

**HUBUNGAN ANTARA NYERI KEPALA AWAL ADMISI
TERHADAP MORTALITAS PASIEN STROKE
RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA**

TESIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Untuk Mencapai
Derajat Dokter Spesialis I Program Studi Neurologi



Diajukan oleh:
Gheanita Ariasthapuri
20/471898/PKU/19259

DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN, KESEHATAN MASYARAKAT,
DAN KEPERAWATAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA
2024

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Gheanita Ariasthapuri

NIM : 20/471898/PKU/19259

Tahun terdaftar : 2021

Program studi : Neurologi

Fakultas/Sekolah : Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM

Menyatakan bahwa dalam dokumen ilmiah tesis ini tidak terdapat bagian dari karya ilmiah lain yang telah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu Lembaga Pendidikan Tinggi, dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/lembaga lain, kecuali yang secara tertulis disitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar pustaka.

Dengan demikian saya menyatakan bahwa dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah tesis ini dikemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulis lain dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan/atau sanksi hukum yang berlaku.

Yogyakarta, 30 Agustus 2024



Gheanita Ariasthapuri

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wata'alla Tuhan semesta alam, tidak ada daya dan upaya penulis yang tidak karena izin dan pertolongan-Nya hingga dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul **Hubungan Antara Nyeri Kepala Awal Admisi dengan Mortalitas Pasien Stroke di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta**. Terima kasih dan hormat yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada:

1. Kedua Ibu tercinta, Almh Ibu Hj. Jubaedah, M.Pd dan Almh Ibu Dra. Hj. Jajuk Herawati, MM, yang doanya tidak pernah terputus dan selalu mengiringi, doa yang senantiasa mencakar langit sekalipun saat raganya sakit.
2. Kedua Ayah tercinta. Bpk Drs. H. Cucu Supriadin, S. Sos dan Bpk Prof. dr. Suhardjo, SU, Sp.M (K), motivator sekaligus kritisi handal yang dalam setiap tetesan keringat dan setiap derap langkahnya mengandung doa dan harapan terbaiknya untuk saya dapat menyelesaikan studi spesialis ini.
3. dr.Yudiyanta, Sp.S(K) dan Dr.dr.Paryono, Sp.S(K) selaku pembimbing yang dengan sabar dan teliti memberi arahan dan memperbaiki setiap kata dan isi dari karya tulis ini, dan tidak lupa selalu mengingatkan untuk belajar dan berjuang.
4. Prof. Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) selaku Kepala Departemen Ilmu Penyakit Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sekaligus pembimbing yang dengan sabar memberikan bimbingan sekolah sore setiap hari senin dan kamis, tidak lupa ditutup solat magrib berjamaah.
5. dr. Indarwati Setyaningsih, Sp.S(K) selaku Ketua Program Studi Neurologi FK-KMK UGM Yogyakarta yang selalu mengingatkan dan memotivasi kami para residen setiap hari Senin, untuk segera menyelesaikan segala tugas residensi.
6. Suami, dr. Syam Suharyono, Sp.M dan kedua anak cantik mama; Aurelia Malika Haryono dan Grizella Sophia Haryono yang selalu mendoakan dan mendukung.

7. Seluruh guru besar, staf pengajar Program Studi Neurologi FK-KMK UGM dan Staf Pengajar RS Jejaring FK-KMK UGM yang telah memberi bimbingan, pengarahan dan didikan selama penulis menjalani proses pendidikan spesialis
8. Seluruh *supporting* staf Program Studi Neurologi FK-KMK UGM Yogyakarta
9. Seluruh teman sejawat residen neurologi FK-KMK UGM Yogyakarta terkhusus Angkatan Neuro Sumringah; Mutiah, Danis, Ifa, Upi, Alia, Grendy, Faishal, Yoyon dan Antoni atas bantuan dan kerjasama selama penulisan dan dalam menjalani pendidikan spesialis.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah membantu hingga proses penyusunan tesis ini dapat diselesaikan
11. Para pembaca yang budiman, semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat untuk menambah pengetahuan dan menjadi ilmu yang bermanfaat

Penulis menyadari bahwa penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu masukan dan saran dari seluruh pihak sangat diharapkan untuk perbaikan selanjutnya. Akhir kata penulis mengucapkan banyak terimakasih.

Yogyakarta, 30 Agustus 2024

Penulis

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

HUBUNGAN NYERI KEPALA AWAL ADMISI DENGAN MORTALITAS PASIEN STROKE DI RSUP DR SARDJITO YOGYAKARTA

Disusun oleh

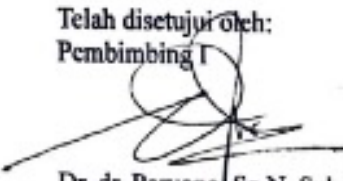
GHEANITA ARIASTHAPURI

20/471898/PKU/19259

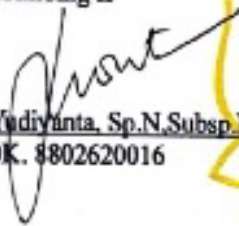
Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji

Pada tanggal 30 Agustus 2024


Telah disetujui oleh:
Pembimbing I


Dr. dr. Paryono, Sp.N, Subsp.NIOO(K)
NIDK. 8850920016


Pembimbing II


dr. Yudiyanta, Sp.N, Subsp.NN(K)
NIDK. 8802620016


Ketua Dewan Penguji


dr. Indarwati Setyaningsih, Sp.N, Subsp.NKI(K)
NIDK. 8827130017

Penguji I



Prof. Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.N, Subsp.NIOO(K)
NIDK. 8826120017

Penguji II



Dr. dr. Abdul Gofir, M.Sc., Sp.N, Subsp.NIOO(K)
NIDK. 8853130016

Tesis ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Neurologi

Mengetahui,
Ketua Departemen


Prof. Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.N, Subsp.NIOO(K)
NIDK. 8826120017

Tanggal, 30 Agustus 2024
Ketua Program studi


dr. Indarwati Setyaningsih, Sp.N, Subsp.NKI(K)
NIDK. 8827130017

Daftar Isi

PERNYATAAN.....	1
KATA PENGANTAR	2
HALAMAN PENGESAHAN.....	4
DAFTAR TABEL.....	7
BAB I	8
PENDAHULUAN	8
1.1 Latar Belakang	8
1.2 Perumusan Masalah	10
1.3 Pertanyaan Penelitian	10
1.4 Tujuan Penelitian	11
1.5 Manfaat Penelitian	11
1.6 Keaslian Penelitian.....	12
BAB II.....	14
TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1 Stroke	14
2.2 Nyeri Kepala	22
2.3 Kerangka Teori	42
2.4 Kerangka Konsep.....	43
2.5 Hipotesis	43
BAB III	44
METODE PENELITIAN.....	44
3.1 Rancangan Penelitian	44
3.2 Populasi dan Subjek Penelitian	44
3.3 Besar Sample.....	45
3.4 Variabel Penelitian	46
3.6 Instrumen Penelitian.....	49
3.7 Tempat Penelitian	49
3.8 Analisis Data	50
3.9 Kelayakan Etik.....	50
BAB IV.....	51
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
4.1 Subjek Penelitian.....	51

4.2	Karakteristik Dasar Penelitian.....	51
4.3	Analisis Bivariat.....	57
4.4	Analisis multivariat	68
4.5	Keterbatasan Penelitian.....	70
BAB V.....		71
KESIMPULAN DAN SARAN.....		71
ETHICAL COMMITTEE APPROVAL.....		72
Daftar Pustaka		73

DAFTAR TABEL

Table 1. Penelitian nyeri kepala sebagai faktor prediktor mortalitas	12
Table 2. Analisis variabel	50
Table 3. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	54
Table 4. Hubungan antara jenis kelamin dengan mortalitas	57
Table 5. Hubungan antara usia dengan mortalitas	58
Table 6. Hubungan antara hipertensi dengan mortalitas	59
Table 7. Hubungan antara diabetes melitus dengan mortalitas	60
Table 8. Hubungan antara gangguan jantung dengan mortalitas	61
Table 9. Hubungan antara dislipidemia dengan mortalitas	62
Table 10. Hubungan antara NIHSS dengan mortalitas	63
Table 11. Hubungan antara nyeri kepala dan NPS dengan mortalitas	64
Table 12. Hubungan antara nyeri kepala dengan mortalitas pada stroke hemoragik dan stroke non hemoragik.....	65
Table 13.. Hubungan antara NPS dengan mortalitas	65
Table 14. Hubungan antara length of stay dengan mortalitas	66
Table 15. Hubungan antara lokasi lesi dengan mortalitas.....	67

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke masih merupakan penyebab kematian nomer dua di dunia (Lozano et al., 2012) dan juga penyebab ketiga disabilitas. Secara global, pada tahun 2019, terdapat 101 juta kasus stroke dan 6.5 juta kematian yang diakibatkan oleh stroke. Selama dua puluh tahun terakhir, terdapat beberapa peningkatan kasus stroke, prevalensi meningkat sebanyak 85%, kecacatan 32% dan angka kematian yang meningkat sebanyak 43% (Feigin et al., 2021).

Insidensi stroke di Eropa pada tahun 2000, sebanyak 1,1 juta pertahun, dan bersamaan dengan meningkatnya jumlah populasi usia tua, diperkirakan jumlah ini akan meningkat menjadi 1,5 juta pertahun pada tahun 2025 (Truelsen et al., 2006). Di Indonesia angka prevalensi stroke mencapai 2 juta orang pertahun, jumlah ini mengalami peningkatan sebesar 3,9% dibandingkan tahun sebelumnya (Kemenkes RI, 2018). Peningkatan kasus stroke juga terjadi di RSUP dr Sardjito Yogyakarta, dimana kasus stroke infark pada tahun 2021 yakni 381 sedangkan pada tahun 2020 sebanyak 344 kasus.

Sakit kepala yang menyertai stroke iskemik adalah gejala umum yang dianggap sebagai gejala yang tidak menyenangkan oleh tenaga kesehatan yang menangani stroke iskemik akut. Sangat sedikit studi skala kecil yang meneliti dampak klinis dari sakit kepala terkait stroke, dan hasilnya tidak konsisten, dari tidak ada dampak spesifik hingga prediksi hasil yang buruk (Jørgensen H.S et al., 1994). Signifikansi klinis sakit kepala terkait stroke masih belum pasti karena

tidak adanya studi sistematis pada populasi besar pasien stroke. Berdasarkan *International Classification of Headache Disorder, 2nd edition (ICHD-2)*, sakit kepala yang dikaitkan dengan stroke iskemik (kode 6.1.1) ditetapkan sebagai sakit kepala akut baru yang berkembang secara bersamaan dengan atau dalam hubungan temporal yang sangat dekat dengan tanda-tanda stroke iskemik.

Patofisiologi stroke yang berbeda antara pasien dengan dan tanpa onset sakit kepala dapat menyebabkan perbedaan hasil. Mekanisme yang mendasari sakit kepala onset harus dieksplorasi. Gangguan aliran darah atau pelebaran pembuluh darah kolateral yang peka terhadap rasa sakit telah lama diduga sebagai penyebab timbulnya sakit kepala. Juga diketahui bahwa arteri leptomeningeal yang dipersarafi oleh saraf trigeminal sangat penting untuk gangguan sakit kepala. Kehadiran kolateral leptomeningeal memprediksi perbaikan hasil klinis pada pasien yang diobati dengan dan tanpa trombolisis.

Nyeri kepala merupakan sebuah gejala yang seringkali muncul, dilaporkan antara 7-65% pasien stroke disertai gejala nyeri kepala (Abadie et al., 2014). Pada penelitian yang dilakukan di *Copenhagen Stroke Study*, 28% pasien mengalami nyeri kepala yang berhubungan dengan onset stroke, terutama dengan perdarahan intraserebral dan stroke di area vertebrobasilar. Penelitian yang dilakukan oleh Hansen *et al.*, (2015), mengungkapkan bahwa 12% pasien stroke mengalami nyeri kepala persisten onset baru. Sebanyak 7,2% pasien melaporkan nyeri kepala baik pada onset terjadinya stroke dan pada saat *follow-up* 3 tahun setelah terjadinya stroke. Sebanyak 65 pasien (27%) dari 238 pasien mengalami nyeri kepala 3 hari sebelum hingga 3 hari sesudah stroke.

International Classification of Headache Disorders, edisi ketiga tahun 2018 telah memperbarui kriteria untuk Nyeri kepala yang berkaitan dengan penyakit vaskular kranial dan atau servikal (IHS, 2018). Kriteria baru ini merefleksikan secara lebih akurat linimasa resolusi nyeri kepala yang berkaitan dengan onset stroke, dan mengklasifikasikan dengan lebih baik bentuk nyeri kepala persisten pasca stroke (Lai *et al.*, 2018).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, dapat disimpulkan beberapa masalah, yaitu;

- 1) Nyeri kepala merupakan salah satu gejala yang sering timbul pada pasien stroke
- 2) Prevalensi nyeri kepala pada stroke cukup tinggi antara 15-60%
- 3) Hubungan nyeri kepala dengan *outcome* klinis, masih kontroversial
- 4) Penelitian mengenai nyeri kepala sebagai faktor prediktor mortalitas pada pasien stroke belum pernah dilakukan di RSUP dr Sardjito Yogyakarta

1.3 Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang sudah dijelaskan tersebut, maka pertanyaan penelitiannya adalah;

- 1) Apakah terdapat hubungan antara nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

1.4 Tujuan Penelitian

Membuktikan adanya hubungan antara nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat pada klinisi, dan pelayanan kesehatan agar dapat mewaspadaai nyeri kepala sebagai salah satu gejala yang seringkali dikeluhkan pasien stroke. Penatalaksanaan stroke secara tepat diharapkan dapat mencegah dan memberikan tatalaksana nyeri kepala sehingga dapat memperbaiki luaran stroke. Penelitian ini diharapkan juga dapat memberikan manfaat dan edukasi tambahan bagi pasien dan keluarga pasien untuk menyadari pentingnya penatalaksanaan nyeri kepala sejak awal serta berbagai upaya pencegahan nyeri kepala pasca stroke

1.6 Keaslian Penelitian

Table 1. Penelitian nyeri kepala sebagai faktor prediktor mortalitas

No.	Penelitian	Judul	Metode	Subjek	Hasil	Perbedaan
1.	Abadi, V <i>et al.</i> , 2014	Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: The Dijon Stroke Registry	<i>Cohort prospective</i>	1411 pasien stroke iskemik dan hemoragik pada Dijon stroke registry	Terdapat hubungan yang signifikan antara nyeri kepala dan mortalitas pasien ICH	Metode, sample penelitian
2	Maino, A <i>et al.</i> , 2013	Concomitant Headache Influences Long-term Prognosis After Acute Cerebral Ischemia of Noncardioembolic Origin	<i>Cohort retrospective</i>	2473 pasien stroke iskemik dari data Life Long After Cerebral ischemia (LiLAC)	Severitas stroke mempengaruhi hubungan antara nyeri kepala dan mortalitas	Subjek penelitian, metode penelitian

3	Shgematsu, <i>et al.</i> , 202	Headache at the onset of stroke: Frequencies, background characteristics and correlation with mortality	<i>Cohort retrospective</i>	1671 Pasien stroke iskemik dan hemoragik	Pasien dengan nyeri kepala memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi	Subjek penelitian, Variabel penelitian, metode penelitian
4	Chen, <i>et al.</i> , 2013	Onset Headache Predicts Good Outcome in Patients With First-Ever Ischemic Stroke	<i>Cross sectional</i>	523 Pasien stroke infark pada taiwan stroke registry	Pasien dengan onset headache pada sroke iskemik memiliki <i>outcome</i> yang lebih baik < 6 bulan	Subjek penelitian, metode penelitian
5	Penelitian ini	Hubungan antara nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP dr Sardjito Yogyakarta	Cross sectional	Pasien yang terdata pada CRF Stroke RSUP dr. Sardjito Yogyakarta		

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

1. Definisi Stroke

Stroke menurut WHO didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh karena gangguan pembuluh darah otak. Termasuk di dalamnya adalah perdarahan subarakahnoid, perdarahan intraserebral, dan infark serebral (WHO, 1970).

