

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Pengertian Stroke

Stroke merupakan sindrom yang ditandai oleh onset akut dari defisit neurologis yang sekurang-kurangnya berlangsung dalam 24 jam, mencerminkan keterlibatan fokal dari sistem saraf pusat, serta akibat dari gangguan dalam sirkulasi otak (Greenberg *et al.*, 2002). Stroke merupakan suatu gangguan disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah, dan terjadi secara mendadak (dalam beberapa detik) atau setidak-tidaknya secara cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala-gejala dan tanda-tanda yang sesuai dengan daerah fokal otak yang terganggu. Stroke disebabkan oleh gangguan suplai darah ke otak, dapat disebabkan pembuluh darah pecah (stroke perdarahan) atau tersumbat (stroke iskemik), yang kemudian dapat menghambat distribusi oksigen dan nutrisi dan menyebabkan kerusakan pada jaringan otak. Tingkat keparahan gejala yang muncul tergantung pada bagiandari jaringan otak yang rusak. Stroke dengan gejala yang parah dapat menyebabkan kematian mendadak (WHO, 2005).

#### 2.2 Epidemiologi Stroke

Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan jumlahnya semakin meningkat setiap tahun. Menurut *World Health Organization*, setiap tahunnya terdapat 15 juta orang menderita stroke di seluruh dunia. Dari jumlah tersebut, 5 juta orang meninggal dan 5 juta orang lainnya mengalami cacat

permanen (WHO, 2013). Stroke merupakan urutan kedua penyebab kematian di Indonesia. Terdapat sekitar 152.000 kasus stroke di Inggris setiap tahun. Lebih dari satu orang terkena stroke setiap lima menit. 80% kasus stroke akibat perdarahan subarachnoid terjadi pada perempuan (ASA, 2012). Jumlah penderita stroke cenderung terus meningkat setiap tahun, bukan hanya menyerang penduduk usia tua, tetapi juga dialami oleh mereka yang berusia muda dan produktif. Saat ini Indonesia tercatat sebagai negara dengan jumlah penderita stroke terbesar di Asia (Yastroki, 2009).

Dilihat dari proporsi kematian penderitanya maka angka kematian penderita stroke jenis perdarahan jauh lebih tinggi. Hasil penelitian sebelumnya menemukan 57,7% penderita stroke jenis perdarahan keluar rumah sakit dengan status kematian sementara pada stroke non perdarahan yang meninggal hanya sebesar 6,67% dengan risiko kematian sebesar 18,7 kali pada stroke jenis perdarahan dibanding non perdarahan (Amran, 2012). Di Amerika Serikat, tercatat keseluruhan kejadian stroke perdarahan baru atau berulang sebanyak 795.000 orang per tahun (Roger *et al.*, 2011). Umumnya stroke perdarahan intraserebral hanya menyumbang kurang lebih 10% dari semua kasus stroke tetapi memiliki 50% tingkat kasus kematian (Magistriset *al.*, 2013).

### 2.3 Klasifikasi Stroke

Stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa kriteria. Menurut *American Stroke Association*, stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan proses patologik atau penyebabnya menjadi:

1. Stroke iskemik
  - a. Trombosis serebri
  - b. Emboli serebri

2. Stroke hemoragik
  - a. Perdarahan intraserebral
  - b. Perdarahan subarakhnoid
3. Transient Ischemic Attack (TIA)

Presentase stroke iskemik kurang lebih sebesar 87% dari total kejadian stroke sedangkan 13% sisanya merupakan stroke perdarahan (ASA, 2012).

#### **2.4 Tahapan Stroke**

Dalam perjalanan penyakitnya, stroke memiliki beberapa fase yang perlu diperhatikan dalam tatalaksana pengobatan dan pencegahan. Fase atau tahapan tersebut antara lain (Junaidi, 2004):

1. Fase akut berlangsung antara 4-7 hari. Tujuan pada fase ini adalah pasien dapat selamat dari serangan stroke.
2. Fase stabilisasi, berlangsung antara 2-4 minggu. Tujuan pada fase ini adalah pasien belajar lagi keterampilan motorik yang terganggu dan belajar penyesuaian baru untuk mengimbangi keterbatasan yang terjadi.
3. Fase rehabilitasi, bertujuan untuk mencapai perbaikan kemampuan fisik, mental, sosial, kemampuan bicara dan ekonomi.
4. Fase ke kehidupan sehari-hari, dimana pasien harus menghindari terulangnya stroke akut dengan melakukan kontrol faktor risiko dan memperbaiki gaya hidup.

#### **2.5 Stroke Perdarahan Intraserebral**

Stoke jenis Hemoragik (HS) terjadi oleh karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan perdarahan pada otak. Keadaan ini secara mendadak akan

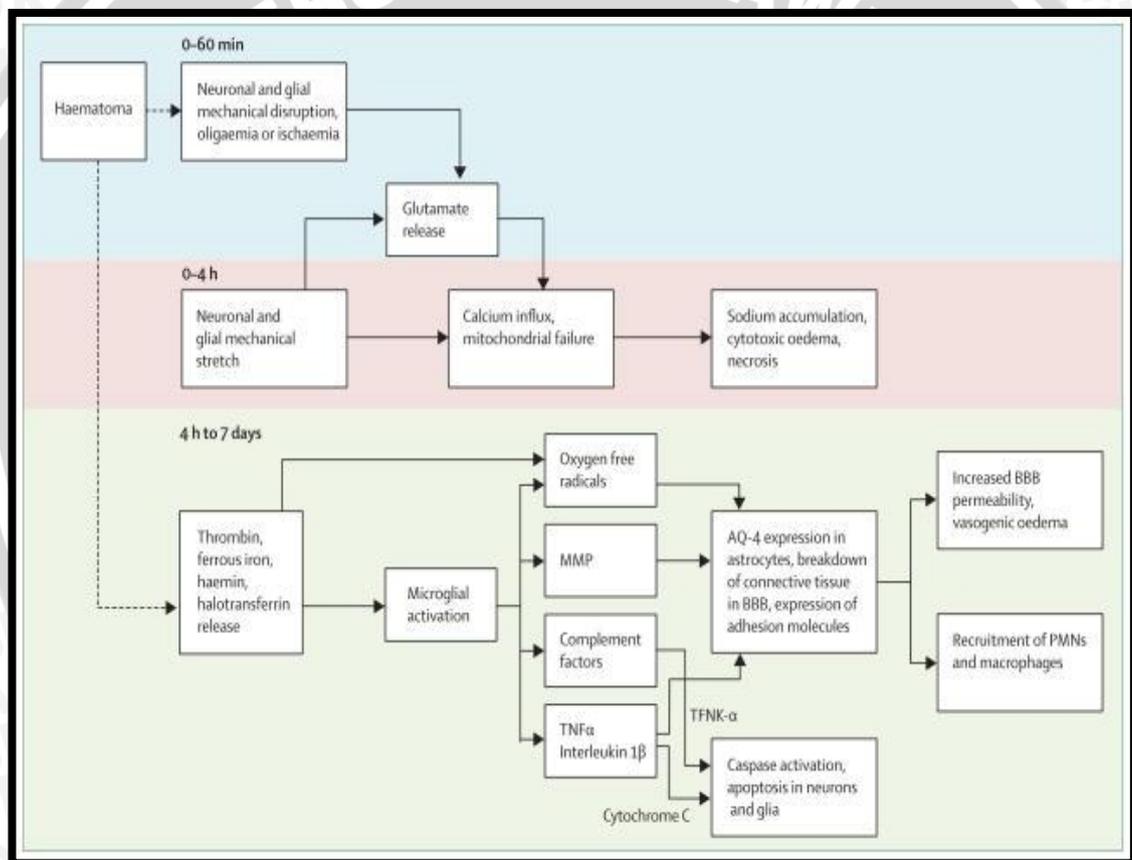
menyebabkan gangguan fungsi otak yang dapat meluas pada daerah otak tertentu. Stroke perdarahan dapat disebabkan oleh perdarahan pada lapisan subarachnoid pada otak (perdarahan subarachnoid) atau perdarahan pada parenkim otak (perdarahan intraserebral). Stroke perdarahan intraserebral dapat terjadi pada lobus serebral, ganglia basalis, thalamus, batang otak (terutama pons), dan otak kecil (Fewel *et al.*, 2003). Penyebab stroke PIS secara umum dibedakan menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Penyebab primer antara lain hipertensi vaskulopati dan amiloid angiopati sedangkan penyebab sekunder antara lain vascular malformations, arteriovenous malformation, intracranial aneurysm, cerebral venous sinus thrombosis, tumor otak, koagulopati, perdarahan akibat transformasi dari stroke iskemik, pengaruh obat dan alkohol, dan trauma (Ljiljana Beslac-Bumbasirevic *et al.*, 2012).

