



**Hubungan Gabungan Skor *Hunt and Hess* dan CT-Scan (Skor Fisher) dibandingkan Skor *WFNS* dan Asam laktat dalam menentukan Prognosis Pasien Stroke Perdarahan Subarakhnoidean Spontan**

**TESIS**

**Guna Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Spesialis I Kedokteran Emergensi**



Oleh

**dr. Felicia Ohoiwutun  
NIM : 140807080011001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I KEDOKTERAN  
EMERGENSI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**RSUD Dr. SAIFUL ANWAR**

**MALANG**

**2019**



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6

**BAB II TINJAUAN PUSTAKA**



2.1. Definisi PSAS .....	8
2.2. Anatomi.....	9
2.3. Etiologi.....	11
2.4. Faktor Risiko.....	13
2.5. Patofisiologi .....	14
2.6. Gejala Klinis .....	17
2.7. Pemeriksaan Fisik.....	20
2.8. Diagnosis.....	20
2.8.1. Pencitraan .....	21
2.8.2. Pungsi Lumbal.....	23
2.8.3. Angiografi.....	25
2.9. Terapi dan Komplikasi.....	25
2.9.1. Perdarahan Berulang .....	27
2.9.2. Vasospasme.....	28
2.9.3. Serebral Iskemik.....	30
2.9.4. Hidrosefalus.....	30
2.9.5. Hiperglikemia.....	31
2.9.6. Kejang.....	32
2.9.7. Peningkatan Tekanan Intrakranial.....	33
2.9.8. Terapi terhadap Aneurisma.....	34
2.9.9. Pemulihan Jangka Panjang.....	35
2.10. Prognosis Pasien PSAS.....	36
2.11. Sistem Skoring Perdarahan Subaraknoid.....	38





4.9. Alur Penelitian .....	66
<b>BAB V HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN</b>	
5.1. Frekuensi Distribusi.....	68
5.2. Frekuensi Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan GOS .....	70
5.3. Penggabungan Skor <i>Hunt and Hess</i> dan Skor <i>Fisher</i> dengan Skor GOS .....	70
5.4. Penggabungan antara Kadar Asam Laktat dan Skor WFNS dengan Skor GOS .....	73
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>77</b>
6.1. Hubungan antara <i>Skor Hunt and Hess</i> dengan Prognosis Pasien PSAS.....	80
6.2. Hubungan antara Skor WFNS dengan Prognosis Pasien PSAS ...	82
6.3. Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Prognosis Pasien PSAS ...	84
6.4. Hubungan antara Skor Fisher dengan Prognosis Pasien PSAS ....	90
6.5. Hubungan Gabungan Antara Skor <i>Hunt and Hess</i> dengan Skor Fisher dalam Memprediksi Prognosis Pasien PSAS.....	91
6.6. Hubungan Gabungan Antara Kadar Asam Laktat dengan Skor <i>WFNS</i> dalam Memprediksi Prognosis Pasien PSAS.....	93
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1. Kesimpulan.....	98
7.2. Saran .....	99
7.3. Keterbatasan Penelitian.....	100
<b>BAB VII DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>101</b>





## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Stroke secara klasik ditandai sebagai defisit neurologis akibat cedera fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP) oleh penyebab vaskular, termasuk infark serebral, perdarahan intraserebral (ICH), dan perdarahan subaraknoid, dan merupakan penyebab kedua kecacatan serta kematian di seluruh dunia (Sacco *et al.*, 2013).

Perdarahan subaraknoid spontan (PSAS) menunjukkan adanya kebocoran darah ke ruang subaraknoid dan penyebab utamanya karena pecahnya aneurisma intrakranial. Adanya darah di ruang subaraknoid akan mengaktivasi nosiseptor meningeal dan menyebabkan nyeri sepanjang oksipital dengan adanya tanda rangsang meningeal. PSAS menyumbang kecil persentase stroke dengan jumlah pasien yang mengalami PSAS sekitar 2% sampai 7% dari jumlah pasien stroke (Chan *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016; Huff *et al.*, 2014; Kwiatkowski *et al.*, 2014).

Stroke yang disebabkan oleh perdarahan subaraknoid mempunyai tanda-tanda disfungsi neurologis dan atau sakit kepala yang berkembang dengan cepat karena terdapat perdarahan pada rongga antara lapisan dalam (piamater) dan lapisan tengah (selaput araknoid) yang merupakan bagian selaput yang membungkus otak (meningen), yang tidak disebabkan oleh trauma (Sacco *et al.*, 2013).



Perdarahan subaraknoid menyumbang sebagian kecil stroke namun berkontribusi secara tidak proporsional terhadap morbiditas. Perdarahan subaraknoid menyumbang 2% sampai 7% dari seluruh stroke namun menyumbang 27% tahun-tahun kehidupan yang berfungsi tidak maksimal yang terkait dengan stroke. Meskipun ada kemajuan signifikan dalam manajemen pasien yang dibuktikan dengan menurunnya tingkat kematian secara bertahap sekitar 0,5% per tahun, angka kematian dari perdarahan subaraknoid tetap tinggi.

Secara keseluruhan, angka kematian perdarahan subaraknoid sekitar 40% terjadi pada minggu pertama, dengan 10% sampai 15% kematian terjadi di pra rumah sakit dan 25% dalam 24 jam setelah pendarahan awal (Aisiku *et al.*, 2016).

Tingkat kejadian keseluruhan adalah 10,5 per 100.000 orang pertahun.

Wanita juga memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan pria (1,6 kali lipat, interval kepercayaan 95%). Faktor risiko penting untuk progresifitas aneurisma serebral adalah hipertensi, merokok, penggunaan alkohol kronis, riwayat keluarga dengan

PSAS pada keluarga tingkat pertama dan jenis kelamin perempuan (Wong *et al.*, 2008).

Skor yang paling sering digunakan dalam menentukan tingkat kematian yang paling banyak digunakan adalah *Hunt and Hess* dan *World Federation of Neurological Surgeons* (skor *WFNS*), yang terakhir digunakan terutama di komunitas penelitian. Skor *Hunt dan Hess* dan skor *WFNS* berkorelasi dengan angka kematian dan kecacatan; Skor yang lebih tinggi memprediksi angka kematian lebih tinggi (Aisiku *et al.*, 2016).



Skor *Hunt and Hess* adalah skala klinis yang paling sering digunakan secara luas untuk menentukan prognosis pada PSAS, tetapi validitas dan reliabilitas pada skor ini suboptimal. Alasannya adalah sulitnya menilai atau mengklasifikasikan tanda dan gejala klinis secara objektif, contohnya sakit kepala dan tingkat kesadaran pasien. Beberapa skor baru lebih disukai karena lebih objektif dan memakai penilaian *Glasgow Coma Scale* (GCS), yang diketahui validitasnya dan reliabilitasnya lebih baik. Skor radiologi yang dipakai berkorelasi kuat antara jumlah perdarahan yang terjadi dengan risiko terjadinya iskemia otak (Rosen., 2005).

Pemindaian Tomografi Terkomputerisasi (*CT scan*), adalah prosedur pemindaian pertama yang dilakukan bila dicurigai adanya perdarahan subaraknoid. Darah yang terdapat di lokasi sisterna basalis yang terlihat pada *CT scan* menggambarkan adanya robekan aneurisma pada pasien non trauma. Waktu dilakukan *CT scan* setelah terjadinya perdarahan berhubungan dengan kemungkinan terlihat perdarahan pada *CT scan*, dimana 85% perdarahan terlihat setelah 5 hari, 50% setelah 1 minggu dan 30% setelah 2 minggu dan hampir tidak ada perdarahan yang terlihat setelah 3 minggu. Pada *CT scan*, terdapat skor *Fisher* yang telah dipergunakan secara luas untuk menilai jumlah darah pada sisterna basalis. Jumlah darah yang terekstrasvasi pada gambaran *CT scan* berhubungan dengan kemungkinan terjadinya vasospasme, Iskemik otak, dan prognosis (Edlow *et al*, 2012)

Laktat sangat penting untuk pengaturan fungsi otak. Diproduksi melalui glikolisis aerobik oleh astrosit, laktat ekstraselular dialihkan ke neuron, di mana ia



bertindak sebagai substrat alternatif untuk glukosa. Umumnya dianggap sebagai produk metabolisme anaerobik, laktat endogen sangat penting untuk kelangsungan hidup neuron terutama pada kondisi cedera akut dan hipoksia. Peningkatan asam laktat ini berhubungan dengan waktu pemulihan. Pada pasien PSAS, peningkatan asam laktat pada saat pertama kali datang mempunyai peranan penting dalam memprediksi tingkat mortalitas karena merupakan suatu prediktor yang objektif untuk pasien PSAS. Karena peran prediktif saat ini, kadar asam laktat tidak rutin dilakukan pada semua pasien dengan perdarahan subaraknoid tapi mungkin harus menjadi bagian rutin awal dari pemeriksaan awal pada pasien perdarahan subaraknoid dan dapat berfungsi sebagai penanda prognostik tambahan. Selain untuk memprediksi tingkat mortalitas, kadar asam laktat juga menunjukkan tingkat keparahan penyakit. Penanda tingkat mortalitas dan tingkat keparahan bertujuan untuk mengelompokkan untuk pengambilan keputusan klinis dan pelaporan epidemiologi (Aisiku *et al.*, 2016; Patet *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini didapatkan derajat skor *Hunt and Hess* yang semakin tinggi, tingkat mortalitas juga tinggi. Pada penelitian ini semua pasien perdarahan subaraknoid dengan skor *Hunt and Hess* derajat diatas 3 tidak ada yang bertahan hidup. Pasien yang bertahan hidup dengan derajat skor *Hunt and Hess* 1 dan 2 (Johanes., 2016).

Kadar asam laktat mempunyai hubungan yang bermakna terhadap prognosis pasien perdarahan subaraknoid, sehingga dapat dipergunakan sebagai



pemeriksaan tambahan disamping skor *Hunt and Hess* dalam menentukan atau memprediksi prognosis pasien perdarahan subaraknoid (Johanes., 2016).

Perbedaan hubungan antara asam laktat dengan skor *Hunt and Hess*, asam laktat mempunyai hubungan yang sangat kuat terhadap prognosis, kemudian skor *Hunt and Hess* kelompok B mempunyai hubungan yang kuat terhadap prognosis pasien perdarahan subaraknoid dan skor *Hunt and Hess* kelompok A mempunyai kuat hubungan yang sedang terhadap prognosis pasien perdarahan subaraknoid (Johanes., 2016).

Karya akhir ini bertujuan mengusulkan penggabungan pemeriksaan Skor *Hunt and Hess* dengan *CT scan* (Skor Fisher) dibandingkan dengan Skor *WFNS* dengan kadar asam laktat untuk mengkaji tingkat mortalitas pasien perdarahan subaraknoid, apakah hasil yang diperoleh dalam menggabungkan *CT scan* (Skor Fisher) dengan Skor *Hunt and Hess* dibandingkan dengan Skor *WFNS* dengan kadar asam laktat lebih baik dibandingkan hanya memakai skor *Hunt and Hess* saja atau laktat saja atau *CT scan* saja, sehingga dapat diaplikasikan secara luas dalam penatalaksanaan pasien perdarahan subaraknoid terutama di IGD RSUD Saiful Anwar, Malang.

Perbandingan antara skor *Hunt and Hess* dengan *CT scan* dipilih untuk dibandingkan dengan skor *WFNS* dengan Asam laktat dikarenakan Skor *Hunt and Hess* dan *CT scan* sering dipakai di IGD RSUD Saiful Anwar Malang pada pasien dengan SAH, sehingga dilakukan perbandingan dengan asam laktat yang dipilih karena biaya yang lebih murah dibandingkan dengan *CT scan* dan bahan baku yang lebih mudah didapat serta tingkat prognosis yang diharapkan lebih akurat.



Begitu pula hasil penelitian ini terutama untuk skor *Hunt and Hess* dan skor

WFNS dapat digunakan untuk memprediksi tingkat mortalitas di Rumah Sakit Tipe D,C, dan B, dimana fasilitas penunjang seperti CT-Scan dan asam laktat belum tersedia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah yang sudah dikemukakan dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah penggabungan Skor *Hunt and Hess* dengan *CT scan* (Skor *Fisher*) lebih baik dibandingkan dengan penggabungan skor WFNS dan Kadar Asam laktat dalam memprediksi prognosis pasien PSAS di IGD RSSA Malang.

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis prognosis dengan menggabungkan Skor *Hunt and Hess* dan *CT scan* pada pasien PSAS di IGD RSSA Malang.
2. Menganalisis prognosis dengan menggabungkan Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat pada pasien PSAS di IGD RSSA Malang.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Menambah pengetahuan dan pemahaman tentang pemeriksaan laboratorium asam laktat dan *CT scan* dalam memprediksi prognosis pada pasien PSAS,



## 2. Manfaat Praktis

- Untuk Peneliti

Menambah pengetahuan dan pemahaman tentang pemeriksaan laboratorium asam laktat dan *CT scan* dalam memprediksi prognosis pada pasien PSAS, sehingga dapat menentukan pemeriksaan terbaik dan terefisien bagi pasien dan peneliti.

- Untuk Masyarakat

Mengetahui kondisi prognosis pasien PSAS dengan menggunakan skor dan pemeriksaan sehingga masyarakat dapat mengetahui keputusan yang diambil guna kelangsungan hidup pasien.

- Untuk Institusi

Meningkatkan kualitas pelayanan di Puskesmas dan Rumah Sakit Tipe D, C, B, dan A dimana pada Rumah Sakit Tipe D,C,B dapat mempergunakan skor pada penelitian ini terutama untuk memprediksi prognosis baik morbiditas dan mortalitas pasien perdarahan subaraknoid dalam menentukan tindakan selanjutnya.





## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Definisi PSAS

Perdarahan subaraknoid spontan (PSAS) menunjukkan adanya perdarahan ke dalam ruang subaraknoid dan penyebab utamanya karena pecahnya aneurisma intrakranial. Perdarahan subaraknoid ditandai dengan adanya ekstrasvasi darah ke rongga subaraknoid yaitu rongga antara lapisan dalam (piamater) dan lapisan tengah (araknoid) yang merupakan bagian selaput yang membungkus otak (meningen). Adanya darah di ruang subaraknoid akan mengaktifasi nosiseptor meningeal dan menyebabkan nyeri sepanjang oksipital dengan tanda rangsang meningeal. Jumlah pasien yang mengalami prognosis pasien PSAS sekitar 2% sampai 7% dari jumlah pasien stroke (Chan *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016).

Gejala klinis pasien PSAS biasanya nyeri kepala hebat (*thunder clap headache*). PSAS merupakan gangguan yang mengancam nyawa yang bisa menyebabkan cacat permanen yang serius. Insiden tahunan PSAS sekitar 6 sampai 25 kasus per 100.000. Lebih dari 27.000 orang di Amerika menderita *ruptur* aneurisma intrakranial setiap tahunnya. Insiden tahunan meningkat seiring dengan usia dan mungkin dianggap remeh karena kematian dihubungkan dengan penyebab lain yang tidak dapat dipastikan dengan autopsi. Beragam insiden PSAS telah dilaporkan 62% pertama kali pada usia 50 hingga 70 tahun (Chan *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016; Huff *et al.*, 2014; Kwiatkowski *et al.*, 2014).

#### 2.2. Anatomi



Otak dibungkus oleh selubung mesodermal dan meningen. Lapisan luarnya adalah duramater dan lapisan dalamnya dibagi menjadi araknoid dan piamater. Dura kranialis atau pachymeninx adalah suatu struktur fibrosa yang kuat dengan suatu lapisan dalam (meningeal) dan lapisan luar (periostal). Kedua lapisan dura yang melapisi otak umumnya bersatu, kecuali di tempat dimana keduanya berpisah untuk menyediakan ruang bagi sinus venosus (sebagian besar sinus venosus terletak di antara lapisan – lapisan dura) dan di tempat dimana lapisan dalam membentuk sekat di antara bagian – bagian otak (Buja *et al.*, 2014).

Membran araknoid melekat erat pada permukaan dalam dura dan hanya terpisah oleh suatu ruang potensi, yaitu spatium dan subdural. Lapisan ini menutupi saptium subaraknoid dan dihubungkan ke piamater oleh trabekula, liquor serebrospinal, cavum subaraknoid dan dihubungkan ke piamater oleh trabekula dan septa – septa yang membentuk suatu anyaman padat yang menjadi sistem rongga – rongga yang saling berhubungan (Buja *et al.*, 2014).

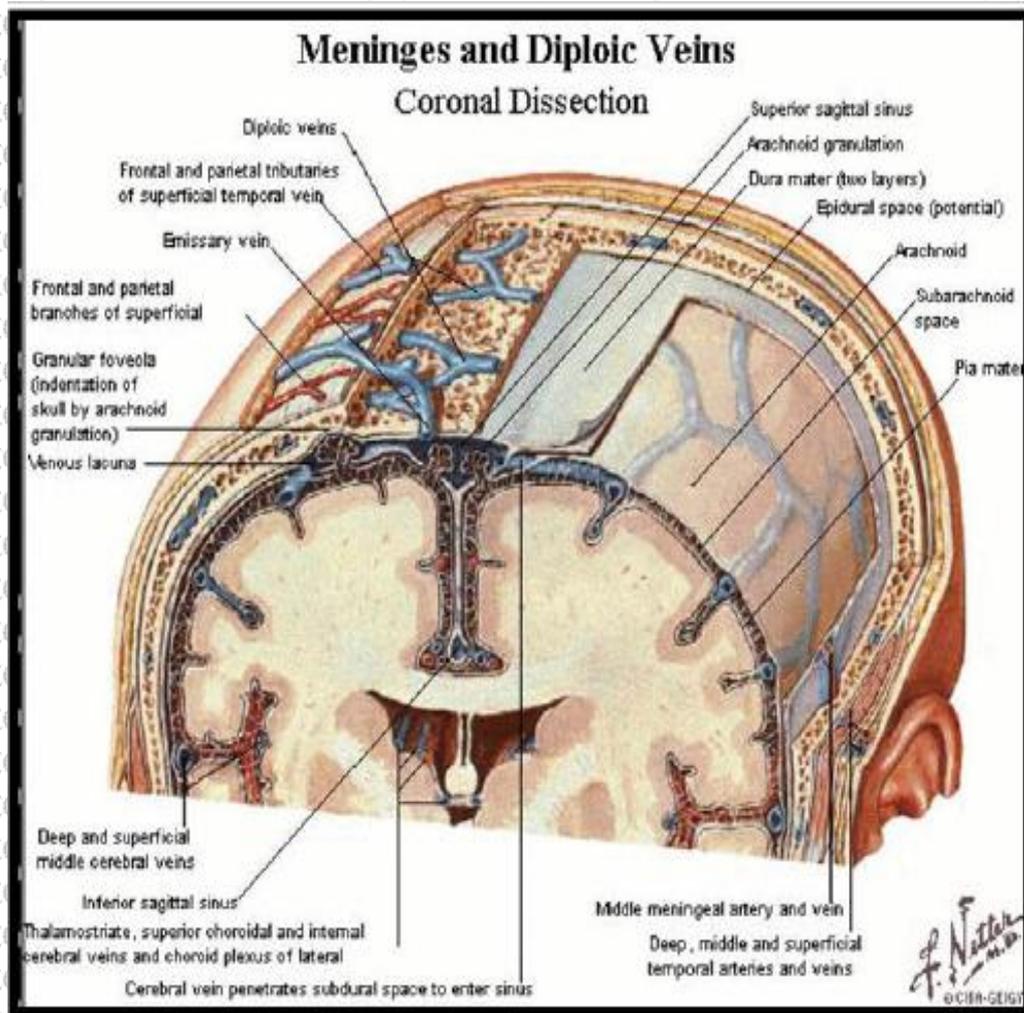
Cavum subaraknoid adalah rongga di antara araknoid dan piamater yang secara relatif sempit dan terletak di atas permukaan hemisfer serebrum, namun rongga tersebut menjadi jauh bertambah lebar di daerah – daerah pada dasar otak.

Pelebaran rongga ini disebut sisterna araknoid, seringkali diberi nama menurut struktur otak yang berdekatan. Sisterna ini berhubungan secara bebas dengan sisterna berbatasan dengan rongga subaraknoid umum (Buja *et al.*, 2014).

Piamater merupakan selaput jaringan penyambung yang tipis yang menutupi permukaan otak dan membentang ke dalam sulkus fisura dan sekitar pembuluh darah di seluruh otak. Piamater juga membentang ke dalam fisura



tranversalis di bawah corpus kolosum. Di tempat ini pia membentuk tela koroid dan ventrikel tertius dan lateralis dan bergabung dengan endim dan pembuluh-pembuluh darah koroideus untuk membentuk pleksus koroid dari ventrikel-ventrikel. Pia dan endim berjalan di atas atap dari ventrikel dan membentuk tela koroid di tempat itu (Buja *et al.*,2014).



Gambar 1.Lapisan meningeon (Buja *et al.*,2014).

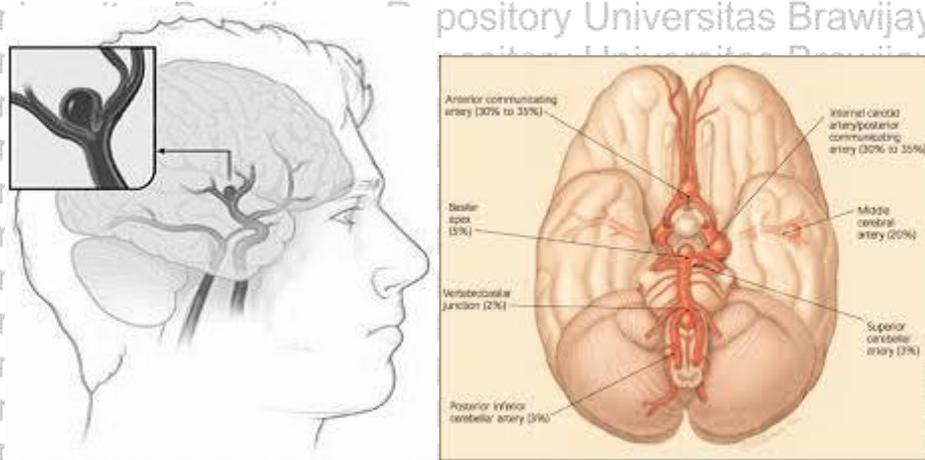


### 2.3. Etiologi

Etiologi yang paling sering menyebabkan perdarahan subaraknoid adalah *ruptur* aneurisma salah satu arteri di dasar otak dan adanya malformasi arteriovenosa (AVM). Terdapat beberapa jenis aneurisma yang dapat terbentuk di arteri otak seperti:

#### a. Aneurisma Sakular (berry)

Aneurisma ini terjadi pada titik bifurkasio arteri intrakranial. Lokasi tersering aneurisma sakular adalah arteri komunikans anterior (40%), bifurkasio arteri serebri media di fisura silvii (20%), dinding lateral arteri karotis interna (pada tempat berasalnya arteri oftalmika atau arteri komunikans posterior 30%), dan basilar tip (10%). Aneurisma dapat menimbulkan defisit neurologis dengan menekan struktur disekitarnya bahkan sebelum *ruptur*. Misalnya, aneurisma pada arteri komunikans posterior dapat menekan nervus okulomotorius, menyebabkan paresis saraf kranial ketiga pasien mengalami diplopia (Foutrakis *et al.*, 1999).

