

**NILAI PROGNOSTIK DEMAM PADA 72 JAM PERTAMA
STROKE HEMORAGIK TERHADAP KELUARAN KLINIS
DENGAN PENILAIAN SKOR ORGOGOZO**



Karya Akhir

PENELITI :

SUDIN SITANGGANG

PEMBIMBING :

Dr. WIRAWAN, Sp S (K)

Dr. AMIN HUSNI, Sp S (K), MSc.

**LABORATORIUM / SMF ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG
2003**

KARYA AKHIR

**NILAI PROGNOSTIK DEMAM PADA 72 JAM PERTAMA
STROKE HEMORAGIK TERHADAP KELUARAN KLINIS
DENGAN PENILAIAN SKOR ORGOGOZO**

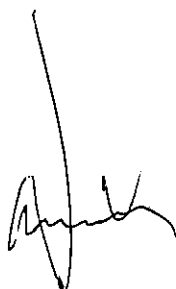
Diajukan oleh:

dr Sudin Sitanggang

Mahasiswa PPDS I Ilmu Penyakit Saraf

Fakultas Kedokteran UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Telah disetujui :



dr. Amin Husni, M.Sc, Sp.S(K)
NIP. 130529449



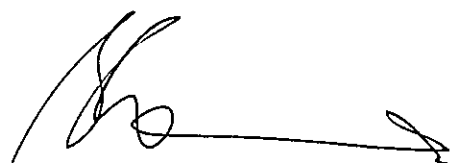
dr. R.B. Wirawan , Sp.S(K)
NIP. 130 259907

Pembimbing



dr. M Noerjanto, Sp.S(K)
NIP. 130 3505 524

Ketua Bagian
Ilmu Penyakit Saraf



Dr. dr. Bambang Hartono Sp.S(K)
NIP. 130 701 411

Ketua Program Studi
Ilmu Penyakit Saraf

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul **“NILAI PROGNOSTIK DEMAM PADA 72 JAM PERTAMA STROKE HEMORAGIK TERHADAP KELUARAN KLINIS DENGAN PENILAIAN SKOR ORGOGOZO”**

Karya akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar spesialis saraf pada program studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.

Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. M Noerjanto Sp.S(K), selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
2. Dr. dr. Bambang Hartono Sp.S(K), selaku Ketua Program Studi yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril, selama mengikuti PPDS-I, serta menyelesaikan karya akhir ini.
3. dr. Endang Kustiowati Sp.S(K), selaku Sekretaris Program Studi yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
4. dr. Amin Husni, M.sc, Sp.S(K), selaku pembimbing metodologi yang telah membimbing dan memberikan dukungan moril penulisan saya, sehingga dapat menyelesaikan karya akhir ini.
5. dr. RB Wirawan, SpS (K), selaku pembimbing materi penelitian dalam penulisan karya akhir ini, telah memberikan bimbingan dan dukungan moril, , sehingga dapat menyelesaikan karya akhir ini.

6. dr. Soedomo Hadinoto Sp.S(K), dr. Setiawan Sp.S(K) selaku staf pengajar senior yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
7. .dr. M Naharuddin Jenie Sp.S(K), selaku staf pengajar yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
8. dr. Soetedjo Sp.S(K), selaku staf pengajar senior yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
9. dr. Dani Rahmawati Sp.S, dr. Dodik Tugasworo Sp.S, dr. Aris Catur Bintoro Sp.S, dr. Retnaningsih Sp.S, selaku staf pengajar yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril selama mengikuti PPDS – I serta menyelesaikan karya akhir ini.
10. Istri dan anak saya tercinta yang turut memberikan dorongan terhadap penyelesaian karya akhir ini.
11. Semua pihak yang telah turut membantu dalam penulisan karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak terdapat kelemahan-kelemahan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan..

Akhirnya penulis berharap semoga karya akhir ini dapat memberikan sesuatu yang bermanfaat bagi pembaca.

Amin.

Semarang, Nopember 2003

Penulis

Sudin Sitanggang

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar pengesahan.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	vi
ABSTRAK.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1. Judul penelitian.....	1
I.2. Latar belakang	1
I.3 Rumusan masalah	3
I.4. Tujuan penelitian	3
I.4. Manfaat penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Anatomi dan fisiologi otak.....	4
II.2. Metabolisme otak.....	4
II.3. Definisi stroke.....	6
II.4. Patogenesis perdarahan intraserebral.....	7
II.5. Perubahan pada perdarahan intraserebral berdasarkan waktu.....	9
II.6. Prognosis stroke hemoragik.....	10
II.6. a. Prognosis jangka panjang.....	11
II.6.b. Petunjuk keluaran stroke hemoragik.....	11
II.7. Fisiologi pengaturan suhu tubuh	12
II.7.a. Patogenesis demam.....	15
II.7.b. Patogenesis demam pada stroke hemoragik.....	18
II.7.c. Pengaruh demam terhadap otak.....	18
II.8. Kerangka teori.....	20
II.9. Kerangka konsep.....	21
2.10. Hipotesis.....	21

BAB III. METODA PENELITIAN	
III.1. Desain penelitian.....	22
III.2. Subjek penelitian.....	23
III.2.a. Alur penelitian.....	23
III.2.b. Kriteria inklusi.....	24
III.2.c. Kriteria eksklusi.....	24
III.2.d. Kriteria drop out.....	24
III.3. Tempat dan waktu penelitian.....	24
III.4. Jumlah sampel.....	25
III.5. Cara kerja.....	25
III.6. Batasan operasional	26
BAB IV. HASIL PENELITIAN	
IV.1. Gambaran umum penelitian	28
BAB V. PEMBAHASAN	
V.1. Berdasarkan karakteristik variable penelitian.....	35
V.2. Hasil penelitian yang mempengaruhi hasil klinis skor Orgogozo.....	36
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
VI.1. Kesimpulan.....	38
VI.2. Saran.....	38
BAB VII. DAFTAR PUSTAKA.....	40
DAFTAR LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	Hipotalamus..... 14
Gambar 2	Mekanisme kerja sitokine pada otak untuk merangsang demam.....17
Tabel 1	Karakteristik umum subjek penelitian.....29
Tabel 2.1	Karakteristik variabel penelitian.....30
Tabel 3	Uji beda antara suhu 1, suhu 7, suhu 14 dan 21.....31
Tabel 4	Uji beda antara Orgogozo 1, Orgogozo 7, Orgogozo 14, Orgogozo 21....31
Tabel 5	Hubungan antara volume perdarahan, lekosit darah, suhu rata-rata 72 jam , suhu ke 7, suhu ke 14, suhu ke 21 kesadaran saat masuk rumah sakit terhadap skor Orgogozo.....32
Tabel 6	Hubungan lokasi perdarahan dengan skor Orgogozo.....33
Tabel 7	Tabel regresi terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi hasil akhir..... 34

Abstrak

Latar belakang dan maksud: Beberapa studi telah menjelaskan bahwa suhu tubuh pasien stroke hemoragik berpengaruh terhadap keluaran klinis dengan penilaian angka kematian di rumah sakit dan kematian 30 hari post stroke. Penelitian ini bermaksud untuk melihat hubungan suhu rata-rata 72 jam pertama terhadap keluaran klinis yang dinilai dengan skor Orgogozo

Metode: Pasien stroke yang telah dilakukan CT Scan kepala dan dijumpai adanya perdarahan dibagi menjadi kelompok demam dan tidak demam, lalu dilakukan evaluasi skor Orgogozo hari 1, 7, 14 dan 21.

Hasil: Dalam kurun waktu 1 Nopember 2002 sampai dengan 31 Oktober 2003 terdapat 38 kasus stroke hemoragik, yang masuk kriteria inklusi 24 orang, ada 15 orang laki-laki dan 8 orang (33,3 %) demam, 16 orang (66,7 %) tidak demam. Lokasi perdarahan paling banyak di ganglia basalis 13 orang (54,2%), volume perdarahan rata-rata $18,84 \pm 17,7$ cc. Dengan uji t-test bahwa skor Orgogozo pada kelompok demam dengan tidak demam berbeda signifikan dengan nilai $p = 0,019$. Perdarahan intraventrikel berhubungan signifikan dengan demam $p = 0,001$ (Fisher's Exact Test). Dengan ANOVA bahwa lokasi perdarahan tidak mempengaruhi nilai skor Orgogozo. Uji Korelasi Pearson suhu tubuh 72 jam pertama tidak mempengaruhi skor Orgogozo hari ke 1, 7, 14, dan 21, nilai $p = 0,153$; $p = 0,473$; $p = 0,128$ dan $p = 0,426$, sedang gula darah puasa dan kesadaran saat masuk rumah sakit mempunyai hubungan signifikan terhadap skor Orgogozo 1, 7, 14.

Kesimpulan: Perdarahan intraventrikel mempunyai nilai signifikan terhadap terjadinya demam, lokasi perdarahan tidak mempengaruhi skor Orgogozo dan rata-rata suhu tubuh 72 jam pertama tidak mempengaruhi skor Orgogozo hari ke 7, 14 dan 21. Gula darah puasa dan kesadaran saat masuk rumah sakit berhubungan dengan skor Orgogozo hari ke 1, 7, 14.

Kata kunci : Stroke hemoragik, rata-rata suhu tubuh 72 jam pertama, skor Orogogzo

BAB I PENDAHULUAN

I. 1. JUDUL PENELITIAN.

Nilai prognostik demam pada 72 jam pertama stroke hemoragik terhadap keluaran klinis dengan penilaian Skor Orgogozo.