### **2.5.1 Patofisiologi Stroke Perdarahan Intraserebral**

Kerusakan jaringan primer dan distorsi terjadi saat pembentukan hematoma pada waktu darah menyebar diantara celah substansia alba. Perdarahan umumnya timbul akibat rupturnya arteri kecil oleh efek degeneratif dan hipertensi kronik. Vaskulopati pada hipertensi kronik mengenai arteri perforantes yang berdiameter 100 – 400  $\mu\text{m}$  yang kemudian mengakibatkan terjadinya lipohialinosis atau nekrosis fokal. Arteri-arteri yang memberi suplai pada setiap area antara lain, arteri lentikulostriata (ganglia basalis), arteri talamo perforantes (thalamus), rami perforantes dari arteri basilaris (pons), serta arteri serebelaris anterior inferior dan anterior superior (serebelum) (Fewel *et al.*, 2003). Jika pembuluh darah tersebut pecah, maka perdarahan dapat berlanjut hingga 6 jam dan jika volumenya besar akan merusak struktur anatomi otak dan menimbulkan gejala klinik. Menurut Cushing, perdarahan spontan intraserebral

mengakibatkan tekanan lokal yang menekan mikrosirkulasi dan menyebabkan iskemia di sekeliling hematoma sehingga menyebabkan *brain injury* (Misbach *et al.*, 1999).

Pada area sekitar hematoma yang terbentuk akibat perdarahan pada intraserebral terdapat edema, apoptosis dan nekrosis, serta sel-sel inflamasi. Kaskade injuri syaraf akibat perdarahan intraserebral memiliki beberapa tahapan (Gambar 2.1).

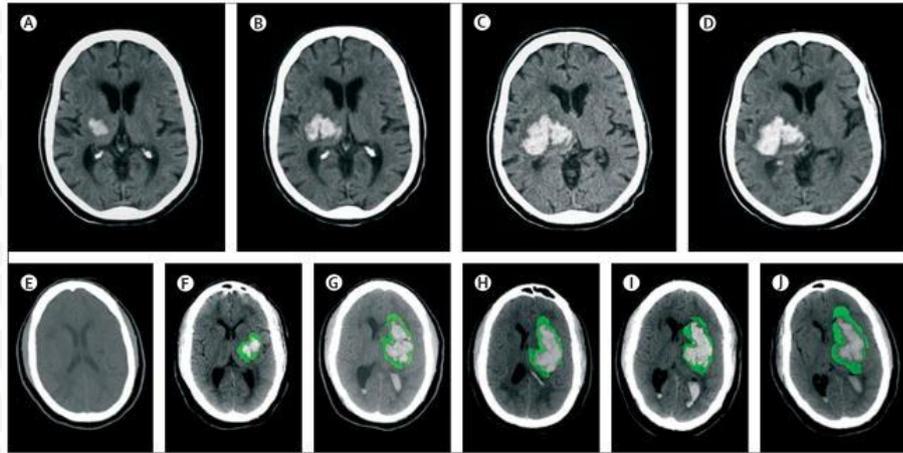


**Gambar 2.1** Kaskade Injuri Syaraf akibat Perdarahan Intraserebral (Qureshi *et al.*, 2009)

Proses kematian sel otak akibat iskemia dapat terjadi melalui dua proses yaitu nekrosis yang ditandai dengan edema sitotoksik dan apoptosis. Pada 60 menit pertama perdarahan terjadi gangguan mekanis pada sel-sel neuronal dan

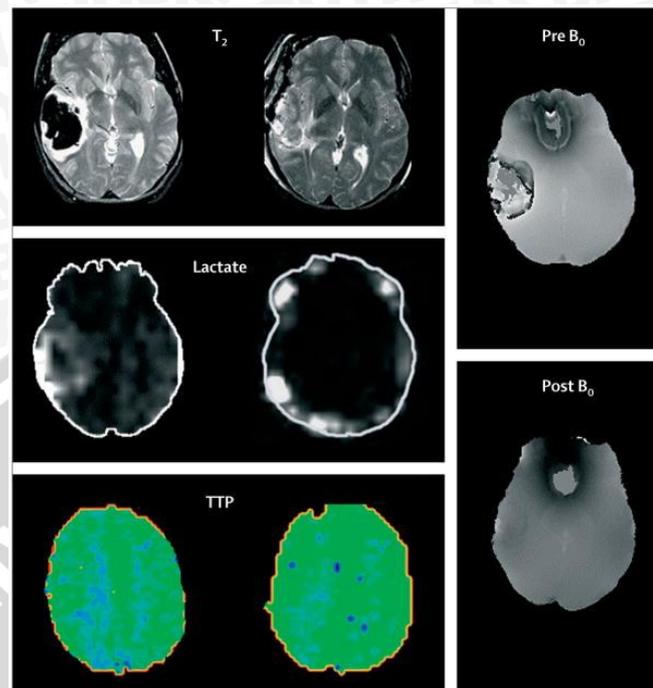
sel glia yang kemudian menyebabkan kondisi oligemia dan iskemik dan terlepasnya neurotransmitter glutamate. Hematoma dapat menyebabkan injuri pada neuron dan sel glia pada 4 jam pertama melalui gangguan mekanis yang kemudian diikuti oleh deformasi mekanis yang berakibat terjadinya oligemia, pelepasan neurotransmitter, disfungsi mitokondria, dan depolarisasi membran. Hasil injuri dapat berupa supresi proses metabolik sementara (fase hibernasi) hingga terjadinya *swelling* (akumulasi natrium), edema sitotoksik dan nekrosis, tergantung dari tingkat keparahan disfungsi mitokondria. Kaskade sekunder dari kerusakan syaraf diawali oleh terbentuknya produk dari proses koagulasi dan pecahnya hemoglobin pada trombin tertentu yang mengaktifkan sel mikroglia 4 jam setelah injuri. Mikroglia yang teraktivasi ini mengeluarkan produk yang dapat merusak *blood-brain barrier* (BBB), edema vasogenik, dan apoptosis pada sel syaraf dan sel glia. (Qureshi *et al.*, 2009).