Stroke secara klasik ditandai sebagai defisit neurologis yang dikaitkan dengan cedera fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh vaskular, termasuk infark serebral, perdarahan intraserebral. dan perdarahan subarachnoid, serta merupakan penyebab utama dari kecacatan dan kematian di seluruh dunia (Sacco et al., 2013).

2. Epidemiologi Stroke

Insidensi stroke pada tahun 2019 yakni sebanyak 12,2 juta kasus sekaligus merupakan penyebab kematian dan kecacatan ketiga secara global setelah gangguan neonatal dan penyakit jantung iskemik. Pada tahun 2019, terdapat 101 juta kasus prevalensi stroke, 143 juta kecacatan yang diakibatkan oleh karena stroke, dan 6,5 juta kematian akibat stroke (Feigin et al., 2021).

Berdasarkan laporan tahunan dari Unit Stroke di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan adanya peningkatan kasus stroke tiap tahunnya sebagian besar

didominasi oleh stroke iskemik, sedangkan kasus stroke perdarahan hanya 30% kasus (Setyopranoto, 2012).

3. Patofisiologi Stroke iskemik

Stroke iskemik adalah stroke yang timbul akibat trombosis atau emboli pada pembuluh darah otak dan mengakibatkan obstruksi aliran darah otak. Stroke iskemik terhitung merupakan 87% dari semua penyebab stroke (Lloyd-Jones et al., 2010). Oklusi pembuluh darah yang terjadi pada stroke iskemik dapat mengakibatkan iskemia fokal atau global. Oklusi ini akan mencetuskan serangkaian kaskade iskemik yang menyebabkan kematian neuron atau infark serebri (Jauch & Stettler, 2015).

Iskemia menyebabkan kerusakan otak dengan mengaktivasi kaskade iskemik, yang berlanjut pada deplesi oksigen atau glukosa, menyebabkan kegagalan produksi energi, terutama adenine triphosphate (ATP). Hal ini berakibat pada proses yang tergantung pada energi yang diperlukan oleh jaringan sel untuk bertahan dan memunculkan kejadian-kejadian yang berakhir pada kerusakan seluler dan kematian. Parahnya kerusakan tergantung pada durasi, keparahan, dan lokasi iskemia. Neuron yang mempunyai peranan untuk transmisi impuls, membutuhkan suplai konstan dari glukosa dan oksigen untuk menjaga gradien ionik lewat membran dan paling rentan terhadap perubahan hipoksik (Deb et al., 2010).

4. Patofisiologi stroke perdarahan

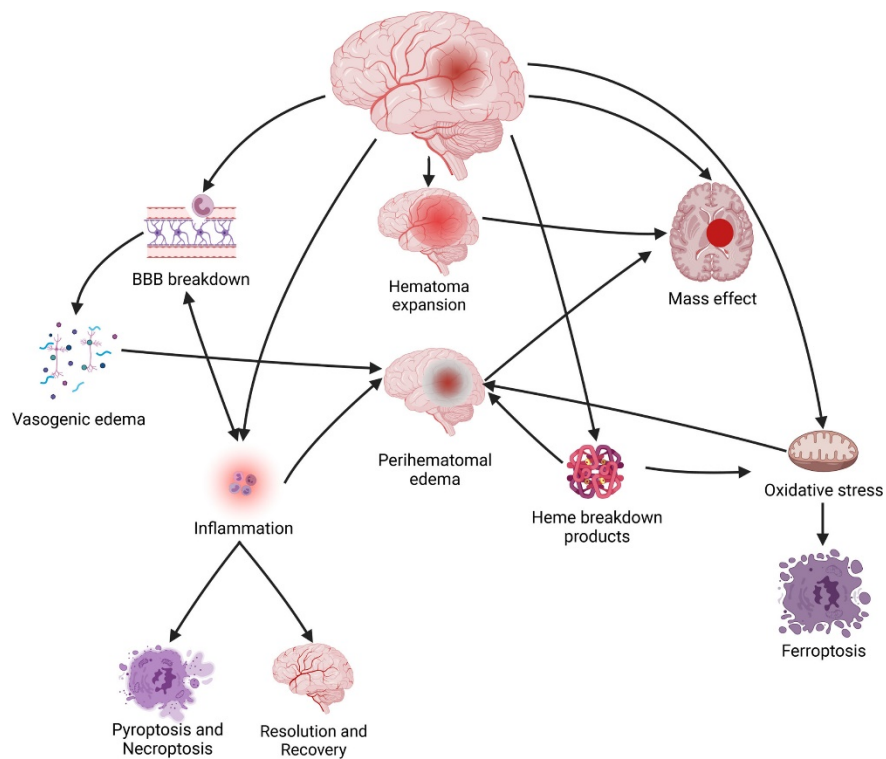
Pecahnya pembuluh darah di otak dibedakan menurut anatominya atas perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid. Sedangkan berdasarkan penyebab, perdarahan intraserebral dibagi atas perdarahan intra serebral primer dan sekunder (Misbach & Soertidewi, 2011).

Pada stroke hemoragik terdapat dua mekanisme utama yaitu vaskulopati akibat hipertensi dan *cerebral amyloid angiopathy* (CAA). Pada hipertensi kronik akan terjadi *remodelling* pembuluh darah otak yang menyebabkan kelemahan dinding vaskular dan menimbulkan mikroaneurisma yang dikenal sebagai *Charcot-Bouchard aneurysm*. Bila mikroaneurisma ini pecah, akan terjadi perdarahan intrakranial. Lokasi tersering terdapat pada ganglia basalis, putamen, nukleus kaudatus, talamus, pons dan serebelum.

Pada CAA terjadi akumulasi peptide β -amiloid di kapiler, arteriol, korteks, leptomeninges dan serebelum. Akumulasi β -amiloid dimulai dengan pemecahan protein prekursor amyloid oleh secretase β dan γ untuk membentuk peptide β -amiloid. Peptida ini dapat didegradasi oleh metalloproteinase, astrosit atau makrofag. Akumulasi pada dinding arteri leptomeningeal dan korteks dapat terjadi akibat peningkatan produksi dan gangguan transportasi serta degradasi peptide β -amiloid.

Setelah perdarahan terbentuk, terdapat tiga fase perubahan perdarahan tersebut di otak secara fisiologis yaitu fase hibernasi, reperfusi dan normalisasi. Fase hibernasi terjadi dalam 48 jam pertama dimana terjadi penurunan perfusi di tepi daerah hematoma, penurunan metabolisme otak dan terjadi penurunan

pemenuhan kebutuhan oksigen. Hal ini mencegah jaringan otak mengalami iskemik. Fase reperfusi terjadi antara 2 hari hingga 2 minggu dimana pola restorasi aliran darah otak menjadi heterogen yaitu hipoperfusi, peningkatan perfusi dan hiperperfusi. Hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas metabolik otak dan cedera iskemik. Fase normalisasi terjadi lebih dari 2 minggu pasca onset. Pola resolusi efek massa serta hematoma bersifat heterogen, serta terjadi revaskularisasi di daerah tepi jaringan yang mengalami gliosis (Ropper A et al., 2019). Efek yang terjadi pada stroke hemoragik dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Efek perdarahan di otak pasca stroke hemoragik(Magid-Bernstein et al., 2022)

5. Gejala dan Tanda Klinis

Gejala stroke akan muncul sesuai dengan teritori vaskular yang terkena. Sebagai contoh adalah sindrom sirkularisasi anterior atau posterior. Bila yang terkena adalah batang otak, maka akan didapatkan gangguan fungsi pada midbrain, pons dan medulla oblongata. Skrining gejala stroke yang dapat digunakan adalah BeFAST (*balance, eye, face, arm, speech dan time to hospital*). Singkatan tersebut menunjukkan bahwa pada penderita stroke akan didapatkan gejala gangguan keseimbangan, gangguan penglihatan, kelumpuhan otot wajah, kelumpuhan ekstremitas dan bicara pelo. Semua keluhan tersebut harus segera dibawa ke rumah sakit. Selain itu, bisa didapatkan defisit neurologis lain seperti kejang, gangguan kognitif, gangguan berbahasa dan tanda peningkatan tekanan intracranial. (Kurniawan M et al., 2016).

Gejala dan tanda pada stroke hemoragik berbeda dengan stroke iskemik. Pada stroke hemoragik akan didapatkan tanda peningkatan tekanan intrakranial seperti nyeri kepala, muntah dan penurunan kesadaran. Selain itu, defisit neurologis yang terjadi berkembang secara progresif dan ketika terjadi perluasan dari perdarahan intraserebral akan diikuti gejala peningkatan tekanan intrakranial

6. Diagnosis

Diagnosis stroke ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang berupa CT scan kepala non kontras sebagai baku emas. Pemeriksaan fisik yang harus dilakukan adalah pemeriksaan *airway-breathing-circulation*, pemeriksaan bruit, tanda distensi pada gagal jantung, pemeriksaan neurologis terutama nervus kranialis, rangsang meningeal, motorik, sensorik,

refleks fisiologis dan fungsi kognitif. Skala stroke yang dapat digunakan adalah skor NIHSS dengan pembagian skor yaitu defisit neurologis ringan (<5), defisit neurologis sedang (6-14), defisit neurologis berat (15-24) dan defisit neurologis sangat berat (≥ 25).

Terdapat beberapa modalitas radiologi untuk mendiagnosis kasus stroke. CT scan pada kasus stroke digunakan untuk mengeksklusi tanda perdarahan. CT scan non kontras dapat membedakan stroke iskemik dan hemoragik dimana pada stroke iskemik akan didapatkan tanda hipodensitas atau normal sedangkan pada stroke hemoragik akan didapatkan hiperdensitas (Cordonnier *et al.*, 2018). Bila pasien dicurigai menderita *large vessel occlusion* (LVO) maka dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan CT angiografi. Modalitas CT scan ini penting sebagai salah satu syarat dilakukannya trombolisis dan trombektomi pada stroke iskemik dan menentukan tindakan operatif pada pasien stroke hemoragik (Rudkin S *et al.*, 2018).

1. Tatalaksana

Tatalaksana stroke dibedakan menjadi dua garis besar yaitu tatalaksana umum dan khusus. Tatalaksana umum adalah terapi yang diberikan secara umum berlaku untuk semua jenis stroke. Sedangkan tatalaksana khusus adalah terapi yang diberikan sesuai dengan etiologinya. Sebagai contoh, stabilisasi jalan nafas, terapi peningkatan tekanan intrakranial dan tatalaksana kejang adalah termasuk tatalaksana umum. Sedangkan trombolisis intravena adalah contoh tatalaksana khusus

Tatalaksana umum yang tepat pada pasien stroke akan meningkatkan luaran klinis. Tatalaksana tersebut mencakup stabilisasi jalan nafas, hemodinamik,

peningkatan tekanan intrakranial, pengendalian suhu tubuh, cairan tubuh, nutrisi, pencegahan komplikasi dan pengendalian kejang. Semua tindakan tersebut bertujuan untuk meningkatkan *cerebral blood flow (CBF)*, *cerebral pressure perfusion (CPP)* dan mengurangi edema serta inflamasi yang terjadi pada otak. Selain itu, pasien juga akan diberikan terapi rehabilitasi untuk membantu memperbaiki kemampuan fungsional pasien. (Ropper A et al., 2019).

Tatalaksana khusus pada stroke iskemik adalah trombolisis intravena, trombektomi dan medikamentosa. Kedua terapi ini memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang cukup ketat dengan *golden period* yang cukup singkat. Trombolisis intravena menggunakan alteplase dapat dikerjakan apabila onset stroke pasien kurang dari 4,5 jam. Trombektomi dilakukan untuk mengekstraksi trombus yang menyumbat arteri darah otak. Medikamentosa yang diberikan pada pasien stroke iskemik adalah antiplatelet atau antikoagulan bergantung pada komorbid dan etiologi penyebab stroke iskemik.

Stroke hemoragik memiliki tatalaksana khusus yang berbeda dengan stroke iskemik karena perbedaan patofisiologi yang mendasar. Terapi bertujuan untuk melakukan koreksi koagulopati, mencegah perdarahan berkelanjutan, mengendalikan tekanan darah, identifikasi kondisi yang mungkin memerlukan tindakan bedah serta melakukan diagnosis dan terapi terhadap penyebab perdarahan. Seringkali pada pasien dengan stroke hemoragik membutuhkan anti edema seperti manitol atau hipertonik saline.

2. Prognosis

Sebagian besar penderita stroke menghadapi tantangan kecacatan residual dan gejala sisa neuropsikiatri (terutama gangguan afektif dan epilepsi) yang mempengaruhi kualitas hidup mereka dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk karena peningkatan kekambuhan/kematian stroke. Hampir, seperempat dari penderita stroke mengalami stroke berulang pada 5 tahun, dan hampir dua kali lipat pada 10 tahun. Kematian setelah stroke berulang tinggi, dan setengah dari penderita stroke meninggal pada 5 tahun setelah stroke dan tiga perempat pada 10 tahun. Semua penyebab kematian jangka panjang sebagian besar disebabkan oleh kondisi selain stroke. Kekambuhan stroke dan kematian jangka panjang dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi, dan dengan demikian dapat menerima strategi pencegahan sekunder (Singh et al., 2018).

2.2 Nyeri Kepala

1. Definisi Nyeri Kepala

Nyeri kepala adalah nyeri yang dirasakan di daerah kepala atau merupakan suatu sensasi tidak nyaman yang dirasakan pada daerah kepala (Goadsby, 2010). Berdasarkan kriteria ICHD-3 (*The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition*), nyeri kepala adalah rasa nyeri atau rasa tidak mengenakkan pada daerah kepala dengan batas bawah dari dagu sampai ke daerah belakang kepala (ICHHD, 2018).

2. Epidemiologi Nyeri Kepala

Nyeri kepala meliputi migren dan nyeri kepala tipe tegang merupakan penyakit dengan prevalensi tinggi. Berdasarkan studi prevalensi ini, diperkirakan setengah sampai tiga perempat orang dewasa usia 18-65 tahun di dunia mengalami nyeri kepala per tahun. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, lebih dari 10% mengalami migren, dan 1,7-4% populasi dewasa terdampak nyeri kepala selama 15 hari atau lebih per bulan (Atlas of Headache Disorders and Resources in The World, 2011).

3. Klasifikasi Nyeri Kepala

The International Classification of Headache Disorder, 3rd Edition mengklasifikasikan 14 jenis nyeri kepala yang dibagi menjadi 3 kategori yaitu nyeri kepala primer, nyeri kepala sekunder, nyeri kepala dengan neuropati kranial, nyeri wajah lain, dan nyeri kepala lainnya (ICHHD, 2018).

A) Nyeri Kepala Primer

Nyeri kepala primer merupakan nyeri kepala yang tidak diasosiasikan dengan patologi atau kelainan lain yang menyebabkannya. Nyeri kepala ini masih dibagi berdasarkan profil gejalanya menjadi: migrain, *tension-type headache*, dan *trigeminal autonomic cephalalgias* (TACs).