I. 2. LATAR BELAKANG PENELITIAN.

Diantara semua penyakit neurologi pada orang dewasa, penyakit serebrovaskuler merupakan urutan pertama yang sering dan penting. Setelah penyakit jantung dan kanker, stroke adalah penyakit yang menempati urutan ketiga penyebab kematian. Di Amerika Serikat dijumpai kurang lebih 500.000 kasus baru setiap tahun, yang meninggal 175.000 jiwa.¹ Berdasarkan laporan Departemen Kesehatan pada seluruh Rumah Sakit di Indonesia sampai tahun 1990, stroke merupakan penyebab kematian nomor satu.^{2,3} Di RS Dr Kariadi Semarang pada tahun 1999 dijumpai kasus stroke sebanyak 462 dengan stroke non hemoragik 260 dan stroke hemoragik 202 orang.³

Demam yang berarti kenaikan suhu tubuh diatas normal ($T > 37,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$), mungkin disebabkan oleh kelainan atau bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu tubuh di area preoptik hipotalamus.^{4,5} Area ini diketahui mengandung sejumlah besar neuron yang sensitif terhadap panas yang tampaknya berfungsi sebagai sensor suhu tubuh untuk mengontrol suhu tubuh.⁴ Kerusakan langsung pada pusat pengatur suhu tubuh hipotalamus dan batang otak secara teori telah dilaporkan sebagai penyebab demam yang tinggi (hipertermia). Pada studi Stefan dkk demam tidak tergantung pada lokasi perdarahan, khususnya pada perdarahan talamus tidak berhubungan dengan timbulnya demam, tetapi

perdarahan intraventrikel telah berhubungan kuat dengan terjadinya demam, diduga akibat mekanisme iritasi pada pusat pengatur suhu tubuh di hipotalamus.⁶

Angka mortalitas stroke hemoragik dalam 24 jam pertama setelah onset mencapai 50 %, sedangkan 44 % akan meninggal dalam satu bulan pertama.⁷ Banyak faktor yang berpengaruh terhadap hasil perawatan stroke terutama stroke hemoragik antara lain usia, kesadaran saat onset, suhu tubuh, penyakit penyerta dan gambaran patologis pada CT scan kepala. Beberapa studi klinik dari pasien-pasien stroke akut memperlihatkan peninggian suhu tubuh pada saat serangan dan selama beberapa hari setelah serangan berhubungan secara signifikan dengan memburuknya hasil perawatan. Studi prospektif oleh Reith dkk pada 390 pasien stroke, suhu tubuh merupakan faktor prognostik independen, setiap peninggian suhu 1° C meningkatkan resiko relatif 2,2 atas terjadinya keluaran klinis yang jelek. Hindfelt menemukan bahwa suhu tubuh rata-rata diatas 37,5 °C tujuh hari pertama berhubungan dengan hasil akhir yang jelek secara signifikan dua bulan pasca stroke.^{6,7} Pada penelitian Yang Wong dkk 72 pasien stroke hemoragik mengatakan suhu tubuh secara statistik tidak signifikan sebagai prediktor hasil perawatan stroke hemoragik.

Skor Orgogozo merupakan skala yang telah dikembangkan untuk penelitian keluaran klinis pada pasien stroke hemoragik dan telah digunakan sejak tahun 1985. Skala penilaian ini menyingkirkan munculnya penilaian gangguan fungsi sensorik dan kognitif, yang diketahui kurang reliabel dan sering tidak memungkinkan untuk dinilai pada pasien stroke hemoragik fase akut secara umum. Skor Orgogozo digunakan untuk menilai terutama motorik dan kesadaran (daftar skor Orgogozo terlampir).

Dengan melihat banyaknya faktor yang turut mempengaruhi hasil perawatan pasien stroke, terutama pengaruh suhu tubuh terhadap keluaran klinis pada stroke hemoragik , maka

peneliti berkeinginan untuk melihat hubungan derajat kenaikan suhu tubuh terhadap keluaran klinik stroke hemoragik, dengan Skor Orgogozo.

I. 3. RUMUSAN MASALAH.

Bertolak dari uraian diatas, maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Apakah derajat kenaikan suhu tubuh pada 72 jam pertama mempengaruhi keluaran klinis dengan penilaian Skor Orgogozo pada hari ke- 7, 14, 21 dari onset.

I. 4. TUJUAN PENELITIAN.

- 1.4.1. Untuk mengetahui hubungan derajat kenaikan suhu tubuh terhadap keluaran klinis dengan penilaian Skor Orgogozo pada hari ke- 7, 14, dan 21 dari onset, pasien stroke hemoragik.
- 1.4.2. Mengetahui hubungan letak perdarahan dengan adanya peninggian suhu tubuh pada stroke hemoragik.
- 1.4.3. Mengetahui faktor lain yang mempengaruhi Skor Orgogozo pada hari ke- 7, 14, dan 21 dari onset pasien stroke hemoragik.

I. 5. MANFAAT PENELITIAN.

- 1.5.1. Dengan penelitian ini diharapkan bahwa demam mempunyai nilai prognostik terhadap keluaran klinis stroke hemoragik.
- 1.5.2. Dengan penelitian ini diharapkan untuk bisa melakukan antisipasi terhadap demam secara lebih awal pada pasien - pasien stroke.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA.

II. 1. ANATOMI DAN FISILOGI OTAK. ^{8,9}

Otak merupakan organ yang sangat memerlukan aliran darah terus menerus dalam jumlah yang proporsional jauh lebih tinggi daripada organ yang lain. Untuk menjamin suplai darah supaya konstan, otak disuplai oleh dua pasang pembuluh darah didalam tengkorak membentuk anastomosis, sehingga kekurangan dari yang satu dapat segera ditambah dari yang lain. Otak dengan beratnya hanya 2 % dari berat tubuh mendapat jumlah darah sebanyak 20 % dari seluruh curah jantung atau dalam keadaan normal dan istirahat aliran darah ke otak orang dewasa sekitar 50 - 60 ml / 100 gr / menit. Otak tidak mempunyai simpanan atau cadangan energi yang berarti. Menurut Astrup dkk, aliran darah ke otak dibawah 17 cc / 100 gr otak / menit, aktifitas listrik otak akan berhenti sedang kegiatan pompa ion masih berlangsung. Sedang Hakim menetapkan bahwa neuron penumbra dapat bertahan hidup jika aliran darah otak berkurang dibawah 20 cc / 100 gr otak / menit dan kematian neuron terjadi apabila aliran darah otak dibawah 10 cc / 100 gr otak / menit.

II. 2. METABOLISME OTAK. ^{8,9}

Glukosa adalah suatu sumber energi utama yang dibutuhkan oleh sel - sel otak. Rata-rata kecepatan otak untuk memetabolisme oksigen adalah 165 μmol / 100 gr otak / menit atau 3,5 ml / 100 gr otak / menit. Substansia kelabu (grisea) memerlukan sekitar 6 ml / 100 gr otak / menit sedangkan substansia putih (alba) sekitar 2 ml / 100 gr otak / menit. Kecepatan otak untuk memetabolisme glukosa adalah 30 μmol / 100 gr otak / menit atau 5 mg / 100 gr otak / menit. Metabolisme glukosa terjadi terutama di mitokondria dan menghasilkan fosfat

berenergi tinggi seperti ATP dan ADP. Dalam keadaan normal metabolisme glukosa lewat glikolisis dengan persediaan oksigen yang cukup akan menghasilkan dari setiap molekul glukosa 2 molekul piruvat yang lewat beberapa proses enzimatik akan menghasilkan 36 molekul ATP dan air, serta sedikit asam laktat. Dalam keadaan dimana oksigen tidak tersedia cukup maka penguraian glukosa berhenti pada taraf piruvat yang oleh NADH dan *lactic dehidrogenase* akan diuraikan menjadi laktat dan 2 molekul ATP saja.

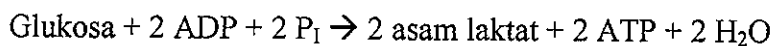
Pada aerob terjadi metabolisme glukosa :



Sel-sel neuron otak memerlukan suplai ATP secara konstan untuk mempertahankan integritasnya. Untuk mempertahankan ion K^+ *intrasel* dan ion Na^+ dan Ca^{2+} *ekstrasel* diperlukan energi yang berasal dari ATP, dengan kandungan glukosa dan oksigen yang cukup secara terus menerus.

Pada keadaan hipoksia glukosa akan diuraikan secara anaerob dan menghasilkan energi lebih sedikit dan asam laktat lebih banyak. Secara potensial ini bisa berbahaya untuk otak.

Pada anaerob metabolisme glukosa :



Secara biokimiawi akan terjadi : ^{9, 10}

a). Pengurangan terus-menerus dari ATP yang diperlukan untuk metabolisme sel.

Bila aliran darah tidak segera dipulihkan maka akan terjadi nekrosis. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan energi baru, selama beberapa menit saja.

b). Penimbunan glutamat-aspartat yang disertai rusaknya perimbangan ion, yang ikut berperan dalam proses pengrusakan sel.

- c). Penimbunan asam laktat yang berlebihan, sebagai hasil metabolisme anaerob akan mempercepat proses kerusakan sel-sel otak.
- d). Rusaknya perimbangan asam basa dan pompa ion karena kurang tersedianya energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ini. Gagalnya pompa ion ini akan menyebabkan terjadinya anoksik disertai penimbunan glutamat-aspartat.
- e). Akibat dari depolarisasi anoksik ini ialah keluarnya ion K^+ dan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} ke dalam sel. Bersamaan dengan masuknya ion Na^+ dan Ca^{2+} sehingga air ikut masuk, yang akan menimbulkan edema dan kerusakan sel.

II. 3. DEFINISI STROKE.

Menurut WHO pada tahun 1986 Stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal maupun global, dengan gejala - gejala yang berlangsung 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.¹¹

Perdarahan intraserebral merupakan suatu penyebab stroke dengan jumlah sekitar 5 - 10 % dari semua stroke. Onset stroke dengan analisa sirkadian insidens meningkat pada pagi hari (jam 6 pagi sampai dengan jam 12 siang), tetapi puncak kedua pada sor hari.¹²

Predileksi untuk tempat terjadinya perdarahan intraserebral adalah basal ganglia 40 - 50 %, daerah lobaris 20 - 50 %, talamus 10 - 15 %, pons 5 - 12 %, serebellum 5 - 10 % dan batang otak lainnya 1-5 %. Perdarahan intraventrikel terjadi pada sepertiga perdarahan intraserebral akibat perluasan perdarahan dari ganglion talamus ke dalam rongga ventrikel. *Isolated intraventricel hemorrhage (IVH)* sering berasal dari struktur subependymal termasuk germinal matrik, AVM dan angioma kavernosus.^{12,13}

II. 4. PATOGENESIS PERDARAHAN OTAK. ^{1, 8, 14}

Pecahnya pembuluh darah di otak dibedakan menurut anatominya atas perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid. Sifat lesi vaskuler hipertensi yang berperan penting pada rupturnya arteri belum jelas diketahui sepenuhnya, tetapi pada beberapa kasus yang telah dipelajari secara serial, perdarahan kelihatannya muncul dari suatu dinding arteri yang berubah akibat hipertensi. Pada hipertensi kronik mengakibatkan perubahan pada pembuluh darah kecil ditandai dengan lipohyalinosis segmental, fibrinoid nekrosis dan berkembang menjadi false aneurisma (mikroaneurisma) dari Charcot-Bouchard. Ross Russel telah menegaskan hubungan antara aneurisma hipertensi dan hipertensi hemoragik dengan lokasi yang sering pada arteri-arteri kecil dan arteriol termasuk lentikulostriata, thalamoperforantes, cabang-cabang paramedian arteri basiler dan *subkortikal white matter*. Pada pemeriksaan mikroskop elektron dijumpai robeknya lamina elastik pada banyak tempat, biasanya hampir pada setiap bifurkasi dari pembuluh darah-pembuluh darah kecil.