Proses hemostasis diawali oleh aktivasi dari jalur hemostatik dan tamponade mekanik. Sekitar 73% pasien yang terdeteksi dalam tiga jam setelah munculnya gejala awal memiliki derajat pembesaran hematoma dan hingga 35% memiliki gejala klinis pembesaran yang menetap (Gambar 2.2). Kebanyakan pembesaran hematom terjadi dalam tiga jam, meskipun begitu pembesaran dapat juga terjadi hingga dua belas jam setelah onset. Edema perihematom dapat meningkat volumenya hingga 75% dalam 24 jam setelah perdarahan intraserebral, berada di puncak pada hari ke-5 – ke-6, dan dapat berlangsung hingga hari ke-14. Volume edema awal yang relatif lebih besar dari volume hematom berkontribusi besar pada keluaran yang dihasilkan. Volume edema dapat meningkat pada 24 jam pertama setelah perdarahan.



**Gambar 2.2** Gambaran CT Scan dari Progresi pada Hematom dan Edema (Qureshi et al, 2009)

Fase akut hipometabolik dan hipoperfusi (hibernasi), dengan disfungsi mitokondria dan kegagalan metabolisme, ditemukan juga terdapat pada area area disekitar hematoma (Gambar 2.3). Hipoperfusi regional pada studi klinis dan eksperimental tidak selalu cukup parah untuk menginduksi terjadinya iskemik atau mungkin hipometabolik sekunder. Adanya tekanan intrakranial yang sangat tinggi dan tekanan perfusi serebral yang rendah yang menyebabkan risiko iskemik global yang tinggi. Fase reperfusi terjadi setidaknya dari hari ke-2 hingga hari ke-14 sedangkan fase normalisasi berkembang setelah hari ke-14 dengan pembentukan kembali aliran darah serebral yang normal pada daerah yang memungkinkan (Qureshi *et al.*, 2009).



**Gambar 2.3** Gambaran *Advanced MRI* dari Perdarahan Intracerebral Lobar (Qureshi et al, 2009)

### 2.5.2 Manifestasi Klinis Stroke Perdarahan Intracerebral

Manifestasi klinis stroke perdarahan intracerebral memburuk secara cepat pada beberapa jam pertama yang menyebabkan kerusakan neurologis dan ketidakstabilan cardio-paru. Kecepatan diagnosis stroke perdarahan intracerebral menjadi hal yang sangat penting (Magistris *et al.*, 2013). Pada studi yang dilakukan oleh Ullah, kebanyakan pasien stroke PIS yang diteliti memiliki gejala sakit kepala dan muntah saat serangan. Sakit kepala dan muntah lebih sering terjadi pada PIS dibanding infark serebral (Ullah *et al.*, 2006).

Defisit neurologis fokal berkembang dalam hitungan menit hingga jam dengan disertai sakit kepala, mual, muntah, penurunan tingkat kesadaran, dan peningkatan tekanan darah. Defisit fokal neurologis yang terjadi biasanya lebih progressif berbeda dengan stroke iskemik dan stroke perdarahan subarachnoid. Gejala sakit kepala dan muntah pada stroke perdarahan intracerebral lebih parah

dibanding stroke iskemik. Gejala pada stroke perdarahan intraserebral muncul akibat peningkatan tekanan intrakranial (TIK) yang dibuktikan dengan munculnya *Cushing's triad*, yaitu hipertensi, bradikardi, dan respirasi yang tidak teratur. Disautonomia juga sering terjadi pada stroke PIS, seperti terjadinya hiperventilasi, takipnea, bradikardia, demam, hipertensi, dan hiperglikemi (Magistris *et al.*, 2013).

Stroke dapat susah dibedakan dengan kondisi neurologis lain yang mirip dengan gejala klinis stroke. Gejala sensoris seperti vertigo, dizziness, dan sakit kepala tidak dapat dibedakan antara stroke dan non-stroke. Gejala klinis seperti sinkop, koma, kaku leher, kejang, tekanan darah diastolic lebih dari 110 mmHg, mual, muntah, dan sakit kepala juga dapat ditemukan pada stroke iskemik tetapi biasanya bisa tidak ditemukan pada stroke PIS. Oleh karena itu, pemeriksaan awal menggunakan *neuroimaging* sangat penting untuk diagnosis cepat stroke PIS. Gejala tersering yang muncul pada stroke perdarahan dan iskemik adalah onset yang cepat, kelemahan anggota gerak, gangguan berbicara, dan kelemahan otot wajah sisi (Tabel 2.1) (Magistris *et al.*, 2013).

**Tabel 2.1 Gejala klinis stroke berdasarkan frekuensi terbanyak. Gejala ini dapat digunakan untuk membedakan dengan kondisi neurologis lain yang mirip stroke (Magistris et al, 2013)**

Symptoms Cases	(%)
<i>Acute onset</i>	96
<i>Arm weakness</i>	63
<i>Leg weakness</i>	54
<i>Speech disturbances</i>	53
<i>Facial weakness</i>	23
<i>Limb parasthesia</i>	20
<i>Visual disturbances</i>	11
<i>Facial parasthesia</i>	9
<i>Vertigo</i>	6
<i>Impaired limb coordination</i>	5
<i>Convulsive fits</i>	1

### 2.5.3 Diagnosis Stroke Perdarahan Intracerebral

Stroke PIS merupakan kasus emergensi dengan kemungkinan gangguan syaraf dan kematian yang paling besar. Adanya muntah, penurunan kesadaran yang mendadak, dan peningkatan tekanan darah menunjukkan pasien kemungkinan besar mengalami stroke PIS akut (Brodericket *al.*, 1999). Diagnosis stroke PIS juga harus fokus pada riwayat dan faktor risiko yang ada pada pasien. Faktor risiko yang penting diantaranya seperti trauma, hipertensi, riwayat stroke, diabetes, merokok, konsumsi alkohol, riwayat konsumsi obat (kokain, wafarin, aspirin, dan obat anti koagulan lain), gangguan hematologi, penyakit hati, neoplasma, infeksi, dan AVM perlu diketahui selain mengkaji dari gejala klinis yang muncul. Gejala klinis yang muncul pun harus benar-benar dipastikan bukan merupakan gangguan neurologis lain. Salah satu kriteria yang dapat membantu secara cepat pemeriksaan gejala stroke yaitu *ROSIER scale* dengan sensitifitas

92% dan spesifisitas 86% (Tabel 2.2). *ROSIER scale* memiliki poin -2 hingga +5 dengan pasien yang memiliki poin lebih dari 0 memiliki kemungkinan 90% stroke (Magistris *et al.*, 2013).