Migrain memiliki dua sub tipe mayor. Migrain tanpa aura dan migrain dengan aura. Migrain dengan aura terutama ditandai oleh gejala neurologis yang biasanya mendahului atau kadang-kadang menemani saat nyeri kepala. Beberapa pasien juga mengalami fase premonitory (fase pertanda), terjadi beberapa jam atau hari sebelum nyeri kepala, dan fase resolusi yang memberi pertanda dan gejala resolusi seperti menguap berulang, kelelahan dan leher kaku dan / atau sakit.

1) Migrain tanpa aura

Nyeri kepala berulang dengan manifestasi serangan selama 4-72 jam. Karakteristik nyeri kepala unilateral, berdenyut, intensitas sedang atau berat, bertambah berat dengan aktivitas fisik yang rutin dan diikuti dengan mual dan atau fotofobia dan fonofobia

2) Migrain dengan aura

Serangan berulang, bertahan dalam menit, sepenuhnya unilateral secara reversibel baik itu visual, sensorik atau gejala sistem saraf pusat lainnya yang biasanya berkembang secara bertahap dan diikuti dengan nyeri kepala dan terkait gejala migrain

3) Tension type headache (TTH)

TTH sangat umum terjadi, dengan prevalensi seumur hidup dalam populasi umum berkisar antara 30% dan 78% dalam studi yang berbeda, dan memiliki dampak sosial-ekonomi yang sangat tinggi. *Tension type headache* diklasifikasikan menjadi 3 jenis, yaitu;

4) TTH episode jarang

Episode nyeri kepala yang jarang, bilateral, menekan atau mengikat dan intensitas ringan sampai sedang, berlangsung menit sampai hari. Rasa sakitnya tidak memburuk dengan aktivitas fisik rutin dan tidak berkaitan dengan mual, tetapi fotofobia atau fonofobia mungkin ada.

5) TTH episode sering

Episode nyeri kepala yang sering, bilateral, menekan atau mengikat dengan intensitas ringan-sedang, berlangsung beberapa menit sampai beberapa hari. Rasa sakitnya tidak memburuk dengan aktivitas fisik rutin dan tidak berkaitan dengan mual, tetapi fotofobia atau fonofobia mungkin ada.

6) TTH kronis

Sebuah gangguan berkembang dari nyeri kepala tipe tegang episode sering, dengan episode nyeri kepala harian atau sangat sering, bilateral, kualitas menekan atau mengikat dan intensitas ringan sampai sedang, berlangsung jam sampai hari, atau tidak ada hentinya. Rasa sakit tidak memburuk dengan aktivitas fisik rutin, tetapi mungkin terkait dengan mual ringan, fotofobia atau fonofobia.

7) Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)

Trigeminal autonomic cephalalgias (TACs) dibedakan menjadi *cluster headache* dan *paroxysmal hemicranias*.

a) Cluster headache

Serangan berat, nyeri yang ketat dan unilateral pada orbital, supraorbital, temporal atau dalam bentuk kombinasi, berlangsung 15-180 menit dan terjadi mulai dari sekali setiap hari sampai delapan kali sehari. Rasa sakit terkait dengan injeksi konjungtiva yang ipsilateral, lakrimasi, hidung tersumbat, rhinorrhoea, dahi dan wajah berkeriat, miosis, ptosis dan / atau edema kelopak mata, dan / atau dengan kegelisahan

b) Paroxysmal hemicranias

Serangan berat, nyeri yang ketat dan unilateral pada orbital, supraorbital, temporal atau dalam bentuk kombinasi, berlangsung 2-30 menit dan terjadi beberapa kali setiap harinya. Serangan berkaitan dengan injeksi konjungtiva, lakrimasi, hidung tersumbat, rhinorrhoea, dahi dan wajah berkeriat, miosis, ptosis dan / atau edema kelopak mata yang ipsilateral. Terdapat respons yang positif terhadap indomethacin.

B) Nyeri Kepala Sekunder

Nyeri kepala sekunder merupakan nyeri kepala yang disebabkan penyakit lain sehingga terdapat peningkatan tekanan intrakranial atau nyeri kepala yang jelas terdapat kelainan anatomi maupun struktur.

1) Nyeri kepala karena trauma pada kepala dan / atau leher,

2) Nyeri kepala karena gangguan vaskular pada kranial atau servikal,

Kriteria diagnostik nyeri kepala pada stroke iskemik:

- a) Nyeri kepala apapun yang memenuhi kriteria c) dan d)
- b) Telah terdiagnosis stroke akut
- c) Dibuktikan oleh penyebab dari salah satu atau kedua sebab berikut:
 - (1) Nyeri kepala berkembang dalam waktu yang sangat berdekatan dengan gejala klinis dan diagnosis iskemik stroke
 - (2) Nyeri kepala membaik signifikan sejalan dengan stabilisasi dan perbaikan gejala atau tanda radiologis iskemik stroke
- d) Memenuhi gejala berikut:
 - (1) Nyeri kepala yang sudah sembuh dalam 3 bulan terakhir
 - (2) Nyeri kepala belum sembuh, namun masih kurang dari 3 bulan
- e) Tidak memenuhi kriteria nyeri kepala lain dalam diagnosis ICHD-3

Kriteria diagnostik nyeri kepala pada stroke hemoragik:

- a) Nyeri kepala apapun yang memenuhi kriteria c) dan d)
- b) Terdiagnosis SAH, ICH maupun SDH dengan bukti tidak terdapat Riwayat trauma
- c) Dibuktikan oleh penyebab dari salah satu atau kedua sebab berikut:
 - (1) Nyeri kepala berkembang dalam waktu yang sangat berdekatan dengan gejala klinis dan diagnosis SAH, ICH maupun SDH
 - (2) Nyeri kepala membaik signifikan sejalan dengan stabilisasi dan perbaikan gejala atau tanda radiologis SAH, ICH maupun SDH

(3) Nyeri kepala *sudden onset* dengan intensitas berat (*thunderclap headache*)

(4) Memenuhi gejala berikut:

(1) Nyeri kepala yang sudah sembuh dalam 3 bulan terakhir

(2) Nyeri kepala belum sembuh, namun masih kurang dari 3 bulan

(5) Tidak memenuhi kriteria nyeri kepala lain dalam diagnosis ICHD-3

3) Nyeri kepala karena gangguan non vaskular pada intracranial

4) Nyeri kepala karena suatu substansi atau *withdrawal*

5) Nyeri kepala karena infeksi

6) Nyeri kepala karena gangguan homeostasis

7) Nyeri kepala atau nyeri wajah karena gangguan pada kranial, leher, mata, telinga, hidung, rongga sinus, gigi, mulut, atau struktur wajah atau kranial lainnya

8) Nyeri kepala karena gangguan psikiatri

3. Patofisiologi nyeri kepala pada stroke

Terdapat beberapa teori berbeda untuk menjelaskan patofisiologi nyeri kepala, namun belum ada yang menjelaskan spektrum klinis secara keseluruhan (Sánchez del Río & Reuter, 2003). Nyeri kepala berkaitan dengan terangsangnya struktur peka nyeri. Nyeri kemudian timbul setelah melewati proses modulasi sebelum akhirnya dipersepsikan sebagai rasa nyeri baik melalui mekanisme sensitisasi perifer atau sensitisasi sentral (Fumal & Schoenen, 2008).

Rangsang nyeri kepala bisa disebabkan oleh adanya tekanan, traksi, *displacement* maupun proses kimiawi dan inflamasi terhadap nosiseptor-nosiseptor pada struktur peka nyeri di kepala. Jika struktur peka nyeri tersebut terletak pada ataupun diatas tentorium serebeli, maka rasa nyeri yang timbul akan terasa menjalar pada daerah didepan batas garis vertikal yang ditarik dari kedua telinga kiri dan kanan melewati puncak kepala (daerah frontotemporal dan parietalanterior). Rasa nyeri ini ditransmisi oleh saraf trigeminus (Milanov & Bogdanova, 2003).

Rangsangan terhadap struktur peka nyeri dibawah tentorium (pada fossa kranii posterior) radik servikalis bagian atas dengan cabang-cabang saraf perifernya akan menimbulkan nyeri pada daerah dibelakang garis tersebut, yaitu didaerah oksipital, suboksipital dan servikal bagian atas. Rasa nyeri ini ditransmisi oleh saraf kranial IX, X dan saraf spinal C- 1, C-2, dan C-3 (Y. Chen, 2009).

Rangsang nyeri kepala dihantarkan oleh serabut saraf C dan A delta ke kornu dorsalis dan inti trigeminal di trigemino cervical complex (TCC), kemudian bersinapsis dengan neuron orde kedua. Pada sinapsis ini terjadi modulasi rangsangan dari nosiseptor primer dan mekanoreseptor yang berbahaya yang dibawa melalui homosinaptik dan heterosinaptik ke sensitisasi sentral. Pada tingkat molekuler, sinyal nyeri dari perifer menyebabkan pelepasan neuropeptida dan neurotransmiter (substansi P dan glutamat) yang mengaktifkan reseptor pada membran postsinap, menghasilkan potensial aksi dan mencapai puncak plastisitasnya sehingga menurunkan ambang nyeri. tetapi

pada individu yang rentan, gangguan ini dapat memicu sinyal nyeri, yang disebabkan oleh sensitisasi sentral. Nyeri tekan perikranium yang terus menerus yang dibawa oleh serabut saraf C dan A beta yang bersinapsis di trigemino cervical complex (TCC), menyebabkan terjadinya alodinia dan hiperalgesia. Intensitas, frekuensi, dan nyeri tekan perikranium yang terus menerus pada jaringan yang sama dan terjadi perubahan molekul pada pusat yang lebih tinggi di talamus, sehingga terjadi sensitisasi sentral pada neuron tersier dan terjadi perubahan pada persepsi nyeri (Chen, 2009).

Ujung dari traktus paleospinothalamikus berakhir pada batang otak dan hanya sepersepuluh atau seperempat sinyal yang akan langsung diteruskan ke talamus. Kebanyakan sinyal akan berakhir pada salah satu dari tiga area yaitu; (1) nukleus retikularis dari medula, pons, dan mesensefalon, (2) area tektum dari mesensefalon, (3) *gray matter* dari periaqueductus yang mengelilingi aqueductus Sylvii. Ketiga bagian yang akan menentukan karakteristik nyeri. Dari area batang otak ini, multipel neuron akan meneruskan sinyal ke arah atas melalui intralaminar dan nukleus ventrolateral dari talamus dan ke area tertentu dari hipotalamus dan bagian basal otak sehingga menyebabkan terjadinya sensitisasi sentral di nosiseptor meningeal dan neuron ganglion terminal, sehingga muncul persepsi nyeri kepala (Price S.A & Wilson L.M., 2003).

Nyeri kepala pada stroke disebabkan oleh stimulasi aferen sensorik pada sistem trigeminovaskular (Evans & Mitsias, 2009). Stimulasi tersebut dapat secara langsung disebabkan oleh iskemia atau secara tidak langsung oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan iskemia. Salah satu faktor yang mungkin berperan dalam

stimulasi tidak langsung sistem trigeminovaskular adalah *cortical spreading depression* (Charles & Brennan, 2009). *Cortical spreading depression* merupakan mekanisme migrain dengan aura dan ditandai dengan penyebaran gelombang depolarisasi neuron secara perlahan dan perubahan terkait pada aliran darah otak (Lauritzen et al., 2011). Pertama, hal ini dapat meningkatkan sensitivitas terhadap iskemia dan kerentanan terhadap stroke (Eikermann-Haerter et al., 2009, 2012). Kedua, SD ditemukan di penumbra dari pasien non-migrain dengan infark arteri serebral tengah, meningkatkan ukuran lesi infark (Dohmen et al., 2008). Tidak diketahui apakah terjadinya SD tergantung pada subtype atau penyebab stroke dan apakah hal ini mempunyai pengaruh pada prognosis jangka panjang pasien stroke (Nozari et al., 2010). Sakit kepala bisa menjadi penanda adanya SD, bahkan pada pasien tanpa riwayat migrain.

Nyeri kepala pada stroke, khususnya pada stroke hemoragik dan iskemik, dapat menjadi indikator penting dari peningkatan tekanan intrakranial atau keterlibatan struktur otak yang kritis. Ketika nyeri kepala terjadi akibat stroke, itu sering kali merupakan tanda dari edema serebral, herniasi otak, atau perdarahan yang memburuk, yang semuanya berpotensi meningkatkan mortalitas (Hickey, J. V., 2019). Nyeri kepala yang parah dan tiba-tiba dapat menunjukkan adanya peningkatan tekanan intrakranial, yang jika tidak segera ditangani, dapat menyebabkan kompresi batang otak dan gangguan fungsi vital seperti pernapasan dan sirkulasi darah.

Nyeri kepala yang intens dan menetap juga bisa mencerminkan adanya perdarahan intrakranial yang terus berkembang atau vasospasme serebral setelah

stroke, yang dapat menyebabkan iskemia sekunder dan kerusakan jaringan otak yang lebih luas (Ropper A et al., 2023). Kombinasi dari kerusakan neurologis ini dapat memperburuk kondisi pasien dan meningkatkan risiko komplikasi fatal, seperti herniasi serebral atau kerusakan pada pusat-pusat kontrol vital di otak. Nyeri kepala yang berat dan memburuk pasca-stroke bukan hanya gejala yang memerlukan penanganan, tetapi juga bisa menjadi penanda dari proses patologis yang mengancam jiwa dan berkontribusi pada peningkatan angka mortalitas pada pasien stroke.

Kondisi nyeri kepala yang terjadi ini meliputi studi yang menunjukkan korelasi antara gejala neurologis yang berat, seperti nyeri kepala yang intens, dengan peningkatan mortalitas pada pasien stroke, serta literatur yang membahas mekanisme peningkatan tekanan intrakranial dan komplikasi yang mengancam jiwa terkait stroke (Hickey, J. V., 2019).

4. Nyeri Kepala Pada Stroke Infark

Insidensi nyeri kepala berdasarkan beberapa studi retrospektif yang telah dilakukan pada stroke iskemik, diperkirakan bervariasi antara 25-29 persen (Williams D et al, 1962). Namun proporsi yang sesungguhnya, dapat lebih tinggi dari jumlah tersebut, dikarenakan populasi yang justru signifikan tidak dapat merespon dikarenakan adanya keterbatasan berupa aphasia atau perubahan status mental yang mendasari stroke.(Portney RK et al., 1984).

Stroke iskemik di area distribusi basilar, terutama sirkulasi serebral posterior, lebih sering dikaitkan dengan nyeri kepala dibandingkan stroke di area distribusi karotis (Fisher CM, 1968).

Terdapat beberapa hipotesis mengenai penyebab nyeri kepala pada stroke tetapi etiologi yang tepat masih belum jelas. Sebagian besar penelitian menegaskan bahwa stroke pada sirkulasi serebral posterior lebih sering dikaitkan dengan nyeri kepala. Salah satu alasan yang mungkin adalah adanya pembuluh darah sensitif nyeri di dasar otak, yang menyebabkan aktivasi aferen trigeminovaskular nosiseptif yang menyebabkan nyeri kepala.

Hipotesis lain adalah nyeri disebabkan oleh vasodilatasi arteri (Grindal AB & Toole JF., 1974) setelah pembentukan emboli/trombus di dasar otak atau oklusi beberapa cabang arteri, menyebabkan perubahan perfusi vaskular. Mekanisme ini dapat menjelaskan nyeri kepala pada stroke emboli atau trombotik tetapi tidak menjelaskan kejadiannya pada TIA.

Dugaan lebih lanjut adalah bahwa nyeri kepala mungkin disebabkan oleh pelepasan zat vasoaktif, seperti serotonin dan prostaglandin, dari trombosit yang

teraktivasi (Castillo J et al., 1995). Hipotesis ini menjelaskan insiden nyeri kepala yang lebih rendah pada pasien dengan lesi dalam yang kecil, di mana aktivasi trombosit belum terjadi.