Juga ditemukan pada sejumlah pasien mempunyai *cerebral amyloid angiopathy*, ditandai dengan deposid amyloid pada pembuluh darah kecil dan sedang dari kortek. Regli dkk telah menemukan secara nyata dari tempat rupturnya dinding arteri adanya amyloidosis yang banyak. Pada usia lanjut khususnya usia 70 tahun atau lebih, amyloid angiopati menjadi penyebab umum. Urutan kejadian yang menyebabkan perdarahan adalah: (1) kerusakan dari tunika media dan adventitia akibat deposit amyloid yang berat berakibat dilatasi pada arteri-arteri kortikal, (2) dilatasi vaskuler yang berlanjut dan diikuti oleh penipisan intima dan kerusakan tunika media dan adventitia (pembentukan mikroaneurisma), (3) invasi komponen plasma ke dinding pembuluh darah (fibrinoid nekrosis) dan terakhir terjadinya perdarahan.

Peningkatan tekanan darah yang mendadak pada penderita normotensi merupakan presipitasi untuk terjadinya perdarahan intraserebral.¹²

Perdarahan di daerah korteks lebih sering disebabkan oleh penyebab lain misalnya tumor otak yang berdarah, malformasi pembuluh darah otak yang pecah, atau penyakit pada dinding pembuluh darah otak primer misalnya *Congophilic angiopathy*, tetapi dapat juga akibat hipertensi maligna dengan frekuensi lebih kecil daripada perdarahan subkortikal.

Gejala neurologis yang timbul adalah karena ekstrasvasi darah ke jaringan otak sehingga menyebabkan nekrosis. Pada saat pertama mungkin darah hanya akan mendesak jaringan otak tanpa merusaknya, karena saat itu difusi darah ke jaringan belum terjadi. Perdarahan intraserebral dan edem bisa mengganggu dan menekan jaringan otak sekitarnya, mengakibatkan gangguan neurologis. *Substantial displacement* dari parenkim otak mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial dan potensial untuk terjadi herniasi yang fatal. Absorpsi darah terjadi dalam waktu 3 - 4 minggu.^{8,12,13}

Perdarahan subaraknoid, ini merupakan urutan keempat gangguan serebrovaskuler setelah aterotrombosis, emboli, dan perdarahan intraserebral. Sakuler aneurisma atau disebut juga *berry aneurisma* yang mengenai pembuluh darah kecil, dengan dinding yang tipis melepuh menonjol pada arteri sirkulus Willis atau cabang utamanya. Sakuler aneurisma yang pecah, sehingga darah masuk pada ruang subaraknoid. Teori lain pada tempat proses aneurisma adalah diawali oleh destruksi fokal dari elastik membran internal, akibat kekuatan hemodinamik pada masing-masing bifurkasi. Sebagai akibat dari kelemahan lokal ini, intima menonjol keluar, yang hanya dilapisi oleh tunika adventisia, dan kantong secara bertahap membesar sehingga akhirnya terjadi ruptur. Kurang lebih 90 - 95 % dari sakular aneurisma dekat pada bagian depan dari sirkulus Willis.^{8,14}

II. 5. PERUBAHAN PADA PERDARAHAN INTRASEREBRAL BERDASARKAN WAKTU. (1, 15.)

Perubahan-perubahan yang terjadi pada stroke hemoragik didasarkan pada pengamatan perdarahan ganglia basalis, yang merupakan proto tipe dari stroke hemoragik. Neumann, mendapatkan dua lapisan berpigmen di dalam perdarahan intraserebral, yaitu lapisan dalam yang bereaksi negatif terhadap pengecatan pigmen yang mengandung besi (bilirubin atau hematoidin) dan pada sebelah tepinya yang bereaksi positif (hemosiderin). Bahne mendapatkan adanya makrofag pada dinding dari perdarahan intraserebral.

Spartz melukiskan tiga stadium pada perkembangan hematoma intraserebral yaitu :

- a. Stadium pertama, yang berlangsung kurang lebih 4 hari setelah onset perdarahan, terdiri dari deformasi, edem dan nekrosis dari jaringan sekitarnya.
- b. Stadium kedua, mencakup absorpsi dari hematoma dan khas berlangsung selama 5 sampai 15 hari.
- c. Stadium ketiga, terjadi perubahan dari hematoma menjadi jaringan parut atau rongga (kavitas).

Perubahan makroskopis di otak bervariasi, tergantung tempat yang terlibat perdarahan intraserebral, tetapi secara umum gambarannya sama. Pada stadium akut, perdarahan intraserebral terdiri dari massa cair atau setengah cair dari darah yang menggeser jaringan otak di sekelilingnya. Daerah kecil dari jaringan otak yang nekrosis dapat ditemukan pada pusat hematoma. Edem berkembang di tepi perdarahan sesudah beberapa hari. Edem khususnya menonjol pada stroke hemoragik yang berlokasi di substansia alba. Setelah beberapa hari, hematoma menjadi lebih padat dan berwarna coklat, sedangkan edem disekelilingnya mulai berkurang. Stroke hemoragik kecil dapat diabsorpsi hampir sempurna

dan hanya meninggalkan jaringan parut kecil. Perdarahan luas menjadi diselimuti oleh membran fibroglia serupa pada kapsul hematom subdural kronis. Kapsul ini menurut beberapa ahli menjadi nyata 5 - 6 minggu setelah perdarahan. Reaksi jaringan paling awal mencakup edem jaringan sekitarnya dan adanya eksudat neurofil. Kemudian akan terlihat adanya makrofag dan memulai proses digesti jendalan darah secara lambat. Rongga sisa perdarahan yang terbantu menjadi terbungkus sesudah waktu beberapa minggu dan akhirnya dikelilingi serabut kolagen.

Perubahan mikroskopik pada perdarahan intraserebral pada umumnya adalah sama tidak tergantung lokasi. Pada stadium awal stroke hemoragik terdiri dari sel darah yang keluar bentuk dan strukturnya relatif utuh, dan batas dengan jaringan otak didekatnya adalah tegas. Infiltrasi sel mulai terlihat di tepi perdarahan dalam beberapa hari. Kejadian paling awal adalah adanya sel polimorfonuklear dan sel mikroglia yang telah teraktifasi. Beberapa penelitian mendapatkan sel polimorfonuklear mulai terlihat pada batas perdarahan intraserebral sesudah 2 hari dan mencapai puncaknya 4 hari.

II. 6. PROGNOSIS STROKE HEMORAGIK. ^{12,13,14}

Angka kematian dari perdarahan intraserebral diperkirakan 40 - 50 %. Perbaikan fungsi segera pada stroke hemoragik biasanya lebih baik dibanding dengan infark, hal ini disebabkan perbandingan kerusakan dari sejumlah jaringan otak.

Secara umum tanda prognostik yang tidak baik yaitu :

1. Penurunan derajat kesadaran setelah serangan (khususnya pasien koma).
2. Besarnya (volume) perdarahan. (≥ 60 cc).
3. Midline shift pada pemeriksaan CT scan kepala atau MRI.
4. Volume perdarahan intraventrikuler (≥ 20 ml).

5. Usia lanjut > 70 tahun.
6. Kelumpuhan anggota gerak
7. Hiperglikemia awal.
8. Kenaikan suhu tubuh.

II. 6. a. PROGNOSIS JANGKA PANJANG. ^{15, 16}

Hanya sedikit data yang diperoleh mengenai prognosis jangka panjang pasien setelah perdarahan intraserebral dibanding dengan data prognosis jangka pendek. Dari beberapa penelitian yang ada, para peneliti mengumpulkan pasien-pasien yang selamat dari fase akut stroke hemoragik dan mendapatkan prognosa fungsional yang relatif baik. Gambaran umum kematian dan keluaran jangka panjang pasien dengan stroke hemoragik, menunjukkan angka kematian yang tinggi selama fase akut, khususnya dalam beberapa hari sesudah onset, diikuti dengan prognosis fungsional yang relatif baik pada jangka panjang.

II. 6. b. PETUNJUK KELUARAN STROKE HEMORAGIK. ^{14, 15, 16}

Penelitian luas pada prognosis stroke hemoragik diarahkan pada temuan klinis awal dan gambaran CT scan kepala yang dapat memperkirakan keluaran baik kehidupan maupun fungsional. Perkiraan keluaran klinis stroke hemoragik dengan memperhatikan tingkat kesadaran pada awal atau jam-jam pertama kejadian, sangat masuk akal. Koma pada saat masuk Rumah Sakit mempunyai angka kematian hampir 100 %, kecuali yang selamat dari operasi darurat untuk pengambilan jendalan darah.

Ukuran jendalan darah pada CT scan kepala saat masuk, memperlihatkan nilai perkiraan yang tinggi untuk angka kematian pada stroke hemoragik. Dengan analisa multivarian, GCS dan ukuran jendalan darah merupakan perkiraan keluaran klinis yang mempunyai nilai tinggi. Volume kritis jendalan darah dipergunakan 40 - 50 ml untuk

memisahkan antara kelompok prognosis baik dan buruk. Adanya efek massa yang diperlihatkan dengan *midline shift* atau pergeseran kelenjar pineal 3 mm juga merupakan faktor yang berhubungan erat dengan keluaran klinis pada stroke hemoragik.