**Tabel 2.2 ROSIER Scale**

Components	Points
<i>Asymmetrical facial weakness</i>	1
<i>Asymmetrical arm weakness</i>	1
<i>Asymmetrical leg weakness</i>	1
<i>Speech disturbances</i>	1
<i>Visual field defect</i>	1
<i>Seizure</i>	-1
<i>Loss of consciousness</i>	-1

Mengingat tidak ada tanda atau gejala klinis yang benar-benar dapat membedakan stroke karena perdarahan atau iskemik, pemeriksaan *neuroimaging* menjadi sangat penting untuk mendeteksi stroke PIS dan menentukan letak lesi. *Computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) keduanya merupakan lini pertama *neuroimaging* untuk stroke PIS yang berada pada level 1 *Evidence Based Medicine* (EBM). Jika MRI dapat dilakukan secara cepat dibandingkan CT, maka penggunaan MRI lebih diutamakan kecuali pasien memiliki kontraindikasi terhadap penggunaan MRI. CT lebih canggih dalam menunjukkan adanya penyebaran ke ventrikular sedangkan MRI lebih baik untuk mendeteksi lesi structural, edema, dan herniasi. CT tanpa kontras sering digunakan pada fase emergensi karena memberikan hasil yang cepat dan hampir 100% sensitif untuk deteksi klinis perdarahan akut. Terlebih lagi CT mampu menunjukkan lokasi dan penyebaran hematoma dan

adanya edema. Penggunaan MRI lebih kepada mengidentifikasi stoke PIS akibat penyebab sekunder seperti AVM, amiloid angiopati, atau yang berhubungan dengan neoplasma (Magistris *et al.*, 2013; Qureshi *et al.*, 2001). Pemeriksaan penunjang lain seperti angiografi konvensional juga dapat dilakukan pada pasien dengan perdarahan pada putaminal, thalamus, atau serebelum yang memiliki tensi normal atau berumur kurang dari 45 tahun dengan klinis yang stabil. Pedoman dari American Heart Association merekomendasikan penggunaan angiografi konvensional kepada semua pasien yang penyebab perdarahannya tidak jelas ataupun memiliki indikasi untuk operasi. Angiografi tidak dibutuhkan pada pasien dengan riwayat hipertensi lama yang memiliki perdarahan pada basal ganglion, thalamus, cerebellum, atau batang otak dan pada pasien yang hasil CT tidak menunjukkan lesi structural. Pasien tua yang memiliki perdarahan dalam dan berkemungkinan meninggal atau memiliki kemungkinan morbiditas parah akibat perdarahan juga tidak direkomendasikan untuk penggunaan angiografi (Broderick *et al.*, 1999).

## **2.6 Faktor Risiko Stroke Perdarahan Intraserebral**

### **2.6.1 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi**

Terdapat faktor risiko yang secara umum tidak dapat dimodifikasi, tetapi dengan mengetahui faktor risiko lebih awal dapat memberikan manfaat untuk dapat lebih berhati-hati terhadap penyakit stroke (Magistris *et al.*, 2013). Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi diantaranya:

#### **1. Usia**

Stroke sering terjadi pada orang yang lebih tua, tapi insiden stroke pada anak-anak juga mulai meningkat setiap tahunnya. Meskipun pada orang berusia lebih muda (25 hingga 44 tahun) risiko terkena stroke rendah,

tetapi terkena stroke pada usia produktif ini menimbulkan kerugian yang lebih besar. Efek kumulatif dari menurunnya sistem kardiovaskular dan perkembangan dari faktor risiko stroke seiring berjalannya waktu akan meningkatkan risiko baik stroke iskemik maupun perdarahan. Risiko stroke perdarahan atau iskemik akan meningkat dua kali setiap dekade setelah berumur 55 tahun keatas (Goldstein *et al.*, 2011). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ullah *et al.*, dari 74 pasien stroke PIS didapatkan 29 pasien berumur 61-75 tahun (39,2%) (Ullah *et al.*, 2006).

## 2. Jenis kelamin

Kejadian stroke lebih banyak pada laki-laki dibanding wanita. Penggunaan kontrasepsi dan kehamilan berkontribusi dalam meningkatkan risiko stroke pada wanita muda. Risiko penyakit kardiovaskular pada laki-laki mungkin menyebabkan risiko penyakit stroke pada laki-laki menjadi lebih besar dibanding wanita tua (Goldstein *et al.*, 2011).

## 3. BBLR (Berat Bayi Lahir Rendah)

## 4. Ras/Etnis

## 5. Faktor genetik.

Riwayat stroke pada keluarga meningkatkan risiko stroke sebanyak 30%. Meningkatnya risiko stroke yang berhubungan dengan riwayat keluarga dapat terjadi melalui beberapa faktor seperti gen risiko stroke yang diturunkan, efek kerentanan yang diturunkan dari faktor risiko stroke, pengaruh budaya, lingkungan dan gaya hidup keluarga, serta interaksi antara genetik dan faktor lingkungan (Goldstein *et al.*, 2011).

## 2.6.2 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko stroke PIS yang dapat dimodifikasi diantaranya hipertensi, terapi antikoagulan, terapi trombolitik, konsumsi alkohol yang tinggi, dan penggunaan obat-obatan seperti kokain (Magistris *et al.*, 2013).

### 1. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko utama dari infark serebral maupun perdarahan intraserebral. Hubungan antara tekanan darah dan risiko stroke kuat, berkelanjutan, bernilai, konsisten, independen, prediktif, dan hubungan sebab-akibatnya kuat. Semakin tinggi tekanan darah, semakin tinggi risiko stroke. Prevalensi hipertensi semakin bertambah seiring meningkatnya prevalensi overweight dan obesitas. Lebih dari dua per tiga orang berumur  $\geq 65$  tahun menderita hipertensi. Kontrol gaya hidup direkomendasikan untuk mencegah terjadinya hipertensi disamping obat-obatan. Meskipun dapat mengontrol tekanan darah, obat antihipertensi tidak dapat benar-benar menghindarkan seseorang dari stroke. Target kontrol tekanan darah pada populasi umum  $< 140/90$  mmHg sedangkan  $< 130/80$  mmHg pada pasien diabetes (Goldstein *et al.*, 2011). Hipertensi pada stroke PIS menyebabkan rupturnya aneurisma pembuluh darah sehingga terjadi perdarahan intraserebral. Proses terbentuknya aneurisma dan rupturnya belum diketahui secara lengkap (Magistris *et al.*, 2013). Selain itu, hipertensi menduduki peringkat pertama (58,1%) sebagai faktor risiko pada 74 pasien stroke PIS (Ullahet *al.*, 2006).

### 2. Merokok

Belum terdapat hubungan yang pasti antara rokok dan stroke PIS. Akan tetapi, menurut penelitian sebelumnya rokok menyumbang 12% dari 14% dari seluruh kasus kematian stroke. Rokok berpotensi meningkatkan efek dari faktor risiko stroke lain yaitu tekanan darah sistolik, *vital exhaustion*, dan penggunaan kontrasepsi oral (Goldstein *et al.*, 2011). Baik hipertensi dan rokok berhubungan dengan rupturnya aneurisma serebral dan juga membuat defek struktural dengan merubah bentuk endovascular (Magistris *et al.*, 2013). Selain itu, rokok (*tobacco*) menduduki peringkat kedua (29,7%) sebagai faktor risiko pada 74 pasien stroke PIS (Ullahet *al.*, 2006).

