0%
		% within Kategori Klinis	81.3%	6.3%	43.8%
	< 0,325	Count	3	15	18
		% within Kategori PCT	16.7%	83.3%	100.0%
		% within Kategori Klinis	18.8%	93.8%	56.3%
Total		Count	16	16	32
		% within Kategori PCT	50.0%	50.0%	100.0%
		% within Kategori Klinis	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	18.286 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	15.365	1	.000		
Likelihood Ratio	20.936	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	17.714	1	.000		
N of Valid Cases	32				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kategori PCT ($\geq 0,325$ / $< 0,325$)	65.000	6.004	703.668
For cohort Kategori Klinis = Meninggal	5.571	1.963	15.813
For cohort Kategori Klinis = Hidup	.086	.013	.573
N of Valid Cases	32		

2. DATA PRIMER SUBYEK PENELITIAN

NA MA	US IA (T H)	NO. RM	J K	P C T	HEMA TOM (CC)	NIHSS				DARAH RUTIN					GLUK OSA	FUN GSI GINJ AL	FUNGSI HATI				ELEKTROLI T			KOAGULASI		
						<4 8 JA M	HA RI KE -7	HA RI KE -14	HARI KE-21	W BC (10' 3)	RBC (X1 0'6)	H B	PL T (X 10' 3)	DIFF COUNT (NEU/LYMPH/MONO /EO/BASO)			GDS	UR	C R	SG OT	SG PT	N a	K	Cl	PT	AP TT
M	58	8846 39	L	0. 96	40.5	22	MENINGGAL				12. 6	4.26	.1	61 2	87.5/7.4/3.2/1.4/0.5	201	42	1. 9	26	27	13 1	4. 7	10 0	11	32. 7	1. 06
H	51	8834 45	L	1. 5	45	23	18	25	MENING GAL (HARI KE -15)	12. 2	4.59	14	11 5	90.8/6.9/2.0/0.1/0.2	227	155	7. 02	39	27	14 9	3. 1	11 2	11. 4	26. 3	1. 1	
AA	49	8864 77	L	0. 33	23.3	12	10	7	5	7.7	4.8	.7	23 6	86.1/6.0/5.8/2.0/0.1	143	27	0. 8	42	43	13 9	4. 9	10 6	11. 2	30	1	
SR	66	7450 99	P	0. 3	20.7	15	14	12	11	10. 9	4.3	12 .6	29 4	91.3/6.4/2.3/0.0/0.0	123	27	0. 81	31	43	14 1	3. 9	10 4	10. 3	22. 4	0. 96	
MS	61	3485 01	P	1. 7	68	25	MENINGGAL				20. 1	5.44	.6	34 2	88.3/7.3/4.2/0.0/0.2	144	31	0. 81	43	42	13 9	3. 7	95	11. 8	30. 5	1. 02
K	56	8936 14	P	0. 2	16.07	8	8	6	5	11. 5	5.19	.5	28 5	80/12.9/5.1/0.8/0.06	153	57	0. 85	47	17	14 8	3. 5	10 6	11. 4	25. 4	1. 09	
MS	58	9190 43	L	1	40.9	25	MENINGGAL				12. 6	4.67	.5	22 5	91.8/5.9/2.0/0.1/0.2	167	43	0. 7	40	39	13 5	3. 2	99	11	33	1
G	60	9200 97	L	0. 16	15.8	21	MENINGGAL				17. 8	5.11	.1	17 7	88/4.8/7.1/0.0/0.1	344	71	1. 3	57	29	14 7	4. 3	11 2	11. 2	30	1
S	57	9191 12	P	0. 25	18.3	10	8	6	4	12. 2	4.62	.4	18 9	80/11/5/0/0	103	28	0. 7	35	36	13 6	3. 7	98	10. 8	22. 7	1. 1	
S	60	9191 23	L	0. 22	17.02	10	8	6	4	11	4.2	.6	28 7	89/5.4/1.3/0.0/0.0	111	26	0. 9	33	29	14 0	4. 4	10 0	11. 1	25. 6	1. 05	
HS	55	8020 10	L	0. 22	16.6	8	7	7	5	12. 4	3.32	9. 3	18 8	80/11.4/3.6/3.9/0.7	145	10	0. 7	11	21	14 0	4. 3	10 3	11. 8	31. 5	1. 04	
RS	58	9047 89	L	0. 18	15.3	10	8	6	4	11. 5	4	.3	24 5	85/4.5/1.0/0.0/0.0	136	28	1. 1	32	34	14 2	3. 5	97	10. 7	23	0. 8	
W	51	9189 31	L	1. 13	41	23	MENINGGAL				17. 3	6.3	.8	20 3	79.9/13.3/5.5/0.7/0.10	215	18	1. 13	55	72	14 1	3. 3	10 6	103	22. 6	0. 99
DI	40	8150 42	P	1. 53	47	23	MENINGGAL				15. 4	5.43	.8	19 9	81.2/13.5/4.3/0.6/0.4	147	29	1. 5	27	60	13 3	3. 3	10 6	11. 4	26. 3	1. 1
NB	59	9062 04	L	0. 17	14.7	10	7	4	4	11. 1	5.49	.7	10 0	80.1/13.2/5.6/0.8/0.3	109	49	1. 3	65	23	13 9	3. 7	95	10	23	0. 89	
AH Q	57	9133 89	L	0. 3	21.15	18	18	MENINGGAL		15. 7	5.33	.7	30 2	91.9/4.3/3.7/0.0/0.1	155	44	1. 2	15	10	14 2	3. 9	10 4	10. 4	26	1	