Volume darah intraventrikel akan menentukan prognosis pasien dengan stroke hemoragik. Volume darah intraventrikel lebih dari 20 cc akan meninggal dan tidak tergantung dari asal perdarahan intraparenkim. Gambaran hidrosefalus juga berhubungan dengan keluaran klinis yang jelek.

Menurut Yang Wang dkk, pada 72 pasien yang didiagnosis suatu stroke hemoragik, suhu tubuh secara statistik tidak signifikan sebagai prediktor ($p = 0.108$), tetapi peningkatan suhu tubuh lebih cenderung kearah kecepatan kematian yang lebih tinggi pada kelompok hipertermia dan paling rendah kelompok hipotermia. Sedang menurut Gudrun Boysen dkk, sesuatu yang penting yaitu peningkatan suhu tubuh yang diobservasi pada pasien-pasien stroke hemoragik terjadi pada 12 jam pertama. Pada stroke berat peningkatan suhu tubuh dimulai pada 4 sampai 6 jam dari onset dan meningkat satu derajat. Pada stroke hemoragik sedang, ditemukan peningkatan suhu tubuh yang tidak menentu.

II. 7. FISILOGI PENGATURAN SUHU TUBUH.

Suhu tubuh dikendalikan oleh hipotalamus. Neuron-neuron pada hipotalamus anterior pre-optik dan hipotalamus posterior menerima dua jenis sinyal, satu dari saraf perifer yang mencerminkan reseptor-reseptor untuk hangat dan dingin dan lainnya dari temperatur darah yang membasahi daerah ini. Kedua sinyal ini diintegrasikan oleh pusat pengatur suhu tubuh di hipotalamus untuk mempertahankan suhu tubuh normal. Sebagai tambahan, terdapat kelompok neuron pada hipotalamus praoptik / anterior yang disuplai oleh suatu

jaringan kaya pembuluh darah dan sangat permeabel, dengan fungsi sawar darah otak yang berkurang. Jaringan vaskuler khusus ini disebut *organum vasculorum laminae terminalis*.¹⁷

Hipotalamus menempati posisi sentral dalam pengaturan suhu tubuh dengan cara :¹⁸

1. menerima masukan dari termoreseptor perifer di organ-organ kulit.
2. mendeteksi perubahan temperatur darah.
3. koordinasi dari mekanisme sistem efektor untuk menyimpan dan menyalurkan panas.

Sel-sel neuron di bagian anterior hipotalamus berfungsi menurunkan suhu tubuh, sedangkan sel-sel bagian posterior bertugas menaikkan suhu.

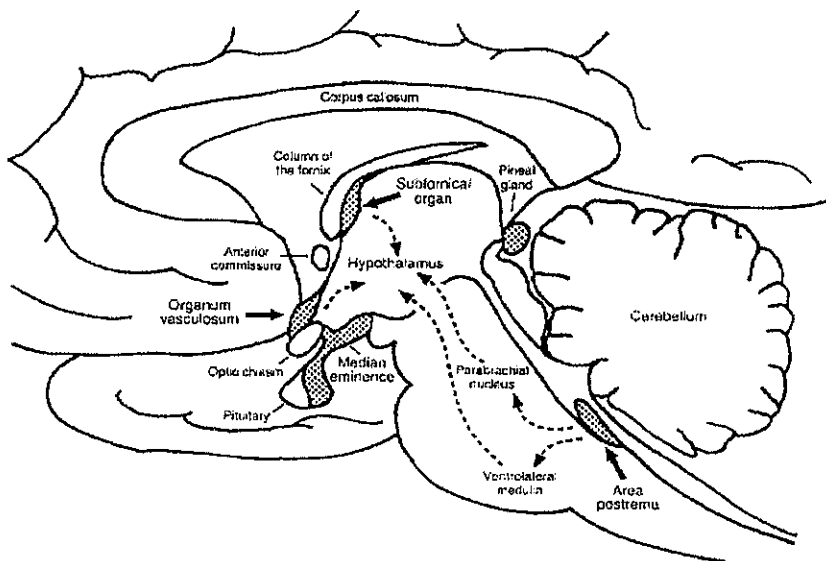
Faktor-faktor yang memegang peranan penting dalam menentukan kecepatan pembentukan panas.⁴

1. kecepatan metabolisme basal semua sel tubuh.
2. peningkatan kecepatan metabolisme disebabkan oleh aktivitas otot, termasuk yang di akibatkan menggigil.
3. peningkatan metabolisme yang disebabkan oleh efek tiroksin pada sel.
4. peningkatan metabolisme yang disebabkan oleh epinefrin, norepinefrin, dan rangsangan simpatis pada sel serta akibat peningkatan suhu sel-sel tubuh.

Suhu tubuh normal dapat dipertahankan, walaupun ada perubahan suhu lingkungan, karena adanya kemampuan pada pusat pengatur suhu tubuh untuk menjaga keseimbangan antara panas yang diproduksi oleh jaringan, khususnya oleh otot dan hati, dengan panas yang hilang. Dalam keadaan demam, keseimbangan tersebut bergeser hingga terjadi peningkatan suhu dalam tubuh.^{4,17}

Peningkatan suhu tubuh yang abnormal dapat terjadi akibat:¹⁸

1. terpapar cuaca lingkungan yang panas (*environmental heat illness*) antara lain hipertermia.
2. efek pirogen.
3. gangguan pusat pengaturan suhu tubuh.



Gambar 1 : Hipotalamus.¹⁹

Keterangan: Potongan midsagital otak

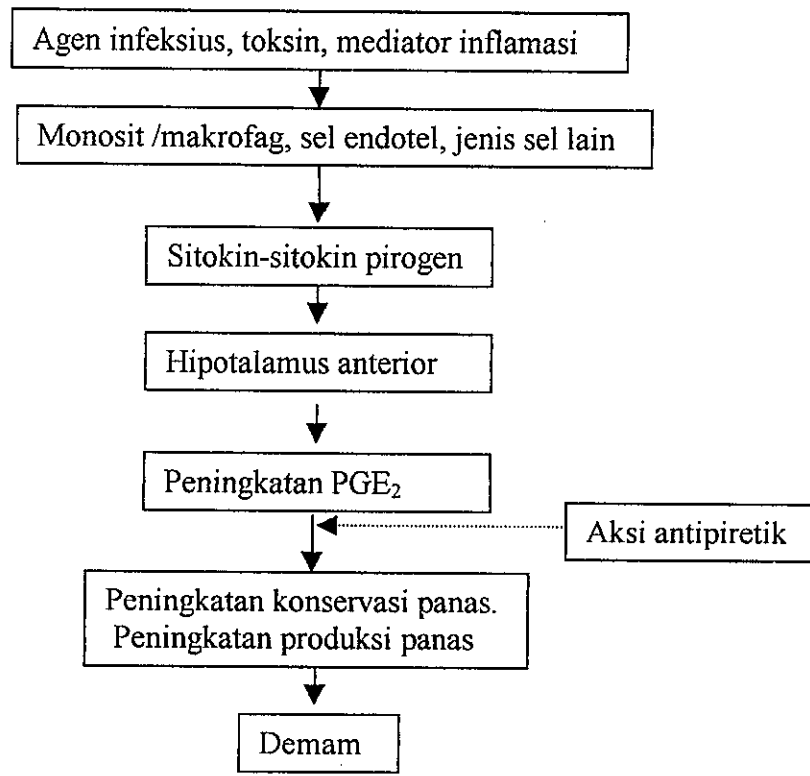
Daerah yang berbayangan menunjukkan organ sirkumventrikulare, daerah khusus sepanjang permukaan ventrikel otak yang tidak mempunyai sawar darah otak, dan hubungan saraf-sarafnya. Peredaran hormon (panah tebal) memasuki organ sirkumventrikulare dan bekerja pada neuron dimana selanjutnya dikirim kedalam axon-axon otak (panah putus-putus) yang berkaitan mengatur fungsi fisiologis mengontrol hormon-hormon secara sistemik. Kadar angiotensin II dimonitor oleh neuron pada organ subfornik yang diproyeksi ke hipotalamus untuk mengontrol tekanan darah dan perilaku minum. Cholecystokinin dimonitor oleh neuron pada area postrema yang diproyeksikan ke dalam inti parabrachial dan ventrolateral

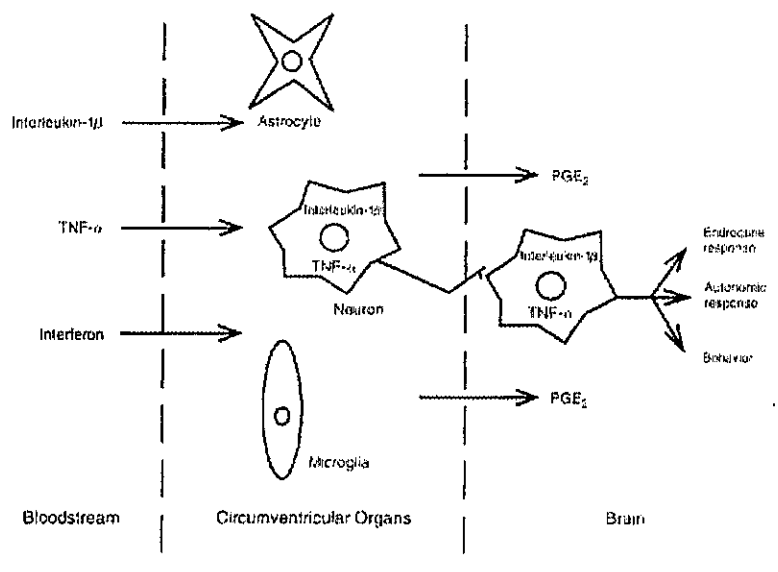
medula dan akhirnya di hipotalamus untuk mengatur fungsi saluran cerna dan makan. Sitokine-sitokin yang beredar diatur oleh neuron-neuron di otak atau yang dekat dengan organum vasculorum dan lamina terminalis yang diperkirakan untuk mengontrol respon demam, melalui proyeksi tempat di hipotalamus dan batang otak. Median eminence, kelenjar pineal dan hipofisis juga tidak mempunyai sawar darah otak dan merupakan tempat sekresi hormon dari susunan saraf pusat menuju sirkulasi.¹⁹

II. 7. a. Patogenesis demam.¹⁷

Demam adalah naiknya suhu tubuh di atas variasi normal sebagai akibat perubahan pusat pengatur suhu tubuh yang terletak di hipotalamus anterior. Substansi yang menyebabkan demam disebut pirogen, bisa bersumber dari luar tubuh (eksogen) ataupun dari dalam tubuh (endogen). Pirogen eksogen berasal dari luar hospes (penjamu), kebanyakan berasal dari mikroorganisme dan produknya atau toksin. Pirogen endogen diproduksi oleh penjamu umumnya sebagai respon terhadap rangsangan awal yang biasanya dicetuskan oleh infeksi atau inflamasi. Merupakan polipeptida yang dihasilkan oleh sel penjamu terutama monosit / makrofag. Pirogen endogen yang dihasilkan secara sistemik ataupun lokal berhasil memasuki sirkulasi dan menyebabkan demam pada tingkat pusat pengatur suhu tubuh di hipotalamus. Pirogen endogen terdiri dari interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor nekrosis faktor α (TNF α), tumor nekrosis faktor β (TNF β), interferon α (INF α) dan interleukin 6, 8 (IL-6, 8).