### 3. Diabetes

Pasien dengan diabetes memiliki peningkatan faktor risiko atherosclerosis dan faktor risiko proatherogenic seperti hipertensi dan dislipidemia. Akan tetapi, risiko stroke pada pasien diabetes dapat menjadi berkurang bila pasien mendapatkan terapi intensif karena terkontrol tekanan darah dan gula darahnya. Selain itu, belum terdapat bukti yang menunjukkan bahwa meningkatkan kontrol gula darah dapat mengurangi risiko terjadinya stroke (Goldstein *et al.*, 2011).

### 4. Terapi antikoagulan

Terapi antikoagulan seperti wafarin dapat meningkatkan risiko stroke perdarahan (Magistris *et al.*, 2013).

### 5. *Drug abuse*

Ketergantungan terhadap obat biasanya berlangsung kronis, berulang, dan berhubungan dengan masalah sosial dan kesehatan. Obat-obatan seperti kokain, amfetamin, dan heroin meningkatkan risiko stroke. Obat-

obatan ini dapat meningkatkan tekanan darah sistolik yang akut dan parah, vasospasme serebral, vaskulitis, embolisasi akibat infeksi endokarditis, abnormalitas hemostatik dan hematologis yang meningkatkan kekentalan darah dan agregasi platelet, serta perdarahan intraserebral (Goldstein *et al.*, 2011).

## 2.7 Tata Laksana Stroke Perdarahan Intraserebral

Terdapat tahapan yang dapat digunakan dalam penanganan stroke terutama stroke PIS dalam fase akut yang dimulai dari riwayat, tes laboratorium, *diagnostic imaging*, dan pengobatan akut. Tahapan tersebut antara lain (Magistriset *al.*, 2013):

### 1. Tahap 1

Pasien harus segera dilakukan pemeriksaan dan dilakukan stabilisasi jika diperlukan dengan berdasar pada pedoman ATLS. Pasien dengan GCS dibawah sembilan membutuhkan intubasi endotrakeal.

### 2. Tahap 2

Menggali riwayat penyakit, diantaranya riwayat trauma, hipertensi, riwayat stroke, diabetes, merokok, konsumsi alkohol, *over-the-counter*, konsumsi obat-obatan (seperti cocaine, warfarin, aspirin, serta obat antikoagulan), *hematologic disorders, liver disease, neoplasm, infections, or AVM.*

### 3. Tahap 3

Periksa gejala yang ada menggunakan *ROSIER scale, ICH score, dan FUNC scores* untuk melihat prognosis.

### 4. Tahap 4

Tes laboratorium dilakukan untuk menunjang diagnosis untuk mencari faktor risiko stroke PIS dan melihat penyakit yang mendasari. Tes yang

dapat dilakukan seperti CBC, electrolytes, a hemostasis screen including INR and PT, a pregnancy test, a toxicology screen, matrix metalloproteinase, chest X-ray and an ECG.

5. Tahap 5

*Neuro-imaging* menggunakan CT dan MRI

6. Tahap 6

Pengobatan potensial untuk stroke PIS adalah menghentikan atau memperlambat perdarahan pada jam-jam pertama setelah onset menggunakan farmakoterapi, *surgical clipping*, atau *endovascular coiling*. Manajemen gejala, tanda, dan komplikasi yang ada seperti peningkatan TIK, berkurangnya perfusi serebral, dan penanganan suportif pasien dengan injuri yang parah.

## 2.8 Prognosis Stroke Perdarahan Intracerebral

Presentasi klinis yang terjadi seperti defisit neurologi fokal yang cepat, penurunan kesadaran, dan muncul tanda-tanda dari disfungsi batang otak yang berhubungan dengan ukuran dan lokasi hematoma. Kerusakan neurologis biasanya terjadi sebelum dan saat mendapat penanganan di rumah sakit dan tergantung dari semakin besarnya pembesaran hematoma atau semakin memburuknya edema yang terjadi. Beberapa faktor dapat dilihat untuk memprediksi terjadinya kematian dini, yaitu umur, GCS awal, volume hematoma, volume perdarahan pada ventricular, dan pembesaran hematoma (Qureshi *et al.*, 2009).

### 2.8.1 Scoring

Beberapa faktor dapat digunakan untuk memprediksi keluaran atau prognosis stroke. Yaitu *ICH score* dan *FUNC score*. Selain itu, terdapat pula *ICH Score predicts 30-day mortality* menggunakan faktor-faktor diantaranya umur, volume ICH, skor GCS, dan ada atau tidaknya IVH (Tabel 2.5). *FUNC (Functional outcome risk stratification) score* digunakan untuk menilai risiko keterbatasan fungsional pasien stroke 90 hari setelah stroke dengan skor berkisar antara 0-11 (Tabel 2.4). Semakin besar skor ( $\geq 4$ ) semakin besar kemungkinan terganggunya kemampuan fungsional penderita dalam 90 hari. Menurut Rost *et al.* tahun 2008, tidak ada pasien dengan skor *FUNC*  $\leq 4$  mengalami penurunan kemampuan fungsional sedangkan yang memiliki skor maksimum (11) mengalami penurunan kemampuan fungsional dalam 90 hari. Keterbatasan dari *FUNC score* ini adalah hanya skor maksimum saja yang dapat memprediksi tanda klinis yang bermakna, sedangkan pada skor ditengan kisaran kemampuan prediksinya lemah (Magistris *et al.*, 2013).

**Tabel 2.3 *FUNC (Functional outcome risk stratification) score* digunakan untuk menilai risiko keterbatasan fungsional pasien stroke 90 hari setelah stroke dengan skor berkisar antara 0-11 (Magistris *et al.*, 2013)**

Component	Points
ICH volume (cm <sup>3</sup> )	
<30	4
30-60	2
>60	0
Age (y)	
<70	2
70-79	1
>80	0
ICH location	
Lobar	2
Deep	1
Infratentorial	0
GCS score	
$\geq 9$	2
$\leq 8$	0

Pre-ICH cognitive impairment	
Absent	1
Present	0

The ICH Score predicts 30-day mortality memiliki skor kisaran 0-6 point.

Studi semua pasien dengan skor 0 menunjukkan pasien masih bertahan hidup dan semua pasien dengan skor 5 meninggal dalam 30 hari. Keterbatasan ICH score adalah tidak dapat menghitung prediksi keluaran fungsional pasien (Magistris et al., 2013).

**Tabel 2.4 The ICHScore predicts 30-day mortality(Magistris et al., 2013)**

Component	Points
GCS score	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
ICH volume (cm3)	
>30	1
<30	0
IVH	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age (y)	
>80	1
<80	0

### 2.8.2 Mortalitas Stroke Perdarahan Intracerebral

Penelitian sebelumnya mendapatkan bahwa pada 586 pasien dengan stroke PIS terjadi 34% kematian pada 3 bulan pertama. Pada studi lain juga mendapatkan angka kematian 31% pada 7 hari pertama, 59% pada 1 tahun, 82% pada 10 tahun, dan lebih dari 90% pada 16 tahun. Pasien dengan

perdarahan loyar memiliki rasio yang tinggi untuk stroke berulang (4% pasien per tahun) (Qureshi *et al.*, 2009).

Penelitian lain yang dilakukan pada penduduk Iran menunjukkan bahwa dari 122 pasien terdapat 57(46,7%) pasien yang meninggal di rumah sakit, diantaranya 31,5% meninggal pada hari pertama dan kedua sedangkan 82,5% pasien meninggal pada 14 hari pertama dengan rata-rata durasi antara waktu mendapat tatalaksana pertama kali hingga kematian  $8,21 \pm 8,7$  hari. Rata-rata umur pasien yang meninggal  $66 \pm 13,28$  tahun sedangkan yang bertahan hidup  $64,9 \pm 12,03$  tahun (Togha *et al.*, 2004).

