

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PERNYATAAN ORISINILITAS.....	iiil
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
GLOSARI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1. Latar Belakang Masalah	1
2. Rumusan Masalah	6
3. Tujuan Penelitian	7
4. Manfaat Penelitian	8
5. Keaslian Penelitian	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
1. Stroke	16
1.1. Stroke Iskemik	17
1.2. Perdarahan Intraserebral Spontan	17
1.3. Patofisiologi	19
1.4. Gambaran Klinis	23
1.5. Prosedur Diagnostik	23
1.6. Tata laksana	23
1.7. Biomarker pro dan anti inflamatori (Sitokin).....	26
1.7.1 Interleukin 1 β (IL- β)	27
1.7.2 Interleukin 6 (IL-6)	29
1.7.3 <i>Neural Growth Factor</i>	30
1.8. Mekanisme Induksi IL-6 dan NGF oleh IL-1 β	31
1.9. Mekanisme Ekskresi IL-6 oleh Jejas	32
1.10. ELISA	32
1.11. Neuroendoskopi	34
2. Kerangka Teori	37
3. Kerangka Konsep	38
4. Landasan Teori dan Hipotesis	39
5. Hipotesis	40
BAB 3 METODE PENELITIAN	

1.	Rancangan Penelitian	41
2.	Lokasi dan Waktu Penelitian	42
3.	Subjek Penelitian	42
	a. Kriteria Inklusi	42
	b. Kriteria Eksklusi	42
	c. Kriteria <i>Drop out</i>	43
4.	Besar Sampel	43
5.	Randomisasi Subjek Penelitian	44
6.	Hubungan Antar Variabel	46
7.	Variabel Penelitian	46
	a. Variabel Bebas	47
	b. Variabel Tergantung	49
	c. Variabel Terkendali	48
	d. Variabel Luar	47
8.	Definisi Operasional Variabel Penelitian	47
9.	Bahan dan cara Penelitian	51
	a. Alur penelitian	51
10.	Prosedur Penelitian	52
11.	Analisa Data	58

Bab 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

1.	Hasil Penelitian.....	59
1.1.	Gambaran umum dan karakteristik pasien.....	59
2.	Pembahasan	75
2.1	Keterbatasan Penelitian	79

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

1.	Kesimpulan.....	80
2.	Saran.....	80

RINGKASAN.....	81	
<i>SUMMARY</i>	86	
KEPUSTAKAAN.....	90	
BIODATA	103	
LAMPIRAN A: Persetujuan Tindakan Operasi.....	106	
LAMPIRAN B: Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	107	
LAMPIRAN C: Formulir <i>Informed Consent</i>	108	
LAMPIRAN D: Gambar 1a. <i>Working channel sheath</i>	109	
	Gambar 1b. Foto asli <i>working channel sheath</i> Ibrahim	109
	Gambar 2. <i>Working channel sheath</i> Nishihara 2000.....	110
	Gambar 3. <i>Working channel sheath</i> Cho 2006	110
LAMPIRAN E : <i>Ilustrasi</i> kasus dengan hasil CT scan kepala	112	
LAMPIRAN F : Data-data Statistik	134	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik Umur dan Jenis Kelamin Pasien.....	59
Tabel 2.	Karakteristik Pasien Perdarahan Intracerebral Spontan di RSUD A.W. Syahrani Samarinda tahun 2012 -2014....	62
Tabel 3.	Tabel Hubungan Antara Jenis Variabel Dengan Jenis Tindakan.....	64
Tabel 4.	Hubungan delta sitokin dengan tindakan (<i>Test Statistics</i>)...	65
Tabel 5.	Hubungan sitokin <i>pre-post</i> op dengan <i>outcome</i> (<i>Test Statistics</i> Wilcoxon).....	65
Tabel 6.	Hubungan Bivariabel Antara Jenis Variabel dan Jenis Tindakan Dengan GOS.....	67
Tabel 7.	Hubungan IL-1 β ,IL-6 dan NGF <i>pre-post</i> op dengan Tindakan.....	66
Tabel 8.	Multivariabel Logistik Regresi MMT, EKG Kreatinin dan Tindakan Terhadap Kemeninggalan.....	68
Tabel 9.	Multivariate Logistik Regresi <i>Block 1 : Method = Backward Stepwise (Wald)</i>	70
Tabel 10.	<i>Odds Ratio</i> hubungan Tindakan dengan IL-1 β	71
Tabel 11.	<i>Odds Ratio</i> hubungan Tindakan dengan IL-6.....	71
Tabel 12.	<i>Odds Ratio</i> hubungan Tindakan dengan kadar NGF.....	72
Tabel 13.	Hubungan Tindakan dengan <i>Survival Time</i>	73
Tabel 14.	<i>Hazard Ratio</i> antara Tindakan dengan <i>Outcome</i>	75
Tabel 15.	Perbandingan <i>working channel</i> Neuroendoskopi.....	111