Skema terjadinya demam.





Gambar 2 : Mekanisme kerja sitokine pada otak untuk merangsang demam ¹⁹

Sitokine yang beredar termasuk TNF α , IL-1 β dan beberapa interferon, dapat masuk melalui kapiler yang berlobang (*fenestrated capillares*). Sitokine bisa bekerja pada berbagai tipe sel yang berbeda, termasuk neuron, mikroglia dan astrosit (mungkin juga sel perivaskuler) untuk menginduksi produksi prostaglandin seperti E₂ (PGE₂). Mereka dapat berdifusi melalui barier glia yang mengelilingi organ sirkumventrikulare dan masuk ke otak. Jalur alternatif dan mungkin paralel mengikutsertakan produksi sitokine dan mungkin neurotransmitter lainnya oleh neuron yang badan selnya didalam atau dekat dengan organ sirkumventrikulare. Neuron ini dapat diproyeksi ke dalam otak dan berhubungan dengan sel saraf lainnya (dimana mungkin juga menghasilkan sitokine) yang mengaktivasi koordinasi dari respon endokrin, otonom dan tingkah laku yang timbul pada keadaan demam. ¹⁹

II. 7. b. Patogenesis demam pada stroke hemoragik.

Demam pada pasien stroke sebagian besar sering akibat infeksi, tetapi demam biasanya pada yang tidak infeksi disebabkan karena adanya nekrosis atau perubahan pada pusat pengatur suhu tubuh, atau jika lesi berada pada bagian anterior hipotalamus atau iritasi langsung pada hipotalamus. Hipotalamus disuplai oleh pembuluh darah arteri khoroidal posterior.^{6,20}

II. 7. c. Pengaruh demam terhadap otak.

Menurut penelitian Jose Castillo dkk, selama 72 jam pertama dari 158 pasien di jumpai 60,8 % hipertermia dan 57,6% diketahui akibat infeksi. Angka kematian pada tiga bulan satu persen pada normotermi dan 15,8 % pasien hipertermia. Hipertermia yang diawali pada 24 jam pertama dari onset, bukan setelah pasien dibangsal, secara independen dihubungkan dengan volume infark yang terjadi (OR 3,23).²⁰

Secara klinis demam bisa memberikan gambaran klinis yaitu timbulnya penurunan ketajaman mental, stupor dan delirium. Dan pada orang yang sensitive bisa terjadi suatu serangan kejang demam. Untuk setiap kenaikan 1 °C suhu tubuh, terdapat peningkatan konsumsi O₂ sebanyak 13 % dan kebutuhan kalori serta cairan meningkat.¹⁷

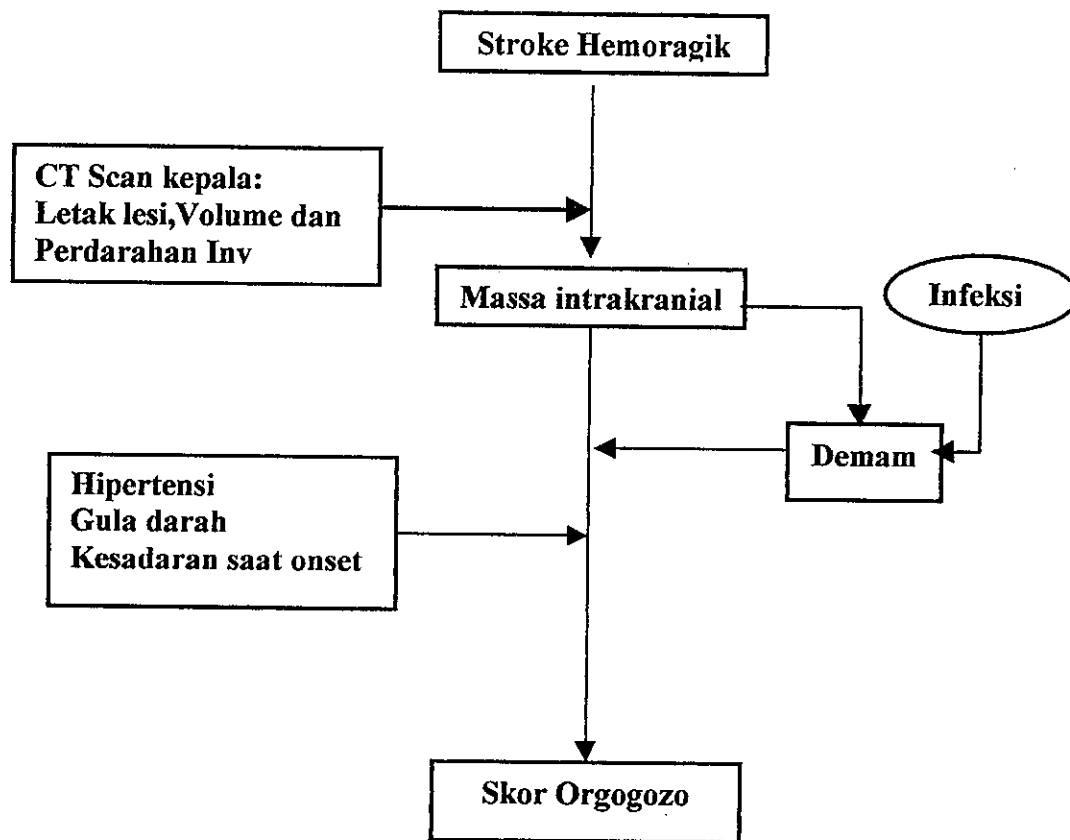
Pada suatu iskemik serebri fokal, hipotermia bisa mengurangi volume infark sampai kurang lebih 90 %, sebaliknya hipertermia telah ditemukan secara signifikan efek negatifnya pada gambaran histopatologi dan hasil perawatan. Mekanisme hipotermi bersifat neuroprotektif masih belum sepenuhnya dimengerti. Bagaimanapun pada hipotermi telah ditemukan pengurangan metabolisme otak, penurunan kadar asam amino eksitatorik, stabilisasi dari sawar darah otak dan untuk stabilisasi membrane sel serta penurunan *heat shock protein* setelah induksi jejas otak.²¹ Peningkatan yang berlebihan dari kalsium

intraseluler telah diyakini mempunyai peranan dalam kerentanan neuron terhadap kerusakan otak yang bervariasi.

Secara umum pengaruh demam pada otak yang iskemik adalah:^{10,22}

1. menambah pelepasan neurotransmitter / asam amino eksitatorik.
2. menambah produksi radikal bebas.
3. menimbulkan kerusakan blood brain barrier yang lebih besar.
4. menambah depolarisasi post iskemik daerah penumbra yang merusak.
5. merusak pemulihan metabolisme energi dan memperbesar inhibisi terhadap protein kinase.
6. memperburuk *cytoskeleton proteolysis*.
7. menambah laktat asidosis.

II. 9. KERANGKA KONSEP.



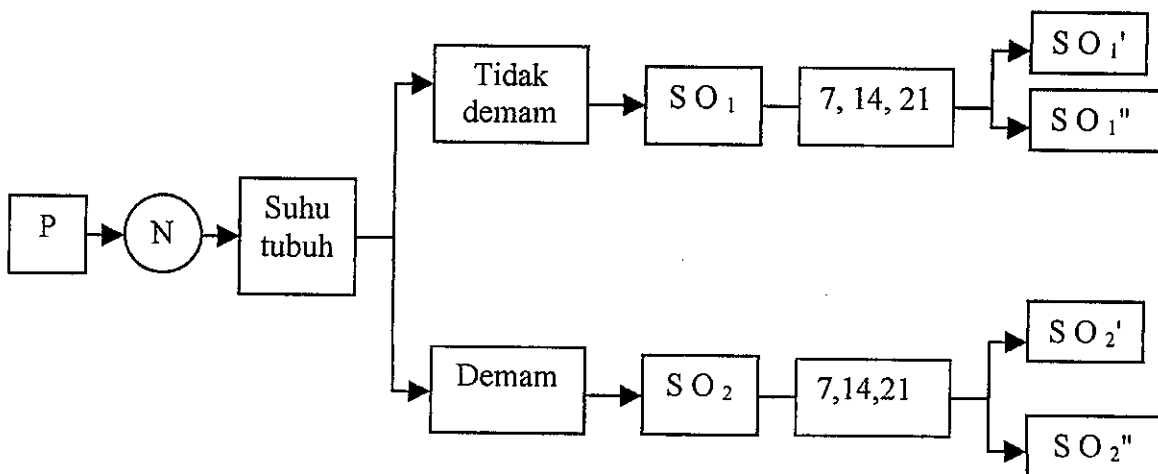
II. 10. HIPOTESIS.