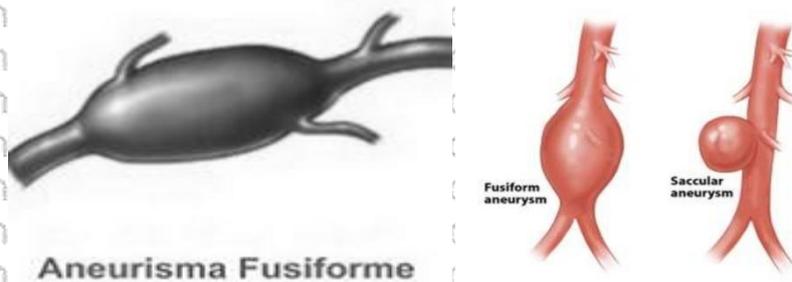


Gambar 2. Aneurisma sakular (berry) (Buja *et al.*, 2014)



### b. Aneurisma fusiformis

Pembesaran pada pembuluh darah yang berbentuk memanjang disebut aneurisma fusiformis. Aneurisma tersebut umumnya terjadi pada segmen intrakranial arteri karotis interna, trunkus utama arteri serebri media, dan arteri basilaris. Aneurisma fusiformis dapat disebabkan oleh aterosklerosis dan atau hipertensi. Aneurisma fusiformis yang besar pada arteri basilaris dapat menekan batang otak. Aliran yang lambat di dalam aneurisma fusiformis dapat mempercepat pembentukan bekuan intraaneurismal terutama pada sisi-sisinya. Aneurisma ini biasanya tidak dapat ditangani secara pembedahan saraf, karena merupakan pembesaran pembuluh darah normal yang memanjang, dibandingkan struktur patologis (seperti aneurisma sakular) yang tidak memberikan kontribusi pada suplai darah serebral (Foutrakis *et al.*, 1999).



**Aneurisma Fusiforme**

Gambar 3. Aneurisma fusiformis (Buja *et al.*, 2014).

### c. Aneurisma mikotik

Aneurisma mikotik umumnya ditemukan pada arteri kecil di otak. Terapinya terdiri dari terapi infeksi yang mendasarinya dikarenakan hal ini biasa disebabkan oleh infeksi. Aneurisma mikotik kadang-kadang mengalami regressi spontan. Struktur ini jarang menyebabkan perdarahan subaraknoid (Foutrakis *et al.*, 1999).



Malformasi arterivenosa (AVM) adalah anomali vasuler yang terdiri dari jaringan pleksiform abnormal tempat arteri dan vena terhubung oleh satu atau lebih fistula. Pada AVM arteri berhubungan langsung dengan vena tanpa melalui kapiler yang menjadi perantaranya. Pada kejadian ini vena tidak dapat menampung tekanan darah yang datang langsung dari arteri, akibatnya vena akan merenggang dan melebar karena langsung menerima aliran darah tambahan yang berasal dari arteri. Pembuluh darah yang lemah nantinya akan mengalami *ruptur* dan berdarah sama halnya seperti yang terjadi pada aneurisma. AVM dikelompokkan menjadi dua, yaitu kongenital dan didapat. AVM yang didapat terjadi akibat thrombosis sinus, trauma, atau kraniotomi (Foutrakis *et al.*, 1999).

#### 2.4. Faktor Risiko

Sekitar 75% PSAS disebabkan karena pecahnya aneurisma, dan 20% tidak diketahui penyebabnya. Sisanya disebabkan oleh berbagai macam kondisi, termasuk malformasi arteri-vena (*arteriovenous malformation / AVM*), obat-obatan simpatomimetik, dan penyebab lainnya. Sekitar 20% pasien dengan satu aneurisma, akan mendapatkan tambahan aneurisma. Dua persen anggota keluarga pasien dengan PSAS akan mempunyai risiko terjadinya PSAS. Dan faktor risiko akan meningkat sesuai dengan jumlah anggota keluarga yang terkena PSAS. Faktor risiko untuk terjadinya PSAS meningkat sesuai dengan peningkatan umur, usia yang paling sering pada PSAS kisaran 50 tahun hingga 70 tahun. Hipertensi dan merokok meningkatkan faktor risiko PSAS. Faktor risiko lainnya akan terdapat di tabel 2.1 (Feigin *et al.*, 2003; Hackman *et al.*, 2016; Johnston *et al.*, 1998).



Tabel 1. Faktor Risiko PSAS

---

**Faktor risiko PSAS**


---

Hipertensi

Merokok

Alkoholisme

Penyakit *Polycystic Kidney*

Riwayat keluarga dengan perdarahan subaraknoid

*Aorta Coartation**Marfan's Syndrome**Ehlers-Danlos Syndrome*


---

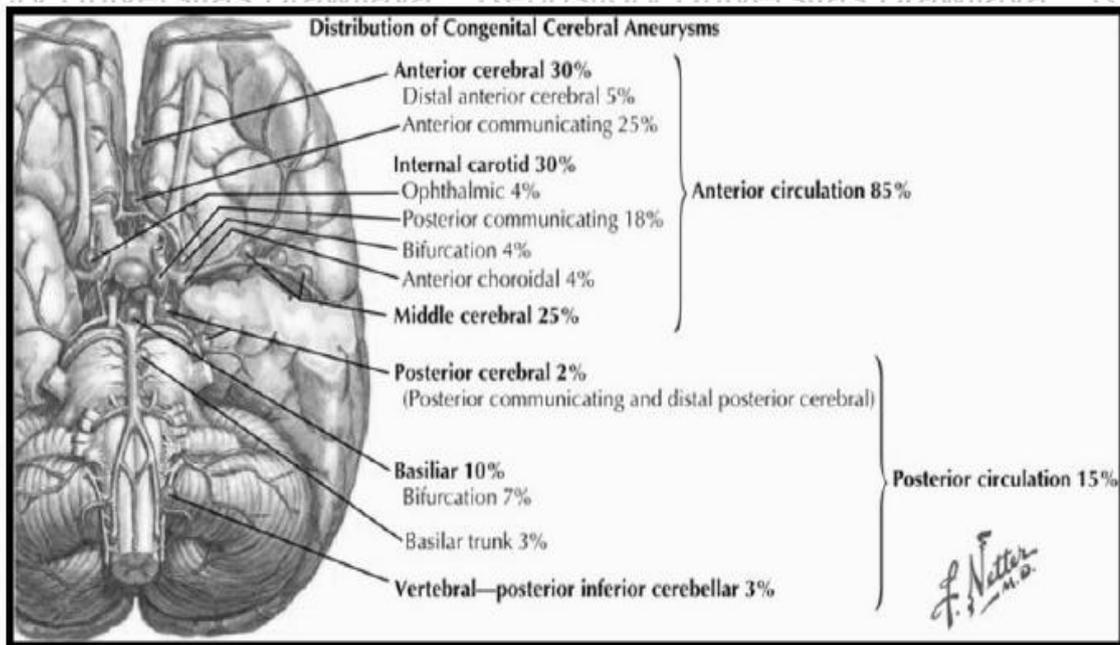
**2.5. Patofisiologi**

Patofisiologi terjadinya PSAS masih belum diketahui, banyak faktor yang berhubungan dengan bagaimana terjadi dan pecahnya aneurisma. Aneurisma serebral merupakan kantung arteri fokal yang biasanya terletak di daerah bifurkasio dari Sirkulus Willisii. Faktor yang mempengaruhi seperti riwayat keluarga atau genetik, kerusakan sel dalam pembuluh darah dalam memperbaiki atau merubah dinding pembuluh darah, dan penyimpangan aliran darah di dalam arteri. Sangat tidak mungkin untuk memprediksi kemungkinan pecahnya aneurisma, dimana aneurisma yang besar (diatas 5 mm) akan lebih mudah pecah dibandingkan aneurisma yang kecil (Connolly *et al.*, 2012; Edlow *et al.*, 2015; ; Hackman *et al.*, 2016).

Aneurisma intrakranial khas terjadi pada titik–titik cabang arteri serebral utama. Hampir 85% dari aneurisma ditemukan dalam sirkulasi anterior dan 15% dalam sirkulasi posterior. Secara keseluruhan, tempat yang paling umum adalah arteri komunikan anterior diikuti oleh arteri komunikan posterior dan arteri bifurcartio serebri. Dalam sirkulasi posterior, tempat yang paling lebih besar



adalah di bagian atas bifurkasi arteri basilar ke arteri otak posterior (Buja *et al.*,2014)



Gambar 4. Lokasi aneurisma (Buja *et al.*,2014).

Pada umumnya aneurisma terjadi pada sekitar 5% dari populasi orang dewasa, terutama pada wanita. Penyebab pembentukan aneurisma intrakranial dan *ruptur* aneurisma intracranial belum dapat dipahami. Namun, diperkirakan bahwa aneurisma intrakranial terbentuk selama waktu yang relatif singkat dan aneurisma bisa mengalami perubahan yaitu pecah atau utuh dan kondisi aneurisma stabil. Pemeriksaan patologis dari *ruptur* aneurisma diperoleh pada otopsi yang menunjukkan adanya disorganisasi bentuk dari pembuluh darah normal dengan hilangnya lamina elastis internal dan berkurangnya kandungan kolagen. Sebaliknya, aneurisma yang utuh memiliki hampir dua kali kandungan kolagen dari dinding arteri normal, sehingga peningkatan ketebalan aneurisma



bertanggung jawab atas stabilitas aneurisma dan resiko *ruptur* pada aneurisma menjadi rendah (Buja *et al.*,2014).

Meskipun masih terdapat kontroversi mengenai hubungan ukuran dan kejadian terjadinya *rupture* aneurisma, ukuran 5 mm tampaknya menjadi ukuran minimal pada saat terjadinya *ruptur*. Secara keseluruhan, ukuran aneurisma yang *ruptur* cenderung lebih besar daripada aneurisma yang tidak *ruptur*. Puncak kejadian aneurisma pada PSAS terjadi pada dekade ke enam kehidupan manusia.

Hanya 20% dari aneurisma yang *ruptur* terjadi pada pasien berusia antara 15 dan 45 tahun. Tidak ada faktor predisposisi yang dapat dikaitkan dengan kejadian ini, mulai dari tidur, kegiatan rutin sehari-hari dan aktivitas berat, sehingga tidak dapat dipastikan apakah salah satu kegiatan dapat memicu pecahnya aneurisma (Buja *et al.*,2014).

Hampir 50% dari pasien yang memiliki PSAS, ketika dianamnesis pasti memiliki riwayat sakit kepala yang sangat berat atau sekitar 2 hingga 3 minggu sebelum terjadinya *rupture* aneurisma. Hampir setengah dari pasien PSAS ini meninggal sebelum tiba di rumah sakit. Puncak kejadian perdarahan berikutnya terjadi pada 24 jam pertama, tetapi tetap ada risiko dimana hari-hari berikutnya dapat mengalami perdarahan berulang. Sekitar 20% hingga 25% kembali terjadinya *ruptur* dan mengalami perdarahan dalam 2 minggu pertama setelah kejadian pertama. Kematian terjadi terkait perdarahan kedua, hampir 70%, meningkat tingkat mortalitas pada PSAS (Buja *et al.*,2014).



## 2.6. Gejala Klinis

Gejala klasik pasien dengan PSAS yang datang ke IGD biasanya sakit kepala berat yang dirasakan secara mendadak (disebut sebagai *thunder clap headache*). Biasanya sakit kepala terus berlanjut selama beberapa hari, namun dapat mereda dalam waktu singkat. PSAS didiagnosa sekitar 11% hingga 25% dari pasien yang datang ke IGD dengan keluhan sakit kepala hebat. Sekalipun pasien tidak mengeluh nyeri kepala hebat tetapi nyeri kepala berbeda intensitasnya atau kualitas dengan nyeri kepala sebelumnya, perlu dipertimbangkan bahwa pasien tersebut terjadi PSAS. Sakit kepala yang terkait dengan penurunan kesadaran, kejang, diplopia, gejala-gejala neurologis atau kaku kuduk akan memerlukan pemeriksaan yang lebih lanjut untuk menyingkirkan adanya PSAS. Gejala klinis lainnya seperti mual, muntah, fotofobia, atau gejala stroke iskemik. Sekitar 20% PSAS terjadi pada saat aktivitas yang menyebabkan peningkatan tekanan darah seperti olahraga, kegiatan seksual, atau saat buang air besar. Tanpa adanya trauma, perdarahan subhialoid retina merupakan patognomonik dari PSAS namun tidak selalu terlihat (Chan *et al.*, 2015; Edlow *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016).

Sebenarnya, sebelum muncul tanda dan gejala klinis yang hebat dan mendadak tadi, sudah ada berbagai tanda peringatan yang pada umumnya tidak memperoleh perhatian sepenuhnya oleh penderita maupun dokter yang merawatnya. Tanda-tanda peringatan tadi dapat muncul beberapa jam, hari, minggu, atau lebih lama lagi sebelum terjadinya perdarahan yang hebat (Hackman *et al.*, 2016).



Tanda-tanda peringatan dapat berupa nyeri kepala yang mendadak dan kemudian hilang dengan sendirinya (30 – 60%), nyeri kepala disertai mual, nyeri tengkuk dan fotofobia (40 – 50%), dan beberapa penderita mengalami serangan seperti “disambar petir”. Sementara itu, aneurisma yang membesar (sebelum pecah) dapat menimbulkan tanda dan gejala sebagai berikut: defek medan penglihatan, gangguan gerak bola mata, nyeri wajah, nyeri orbital, atau nyeri kepala yang terlokalisasi (Chan & Ooi 2015; Edlow *et al.*,2015; Hackman *et al.*,2016).

Aneurisma berasal dari arteri komunikan anterior dapat menimbulkan defek medan penglihatan, disfungsi endokrin, atau nyeri kepala di daerah frontal.

Aneurisma pada arteri karotis interna dapat menimbulkan paresis okulomotorius, defek medan penglihatan, penurunan visus, dan nyeri wajah disuatu tempat.

Aneurisma pada arteri karotis interna didalam sinus kavernosus, bila tidak menimbulkan fistula karotiko kavernosus, dapat menimbulkan sindrom sinus kavernosus. Aneurisma pada arteri serebri media dapat menimbulkan disfasia, kelemahan lengan fokal, atau rasa baal. Aneurisma pada bifurkasio basilaris dapat menimbulkan paresis okulomotorius (Bederson *et al.*, 2009; Chan *et al.*,2015 Edlow *et al.*,2015; Hackman *et al.*,2016).

Hasil pemeriksaan fisik penderita PSAS bergantung pada bagian dan lokasi perdarahan. Pecahnya aneurisma dapat menimbulkan PSAS saja atau kombinasi dengan perdarahan subdural, intraserebral, atau intraventrikular.

Dengan demikian tanda klinis dapat bervariasi mulai dari meningismus ringan, nyeri kepala, sampai defisit neurologis berat dan koma. Sementara itu, reflek



Babinski positif bilateral. Hasil pemeriksaan fisik dapat digunakan untuk penilaian prognosis pada pasien dengan PSAS (Bederson *et al.*, 2009; Chan *et al.*, 2015; Edlow *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016).

Gangguan fungsi luhur, yang bervariasi dari letargi sampai koma, biasa terjadi pada PSAS. Gangguan memori biasanya terjadi pada beberapa hari kemudian. Disfasia tidak muncul pada PSAS tanpa komplikasi, bila ada disfasia maka perlu dicurigai adanya hematoma intraserebral. Yang cukup terkenal adalah munculnya demensia dan labilitas emosional, khususnya bila lobus frontalis bilateral terkena sebagai akibat dari pecahnya aneurisma pada arteri komunikans anterior (Bederson *et al.*, 2009; Chan *et al.* 2015; Edlow *et al.*, 2015; Hackman *et al.*, 2016).

Disfungsi nervus kranialis dapat terjadi sebagai akibat dari: a) kompresi langsung oleh aneurisma; b) kompresi langsung oleh darah yang keluar dari pembuluh darah, atau c) meningkatnya tekanan intrakranial. Nervus optikus seringkali terkena akibat PSAS. Pada penderita dengan nyeri kepala mendadak dan terlihat adanya perdarahan subaraknoid maka hal itu bersifat patognomonik untuk PSAS. Gangguan fungsi motorik dapat berkaitan dengan PSAS yang cukup luas atau besar, atau berhubungan dengan infark otak sebagai akibat dari munculnya vasospasme. Perdarahan dapat meluas ke arah parenkim otak. Sementara itu, hematoma dapat menekan secara ekstra-aksial (Bederson *et al.*, 2009).

Iskemik otak yang terjadi kemudian merupakan ancaman pada penderita PSAS. Sekitar 5 hari setelah serangan, sebagian atau seluruh cabang-cabang besar



sirkulus Willis yang terisi darah akan mengalami vasospasme yang berlangsung antara 1 hingga 2 minggu atau lebih lama lagi dan menyebabkan perburukan prognosis (Bederson *et al.*, 2009).

### 2.7. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang cermat pada kasus-kasus nyeri kepala sangat penting untuk menyingkirkan penyebab lain nyeri kepala, termasuk glaukoma, sinusitis, atau artritis temporalis. Kaku kuduk dijumpai sekitar 70% kasus PSAS.

Aneurisma di daerah persimpangan antara arteri komunikan posterior dan arteri karotis interna dapat menyebabkan paresis nervus III, yaitu gerakan bola mata terbatas, dilatasi pupil, dan atau deviasi inferolateral. Aneurisma di sinus kavernosus yang luas dapat menyebabkan paresis nervus VI. Pemeriksaan funduskopi dapat memperlihatkan adanya perdarahan retina atau edema pupil karena peningkatan tekanan intrakranial. Adanya fenomena embolik distal harus dicurigai mengarah ke *unruptured intracranial giant aneurysm* (Anderson *et al.*, 2003).

### 2.8. Diagnosis

Pasien dengan PSAS yang tidak terdiagnosa pada saat kunjungan ke IGD akan memiliki hasil yang lebih buruk dibandingkan mereka yang didiagnosis lebih awal. Pasien tidak terdiagnosa PSAS terkait dengan kesadaran penuh (50% pasien dengan PSAS datang dengan kesadaran penuh) dan ukuran perdarahan yang kecil.

Komplikasi yang disebabkan dari PSAS termasuk perdarahan berulang dan hidrosephalus obstruktif (Connolly *et al.*, 2012; Hackman *et al.*, 2016).



Kejadian misdiagnosis pada perdarahan subaraknoid berkisar antara 23% hingga 53%. Karena itu, setiap keluhan nyeri kepala akut harus selalu dievaluasi lebih cermat. Anamnesis yang cermat mengarahkan untuk mendiagnosis PSAS. Maka dari itu faktor risiko PSAS perlu diperhatikan. Pada pemeriksaan fisik bisa dijumpai semua gejala dan tanda seperti yang dijelaskan sebelumnya. Untuk menunjang diagnosis, dapat dilakukan pemeriksaan sebagai berikut:

### 2.8.1. Pencitraan

Modalitas diagnostik awal pilihan ketika diduga PSAS adalah *CT scan* kepala non kontras. Sensitivitas *CT scan* kepala dalam mendiagnosis PSAS sangat tinggi dan dapat dilihat setelah terdapat gejala, diperkirakan 98% dalam waktu 6 sampai 12 jam dari timbulnya gejala. Sensitivitas akan menurun sekitar 91% hingga 93% dalam 24 jam dan terus menurun dengan cepat, mencapai 50% dalam waktu 1 minggu. *CT scan* generasi terbaru dapat meningkatkan sensitivitas untuk mendeteksi perdarahan subaraknoid, khususnya bila pasien datang dalam enam jam pertama sejak serangan. Untuk kecurigaan terhadap PSAS yang dari hasil *CT scan* kepala negatif, bisa diikuti pemeriksaan pungsi lumbal, CT-angiografi (CTA) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) merupakan tindakan pilihan setelah dilakukan *CT scan* kepala yang hasilnya negatif. Konsekuensi yang penting dari pemeriksaan diagnostik ini termasuk dalam mendeteksi insiden aneurisma, dengan latar belakang adanya aneurisma pada populasi akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas PSAS (Hackman *et al.*, 2016).

Skor *Fisher* telah banyak diterapkan dalam mengkuantifikasi jumlah darah di sisterna: Kelas 1= tidak terdeteksi darah, Kelas 2= endapan darah atau lapisan



darah (*interhemispheric, ambient, lateral sylvian sisterna*), dengan ketebalan <1 mm, Grade 3= gumpalan dan / atau lapisan darah dengan ketebalan >1 mm, Grade 4= gumpalan darah intraserebral atau intraventrikular dan atau tanpa perdarahan subarachnoid. Karena *Fisher* mengembangkan sistem penilaian hanya untuk tujuan penelitiannya sendiri, ketebalan gumpalan darah aktual yang dirujuk dalam skornya tidak dapat diterapkan secara langsung dalam penggunaan klinis. Akibatnya, Kelas 1-2 biasanya disebut pendarahan ringan dan sedang dan Kelas 3-4 disebut pendarahan hebat (*Fisher et al.*1980, *Friedman et al.*, 2002).

Jumlah darah yang terekstravasasi pada *CT scan* awal berhubungan dengan vasospasme, iskemia serebral yang tertunda dan keluaran pasien (*Bell et al* 1980, *Fisher et al* 1980, *Kistler et al* 1983, *Suzuki et al* 1980).

Tabel 2. Skor *Fisher* (*Fisher et al.*, 1980, *Rosen, et al.*,2004)

Skor	Keterangan
1	Tidak tampak adanya perdarahan
2	endapan darah atau lapisan darah ( <i>interhemispheric, ambient, lateral sylvian sisterna</i> ), dengan ketebalan <1 mm
3	gumpalan dan / atau lapisan darah dengan ketebalan >1 mm
4	gumpalan darah intraserebral atau intraventrikular dan atau tanpa perdarahan subarachnoid

Pada penelitian ditemukan persentase kemungkinan terjadi vasospasme pada derajat 1 sebesar 21%, derajat 2 sebesar 25%, derajat 3 sebesar 31%, dan derajat 4 sebesar 37%, sehingga semakin tinggi derajat maka semakin buruk prognosis pada pasien PSAS (*Claassen et al.*, 2001).

Pada penelitian SAHIT dilaporkan bahwa tingkat kematian pada skor *Fisher* derajat I yaitu sebesar 5% dan 12.7% pada pasien PSAS dengan skor *Fisher* derajat 4. Pasien PSAS dengan Skor *Fisher* derajat 2 mempunyai resiko terjadinya



kematian meningkat sebesar 1,43 kali lipat dan pada pasien PSAS dengan skor Fisher derajat 4 resiko kematian meningkat 2,76 dalam jangka waktu 2 bulan setelah terjadi SAH. Semakin tinggi derajat skor Fisher dikaitkan dengan status neurologis yang buruk pada pasien PSAS dan meningkatnya resiko vasospasme otak. Oleh sebab itu, tingkat kematian meningkat seiring dengan semakin tingginya derajat skor Fisher (Shukla *et al*, 2017).

### 2.8.2. Pungsi Lumbal

Pemeriksaan pungsi lumbal direkomendasikan ketika seorang pasien dengan dugaan PSAS memiliki hasil *CT scan* kepala yang normal. Keuntungan melakukan pungsi lumbal selain untuk mendiagnosa PSAS juga dapat mengidentifikasi penyebab lain dari sakit kepala seperti meningitis. Kelemahan dari pungsi lumbal termasuk sakit kepala pasca pungsi lumbal dan prosedur pungsi lumbal tidak akan dilakukan pada pasien dengan kelainan koagulopati dan trombositopenia (Hackman *et al.*, 2016).

Pemeriksaan cairan serebrospinal untuk mendiagnosa PSAS dengan adanya xanthokromia dan perhitungan sel darah merah. Jumlah eritrosit meningkat, bahkan perdarahan kecil kurang dari 0,3 ml akan menyebabkan nilai sekitar 10.000 sel/ml. Cairan serebrospinal akan berwarna kuning bila terdapat xantokrom, yang disebabkan karena pemecahan sel darah merah sehingga melepas bilirubin. Apabila cairan serebrospinal terkena cahaya matahari akan meningkatkan degradasi bilirubin dimana akan menurunkan kadar xantokrom. Apabila terjadi keterlambatan dalam proses pemeriksaan cairan serebrospinal, akan terbentuk xantokrom diikuti trauma pungsi lumbal. Pemeriksaan ini



memerlukan waktu sekitar 12 jam untuk terbentuknya xantokrom (Edlow *et al.*, 2015).