Setengah dari kasus kematian stroke PIS terjadi pada 24 jam pertama setelah perdarahan awal. Kematian dapat mencapai 50% pada 30 hari pertama. Pasien yang dapat bertahan hingga 30 hari setelah stroke PIS memiliki risiko yang lebih tinggi untuk meninggal dibandingkan populasi pada umumnya (González-Pérez *et al.*, 2013).

## **2.9 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kematian Stroke Perdarahan Intracerebral**

Mengingat insiden stroke yang terus meningkat sementara hasil pengobatan masih terbatas, maka potensi pengendalian stroke terletak pada usaha pencegahan primer, yaitu mengedalikan faktor risiko pada individu dengan risiko tinggi untuk terjadinya stroke. Untuk itu perlu mengidentifikasi faktor risiko stroke yang juga sangat berperan penting dalam kematian penderita stroke. Dengan demikian, menjadi penting mengidentifikasi faktor risiko apa saja yang memperburuk prognosis dan meningkatkan risiko kematian penderita stroke (Amran, 2012). Pengukuran tingkatan klinis terhadap kematian sebaiknya cukup mudah dilakukan dan tidak membutuhkan waktu yang terlalu lama. Dibutuhkan

faktor-faktor yang benar-benar berpengaruh terhadap kematian dan faktor-faktor tersebut sering dan mudah untuk dilakukan pemeriksaan (Hemphill *et al.*, 2001).

Faktor yang dapat mempengaruhi keluaran yang buruk hingga kematian pada pasien stroke PIS diantaranya volume hematoma (>30 mL), lokasi perdarahan pada fossa posterior, umur yang sudah tua, MAP>130 mmHg pada saat awal, dan GCS kurang dari 4. Hemphill *et al* dalam penelitiannya menemukan *ICH score* yang dapat sebagai skala penilaian klinis yang sederhana yang dapat menstratifikasikan risiko 30 hari kematian stroke PIS ( $p < 0,005$ ). Faktor tersebut diantaranya skor GCS, PIS infratentorial, volume PIS, dan adanya IVH. Dari 26 pasien yang memiliki skor ICH 0, semuanya bertahan hidup sedangkan 6 pasien dengan skor ICH 5 meninggal (Hemphill *et al.*, 2001).

Pada penelitian oleh Togha M dkk. (2004), faktor-faktor independen untuk menilai prognosis kematian dalam dua minggu pertama di rumah sakit pada stroke perdarahan setelah dilakukan analisis multivariate, yaitu skor GCS awal (Skor GCS pasien meninggal  $8.5 \pm 0.50$  ( $p < 0.001$ ), volume perdarahan (>60cc), perdarahan IVH, dan penyakit diabetes mellitus. Pada penelitian tersebut, analisis pada lokasi perdarahan tidak memberikan perbedaan yang signifikan dalam pengaruhnya pada kematian (Togha *et al.*, 2004).

Pada penelitian oleh Sandoval R *et al*, berdasarkan analisis multivariat yang dilakukan, didapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi kematian pada stoke PIS, yaitu umur  $\geq 65$  tahun, GCS awal  $< 8$ , volume PIS  $> 70$  mL, penyebaran perdarahan ke IVH, dan lokasi perdarahan infratentorial (Sandoval *et al.*, 2007). Penelitian lain oleh Smajlović *et al* menyebutkan umur, hipertensi, perluasan perdarahan ke intraventrikular, dan skor SSS (*Scandinavian Stroke Scale*) yang rendah faktor yang independen untuk kematian 30 hari pertama

setelah stroke PIS. Faktor yang berhubungan dengan kematian dan begitu juga dengan keluaran klinis yang baik yaitu lokasi perdarahan (Smajlović *et al.*, 2008).

Chuang tahun 2009 melakukan analisis terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi risiko kematian pada 30 hari pertama stroke ICH. Terdapat 8 variabel, yaitu umur > 80 tahun, riwayat hipertensi, *dialysis dependency*, skor GCS, lokasi perdarahan, volume perdarahan > 30 mL, hemoglobin < 12g/dl, dan kadar glukosa darah, yang signifikan ( $p < 0,10$ ). Faktor-faktor yang signifikan tersebut kemudian dianalisis secara multivariat dan hasilnya hanya 5 prediktor yang signifikan ( $p < 0,05$ ), yaitu umur, hipertensi, skor GCS, kadar glukosa, dan *dialysis dependency*. *Dialysis dependency* (OD=52,1) dan skor GCS 3 atau 4 (OD=59,5) merupakan prediktor terkuat untuk memprediksi kematian 30 hari pertama setelah stroke PIS (Chuang *et al.*, 2009).

Menurut penelitian Chen *et al.*, 61 (21,4%) pasien meninggal di rumah sakit dari 285 pasien stroke PIS. Faktor risiko independen mayor yang berhubungan dengan kematian stroke PIS di rumah sakit adalah diabetes mellitus, skor GCS yang rendah, volume perdarahan awal > 30 mL, dan perdarahan IVH (Chen *et al.*, 2011). Pada penelitian oleh Cheung *et al.* menunjukkan bahwa skor NIHSS lebih baik digunakan sebagai faktor prediktor kematian dibandingkan GCS sehingga penggantian GCS dengan NIHSS pada *ICH score* dapat menjadikan *ICH score* prediktor yang baik untuk kematian atau *outcome* yang baik (Cheung *et al.*, 2003).

### 2.9.1Usia

Seiring dengan penambahan usia, terjadi berbagai perubahan fisiologis yang tidak hanya berpengaruh pada penampilan fisik, namun juga terhadap fungsi dan responnya pada kehidupan sehari-hari. Seiring bertambahnya usia,

jumlah cadangan fisiologis untuk menghadapi berbagai perubahan homeostatis berkurang sehingga semakin besar gangguan pada homeostatis dibutuhkan cadangan fisiologis yang semakin besar untuk kembali ke homeostatis. Beberapa perubahan yang terjadi pada sistem tubuh pada proses menua khususnya yang berhubungan dengan fungsi otak yaitu terganggunya perfusi autoregulasi otak karena berkurangnya vasodilatasi yang dimediasi oleh beta adrenergik, berkurangnya sedikit massa otak, proliferasi astrosit, berkurangnya densitas koneksi dendritik, berkurangnya myelin dan total lipid otak, berubahnya neurotransmitter termasuk dopamin dan serotonin, meningkatnya aktivitas monoamine oksidase, berkurangnya reseptor glukokortikoid hipokampal, serta melambatnya proses sentral dan waktu reaksi (PAPDI, 2009).

Menurunnya fungsi fisiologis seiring bertambahnya usia akan mengurangi kemampuan tubuh melakukan homeostatis dalam menghadapi “*challenge*” seperti stroke perdarahan intraserebral (PAPDI, 2009). Disamping itu, meningkatnya radikal bebas seiring dengan meningkatnya usia tua, dapat meningkatkan proses pembentukan edema pada perjalanan penyakit stroke perdarahan intraserebral. Edema yang terbentuk akan meningkatkan tekanan intrakranial sehingga memperburuk keluaran stroke perdarahan intraserebral (Qureshi *et al.*, 2009).