1. Suhu tubuh diatas $37,5^{\circ}\text{C}$ akan memberikan skor Orgogozo lebih buruk.
2. Lokasi perdarahan intraserebral tidak mempengaruhi terjadinya peninggian suhu tubuh, kecuali perdarahan intraventrikuler / hipotalamus.
3. Adanya faktor-faktor lain yang mempengaruhi skor Orgogozo selain peninggian suhu tubuh.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

III. 1. DESAIN PENELITIAN.

Penelitian dilakukan secara longitudinal studi, dengan melakukan evaluasi pasien lebih dari satu kali, yaitu pada kurang dari 72 jam dan hari ke 21 onset, seperti bagan berikut.



P = Populasi

N = Sampel penderita stroke hemoragik.

SO_1 = Skor Orgogozo pasien tidak demam < 72 jam onset.

SO_1' = Skor Orgogozo hari ke 21 onset yang membaik, pasien tidak demam < 72 jam onset

SO_1'' = Skor Orgogozo ke 21 onset yang memburuk, pasien tidak demam < 72 jam onset

SO_2 = Skor Orgogozo pasien demam < 72 jam onset.

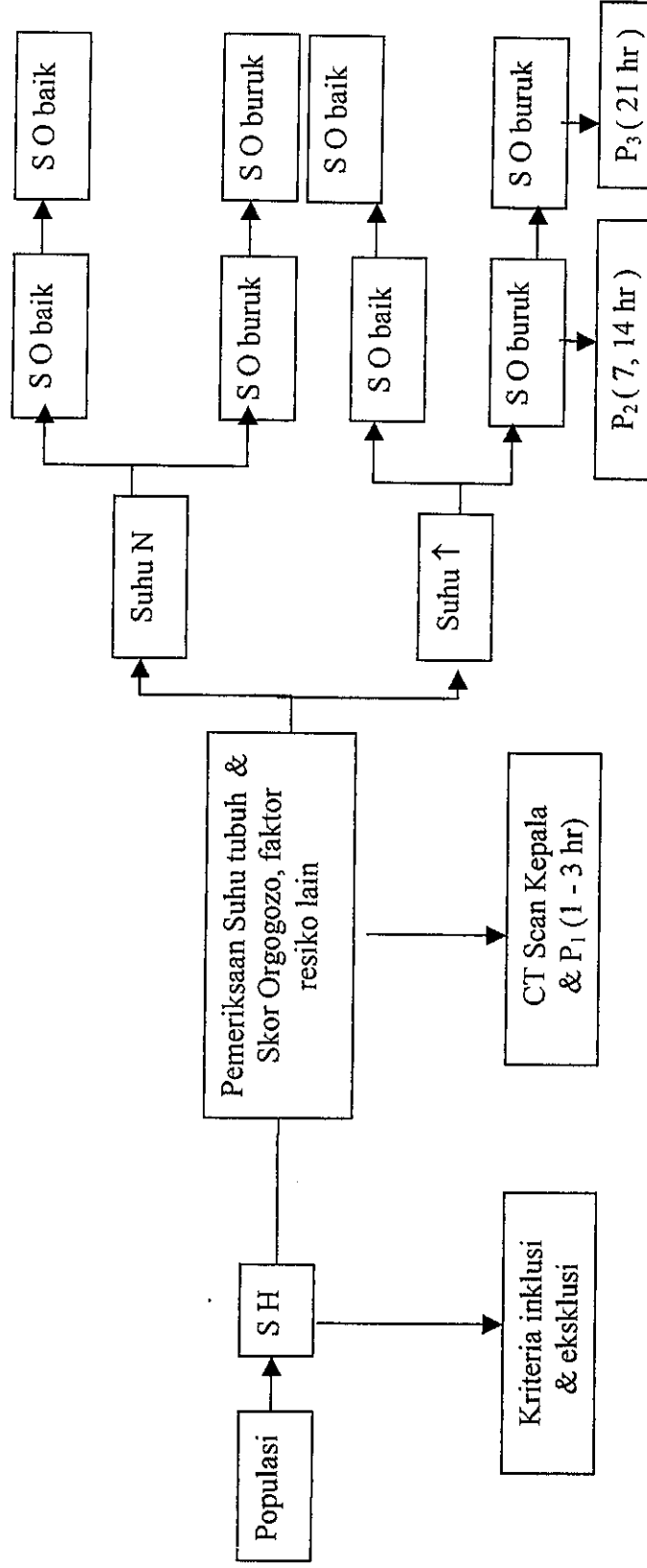
SO_2' = Skor Orgogozo ke 21 onset yang membaik, pasien demam < 72 jam onset

SO_2'' = Skor Orgogozo hari ke 21 onset yang memburuk, pasien demam < 72 jam Onset

III. 2. SUBYEK PENELITIAN.

III. 2. 1. ALUR PENELITIAN.

Pengambilan data primer dari semua pasien stroke hemoragik akut yang dirawat di Instalasi rawat inap RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pasien dikelola sesuai dengan protap yang berlaku. Dilakukan pemeriksaan neurologis, dan Skor Orgogozo serta pengukuran suhu tubuh axilla selama 10 – 15 menit.



III. 2. 2. KRITERIA INKLUSI.

- Stroke hemoragik baik pria maupun wanita, usia 30 – 70 tahun, yang dirawat di Bagian Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- Letak perdarahan parenkim otak disertai atau tidak disertai perdarahan intra-ventrikel.
- Tenggang waktu antara onset penyakit dan datang ke Rumah Sakit kurang 72 jam
- Diagnosis stroke hemoragik dengan CT Scan kepala, tanpa kontras.

III. 2. 3. KRITERIA EKSKLUSI.

- Pasien stroke hemoragik berulang.
- Pasien dengan infark hemoragik.
- Perdarahan intraserebral akibat trauma, tumor.
- Adanya riwayat demam sebelum onset stroke hemoragik.
- Perdarahan subarakhnoid primer.

III. 2. 4. KRITERIA DROP OUT.

- Pasien atau keluarga pasien menolak dalam penelitian
- Pasien pulang paksa perawatan kurang 7 hari.
- Pasien meninggal kurang 7 hari onset.
- Pasien stroke hemoragik yang dilakukan kraniotomi.

III. 3. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.

Penelitian dilakukan di Bagian Saraf RS. Dr. Kariadi Semarang. Kegiatan yang dilakukan meliputi: persiapan, pengumpulan data, pengolahan data dan penyusunan laporan. Mulai dari Agustus 2002 sampai dengan November 2003.

III. 4. JUMLAH SAMPEL. ²³

Sampel diambil dari pasien-pasien stroke hemoragik yang dirawat di Bagian Saraf RS Dr. Kariadi Semarang, dengan jumlah sampel dihitung dengan formulasi sebagai berikut :

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times P(1-P)}{d^2} = \frac{1,96 \times 0,1 \times 0,9}{(0,1)^2} = 17,68 = 24$$

N = Jumlah sampel

$Z_{1-\alpha/2}$ = Tingkat kepercayaan (95 %).

P = Perkiraan proporsi penderita stroke hemoragik (0,1).

d = Persentasi point (10 %).

III. 5. CARA KERJA.

- Pasien-pasien dengan klinis stroke hemoragik yang masuk ke RS Dr. Kariadi Semarang, dilakukan pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis.
- CT Scan kepala, untuk menetapkan diagnosis sebagai stroke hemoragik.
- Bagi pasien yang telah memenuhi kriteria dikelompokkan menjadi perdarahan intraserebral demam dan tidak demam.
- Dilakukan pemeriksaan laboratorium serta pengukuran skor Orgogozo dan suhu tubuh. Dan pasien dievaluasi selanjutnya pada hari ke 7, 14 dan 21 onset.
- Bila dibutuhkan, dilakukan konsultasi dengan bagian lain untuk menentukan adanya kelainan / gangguan yang ada serta kemungkinan tindakan yang diperlukan.

III. 6. BATASAN OPERASIONAL.

No	Nama Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Kategorisasi
1	Stroke hemoragik	Adanya massa perdarahan parenkim otak dan atau / tidak adanya perdarahan intraventrikel	CT Scan kepala	Perdarahan ekstra- dan intraventrikel
	Perdarahan ekstra ventrikel	Adanya massa perdarahan hanya pada parenkim otak		Ya / tidak
	Perdarahan intra ventrikel	Adanya massa darah pada sistim ventrikel disertai dgn pada parenkim otak		Ya / tidak
2	Demam	Peninggian suhu tubuh axila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ selama 5 mnt dgn ≥ 9 kali pengukuran selama 72 jam pertama	Termometer air raksa	(Numerik)
3	Massa intra kranial	Letak lesi : menunjukkan lokasi perdarahan dalam parenkim otak dan atau intraventrikel.	CT Scan kepala	Supratentorial / infratentorial
		Ukuran lesi : menyatakan volume perdarahan dengan rumus $a \times b \times c / 2$, dimana a = merupakan diameter lesi terbesar, b = panjang garis yang tegak lurus pada diameter lesi terbesar, c = merupakan jumlah potongan pada CT scan kepala.		(Numerik)
		Midline shift : Adanya efek massa perdarahan yang cukup besar, sehingga menggeser garis		

		tengah kedua sisi otak kearah kontralateral lesi atau pergeseran kelenjar pineal > 3 mm.		Ya / tidak
4	Derajat kesadaran	Tingkat derajat kesadaran pasien saat onset dengan mengukur tiga item yaitu mata, motorik, verbal	Skala Coma Glasgow	(Numerik)
5	Tekanan darah	Adanya hasil pengukuran TD sistolik dan TD diastolik	Tensi meter air raksa	(Numerik)
6	Gula darah 1 Gula darah 2	Hasil pemeriksaan gula darah setelah puasa Hasil pemeriksaan gula darah 2 jam sesudah makan	Laboratorium	(Numerik)
7	Keluaran klinis	Gambaran klinis pasien yang dinilai dengan SO pd pem.hari ke 7, 14 dan 21.	Skor Orgogozo	(Numerik)
8	Infeksi saluran kemih	Adanya disuria dengan atau tanpa leukosituria.	Laboratorium	Ya / tidak

BAB IV

HASIL PENELITIAN

IV.1. Gambaran umum.