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) dan Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) merupakan salah satu peran penting dalam mekanisme nyeri kepala, termasuk yang terjadi pada stroke iskemik (Edvinsson, L, 2018). Saat stroke iskemik terjadi, ada pelepasan zat-zat proinflamasi dan reaksi stres yang memicu aktivasi saraf trigeminal. Aktivasi ini merangsang pelepasan CGRP dan PACAP dari ujung saraf trigeminal. CGRP, sebuah neuropeptida yang kuat, menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah kranial dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang berkontribusi pada edema dan peradangan lokal. Hal ini menyebabkan stimulasi berlebihan pada reseptor nyeri di sekitar pembuluh darah meningeal, memicu nyeri kepala (Dodick, D, 2006).

PACAP, di sisi lain, bekerja dengan meningkatkan produksi cAMP dalam sel-sel saraf dan pembuluh darah, yang memperkuat respons inflamasi dan memperpanjang pelepasan CGRP. Selain itu, PACAP dapat memperkuat transmisi sinyal nyeri melalui jalur saraf trigeminovaskular, yang meningkatkan persepsi nyeri kepala. Kedua peptida ini, melalui mekanisme vasodilatasi, peradangan, dan modulasi saraf nyeri, berkontribusi secara signifikan terhadap munculnya nyeri kepala yang sering terjadi pada pasien dengan stroke iskemik (Edvinsson, L., & Goadsby, P. J, 2019).

Nyeri kepala pada stroke vertebrobasilar lebih sering merupakan nyeri tipe migrain, yang menunjukkan bahwa migrain dan stroke memiliki mekanisme saraf patologis yang sama pada penyebab dasarnya (Vestergaard K et al., 1993). Nyeri kepala yang dikaitkan dengan stroke iskemik (IHS 6.1.1) dijelaskan dalam klasifikasi IHS sebagai nyeri kepala baru yang berkembang bersamaan dengan, atau dalam hubungan waktu yang dekat dengan, tanda atau bukti lain dari stroke iskemik disertai dengan konfirmasi neuroimaging dari infark iskemik.

Onset nyeri kepala pada stroke iskemik sama-sama mungkin terjadi secara tiba-tiba atau bertahap. Biasanya unilateral, fokal, dan tingkat keparahan ringan sampai sedang; namun, sebagian besar pasien mungkin mengalami nyeri yang melumpuhkan (Vestergaard K et al., 1993).

Berbeda dengan nyeri kepala pada perdarahan subaraknoid, yang biasanya eksplosif dan onset tiba-tiba, kualitas nyeri pada penyakit serebrovaskular iskemik sangat bervariasi. Nyeri ini paling sering bersifat nonspesifik dan telah dilaporkan sebagai berdenyut atau terus menerus dan tidak berdenyut. Jarang terasa menusuk, berdenyut atau memiliki gambaran klinis yang mirip dengan hipertensi intrakranial. Ini sering dikaitkan dengan mual (44 persen), muntah (23 persen), dan fotofobia dan fonofobia.

Nyeri kepala biasanya diperparah dengan menekuk, mengejan, atau mengguncang kepala. Perburukan sementara juga dapat terjadi dengan penggunaan gliseril trinitrat sublingual. Kompresi digital dari arteri temporal superfisial pada sisi kepala yang nyeri kepala untuk sementara meredakan ketidaknyamanan. Durasi nyeri kepala paling lama pada infark kardioembolik dan trombotik, terpendek pada

TIA dan durasi sedang pada infark lakunar. Rata-rata durasi nyeri kepala pada stroke iskemik adalah 25 jam dibandingkan dengan 65 jam pada stroke hemoragik (Arboix et al., 2006).

Nyeri kepala mengalami lateralisasi pada 46 persen pasien, ipsilateral terhadap stroke pada 68 persen pasien ini dan kontralateral pada 32 persen (Jørgensen H.S et al., 1994). Karakteristik nyeri kepala juga bervariasi menurut arteri yang terlibat dalam infark, seperti yang ditunjukkan pada. Keparahan nyeri kepala tidak berhubungan dengan ukuran infark, tetapi intensitas nyeri dirasakan lebih berat bila terletak di oksipital daripada bila terletak di depan.

5. Nyeri Kepala Pada Stroke Perdarahan

A) Nyeri Kepala Pada ICH

Perdarahan dalam otak adalah suatu kondisi yang angat terkait dengan terjadinya nyeri kepala sekunder. ICH primer menyumbang sekitar 15% dari semua stroke pertama (Carolei A et al., 1997). Insidennya sekitar 41 per 100.000 per tahun. Frekuensi nyeri kepala sangat bervariasi tergantung pada lokasi dan ukuran perdarahan (Fisher CM, 1968). Pada ICH, nyeri kepala biasanya unilateral, fokal, dan tingkat keparahan ringan atau sedang (Gorelick PB et al., 1986). Ketika perdarahan kecil, nyeri kepala mungkin tidak ada sama sekali (Weisberg LA & Wall M, 1984).

Nyeri kepala yang diakibatkan oleh tekanan intrakranial yang meningkat diamati pada 51,5% pasien dengan ICH (Arboix et al., 2006). Durasi rata-rata nyeri kepala adalah 64 jam (Arboix et al., 2006). Pada perdarahan putamen dan thalamic,

nyeri kepala, biasanya lebih berat, hal ini disebabkan oleh perluasan hematoma intraventrikular dan subarachnoid.

Pada perdarahan serebelar, nyeri kepala bersifat akut menyerupai SAH. Nyeri kepala dilaporkan pada 13% pasien dengan perdarahan putaminal (Fisher CM, 1968), 46-68% dengan perdarahan lobar (Ropper AH & Davis KR, 1980), 30% dengan perdarahan thalamic (Barraquer-Bordas L et al., 1981), 35% dengan perdarahan pontin dan 48-80% dengan perdarahan serebelum

Ciri-ciri nyeri kepala telah diidentifikasi untuk lokasi spesifik perdarahan lobar: lobus oksipital dikaitkan dengan nyeri hebat, terlokalisasi di dalam dan sekitar mata ipsilateral; lobus temporal dengan nyeri ringan hingga sedang, terlokalisasi di sekitar telinga atau tepat di depannya; lobus frontal dengan nyeri cukup berat, terlokalisasi bifrontal tetapi terutama di sisi perdarahan; dan lobus parietal dengan nyeri hebat, terlokalisasi di daerah temporal anterior. Pada perdarahan serebelar, karakteristik nyeri kepala bergantung pada ukurannya. Perdarahan yang lebih kecil dapat muncul dengan nyeri kepala yang terlokalisir di daerah suboksipital ipsilateral atau daerah retroauricular. Perdarahan yang lebih besar dapat muncul dengan nyeri kepala yang lebih menyebar dan kadang frontal.

Pada pasien dengan ICH nyeri kepala berhubungan dengan efek massa ke dalam parenkim otak dengan distensi lokal, distorsi, deformasi, atau peregangan struktur intrakranial sensitif nyeri dan lebih mungkin terjadi dengan perdarahan yang lebih besar dibandingkan dengan perdarahan yang lebih kecil. Nyeri kepala dapat dihasilkan oleh keluarnya darah ke ruang subarachnoid melalui sistem ventrikel. Hal ini dapat terjadi bila lokasi ICH primer adalah paraventrikular, seperti

pada perdarahan talamik dan putaminal. Pecahnya darah secara langsung melalui korteks di ruang subarachnoid jarang terjadi.

Nyeri kepala juga dapat disebabkan oleh distensi akut sistem ventrikel melalui pembengkakan ventrikel dengan darah di bawah tekanan arteri (seperti pada perdarahan putaminal atau thalamic) atau sebagai hidrosefalus akut yang dihasilkan oleh obstruksi aqueductus atau ventrikel keempat (seperti pada beberapa pontine atau cerebellar hemorrhages). Dalam semua kasus ini, penurunan kesadaran bisa terjadi begitu cepat sehingga riwayat nyeri kepala bisa hilang. Nyeri kepala juga bisa disebabkan oleh robeknya dinding pembuluh darah yang peka nyeri di mana perdarahan terjadi.

Struktur dari sistem trigeminovaskular dapat menjelaskan lokasi nyeri yang ipsilateral dan lokasi nyeri bilateral serta frekuensi tinggi nyeri kepala pada hematoma oksipital dan cerebellar. Kejadian dan tingkat keparahan nyeri kepala sangat bergantung pada lokasi, tingkat evolusi, dan ukuran perdarahan.

Edema cerebri pada stroke hemoragik terjadi akibat perdarahan yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan kerusakan jaringan otak. Salah satu mekanisme utama dari edema cerebri ini berkaitan dengan gangguan metabolisme glukosa. Saat terjadi perdarahan, suplai oksigen ke otak terganggu, mengakibatkan hipoksia jaringan. Hipoksia ini memicu peningkatan metabolisme anaerobik karena kurangnya oksigen yang cukup untuk respirasi aerobik (Winkler, E, et al, 2018).

Metabolisme anaerobik menyebabkan peningkatan produksi laktat sebagai hasil akhir dari glikolisis anaerobik. Akumulasi laktat dan ion hidrogen (H^+) yang

dihasilkan menyebabkan asidosis lokal di jaringan otak. Asidosis dan peningkatan osmolaritas intraseluler menyebabkan air bergerak ke dalam sel, mengakibatkan pembengkakan sel (edema sitotoksik). Selain itu, kerusakan pada sawar darah-otak akibat perdarahan memungkinkan cairan plasma keluar ke jaringan interstisial, memperparah edema (edema vasogenik). Kedua jenis edema ini memperburuk peningkatan tekanan intrakranial dan menimbulkan kerusakan lebih lanjut pada jaringan otak (Wu, O, 2010).

B) Nyeri kepala pada SAH

SAH menyumbang sekitar 3% dari semua stroke pertama kali (Carolei *et al.*, 1997). Pada sebagian besar populasi kejadiannya adalah 6-7 per 100.000 per tahun, tetapi sekitar 20 per 100.000 di Finlandia dan Jepang (Linn FHH *et al.*, 1998). Ruptur aneurisma merupakan penyebab SAH pada 85% pasien, 10% adalah perdarahan perimesencephalic non-aneurismal, dan 5% sisanya disebabkan oleh vaskulitis, diseksi arteri, malformasi arteriovenosa (AVMs), tumor, koagulopati, trombosis vena, penyakit sel sabit, dan penyakit Moyamoya (Suarez *et al.*, 1986). Dari semua jenis stroke, SAH adalah yang paling sering dikaitkan dengan nyeri kepala berat. Presentasi khas SAH meliputi serangan mendadak nyeri kepala dengan mual, muntah, nyeri leher, fotofobia, dan kehilangan kesadaran (Suarez *et al.*, 2006).

Nyeri kepala adalah satu-satunya gejala pada sekitar sepertiga pasien di praktik umum. Sebaliknya, pada pasien yang datang dengan nyeri kepala mendadak saja pada praktik umum, SAH merupakan penyebab pada 1 dari 10 pasien. Nyeri kepala akibat SAH umumnya menyebar dan sering digambarkan oleh pasien sebagai nyeri kepala paling berat yang pernah mereka alami. Pasien menggunakan istilah luar biasa, mengerikan, menyiksa, meledak, dan tak tertahankan. Namun, bukan tingkat keparahannya tetapi onset yang tiba-tiba yang merupakan ciri khas.

Nyeri di dalam, di belakang, atau di sekitar mata sering dilaporkan di daerah aneurisma arteri karotis dan arteri komunikans posterior. Nyeri sering menjalar ke posterior dan ke bawah ke leher (ketika darah masuk melalui ruang subarachnoid serviks). Pada perdarahan perimesencephalic non-aneurismal, onset nyeri kepala

lebih sering bertahap (dalam hitungan menit daripada detik) dibandingkan pada pasien dengan ruptur aneurisma (Schwartz TH & Solomon RA, 1996).

Ketika nyeri kepala paling berat yang dirasakan tiba-tiba menjadi satu-satunya gejala, 1 dari 10 kasus berubah menjadi SAH. Sebaliknya, gejala SAH lainnya dapat menyertai penyebab lain dari nyeri kepala parah yang tiba-tiba, sehingga tidak dapat diandalkan untuk membantu membedakan SAH. Tidak ada gambaran tunggal atau gabungan dari nyeri kepala yang dapat membedakan secara pasti, dan pada tahap awal, antara SAH dan nyeri kepala thunderclap non-hemorrhagic. Muntah bukanlah ciri khas karena hampir setengah dari pasien dengan nyeri kepala thunderclap non-hemorrhagic juga melaporkan muntah saat onset (van Gijn J, 2007).

Pemeriksaan funduskopi dapat menggambarkan perdarahan intraokular. Defisit neurologis fokal terjadi ketika aneurisma menekan saraf kranial atau berdarah ke dalam parenkim otak, atau dari iskemia fokal karena vasokonstriksi akut segera setelah ruptur aneurisma. Kadang-kadang, manifestasi klinis dari pecahnya aneurisma tidak dapat dibedakan dari stroke akibat ICH atau IS. Karena tidak ada gambaran klinis yang cukup dapat menggambarkan pembuatan diagnosis, SAH harus disingkirkan pada pasien yang mengalami nyeri kepala berat mendadak yang maksimal dalam beberapa menit, berlangsung lebih dari satu jam, dan tidak memiliki penjelasan alternatif.