Hitung sel darah merah pada tabung ketiga atau keempat dari cairan serebrospinal dapat digunakan untuk mendeteksi perdarahan subaraknoid.

Beberapa pendapat dapat membuat interpretasi cairan serebrospinal sebuah tantangan tersendiri. Pendapat tentang jumlah sel darah merah masih belum jelas, karena jumlah darah merah bisa dipengaruhi oleh traumatik pungsi lumbal. Suatu penelitian menunjukkan traumatik pungsi lumbal terjadinya 10% hingga 15%.

Membandingkan antara tabung satu dan tabung empat dapat digunakan untuk mendiagnosis PSAS dari traumatik pungsi lumbal. Penurunan sel darah merah lebih dari 25% pada tabung satu dan empat, dapat dikonfirmasi terjadinya perdarahan subaraknoid. Apabila jumlah sel darah merah pada tabung ke empat kurang dari 100, maka PSAS bias disingkirkan. Bila jumlah sel darah merah pada tabung ke empat melebihi 100 maka meningkatkan prediksi terjadinya PSAS (Hackman *et al.*, 2016).

Secara umum, dengan temuan hasil *CT scan* yang normal, tidak terdapat xantokrom dan tidak terdapat sel darah merah pada pemeriksaan cairan serebrospinal, dapat membantu menyingkirkan adanya PSAS. *CT scan* yang normal, terdapat xantokrom atau peningkatan sel darah merah pada pemeriksaan cairan serebrospinal harus dipertimbangkan terjadinya PSAS. Namun penelitian selama ini masih belum dapat menentukan batas sel darah merah pada cairan serebrospinal untuk mendiagnosis PSAS (Hackman *et al.*, 2016).



### 2.8.3. Angiografi

*Digita-subtraction cerebral angiography* merupakan alat baku emas untuk deteksi aneurisma serebral, tetapi CT-angiografi lebih sering digunakan karena non-invasif serta sensitivitas dan spesifisitasnya lebih tinggi. Evaluasi teliti terhadap seluruh pembuluh darah harus dilakukan karena sekitar 15% pasien memiliki aneurisma multipel. Foto radiologik yang negatif harus diulang tujuh hingga empat belas hari setelah onset pertama. Jika evaluasi kedua tidak memperlihatkan aneurisma, MRI harus dilakukan untuk melihat kemungkinan adanya malformasi vaskular di otak maupun batang otak (Latchaw *et al.*, 1997).

### 2.9. Terapi dan Komplikasi

Semua pasien PSAS harus dievaluasi di area kritis dan penanganan darurat berdasarkan kedaruratan dengan mempertahankan jalan nafas dan fungsi kardiovaskular. Setelah pasien dalam keadaan stabil, pasien segera dipindahkan ke ruangan khusus stroke atau dipindahkan ke rumah sakit yang mempunyai dokter spesialis bedah saraf untuk perawat yang lebih optimal. Dalam ruang kritis, tujuan dari terapi adalah mencegah terjadinya perdarahan berulang, mencegah dan menangani vasospasm, dan mengatasi kondisi medis lainnya serta komplikasi neurologis yang mungkin terjadi (Bederson *et al.*, 2009).

Tatalaksana medis pada pasien PSAS di IGD dilakukan di area kritis dan dalam pengawasan dengan target mencegah adanya komplikasi. Pemeriksaan nilai *Glasgow coma* Skor (GCS) dan respon pupil harus dilakukan secara berkala karena penurunan satu nilai GCS, menunjukkan indikasi adanya komplikasi. Komplikasi PSAS bisa intraserebral maupun ekstraserebral termasuk perdarahan



berulang, vasospasme, infark serebral, edema serebral, hidrasephalus, hipertensi intrakranial, gangguan status cairan dan elektrolit, gagal nafas, disfungsi miokardial, tromboembolisme, dan sepsis. Komplikasi PSAS menyebabkan tingkat mortalitas meningkat (Hackman *et al.*, 2016; van Donkelaar *et al.*, 2015; Young *et al.* 2015).

Penanganan pasien PSAS disesuaikan dengan panduan klinis dari *American Heart Association* (AHA). Dimana penanganan hemodinamik dan cairan telah ditargetkan seperti tekanan vena sentral (*Central Venous Pressure / CVP*) di atas 7 mm Hg, *Central Perfusion Pressure* (CPP) di atas 60 mm Hg dan tekanan intrakranial (*Intracranial Pressure / ICP*) di atas 20 mm Hg. Batas hemoglobin untuk transfusi di bawah tujuh dengan adanya gejala iskemik otak maupun kardiak (Connolly *et al.*, 2012; Helbok *et al.*, 2010).

Tekanan darah harus dipertahankan dengan batas tekanan darah yang normal, dan penggunaan obat antihipertensi secara intravaskular (iv) seperti labetalol atau nikardipin dapat digunakan jika diperlukan. Dua faktor utama yang sering berhubungan dengan *outcome* pasien PSAS berupa hiperglikemia dan hipertermia, keduanya harus segera dikoreksi bila terjadi (Bederson *et al.*, 2009).

Profilaksis terhadap terjadinya trombosis vena harus segera dilakukan dengan melakukan penekanan dan pemberian heparin secara subkutan setelah penanganan terhadap aneurisma. Antagonis kalsium dapat diberikan untuk mengurangi *outcome* yang jelek dari komplikasi jaringan otak yang iskemik dan pemberian nimodipin bisa direkomendasikan. Pemberian antifibrotik dalam jangka panjang dapat mengurangi terjadinya perdarahan berulang tetapi sering



berhubungan dengan peningkatan risiko iskemik serebral dan terjadinya trombosis sistemik. Tindakan pengobatan yang cepat terhadap aneurisma merupakan tindakan utama dalam pencegahan terjadinya perdarahan berulang, antifibrotik dapat digunakan dalam waktu singkat sebelum terapi terhadap aneurisma, sehingga dapat mencegah naiknya tingkat mortalitas PSAS (Bederson *et al.*, 2009).

### 2.9.1. Perdarahan Berulang

Risiko perdarahan berulang terjadi dalam 24 jam pertama dan dapat dikurangi dengan kontrol tekanan darah secara adekuat. Perdarahan berulang mempunyai mortalitas 70% dan 4% dalam 24 jam pertama, selanjutnya 1% hingga 2% per hari dalam kurun waktu 4 minggu. Adanya perbaikan aneurisma dan pemberian terapi primer secara signifikan mengurangi risiko perdarahan berulang. Untuk mengurangi risiko perdarahan berulang sebelum dilakukan perbaikan aneurisma, tekanan darah harus di manajemen secara hati-hati. Labetalol dan nikardipin merupakan obat yang paling sering dipakai dalam mengontrol tekanan darah. Hindari penggunaan nitroprusside dan nitroglicerine karena akan menyebabkan peningkatan volume darah dan peningkatan tekanan intrakranial (van Donkelaar *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2015).

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya perdarahan subaraknoid. Pasien PSAS yang mempunyai riwayat hipertensi mempunyai risiko terjadinya perdarahan berulang sekitar 11,8%. Hipertensi juga berhubungan dengan tingkat berat ringannya kondisi pasien PSAS. Perdarahan berulang merupakan kondisi yang fatal pada pasien PSAS. Untuk mengurangi risiko



terjadinya perdarahan berulang, tekanan darah sistolik harus dipertahankan di atas 100 mmhg untuk semua pasien selama kurang lebih 21 hari. Sebelum ada perbaikan, tekanan darah sistolik harus dipertahankan di bawah 160 mmhg dan selama ada gejala vasospasme, tekanan darah sistolik akan meningkat sampai 200 hingga 220 mmhg. Setelah tindakan *Clipping*, risiko perdarahan berulang sebesar 2,2% pada 10 tahun setelahnya dan 9% pada 20 tahun setelah tindakan. Pasien dengan *ruptur* aneurisma serebral mempunyai risiko lebih tinggi untuk mengalami PSAS berulang, bahkan setelah pembedahan. Penelitian terbaru melaporkan bahwa PSAS berulang setelah *Clipping* 22 kali lebih tinggi dibandingkan populasi berdasarkan umur dan jenis kelamin (van Donkelaar *et al.*, 2015; Young *et al.*, 2015; De Marchis *et al.*, 2014).

Pengobatan terhadap nyeri dan pemberian obat anti muntah memegang peranan penting dalam mempertahankan kenyamanan pasien dan tekanan darah. Penggunaan antifibrinolitik dalam mencegah terjadinya perdarahan berulang setelah terjadi PSAS masih menjadi perdebatan, meskipun secara keseluruhan dalam penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya iskemik serebral (Hackman *et al.*, 2016).

### 2.9.2. Vasospasme

Vasospasme merupakan penyebab utama defisit neurologi akibat iskemik pada pasien PSAS. Adanya kontraksi dari otot polos pembuluh darah disertai perubahan morfologi pada dinding dan permukaan endotel merupakan respon dari suatu cedera yang secara patogenesis belum diketahui secara utuh. Vasospasme bisa terjadi antara 2 hari hingga 3 minggu setelah terjadi perdarahan subarahnoid.



Mekanisme vasospasme pada perdarahan subaraknoid belum diketahui pasti; diduga oksihemoglobin memberikan kontribusi terhadap terjadinya vasospasme yang dapat memperlambat perbaikan defisit neurologis. Oksihemoglobin terbentuk akibat proses lisis bekuan darah yang terbentuk di ruang subaraknoid (Papanikolaou *et al.*, 2016; Sarrafzadeh *et al.*, 2004; Young *et al.*, 2015).

Penyebab vasospasme juga diduga melalui kemampuannya untuk menekan aktivitas saluran kalium, meningkatkan masuknya kalsium, meningkatkan aktivitas protein kinase C, dan juga *Rho-kinase*. Sebelum terjadi vasospasme, pasien dapat diberi profilaksis Nimodipin dalam 12 jam setelah diagnosis ditegakkan, dengan dosis 60 mg setiap 4 jam per oral atau melalui tabung nasogastrik selama 21 hari dan terapi dimulai dalam 96 jam setelah onset kecuali ada kontraindikasi seperti alergi, gangguan hepar. Meta-analisis menunjukkan penurunan signifikan kejadian vasospasme yang berhubungan dengan kematian pada pemberian Nimodipin profilaksis (Papanikolaou *et al.*, 2016; Sarrafzadeh *et al.*, 2004; Young *et al.*, 2015).

Adanya perubahan penurunan fungsi neurologis yang baru yang tidak dapat dijelaskan baik karena hidrosefalus atau perdarahan berulang, merupakan tanda-tanda simptomatis terjadinya vasospasme. Sebagai tambahan, adanya peningkatan tekanan arteri rata-rata yang mungkin disebabkan karena perdarahan subaraknoida menyebabkan terjadinya autoregulasi di otak sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke daerah yang iskemik. Pemeriksa harus mengenal tanda-tanda vasospasme yang bisa menyebabkan terjadinya infark serebral dan bisa terjadi tanpa gejala pada pasien yang dalam keadaan koma. Apabila terjadi



perubahan neurologis pada saat pemeriksaan, maka harus dicurigai terjadinya vasospasme (Bederson *et al.*, 2009).

Pengobatan dengan nimodipin bermanfaat dalam perlindungan terhadap terjadinya vasospasme. Penambahan simvastatin sebelum atau setelah PSAS juga terbukti potensial mengurangi vasospasme serebral. Terapi anti platelet dapat berperan mengurangi iskemia serebral tertunda, meskipun perlu penelitian prospektif lebih lanjut untuk menilai keselamatan dan efek samping (Papanikolaou *et al.*, 2016; Sarrafzadeh *et al.*, 2004; Young *et al.*, 2015).

### 2.9.3. Serebral Iskemik

Serebral iskemik berhubungan dengan hipotermia, hipertermia, dan hiperglikemia. Dalam pencegahannya digunakan selimut pemanas (*warming blankets*), selimut pendingin (*cooling blankets*), pemberian obat antipiretik atau insulin bila diperlukan (Young *et al.*, 2015).

### 2.9.4. Hidrosefalus

Jika pasien PSAS menderita deteriorasi mental akut, harus dilakukan pemeriksaan ulang *CT scan* kepala untuk mencari penyebabnya, dan penyebab yang paling sering adalah hidrosefalus. Volume darah pada pemeriksaan *CT scan* dapat sebagai prediktor terjadinya hidrosefalus. Kurang lebih sepertiga pasien yang didiagnosis PSAS karena aneurisma memerlukan drainase ventrikuler eksternal sementara atau dengan *ventricular shunt* permanen. Drainase cairan serebrospinal yang berlebihan dapat meningkatkan risiko perdarahan ulang dan vasospasme serebral (Naidech *et al.*, 2005; Treggiari *et al.*, 2003).



Hidrosefalus akut (pelebaran ventrikel dalam waktu 72 jam) dilaporkan terjadi pada 20% hingga 30% pasien PSAS. Pembesaran ventrikel dapat terjadi tanpa adanya perdarahan intraventrikel, hidrosefalus tanpa perdarahan intraventrikel berhubungan dengan jumlah dan distribusi darah. Hidrosefalus akut lebih sering terjadi pada pasien yang mempunyai gejala fisik yang buruk dan nilai yang tinggi pada skor *Fisher*. Perubahan yang signifikan pada saat terjadi hidrosefalus biasanya tidak jelas karena pasien biasanya tanpa gejala dan tanpa adanya tanda-tanda perburukan (Bederson *et al.*, 2009).

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko *shunt-dependent hydrocephalus* adalah usia lanjut, perempuan, skor *Hunt and Hess* tinggi, volume perdarahan subaraknoid cukup banyak berdasarkan *CT scan* saat pasien masuk, adanya perdarahan intraventrikuler, pemeriksaan radiologi terdapat hidrosefalus saat pasien masuk, lokasi pecahnya aneurisma di sirkulasi posterior distal, vasospasme klinis, dan terapi endovaskuler. Pengalihan cairan serebrospinal baik secara sementara maupun permanen direkomendasikan pada pasien PSAS dengan kronik hidrosefalus. Ventrikulotomi sangat bermanfaat pada pasien dengan ventrikulomegali dan pasien penurunan kesadaran setelah terjadi perdarahan subaraknoid (Naidech *et al.*, 2005; Treggiari *et al.*, 2003).

### **2.9.5. Hiperglikemia**

Hiperglikemia sering dijumpai pada pasien PSAS, kemungkinan berhubungan dengan respons stres. Insulin diberikan untuk mempertahankan kadar glukosa darah tetap aman dalam kisaran 90–126 mg/dl. Terapi insulin intensif dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Pemantauan kadar glukosa



darah intensif pada pasien dengan terapi insulin juga harus dilakukan (Frontera *et al.*, 2006; Helbok *et al.*, 2010).

### 2.9.6. Kejang

Risiko dan hubungan antara kejang dengan PSAS belum dapat dijelaskan dengan baik dan kebutuhan untuk pemberian obat untuk profilaksis kejang tidak terlalu dianjurkan. Banyak kejadian terjadinya kejang yang berhubungan dengan pecahnya aneurisma. Hubungan terjadinya kejang dengan *outcome* belum jelas karena pernah dilaporkan tidak memiliki dampak pada *outcome* atau berhubungan dengan perburukan *outcome* (Bederson *et al.*, 2009).

Faktor risiko terjadinya kejang pada pasien PSAS pada beberapa studi retrospektif, yaitu aneurisma pada arteri serebri media, hematoma intraparenkim, infark dan riwayat hipertensi. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa pemberian obat anti kejang pada pasien PSAS tidak mempunyai manfaat yang signifikan. Suatu penelitian retrospektif meneliti dampak pemberian obat anti kejang (fenitoin) sebagai profilaksis pada fungsi kognitif dan ditemukan pemberian fenitoin dapat memperburuk fungsi kognitif setelah tiga bulan terjadinya perdarahan. Pemberian obat anti kejang sebagai profilaksis perlu dipertimbangkan (Bederson *et al.*, 2009).

Kejadian epilepsi ditemukan pada sekitar 7% hingga 35% pasien PSAS. Bangkitan pada fase awal PSAS dapat menyebabkan perdarahan ulang, walaupun belum terbukti menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. *The American Heart Association* merekomendasikan pemberian rutin profilaksis bangkitan untuk semua pasien PSAS. Namun, ada beberapa laporan bahwa profilaksis



dengan fenitoin berhubungan dengan perburukan *outcome* neurologis dan kognitif. Dengan demikian, pemberian obat antiepilepsi harus hati-hati dan lebih tepat diberikan pada pasien yang mendapat serangan di rumah sakit atau pada pasien yang mengalami serangan onset lambat epilepsi setelah pulang dari rumah sakit, dan perlu diperhatikan efek samping dari obat epilepsy (Frontera *et al.*, 2006).

### 2.9.7. Peningkatan Tekanan Intrakranial

Adanya peningkatan tekanan intrakranial harus secepatnya diantisipasi dengan memperhatikan posisi kepala menjadi 30<sup>0</sup> untuk memperbaiki *venous return* dan dilakukan restriksi pemberian cairan. Tekanan intrakranial dapat diturunkan dengan beberapa cara antara lain dengan hiperventilasi untuk mempertahankan  $p_{CO_2}$  pada kisaran 35 hingga 45 mmhg ataupun dengan pemberian obat hiperosmolar seperti manitol 20% dengan dosis 0,25 hingga 1 mg per kilo berat badan per pemberian yang dapat diulang setiap 6 jam (Connolly *et al.*, 2012).

Komplikasi lain yang sering ditemukan adalah pneumonia, sepsis, aritmia kardial dan peningkatan kadar enzim-enzim jantung. Kepala pasien harus dipertahankan pada posisi 30<sup>0</sup> di tempat tidur, dan segera diberi terapi antibiotik adekuat jika dijumpai pneumonia bakterial. Profilaksis dengan kompresi pneumatik harus dilakukan untuk mengurangi risiko *Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan emboli pulmonum. Antikoagulan merupakan kontraindikasi pada fase akut pendarahan (Frontera *et al.*, 2006).



### 2.9.8. Terapi Terhadap Aneurisma

Terdapat dua pilihan terapi terhadap *ruptur* aneurisma yaitu dengan tindakan pembedahan *Clipping* dan endovascular *Coiling*. Tindakan pembedahan *Clipping* merupakan metode yang dapat diterima, meskipun masih terjadi perdebatan kapan seharusnya dimulai tindakan pembedahan tersebut. Banyak ahli bedah saraf merekomendasikan agar secepatnya dilakukan tindakan pembedahan karena terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan pasien PSAS yang dilakukan tindakan pembedahan *Clipping* mempunyai risiko yang kecil terjadinya perdarahan berulang dan mempunyai hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan penundaan tindakan *Clipping* tersebut (Bederson *et al.*, 2009).

Terapi endovaskular terhadap aneurisma menjadi pilihan terapi selain tindakan dengan pembedahan sejak lima belas tahun terakhir. *Coils* terbuat dari platinum yang menempel pada kawat. Ketika pemasangan, *coils* akan dimasukkan ke dalam aneurisma dan dilepaskan dari kawat (Bederson *et al.*, 2009).

*The International Subaraknoid Aneurysm Trial* (ISAT) melakukan perbandingan hasil terhadap pasien PSAS yang menjalani terapi endovaskular dengan operasi *Clipping*. Pasien diikuti selama satu tahun dan didapatkan pasien yang menjalani endovaskular *coiling* lebih sedikit mengalami kecacatan dibandingkan pasien yang menjalani operasi *Clipping*. Risiko untuk kejadian epilepsi juga lebih rendah pada pasien dengan endovaskular dibandingkan pasien dengan operasi *Clipping*. Tetapi risiko terjadinya perdarahan berulang lebih tinggi pada pasien endovaskular *coiling*. Pasien yang menjalani angiografi serebral, didapatkan penutupan aneurisma secara utuh terbesar pada pasien yang menjalani



operasi *Clipping*. ISAT merekomendasikan terapi aneurisma menggunakan endovaskular *coiling*. Dalam kasus tersendiri, banyak faktor yang mempengaruhi pilihan terapi seperti usia pasien, kondisi medis pasien, lokasi aneurisma, morfologi aneurisma dan hubungan aneurisma dengan pembuluh darah sekitarnya (Bederson *et al.*, 2009).

Secara umum, pasien usia tua dan kondisi medis yang buruk lebih disarankan untuk endovaskular *coiling*. Lokasi aneurisma di daerah vertebrobasiler dan aneurisma di dasar kepala seperti aneurisma paraophtalmik, lebih mudah dicapai dengan menggunakan pendekatan terapi endovascular. Aneurisma yang berhubungan dengan besarnya hematoma parenkim lebih disarankan dengan operasi *Clipping*. Aneurisma yang disebabkan karena efek dari tumor, tindakan pembedahan lebih efektif (Bederson *et al.*, 2009).

### 2.9.9. Pemulihan Jangka Panjang

Banyak pasien yang bertahan hidup dari PSAS mempunyai masalah kecacatan yang kronis. Lebih dari 50% yang bertahan hidup dilaporkan memiliki masalah dengan daya ingat, emosional, dan fungsi neurofisiologi. Penurunan ini akan mengakibatkan gangguan terhadap kehidupannya, bahkan dengan tidak tampaknya penampilan fisik yang cacat. Setengah hingga dua per tiga dari pasien PSAS baru dapat kembali bekerja setelah satu tahun setelah serangan. Terapi dan evaluasi terhadap fisik dan neurofisiologi harus dimulai sesegera mungkin (Bederson *et al.*, 2009).



## 2.10. Prognosis Pasien PSAS

Sekitar 10% penderita PSAS meninggal sebelum tiba di rumah sakit dan 40% meninggal tanpa adanya perbaikan kondisi sejak terjadinya serangan.

Tingkat mortalitas pada tahun pertama sekitar 60%. Apabila tidak ada komplikasi dalam 5 tahun pertama sekitar 70%. Apabila tidak ada intervensi bedah maka sekitar 30% penderita meninggal dalam 2 hari pertama, 50% dalam 2 minggu pertama, dan 60% dalam 2 bulan pertama. Sehingga diperlukan skor yang dapat menentukan prognosis untuk tindakan selanjutnya dimana skor yang akurat dapat mempermudah pengambilan keputusan, Hal-hal yang dapat memperburuk prognosis dapat dilihat pada tabel Skor *Ogilvy and Carter* berikut ini (Perdosi, 2011).

Tabel 3. Skor *Ogilvy and Carter*

Skor	Keterangan
1	Nilai Skor <i>Hunt and Hess</i> > III
1	Skor <i>Fisher's</i> Skor > 2
1	Ukuran aneurisma > 10 mm
1	Usia pasien > 50 tahun
1	Lesi pada sirkulasi posterior berukuran besar ( $\geq 25$ mm)

Besarnya nilai ditentukan oleh jumlah skor Sistem *Ogilvy dan Carter*, yaitu skor 5 mempunyai prognosis buruk, sedangkan skor 0 mempunyai prognosis lebih baik. Pendapat lain mengemukakan bahwa prognosis pasien-pasien PSAS tergantung lokasi dan jumlah perdarahan serta ada tidaknya komplikasi yang menyertai. Disamping itu usia tua dan gejala – gejala yang berat memperburuk prognosis. Seseorang dapat sembuh sempurna setelah pengobatan tapi beberapa orang juga meninggal walaupun sudah menjalani pengobatan (Perdosi, 2011).



Sedangkan prognosis yang baik dapat dicapai jika pasien – pasien ditangani secara agresif seperti resusitasi perioperatif yang agresif, tindakan bedah sedini mungkin, penatalaksanaan tekanan intrakranial dan vasospasme yang agresif serta perawatan intensif perioperatif dengan fasilitas dan tenaga medis yang mendukung. Adapun beberapa penanganan yang dapat dilakukan sendiri di rumah pasca pengobatan seperti: mengkonsumsi obat secara teratur, rajin memeriksa tekanan darah, mengkonsumsi makanan sehat, minum banyak air putih dan menghindari kebiasaan merokok (Perdosi, 2011).