Dalam kurun waktu 12 bulan (1 Nopember 2002 sampai 31 Oktober 2003), dari Bangsal Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang, telah terkumpul 38 kasus stroke hemoragik dan yang masuk kriteria inklusi sebanyak 24 orang. Jumlah kasus yang tidak dikutkan dalam penelitian sebanyak 14 orang, enam orang meninggal sebelum tujuh hari perawatan dengan demam dan lainnya pulang paksa.

Dari sejumlah kasus 24 kasus, 15 kasus laki-laki (62,5 %) dan 9 kasus adalah wanita. Rentang umur kasus bervariasi dari yang termuda 41 tahun dan yang tertua 67 tahun, dengan rerata 52 tahun. Tekanan darah sistolik awal berkisar antara 120 mmHg dan tertinggi 220 mmHg. Tekanan darah diastolik awal berkisar 80 mmHg hingga tertinggi 140 mmHg. Gula darah puasa, dua jam sesudah makan berkisar mulai dari 75 mg %, 87 mg % dan tertinggi 216 mg %, 293 mg %. Lekosit mulai dari 10.300 / mm³ sampai 12.100 / mm³.

Kesadaran pasien saat masuk dengan nilai GCS berkisar 7 sampai nilai 15, Skor Orgogozo saat masuk dengan nilai 15 sampai nilai 90. Pada masuk rumah sakit dengan waktu kurang dari 24 jam onset sebanyak 21 orang (87,5 %). Pasien yang tidak demam 16 orang (66,7 %). Lokasi perdarahan terbanyak ganglia basalis 13 orang (54.2 %), perdarahan yang meluas sampai ke ventrikel sebanyak 7 orang (29,2 %). Volume berkisar dari 2 cc sampai paling banyak 81,5 cc. Keluhan masuk rumah sakit akibat penurunan kesadaran 10 orang (41,7 %), kelemahan anggota gerak kanan dan kiri masing-masing 7 orang (29,2 %).

Data-data hasil penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel-tabel berikut:

Tabel 1 : Karakteristik umum subjek penelitian

Variabel	N (24)	Mean	SD
Umur (tahun)		52,04	8,22
Sex - Laki-laki	15 (62,5%)		
- Perempuan	9 (37,5%)		
Tekanan darah			
- Sistolik (mmHg)		177,50	24,18
- Diastolik (mmHg)		107,08	16,28
Gula darah			
- Puasa (mg%)		105,75	30,47
- 2 jam sesudah makan (mg%)		126,17	40,69
Lekosit (/ mm ³)		14.928	23.076
Kesadaran dengan nilai GCS		12,58	2,75
Skor Orgogozo saat masuk		42,92	23,22
Tidak demam	16 (66,7%)		
Demam	8 (33,3%)		
Lokasi perdarahan			
- Ganglia basalis	13 (54,2%)		
- Talamus	8 (33,3%)		
- Korteks	3 (12,5%)		
Perluasan ke intraventrikel	7 (29,2%)		
Volume perdarahan (cc)		18,84	17,77
Keluhan MRS			
- Kesadaran menurun	10 (41,7%)		
- Hemiparesis dekstra	7 (29,2%)		
- Hemiparesis sinistra	7 (29,2%)		

Tabel 2.1 : Karakteristik variable penelitian

Variabel	Demam			Tidak Demam			Nilai p*
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Umur	8	50,62	6,04	16	52,75	9,22	0,563
Volume	8	18,75	25,83	16	18,88	13,14	0,987
Lekosit	8	28.365	37.675	16	8.216	3.277	0,174
Gula darah puasa	8	110,25	24,67	16	103,50	33,52	0,620
Orgogozo 1	8	30,00	12,53	16	49,38	24,89	0,019*
Orgogozo 7	8	41,88	21,03	16	57,81	28,24	0,175
Orgogozo 14	7	43,57	20,35	14	62,86	26,29	0,106
Orgogozo 21	4	50,00	16,33	6	61,67	20,90	0,353
GCS saat masuk RS	8	11,12	2,90	16	13,31	2,44	0,065

* $p < 0,05$ = t-test

Pada data terlihat bahwa Orgogozo saat masuk berbeda signifikan ($p < 0,05$) antara pasien kelompok demam dengan tidak demam.

Hubungan perdarahan intraventrikel dengan demam

Dengan Fisher's exact test hubungan antara perdarahan intraventrikel dengan demam signifikan dengan nilai $p < 0,001$

Tabel 3 : Uji beda antara Suhu 1, Suhu 7, Suhu 14 dan Suhu 21 (t-test)

Variabel	Mean	SD	Nilai p
Delta suhu 1 – suhu 7	-3.7500E-02	.5029	0,718
Delta suhu 7 – suhu 14	-9.0476E-02	.3897	0,300
Delta suhu 14 – suhu 21	.3400	.8959	0,261
Delta suhu 1 – suhu 21	.1100	.7475	0,653

Uji beda antara suhu 1 dengan suhu 7, suhu 7 dengan suhu 14, suhu 14 dengan suhu 21 dan suhu 1 dengan suhu 21 secara statistik tidak bermakna

Tabel 4 : Uji beda antara Orgogozo 1, Orgogozo 7, Orgogozo 14 dan Orgogozo 21 (t-test)

Variabel	Mean	SD	p
ORGO 1 – ORGO 7	-9.5833	10.4170	0,000
ORGO 7 – ORGO 14	-5.7143	7.9507	0,004
ORGO 14 – ORGO 21	-5.0000	5.2705	0,015
ORGO 1 – ORGO 21	-24.0000	11.0050	0,000

Pada uji beda antara Orgogozo 1 dengan Orgogozo 7, Orgogozo 7 dengan Orgogozo 14, Orgogozo 14 dengan 21 dan Orgogozo 1 dengan Orgogozo 21 bermakna dengan nilai $p < 0,05$

Tabel 5 : Hubungan antara volume, leukosit darah, gula darah puasa, kesadaran saat masuk, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolic, suhu rata-rata 72 jam, suhu hari ke 7, 14, 21, terhadap Skor Orgogozo

Variabel	Orgogozo 1	Orgogozo 7	Orgogozo 14	Orgogozo 21
	Nilai p	Nilai p	Nilai p	Nilai p
Volume	0,444	0,162	0,156	0,104
Lekosit	0,265	0,253	0,150	0,589
GD puasa	0,020*	0,006*	0,047*	0,476
GCS 1	0,008*	0,031	0,018*	0,150
TDS	0,699	0,988	0,888	0,507
TDD	0,896	0,602	0,908	0,472
Suhu 1	0,153	0,473	0,128	0,426
Suhu 7	-	0,921	-	-
Suhu 14	-	-	0,114	-
Suhu 21	-	-	-	0,664

PC : nilai Pearson Correlation

TDS = Tekanan darah sistolik saat masuk RS

* p < 0,05 = signifikan

TDD = Tekanan darah diastolik saat masuk RS

Tabel 6 : Hubungan lokasi perdarahan dengan Orgogozo dengan analisa ANOVA

Variabel	Lokasi perdarahan	N	Mean	SD	p
Orgogozo 1	Gg basalis	13	43,076	22,595	0,333
	Talamus	8	36,250	24,164	
	Korteks	3	60,000	21,794	
Orgogozo 7	Gg basalis	13	52,307	27,127	0,741
	Talamus	8	48,750	27,742	
	Korteks	3	63,333	30,138	
Orgogozo 14	Gg basalis	11	54,545	23,922	0,498
	Talamus	8	53,750	29,001	
	Korteks	2	77,500	24,748	
Orgogozo 21	Gg basalis	6	60,833	21,311	0,498
	Talamus	4	51,250	16,520	
	Korteks	0	-	-	

Walaupun dijumpai bahwa skor Orgogozo pada setiap lokasi perdarahan berbeda namun dengan secara uji statistik tidak bermakna.

Untuk mengetahui lebih jauh pengaruh beberapa faktor terhadap hasil akhir dengan Skor Orgogozo 21 , yang meliputi faktor GCS saat masuk, tekanan darah sistolik, diastolik, suhu saat masuk, gula darah puasa, dan volume perdarahan, dilakukan uji regresi hasilnya sebagaimana pada table berikut.

Tabel 7 : Tabel regresi terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi hasil akhir

Variabel bebas	Koefisien regresi	Signifikansi (p)
Suhu T1	-0,423	0,565
GCS saat masuk RS	0,333	0,771
Gula darah puasa	-0,658	0,578
Volume perdarahan	-0,322	0,745
Tekanan darah sistolik	-0,381	0,740
Tekanan darah diastolik	-0,534	0,655

Dengan uji regresi terhadap beberapa faktor yang berpengaruh terhadap hasil akhir (skor Orgogozo 21) tidak ada yang signifikan.

BAB V PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan perbaikan klinis (hasil akhir) dari pasien stroke hemoragis yang demam dengan tidak demam, serta faktor-faktor yang mempengaruhi hasil akhir tersebut. Pada penelitian ini ada keterbatasan dalam jumlah sampel

Dari data hasil penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya dapat diketahui:

A. Berdasarkan karakteristik variabel penelitian bahwa:

1. Skor Orgogozo saat masuk pada kelompok demam dengan tidak demam dengan uji t-test terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,019$, hal ini sesuai dengan teori bahwa demam akan berpengaruh langsung terhadap aktifitas metabolisme di otak, sehingga memberikan arti klinis yang berbeda. ²²
2. Lekosit pada kelompok demam dengan tidak demam memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan $p > 0,05$. Ini menjelaskan bahwa jumlah lekosit pada stroke hemoragik akibat dari proses inflamasi yang dikaitkan dengan protein pembekuan (*cloting protein*). ²⁴
3. Kadar gula darah puasa pada kelompok demam dan tidak demam tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,620$, merupakan suatu bukti bahwa adanya peningkatan kadar gula darah pada stroke merupakan akibat dari aktifitas hipotalamus - pituitari - adrenal axis dan simpato-adrenal sistem, mengakibatkan peningkatan sirkulasi kortisol dan katekolamin. ²⁵
4. Pada penelitian ini uji beda umur antara kelompok demam dengan kelompok tidak demam tidak bermakna, ini menunjukkan keseragaman dari usia sampel.