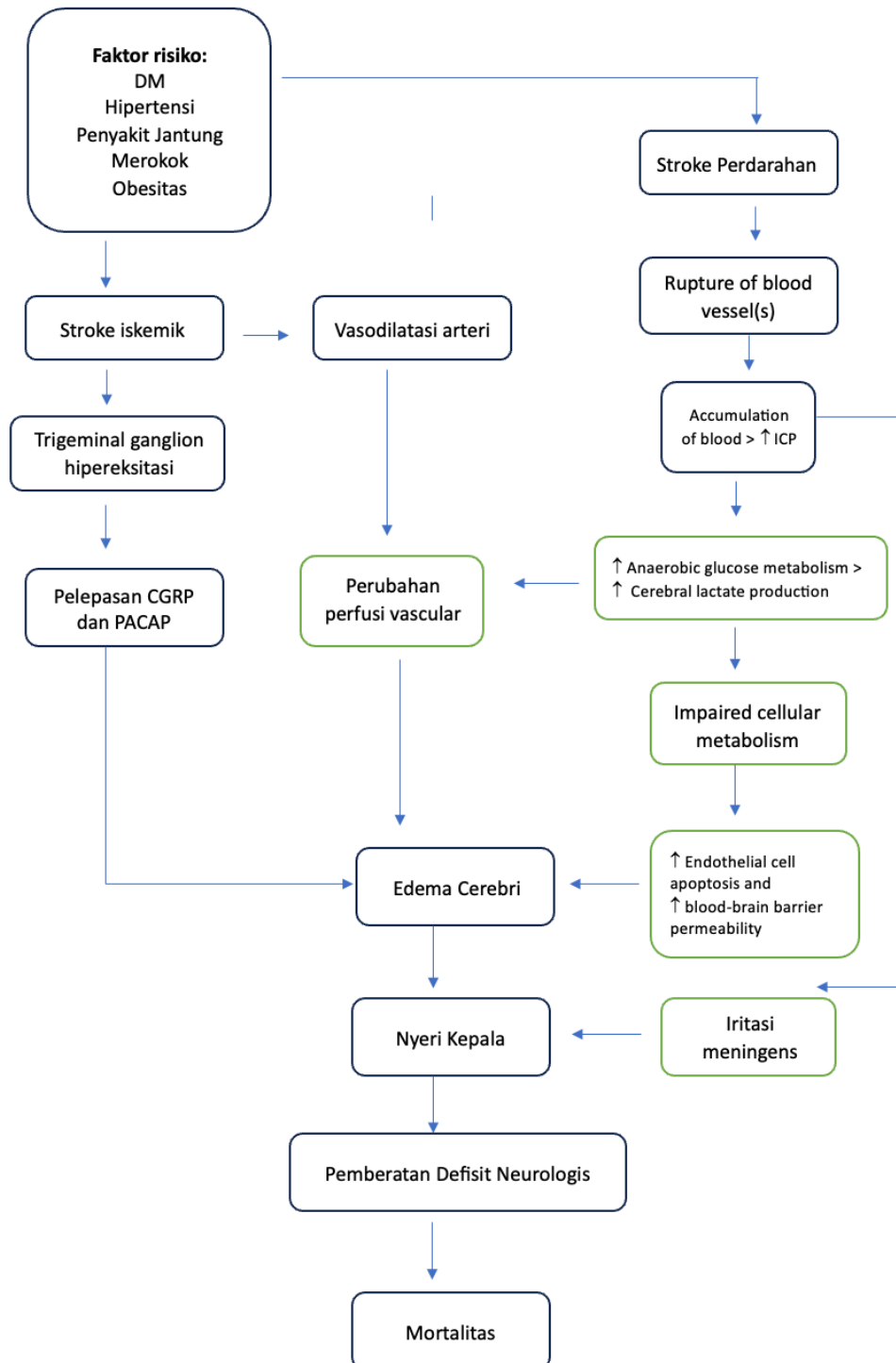
Nyeri kepala sentinel digambarkan sebagai nyeri kepala mendadak dan sangat berat, tidak seperti nyeri kepala yang pernah dialami pasien sebelumnya. Itu terletak di daerah oksipital pada 31% kasus, frontal pada 26%, dan retro-orbital

pada 14%, dan biasanya mereda selama beberapa jam hingga beberapa hari. Selain nyeri kepala sentinel, dua pertiga pasien memiliki tanda dan gejala lain, termasuk muntah (19%), meningisme atau nyeri leher (35%), sinkop atau koma singkat (26%), gejala visual (17%), dan manifestasi motorik atau sensorik (20%) (Gorelick *et al.*, 1986).

Sindrom nyeri kepala primer lainnya yang menyerupai nyeri kepala yang disebabkan oleh SAH termasuk nyeri kepala thunderclap, nyeri kepala cluster, dan nyeri kepala yang berhubungan dengan aktivitas. Sindrom nyeri kepala sekunder yang dapat menyerupai nyeri kepala yang disebabkan oleh SAH meliputi trombosis vena serebral, ICH, perdarahan ektradural atau subdural, IS, diseksi arteri, vaskulitis, infeksi seperti meningitis atau ensefalitis, hidrosefalus akut, tumor intrakranial, hipotensi intrakranial spontan atau hipotensi pasca pungsi lumbal, penyakit metabolik seperti pheochromocytoma, atau konsumsi tyramine yang dikombinasikan dengan inhibitor oksidase monoamine.

Patogenesis yang tepat dari nyeri kepala onset tidak jelas, tetapi telah disarankan bahwa rasa sakit awal dihasilkan oleh peregangan dan robeknya pembuluh darah yang membengkak dan arachnoid yang berdekatan dan bahwa rasa sakit dihasilkan melalui iritasi kimia oleh darah dari tubuh yang sensitif terhadap rasa sakit. Hal ini dapat berkontribusi pada nyeri kepala peningkatan tekanan intrakranial karena darah di bawah tekanan arteri ekstrasvasasi ke dalam kompartemen intrakranial.

2.3 Kerangka Teori



43

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan rancangan penelitian menggunakan studi potong lintang untuk menilai hubungan nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta. Pada penelitian ini variabel bebas dan variabel tergantung dinilai pada satu waktu dan observasional karena tidak dilakukan intervensi pada subjek penelitian.

3.2 Populasi dan Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah sekelompok subjek atau data dengan karakteristik tertentu pada populasi tertentu. Populasi penelitian adalah bagian dari populasi yang ditentukan oleh karakteristik klinis dan demografi tertentu. Populasi terjangkau adalah bagian dari populasi target yang dibatasi tempat dan waktu. Sampel adalah bagian dari populasi terjangkau yang dipilih dengan cara tertentu (Ghazali et al., 2002).

Populasi target adalah seluruh pasien yang mengalami stroke infark dan perdarahan yang pernah di rawat di bangsal syaraf dan Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien yang mengalami nyeri kepala pada saat onset awal stroke infark dan perdarahan dan pernah dirawat di bangsal syaraf dan Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito pada Bulan Januari 2020-Desember 2022.

Pada penelitian ini, sebagai subyek penelitian adalah semua penderita stroke baik stroke infark maupun hemoragik yang diambil mulai bulan Januari

2020-Desember 2022. Semua subyek yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah: (a) Pasien yang terdiagnosis stroke infark atau hemoragik pertama, (b) Telah menjalani pemeriksaan Head CT Scan.

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: (a) Pasien dengan penurunan kesadaran, (b) Pasien dengan afasia dan gangguan kognitif yang tidak dapat menjelaskan nyeri, (c) Nyeri kepala oleh penyebab lain selain vascular

3.3 Besar Sample

Penentuan besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus potong lintang sebagai berikut (Pourhoseingholi *et al.*,2013)

$$N = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{d^2}$$

Keterangan:

N = besar sampel

$Z\alpha$ = ditentukan berdasarkan derajat kepercayaan (1.96) (Lim *et al.*,2003)

P = prevalensi berdasarkan penelitian sebelumnya (0.65) (Abadie *et al.*, 2014)

$Q = 1 - P$

d = presisi mutlak (0.05)

$$N = \frac{1.96^2 \times 0.65 \times 0.35}{0.05^2}$$

Sehingga besar sampel pada penelitian ini adalah 348 sampel.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel adalah karakteristik subjek penelitian yang berubah dari satu subjek ke subjek lainnya. Skala pengukuran suatu variabel sangat menentukan uji hipotesis yang digunakan dalam penelitian. Variabel dapat berskala kategorikal yang terbagi menjadi skala nominal dan ordinal, atau skala numerik yang dapat dibedakan menjadi skala interval dan rasio (Sastroasmoro & Ismael, 2011).

1) Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah variabel yang nilainya merupakan hasil penelitian. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah mortalitas.

2) Variabel bebas

Variabel bebas adalah variabel yang (dianggap) menentukan variabel tergantung. Variabel bebas yang diteliti adalah nyeri kepala

3) Variabel perancu

Variabel perancu yang diperhitungkan dalam penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, riwayat DM, gangguan jantung, dislipidemia dan riwayat hipertensi, jenis stroke, derajat severitas (NIHSS), dan lokasi lesi

3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional dari masing-masing variable adalah sebagai berikut:

- 1) Nyeri kepala awal admisi: nyeri yang dirasakan di daerah kepala atau merupakan suatu sensasi tidak nyaman yang dirasakan pada daerah kepala (Goadsby, 2010). Berdasarkan kriteria ICHD-3 (*The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition*), nyeri kepala adalah rasa nyeri atau rasa tidak mengenakkan pada daerah kepala dengan batas

bawah dari dagu sampai ke daerah belakang kepala. Diukur dengan skala NPS (ICHD, 2018). Pada penelitian ini, pencatatan nyeri kepala dilakukan pada fase akut saat awal pasien datang. Skala pengukuran: nominal

- 2) Stroke: Gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis fokal atau global yang berlangsung lebih dari 24 jam, tanpa tanda-tanda penyebab non vaskular, termasuk di dalamnya tanda-tanda perdarahan subarakhnoid, perdarahan intraserebral, iskemik, atau infark serebri. Diagnosis ditegakkan oleh Dokter berdasarkan kriteria klinis dan hasil pencitraan HCTS atau MRI. Skala: nominal
- 3) Mortalitas: kejadian meninggal saat rawat inap, didapat dari catatan medik. Skala pengukuran: nominal
- 4) Usia: usia subjek dihitung berdasarkan kelahiran yang sesuai dengan rekam medis dalam satuan waktu. Skala pengukuran: numerik
- 5) Jenis kelamin: jenis kelamin dilihat berdasarkan rekam medis. Skala pengukuran: nominal.
- 6) Skor NIHSS: penilaian keparahan disabilitas akibat stroke, yang dilihat dari rekam medis. Skala pengukuran defisit neurologis yang dapat dilakukan pengukuran dengan cepat oleh dokter untuk mengevaluasi keparahan stroke, sebelum dan setelah terapi (Siniscalchi *et al.*, 2017). Penilaian defisit neurologis dilakukan dengan menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang merupakan alat ukur untuk defisit neurologis. Penilaian NIHSS terdiri dari 15 item, nilai minimal adalah 0 dan nilai maksimal 42, semakin besar nilai NIHSS maka defisit

semakin berat. Uji reabilitas NIHSS dengan $k=0,86$ (Hasanah, 2013).

Pengukuran NIHSS dilakukan saat pertama masuk RS dan pada hari ke-

14. Secara umum NIHSS lebih dari 15 diasumsikan sebagai pasien yang mengalami stroke berat, nilai 4-15 diasumsikan sebagai stroke sedang, dan

kurang dari 4 adalah stroke ringan (Surjawan et al.2013). Dilakukan

pengukuran selisih nilai NIHSS awal dan akhir. Dikatakan mengalami

perburukan neurologi jika skor NIHSS hari ke-14 ≥ 2 poin dari skor hari

saat masuk rumah sakit (Siegler *et al.*, 2017) atau pasien meninggal dunia.

Skala pengukuran: skala ordinal.

- 7) Dislipidemia: Berdasarkan anamnesis yang didapat dari penderita atau keluarga bahwa pasien pernah didiagnosis sebagai penderita dislipidemia. Pasien dinyatakan mengalami dislipidemia apabila pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar kolesterol total >200 mg/dL, atau trigliserida ≥ 150 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL, atau HDL <40 mg/dL (WHO, 2004). Skala pengukuran: skala nominal
- 8) Hipertensi: berdasarkan anamnesis yang didapat dari penderita atau keluarga bahwa pasien pernah didiagnosis sebagai penderita hipertensi atau mengonsumsi obat antihipertensi.
- 9) Riwayat diabetes melitus: berdasarkan anamnesis bahwa penderita dinyatakan oleh dokter memiliki penyakit diabetes melitus dan atau mengonsumsi obat antidiabetes.
- 10) Gangguan jantung: penyakit jantung koroner, gagal jantung, aritmia, penyakit katup jantung, atau kardiomiopati yang tercatat dalam rekam

medis dan stroke registry. Skala pengukuran: skala nominal

- 11) Lokasi lesi: Ditentukan dari hasil CT-scan kepala, dibedakan menjadi supratentorial dan infratentorial. Skala pengukuran: skala nominal

3.6 Instrumen Penelitian

Pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan instrumen penelitian berupa *stroke registry* pasien stroke akut yang melakukan rawat inap di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pada data tersebut terdapat dokumen yang berisikan identitas pasien, hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi, komorbid, komplikasi, tindakan dan pelayanan lainnya yang diberikan kepada pasien. Dari data sekunder tersebut diambil data yang diperlukan dalam penelitian untuk dilakukan analisis

3.7 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta

3.8 Analisis Data

Variabel sosiodemografis dan klinis dianalisis secara deskriptif. Selanjutnya dilakukan analisis multivariat regresi linier untuk menentukan hubungan antara nyeri kepala dengan mortalitas

Table 2. Analisis variabel

Variabel	Skala	Uji bivariat
Variabel bebas		
Nyeri Kepala	Nominal	
Variabel tergantung		
Mortalitas	Nominal	Uji Chi-square
Variabel perancu		
1. Usia	Numerik	Uji Chi-square
2. Jenis kelamin	Nominal	Uji Chi-square
3. NIHSS	Ordinal	Uji Chi-square
4. Gangguan jantung	Nominal	Uji Chi-square
5. Lenght of stay	Ordinal	Uji Chi-square
6. Riwayat hipertensi	Nominal	Uji Chi-square
7. Riwayat DM	Nominal	Uji Chi-square
8. Riwayat dislipidemia	Nominal	Uji Chi-square
9. Lokasi lesi	Nominal	Uji Chi-square

3.9 Kelayakan Etik

Peneliti mengajukan permohonan kelayakan etik (*ethical clearance*) kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada sebelum penelitian dimulai untuk memenuhi etika dan melindungi hak subjek penelitian.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Subjek Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Januari 2023 sampai dengan Agustus 2024. Sampel didapatkan dari data *stroke registry* pasien stroke iskemik maupun hemoragik yang menjalani rawat inap di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dari bulan Januari 2020 sampai dengan Maret 2023 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penilaian pada data tersebut dilakukan oleh residen neurologi yang bertugas.

Pada periode tersebut didapatkan sejumlah 906 pasien stroke dimana terbagi atas 649 pasien stroke iskemik dan 257 pasien stroke hemoragik. Setelah melalui proses *sampling* dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan dengan mempertimbangkan jumlah sample minimal didapatkan 551 pasien yaitu 379 pasien stroke iskemik dan 172 pasien stroke hemoragik. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Indonesia dengan nomor referensi KE/FK/0302/EC/2023.

4.2 Karakteristik Dasar Penelitian

Karakteristik dasar subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif yang tertuang dalam tabel 4. Uji normalitas pada ketiga data numerik (variabel usia, onset stroke, kadar dan *length of stay*) dilakukan menggunakan uji Kolmogorov Smirnov, dengan hasil terdistribusi normal dengan $p < 0.05$

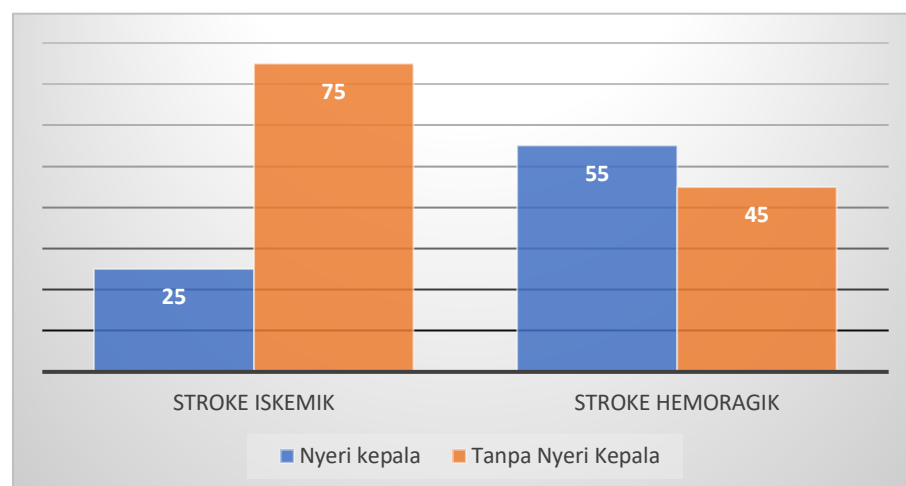
Total pasien stroke non hemoragik pada penelitian ini adalah 379 (68%) dan jumlah pasien stroke hemoragik adalah 171 (32%). Data ini sesuai dengan angka stroke iskemik dan perdarahan dari *Indonesian Stroke Registry* 2012-2014 bahwa prevalensi stroke iskemik sebesar 67% dan stroke hemoragik sebesar 35% (Harris *et al.*, 2018). Bila dibandingkan dengan prevalensi stroke di dunia, Prevalensi stroke hemoragik mencapai 10-13% dan prevalensi stroke iskemik mencapai 87% (Virani *et al.*, 2020).