Data yang dilaporkan oleh Pakarinen, tingkat mortalitas pada pasien dengan aneurisma saccular intracranial sangat buruk. Tingkat kematian berdasarkan waktu pada pasien PSAS, sebagai berikut: Hari pertama 25–30%; Minggu pertama pasca kejadian: 40–45%; Bulan pertama pasca kejadian: 50–60%; Enam bulan pasca kejadian: 55–60%; tahun pertama pasca kejadian: 65% dan tahun kelima pasca kejadian: 65–70%. Sekitar 12% dari pasien dengan PSAS meninggal sebelum mendapatkan pertolongan medis. Bila pasien PSAS yang meninggal sebelum mendapatkan pertolongan medis dimasukkan dalam data, maka 43% dari seluruh pasien PSAS meninggal terbagi atas 74% meninggal dalam 24 jam pertama, 7% dalam 2–3 hari, 12% dalam 4–7 hari, 5% dalam 1 minggu, 2, 1% dalam minggu ketiga, dan 1% meninggal setelah 3 minggu mengalami serangan PSAS [13]



## 2.11. Sistem Skoring Perdarahan Subaraknoid

Tingkat mortalitas pasien PSAS masih tinggi, meskipun tingkat pengobatan terhadap pasien PSAS telah mengalami kemajuan. Meskipun tingkat pengobatan telah mengalami kemajuan, tingkat mortalitas pasien dengan PSAS hanya menurun 0,5% per tahun. Secara keseluruhan angka kematian sekitar 40% dalam minggu pertama, dengan 10% hingga 15% dari kematian terjadi pada pra-rumah sakit dan 25% dalam waktu 24 jam dari perdarahan awal. Berbagai skor klinis digunakan untuk menilai tingkat mortalitas pasien PSAS. Dua skor yang paling sering digunakan adalah *Skor Hunt and Hess* dan *World Federation of Neurosurgical Societies Skor (WFNS)*. *Skor Hunt and Hess* dibagi menjadi dua kelompok; kelompok satu sampai tiga merupakan “*good grade*” dan derajat empat sampai lima “*poor grades*” (Aisiku *et al.*, 2015; De Marchis *et al.*, 2014).

Tabel 4. *Skor Hunt and Hess* (Chan *et al.*, 2015)

Skor	Gejala	Persentase <i>Survival Rate</i>
1	Kesadaran normal Nyeri kepala ringan Tidak ada defisit neurologis Tidak ada tanda meningeal	70%
2	Nyeri kepala sedang hingga berat Kelumpuhan saraf kranial	60%
3	Mengantuk, bingung Kelumpuhan saraf kranial	50%
4	Defisit motorik Stupor Hemiparesis	40%
5	Mungkin terjadi rigiditas deserebrasi dini Koma Sikap posisi decerebrate	10%



Tingkat mortalitas pasien PSAS secara tradisional dinilai dengan menggunakan *Skor Hunt and Hess* dan *Skor WFNS* pada saat kedatangan awal pasien. *Skor Hunt and Hess* dan *Skor WFNS* bergantung pada pengamatan klinis. Skor ini digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari penyakit sehingga dapat membantu mengelompokkan untuk mengambil keputusan klinis dan epidemiologi. Nilai tinggi pada *Skor Hunt and Hess* dan *Skor WFNS* merupakan indikasi perburukan klinis. Skor ini mempunyai beberapa keterbatasan, seperti beberapa gambaran klinis teridentifikasi samar, dan tidak mempertimbangkan kondisi komorbiditas pasien (Aisiku *et al.*, 2015).

*Skor Hunt and Hess* adalah skala klinis yang paling sering digunakan secara luas untuk menentukan prognosis pada PSAS, tetapi validitas dan reliabilitas pada skor ini hanya suboptimal. Alasannya adalah sulitnya menilai atau mengklasifikasikan tanda dan gejala klinis secara objektif, contohnya sakit kepala dan tingkat kesadaran pasien. Beberapa skor baru lebih disukai karena lebih objektif dan memakai penilaian *Glasgow Coma Score* (GCS), yang diketahui validitasnya dan reliabilitasnya lebih baik. Skor radiologi yang dipakai berkorelasi kuat antara jumlah perdarahan yang terjadi dengan resiko terjadinya iskemia otak (Rosen *et al.*, 2005).

GCS adalah komponen utama dalam klasifikasi dari skor *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS). Pada pasien PSAS, Skor WFNS digunakan untuk mengukur tingkat keparahan pada presentasi klinis. Skor WFNS dikembangkan pada tahun 1988 dan skor ini dikembangkan melalui konsensus oleh ahli saraf di dunia berdasarkan GCS dan gejala klinis yaitu kelemahan

motorik. Skor WFNS menunjukkan kemampuan untuk menentukan prognosis dari PSAS (Behrouz *et al.*, 2015).

Clinical Grading Scales for Aneurysmal SAH

Grade	Botterell <i>et al.</i> (4)	Hunt and Hess (7) <sup>a</sup>	WFNS (11)
1	Conscious with or without signs of blood in the subarachnoid space	Asymptomatic or minimal headache and slight nuchal rigidity	GCS 15, no motor deficit
2	Drowsy without significant neurological deficit	Moderate-to-severe headache nuchal rigidity, no neurological deficit other than cranialnerve palsy	GCS 13 to 14, no motor deficit
3	Drowsy with neurological deficit and probably intracerebral clot	Drowsy, confusion, or mild focal deficit	GCS 13 to 14 with motor deficit
4	Major neurological deficit, deteriorating because of large intracerebral clots or older patients with less severe neurological deficit but pre-existing cerebrovascular disease	Stupor, moderate-to-severe hemiparesis, possibly early decerebrate rigidity and vegetative disturbances	GCS 7 to 12, with or without motor deficit
5	Moribund or near moribund with failing vital centers and extensor rigidity	Deep coma, decerebrate rigidity, moribund appearance	GCS 3 to 6, with or without motor deficit

<sup>a</sup>Serious systemic disease such as hypertension, diabetes, severe arteriosclerosis, chronic pulmonary disease, and vasospasm on angiography result in placement in next less favorable category.  
SAH, subarachnoid hemorrhage.

Gambar 5. Skor WFNS dan skor *Hunt dan Hess* (Rosen,*et al.*,2004)

Tabel 5 Skor WFNS (Patel *et al.*, 2012)

Skor	Gejala	Persentase <i>Survival Rate</i>
1	GCS 15, tanpa defisit motorik	70%
2	GCS 13 – 14, tanpa defisit motorik	60%
3	GCS 13 – 14, dengan defisit motorik	50%
4	GCS 7 – 12, dengan atau tanpa defisit motorik	20%
5	GCS 3 – 6, dengan atau tanpa defisit motorik	10%

Pada penelitian SAHIT, ditemukan 82% outcome pada pasien dengan WFNS grade I-III lebih baik dibandingkan dengan pasien WFNS grade IV-V dengan hasil *outcome* 39%. Tingkat mortalitas 5,9% pada pasien dengan WFNS

Derajat I-III dan 35,3% pada pasien dengan WFNS derajat IV-V (Shukla *et al.*,2017)



Banyak faktor yang mempengaruhi tingkat mortalitas pasien PSAS, faktor yang mempunyai pengaruh yang kuat terhadap *outcome* pasien PSAS seperti faktor dari pasiennya sendiri, risiko aneurisma serebral, dan faktor institusional. Faktor dari pasien sendiri seperti berat atau luasnya perdarahan, usia, jenis kelamin, waktu untuk mendapatkan terapi, dan faktor komorbid lainnya seperti riwayat penyakit dahulu (hipertensi yang terkontrol atau yang tidak terkontrol, adanya atrial fibrilasi, gagal jantung kongestif, *coronary artery disease*, dan kelainan pada ginjal). Faktor aneurisma terdiri dari ukuran dari aneurisma tersebut, lokasi dari aneurisma, dan morfologi aneurisma. Faktor institusional termasuk kemampuan pembuluh darah, volume perdarahan subaraknoid, dan fasilitas pelayanan pertama yang didapat pasien dengan PSAS (Bederson *et al.*, 2009).

Faktor dari pasien merupakan faktor yang paling penting dalam menentukan baik maupun buruknya *outcome* pasien PSAS terhadap kerusakan jaringan otak. Perdarahan subaraknoid menyebabkan penurunan aliran darah ke otak, menurunkan autoregulasi dari otak, dan terjadi iskemik jaringan otak. Proses patofisiologis ini menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan menurunkan tekanan perfusi serebral, menurunkan kemampuan nitrit oxide, vasokonstriksi akut, agregasi antiplatelet di mikrovaskular, aktivasi kolagen mikrovaskular, hilangnya kolagen mikrovaskular, dan *barrier* antigen endovaskular menyebabkan penurunan perfusi mikrovaskular dan peningkatan permeabilitas (Bederson *et al.*, 2009).



Perdarahan berulang merupakan komplikasi yang serius dari perdarahan subaraknoid, dimana kasus kematian mencapai 70% dari pasien yang mengalami perdarahan berulang, 4% terjadi dalam 24 jam pertama dan selanjutnya 1% hingga 2% per hari dalam kurun waktu 4 minggu. Beberapa penelitian menunjukkan risiko terjadi perdarahan berulang dengan terapi yang konservatif sekitar 20 hingga 30% pada bulan pertama setelah terjadi perdarahan subaraknoid, dan kemudian akan stabil sekitar 3% pertahun. Dalam beberapa studi kasus, buruknya status neurologis pasien dilihat dari tingginya nilai Skor *Hunt and Hess* dan besarnya diameter aneurisma merupakan prediktor untuk terjadinya hidrosefalus akut, perdarahan intraventrikular, dan penggunaan *drain* venrikular (Bederson *et al.*, 2009).

Terdapat beberapa skor yang digunakan untuk menilai tingkat kecacatan setelah terjadinya stroke. Skor yang digunakan relatif cukup ringkas dan sudah termasuk well-defined clinical grades. Skor yang paling sering digunakan adalah skor mRS dan *Glasgow Outcome Scale (GOS)*. Kedua skor ini cukup efisien dan efektif untuk menilai hasil keluaran dalam penilaian klinis percobaan dan daam studi kajian epidemiologi. Skor ini menunjukkan tingkat keabsahan, yang tinggi dan *intra-rater reproducibility* yang kuat (Adams *et al.*, 2011).

*Glasgow Outcome Scale (GOS)* di ciptakan untuk menilai *outcome* pada pasien dengan cedera kepala, tapi dengan berjalannya waktu, skor ini dapat digunakan untuk menilai *outcome* pada pasien stroke dengan tipe perdarahan tertentu seperti PSAS. GOS terdiri dari lima tingkatan dengan subdivisi dimana terdapat tiga kategori tertinggi. Memisahkan antara skor 2 (kecacatan sedang) dan



3 (kecacatan berat) mungkin terasa sulit. GOS mempunyai *inter-rater agreement* and *intra-rater reproducibility* yang baik. Kegunaan dari GOS dinilai sangat sesuai dengan pasien perdarahan subarachnoid karena adanya hubungan antara GCS dengan skor WFNS, dimana skor WFNS menilai prognosis pasien dengan GCS. Tingkatan derajat pada GOS dapat mencerminkan adanya cedera otak yang multifokal atau *diffuse*, dimana dapat terlihat pada perdarahan subarachnoid. Tingkat keakuratan GOS menurun pada pasien dengan stroke iskemik, karena mRS mempunyai tingkat keakuratan dalam menilai *outcome* dibandingkan dengan GOS. Pada Penelitian sebelumnya, Skor GOS dibagi menjadi dua bagian yaitu Skor GOS 1, 2, dan 3 dibandingkan Skor GOS 4 dan 5. Dimana Skor GOS 1,2,dan 3 dikategorikan sebagai skor GOS kategori “buruk”, dan skor GOS 4 dan 5 dikategorikan skor GOS kategori “ baik” (Adams *et al.*, 2011; Shukla *et al.*, 2017; St. Julien *et al.*, 2008).

Pada *SAH International Trialists* (SAHIT) yang terdiri dari hampir 10,000 pasien, *outcome* pasien dengan perawatan PSAS yang dinilai dengan GOS selama 3 bulan ditemukan hasil sebagai berikut : Pemulihan sempurna 50%, Kecacatan sedang 21%, kecacatan berat 14%, *vegetative state* 3% dan kematian 12% (Shukla *et al.*, 2017; St. Julien *et al.*, 2008).

Tabel 6 Skor *Glasgow Outcome Scale* (Shukla., 2017)

Derajat	Outcome	Persentase
1	Meninggal	12%
2	<i>Vegetative state</i>	3%
3	Kecacatan Berat	14%
4	Kecacatan Sedang	21%
5	Pemulihan sempurna	50%



## 2.12. Asam Laktat

Asam laktat pertama kali ditemukan di asam susu pada abad ke 18. Pada tahun 1918, ilmuwan mencoba mengobservasi kasus dimana asidosis metabolik berhubungan dengan penurunan aliran darah dan syok. Kondisi klinis dan fisiologis dari asidosis metabolik telah dikenali hampir seabad, dan sekarang ditemukan pendekatan baru untuk diagnosis dan terapi. Memahami bagaimana kadar asam laktat dapat berguna dalam praktek klinis perlu adanya pemahaman bagaimana tubuh memproduksi dan mengeluarkan laktat dari tubuh (Blomkalns *et al.*,2006).

Pada saat terjadinya ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan oksigen, terjadi respirasi anaerobic yang mengakibatkan munculnya asidosis metabolik. Metabolik asidosis dapat diukur secara langsung melalui analisa gas darah untuk mengukur laktat dan *base excess*. *Base excess* dapat digunakan sebagai indikator penurunan pengantaran oksigen dan berfungsi sebagai indicator dari syok yang terkompensasi. Laktat dan *base excess* dapat dipercaya untuk memprediksi hasil akhir dari pasien dengan cedera kepala(Syafri *et al.*,2016).

Cedera pada jaringan otak menyebabkan gangguan fungsi mitokondria pada system saraf pusat. Proses ini menghambat piruvate memasuki siklus krebs dan menghasilkan produksi asam laktat yang terakumulasi di intrasel dan ekstrasel. Penurunan mendadak aliran darah otak menyebabkan iskemia pada otak dimana meningkatkan kadar laktat di jaringan otak. Bila kadar laktat meningkat di jaringan otak dan cairan serebrospinal, prognosis pasien akan semakin buruk(Syafri *et al.*,2016)



*Base excess* disebabkan oleh adanya hipoperfusi dan *dysoxia*, sehingga *Base Excess* akan meningkat terutama pada metabolisme anaerobik, dimana mempunyai batas normal antara -2 hingga 3 mEq/L. (Hobbs *et al*,2010)

Laktat di dalam darah menggambarkan keseimbangan antara produksi laktat dan *clearance* laktat. Konsentrasi normal asam laktat di dalam darah berkisar antara 0,3 hingga 1,3 mmol/Liter. Dalam kondisi normal, dimana jaringan tubuh bisa mendapatkan suplai dan oksigenasi yang cukup, energi untuk proses metabolisme didapatkan dari siklus asam sitrat dan rantai *transport* elektron yang merupakan metabolisme aerob. Dalam hal ini, sel merubah piruvat menjadi *acetyl coa* melalui oksidatif dekarboksilase, dan energi yang dihasilkan sebesar 36 ATP (*Adenisonone Tri Phosphate*). Sebaliknya, dalam kondisi perfusi jaringan yang tidak adekuat (hipoksia), terjadi metabolisme anaerob dimana piruvat diubah menjadi LDH (*Lactate Dehydrogenase*). Dalam tahap ini, tubuh akan tetap berupaya untuk menghasilkan energi meskipun dalam jumlah yang sedikit. Metabolisme piruvat menghasilkan energi sebesar 2 ATP (*Adenosine Tri Phosphate*) dan asam laktat sebagai produk akhirnya. Asam laktat dapat dihasilkan oleh seluruh jaringan tubuh seperti otot skeletal, otak, sel darah merah, ginjal dan jaringan tubuh lainnya. Peningkatan produksi asam laktat dapat disebabkan karena oksigen *supply* yang tidak mencukupi dan penggunaan oksigen yang tidak adekuat. Dalam tubuh orang normal, asam laktat akan dibersihkan dalam jangka waktu singkat lewat metabolisme di hati dengan kecepatan 320 mmol/L/jam dan melalui rekonversi asam laktat kembali ke piruvat. Pasien yang



berada dalam kondisi ini akan mengalami asidosis laktat (Blomkalns *et al.*, 2006; Grayck *et al.*, 1995).

Fuller & Dellinger (2012) mengemukakan bahwa laktat adalah produk akhir dari metabolisme glikolisis anaerob. Pada kondisi suplai oksigen yang rendah atau hipoksia seluler, piruvat tidak bisa masuk ke dalam mitokondria dan laktat diproduksi sehingga konsentrasi kadar laktat meningkat. Ini adalah proses adaptasi dari tubuh untuk menghasilkan energi, akan tetapi hal ini akan memperburuk kondisi asidosis. Laktat diproduksi disemua jaringan tubuh, akan tetapi, penghasil terbesar laktat adalah otot skeletal, otak, usus, dan sel darah merah. Pada pasien *critically ill*, peningkatan kadar laktat juga terjadi akibat gangguan organ paru – paru, organ *splanchnic*, dan sel darah putih. Total produksi harian asam laktat sekitar 1300 mmol/ hari. Kadar asam laktat arteri adalah refleksi dari total produksi dan *clearance* harian jumlahnya sekitar 2 mmol/L. Proses metabolisme dan *clearance* dari laktat ini terutama melalui hati dan ginjal, dan disfungsi pada kedua organ ini berhubungan erat dengan gangguan *clearance* laktat (Fuller *et al.*, 2012).

Asidosis laktat terjadi apabila produksi melebihi kebutuhan dan *clearance* mengalami gangguan. Ada 2 tipe asidosis laktat. Tipe A menggambarkan asidosis laktat karena adanya gangguan penghantaran konsumsi oksigen dan munculnya glikolisis anaerob, sedangkan tipe B asidosis laktat menggambarkan kondisi hiperlaktatemia tanpa glikolisis anaerob (bisa terjadi karena gangguan *clearance*, malignancy, atau pengaruh obat-obatan). Obat-obatan yang berpengaruh terhadap hiperlaktatemia meliputi *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, epinephrine,



metformin, methanol, sianida, dan *ethylene glycol*. Juga sangat memungkinkan jika kondisi *pro-inflammatory* pada pasien sepsis dapat menyebabkan stres hiperlaktatemia meskipun tidak disertai kondisi hipoksia jaringan (Fuller *et al.*, 2012).

Asidosis laktat tipe A merupakan tipe yang paling banyak ditemukan pada pasien *critically ill* dengan gangguan hemodinamik, bagaimanapun kedua tipe asidosis laktat dapat muncul secara bersamaan pada pasien. Agar kadar laktat berada dalam kondisi normal dan metabolisme aerob dapat berjalan, diperlukan kondisi makrosirkulasi, mikrosirkulasi, dan fungsi mitokondria yang baik. Setiap klinisi harus mengingat bahwa kenaikan asam laktat berhubungan dengan prognosis yang buruk, akan tetapi penyebab bagaimana laktat tersebut meningkat dan dari mana asam laktat tersebut diproduksi seringkali sulit untuk dijelaskan.

Dan asidosis laktat, bukan hanya kondisi hiperlaktatemia sendiri adalah prediktor utama mortalitas pasien dengan sepsis yang datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) (Fuller *et al.*, 2012).

Jansen *et al.*, (2008) juga mengemukakan, kadar asam laktat didalam tubuh seorang pasien yang berada dalam kondisi kritis, dapat meningkat akibat adanya peningkatan metabolisme *aerobic* dan penurunan *clearance* laktat sebelum tanda-tanda vital pasien tersebut (seperti tekanan darah dan denyut jantung) ikut terpengaruh (Jansen *et al.*, 2008).

### 2.12.1. Produksi Laktat Anaerob

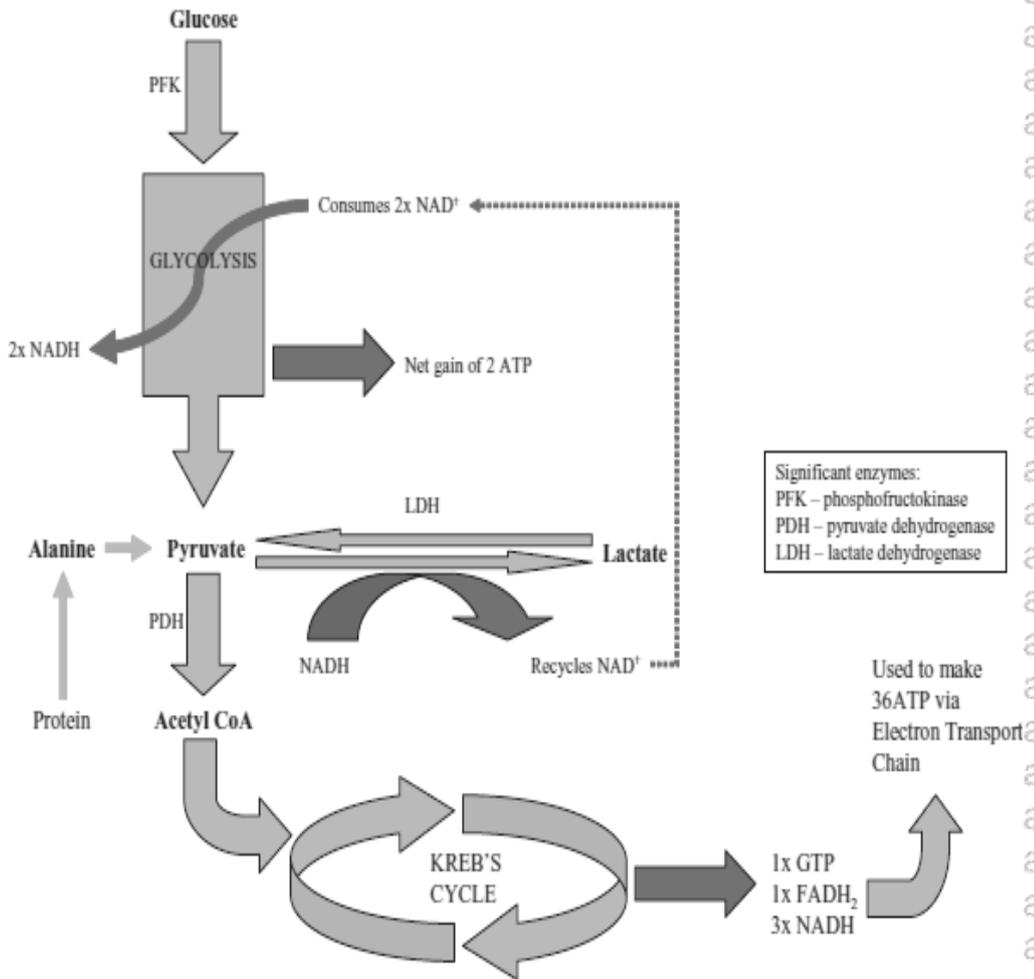
Konsentrasi laktat dalam darah meningkat ketika konsumsi oksigen menjadi bergantung pada oksigen *delivery* (*VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> dependency*), hal ini



menggambarkan metabolisme anaerob. Pada pasien dengan kondisi sakit kritis, hiperlaktatemia yang terjadi adalah karena kondisi hipoksia, meskipun gangguan yang terjadi di hati ikut berperan dalam peningkatan produksi asam laktat (Backer, 2009).

Dalam kondisi sepsis, hiperlaktatemia juga dapat diobservasi, akan tetapi, sulit untuk diketahui dimana sumber jaringan yang mengalami hipoksia sehingga terjadi peningkatan produksi asam laktat. Pada pasien dengan kegagalan sirkulasi akut yang diberikan terapi obat-obatan vasoaktif dengan dosis yang tinggi, dapat diduga bahwa hiperlaktatemia terjadi karena hipoksia jaringan. Hiperlaktatemia ringan (2-4 mmol/L) pada pasien sepsis dengan hemodinamik stabil kemungkinan tidak berhubungan dengan hipoksia jaringan (Backer *et al*, 2009).