5. Volume perdarahan antara kelompok demam dengan tidak demam, tidak dijumpai perbedaan yang bermakna.
6. Adanya perdarahan ke dalam ventrikel dengan Fisher's Exact test dijumpai hubungan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$. Hasil tersebut sesuai dengan teori yang menjelaskan mekanisme terjadinya demam pada stroke hemoragik akibat adanya perdarahan dalam ventrikel yang melakukan iritasi terhadap hipotalamus anterior.^{6, 20, 26}

B. Hasil penelitian yang mempengaruhi hasil klinis skor Orgogozo

1. Volume perdarahan.

Hubungan antara volume perdarahan dengan kematian sangat erat kaitannya. Pengaruh volume perdarahan biasanya terkait dengan efek massa selanjutnya menimbulkan herniasi. Pada penelitian dengan uji korelasi Pearson tidak dijumpai hubungan yang signifikan baik pada Orgogozo 1, 7, 14 dan 21 dengan nilai $p > 0,05$, hal ini mungkin karena yang dievaluasi hanya pada pasien yang hidup selama 21 hari.

2. Lekosit

Kadar lekosit pada penelitian ini tidak mempunyai hubungan yang bermakna terhadap nilai Orgogozo 1, 7, 14, dan 21. Pada penelitian Shuichi Suzuki dkk lekosit mempunyai hubungan yang bermakna terhadap hasil akhir klinik yang dilakukan secara dikotomi yaitu disability (minor, moderate, severe) dan meninggal. Sedang pada penelitian ini dengan uji korelasi Pearson dengan variabel numerik.²⁶

3. Suhu

Rata-rata suhu 72 jam pertama terhadap Orgogozo 7, 14 dan 21 tidak dijumpai adanya hubungan yang signifikan dengan nilai $p > 0,05$, demikian juga suhu hari ke 7, 14, 21 tidak bermakna terhadap skor Orgogozo hari ke 7, 14, dan 21, hal ini mungkin karena

sampel yang kurang banyak dan adanya sampel yang pulang sebelum hari ke 21. Pada penelitian Gudren Boysen dkk pada 141 pasien stroke hemoragik dengan pengukuran suhu tubuh tiap 2 jam dalam 24 jam pertama dengan pengukuran keparahan stroke berdasarkan Scandinavian Stroke Scale menemukan bahwa peningkatan suhu tubuh awal tidak berpengaruh signifikan terhadap keparahan stroke. ²⁷

4. Kadar gula darah puasa.

Hubungan antara kadar gula darah dengan dengan skor Orgogozo 1, 7, 14 adalah bermakna secara signifikan, dengan nilai $p = 0,020$; $p = 0,006$; $p = 0,047$. Hal ini oleh karena peningkatan kadar gula darah saat akut akan menyebabkan peningkatkan asidosis jaringan lokal, dan permeabilitas sawar darah otak. Sedang pada skor Orgogozo hari ke 21 tidak bermakna mungkin oleh karena jumlah sampel yang hanya 10 pasien. ²⁵

5. Kesadaran saat masuk rumah sakit.

Hubungan antara kesadaran saat masuk rumah sakit dengan skor Orgogozo 1,7, 14 bermakna signifikan, dengan nilai $p = 0,009$, $p = 0,031$ dan $p = 0,018$. Keadaan ini menjelaskan bahwa kesadaran saat onset berpengaruh pada hasil perawatan. Tetapi pada Orgogozo ke 21 tidak bermakna, tidak sesuai dengan peneliti pendahulu yang menyatakan bahwa kesadaran saat masuk rumah sakit berkaitan erat dengan angka kematian 30 hari sesudah onset. ¹⁵

6. Hubungan lokasi perdarahan dengan skor Orgogozo

Pada hasil penelitian ini didapatkan, bahwa hubungan lokasi perdarahan dengan skor Orgogozo 1, 7, 14, dan 21 tidak bermakna signifikan dengan $p > 0,05$. Akibat keterbatasan dari jumlah sampel. Tapi terlihat bahwa skor Orgogozo pada talamus lebih rendah dari lokasi lain pada setiap penilaian skor Orgogozo.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1. Kesimpulan

Telah dilakukan pengambilan sampel pada 24 penderita stroke hemoragik yang dirawat di bangsal saraf RSUP Dr. Kariadi Semarang dalam kurun waktu 12 bulan (1 Nopember 2002 sampai 31 Oktober 2003.

Setelah dilakukan analisa statistik didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Dari hasil penelitian ini secara statistik bahwa rata-rata suhu tubuh demam 72 jam pertama tidak memperburuk hasil skor Orgogozo pada hari ke 21 perawatan, tetapi hasil skor Orgogozo pada saat masuk rumah sakit berbeda bermakna antara kelompok demam dengan tidak demam.
2. Pada penelitian ini terbukti secara statistik bahwa perluasan perdarahan ke ventrikel mengakibatkan terjadinya demam, sedang lokasi perdarahan intraserebral tidak terbukti secara statistik untuk terjadinya demam.
3. Faktor yang terbukti secara statistik berpengaruh terhadap skor Orgogozo sampai perawatan hari ke 14 adalah : kesadaran saat masuk dan gula darah puasa, sedangkan pada skor Orgogozo ke 21 tidak berpengaruh. Faktor lain seperti volume perdarahan, leukosit, tekanan darah sistolik dan diastolik awal secara statistik tidak berpengaruh terhadap skor Orgogozo ke 21.

VI. 2. Saran

Dari kesimpulan tersebut diatas, maka beberapa saran dikemukakan peneliti yaitu :

1. Pada penelitian ini tidak terbukti secara statistik bahwa demam memperburuk hasil akhir skor Orgogozo 21, tetapi demam pada penderita stroke tetap diperhatikan.
2. Untuk mendapatkan hasil yang lebih baik maka perlu suatu penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan waktu lebih lama.

BAB V
DAFTAR PUSTAKA

1. Adam Raymond D, Maurice Victor H. Ropper. Principles of Neurology. 6th edition. New York: MC. Graw - Hill. 1997; 777 dan 835.
2. Ahmad SI. Penatalaksanaan Stroke Akut di Unit Stroke. Tangerang: Rumah Sakit Honoris, 1999. Makalah.
3. Wirawan. R. B. Patofisiologi Stroke. Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. Semarang : Bagian Neurologi FK UNDIP. November 2000; 27 - 32.
4. Guyton. C. Arthur, MD.(alih bahasa Ken Ariata Tengadi) Suhu Tubuh, Pengaturan Suhu, dan Demam. Dalam : Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC. 1994; 180 - 193.
5. Nelwan. R.H.H. Demam: Dalam: Soeparman ed. Ilmu Penyakit Dalam Jilid Satu. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1987; 3 - 7.
6. Schwarz S. WD.Kurt Häfner, Cand Med, Alfred Aschoff, MD et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. Neurology 2000; 54: 354 - 61.
7. Azzimondi G, MD, Leona B, Francesco N, MD, et al. Fever in Acute Stroke Worsen Prognosis. A prospective study. Stroke. 1995; 26: 2040 - 43.
8. Misbach J. Stroke Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999.
9. Budiarto G. Patofisiologi Stroke Iskemik. Semarang: PT Merck Indonesia, 1999. Makalah simposium.
10. Budiarto Gunawan. Patofisiologi dan Manajemen Stroke Iskemik. Update hingga Agustus 2001. P K B V Update Neurology. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR. 2001; 120 - 42.
11. Kelompok Studi Serebrovaskuler dan Neurogeriatri Perdossi. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Jakarta: Edisi pertama, 1999; 3 - 4.
12. Mitwali Ashraf EL, Marc D, Malkoff et al. Intracerebral Hemorrhage. The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine. 2001. Volume 5. Number 1

13. David S Liebeskind, MD. Jeffrey L Safer, MD. Intracranial Hemorrhage, eMedicine Journal; May 22, 2002. Volume 3, number 5.
14. Weibers, David O, MD.et al. Cerebravascular Disease in Cinical Practice. 1st ed. London: Little Brown and Company, 1997: 435 - 37.
15. Kase CS, Caplan LR. Intracerebral hemorrhage. Boston ; Hutterworth Heinemann. 1994.
16. Wang Y, Lynette L, Christopher et al. Influence of Admission body temperature on stroke mortality. Stroke 2000; 31 404 - 409.
17. Gelfand JA, Charles AD, Sheldon MW. Alteration in body temperatur. Dalam: Isselbacher, Eugene B, Joseph BM, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Singapore: Mc Graw-Hill Inc, 1994: Volume 1, 13th edition. 125 – 133.
18. Pranarka Kris. Kegawatan Gangguan Syaraf Otonom pada Usia Lanjut, Fokus pada : Hipertermia. Dalam : Soehardjono ed. Kedaruratan Medik II. PIT Ke-V Perhimpunan Dokter SpesialisPenyakit Dalam Indonesia Cabang Semarang. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001; 189 - 200.
19. Saper, B Clifford, Berder, Christofer D. Seminar in Medicine of the Beth Israel, Boston: The Neurologic Basis of Fever. New England Journal Medicine, volume 330 (26) June 30, 1994. 1880-1886
20. Castillo J, MD, Antoni Dávalos, MD, Jaume M, MD, et al Timing for Fever - Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 1998; 29 : 2455 - 2460.
21. Schwab S, MD; Schwart S, MD; M Spranger, MD; et al. Moderate Hypotermia in the Treatment of Patient with Severe Middle Cerebral Artery Infarction. Stroke 1998; 29 : 2461 - 2466.
22. D. Myron. Combaiting Hypertermia in Acute Stroke A Significant Clinical Concern. Stroke 1998, 29; 529 - 533.
23. Lwanga SK, Lameshow L. Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual. Geneva: WHO. 1991; 26.
24. Castillo, J,MD; Davalos, MD; Sabin A; et al. Molekuler signature of brain injury after intracerebral hemorrhage. Neurology, Februari 2, 2003; 624 - 528.
25. Bruno A MD; Biller J; Adams HP. Acute glukose level and outcome from ischemic stroke. Neurology, January 2, 1999; 280 - 284.

26. Suzuki S MD; Kelly E R MD; Dandapani BK. Et al. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke 1995; 26: 1020 - 1023.
27. Boysen Gudrun, Hanne Christensen. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. Stroke 2001; 32 : 413 -417