Menurut González-Pérez *et al.*, tingkat kemungkinan kematian 30 hari pertama pada stroke PIS meningkat seiring usia, mencapai 29,7% pasien umur 20-49 tahun dan 54,6% umur 80-89 tahun. Tingkat kematian berada pada puncaknya yakni pada umur 80-89 tahun. Di sisi lain, tidak ada perbedaan yang berarti pada kematian pasien dalam satu tahun antara pria dan wanita (González-Pérez *et al.*, 2013).

### 2.9.2 Glasgow Coma Scale (GCS) Datang

*Glasgow Coma Scale* (GCS) adalah skor yang banyak digunakan untuk menghitung gangguan neurologis. GCS memiliki tiga komponen yaitu (E) eye opening atau respon pembukaan mata, (V) respon verbal, dan (M) respon motorik (Tabel 2.6). Skor maksimal GCS adalah 15 dan skor terendah adalah 3.

Total skor GCS dapat diklasifikasikan menjadi :

- a. Skor 14-15 : compos mentis
- b. Skor 12-13 : apatis
- c. Skor 11-12 : somnolent
- d. Skor 8-10 : stupor
- e. Skor < 5 : koma

**Tabel 2.5 Skor Glasgow Coma Scale (GCS)**

Komponen GCS	Kriteria	Skor
Eye / Mata	Spontan membuka mata	4
	Membuka mata dengan perintah (suara)	3
	Membuka mata dengan rangsang nyeri	2
	Tidak membuka mata dengan rangsang apapun	1
Verbal	Berorientasi baik	5
	Bingung (bisa membentuk kalimat tapi arti keseluruhan kacau)	4
	Bisa membentuk kata tapi tidak bisa membentuk kalimat	3
	Bisa mengeluarkan suara yang tidak memiliki arti	2
	Tidak bersuara	1
Motorik	Menurut perintah	6
	Dapat melokalisir rangsang nyeri	5
	Menolak rangsangan nyeri pada anggota gerak (withdrawal)	4
	Menjauhi rangsang nyeri	3
	Ekstensi spontan	2
	Tak ada gerakan	1

Skor GCS 3 menunjukkan pasien tersebut koma atau mati. Skor GCS 9-12 menunjukkan kondisi koma sedang (*moderate*) sedangkan skor GCS dibawah 9 menunjukkan koma berat (*severe*). Semakin rendah skor GCS pasien menunjukkan semakin rendah respon batang otak. Skor GCS yang rendah dapat menunjukkan tingkat penyebaran perdarahan stroke PIS. Apabila stroke PIS penyebarannya sudah semakin mempengaruhi batang otak, maka risiko kematian semakin besar (Laureys *et al.*, 2002).

Skor GCS disebut berhubungan dengan tingkat keparahan dan kematian di rumah sakit pada stroke PIS primer (Fu, X *et al.*, 2011). GCS digunakan untuk mengevaluasi tingkat kesadaran pasien. Tingkat skor GCS sebagai faktor independen pada prediksi kematian dalam 30 hari stroke PIS antara lain 3-4, 5-8, dan 9-13 (Chuang *et al.*, 2009).

### 2.9.3 Volume Perdarahan

Volume hematoma PIS dapat diukur dengan menggunakan CT scan. Volume diukur dengan menggunakan metode ABC/2 dimana A adalah diameter terbesar dari irisan perdarahan dengan luas terbesar, B adalah diameter perpendicular, sedangkan C adalah perkiraan jumlah irisan aksial perdarahan dikalikan dengan ketebalan irisan (Chuang *et al.*, 2009). Total volume dari perdarahan parenkim dapat diperkirakan dengan menggunakan rumus ellipsoid ( $\frac{4}{3} \pi a \times b \times c$ ) dimana a, b, dan c merupakan jari-jari masing-masing diameter 3 dimensi *neuroimaging* (Thoga *et al.*, 2004).

Volume perdarahan dapat mempengaruhi kematian pada 30 hari pertama stroke PIS (Chuang *et al.*, 2009). Setelah terjadinya perdarahan intraserebral, dapat terbentuk edema yang dapat menyebabkan kematian akibat herniasi (*herniation-related death*) dan defisit neurologis yang parah di parenkim sekitar.

Edema terbentuk akibat adanya cairan yang mengisi area disekitar hematoma yang terbentuk selama lima hari. Edema dini (*early oedem*) disekitar hematoma terbentuk dari terlepasnya dan terakumulasinya serum protein aktif secara osmosis dari klot. Edema vasogenik dan edema sitotoksik kemudian diikuti dengan gangguan *blood brain barrier* (BBB), kegagalan pompa natrium, dan kematian sel-sel syaraf. Adanya jeda waktu antara rusaknya *blood brain barrier* dan berkembangnya edema setelah perdarahan intraserebral menunjukkan bahwa terdapat adanya mediator-mediator sekunder untuk rusaknya syaraf dan edema (Qureshi *et al.*, 2001).

Gangguan BBB terjadi akibat efek toksik dari lisisnya eritrosit. Besi (Fe) adalah katalis poten dari peroksidasi lipid dan lepasnya besi akibat pemecahan hemoglobin setelah lisisnya eritrosit diperkirakan berkontribusi pada disfungsi BBB. Hal itu ditunjukkan pada penelitian oxyhemoglobin yang menginduksi apoptosis pada kultur sel endothelial yang diperkirakan terjadi melalui pembentukan radikal bebas pada jaringan endotel dinding pembuluh darah. Selain itu, terdapat mekanisme kedua setelah lisisnya eritrosit yang berhubungan dengan pembentukan edema yaitu kerusakan langsung pada sel syaraf dan astrosit yang berperan dalam mempertahankan homeostasis dan terbentuknya thrombin. Dapat disimpulkan bahwa kaskade yang disebabkan oleh lisisnya eritrosit diperkirakan berperan dalam pembentukan edema setelah perdarahan intraserebral. Pembentukan edema berasal dari efek toksik eritrosit dan atau produk pemecahan hemoglobin, dengan gangguan BBB yang menyebabkan meningkatnya kadar air dalam parenkim disekitar area perdarahan (Xi *et al.*, 2001).

Secara klinis, edema yang terbentuk akibat perdarahan intraserebral berperan dalam efek massa dari hematoma, meningkatkan tekanan intracranial, dan pergeseran otak intracranial (Anggiamurni L, 2010). Meningkatnya tekanan intracranial dan pergeseran otak intracranial akan menekan batang otak dan menyebabkan kematian batang otak (Harrison). Besarnya perdarahan biasanya disertai dengan menyebarnya perdarahan hingga ke ventrikel (Salihovic *et al.*, 2013).

Volume perdarahan merupakan prediktor yang kuat pada kematian dalam 30 hari stroke PIS pada semua lokasi perdarahan (Broderick, 1993). Pada penelitian terhadap pengaruh volume perdarahan dengan kematian dalam enam bulan pertama stroke PIS, angka kematian tertinggi didapatkan pada volume perdarahan lebih dari 60 mL (85%), disusul jumlah volume 30-60 mL (62,5%), dan yang terendah pada volume perdarahan <30 mL (36%) (Salihovic *et al.*, 2013).