### 2.12.2. Produksi Laktat Aerob



Gambar 6. Proses glikolisis, siklus kreb's, dan *oxidative phosphorylation* yang terjadi pada tingkat sel, dimana terbentuk ATP yang berfungsi sebagai sumber tenaga dalam proses metabolisme sehingga fungsi fisiologis tubuh seseorang dapat tetap berlangsung (Phypers & Pierce, 2006)

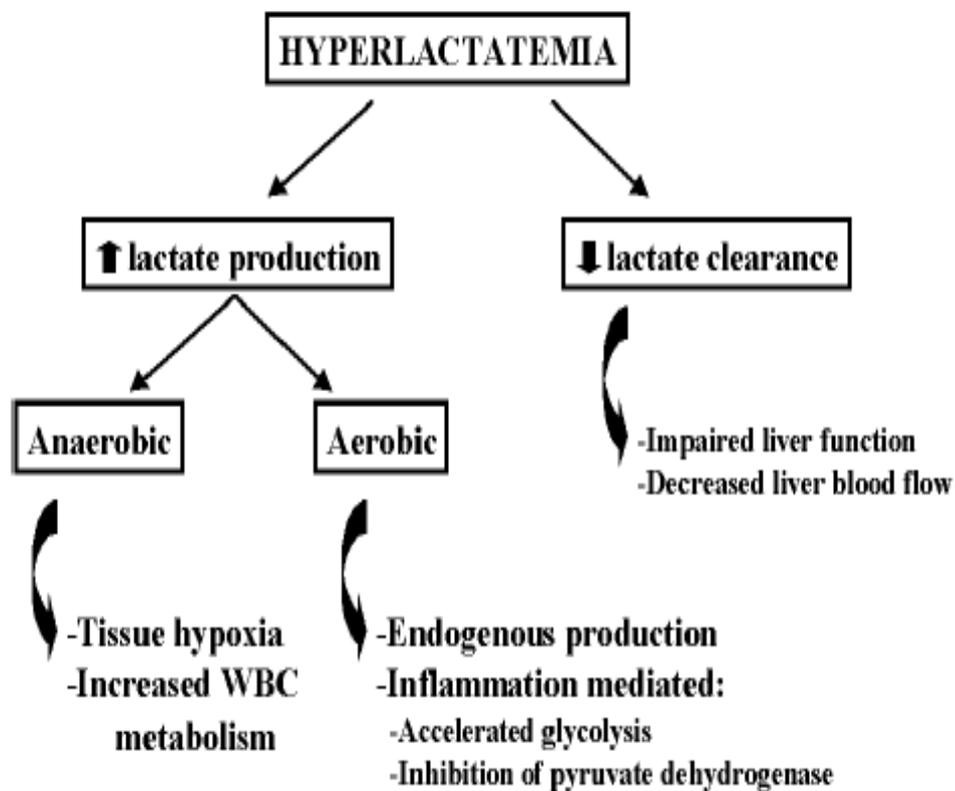
Pada pasien dengan sepsis, mediator inflamasi menyebabkan terjadinya proses akselerasi glikolisis aerob, dan meningkatkan availabilitas piruvat. Pada kondisi pasien sepsis dengan hemodinamik yang stabil, terjadi peningkatan laktat dan piruvat. Peningkatan keduanya berperan dalam percepatan *turnover* glukosa,



karena produksi glukosa pada pasien sepsis meningkat empat kali lipat dibandingkan orang sehat (Backer *et al.*, 2009).

Plasma laktat merupakan marker yang menggambarkan kondisi hipoperfusi dan hipoksia global dari jaringan. Menurut teori yang ada, meskipun pasien belum mengalami kondisi hipotensi, perfusi jaringan sudah mengalami penurunan dengan adanya depresi kardial, hipovolemia relatif akibat kebocoran endotel pembuluh darah, dan penurunan mekanisme vasoregulator. Hal-hal tersebut menyebabkan peningkatan kebutuhan akan oksigen (*oxygen demands*) menjadi semakin besar, dan terbentuk laktat sebagai produk dari metabolisme anaerob yang terjadi. Hiperlaktatemia menjadi penanda utama hipoksia jaringan yang sedang berlangsung (Berger *et al.*, 2013).

Mikkelsen *et al.*, (2009) memperlihatkan tiga kategori kadar asam laktat, kadar asam laktat rendah ( $< 2$  mmol/L), kadar asam laktat menengah (2-4 mmol/L), dan kadar asam laktat tinggi ( $>4$  mmol/L) dan semuanya berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien.



Gambar 7. Interpretasi dari hiperlaktatemia. Konsentrasi laktat dalam darah merefleksikan keseimbangan antara produksi asam laktat, baik dalam kondisi anaerobik (karena hipoksia jaringan) maupun aerobik, dan laktat clearance (Backer, 2009).

### 2.13. Metabolisme Asam Laktat pada Pasien PSAS

Laktat merupakan pusat regulasi untuk fungsi otak. Yang dihasilkan melalui proses aerob glikolisis oleh astrosit, laktat ekstraselular ditransfer ke neuron dimana bertindak sebagai alternatif substrate pengganti glukosa. Secara umum laktat diproduksi melalui proses anaerob, laktat endogen sangat penting untuk kelangsungan hidup neuron, terutama dalam kondisi cedera akut yang digunakan untuk kelangsungan hidup sel-sel saraf. Mikrodialisis serebral (*cerebral microdialysis* / *CMD*) digunakan untuk mengetahui perhitungan metabolisme otak terutama cairan ekstraserebral dan memberikan informasi



tentang energi metabolisme baik melalui proses glikolisis aerob maupun anaerob.

Pengetahuan lebih lanjut dapat diperoleh dengan menggabungkan CMD dengan oksigen otak (pbto2), pemantauan untuk mengukur sejauh mana otak mengalami hipoksia setelah mengalami cedera. Pasien PSAS yang mempunyai tingkat keberhasilan terapi sangat menurun dalam beberapa dekade terakhir. Penanganan pasien secara individual dan tindakan intervensi merupakan modal untuk mengukur parameter pemantauan pasien. Peningkatan ratio laktat/piruvat berhubungan dengan hasil terapi (Helbok *et al.*, 2010; Oddo *et al.*, 2012).

Metabolisme asam laktat setelah terjadi PSAS tidak banyak diuraikan dalam berbagai literatur. Batas atas untuk asam laktat untuk menunjukkan adanya peningkatan laktat otak di atas 4 mmol/L. Peningkatan asam laktat berhubungan dengan proses hiperglikolisis dibandingkan karena proses hipoksia. Peningkatan asam laktat akibat hiperglikolisis diduga karena proses metabolisme aerob digunakan sebagai energi pengganti pada jaringan otak yang rusak (Oddo *et al.*, 2012; Timofeev *et al.*, 2011).

Mikrodialisis serebral telah terbukti menjadi alat monitoring yang layak dalam menilai kondisi pasien PSAS, tetapi hubungan antara kadar serum glukosa dan metabolisme energi otak masih belum dapat diuraikan. Baru-baru ini, variabilitas kadar serum glukosa meningkat dikaitkan dengan distres metabolisme otak dan menjadi hasil yang buruk pada pasien trauma kepala (Helbok *et al.*, 2010).

Krisis metabolik merupakan nilai yang mencerminkan pengukuran langsung serum glukosa otak, metabolismenya baik aerob maupun anaerob



(laktat/piruvat), perbedaan antara pasokan dan permintaan energi otak. Penurunan pasokan energi dapat disebabkan karena berkurangnya aliran darah ke otak, yang menurunkan pasokan oksigen dan glukosa, mengakibatkan terjadinya pergeseran ke metabolisme anaerob dengan terjadinya peningkatan kadar asam laktat.

Apabila ketersediaan glukosa yang rendah dapat menyebabkan penurunan kadar piruvat dalam otak tanpa adanya peningkatan asam laktat (Helbok *et al.*, 2010).

Konsentrasi kadar asam laktat dan piruvat dan keseimbangan asam-basa cairan serebrospinal pada pasien dengan perdarahan subaraknoid dipelajari pada hewan coba yang menggunakan anjing. Perbandingan antara asam laktat dan piruvat (L/P ratio) meningkat secara progresif pada pasien perdarahan subaraknoid dan mencapai maksimal setelah enam jam kejadian. Perubahan ini secara signifikan lebih besar pada hewan yang mengalami hematom intraserebral dibandingkan pada pasien dengan PSAS. Peningkatan perbandingan asam laktat dan piruvat di cairan serebrospinal pada pasien dengan perdarahan intrakranial disebabkan oleh dua faktor yang berbeda. Terdapatnya darah di ruang subaraknoid dan intraserebral hematom menyebabkan perubahan sekunder dalam metabolisme jaringan otak dengan kemungkinan terjadi penurunan aliran darah ke otak. Peningkatan asam laktat dan peningkatan perbandingan asam laktat dan piruvat menunjukkan suatu indikator yang berguna untuk menentukan jaringan otak yang hipoksia (Sugi *et al.*, 1975).

Pecahnya aneurisma intrakranial menyebabkan transmisi darah melalui tekanan arteri ke rongga subaraknoid sehingga terjadi PSAS. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, penurunan tekanan perfusi



serebral dan transien iskemik otak. Salah satu konsekuensi dari PSAS yang pernah dilaporkan adalah respon stres yang tinggi, yang disebabkan pelepasan hormon adrenokortikotropik, kortisol, dan katekolamin. Manfaat atau bahaya dari respon stres ini masih belum banyak diurai atau dipahami, tetapi penanda respon stres yang tinggi dapat diukur dalam serum. Beberapa studi menunjukkan hasil yang buruk terkait dengan kadar asam laktat yang tinggi dan perbandingan asam laktat dan piruvat semakin tinggi pada pasien PSAS. Mekanisme patofisiologi peningkatan asam laktat pada pasien subaraknoid masih belum dapat dijelaskan. Pasien PSAS menunjukkan pola peningkatan asam laktat interstisiel akibat pengaturan glikolisis di otak, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan apakah asam laktat berpengaruh terhadap prognosis pasien (Aisiku *et al.*, 2015).

Glukosa sering dikaitkan dengan hasil buruk terhadap pasien PSAS. Sebuah meta-analisis oleh Krzyt, mengevaluasi lebih dari 3.000 pasien dan diidentifikasi masuk dalam hiperglikemi sebagai prediktor hasil yang buruk. Untuk pengetahuan kita, kadar asam laktat belum dilaporkan sebagai serum biomarker untuk pasien PSAS, sehingga dalam penelitian ini kadar asam laktat digunakan untuk dibandingkan dengan skor dalam memprediksi prognosis (Aisiku *et al.*, 2015; Krzyt *et al.*, 2009).

#### **2.14. Pemeriksaan Asam Laktat**

Tes asam laktat merupakan sebuah tes yang menggunakan sampel darah untuk mengukur kadar asam laktat dalam darah. Biasanya kadar asam laktat diperiksa melalui darah vena pada lengan atau arteri. Saat kadar oksigen normal



dalam tubuh, karbohidrat terurai menjadi air dan karbondioksida atau disebut siklus aerob karena melibatkan oksigen. Saat kadar oksigen dalam tubuh rendah, karbohidrat akan terurai menjadi energi dan asam laktat atau yang biasa disebut metabolisme anaerob yaitu proses pembentukan energi tanpa melibatkan penggunaan oksigen (Malmir *et al.*, 2014).

Asam laktat diproduksi terutama di sel – sel otot dan sel darah merah. Beberapa keadaan yang dapat membuat kadar asam laktat tinggi, seperti olahraga yang cukup berat, *severe sepsis*, gagal jantung, syok, hipoksia, kejang, kerusakan hati. Normalnya hati bekerja memecah asam laktat, sehingga jika hati mengalami kerusakan, pemecahan asam laktat akan berkurang (Casserly *et al.*, 2015).

Kenaikan kadar asam laktat yang sangat tinggi dapat menyebabkan keadaan yang disebut asidosis laktat. Keadaan ini dapat membahayakan nyawa.

Asidosis laktat dapat terjadi pada orang – orang yang mengkonsumsi obat anti diabetes seperti metformin saat sedang menderita gagal jantung atau ginjal. Tes asam laktat berguna untuk :

1. Mengetahui asidosis laktat.

Gejalanya dapat berupa bernafas cepat, keringat berlebihan, tangan dan kaki dingin, mual dan muntah serta penurunan kesadaran.

2. Mengetahui apakah oksigen dalam jumlah yang cukup sampai ke jaringan tubuh anda.

3. Mengetahui penyebab kenaikan ph (derajat keasaman) tubuh.

Nilai normal asam laktat yaitu 4,5 hingga 19,8 mg/dL atau 0,5 hingga 2,2 mmol/L. Nilai normal setiap laboratorium dapat sedikit bervariasi tergantung



dengan metode alat yang digunakan. Pemeriksaan kadar asam laktat menggunakan metode kalorimetri yang telah dilakukan oleh Baker dan Summerson pada tahun 1941. Metode kalorimetri ini dapat diaplikasikan pada banyak jenis materi biologis yang kandungan proteinnya telah dihilangkan terlebih dahulu. Metode ini cukup sensitif, karena dapat mengukur asam laktat dalam sampel yang hanya mengandung 5 hingga 10 Y per ml. Berikut adalah tiga tahap umum pengukuran kadar asam laktat menggunakan metode kalorimetri (Casserly *et al.*, 2015).

1. Penghilangan protein terlebih dahulu jika sampel mengandung protein.

Protein yang terkandung dalam sampel dapat mengganggu pengukuran kadar asam laktat. Protein dapat dihilangkan dengan menambahkan asam trikloroasetat, asam tungstat, besi hidrosida, maupun kadmium hidrosida.

2. Konversi asam laktat menjadi asetaldehid.

Hal ini dilakukan dengan mereaksikan asam laktat dengan asam sulfat pekat.

3. Pembentukan kompleks warna.

Kompleks warna dapat terbentuk setelah adanya penambahan PHP (*parahydroxyphenol*) ke campuran asetaldehid dan asam sulfat pekat pada tahap sebelumnya. Adanya ion  $\text{Cu}^{2+}$  akan memunculkan warna biru terang (Casserly *et al.*, 2015).

Di Rumah Sakit Saiful Anwar, pemeriksaan laktat menggunakan mesin Cobas

C501 dan Cobas 6000, yang menggunakan reagen Lactate Gen.2 untuk

mendeteksi asam laktat dalam plasma darah dengan prinsip tes calorimetric *assay*.



### BAB III

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 1.1. Kerangka Konsep

Gambar 8. Kerangka Konsep Penelitian

Faktor resiko untuk terjadinya PSAS meningkat sesuai dengan peningkatan umur, usia yang paling sering pada PSAS kisaran 40 tahun hingga 60 tahun. Hipertensi dan merokok meningkatkan faktor resiko PSAS. Faktor resiko lainnya seperti alkoholisme. Dua persen anggota keluarga pasien dengan PSAS akan mempunyai resiko terjadinya PSAS. Dan faktor resiko akan meningkat sesuai dengan jumlah anggota keluarga yang terkena PSAS.

Tingkat mortalitas pasien PSAS secara tradisional dinilai dengan menggunakan *Skor Hunt and Hess* pada saat kedatangan awal pasien. *Skor Hunt and Hess* bergantung pada pengamatan klinis. Skor ini digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari penyakit sehingga dapat membantu mengelompokkan untuk mengambil keputusan klinis dan epidemiologi. Nilai tinggi pada *Skor Hunt and Hess* dan skor WFNS merupakan indikasi perburukan klinis.

World Federation Neurosurgical Skor (WFNS) adalah skor yang dipakai secara umum dalam menilai tingkat mortalitas pasien PSAS selain *Skor Hunt and Hess*. Skor WFNS ini dilakukan pada saat kedatangan awal pasien di rumah sakit dengan penilaian pada GCS dan defisit neurologis fokal yang ditemukan pada pasien skala ini digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari penyakit sehingga dapat membantu mengelompokkan untuk mengambil keputusan klinis dan



epidemiologi. Nilai tinggi pada Skor WFNS merupakan indikasi perburukan klinis.

Laktat merupakan pusat regulasi untuk fungsi otak. Yang dihasilkan melalui proses aerob glikolisis oleh astrosit, laktat ekstraselular ditransfer ke neuron dimana bertindak sebagai alternatif substrate pengganti glukosa. Secara umum laktat diproduksi melalui proses anaerob, terutama dalam kondisi cedera akut yang digunakan untuk kelangsungan hidup sel-sel saraf.

Metabolisme asam laktat setelah terjadi PSAS tidak banyak diuraikan dalam berbagai literatur. Batas atas untuk asam laktat untuk menunjukkan adanya peningkatan laktat otak di atas 3 mmol/L. Peningkatan asam laktat berhubungan dengan proses hiperglikolisis dibandingkan karena proses hipoksia. Peningkatan asam laktat akibat hiperglikolisis diduga karena proses metabolisme aerob digunakan sebagai energi pengganti pada jaringan otak yang rusak. Peningkatan asam laktat dan peningkatan perbandingan asam laktat dan piruvat menunjukkan suatu indikator yang berguna untuk menentukan jaringan otak yang hipoksia.

Modalitas diagnostik awal pilihan ketika diduga PSAS adalah *CT scan* kepala non kontras. Sensitivitas *CT scan* kepala dalam mendiagnosis PSAS sangat tinggi dan dapat dilihat setelah terdapat gejala, diperkirakan 98% dalam waktu 6 sampai 12 jam dari timbulnya gejala. Sensitivitas akan menurun sekitar 91% hingga 93% dalam 24 jam dan terus menurun dengan cepat, mencapai 50% dalam waktu 1 minggu. Skor *Fisher* adalah skor yang digunakan dalam menentukan vasospasme dan prognosis melalui *CT scan* dimana skor ini mengkuantifikasi jumlah darah di sisterna.



*Glasgow Outcome Scale* (GOS) di ciptakan untuk menilai *outcome* pada pasien dengan cedera kepala, tapi dengan berjalannya waktu, skor ini dapat digunakan untuk menilai *outcome* pada pasien stroke dengan tipe perdarahan tertentu seperti PSAS. Kegunaan dari GOS dinilai sangat sesuai dengan pasien perdarahan subarachnoid karena adanya hubungan antara GCS dengan skor WFNS, dimana skor WFNS menilai prognosis pasien dengan GCS.

## 1.2. Hipotesis

Penggabungan Skor *Hunt and Hess* dengan *CT scan* (Skor Fisher) dibandingkan dengan penggabungan skor WFNS dan Kadar Asam laktat dalam memprediksi prognosis pasien PSAS di IGD RSSA Malang adalah lebih baik.



## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang datanya diambil secara prospektif untuk menentukan prognosis pasien PSAS melalui pemeriksaan laboratorium laktat serum, *CT scan* (Skor *Fisher*), Skor *Hunt and Hess*, Skor *WFNS*, dan Skor *Glasgow Outcome Scale* (GOS)

#### 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

- Tempat : Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang.
- Waktu : Mei 2018 – Agustus 2018

#### 4.3. Populasi dan Sampel

##### 4.3.1. Populasi

Seluruh pasien yang datang dengan PSAS ke IGD RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

##### 4.3.2. Sampel

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian menurut Sastroasmoro & Ismael 1995 dalam buku “Dasar – dasar Metodologi Penelitian Klinis”



$$n = \frac{(Z_{\alpha})^2 \cdot P \cdot q}{d^2}$$

Dimana :  $n$  = besar sampel minimum

$Z_{\alpha}$  = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada  $\alpha$  tertentu

$P$  = harga proporsi di populasi

$D$  = kesalahan absolut yang dapat ditolerir

Perhitungan besar sampel:

$$N = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,07 \cdot (1-0,07)}{(0,09)^2}$$

$$= 30,87 = 32$$

Dimana :

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$$

$$P = 7\%$$

$$D = 9\%$$

#### 4.3.3. Teknik Pengambilan Sampel

Subyek diambil dengan teknik *consecutive*.

#### 4.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

##### 4.2.3. Kriteria inklusi

1. Pasien dengan PSAS berdasar hasil *CT scan* kepala
2. Pasien usia 40 – 70 tahun.



3. GCS >8 dan <8 tanpa pemasangan ICP monitor

#### 4.3.3. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan gagal ginjal.
2. Pasien dengan gangguan fungsi hati.
3. Pasien PSAS disertai kejang.
4. Pasien Trauma
5. Pasien dalam keadaan sepsis
6. Pasien tanpa penyakit keganasan
7. Pasien tanpa pemasangan ICP Monitor
8. Pasien sedang tidak dalam pengobatan yang mempengaruhi kadar asam laktat (contoh : Methylprednisolon dan Metformin)



#### 4.5. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Variabel	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Skor <i>Hunt and Hess</i>	Suatu sistem skoring yang digunakan untuk memprediksi tingkat mortalitas pasien dengan perdarahan subaraknoid. Terdiri dari skor 1 hingga 5 yang menilai Gejala klinis.	Borang skoring	1 = 70% SR 2 = 60% SR 3 = 50% SR 4 = 40% SR 5 = 10% SR	Nominal
2	Skor <i>WFNS</i>	Suatu sistem skoring yang digunakan untuk memprediksi tingkat mortalitas pasien dengan perdarahan subaraknoid. Terdiri dari skor 1 hingga 5 yang menilai GCS dan defisit motorik.	Borang skoring	1 = 70% SR 2 = 60% SR 3 = 50% SR 4 = 40% SR 5 = 10% SR	Nominal
3	Skor <i>Fisher</i>	Skoring yang digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien PSAS melalui media <i>CT scan</i> .	Borang skoring	Skor 1= Tidak ada endapan darah Skor 2= Endapan darah atau lapisan darah ( <i>interhemispheric, ambient, lateral sylvian sisterna</i> ), dengan ketebalan <1 mm Skor 3= gumpalan dan / atau lapisan darah dengan ketebalan >1 mm Skor 4=gumpalan darah intra-serebral atau intraventrikular dan atau tanpa perdarahan subarachnoid	Nominal
4	Plasma Laktat	Marker yang menggambarkan kondisi hipoperfusi dan hipoksia global dari jaringan. Pengukuran dilakukan dengan cara pengambilan sampel darah pasien pada saat kedatangan ke IGD.	COBAS C 501 dan COBAS 6000 → Reagen kit Lactate Gen 2	≥2 mmol/L= Buruk <2 mmol/L= Baik	Nominal



			→ Calori metric Assay	
5	Prognosis (Skor GOS)	Skoring yang digunakan untuk menilai keadaan pasien dengan perdarahan subaraknoid spontan (PSAS) saat meninggalkan IGD hingga hari ke-90 pasien dirawat di ruangan. skor <i>Glasgow Outcome Score</i> dibagi menjadi 5 kategori.	Borang skoring	skor 1 = meninggal skor 2 = <i>vegetative state</i> skor 3 = kecacatan berat dan bergantung pada bantuan orang lain, skor 4 = kecacatan ringan dapat melakukan tindakan sehari-hari skor 5 = pemulihan sempurna.
6	Penggabungan skor A	Skor <i>Hunt and Hess Fisher</i> digabungkan dengan skor <i>Hunt and Hess Fisher</i> untuk menilai prognosis pasien dengan lebih akurat.	Borang skoring	Skor <i>Hunt and Hess</i> 1-3 dan Skor <i>Fisher</i> 1-2 = 1 Dan Skor <i>Hunt and Hess</i> 4-5 dengan Skor <i>Fisher</i> 3-4 = 2
7	Penggabungan skor B	Skor <i>WFNS</i> digabungkan dengan Kadar Asam Laktat untuk menilai prognosis pasien dengan lebih akurat.	Borang skoring	Skor <i>WFNS</i> 1-3 dan Kadar Asam Laktat <2 = 1 Dan Skor <i>WFNS</i> 4-5 dengan Kadar Asam laktat ≥2 = 2
<b>Keterangan :</b>				
Untuk keperluan analisis statistik nilai GOS dibagi menjadi 2 kategori				
Kategori I = 1-3 = Buruk				
Kategori II = 4-5 = Baik				



#### 4.6. Variabel Penelitian

Variabel bebas (*independent*) pada penelitian ini adalah kadar plasma laktat, *CT scan* (Skor Fisher), *Skor Hunt and Hess* dan *Skor WFNS*. Variabel terikat (*dependent*) pada penelitian ini adalah prognosis pasien dengan PSAS saat keluar dari Instalasi Gawat Darurat hingga hari ke-90 di rawat di ruang rawat inap RSSA yang diukur dengan *Skor Glasgow Outcome Scale* (GOS).