Rata-rata usia pada sample penelitian ini adalah 60 ± 11 tahun untuk stroke iskemik dan 56 ± 14 tahun untuk stroke hemoragik. Data ini berbeda dengan data prevalensi stroke di Jepang bahwa rata-rata usia pasien stroke iskemik antara 70-85 tahun untuk perempuan dan 64-79 tahun untuk laki-laki. Rata-rata usia pasien stroke hemoragik adalah 63-83 tahun untuk perempuan dan 57-76 tahun untuk laki-laki (Toyoda *et al.*, 2022). Penelitian Harris *et al.*, (2018) menyatakan bahwa rata-rata usia pasien stroke iskemik di Indonesia adalah 59.74 ± 11.79 tahun dan untuk stroke hemoragik 57.29 ± 12.48 tahun.

Pada kelompok stroke iskemik, jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 208 pasien laki-laki (54.9%) dan 171 pasien perempuan (45.1%). Pada kelompok stroke hemoragik, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki yaitu 94 (54.7%) dan perempuan yaitu 78 pasien (45.3%). Data ini sejalan dengan penelitian Toyoda *et al.*, (2022) yaitu pasien stroke iskemik didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (60.2%) dibandingkan dengan perempuan (39.8%). Dikatakan pula bahwa pasien stroke hemoragik juga didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (57.3%) dibandingkan perempuan (42,7%).

Hasil “Buku Tahunan Statistik Kesehatan Tiongkok 2020” menunjukkan bahwa angka kematian akibat stroke pada penduduk perkotaan dan pedesaan pada tahun 2010 hingga 2019 lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan (National Health Commission. China Health Statistical Yearbook 2020, 2020). Beban penyakit stroke lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan, yang mungkin berhubungan dengan prevalensi faktor risiko seperti merokok dan konsumsi alkohol di kalangan laki-laki (Yan et al., 2020).

Dari semua sample pada penelitian ini, terdapat 192 pasien yang mengalami nyeri kepala (34%) dan yang tidak mengalami nyeri kepala sebesar 360 pasien (66%). Bila dibandingkan antara kedua tipe stroke, pasien stroke hemoragik lebih banyak mengalami nyeri kepala yaitu sebanyak 96 pasien (55.6%) dan pasien stroke non hemoragik lebih banyak yang tidak mengalami nyeri kepala yaitu sebesar 284 pasien (75.5%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Oliveira, *et al* dimana frekuensi pasien dengan nyeri kepala pada stroke iskemik yakni sebanyak 24.9% (Oliveira et al., 2023).



Grafik 1. Perbandingan nyeri kepala pada kelompok stroke hemoragik dan stroke iskemik

Rata-rata pasien dengan nyeri kepala pada kelompok stroke iskemik lebih rendah yaitu 93 (24.5%) dibandingkan dengan kelompok stroke hemoragik yaitu 96 (55.6%).

Table 3. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	SNH n=379	SH N= 172	<i>p</i>
Jenis kelamin			<0.001
Laki-laki	238 (62.7%)	91 (52.9%)	
Perempuan	141 (37.3%)	81 (47.1%)	
Usia (Mean ± SD)	60 ± 11	56 ± 14	<0.001
< 50 tahun	110 (29 %)	54 (31.4%)	
> 50 tahun	269 (71%)	118 (68.6%)	
Hipertensi			<0.001
Ya	251 (66.2%)	129 (75%)	
Tidak	128 (33.8%)	43 (25%)	
DM			<0.001
Ya	134 (35.4%)	81 (47.1%)	
Tidak	245 (64.6%)	91 (52.9%)	
Gangguan Jantung			<0.001
Ya	147 (38.8%)	60 (34.9%)	
Tidak	232 (61.2%)	112 (65.1%)	
Dislipidemia			<0.001
Ya	187 (49.3%)	58 (33.7%)	
Tidak	192 (50.7%)	114 (66.3%)	
NIHSS			<0.001
<15	312 (82.3%)	91 (52.9%)	
>15	67 (17.7%)	81 (47.1%)	
Mortalitas			<0.001
Ya	50 (13.2%)	58 (33.7%)	
Tidak	329 (86.8%)	114 (66.3%)	
Nyeri kepala			<0.001
Ya	93 (24.5%)	96 (55.6%)	
Tidak	286 (75.5%)	76 (44.4%)	
NPS			<0.001
<5	362 (95.3%)	89 (51.7%)	
>5	17 (4.5%)	83 (48.3%)	
Length of stay (Mean ± SD)	5.7 ± 4.5	9.5 ± 5	<0.001
<7 hari	340 (89.7%)	77 (44.8%)	
>7 hari	39 (10.3%)	95 (55.2%)	
Lokasi lesi			<0.001
Supratentorial	349 (92.1%)	128 (74.4%)	
Infratentorial	30 (7.9%)	20 (11.6%)	
Intraventricular	0 (0%)	24 (14.0%)	

Terdapat beberapa faktor risiko stroke yang dapat dianalisis secara deskriptif pada penelitian ini. Prosentase pasien hipertensi lebih banyak ditemukan pada kelompok stroke hemoragik yaitu 75%. Penelitian meta analisis menunjukkan bahwa insidensi hipertensi lebih banyak pada kelompok stroke hemoragik bila dibandingkan dengan stroke iskemik dan insidensi dislipidemia, diabetes dan gangguan jantung lebih rendah pada kelompok stroke hemoragik (Tsai *et al.*, 2016). Insidensi gangguan jantung dan dislipidemia lebih banyak ditemukan pada pasien dengan stroke iskemik yaitu 38.8% dan 49.3%. Penelitian ini sejalan dengan hasil pada penelitian Andersen *et al.*, (2009) bahwa pada kelompok stroke iskemik insidensi penyakit jantung lebih banyak ditemukan.

Tingkat severitas stroke yang dinilai dengan skor NIHSS dengan defisit neurologis berat lebih banyak ditemukan pada kelompok stroke hemoragik (47.1%) dibandingkan dengan stroke iskemik (17.7%). Data penelitian ini sejalan dengan penelitian Ojaghihaghghi *et al.*, (2017) yang menyatakan bahwa beratnya defisit neurologis lebih banyak ditemukan pada pasien stroke hemoragik dibandingkan dengan stroke iskemik.

Lama rawat inap pada kelompok pasien stroke hemoragik lebih panjang (9.5 ± 5 hari) bila dibandingkan dengan stroke iskemik (5.7 ± 4.5 hari). Tingkat mortalitas pada penelitian ini lebih tinggi pada kelompok stroke hemoragik yaitu sejumlah 57 pasien (33.7%) bila dibandingkan dengan kelompok stroke iskemik yaitu 50 pasien (13.2%). Tingkat mortalitas pada penelitian ini sejalan dengan penelitian Namale *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa tingkat mortalitas pada pasien stroke hemoragik lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik. Adapun lama

rawat inap pada penelitian ini sejalan dengan hasil pada penelitian Hamm *et al.*, 2017. Lama rawat inap pada pasien stroke iskemik adalah 5.2 hari dan 8.5 hari untuk stroke hemoragik.

4.3 Analisis Bivariat

Table 4. Hubungan antara jenis kelamin dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Jenis kelamin					0.016	0.047	1.5	1.8
Perempuan	26 (52%)	33 (56.9%)	115 (35.0%)	48 (42.1%)				
Laki-laki	24 (48%)	25 (43.1%)	214 (65.0%)	66 (57.9%)				

Jenis kelamin pada stoke non hemoragik maupun stroke hemoragik berhubungan secara signifikan dengan kejadian mortalitas dengan nilai p 0.016 dan 0.047. Kejadian mortalitas lebih banyak dialami oleh perempuan yaitu 26 pasien (52%) pada stroke iskemik dan 33 (56.9%) pada stroke hemoragik. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana wanita lebih banyak mengalami *in-hospital mortality* dibanding laki-laki pada stroke hemoragik (Abdel-Fattah et al., 2022). Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Yun et al, dimana pada stroke iskemik, perempuan menunjukkan angka mortalitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada tahun pertama ($p < 0,05$) (Yun et al., 2023).

Pengaruh genetik dan biologis lain yang spesifik gender diusulkan sebagai penyebab perbedaan hasil gender, misalnya, keterlibatan kromosom XX berhubungan dengan infark yang lebih besar, defisit neurologis yang lebih besar, dan peningkatan beban penyakit pembuluh darah otak (Koellhoffer & McCullough, 2013). Estradiol mempunyai efek yang sangat kuat pada endotel, termasuk dilatasi dan peningkatan aliran darah, estradiol diduga memediasi hasil positif stroke pada

Wanita, oleh karena itu, faktor risiko stroke pada wanita paruh baya memiliki keterkaitan dengan transisi menopause.

Table 5. Hubungan antara usia dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Usia					0.043	0.049	0.5	0.5
< 50 tahun	9 (11.1%)	13 (22.4%)	101 (30.7%)	41 (36%)				
> 50 tahun	41 (82.0%)	45 (77.6%)	228 (69.3%)	73 (64%)				

Tingkat mortalitas yang tinggi, didapatkan pasien dengan usia yang lebih tua yaitu 62.4 ± 12.8 tahun, dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami mortalitas yaitu 59.4 ± 10.7 tahun. Uji bivariat menunjukkan usia berhubungan secara signifikan dengan kejadian mortalitas dengan nilai p 0.043. Hal ini sesuai dengan penelitian Li *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa usia merupakan salah satu prediktor mortalitas pada pasien stroke selama perawatan. Semakin tua seseorang maka semakin memiliki banyak komorbiditas yang akan mempengaruhi mortalitas.

Usia memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas stroke dengan nilai p 0.043 pada SNH dan 0.049 pada SH. Sesuai dengan penelitian Bryndziar *et al* dengan hasil usia berhubungan signifikan dengan mortalitas pasien stroke iskemik (Bryndziar *et al.*, 2022).

Studi yang dilakukan oleh *The Global Burden of Disease Study* membuat suatu estimasi yang komprehensif mengenai mortalitas dan morbiditas di seluruh

dunia. Laporan ini secara konsisten melaporkan usia sebagai salah satu prediktor penting terjadinya mortalitas akibat stroke, dengan angka kematian yang meningkat seiring bertambahnya usia (Steinmetz et al., 2024).

Table 6. Hubungan antara hipertensi dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Hipertensi					0.018	0.017	2.2	2.3
Ya	40 (80%)	34 (58.6%)	211 (64.1%)	46 (40.4%)				
Tidak	10 (20.0%)	24 (41.4%)	118 (35.9%)	68 (59.6%)				

Hipertensi secara keseluruhan berhubungan secara signifikan dengan mortalitas dengan nilai p 0.018 pada SNH dan 0.017 pada SH. Hipertensi adalah faktor risiko stroke terpenting yang dapat dimodifikasi (Xia et al., 2019). Sebuah penelitian menemukan bahwa hipertensi yang tidak terkontrol setelah timbulnya ischemic stroke atau serangan iskemik transien dapat meningkatkan hasil fungsional yang buruk dalam 1 tahun serta peningkatan risiko kekambuhan stroke (Dai et al., 2020; Xie et al., 2019).

Hasil ini juga sejalan dengan penelitian Ataklte *et al* dengan hasil bahwa hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada pasien stroke hemoragik. Hipertensi yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati atau tidak diobati secara memadai merupakan suatu permasalahan yang menjadi tantangan, dibuktikan dengan tinjauan sistematis yang menunjukkan bahwa hampir 70% individu yang menderita hipertensi tidak menyadari status mereka dan hanya 7% dari mereka yang menggunakan obat anti-hipertensi yang mengetahuinya mencapai kontrol yang memadai terhadap tekanan darahnya (Ataklte et al., 2015).

Hipertensi dikaitkan dengan volume infark yang lebih besar dan defisit neurologis yang lebih parah pada pasien stroke iskemik, sehingga dapat meningkatkan risiko kematian (Maier & Kubis, 2019).

Hipertensi dapat menyebabkan komplikasi seperti edema serebral, perluasan perdarahan intraserebral, dan cedera otak sekunder, yang semuanya dapat berkontribusi pada hasil yang lebih buruk dan peningkatan angka kematian (Miller et al., 2018).

Table 7. Hubungan antara diabetes melitus dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
DM					0.026	0.088	2.0	1.5
Ya	25 (50.0%)	32 (55.2%)	109 (33.1%)	49 (43.0%)				
Tidak	25 (50%)	26 (44.8%)	220 (66.9%)	65 (57.0%)				

Diabetes melitus memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada SNH dengan nilai p 0.026, namun tidak berhubungan signifikan pada SH dengan nilai p 0.225 dan p 0.08. Sebuah penelitian kohort yang dilakukan selama 7 tahun menemukan bahwa dibandingkan dengan populasi non-diabetes, semua penyebab kematian [risiko relatif (RR)=2,00, 95% CI 1,93–2,08] dan kematian terkait stroke (RR = 1,98, 95% CI 1,81-2,17) meningkat pada populasi penderita diabetes (Bragg et al., 2017).

Penelitian Schlenk et al. menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang lebih besar dari 7,8 mmol/l pada saat masuk rumah sakit secara independen memperkirakan hasil yang tidak baik (Schlenk et al., 2009). Pada penderita

diabetes, stroke iskemik sering dikaitkan dengan ukuran infark yang besar dan *outcome* yang buruk akibat penurunan autoregulasi dan perubahan koagulabilitas darah. Penelitian Feng-zeng li, *et al* juga menunjukkan bahwa hiperglikemia merupakan prediktor independen terhadap mortalitas dalam waktu 30 hari. Pada penelitian ini, diabetes merupakan faktor predisposisi penyakit oklusif pembuluh darah tetapi tidak terhadap ICH, hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Jialiu dkk yang menemukan bahwa hiperglikemia berhubungan dengan perluasan hematoma yang lebih besar dan hasil klinis yang buruk setelah ICH (Liu et al., 2011). Pada stroke hemoragik, hal ini merupakan predisposisi terjadinya hematoma yang lebih besar dan peningkatan mortalitas dalam 30 hari.

Table 8. Hubungan antara gangguan jantung dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Gangguan Jantung					0.014	0.225	2.0	1.3
Ya	27 (54%)	24 (41.4%)	120 (36.5%)	39 (34.2%)				
Tidak	23 (46%)	34 (58.6%)	209 (63.5%)	75 (65.8%)				

Faktor resiko gangguan jantung merupakan predictor yang signifikan pada mortalitas baik pada mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang. Atrial fibrillation berhubungan dengan mortalitas dengan nilai *odds ratio* pada pasien dengan riwayat atrial fiibrilasi 3x lebih tinggi pada pasien yang meninggal. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa atrial fibrilasi meningkatkan mortalitas pasca iskemik stroke (Ong et al., 2016) baik jangka pendek, menengah maupun mortalitas jangka panjang (Keller et al., 2019). Riwayat gagal jantung juga

memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pasien stroke (Vernino et al., 2003).