NM	63	9112 54	L	1. 4	42.8	23	22	21	MENING GAL	18. 9	4.22	14 .5	27 8	86.1/7.3/6.2/0.1/0.3	300	32	1	18	13	14 1	3. 9	10 4	11. 17	40	1. 14
HSN	57	9046 91	P	0. 4	23	19	MENINGGAL			20	5.42	15 .6	24 2	88.3/7.3/4.2/0.0/0.2	171	39	1. 3	16	35	12 9	2. 7	98	11. 1	25. 6	05
MK	70	2366 43	L	0. 3	18	17	16	10	8	6.4	3.29	9. 8	13 2	72.2/16.4/9.8/2.6/0.0	116	49	0. 9	33	20	13 7	3	10 5	12	24	1. 2
LP	59	8623 09	L	0. 87	39.64	21	MENINGGAL			21. 1	4.56	15 .9	35 5	84.2/7.4/5.1/2.5/0.17	132	29	0. 99	18	13	13 6	4. 3	10 4	11. 7	31	1. 17
J	50	9192 54	P	0. 36	21.11	19	MENINGGAL			19. 5	5.95	17 0	37 0	85.4/9.9/4.5/0.0/0.2	143	37	1. 6	113	26	14 4	4 4	11 1	11. 2	25. 6	1. 05
MN	61	9189 65	P	0. 24	18.15	9	8	7	6	13. 4	4.56	14 .2	25 7	85.5/4.5/1.3/0.6/0.0	155	13	0. 7	22	36	13 7	3. 7	97	10. 2	22. 7	1. 2
MK B	62	9188 66	L	0. 32	24.25	16	15	13	11	22. 4	4.62	15 .4	18 9	86.0/6.6/5.9/0.9/0.6	115	30	1	39	27	14 5	3. 9	11 1	11. 2	30	1
MS T	61	9192 67	P	0. 27	19	11	10	9	8	13. 5	4.56	15 .2	22 3	83.5/4.5/1.3/0.4/0.0	143	13	0. 8	22	26	14 0	3. 6	97	11. 2	22. 7	1. 2
ES	48	9172 83	P	0. 22	16.3	8	7	5	5	11. 5	4.3	11 .3	25 5	85/4.5/1.0/0.0/0.0	86	14	0. 68	22	7	13 1	4. 7	10 0	11	32. 7	1. 06
AW R	59	8900 98	L	0. 53	25.2	19	MENINGGAL			17	5.19	16 .1	18 7	88/4.8/7.1/0.0/0.1	189	49	1. 5	27	60	13 3	3. 5	10 6	11. 2	30	1
SY	64	9103 03	L	0. 53	27.1	20	MENINGGAL			19. 8	4.67	13 .5	24 5	90.7/4.6/1.1/0.0/0.0	99	43	0. 7	35	36	13 9	3. 7	98	11. 8	22. 7	1. 1
HT	60	9200 03	P	0. 54	28.9	20	MENINGGAL			18. 2	3.66	16 .3	18 8	87.5/7.4/3.2/1.4/0.5	200	57	0. 85	47	17	14 8	3. 5	10 6	11. 4	25. 4	1. 09
EAS	57	8850 03	L	0. 27	18.6	12	11	10	8	14. 2	4.56	14 .4	20 9	88.3/7.3/4.2/0.0/0.2	145	10	0. 7	11	21	14 0	4. 3	10 3	11. 8	31. 5	1. 04
AP	59	8952 01	P	0. 2	11	22	MENINGGAL			18. 6	4.11	16 .1	27 7	88/4.8/7.1/0.0/0.1	350	44	1. 1	43	29	13 6	2. 7	96	11. 2	30	1
SH	60	9090 03	P	0. 22	17.7	10	8	6	4	11	4.2	14 9	16 9	79.9/13.3/5.5/0.7/0.10	100	28	1. 1	32	34	14 2	3. 5	97	10. 7	23	0. 8
MS	64	9085 67	L	0. 3	20.6	17	16	14	10	12. 9	3.32	10 .9	18 8	80/11.4/3.6/3.9/0.7	98	13	0. 7	22	36	13 7	3. 7	97	10. 2	22. 7	1. 2

3. REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK, TLLP, 081241830858, 0411 5780103, Fax : 0411 581431



REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 332/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Tanggal: 24 Juni 2020


Dengan Ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :


No Protokol	UH20050222	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Maria Caroline Wojtyla	Sponsor	
Judul Peneliti	Pengaruh Kadar Procalcitonin Serum dengan Volume Hematom, Edema Perihematom, dan Derajat Klinis Pasien Strok Perdarahan Intraserebral		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	15 Juni 2020
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	15 Juni 2020
Tempat Penelitian	RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard	Masa Berlaku 24 Juni 2020 Sampai 24 Juni 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH	Nama Prof.Dr.dr.Suryani As'ad.,MSc,Sp.GK (K)	Tanda tangan	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UH	Nama dr. Agussalim Bukhari,M.Med,PhD,Sp.GK (K)	Tanda tangan	Tanggal

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Menatuhi semua peraturan yang ditentukan

4. FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN





**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN
TINGGI**

UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
Jl. JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM. 10,
Makassar 90245
Contact Person: dr. Agus Salim Bukhari, MMed, PhD, SpGK, email: agusalim@j
yahoo.com

Lampiran 2.

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur:

Alamat:

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh BPJS dan biaya mandiri. Adapun biaya perawatan dan pengobatan bila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan akibat penelitian ini, akan dibiayai oleh peneliti.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

13



NAMA HUBUNGAN TANDA TANGAN TGL/BLN/THN
DENGAN PASIEN

Klien

Saksi 1

Saksi 2

Penanggung Jawab Penelitian	Penanggung Jawab Medis
Nama : Maria Caroline Wojtyla	Nama : Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S (K)
Alamat : BTP Blok L no 27	Alamat : Perumahan angin mamiri Blok D5 No. 5-6
Telepon : 082393383030	Telepon : 081342379881

5. DOKUMENTASI PELAKSANAAN OLAH SAMPEL PENELITIAN