#### 4.7. Pengumpulan Data

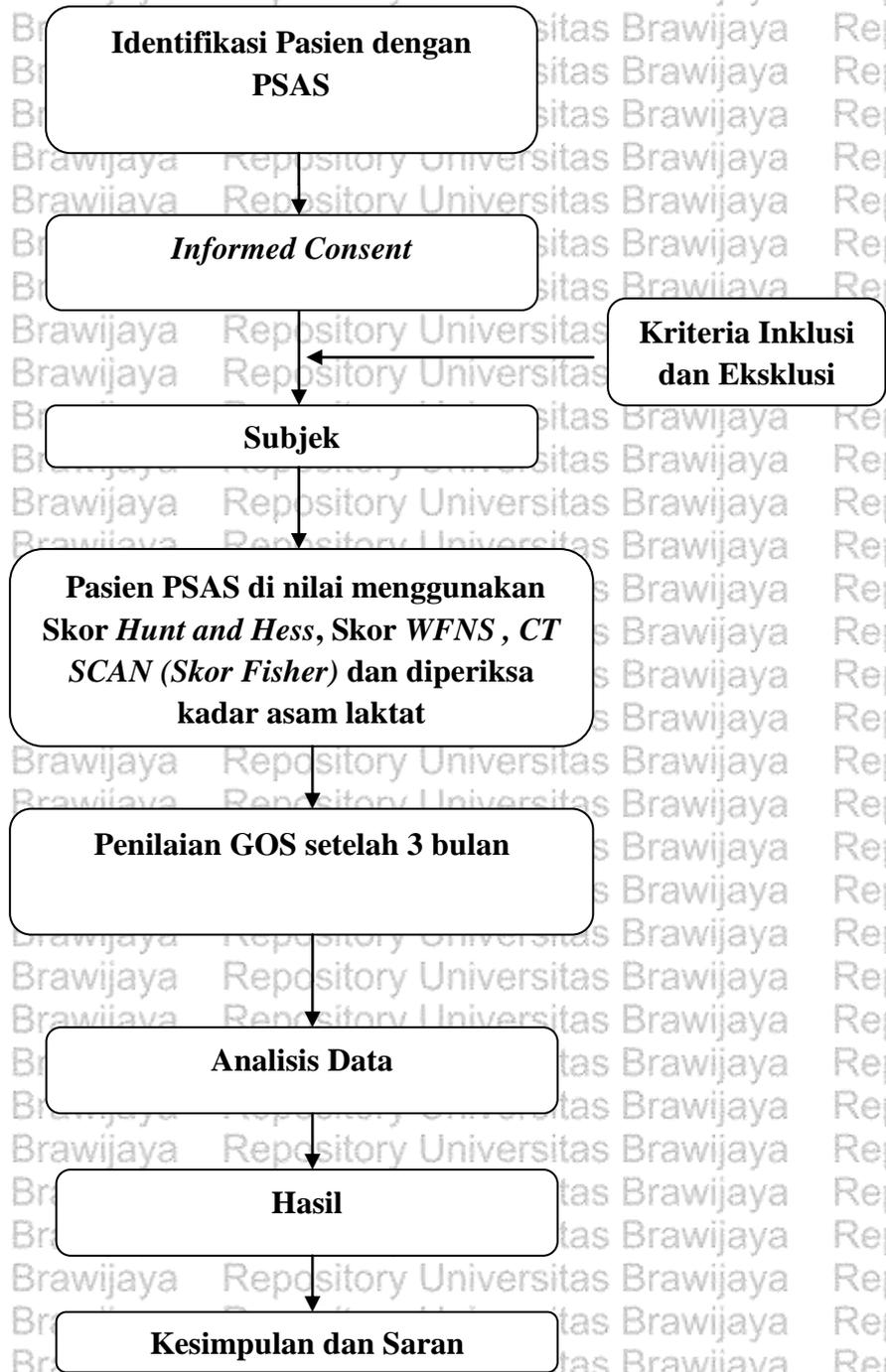
Data primer diambil dari pengamatan terhadap prognosis pasien PSAS yang dilihat dari kadar plasma laktat, *CT scan* (Skor Fisher), *Skor Hunt and Hess* dan *Skor WFNS* di IGD dan Skor GOS diambil selama 90 hari pada saat perawatan di ruangan rawat inap. Setiap data yang terkumpul dari IGD dan ruangan rawat inap yang turut serta dalam penelitian akan dikumpulkan keesokan harinya dan 90 hari oleh peneliti selama waktu penelitian.

#### 4.8. Analisis Data

Perbedaan masing – masing variabel independen dalam memprediksi prognosis pasien dengan PSAS diuji dengan uji *Chi-Square* dengan derajat kepercayaan 95%,  $\alpha = 0,05$ ; bermakna bila  $p < 0,05$ .

#### 4.9. Alur Penelitian

Semua pasien yang datang ke IGD Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang dengan diagnosa PSAS dan turut serta dalam penelitian.



Gambar 9. Alur penelitian



## BAB V

### HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

Berikut ini adalah hasil data penelitian terhadap pasien dengan PSAS yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan dan bertujuan untuk mengetahui penggabungan kadar asam laktat dengan Skor *WFNS* dan penggabungan Skor *Hunt and Hess* dengan Skor *Fisher* sebagai penentu prognosis pasien PSAS. Pengambilan data dilakukan selama 3 bulan pada periode bulan Mei 2018 – Juli 2018 di IGD RSUD dr. Saiful Anwar Malang (RSSA).

Setiap pasien PSAS tersebut dilakukan penilaian melalui Skor *Hunt and Hess*, Skor *WFNS*, Skor *Fisher*, Skor *Glasgow Outcome Score*(GOS) dan pengambilan sampel darah arteri untuk pemeriksaan asam laktat. *Informed consent* dan pernyataan persetujuan untuk diambil data sebagai penelitian dilakukan terhadap seluruh sampel penelitian dan keluarga pasien PSAS sesuai kaidah etik yang ada.

Total sampel sebanyak 32 pasien PSAS yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil sebagai sampel penelitian.

#### 5.1. Frekuensi Distribusi

Frekuensi Distribusi pada penelitian ini mencakup jenis kelamin, kadar asam laktat, penilaian skor *Hunt and Hess*, Skor *WFNS*, Skor *Fisher*, Skor GOS yang digambarkan pada tabel 5.1. Pada penelitian ini, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki – laki berjumlah 19 orang (59,4%) dan pasien perempuan berjumlah 13 orang (40,6%). Frekuensi Distribusi dari Skor *Hunt and Hess* yang tertinggi



berada pada derajat 4 berjumlah 18 orang (56,3%) , dan skor yang terendah yaitu derajat 3 berjumlah 1 orang (3,1%). Frekuensi Distribusi dari Skor WFNS yang tertinggi berada pada derajat 4 berjumlah 13 orang (40,6%), dan skor yang terendah yaitu derajat 3 skor WFNS berjumlah 2 orang (6,3%).

Tabel 7. Karakteristik Pasien PSAS

No.	Karakteristik	Jumlah	Persentase (%)
1.	JenisKelamin		
	Laki – laki	19	59,4
	Perempuan	13	40,6
2.	Kadar AsamLaktat		
	< 2 mmol/L	10	31,3
	≥ 2 mmol/L	22	68,8
3.	Skor <i>Hunt and Hess</i>		
	Derajat 1	3	9,4
	Derajat 2	5	15,6
	Derajat 3	1	3,1
	Derajat 4	18	56,3
	Derajat 5	5	15,6
4.	Skor WFNS		
	Derajat 1	5	15,6
	Derajat 2	3	9,4
	Derajat 3	2	6,3
	Derajat 4	13	40,6
	Derajat 5	9	28,1
5.	Skor <i>Fisher</i>		
	Derajat 1	2	6,3
	Derajat 2	7	21,9
	Derajat 3	10	31,3
	Derajat 4	13	40,6
6.	Skor GOS		
	Meninggal	9	28,1
	Vegetative State	3	9,4
	Kecacatan Berat	4	12,5
	Kecacatan Ringan	7	21,9
	Pemulihan Sempurna	9	28,1



Frekuensi Distribusi dari Skor *Fisher* yang tertinggi berada pada derajat 4

berjumlah 13 orang (40,6%), dan skor *Fisher* yang terendah yaitu derajat 1 skor *Fisher* berjumlah 2 orang (6,3%). Untuk kadar asam laktat, pasien PSAS yang kadar asam laktatnya lebih besar sama dengan 2 berjumlah 68,8%, dan kadar asam laktat kurang dari 2 berjumlah 31,3%.

**5.2. Frekuensi Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan GOS**

Frekuensi Distribusi dari Skor GOS dibagi menjadi dua yakni, kategori baik dan buruk, dimana kategori baik (GOS derajat 4-5) dan kategori buruk (GOS derajat 1-3). Pada penelitian ini, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki – laki dengan kategori GOS buruk berjumlah 11 orang (39,3%) dan pasien perempuan dengan kategori GOS buruk berjumlah 5 orang (15,6%). Sedangkan jumlah jenis kelamin baik laki-laki dan perempuan dengan kategori GOS baik masing – masing sebanyak 8 orang (25%).

**Tabel 8. Hubungan antara Jenis kelamin dengan GOS**

Jenis Kelamin	GOS		p
	Buruk (1-3)	Baik (4-5)	
Perempuan	N 5, % 15,6	N 8, % 25	0,280
Laki-laki	N 11, % 34,3	N 8, % 25	

**5.3. Penggabungan Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* dengan Skor GOS**

Untuk data nominal dengan nominal maka digunakan uji *Chi Square*. Dalam hal ini Skor *Hunt and Hess* dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok Baik dan kelompok Buruk. Pembagian kelompok ini masih merupakan suatu kontroversi karena pada Skor *Hunt and Hess* derajat 3 mempunyai tingkat



kelangsungan hidup sebesar 50%. Ada penelitian yang mengelompokkan Skor

*Hunt and Hess* menjadi kelompok yang mempunyai *outcome* yang bagus dan

yang buruk. Kelompok A dibagi menjadi dua kelompok yaitu Skor *Hunt and Hess*

dengan derajat 1 sampai 3 (“*good grade*”), kelompok 2 merupakan Skor *Hunt and*

*Hess* dengan derajat 4 sampai 5 (“*poor grade*”). (Aggarwal *et al.*, 2017; De

Marchis *et al.*, 2014)

**Tabel 9. Hubungan antara Skor *Hunt and Hess* dengan GOS**

Skor <i>Hunt and Hess</i>	GOS				p	r
	Buruk (1-3)		Baik (4-5)			
	N	%	N	%		
Derajat I	0	0	3	9,4%	0,000	0,626
Derajat II	0	0	5	15,6%		
Derajat III	0	0	1	3,1%		
Derajat IV	11	34,4%	7	21,9%		
Derajat V	5	15,6%	0	0%		

**Tabel 10. Hubungan antara Skor *Fisher* dengan GOS**

Skor <i>Fisher</i>	GOS				P	r
	Buruk (1-3)		Baik (4-5)			
	N	%	N	%		
Derajat I	0	0	2	6,2	0,000	0,626
Derajat II	0	0	7	21,9		
Derajat III	7	21,9	3	9,4		
Derajat IV	9	28,1	4	12,5		

**Tabel 11. Hubungan Gabungan Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* terhadap Skor GOS**

Gabungan Skor <i>Hunt and Hess</i> dan Skor <i>Fisher</i>	GOS			Total	p	r
	Buruk (1-3)	Baik (4-5)				
Buruk ( <i>Hunt and Hess</i> 4-5, <i>Fisher</i> 3-4)	16	7	23	0,000	0,626	
Baik ( <i>Hunt and Hess</i> 1-3, <i>Fisher</i> 1-2)	0	9	9			
Total	16	16	32			



Dari table 9 di atas untuk data Skor *Hunt and Hess* dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 4 berjumlah 11 orang (34,4%), diikuti oleh derajat 5 berjumlah 5 orang (15,6%). Untuk data Skor *Hunt and Hess* dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 4 dimana berjumlah 7 (56,2%), dan yang paling sedikit pada derajat 3 berjumlah 1 (3,1%).

Dari tabel 10 di atas untuk data Skor *Fisher* dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 4 berjumlah 9 orang (28,1%), diikuti oleh derajat 3 berjumlah 7 orang (21,9%). Untuk data Skor *Fisher* dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 2 berjumlah 7 orang (21,9%), dan yang paling sedikit pada derajat 1 berjumlah 2 orang (6,2%).

Dari tabel 11 di atas untuk data nominal dengan nominal maka dianalisis menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p=0,000$  dan  $r= 0.626$ , menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara gabungan Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* dengan prognosis pasien PSAS (GOS), dengan kuat hubungan yang tergolong kuat dimana  $r= 0,626$  ( $r > 0,5$ ) sehingga Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* baik digabung maupun tidak digabung mempunyai kuat hubungan untuk menilai prognosis pada pasien PSAS



#### 5.4. Penggabungan antara Kadar Asam Laktat dan Skor WFNS dengan Skor GOS

**Tabel 12. Hubungan antara Skor WFNS dengan GOS**

Skor WFNS	GOS				P	r
	Buruk (1-3)		Baik (4-5)			
	N	%	N	%		
Derajat I	0	0	5	15,6	0,000	0,674
Derajat II	0	0	3	9,4		
Derajat III	0	0	2	6,2		
Derajat IV	7	21,9	6	18,8		
Derajat V	9	28,1	0	0		

**Tabel 13. Hubungan antara Kadar Asam Laktat dengan GOS**

Kadar Asam Laktat	GOS				P	R
	Buruk (1-3)		Baik (4-5)			
	N	%	N	%		
<2mmol/L	0	0	10	31,2	0,000	0,674
≥2mmol/L	16	50%	6	68,8		

**Tabel 14. Hubungan gabungan antara Kadar Asam Laktat Dengan Skor WFNS dengan Skor GOS**

Gabungan Skor WFNS dengan Kadar Asam Laktat	GOS		Total	P	R
	Buruk (1-3)	Baik (4-5)			
Buruk (WFNS 4-5, As. Laktat ≥2mmol/L)	16	6	22	0,000	0,674
Baik (WFNS 1-3, As. Laktat <2mmol/L)	0	10	10		
Total	16	16	32		

Dari table 12 di atas untuk data Skor WFNS dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 5 berjumlah 9 orang (28,1%), diikuti oleh derajat 4 berjumlah 7 orang (21,9%). Untuk data Skor WFNS dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 4 berjumlah 6 orang (18,8%), dan yang paling sedikit pada derajat 5 berjumlah 0 orang (0%).



Dari tabel 13 di atas untuk data kadar asam laktat dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan kadar asam laktat  $< 2 \text{ mmol/L}$  berjumlah 0 orang (0%), dan untuk skor GOS kategori baik yaitu skor GOS derajat 4-5 berjumlah 10 orang (31,2%). Untuk kadar asam laktat  $\geq 2 \text{ mmol/L}$  dibandingkan dengan Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5 berjumlah 16 orang (50%) dan untuk skor GOS kategori baik yaitu skor GOS derajat 4-5 berjumlah 6 orang (68,8%)

Dari table 14 di atas untuk data nominal dengan nominal maka dianalisis menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p=0.000$  dan  $r= 0.674$ , menunjukkan kuat hubungan antara gabungan Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat dengan prognosis pasien PSAS (GOS). Sehingga dianggap Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat baik digabung maupun tidak digabung mempunyai kuat hubungan untuk menilai prognosis pada pasien PSAS.

Dari analisis di atas semua skor dapat dipakai untuk menentukan tingkat mortalitas, namun dari variabel di atas hanya berbeda tingkat kekuatan hubungan saja. Tingkat kekuatan hubungan dimana  $r = > 0,6-0,8$  dikatakan kuat, dan  $r = > 0,8$  dikatakan sangat kuat. Pada variabel dalam penelitian ini semua nya mempunyai  $r = > 0,6$  dimana dikatakan hubungan kuat untuk menilai prognosis.



**Tabel 15. Ringkasan Hubungan Variabel *Independent* dan *Dependent* berdasarkan p dan r**

No	Variabel	p	r	Keterangan
1.	Skor <i>Hunt and Hess</i> dan Skor GOS	0.000	0.626	Kuat
2.	Skor <i>Fisher</i> dan Skor GOS	0.000	0.626	Kuat
3.	Skor WFNS dan Skor GOS	0.000	0.674	Kuat
4.	Kadar Asam Laktat dan Skor GOS	0.000	0.674	Kuat
5.	Gab <i>HuntHess</i> dan <i>Fisher</i> * GOS2	0.000	0.626	Kuat
6.	Gab.WFNS dan asam laktat* GOS2	0.000	0.674	Kuat

Sehingga dari analisis di atas yang dapat dipakai untuk prediksi tingkat mortalitas berdasarkan Skor GOS adalah Skor *Fisher*, Skor WFNS, Kadar Asam Laktat dan gabungan dari Skor WFNS dan Asam laktat serta gabungan dari Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* karena mempunyai nilai yang sama baik p maupun r.

Skor WFNS, Kadar Asam Laktat dan Gabungan dari Skor WFNS dan Asam Laktat mempunyai kuat hubungan 0.674 (kuat) dibandingkan dengan skor *Hunt and Hess*, Skor *Fisher* maupun gabungan dari Skor *Hunt and Hess* dan Skor *Fisher* yang hanya mempunyai kuat hubungan 0,626(kuat), dikarenakan skor WFNS dan Skor *Hunt and Hess* memiliki kekuatan yang sama kuat dan segi pembiayaan yang lebih terjangkau dibandingkan dengan pemeriksaan kadar asam laktat dan CT-scan, sehingga disarankan pada petugas medis untuk dapat memilih skor WFNS atau skor *Hunt and Hess* untuk prediksi mortalitas pada pasien PSAS





## BAB VI

### PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di IGD RSUD dr. Saiful Anwar – Malang, total diambil 32 pasien sebagai sampel. Dari 32 pasien sampel tersebut didapatkan pasien yang datang dengan PSAS hampir berimbang antara jenis kelamin laki – laki dan jenis kelamin perempuan. Pasien berjenis kelamin perempuan lebih sedikit dengan persentase 40,6% ,dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin laki-laki dengan persentase 59,4%, hal ini berhubungan dengan hormon seks steroid yang berpengaruh pada respon inflamasi tubuh sesuai dengan penelitian tahun 2015 yang dilakukan oleh Turan *et al.*,(2016). Peningkatan risiko terjadinya PSAS meningkat pada perempuan, yang mungkin disebabkan karena berkurangnya hormon esterogen dan masa menopause. (Turan *et al.*,2016).

Menurut penelitian sebelumnya terdapat 3 kategori kadar asam laktat, kadar asam laktat rendah ( $< 2\text{mmol/L}$ ), kadar asam laktat menengah ( $2 - 4\text{mmol/L}$ ), dan kadar asam laktat tinggi ( $> 4\text{mmol/L}$ ) dan semuanya berhubungan dengan tingkat mortalitas pasien. Dari 32 sampel pasien PSAS terdapat 22 orang (68,8%) terjadi peningkatan kadar asam laktat  $\geq 2\text{ mmol/L}$  (Mikkelsen *et al.*, 2009).

Metabolisme asam laktat setelah terjadi PSAS tidak banyak diuraikan dalam berbagai literatur. Batas atas untuk asam laktat untuk menunjukkan adanya peningkatan laktat otak di atas  $4\text{ mmol/L}$ . Peningkatan asam laktat berhubungan



dengan proses hiperglikolisis dibandingkan karena proses hipoksia. Peningkatan asam laktat akibat hiperglikolisis diduga karena proses metabolisme aerob digunakan sebagai energi pengganti pada jaringan otak yang rusak (Oddo *et al.*, 2012; Timofeev *et al.*, 2011).

Berdasarkan kelompok *Skor Hunt and Hess*, pasien PSAS dengan *Skor Hunt and Hess* derajat 1 (9,4%), *Skor Hunt and Hess* derajat 2 (15,6%), *Skor Hunt and Hess* derajat 3 (3,1%), *Skor Hunt and Hess* derajat 4 (56,3%), *Skor Hunt and Hess* derajat 5 (15,6%). Tingkat mortalitas pasien PSAS secara tradisional dinilai dengan menggunakan *Skor Hunt and Hess* pada saat kedatangan awal pasien. *Skor Hunt and Hess* bergantung pada pengamatan klinis. Skala ini digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari penyakit sehingga dapat membantu mengelompokkan untuk mengambil keputusan klinis dan epidemiologi. Semakin tinggi derajat pada *Skor Hunt and Hess* merupakan indikasi perburukan klinis. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana *Skor Hunt and Hess* dari derajat 4 hingga 5 menunjukkan banyak pasien PSAS yang tidak bertahan hidup. Namun dalam penelitian ini ditemukan adanya pasien PSAS derajat 4 yang dapat bertahan hidup dengan tingkat kelangsungan hidup yang dinilai dengan skor GOS sebesar 7 orang (56,2%), hal ini disebabkan kemungkinan oleh penatalaksanaan yang cepat dan tepat sehingga memperbaiki tingkat kelangsungan hidup (Aggarwal *et al.*, 2017; Aisiku *et al.*, 2015; Oshiro *et al.*, 1997).

Berdasarkan kelompok *Skor WFNS*, pasien PSAS dengan *Skor WFNS* derajat 1 (15,6%), *Skor WFNS* derajat 2 (9,4%), *Skor WFNS* derajat 3 (6,3%), *Skor WFNS* derajat 4 (40,6%), *Skor WFNS* derajat 5 (28,1%). *Skor WFNS* adalah



skor yang dikembangkan tahun 1988 berdasarkan konsensus oleh para dokter bedah saraf di seluruh dunia. Di Skor WFNS, komponen utama yang digunakan adalah *Glasgow Coma Score* (GCS), Skor ini digunakan untuk mengukur tingkat keparahan penyakit dan prognosis pada saat pasien datang ke rumah sakit.

Penelitian oleh Behrouz et.al menyatakan bahwa Skor WFNS menunjukkan kemampuan yang lebih baik untuk menilai prognosis dari PSAS dibandingkan dengan skor *Hunt and Hess*. Skor Hunt and Hess dengan Skor WFNS diambil pada saat kedatangan pasien ke rumah sakit. Semakin tinggi derajat pada Skor WFNS merupakan indikasi perburukan klinis, yaitu meningkatnya mortalitas (Aisiku et al, 2015; Behrouz et al, 2014).

Selain kedua skor yang telah disebutkan di atas, terdapat skor lain yang menilai prognosis PSAS dengan penilaian radiologi yaitu Skor Fisher. Skor yang dikembangkan untuk menilai PSAS berdasarkan jumlah dan distribusi darah di otak yang dilihat pada gambaran CT-Scan dan skor ini berguna untuk memprediksikan kemungkinan terjadinya vasospasme pembuluh darah otak yang akan mempengaruhi prognosis. Berdasarkan kelompok Skor *Fisher*, pasien PSAS dengan Skor *Fisher* derajat 1 (9,4%), Skor *Fisher* derajat 2 (15,6%), Skor *Fisher* derajat 3 (3,1%), Skor *Fisher* derajat 4 (56,3%) (Fisher et al, 1980).