Table 9. Hubungan antara dislipidemia dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Dislipidemia					0.255	0.253	0.7	1.3
Ya	22 (44%)	22 (37.9%)	165 (50.2%)	36 (31.6%)				
Tidak	28 (56%)	36 (62.1%)	164 (49.8%)	78 (68.4%)				

Dislipidemia tidak memiliki hubungan signifikan dengan mortalitas, baik pada SNH maupun SH, dengan nilai p 0.255 dan p 0.253. Riwayat hiperlipidemia dan aterotrombosis pembuluh darah besar, penyakit pembuluh darah kecil, berhubungan dengan penurunan angka kematian dalam 3 tahun. Riwayat hiperlipidemia dikaitkan dengan angka kematian yang lebih rendah, hal ini konsisten dengan hasil penelitian terbaru berdasarkan Studi *Stroke Greater Cincinnati/Northern Kentucky*, yang menunjukkan bahwa hiperlipidemia pada pasien IS dikaitkan dengan penurunan angka kematian dalam 30 hari, 1 tahun, dan 3 tahun, terlepas dari itu. penggunaan statin (tetapi dengan tambahan manfaat kelangsungan hidup jangka panjang pada pasien yang menggunakannya) (Yeramaneni et al., 2017)

Hasil ini juga konsisten dengan penelitian yang diamati pada beberapa penelitian sebelumnya, dimana penggunaan statin dikaitkan dengan mortalitas jangka panjang pasca stroke yang lebih rendah (Flach et al., 2019; Yeramaneni et

al., 2017). Mekanisme dimana statin dapat mempengaruhi kelangsungan hidup setelah iskemik stroke termasuk peningkatan perfusi serebral dan suplai darah kolateral, perlindungan saraf langsung, stabilisasi plak aterosklerotik, dan peningkatan angio-, neuro-, dan sinaptogenesis (Arboix et al., 2010). Alternatifnya, riwayat penggunaan statin dapat menjadi indikator perilaku mencari pengobatan pada individu dengan riwayat penggunaan statin, yang mungkin menjelaskan hasil yang lebih baik yang terdeteksi dalam penelitian ini. Namun, desain retrospektif dan jumlah subjek yang relatif terbatas menghalangi kami untuk menentukan penjelasan mana yang lebih mungkin untuk dampak yang diamati.

Hasil pada penelitian ini juga sesuai dengan penelitian Algin, *et al* bahwa LDL dan total kolesterol tidak memiliki hubungan signifikan terhadap mortalitas pasien stroke baik iskemik maupun hemoragik (Algin & Inan, 2019).

Table 10. Hubungan antara NIHSS dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
NIHSS					0.001	0.023	0.2	0.3
<14	22 (44%)	24 (41.4%)	290 (88.1%)	67 (58.8%)				
>14	28 (56%)	34 (58.6%)	39 (11.9%)	47 (41.2%)				

NIHSS memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas stroke dengan nilai p 0.001 pada SNH dan p 0.023 pada SH. Hasil ini sejalan dengan penelitian Du *et al* yang mengukur NIHSS pasien saat awal masuk, 14 hari post-rawat inap dan 3 bulan post rawat inap. Dibandingkan dengan kelompok pasien dengan NIHSS ringan, pasien dalam kelompok NIHSS berat yang persisten

memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi, stroke berulang dan kematian (Du et al., 2023).

Penelitian shoebi, *et al* mendapatkan adanya hubungan skor NIHSS saat masuk rumah sakit dengan mortalitas 1 tahun yang cukup kuat. Dibandingkan dengan pasien yang memiliki skor NIHSS <4 pada awal masuk, pasien yang memiliki skor NIHSS 4–10 (HR: 3.65, 95% CI 1.64 hingga 8.16) dan NIHSS >10 (HR: 14.85, 95%CI 6.96 hingga 31.69) memiliki angka kematian yang jauh lebih tinggi pada usia 1 tahun untuk kelompok stroke apa pun. Hal ini serupa dengan yang dilaporkan oleh studi kejadian stroke Masyhad dari Iran (HR: 1.14, 95% CI 1.10 hingga 1.17) (Shoeibi et al., 2015).

Sesuai dengan Dawodu *et al* yang meneliti mortalitas pasien stroke dalam 30 hari, indeks mortalitas hari ke-30 merupakan prediktor mortalitas terbaik. Kematian yang tinggi diamati pada pasien dengan skor NIHSS 20 ke atas, begitu juga dengan prediktor komplikasi neurologis. Kondisi pasien 90 hari pasca stroke, hasil yang baik diamati pada pasien dengan skor NIHSS terendah sedangkan kecacatan parah didapatkan pada pasien dengan skor tinggi (Dawodu & Danesi, 2008).

Table 11. Hubungan antara nyeri kepala dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Nyeri kepala					0.213	0.001	1.3	3.7
Ya	15 (30%)	44 (75.9%)	78 (23.7%)	52 (45.6%)				
Tidak	35 (70%)	14 (24.1%)	251 (76.3%)	62 (54.4%)				

Table 12. Hubungan antara nyeri kepala dengan mortalitas pada stroke hemoragik dan stroke non hemoragik

Variabel	Mortalitas		Total	<i>p</i>	OR	95% CI
	Ya	Tidak				
Nyeri Kepala				0.001	2.8	3.26-3.79
Ya	59 (54.6%)	130 (29.3%)	189 (34.3%)			
Tidak	49 (45.4%)	313 (70.7%)	362 (65.7%)			

Table 13. Hubungan antara NPS dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		<i>P value</i>		<i>OR</i>	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172		
NPS					0.175	0.001	0.4	1.2
<5	46 (92%)	12 (20.7%)	316 (96%)	77 (67.5%)				
>5	4 (8%)	46 (79.3%)	13 (4.0%)	37 (32.5%)				

Nyeri kepala bersamaan dengan NPS, memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pada SH dengan nilai *p* 0.001, namun tidak berhubungan signifikan pada SNH dengan nilai *p* 0.213 dan *p* 0.175. Pada analisis bivariat yang menggabungkan data keseluruhan SNH dan SH, didapatkan hubungan yang signifikan antara nyeri kepala dengan mortalitas *p* 0.001.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Maino, *et al* yang menyatakan bahwa pasien stroke non hemoragik yang disertai dengan gejala nyeri kepala, memiliki resiko rendah terjadinya kematian dengan penyebab *vascular*, dibandingkan yang tidak disertai nyeri kepala (*adjusted HR*, 0.73; 95% CI, 0.61–0.87) (Maino et al., 2013). Hasil penelitian pada populasi stroke hemoragik yang menunjukkan bahwa nyeri kepala berhubungan dengan mortalitas, juga sesuai dengan penelitian Abadie, *et al* bahwa tingkat mortalitas pada pasien stroke secara keseluruhan adalah

sebanyak 11.7%, dan lebih tinggi pada pasien yang disertai nyeri kepala dibandingkan tanpa nyeri kepala (17.0% vs 10.5%, *unadjusted HR* 1.70; 95% CI 1.20–2.41, *p* 0.003) (Abadie et al., 2014).

Table 14. Hubungan antara length of stay dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		<i>P</i> value		OR	
	SNH n=50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N= 379	SH N= 172	SNH	SH
Length of stay					0.001	0.007	0.3	0.4
<7 hari	24 (48.0%)	18 (31.0%)	316 (96%)	59 (51.8%)				
>7 hari	26 (52.0%)	40 (69%)	13 (4%)	55 (48.2%)				

Komplikasi medis di rumah sakit berhubungan dengan *Length Of Stay* yang lebih lama dan timbulnya beberapa komplikasi, khususnya pneumonia, serta berhubungan juga dengan peningkatan angka kematian pada pasien stroke akut (Ingeman et al., 2011).

Ingeman *et al* menemukan bahwa pasien yang dirawat di rumah sakit dengan komplikasi medis memiliki LOS yang jauh lebih lama dibandingkan pasien tanpa komplikasi. Selain itu, komplikasi medis, khususnya pneumonia, dikaitkan dengan peningkatan angka kematian dalam 30 hari dan 1 tahun (Ingeman et al., 2011).

Table 15. Hubungan antara lokasi lesi dengan mortalitas

Variabel	Mortalitas (+)		Mortalitas (-)		P value	
	SNH n= 50	SH N= 58	SNH n=329	SH N= 114	SNH N=379	SH N= 172
Lokasi lesi						
Supratentorial	24 (48%)	24 (41.4%)	303 (92.1%)	89 (78.1%)	0.001	0.001
Infratentorial	26 (52%)	30 (51.7%)	26 (7.9%)	8 (7.0%)		
Intraventrikular	0	4 (6.9%)	0 (0%)	17 (14.9%)		

Infark pada wilayah sirkulasi posterior lebih banyak dikaitkan dengan timbulnya sakit kepala dibandingkan infark di wilayah lain. Infark di serebelum, medula, atau korteks arteri serebral posterior lebih dikaitkan dengan timbulnya sakit kepala dibandingkan dengan wilayah lain (Tentschert et al., 2005). Arteri vertebralis dan arteri serebelaris inferior posterior yang mensuplai medula dan serebelum merupakan area peka terhadap nyeri yang membuat area serebelum berkaitan dengan adanya nyeri kepala (P.-K. Chen et al., 2013). Korteks oksipital dan nukleus trigeminal di medula terkait dengan patofisiologi nyeri migrain (Goadsby et al., 2002). Laporan sebelumnya menunjukkan bahwa midbrain dan pons tidak terkait dengan timbulnya sakit kepala meskipun kedua wilayah ini juga penting untuk modulasi nyeri (Goadsby et al., 2002)

4.4 Analisis multivariat

Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	NIHSS	-1.039	.411	6.385	1	.012	.354	.158	.792
	Lenght of Stay	-.640	.425	2.273	1	.132	.527	.229	1.212
	NPS	-1.774	.430	16.980	1	<.001	.170	.073	.394
	Usia	-.402	.457	.773	1	.379	.669	.273	1.639
	Hipertensi(1)	-.659	.425	2.400	1	.121	.517	.225	1.191
	Lokasi lesi	.796	.322	6.112	1	.013	2.216	1.179	4.165
	Nyeri Kepala	1.021	.431	5.610	1	.018	2.777	1.193	6.466
	Constant	4.693	1.506	9.719	1	.002	109.232		
Step 2 ^a	NIHSS	-1.073	.409	6.884	1	.009	.342	.154	.762
	Lenght of Stay	-.687	.420	2.677	1	.102	.503	.221	1.146
	NPS	-1.817	.428	18.022	1	<.001	.163	.070	.376
	Hipertensi(1)	-.673	.426	2.497	1	.114	.510	.222	1.175
	Lokasi lesi	.765	.319	5.747	1	.017	2.148	1.150	4.014
	Nyeri Kepala	.997	.429	5.409	1	.020	2.709	1.170	6.275
	Constant	4.280	1.418	9.110	1	.003	72.230		
	NIHSS	-1.194	.402	8.830	1	.003	.303	.138	.666
Step 3 ^a	Lenght of Stay	-.671	.415	2.613	1	.106	.511	.226	1.153
	NPS	-1.854	.427	18.854	1	<.001	.157	.068	.362
	Lokasi lesi	.712	.313	5.182	1	.023	2.038	1.104	3.762
	Nyeri Kepala	1.018	.425	5.740	1	.017	2.766	1.203	6.360
	Constant	4.103	1.406	8.515	1	.004	60.532		
Step 4 ^a	NIHSS	-1.251	.398	9.867	1	.002	.286	.131	.625
	NPS	-1.934	.419	21.246	1	<.001	.145	.064	.329
	Lokasi lesi	.657	.306	4.618	1	.032	1.929	1.059	3.511
	Nyeri Kepala	.956	.418	5.244	1	.022	2.602	1.148	5.898
	Constant	3.371	1.290	6.827	1	.009	29.099		

a. Variable(s) entered on step 1: NIHSS , Lenght of Stay, NPS, Usia , Hipertensi, Lokasi lesi, Nyeri Kepala.

Pada analisis multivariat didapatkan variable yang signifikan dan paling berkaitan terhadap mortalitas pada pasien stroke hemoragik yaitu NIHSS, NPS, lokasi nyeri dan nyeri kepala. Nilai odds ratio sebesar 2.602 artinya pasien dengan nyeri kepala berisiko mengalami mortalitas 2.602kali lebih tinggi dibandingkan yang tidak nyeri kepala

Nyeri kepala pada stroke disebabkan oleh stimulasi aferen sensorik pada sistem trigeminovaskular (Evans & Mitsias, 2009). Stimulasi tersebut dapat secara langsung disebabkan oleh iskemia atau secara tidak langsung oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan iskemia. Salah satu faktor yang mungkin berperan dalam stimulasi tidak langsung sistem trigeminovaskular adalah *cortical spreading*

depression (Charles & Brennan, 2009). *Cortical spreading depression* merupakan mekanisme migrain dengan aura dan ditandai dengan penyebaran gelombang depolarisasi neuron secara perlahan dan perubahan terkait pada aliran darah otak (Lauritzen et al., 2011). Pertama, hal ini dapat meningkatkan sensitivitas terhadap iskemia dan kerentanan terhadap stroke (Eikermann-Haerter et al., 2009, 2012). Kedua, SD ditemukan di penumbra dari pasien non-migrain dengan infark arteri serebral tengah, meningkatkan ukuran lesi infark (Dohmen et al., 2008). Tidak diketahui apakah terjadinya SD tergantung pada subtype atau penyebab stroke dan apakah hal ini mempunyai pengaruh pada prognosis jangka panjang pasien stroke (Nozari et al., 2010). Sakit kepala bisa menjadi penanda adanya SD, bahkan pada pasien tanpa riwayat migrain.

Salah satu yang mendasari terjadinya nyeri kepala adalah adanya pembentukan *Leptomeningeal colateral's* yang aktif yang dapat mengurangi area infark dengan memperbaiki aliran darah ke jaringan otak yang terancam, mempertahankan suplai oksigen dan nutrisi, serta memperpanjang waktu penanganan medis sebelum kerusakan permanen terjadi. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan *Leptomeningeal colateral's* yang berfungsi baik memiliki ukuran infark yang lebih kecil, hasil klinis yang lebih baik, dan peningkatan tingkat reperfusi pasca terapi trombolisis (Tariq & Khatri, 2008).

Dampak klinis dari nyeri kepala pada pasien dengan stroke iskemik masih kontroversial. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik dengan sakit kepala awal memiliki frekuensi evolusi stroke yang sedikit namun signifikan lebih rendah selama rawat inap (4,5% berbanding 6,7%; RR yang disesuaikan, 0,64; 95%

CI, 0,52–0,79). Terlebih lagi, stroke iskemik yang disertai sakit kepala memiliki *outcome* yang lebih baik berdasarkan perbaikan skor NIHSS setelah rata-rata 11,3 hari rawat inap, indeks Barthel yang lebih tinggi pada 1, 3, dan 6 bulan.

Meskipun serangan sakit kepala diduga merupakan gejala yang berbahaya pada pasien stroke, sangat sedikit penelitian, sebagian besar dengan ukuran sampel kecil, yang melaporkan evaluasi hasil, dan melaporkan tidak adanya perbedaan atau hasil yang lebih buruk pada pasien dengan sakit kepala terkait stroke. Salgado dan Ferro melaporkan tidak ada perbedaan hasil fungsional antara pasien stroke lakunar dengan dan tanpa sakit kepala dalam *follow up* selama 6 bulan. Hasil serupa telah dilaporkan oleh Jørgensen dkk (Jorgensen et al., 1994).