#### 2.9.4 Lokasi Perdarahan

Secara umum, lokasi perdarahan dapat dibagi menjadi supratentorial dan infratentorial sedangkan secara khusus dapat dibagi menjadi lokasi perdarahan di ganglia basalis, serebellum, pons, thalamus, lobar, dan multiple (Chuanget *al.*, 2009). Pembagian lain mengenai lokasi perdarahan dapat berupa perdarahan yang dalam atau *deep* (basal ganglia, thalamus, internal capsule, deep periventricular white matter, ventricle), perdarahan lobar (cortex and subcortical white matter), serebellar, atau pontin (Broderick, 1993). Lokasi perdarahan mempengaruhi keluaran klinis pasien stroke PIS. Perdarahan yang terletak pada bagian otak yang memiliki fungsi sangat vital seperti batang otak akan menghasilkan keluaran yang buruk dan mempengaruhi kematian.

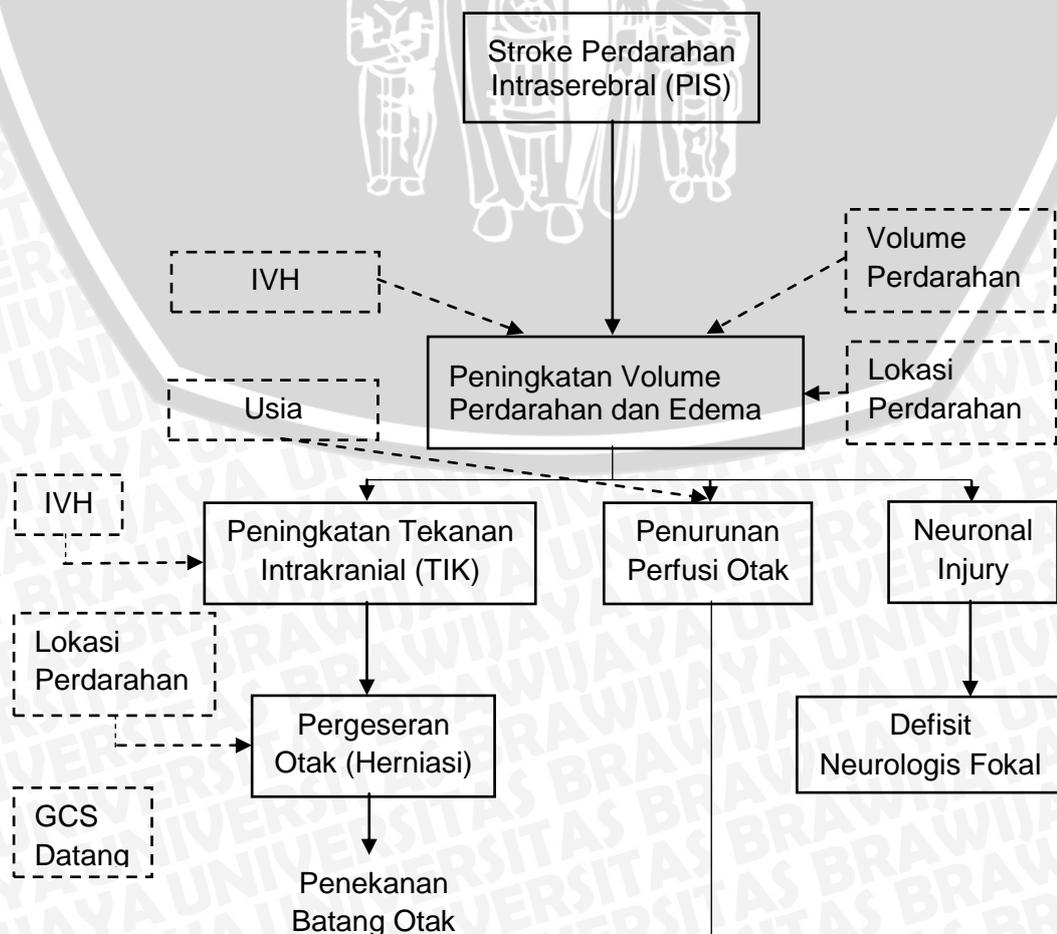
Lokasi perdarahan pada stroke PIS dapat mempengaruhi keluaran klinis pasien. Ganglia basalis dan thalamus merupakan lokasi perdarahan tersering pada PIS hipertensi sehingga memberikan kemungkinan kematian yang rendah. Keluaran yang buruk didapatkan pada lokasi perdarahan di infratentorial dan penyebaran ke intraventrikular (Ullahet *al.*, 2006). Penelitian oleh Ruiz Sandoval juga menyebutkan bahwa perdarahan pada infratentorial faktor independen sebagai prediktor kematian stroke PIS (Sandoval *et al.*, 2007). Peneliti lain juga mengungkapkan adanya IVH dan perdarahan infratentorial menjadi faktor independen yang berhubungan dengan kematian dalam 30 hari stroke PIS (Hemphill, 2001).

Sedikit berbeda dengan yang diungkapkan Smajlovic, lokasi tersering perdarahan pada stroke PIS adalah capsula interna/ganglia basalis dan multilobar. Analisis pada lokasi perdarahan memberikan perbedaan yang bermakna dalam hubungannya dengan kematian. Pada penelitiannya, angka kematian tertinggi terjadi pada pasien dengan lokasi perdarahan di batang otak (*brain stem*) (83,3%), multilobar (64,4%), dan lobar (31,7%). Angka kematian terendah didapatkan pada pasien dengan lokasi perdarahan di kapsula interna dan cerebellar (Smajlovic *et al.*, 2008). Penelitian yang dilakukan di China juga sependapat bahwa lokasi perdarahan merupakan faktor independen pada perkiraan kematian di rumah sakit stroke PIS primer. Akan tetapi, penelitian ini menyebutkan bahwa perdarahan pada ganglia basalis meningkatkan tingkat keparahan sedangkan pada serebellar menurunkan tingkat keparahan (Fu, X *et al.*, 2011).

### **2.9.5 Intra Ventricular Hemorrhage (IVH)**

Sindrom klinik IVH berdasarkan Caplan menyerupai gejala SAH, dengan sakit kepala mendadak, kekakuan kuduk, muntah dan letargi, bila perdarahan terutama pada satu ventrikel lateral, akan didapatkan tanda fokal yang asimetris. Diagnosis klinis IVH sangat sulit dan jarang dicurigai sebelum CT meskipun gejala klinis menunjukkan diagnosis IVH, namun CT kepala diperlukan untuk konfirmasi. Pada beberapa penelitian diketahui hipertensi, merokok dan konsumsi alkohol merupakan faktor risiko untuk IVH (Octaviani *et al.*, 2011). Bila menangani kasus IVH, harus difokuskan pada peningkatan TIK karena dapat menyebabkan herniasi dan iskemia yang merupakan komplikasi tersering kasus IVH (Hanley, 2009). Seperti yang disebutkan sebelumnya, penyebaran perdarahan ke IVH dapat menjadi prediktor pada kematian stroke PIS. Pada penelitian yang dilakukan oleh Smajlović, 55% pasien stroke PIS dengan IVH meninggal (Smajlović *et al.*, 2008).

### 2.10 Kerangka Berfikir



Keterangan :  
: Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kematian Stroke PIS