Untuk Skor WFNS dan Skor Hunt and Hess berdasarkan penelitian oleh Aggarwal et al, dibagi menjadi kategori baik (*good grade*) dan kategori buruk (*poor grade*), dimana sedikit berbeda untuk kedua skor tersebut. Nilai *cut-off* untuk Skor Hunt and Hess Kategori baik yaitu derajat 1-3 dan kategori buruk yaitu derajat 4-5 sedangkan untuk Skor WFNS kategori baik yaitu derajat 1-2 dan



kategori buruk yaitu derajat 3-5, dikarenakan pasien dengan kesadaran yang masih baik dan gangguan neurologis sedang dikategorikan sebagai skor WFNS derajat 3 namun pada skor Hunt and Hess menjadi derajat 4 atau 5 tergantung dari penyakit sistemik lainnya (Aggarwal *et al.*, 2017).

Skor yang digunakan untuk menilai prognosis adalah skor *Glasgow Outcome Score* (GOS) dimana skor ini telah digunakan pada beberapa penelitian dan telah divalidasi untuk *interobserver reliability* dan korelasi yang tinggi dengan hasil *neuropsychological*. Skor GOS juga telah direkomendasikan oleh *World Federation of Neurosurgical Societies* sebagai pilihan utama untuk menilai prognosis yang diakibatkan oleh PSAS (St. Julien *et al.*, 2008).

### 6.1. Hubungan antara Skor Hunt and Hess dengan Prognosis Pasien PSAS

Data *Skor Hunt and Hess* merupakan data nominal dan prognosis merupakan data nominal untuk melihat hubungan dilakukan uji *Chi – Square*.

Untuk data *Skor Hunt and Hess* dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok dengan kategori baik dan kelompok dengan kategori buruk. Kategori Baik dibagi menjadi *Skor Hunt and Hess* derajat 1 sampai 3 (“*good grade*”), Kategori Buruk dibagi menjadi *Skor Hunt and Hess* derajat 4 sampai 5 (“*poor grade*”) (De Marchis *et al.*, 2014, Güresir *et.al* (2014). Pembagian ini dikarenakan pada derajat 3 *Skor Hunt and Hess* pasien PSAS mempunyai tingkat kelangsungan hidup sebesar 50% dan pada penelitian sebelumnya pasien PSAS dengan *Skor Hunt and Hess* derajat 3 mempunyai status neurologis yang buruk (Bracard *et al.*, 2002)

Dari hasil analisis hubungan Skor Hunt and Hess dengan prognosis pasien PSAS menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang



menunjukkan hubungan yang bermakna antara Skor Hunt and Hess dengan prognosis. Pada penelitian ini didapatkan Skor Hunt and Hess dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada skor Hunt and Hess derajat 4 dimana berjumlah 11 orang (34,4%), diikuti oleh skor WFNS derajat 5 dimana berjumlah 5 orang (15,6%). Untuk data Skor Hunt and Hess dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada Skor WFNS derajat 4 dimana berjumlah 7 orang (56,2%), dan yang paling sedikit pada skor WFNS derajat 5 dimana berjumlah 0 orang (0%).

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa skor *Hunt and Hess* derajat 1-3 mempunyai hasil prognosis PSAS yang berada pada skor GOS kategori baik dan tidak ada yang masuk dalam kategori buruk. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Aggarwal et.al dengan Oshiro et.al, menunjukkan bahwa Skor Hunt and Hess derajat 1-3 dan menunjukkan prognosis yang baik dibandingkan dengan Skor Hunt and Hess derajat 4-5. Sedangkan, skor WFNS maupun skor Hunt and Hess derajat 4-5 menunjukkan tingkat spesifisitas sebesar 95% dalam memprediksi prognosis, terutama prognosis buruk (Aggarwal., *et al* 2017; Oshiro., *et al* 1997).

Penilaian pasien PSAS dengan menggunakan *Skor Hunt and Hess* merupakan skor yang sering digunakan dalam menentukan tingkat prognosis pasien PSAS. *Skor Hunt and Hess* dilakukan pada saat kedatangan awal pasien, berdasarkan gambaran klinis pasien. Semakin tinggi nilai *Skor Hunt and Hess*,



mortalitas PSAS akan semakin tinggi. Semakin tinggi nilai *Skor Hunt and Hess* dan besarnya diameter aneurisma merupakan prediktor yang independen terjadinya akut hidrosefalus, perdarahan intraventrikular dan penggunaan *drain ventricular* (Bederson *et al.*, 2009). Skala ini mempunyai beberapa keterbatasan, seperti beberapa gambaran klinis teridentifikasi samar, dan tidak mempertimbangkan kondisi komorbiditas pasien (Aisiku *et al.*, 2015).

## 6.2 Hubungan antara Skor WFNS dengan Prognosis Pasien PSAS

Skor *The World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS) digunakan untuk menilai kondisi pasien pada saat datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) dan sebelum dilakukan intervensi medis. PSAS dibagi menjadi kategori baik dan kategori buruk, dimana kategori baik yaitu (Skor WFNS derajat 1-3) dan kategori buruk (Skor WFNS derajat 4-5) yang ditentukan pada saat kedatangan pasien di UGD (Rosen *et al.*, 2004; Teasdale *et al.*, 1988)

Dari hasil analisis hubungan Skor WFNS dengan prognosis pasien PSAS menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara Skor WFNS dengan prognosis. Pada penelitian ini didapatkan Skor WFNS dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada skor WFNS derajat 5 dimana berjumlah 9 orang (28,1%), diikuti oleh skor WFNS derajat 4 dimana berjumlah 7 orang (21,9%). Untuk data Skor WFNS dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada Skor WFNS derajat 4



dimana berjumlah 6 orang (18,8%), dan yang paling sedikit pada skor WFNS derajat 5 dimana berjumlah 0 orang (0%).

Pada Skor WFNS derajat 1 – 3 , hasil prognosis pada pasien berada pada skor GOS dengan kategori baik. Sedangkan pada skor WFNS derajat 4, hasil prognosis berada pada skor GOS kategori baik dan buruk. Tetapi skor GOS derajat 5 hanya mempunyai prognosis yang berada pada skor GOS kategori buruk.

Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa PSAS dengan Skor WFNS derajat 5 yang termasuk dalam *poor grade*, sangat akurat dalam memprediksikan prognosis yang buruk namun PSAS dengan skor WFNS derajat 4 dan 5 tidak selalu mempunyai prognosis yang buruk, terutama bila dilakukan tindakan intervensi terhadap aneurisma secara agresif, hasilnya sekitar duapertiga dari pasien dengan skor WFNS derajat 4 dan 5 mendapatkan pemulihan fungsional mandiri jangka panjang ( $mRS \leq 2$ ) (Aggarwal *et al.*, 2017; Pegoli *et al.*, 2015; Schwartz *et al.*, 2016; Fung., *et al.* 2016).

Pada penelitian ini didapatkan derajat Skor WFNS yang semakin tinggi, tingkat mortalitas juga tinggi. Pada penelitian ini semua pasien PSAS dengan Skor WFNS derajat 4 mempunyai prognosis yang buruk dan baik. Pasien PSAS dengan Skor WFNS derajat 4 yang mempunyai Skor GOS kategori baik berjumlah enam orang dan skor GOS kategori buruk berjumlah tujuh orang. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pegoli,*et.al.* (2015)

Skor WFNS derajat 4 yang diprediksikan mempunyai prognosis buruk namun bila dilakukan penatalaksanaan yang cepat dan tepat skor WFNS derajat 4 mempunyai prognosis yang baik. Sedangkan Pasien PSAS dengan Skor WFNS derajat 5



hanya mempunyai Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3 berjumlah sembilan orang. (Pegoli *et al*, 2015; Aggarwal *et al*, 2017).

### 6.3. Hubungan Kadar Asam Laktat dengan Prognosis Pasien PSAS

Dari hasil analisis hubungan kadar asam laktat dengan prognosis dengan menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar asam laktat dengan prognosis. Pada penelitian ini didapatkan dua puluh dua orang (68,8%) pasien PSAS mengalami peningkatan asam laktat melebihi nilai normal. Dari hubungan kadar asam laktat  $\geq 2$ mmol/L berjumlah dua puluh dua orang dengan Skor GOS kategori buruk yaitu kategori 1-3 didapatkan enam belas pasien yang hidup dengan meninggal, *vegetative state* dan kecacatan berat, seperti kelumpuhan, hilang daya ingat dan untuk kegiatan sehari-hari membutuhkan bantuan penuh dari orang lain. Dengan skor GOS kategori baik didapatkan enam pasien PSAS yang hidup dengan kecacatan ringan seperti perubahan kepribadian, gangguan memori, atau *hemiparesis* mempunyai kadar asam laktat yang lebih dari nilai normal. Pasien PSAS yang tidak mengalami peningkatan kadar asam laktat berjumlah sepuluh orang, yang termasuk dalam Skor GOS kategori buruk nol orang. Sedangkan yang termasuk dalam Skor GOS kategori baik berjumlah sepuluh orang yaitu pasien PSAS yang hidup dengan kecacatan ringan seperti perubahan kepribadian, gangguan memori, atau *hemiparesis* dan sembuh sempurna.

Metabolism asam laktat setelah terjadinya PSAS tidak banyak diuraikan dalam berbagai literatur. Proses peningkatan asam laktat diduga karena proses hiperglikolisis dibandingkan karena proses hipoksia. Peningkatan asam laktat



akibat hiperglikolisis diduga karena proses metabolisme aerob digunakan sebagai energi pengganti pada jaringan otak yang rusak (Oddo *et al.*, 2012; Timofeev *et al.*, 2011).

Secara umum laktat diproduksi melalui proses anaerob, terutama dalam kondisi akut yang digunakan untuk kelangsungan hidup sel – sel saraf. Mikrodialisis serebral (*cerebral microdialysis / CMD*) digunakan untuk mengetahui perhitungan metabolisme otak terutama cairan ekstraserebral dan memberikan informasi tentang energi metabolisme baik melalui proses glikolisis aerob maupun anaerob. Peningkatan asam laktat ataupun ratio laktat/piruvat berhubungan dengan hasil terapi atau *outcome* pasien PSAS (Helbok *et al.*, 2010; Oddo *et al.*, 2012).

Oddo *et al.*, (2012), melakukan penelitian tentang peningkatan kadar asam laktat di otak. Mereka membandingkan peningkatan kadar asam laktat akibat proses hiperglikolisis dengan peningkatan laktat akibat proses hipoksia di otak.

Dari hasil penelitian tersebut 78% peningkatan kadar asam laktat di otak akibat proses hiperglikolisis, sedangkan 11% akibat hipoksia otak. Oddo *et al.*, (2012), menemukan bahwa tingkat ekstraseluler laktat di otak meningkat selama fase awal (1 hingga 5 hari setelah cedera). Setelah terjadi PSAS, peningkatan laktat di otak yang dominan terkait dengan hiperglikolisis di otak dari pada akibat hipoksia di otak, hal ini menunjukkan endogen aerob mengeluarkan laktat dan mendukung gagasan bahwa laktat dapat digunakan sebagai substrat pengganti glukosa pada otak manusia yang mengalami cedera.



Peningkatan kadar asam laktat di otak mungkin bukan menjadi penanda yang tidak menguntungkan pada pasien PSAS. Peningkatan pola kadar asam laktat di otak akibat proses hiperglikolisis dikaitkan dengan hasil yang baik pada pasien PSAS, sedangkan peningkatan kadar asam laktat akibat proses hipoksia di otak dikaitkan dengan perburukan atau hasil yang buruk pada pasien PSAS. Sumber peningkatan kadar asam laktat di otak akibat 2 hal, yaitu: 1. Peningkatan glikolisis laktat sekunder untuk metabolisme aerob, sesuai dengan kebutuhan energi dan kelangsungan hidup neuron; 2. Peningkatan metabolisme laktat akibat hipoksia sekunder anaerob, yang dihasilkan dari kegagalan energi sel dan hilangnya neuron. Perbedaan pola metabolisme asam laktat dikaitkan dengan hasil pasien yang berbeda (Oddo *et al.*, 2012)

Krisis metabolik merupakan nilai yang mencerminkan pengukuran langsung serum glukosa otak, metabolismenya baik aerob maupun anaerob (laktat/piruvat), perbedaan antara pasokan dan permintaan energi otak. Penurunan pasokan energi dapat disebabkan karena berkurangnya aliran darah ke otak, yang menurunkan pasokan oksigen dan glukosa, mengakibatkan terjadinya pergeseran ke metabolisme anaerob dengan terjadinya peningkatan kadar asam laktat.

Apabila ketersediaan glukosa yang rendah dapat menyebabkan penurunan kadar piruvat dalam otak tanpa adanya peningkatan asam laktat (Helbok *et al.*, 2010).

Konsentrasi kadar asam laktat dan piruvat dan keseimbangan asam – basa cairan serebrospinal pada pasien dengan perdarahan subaraknoid dipelajari pada hewan coba yang menggunakan anjing. Perbandingan antara asam laktat dan piruvat (L/P ratio) meningkat secara progresif pada pasien perdarahan



subaraknoid dan mencapai maksimal setelah enam jam kejadian. Perubahan ini secara signifikan lebih besar pada hewan yang mengalami hematom intraserebral dibandingkan pada pasien dengan PSAS. Peningkatan perbandingan asam laktat dan piruvat di cairan serebrospinal pada pasien dengan perdarahan intrakranial disebabkan oleh dua faktor yang berbeda. Terdapatnya darah di ruang subaraknoid dan intraserebral hematom menyebabkan perubahan sekunder dalam metabolisme jaringan otak dengan kemungkinan terjadi penurunan aliran darah ke otak (Sugi, Fujishima & Omae 1975).

Peningkatan asam laktat dan peningkatan perbandingan asam laktat dan piruvat menunjukkan suatu indikator yang berguna untuk menentukan jaringan otak yang hipoksia. Mekanisme patofisiologi peningkatan asam laktat pada pasien perdarahan subaraknoid belum dapat dijelaskan. Pasien PSAS menunjukkan pola peningkatan asam laktat interstisiel akibat pengaturan glikolisis di otak. (Aisiku *et al.*, 2105; Sugi, Fujishima & Omae 1975).

Beberapa studi menunjukkan hasil yang buruk terkait dengan kadar asam laktat yang tinggi dan perbandingan asam laktat dan piruvat semakin tinggi pada pasien PSAS. Kadar asam laktat yang tinggi pada pasien PSAS merupakan suatu prediktor yang buruk terhadap pasien PSAS (Aisiku *et al.*, 2015).

*Base excess* dapat digunakan sebagai indikator penurunan pengantaran oksigen dan berfungsi sebagai indikator dari syok yang terkompensasi. Laktat dan *base excess* dapat dipercaya untuk memprediksi hasil akhir dari pasien dengan cedera kepala (Syafri *et al.*, 2016).



Repository Universitas Brawijaya

*Base excess* disebabkan oleh adanya hipoperfusi dan dysoxia, sehingga *Base Excess* akan meningkat terutama pada metabolisme anaerobik, dimana mempunyai batas normal antara -2 hingga 3 mEq/L (Hobbs *et al.*,2010).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa *base excess* yang didapat semuanya mempunyai batas lebih dari -3 mEq/L, sehingga dapat disimpulkan bahwa terjadi metabolisme anaerobik di otak pasien PSAS. Sehingga bila dilakukan resusitasi

yang baik, kita dapat menilai keberhasilan resusitasi dengan mengecek asam laktat ulang dan *base excess*, bila terdapat penurunan asam laktat dan *base excess* dapat kita simpulkan bahwa metabolisme di otak mengalami perbaikan.

Repository Universitas Brawijaya

Tabel 16. Hubungan *Base Excess* dengan Kadar Asam Laktat yang menunjukkan proses metabolik anaerob

No	Nama	Jenis Kelamin	GCS	Total GCS	Base
1	Asmaiyah	Perempuan	112	4	
2	Eko Surjanto	Laki-laki	325	10	
3	Iftiyah	Perempuan	111	3	
4	Johan	Laki-laki	112	4	
5	Kartini	Perempuan	114	6	
6	Rochma	Perempuan	345	12	
7	Sabar	Laki-laki	114	6	
8	Sarkoyo	Laki-laki	114	6	
9	Senam	Laki-laki	114	6	
10	Siti	Perempuan	456	15	
11	Siti Chotijah	Perempuan	234	9	
12	So Yuliana	Perempuan	314	8	
13	Sudono	Laki-laki	445	13	
14	Sudarti	Perempuan	111	3	
15	Sukat	Perempuan	356	14	
16	Sukiman	Laki-laki	215	8	
17	Suwarno	Laki-laki	314	8	
18	Ach. Sukaton	Laki-laki	456	15	
19	Budi Susatyo	Laki-laki	114	6	
20	Julie Lisawati	Perempuan	225	9	
21	Kasti	Perempuan	356	14	
22	M.Fadlan	Laki-laki	112	4	
23	Nur Chayati	Perempuan	456	15	
24	Ribut Peodjiono	Laki-laki	114	6	
25	Sudarsono	Laki-laki	456	15	
26	Suharno	Laki-laki	456	15	



#### 6.4. Hubungan antara Skor Fisher dengan Prognosis Pasien PSAS

Dari hasil analisis hubungan Skor Fisher dengan prognosis pasien PSAS menggunakan uji *Chi Square* didapatkan  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ) yang menunjukkan hubungan yang bermakna antara Skor Fisher dengan prognosis. Pada penelitian ini didapatkan Skor Fisher dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 4 dimana berjumlah 9 orang (28,1%), diikuti oleh derajat 3 dimana berjumlah 7 orang (21,9%). Untuk data Skor Fisher dibandingkan dengan Prognosis yaitu Skor GOS kategori baik yaitu Skor GOS derajat 4-5, ditemukan frekuensi terbanyak berada pada derajat 2 dimana tujuh orang (21,9%), dan yang paling sedikit pada derajat 1 dimana berjumlah dua orang (6,2%).

Pada Skor Fisher derajat 1 – 2, hasil prognosis pada pasien berada pada skor GOS dengan kategori baik. Sedangkan pada skor Fisher derajat 3-4, hasil prognosis berada pada skor GOS kategori baik dan buruk, dimana skor Fisher derajat 3 mempunyai Skor GOS kategori buruk berjumlah 7 orang (21,9%) dan Skor GOS kategori baik berjumlah 3 orang (9,4%). Skor Fisher derajat 4 mempunyai skor GOS kategori buruk berjumlah 9 orang (28,1%) dan skor GOS kategori baik berjumlah 4 orang (12,5%).

Pada penelitian *SAH International Trialists* (SAHIT), angka kematian sebesar 5% pada pasien dengan skor Fisher derajat 1 dan angka kematian sebesar 12,7% pada pasien dengan Skor Fisher derajat 4. Hasil prognosis yang baik terlihat di Skor Fisher Derajat 1 sebesar 89,8%, dimana sebaliknya hasil prognosis



yang baik di Skor Fisher derajat 4 hanya sebesar 62.6%. PSAS dengan Skor Fisher derajat 2 memiliki resiko sebesar 1,43 kali lipat dan Pasien dengan Skor Fisher derajat 4, memiliki resiko sebesar 2,76 kali lipat terjadinya kematian 2 bulan setelah kejadian dibandingkan dengan Skor Fisher derajat 1. Semakin tinggi derajat Skor Fisher berhubungan dengan semakin buruk status neurologis pasien PSAS dan semakin meningkatnya vasospasme otak, sehingga Angka kematian semakin tinggi dan semakin tinggi derajat skor Fisher, prognosis semakin buruk (Shukla *et al*, 2017).

Penelitian ini mendukung penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Donkelaar *et al* (2016). Pada penelitian ini ditemukan bahwa semakin tinggi derajat skor Fisher menunjukkan semakin buruknya prognosis, sesuai dengan penelitian oleh Donkelaar *et al*(2016) dimana mengatakan bahwa jumlah perdarahan pada *CT scan* awal pasien PSAS dapat digunakan sebagai prediktor tunggal untuk menentukan prognosis PSAS, hal ini dikarenakan meningkatnya kejadian *delayed cerebral ischemia*, dan rebleeding pada pasien dengan skor Fisher derajat 3 atau 4 (Donkelaar *et al*, 2016)

### **6.5. Hubungan Gabungan Antara Skor Hunt and Hess dengan Skor Fisher dalam Memprediksi Prognosis Pasien PSAS**

Skor Hunt and Hess dengan Skor Fisher memiliki hubungan yang signifikan terhadap prognosis pasien PSAS. Nilai p dari masing- masing variabel, dimana Skor Hunt and Hess mempunyai nilai  $p = 0,000$ ; sedangkan skor Fisher mempunyai nilai  $p=0,000$ . Kuat hubungan masing-masing variabel *independent* terhadap prognosis menunjukkan bahwa Skor Fisher dan Skor *Hunt and Hess*



mempunyai hubungan yang kuat dengan nilai kuat hubungan 0,626 (kuat).

Gabungan dari skor Fisher dan Skor *Hunt and Hess* memiliki kemampuan yang baik sebagai alat untuk memprediksi prognosis pasien PSAS dengan nilai  $p = 0,000$  dan kuat hubungan dengan prognosis kuat dengan nilai 0,626.

Semakin tinggi nilai Skor *Hunt and Hess*, mortalitas PSAS akan semakin tinggi. Semakin tinggi nilai Skor *Hunt and Hess* yang berdasarkan presentasi klinis merupakan prediktor yang independen terhadap prognosis (Behrouz *et al*, 2015).

Pada penelitian ini didapatkan derajat Skor *Hunt and Hess* yang semakin tinggi, tingkat mortalitas juga tinggi. Pada penelitian ini semua pasien PSAS dengan Skor *Hunt and Hess* derajat 4 mempunyai prognosis yang buruk dan baik.

Pasien PSAS dengan Skor *Hunt and Hess* derajat 4 yang mempunyai Skor GOS kategori baik berjumlah sebelas orang dan skor GOS kategori buruk berjumlah tujuh orang. Penelitian yang dilakukan oleh Bailes *et al*. melaporkan 77% *survival rate* dan 54.3% *good outcome rate*; Gumprecht *et al*. melaporkan 64% *good outcome* pada pasien Skor *Hunt and Hess* derajat 4 ; dan Le Roux *et al*. melaporkan 57% *survival rate* dengan rerata 38.3% *rate of good outcome* dengan manajemen medis awal yang tepat dan agresif pada pasien dengan Skor *Hunt and Hess* derajat 4 dan 5 dapat mempengaruhi tingkat harapan hidup dan prognosis yang lebih baik. (Chiang, V. L. S *et al*, 2000)

Gabungan Skor *Hunt and Hess* dengan Skor Fisher dibagi menjadi dua, yaitu kategori buruk dan kategori baik. Gabungan Skor *Hunt and Hess* dan Skor Fisher dengan kategori Buruk yaitu Skor *Hunt and Hess* derajat 4 sampai 5



dengan Skor Fisher 3-4. Sedangkan Gabungan Skor WFNS dan kadar asam laktat dengan kategori Baik yaitu Skor Hunt and Hess derajat 1 sampai 3 dengan Skor Fisher 1-2.

Pada penelitian ini ditemukan Gabungan Skor kategori buruk mempunyai nilai Skor GOS 23 orang dimana Skor GOS kategori buruk berjumlah 16 orang dan Skor GOS kategori baik berjumlah 7 orang. Sedangkan gabungan skor kategori baik mempunyai nilai skor GOS 9 orang dimana skor GOS kategori buruk berjumlah 0 orang dan skor GOS kategori baik berjumlah 9 orang. Dari gabungan Skor Hunt and Hess dan Skor Fisher ini diketahui memiliki kemampuan yang baik sebagai alat untuk memprediksi prognosis pasien PSAS dengan nilai  $p = 0,000$  dan kuat hubungan dengan prognosis kuat dengan nilai 0,626. Hal ini menunjukkan bahwa baik gabungan Skor Hunt and Hess dan Skor Fisher maupun gabungan Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat sebagai alat untuk memprediksi prognosis dapat dipilih diantara salah satu saja. Karena semua variabel di atas mempunyai kemampuan yang baik dalam memprediksi prognosis.