Patofisiologi stroke yang berbeda antara pasien dengan dan tanpa nyeri kepala dapat menyebabkan perbedaan hasil. Mekanisme yang mendasari timbulnya sakit kepala harus dieksplorasi. Gangguan aliran darah atau pelebaran pembuluh darah kolateral yang sensitif terhadap nyeri telah lama dicurigai sebagai penyebab timbulnya sakit kepala (Evans & Mitsias, 2009). Diketahui juga bahwa arteri leptomeningeal yang dipersarafi oleh saraf trigeminal sangat terkait dengan terjadinya sakit kepala (Hadjikhani et al., 2001). Adanya penyakit leptomeningeal collaterals juga memprediksi peningkatan hasil klinis pada pasien yang diobati dengan dan tanpa trombolisis (Kucinski et al., 2003)

4.5 Keterbatasan Penelitian

Data nyeri kepala diambil dari data sekunder, bukan diambil langsung menggunakan kriteria nyeri kepala berdasar ICHD-3.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Terdapat hubungan antara nyeri kepala awal admisi dengan mortalitas pasien stroke di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta dengan nilai signifikansi $p < 0.001$, OR (95%CI) = 2.8 (3.26-3.79)
2. Hubungan nyeri kepala awal admisi lebih signifikan pada stroke hemoragik dibanding stroke iskemik

SARAN

Dilakukan penelitian yang sama dengan menggunakan data primer dan menggunakan kriteria ICHD untuk mendefinisikan nyeri kepala

ETHICAL COMMITTEE APPROVAL



MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE, PUBLIC HEALTH AND NURSING
UNIVERSITAS GADJAH MADA – DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL



ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref. No. : KE/FK/1431/EC/2023

Title of the Research Protocol : Hubungan Antara Nyeri Kepala Awal Admisi Terhadap Mortalitas Pasien Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Document(s) Approved and version : Study Protocol version 01 2023

Principle Investigator : Gheanita Ariasthapuri

Participating Investigator(s) : 1. Dr. dr. Paryono, Sp.S (K)
2. dr. Yudiyanta, Sp.S(K)

Date of Approval : 01 SEP 2023
(Valid for one year beginning from the date of approval)

Institution(s)/place(s) of research : RSUP dr Sardjito Yogyakarta

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the document above meets the ethical principle outlined in the International and National Guidelines on ethical standards and procedures for researches with human beings.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- ☒ Progress report as a continuing review (state its due time)
- ☒ Report of any serious adverse events (SAE)
- ☒ Final report upon the completion of the study

Prof. Dr. dr. Eti Nurwening S., M.Kes., M.Med.Ed., Sp.KKLP.
Panel's vice chairperson

dr. Rizka Humardewyanti A., Sp.PD-KPTI.
Panel's secretary

P.S: This letter uses signature scan of the panel's chairperson and Secretary of the Ethics Committee. The hardcopy official letter with authority's signature will be issued when it is possible and are kept as an archive of the Ethics Committee

Validation number :
64ecac4e7bc19
(<http://komisietik.fk.ugm.ac.id/validasi>)



Daftar Pustaka

- Abadie, V, et al. (2014). Prevalence and prognostic value of headache on early mortality in acute stroke: The Dijon stroke registry. *Cephalalgia*, 34(11), 887–894. <https://doi.org/10.1177/0333102414523340>
- Abdel-Fattah, A, et al. (2022). Gender differences in mortality of hospitalised stroke patients. Systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 220, 107359
- Algin, A., & Inan, I. (2019). The role of radiologic, clinical and biochemical parameters in prediction of stroke mortality. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 24(2), 110–114. <https://doi.org/10.17712/nsj.2019.2.20180021>
- Arboix, A, et al. (2010). Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurology*, 10, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-47>
- Arboix, A. (2006). Clinical implications of headache in lacunar stroke: relevance of site of infarct. *Headache*, 46(7), 1172–1180.
- Ataklte, F., et al. (2015). Burden of undiagnosed hypertension in sub-saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 65(2), 291–298.
- Barraquer-Bordas L, et al. (1981). Thalamic hemorrhage: a study of 23 patients with diagnosis by computed tomography. *Stroke*, 12, 524–527.
- Bragg, F., et al. (2017). Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China. *JAMA*, 317(3), 280–289. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19720>
- Bryndziar, T., et al. (2022). Predictors of Short- and Long-Term Mortality in Ischemic Stroke: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *Cerebrovascular Diseases*, 51(3), 296–303. <https://doi.org/10.1159/000519937>
- Carolei A, Marini C, & Di Napoli M. (1997). High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994–1998). First year's results. *Stroke*.
- Castillo J, Martínez F, & Corredera E. (1995). *Aminoacid transmitters in patients with headache during the acute phase of cerebrovascular ischaemic disease. Stroke*.
- Charles, A., & Brennan, K. C. (2009). Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Department of Neurology, David Geffen School of Medicine UCLA*.
- Chen, P.K., et al. (2013). Onset Headache Predicts Good Outcome in Patients With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*, 44(7), 1852–1858. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.677070>
- Chen, Y. (2009). Advances in the pathophysiology of tension-type headache: From stress to central sensitization. *Current Pain and Headache Reports*, 13(6), 484–494. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0078-x>

- Dai, L., et al. (2020). Different contribution of SBP and DBP variability to vascular events in patients with stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, 5(2), 110–115. <https://doi.org/10.1136/svn-2019-000278>
- Dawodu, C. O., & Danesi, M. A. (2008). Relationship of National Institute of Health Stroke Scores [NIHSS] to 90 days mortality in Africa. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 15(4), 259–263.
- Deb, P., Sharma, S., & Hassan, K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. In *Pathophysiology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 197–218). <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
- Dodick, D. W., & Silberstein, S. D. (2006). Central sensitization theory of migraine: clinical implications. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(S4), S182-S191
- Dohmen, C., et al. (2008). Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Annals of Neurology*, 63(6), 720–728. <https://doi.org/10.1002/ana.21390>
- Du, J., et al. (2023). The relationship between neurological function trajectory, assessed by repeated NIHSS measurement, and long-term cardiovascular events, recurrent stroke, and mortality after ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 18(8), 1005–1014. <https://doi.org/10.1177/17474930231180446>
- Edvinsson, L., Tajti, J., & Warfvinge, K. (2018). PACAP and its receptors in migraine and other primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 21
- Edvinsson, L., & Goadsby, P. J. (2019). Neuropeptides in headache. *European Journal of Pharmacology*, 881, 158389
- Eikermann-Haerter, K., et al. (2009). Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(1), 99–109. <https://doi.org/10.1172/JCI36059>
- Eikermann-Haerter, K., et al. (2012). Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation*, 125(2), 335–345. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045096>
- Evans, R. W., & Mitsias, P. D. (2009a). Headache at onset of acute cerebral ischemia. *Headache*, 49(6), 902–908. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01440.x>
- Evans, R. W., & Mitsias, P. D. (2009b). Headache at Onset of Acute Cerebral Ischemia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(6), 902–908. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01440.x>
- Feigin, V. L., et al. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Fisher CM. (1968). Headache in acute cerebrovascular disease. In: PJ Vinken, CW Bruyn (Eds.). *Headaches and Cranial Neuralgias*, Vol. 5. John Wiley, New York,.

- Flach, C., et al. (2019). The Impact of Pre- and Post-Stroke Statin Use on Stroke Severity and Long-Term Outcomes: A Population-Based Cohort Study. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 47(5–6), 260–267. <https://doi.org/10.1159/000501543>
- Fumal, A., & Schoenen, J. (2008). Tension-type headache: current research and clinical management. *The Lancet. Neurology*, 7(1), 70–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70325-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70325-3)
- Ghazali, M. V., et al. (2002). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian* (2nd ed.). Sagung seto.
- Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine — Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*, 346(4), 257–270. <https://doi.org/10.1056/NEJMr010917>
- Gorelick PB, et al. (1986). Headache in acute cerebrovascular disease. . *Neurology* .
- Grindal AB, & Toole JF. (1974). Headache and Transient Ischaemic Attacks. . *Stroke* .
- Hadjikhani, N., et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(8), 4687–4692. <https://doi.org/10.1073/pnas.071582498>
- Hasanah, M. , P. (2013). *Uji Reliabilitas NIHSS (National Institute of Health Stroke Scales) versi Indonesia untuk Menilai Derajat Defisit Neurologis pada Pasien Stroke Iskemik*.
- Ingeman, A., et al. (2011). *In-Hospital Medical Complications, Length of Stay, and Mortality Among Stroke Unit Patients*. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.610881/-/DC1>
- Jauch, E. C., & Stettler. (2015). Ischaemic Stroke. *Medscape*.
- Jorgensen, H. S., et al. (1994). Headache in stroke: The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*, 44(10), 1793–1793. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.10.1793>
- Jørgensen H.S, Jespersen H.F., & Nakayama H. (1994). Headache in stroke: The Copenhagen Stroke Study. *Neurology*, 44, 1793–1797.
- Keller, K., et al. (2019). Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi - Results from the German nationwide inpatient sample and a single-center retrospective cohort. *Medicine*, 98(4), e14086. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014086>
- Kemenkes RI. (2018). Laporan Nasional RISKESDAS. *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*.
- Koellhoffer, E. C., & McCullough, L. D. (2013). The effects of estrogen in ischemic stroke. *Translational Stroke Research*, 4(4), 390–401. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0230-5>
- Kucinski, T., et al. (2003). Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*, 45(1), 11–18. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0881-0>

- Lauritzen, M., et al. (2011). Clinical Relevance of Cortical Spreading Depression in Neurological Disorders: Migraine, Malignant Stroke, Subarachnoid and Intracranial Hemorrhage, and Traumatic Brain Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(1), 17–35.
- Linn FHH, Rinkel GJE, & Algra A. (1998). Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 791–793.
- Hickey, J. V. (2009). The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing, (8th edition) Lippincott Williams & Wilkins.
- Liu, J., et al. (2011). Hyperglycemia-induced cerebral hematoma expansion is mediated by plasma kallikrein. *Nature Medicine*, 17(2), 206–210. <https://doi.org/10.1038/nm.2295>
- Lloyd-Jones, D., et al. (2010). Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. In *Circulation* (Vol. 121, Issue 7). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>
- Lozano, R., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*.
- Magid-Bernstein, J., et al. (2022). Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circulation Research*, 130(8), 1204–1229. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949>
- Maier, B., & Kubis, N. (2019). Hypertension and Its Impact on Stroke Recovery: From a Vascular to a Parenchymal Overview. *Neural Plasticity*, 2019, 6843895. <https://doi.org/10.1155/2019/6843895>
- Maino, A., et al. (2013). Concomitant headache influences long-term prognosis after acute cerebral ischemia of noncardioembolic origin. *Stroke*, 44(9), 2446–2450. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002217>
- Milanov, I., & Bogdanova, D. (2003). Trigemino-cervical reflex in patients with headache. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 23(1), 35–38. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00454.x>
- Miller, J. B., et al. (2018). New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Current Hypertension Reports*, 20(2), 13. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0813-y>
- Misbach, J., & Soertidewi, L. (2011). Stroke: Aspek diagnostik, patofisiologi, manajemen . In *Anatomi pembuluh darah otak dan patofisiologi stroke* (pp. 35–36). Balai Penerbit Universitas Indonesia.
- National Health Commission. *China Health Statistical Yearbook 2020*. (2020). China Union Medical College Press.
- Nozari, A., et al. (2010). Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Annals of Neurology*, 67(2), 221–229. <https://doi.org/10.1002/ana.21871>
- Oliveira, F. A. A. de, Dourado-Filho, M. G., & Rocha-Filho, P. A. S. (2023). Acute headache attributed to ischemic stroke:assessment of its characteristics and associated factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 81(3), 225–232. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763487>

- Ong, CT., et al. (2016). Atrial fibrillation is a predictor of in-hospital mortality in ischemic stroke patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 1057–1064. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S105703>
- Portney RK, Abissi CJ, & Lipton RB. (1984). *Headache in cerebrovascular disease. Stroke*.
- Price S.A, & Wilson L.M. (2003). *Pathophysiology: Clinical Concepts of Disease Processes* (6th Edition). McGraw-Hill Books.
- Ropper A., et al. (2023). *Adam and Victor's Principles of Neurology*, (12th Edition). McGrawHill.
- Ropper AH, & Davis KR. (1980). Lobar cerebral hemorrhages: acute clinical syndromes in 26 cases. . *Ann Neurol*.
- Rudkin, S., et al. (2018). *Imaging of acute ischemic stroke. Emergency Radiology* . 659–672.
- Sacco, R. L., et al. (2013). An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 44(7), 2064–2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Schlenk, F., Vajkoczy, P., & Sarrafzadeh, A. (2009). Inpatient Hyperglycemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Relation to Cerebral Metabolism and Outcome. *Neurocritical Care*, 11(1), 56–63.
- Schwartz TH, & Solomon RA. (1996). Perimesencephalic non- aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. . *Neurosurgery* 39: 433–440.
- Setyopranoto, I. (2012). *Oedem Otak pada Pasien Stroke Iskemik Akut*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
- Shigematsu, K., et al. (2013). Headache at the onset of stroke: Frequencies, background characteristics and correlation with mortality. *Health*, 05(01), 89–95. <https://doi.org/10.4236/health.2013.51012>
- Shoeibi, A., et al. (2015). One-year case fatality rate following stroke in the Mashhad Stroke Incidence Study: a population-based study of stroke in Iran. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 10 Suppl A100, 96–102. <https://doi.org/10.1111/ijss.12611>
- Sánchez del Río, M., & Reuter, U. (2003). Pathophysiology of headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3(2), 109–114. <https://doi.org/10.1007/s11910-003-0061-6>
- Singh, R. J., et al. (2018). Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke. In *International Journal of Stroke* (Vol. 13, Issue 8, pp. 787–796). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1747493018798526>
- Steinmetz, J. D., et al. (2024). Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, 23(4), 344–381.
- Suarez JI, Tarr RW, & Selman WR. (1986). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. . *N Engl J Med* 354: 387–396.

- Surjawan, Y., et al. (2013). The different pattern of blood S100B protein and GFAP concentrations in ischemic stroke. *Medical Journal of Indonesia*, 215. <https://doi.org/10.13181/mji.v22i4.602>
- Tariq, N., & Khatri, R. (2008). Leptomeningeal collaterals in acute ischemic stroke. *Journal of Vascular and Interventional Neurology*, 1(4), 91–95.
- Tentschert, S., et al. (2005). Headache at Stroke Onset in 2196 Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 36(2). <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000151360.03567.2b>
- Truelsen, T., et al. (2006). Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*, 581–598.
- van Gijn J, R. G. K. R. (2007). Subarachnoid haemorrhage. . *Lancet* .
- Vernino, S., et al. (2003). Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke*, 34(8), 1828–1832. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080534.98416.A0>
- Vestergaard K, Andersen G, & Neilsen MI. (1993). Headache in stroke. . *Stroke*.
- Weisberg LA, & Wall M. (1984). Small capsular hemorrhages. . *Arch Neurol*, 41, 1255–1257.
- Williams D, & Wilson TG.T. (1962). The diagnosis of major and minor syndromes of basilar insufficiency. *Brain*.
- Winkler, E, et al. (2018). Cerebral edema in traumatic brain injury: Pathophysiology and prospective therapeutic targets. *Neurosurgery Clinics of North America*, 29(2), 229-244.
- Winward C, et al. (2009). A Population-Based Study of the Prevalence of Fatigue After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *Stroke*, 40, 757.
- Wu, O., & Zhang, S. (2010). The role of lactate in brain ischemia and hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 30(12), 2107-2114.
- Xia, X., et al. (2019). Prevalence and risk factors of stroke in the elderly in Northern China: data from the National Stroke Screening Survey. *Journal of Neurology*, 266(6), 1449–1458. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09281-5>
- Xie, X., et al. (2019). Assessing the applicability of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines for secondary stroke prevention in the BOSS study. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(10), 1534–1541.
- Yan, S., et al. (2020). Sex differences in risk factors for stroke: A nationwide survey of 700,000 Chinese Adults. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(3), 323–327. <https://doi.org/10.1177/2047487319831483>
- Yeramaneni, S., et al. (2017). Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 12(2), 152–160.
- Yun, S. M., et al. (2023). Gender differences in mortality and long-term functional outcomes after first-ever ischemic stroke: A prospective cohort study. *International Journal of Stroke*, 18(7), 839–846.