#### **6.6. Hubungan Gabungan Antara Kadar Asam Laktat dengan Skor WFNS dalam Memprediksi Prognosis Pasien PSAS**

Kadar asam laktat dan Skor WFNS memiliki hubungan yang sangat signifikan terhadap prognosis pasien PSAS. Nilai  $p$  dari masing – masing variabel, dimana Kadar asam laktat mempunyai nilai  $p = 0,000$ ; sedangkan Skor WFNS mempunyai nilai  $p = 0,000$ . Kuat hubungan masing – masing variabel *independent* terhadap prognosis menunjukkan bahwa asam laktat dan Skor WFNS mempunyai hubungan yang kuat dengan nilai kuat hubungan 0,674 (kuat).



Sedangkan gabungan dari kadar asam laktat dan Skor WFNS memiliki kemampuan yang baik sebagai alat untuk memprediksi prognosis pasien PSAS dengan nilai  $p = 0,000$  dan kuat hubungan dengan prognosis kuat dengan nilai  $0,674$ .

Adanya kaitan yang erat antara kadar asam laktat pasien PSAS dan tingginya mortalitas pasien PSAS, meskipun produksi kadar asam laktat juga dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk faktor endogenous yang tidak bisa diprediksi dan berbeda pada setiap individu. Kadar asam laktat yang melebihi batas normal memiliki tingkat mortalitas yang tinggi. Dari data didapatkan terdapat 32 pasien PSAS dengan 68,8% (22 orang) mengalami peningkatan kadar asam laktat. Pada penelitian ini didapatkan dua puluh dua orang (68,8%) pasien PSAS mengalami peningkatan asam laktat melebihi nilai normal. Dari Skor GOS kategori buruk yaitu kategori 1-3 didapatkan enam belas pasien yang hidup dengan meninggal, *vegetative state* dan kecacatan berat, seperti kelumpuhan, hilang daya ingat dan untuk kegiatan sehari-hari membutuhkan bantuan penuh dari orang lain. Enam pasien PSAS yang hidup dengan kecacatan ringan seperti perubahan kepribadian, gangguan memori, atau *hemiparesis* mempunyai kadar asam laktat yang lebih dari nilai normal.

Semakin tinggi nilai Skor WFNS, mortalitas PSAS akan semakin tinggi. Semakin tinggi nilai Skor WFNS yang berdasarkan presentasi klinis yang dinilai dengan *Glasgow Coma Scale* merupakan prediktor yang independen terhadap prognosis (Behrouz *et al*, 2015; Aisiku *et al*, 2015).



Pada penelitian ini semua pasien dengan Skor WFNS derajat 1 sampai 3 memiliki kadar asam laktat yang kurang dari dua dan mempunyai skor GOS kategori baik sesuai dengan penelitian sebelumnya, sehingga dilakukan penggabungan skor WFNS dengan kadar asam laktat untuk mengetahui prognosis yang diukur dengan skor GOS. Gabungan Skor WFNS dengan kadar asam laktat dibagi menjadi dua, yaitu kategori buruk dan kategori baik. Gabungan Skor WFNS dan kadar asam laktat dengan kategori Buruk yaitu Skor WFNS derajat 4 sampai 5 dengan kadar asam laktat  $\geq 2$ mmol/L. Sedangkan Gabungan Skor WFNS dan kadar asam laktat dengan kategori Baik yaitu Skor WFNS derajat 1 sampai 3 dengan kadar asam laktat  $< 2$ mmol/L.

Pada penelitian ini ditemukan Gabungan Skor kategori buruk mempunyai nilai Skor GOS 22 orang dimana Skor GOS kategori buruk berjumlah 16 orang dan Skor GOS kategori baik berjumlah 6 orang. Sedangkan gabungan skor kategori baik mempunyai nilai skor GOS 10 orang dimana skor GOS kategori buruk berjumlah 0 orang dan skor GOS kategori baik berjumlah 10 orang. Dari gabungan Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat ini diketahui memiliki kemampuan yang baik sebagai alat untuk memprediksi prognosis pasien PSAS dengan nilai  $p = 0,000$  dan kuat hubungan dengan prognosis kuat dengan nilai 0,674. Hal ini menunjukkan bahwa baik Skor WFNS, Kadar Asam Laktat maupun gabungan Skor WFNS dan Kadar Asam Laktat sebagai alat untuk memprediksi prognosis dapat dipilih diantara salah satu saja. Karena semua variabel di atas mempunyai kemampuan yang baik dalam memprediksi prognosis.



Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pegoli,*et al.* (2015) Skor WFNS derajat 4 yang diprediksikan mempunyai prognosis buruk setelah dilakukan penatalaksanaan yang cepat dan tepat mempunyai prognosis yang baik. Sedangkan Pasien PSAS dengan Skor WFNS derajat 5 hanya mempunyai Skor GOS kategori buruk yaitu Skor GOS derajat 1-3 berjumlah sembilan orang.(Pegoli *et al.*, 2015 ; Behrouz *et al.*, 2015; Aggarwal *et al.*, 2017).

Untuk pengetahuan kita, kadar asam laktat belum dilaporkan sebagai biomarker untuk menentukan prognosis pasien PSAS. Data menunjukkan terdapat hubungan antara laktat dengan tingkat prognosis pasien PSAS dan memberikan informasi yang berguna tentang keparahan penyakit pasien dan kematian. Nilai tinggi pada Skor WFNS merupakan indikasi perburukan klinis. Skala ini mempunyai beberapa keterbatasan, seperti beberapa gambaran klinis teridentifikasi samar, dan tidak mempertimbangkan kondisi komorbiditas pasien (Aisiku *et al.*, 2015; Pegoli *et al.*, 2015; Aggarwal *et al.*, 2017 )

Pada penelitian ini ditemukan bahwa semua skor yang diperiksa mempunyai kekuatan yang sama kuat dalam memprediksi tingkat mortalitas pasien PSAS, sehingga semua bisa dipakai sebagai prediktor tingkat mortalitas pasien PSAS. Walaupun semua skor berguna dalam memprediksi tingkat mortalitas namun *Gold Standard* penegakkan diagnosis masih memakai CT-Scan dan dari hasil CT-Scan dapat dilihat prediksi tingkat mortalitas dengan menggunakan Skor Fisher, yang pada penelitian ini mempunyai kekuatan yang sama kuat dengan skor lainnya. Sehingga untuk memprediksikan tingkat mortalitas tidak perlu memilih semua pilihan skor, petugas medis dapat memilih



baik skor WFNS atau skor *Hunt and Hess*, terutama yang bertugas di daerah perifer, seperti puskesmas atau rumah sakit tipe D dan C dimana *CT-scan* belum tersedia.

Bila tersedia pemeriksaan asam laktat, dapat dilakukan prediksi tingkat mortalitas dengan skor kemudian dilakukan pemeriksaan asam laktat, dimana keduanya dapat saling melengkapi untuk penentuan terapi lanjut dan untuk melihat keberhasilan resusitasi. Dimana asam laktat yang berasal dari metabolisme anaerobil dapat menjadi penentu keberhasilan resusitasi pada pasien PSAS dengan pemeriksaan kadar asam laktat paska resusitasi, sehingga apakah kadar asam laktat semakin turun atau meningkat paska resusitasi yang menunjukkan kondisi pasien paska resusitasi.

Dari penelitian ini ditemukan bahwa penggunaan skor mempunyai tingkat prediksi mortalitas yang sama kuatnya dengan memakai asam laktat dan *CT-scan*, namun *Gold Standard* untuk penegakkan diagnose SAH adalah *CT-scan*, perlu kita ketahui kedua pemeriksaan penunjang ini membutuhkan biaya yang cukup besar, sehingga bila dikaitkan dari segi pembiayaan, pemakaian skor *Hunt and Hess* atau skor WFNS dapat dijadikan pilihan.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

Dari analisa data dan pembahasan hubungan gabungan kadar asam laktat dengan Skor WFNS dan hubungan gabungan Skor Hunt and Hess dengan Skor Fisher dalam memprediksi prognosis pasien PSAS ada beberapa kesimpulan yang dapat dikemukakan sebagai temuan – temuan yang menambah pengetahuan tentang prediksi prognosis pasien PSAS.

Simpulan – simpulan tersebut antara lain adalah sebagai berikut.

1. Kadar asam laktat mempunyai hubungan yang bermakna terhadap prognosis pasien PSAS, sehingga dapat dipergunakan sebagai pemeriksaan tambahan di samping Skor *Hunt and Hess* dan Skor WFNS dalam menentukan atau memprediksi prognosis pasien PSAS. Sedangkan modalitas CT-Scan yang dinilai menggunakan Skor Fisher, tetap digunakan sebagai *Gold Standard* untuk diagnostik PSAS.
2. Hubungan gabungan antara asam laktat dengan Skor WFNS dan Skor *Hunt and Hess* dengan Skor Fisher mempunyai hubungan yang sangat kuat terhadap prognosis sehingga keempat modalitas ini dapat dipakai oleh petugas medis sesuai dengan kebutuhan dan peralatan yang ada di rumah sakit.



3. Pasien PSAS dengan Skor *Hunt and Hess* dan Skor WFNS derajat 4 pada penelitian sebelumnya dikatakan tidak mempunyai harapan hidup, tapi pada penelitian ini mempunyai angka harapan hidup yang cukup baik bila dilakukan terapi sejak awal baik operatif maupun non operatif.

### 7.2. Saran

Ketika dihadapkan dengan pasien PSAS yang datang ke rumah sakit, banyak faktor – faktor yang mempengaruhi prognosis pasien PSAS. Banyak skor klinis yang digunakan dalam memprediksi prognosis pasien PSAS, dan skor yang sering digunakan adalah Skor *Hunt and Hess*. Pada penelitian ini, skor yang dipakai selain Skor *Hunt and Hess*, yaitu skor WFNS yang menilai berdasarkan GCS dan defisit motorik. Skor klinis hanya bergantung pada pengamatan klinis dan mempunyai beberapa keterbatasan, seperti gambaran klinis yang teridentifikasi samar dan tidak mempertimbangkan kondisi komorbiditas pasien.

Sehingga pada penelitian ini dilakukan beberapa modalitas pemeriksaan yaitu dengan pengukuran kadar asam laktat dan CT-scan yang dinilai dengan Skor Fisher. Pemeriksaan dengan CT-Scan selama ini selalu dilakukan pada pasien PSAS, namun skor Fisher tidak masuk dalam pemeriksaan rutin pasien PSAS.

Peningkatan kadar asam laktat memiliki peranan dalam memprediksi prognosis pasien PSAS, namun kadar asam laktat tidak masuk dalam pemeriksaan rutin pasien PSAS karena pemeriksaan ini termasuk yang cukup baru di kalangan para praktisi di rumah sakit. Sejumlah saran atau rekomendasi yang dapat diketengahkan antara lain adalah:



1. Menggunakan Skor WFNS dan Skor *Hunt and Hess* untuk memprediksi prognosis pasien PSAS terutama di Puskesmas dan Rumah sakit tipe D,C dan B, dimana masih terdapat keterbatasan peralatan penunjang.

2. Perlunya dilakukan pemeriksaan tambahan berupa kadar asam laktat untuk membantu penilaian prognosis pasien PSAS. Dibandingkan dengan CT-scan, harga pemeriksaan kadar asam laktat lebih terjangkau dan tidak sulit dilakukan.

3. Penilaian GCS sebelum dan sesudah resusitasi di IGD dapat berbeda, sehingga dapat dilakukan penelitian lanjutan yang membandingkan antara GCS sebelum dan sesudah resusitasi.

4. Perlu dilakukan tindakan terapi yang cepat dan tepat baik berupa pemberian obat-obatan, mengontrol tekanan darah tinggi dan terutama tindakan intervensi bedah terhadap pasien PSAS untuk mengurangi tingkat mortalitas dan morbiditas pasien PSAS

### 7.3. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan berupa :

1. Asam laktat dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor metabolik yang terjadi pada pasien, contoh : sepsis, sehingga dapat menyebabkan hasil asam laktat tidak mencerminkan gambaran kadar asam laktat pada PSAS.



2. Penilaian GCS sebelum dan sesudah resusitasi di IGD dapat berbeda dan penilaian GCS juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor apabila dilakukan oleh petugas kesehatan yang berbeda.



## DAFTAR PUSTAKA

Aisiku I.P., Chen P.R., Truong H., Monsivais D.R. & Edlow J., 2015. Admission serum lactate predicts mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *The American journal of emergency medicine*, 34(4): pp. 708-712.

Aggarwal, A., Dhandapani, S., Praneeth, K., Sodhi, H. B. S., Pal, S. S., Gaudihalli, S., ... Mathuriya, S. N. (2018). Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical Review*, 41(1), 241-247

Anderson, C, Mhurchu, CN, Scott, D, Bennett, D, Jamrozik, K, Hankey, G & Group, ACROSHS 2003, 'Triggers of subarachnoid hemorrhage role of physical exertion, smoking, and alcohol in the australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (across)', *Stroke*, vol. 34, no. 7, pp. 1771-6

Backer, DD 2009, 'Lactic Acidosis', *Applied Physiology In Intensive Care Medicine*, pp. 89-92.

Bederson, JB, Connolly, ES, Batjer, HH, Dacey, RG, Dion, JE, Diringer, MN, Duldner, JE, Harbaugh, RE, Patel, AB & Rosenwasser, RH 2009, 'Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage', *Stroke*, vol. 40, no. 3, pp. 994-1025.

Behrouz, R., & Zakaria, A. (2015). Can the World Federation of Neurosurgical Societies Classification Accurately Predict Outcomes in Intracerebral Hemorrhage? *J Vasc Interv Neurol*, 8(2), 9-12.

Berger, T, Green, J, Horeczko, T, Hagar, Y, Garg, N, Suarez, A, Panacek, E & Shapiro, N 2013, 'Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study', *Western Journal of Emergency Medicine*, vol. XIV, pp. 168-74.

Blomkalns, AL 2006, 'Lactate—A Marker for Sepsis and Trauma', *Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group*, vol. 2.



Bracard, S, Lebedinsky, A, Anxionnat, R, Neto, JM, Audibert, G, Long, Y & Picard, L 2002, 'Endovascular treatment of *Hunt and Hess* grade IV and V aneurysms', *American Journal of Neuroradiology*, vol. 23, no. 6, pp. 953-7.

Buja, LM, Krueger, GR & Netter, FH 2014, *Netter's illustrated human pathology*, Saunders/Elsevier.

Casserly, B, Phillips, GS, Schorr, C, Dellinger, RP, Townsend, SR, Osborn, TM, Reinhart, K, Selvakumar, N & Levy, MM 2015, 'Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database\*', *Critical care medicine*, vol. 43, no. 3, pp. 567-73.

Chiang, V. L. S., Claus, E. B., & Awad, I. A. (2000). Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 46(1), 28-36. <https://doi.org/10.1093/neurosurgery/46.1.28>

Claassen J., Bernardini G.L., Kreiter K., Bates J., Du Y.E., Copeland D., *et al.*, 2001. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage, *The Fisher Skor Revisited*, 32(9): pp. 2012-2020.

Chan, G & Ooi, S 2015, 'Subarachnoid Haemorrhage', in S Ooi & P Maning (eds), *Guide To The Essentials Emergency medicine*, Second edn, Mc Graw Hill, Singapore, pp. 456-61.

Connolly, ES, Rabinstein, AA, Carhuapoma, JR, Derdeyn, CP, Dion, J, Higashida, RT, Hoh, BL, Kirkness, CJ, Naidech, AM & Ogilvy, CS 2012, 'Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association', *Stroke*, vol. 43, no. 6, pp. 1711-37.

De Marchis, GM, Lantigua, H, Schmidt, JM, Lord, AS, Velander, AJ, Fernandez, A, Falo, MC, Agarwal, S, Connolly, ES & Claassen, J 2014, 'Impact of premorbid hypertension on haemorrhage severity and aneurysm rebleeding risk after subarachnoid haemorrhage', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 85, no. 1, pp. 56-9.



Donkelaar, C. E., Bakker, N. A., Veeger, N. J. G. M., Uyttenboogaart, M., Metzemaekers, J. D. M., Eshghi, O., ... van Dijk, J. M. C. (2016). Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *Journal of Neurosurgery*, 1–8. <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152136>

Edlow, JA 2015, 'Subarachnoid Hemorrhage', in AB Wolfson (ed.), *Clinical Practice Emergency Medicine*, sixth edn, Wolters Kluwer, United State, pp. 1447-55.

Edlow J.A. dan Fisher J., 2012. Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage, *Time to Change the Guidelines?*, 43(8): pp. 2031-2032.

Fisher CM, Kistlet JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *J Neurosurg* 1980;6:1-9

Feigin, VL, Lawes, CM, Bennett, DA & Anderson, CS 2003, 'Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century', *The Lancet Neurology*, vol. 2, no. 1, pp. 43-53.

Feigin, VL, Rinkel, GJ, Lawes, CM, Algra, A, Bennett, DA, van Gijn, J & Anderson, CS 2005, 'Risk factors for subarachnoid hemorrhage', *Stroke*, vol. 36, no. 12, pp. 2773-80.

Foutrakis, GN, Yonas, H & Sciabassi, RJ. 1999, 'Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries', *American Journal of Neuroradiology*, vol. 20, no. 7, pp. 1309-17.

Fuller, B. M., & Dellinger, R. P. (2012). Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Current opinion in critical care*, 18(3), 267-72.

Grayck, EN, Meliones, JN, Kern, FH, Hansell, DR, Ungerleider, RM & Greeley, WJ 1995, 'Elevated serum lactate correlates with intracranial hemorrhage in neonates treated with extracorporeal life support', *Pediatrics*, vol. 96, no. 5, pp. 914-7.

Hackman, JL, Nelson, AM & Ma, OJ 2016, 'Spontaneous Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage', in M Judith E. Tintinalli, MS (ed.), *Tintinalli's*



*Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*, 8th edn, vol. 1, Mc Graw Hill, United State, pp. 1137-41.

Helbok, R, Schmidt, JM, Kurtz, P, Hanafy, KA, Fernandez, L, Stuart, RM, Presciutti, M, Ostapkovich, ND, Connolly, ES & Lee, K 2010, 'Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage', *Neurocritical care*, vol. 12, no. 3, pp. 317-23.

Hobbs TR, O'Malley JP, Khouangsathiene S, Dubay CJ. Comparison of lactate, base excess, bicarbonate, and pH as predictors of mortality after severe trauma in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp Med*. 2010;60(3):233-9.

Huff, JS, Wintermark, M & Ghaemmaghami, CA 2014, 'Intracranial Hemorrhages', in M James G. Adams (ed.), *Emergency Medicine Clinical Essential*, second edn, vol. 2, Elsevier, Philadelphia, pp. 896-904.

Jansen, T. C., Bommel, J., Mulder, P.G., Rommes, J. H., Schieveld, S. J. M., Bakker, J. 2008. The Prognostic Value Of Blood Lactate Levels Relative To That Of Vital Signs In The Pre-Hospital Setting: A Pilot Study. *Critical Care*, 12, 1-7

Johnston, SC, Selvin, S & Gress, DR 1998, 'The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage', *Neurology*, vol. 50, no. 5, pp. 1413-8.

Johanes. 2016. Perbedaan Kadar Asam Laktat dengan *HUNT AND HESS* SKOR dalam Memprediksi Prognosis Pasien Perdarahan Subaraknoid spontan. Brawijaya University

Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, *et al*. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by *CT scan*: a prospective study. *Neurology* 1983;33:424-436

Kruyt, ND, Biessels, GJ, de Haan, RJ, Vermeulen, M, Rinkel, GJ, Coert, B & Roos, YB 2009, 'Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage a meta-analysis', *Stroke*, vol. 40, no. 6, pp. e424-e30.



Kwiatkowski, T & Friedman, BW 2014, 'Headache Disorders', in P Rosen (ed.), *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*, 8th edn, vol. 1, Elsevier, Philadelphia, pp. 1386-97.

Latchaw, R, Silva, P & Falcone, S 1997, 'The role of CT following aneurysmal rupture', *Neuroimaging clinics of North America*, vol. 7, no. 4, pp. 693-708.

Malmir, J, Bolvardi, E & Afzal Aghaee, M 2014, 'Serum lactate is a useful predictor of death in severe sepsis and septic shock', *Reviews in Clinical Medicine*, vol. 1, no. 3, pp. 97-104.

Mikkelsen, M. E., Miltiades, A. N., Gaieski, D. F., Goyal, M., Fuchs, B. D., Shah, C. V., Bellamy, S. L. & Christie, J. D. 2009. Lactate Serum Is Associated With Mortality In Severe Sepsis Independent Of Multiple OrganDysfunction And Shock. *Critical Care Medicine*, 37, 1670-1677.

Oddo, M, Levine, JM, Frangos, S, Maloney-Wilensky, E, Carrera, E, Daniel, RT, Levivier, M, Magistretti, PJ & LeRoux, PD 2012, 'Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage', *Stroke*, vol. 43, no. 5, pp. 1418-21.

Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. 2015. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 122:414–418

Patet C., Suys T., Carteron L. Oddo M., *et al.*, 2016. Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(4); p. 31.

Phypers, B & Pierce, JT 2006, 'Lactate Physiology In Health And Disease', *British Journal of Anaesthesia*, vol. 6, pp. 128-32.

P. Adams, Harold. (2011). Clinical Scales to Assess Patients with Stroke. *Stroke*. 307-333. 10.1016/B978-1-4160-5478-8.10021-1.

Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Culebras A., Elkind M.S., *et al.*, 2013. An updated definition of stroke for the 21st century, *Stroke*, 44(7): pp. 2064-2089.



Sastroasmoro, S & Ismael, S 1995, *Dasar - Dasar Metodologi Penelitian*, Binarupa Aksara, Jakarta.

Shukla, D.P., 2017. Outcome and rehabilitation of patients following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 4(4), p.65

Sugi, T, Fujishima, M & Omae, T 1975, 'Lactate and pyruvate concentrations, and acid-base balance of cerebrospinal fluid in experimentally induced intracerebral and subarachnoid hemorrhage in dogs', *Stroke*, vol. 6, no. 6, pp. 715-9.

Syafri Kamsul Arif, Syafruddin Gaus and Riyanti Kasim, 2016. Use of base excess value and the blood lactate level in predicting organ disfunction measured by Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score system: Study in the post trepanation patients with severe traumatic brain injury. *Trends Med. Res.*, 11; 101-106.

Tawk, RG, Grewal, SS, Heckman, MG, Navarro, R, Ferguson, JL, Starke, EL, Rawal, B, Hanel, R, Miller, D & Wharen, RE 2015, 'Influence of body mass index and age on functional outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage', *Neurosurgery*, vol. 76, no. 2, pp. 136-41.

Timofeev, I, Carpenter, KL, Nortje, J, Al-Rawi, PG, O'Connell, MT, Czosnyka, M, Smielewski, P, Pickard, JD, Menon, DK & Kirkpatrick, PJ 2011, 'Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients', *Brain*, p. awq353.

Turan, N, Heider, RA-J, Zaharieva, D, Ahmad, FU, Barrow, DL & Pradilla, G 2016, 'Sex differences in the formation of intracranial aneurysms and incidence and outcome of subarachnoid hemorrhage: review of experimental and human studies', *Translational stroke research*, vol. 7, no. 1, pp. 12-9.

Van Donkelaar, CE, Bakker, NA, Veeger, NJ, Uyttenboogaart, M, Metzemaekers, JD, Luijckx, G-J, Groen, RJ & van Dijk, JMC 2015, 'Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study', *Stroke*, vol. 46, no. 8, pp. 2100-6.



Repository Universitas Brawijaya

Wong G.K.C., Ng R.Y.T. dan Poon W.S., 2008. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage, *Surgical Practice*, 12(2): pp. 51-55.

Repository Universitas Brawijaya

Young, AM, Karri, SK, Helmy, A, Budohoski, KP, Kirollos, RW, Bulters, DO, Kirkpatrick, PJ, Ogilvy, CS & Trivedi, RA 2015, 'Pharmacologic

Repository Universitas Brawijaya

Management of Subarachnoid Hemorrhage', *World neurosurgery*, vol. 84, no. 1, pp.28

Repository Universitas Brawijaya