DAFTAR GAMBAR

Grafik 1.	Kesintasan <i>post</i> operasi - Kaplan Meier.....	73
Gambar 1.	<i>Time line</i> kelompok Kraniotomi.....	74
Gambar 2.	<i>Time line</i> kelompok Neuroendoskopi.....	74
Skema 1.	Standar Kontrol ICP.....	24

GLOSARI

- Compliance* adalah kemampuan organ berongga, seperti pembuluh darah, untuk mengembang dan meningkatkan volume. Dengan meningkatnya tekanan transmural atau kecenderungan organ berongga untuk menolak kembali menuju dimensi aslinya.
- Cerebral Perfusion Pressure* adalah gradien tekanan bersih yang menyebabkan aliran darah otak ke dalam jaringan otak (perfusi otak).
- Glasgow Coma Score* adalah penilaian derajat kesadaran pasien dengan cedera otak yang disebabkan oleh perdarahan intraserebral spontan dan cedera kepala secara objektif saat *onset* dan evaluasi berikutnya. Penilaian berdasarkan kriteria respon mata (E:Eye), respon ekstremitas atas dan bawah (M:Motor) serta respon *verbal* (V:verbal). Derajat penilaian berkisar dari 3 (koma dalam) sampai 15 (*compos mentis*).
- Glasgow Outcome Score* adalah penilaian obyektif pasien dengan cedera otak yang disebabkan oleh perdarahan intraserebral spontan atau cedera kepala pada masa pemulihan. Ada lima derajat penilaian, dari nilai paling rendah 1 adalah meninggal dan paling tinggi adalah 5, dimana pasien dapat beraktivitas sehari-hari tanpa bantuan orang lain.
- IL-1 β (Interleukin-1Beta) adalah sitokin yang berasal dari famili Interleukin 1, berpartisipasi dalam proses imunitas dan reaksi inflamasi pada sistem saraf pusat selain juga pada sistem hematopoiesis. Sitokin ini merupakan polipeptida, pertama kali ditemukan oleh *Menkin dan Beeson* tahun 1943. Dihasilkan oleh sel astrosit, monosit, endotel dan neuroglia.
- IL-6 (Interleukin-6) adalah sitokin berupa glikoprotein dengan berat molekul 20-30 kDa, bersifat pleiotropik yang dapat memberi efek pro-inflamasi dan sekaligus anti-inflamasi. Dihasilkan oleh sel astroglia akibat adanya rangsangan dari IL-1 β .
- Mean Arterial Pressure* (MAP) adalah menggambarkan tekanan darah rata-rata individu, dan didefinisikan sebagai tekanan arteri rata-rata selama siklus jantung tunggal, yang berhubungan dengan tekanan perfusi kedalam organ. MAP dapat diestimasi sebagai dua pertiga diastolik ditambah dengan sepertiga sistolik.
- NGF (*Nerve Growth Factor*) adalah protein dengan besar molekul kecil merupakan sekresi protein yang berperan dalam proses tumbuh kembang, pemeliharaan dan daya tahan neuron, selain berfungsi sebagai molekul transduksi sinyal selular, dan sistem kekebalan neuroendokrin. Tanpa NGF, neuron akan mengalami apoptosis. Pada peningkatan tekanan intrakranial kronis yang bisa disebabkan oleh stroke, dan cedera kepala, maka akan terjadi hipoksia yang dapat mengekspresikan NGF ke cairan serebrospinal dengan perantaraan sel neuroglia.
- ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) adalah uji serologis yang umum digunakan di berbagai laboratorium imunologi. Uji ini memiliki beberapa keunggulan seperti teknik pengerjaan yang relatif sederhana, ekonomis, dan memiliki sensitivitas yang cukup tinggi. ELISA diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall untuk menganalisis adanya interaksi antigen dengan antibodi di dalam suatu sampel dengan

menggunakan enzim sebagai pelapor (*reporter label*). Umumnya ELISA dibedakan menjadi dua jenis, yaitu *competitive assay* yang menggunakan konjugat antigen–enzim atau konjugat antibodi–enzim, dan *non-competitive assay* yang menggunakan dua antibodi. Pada ELISA *non-competitive assay*, antibodi kedua akan dikonjugasikan dengan enzim sebagai indikator. Teknik kedua ini seringkali disebut sebagai "Sandwich" ELISA.

Intra Cerebral Hematoma adalah kumpulan darah akibat perdarahan dalam jaringan otak. Disebut juga perdarahan intra-aksial. Perdarahan dapat disebabkan oleh trauma atau non trauma seperti Perdarahan Intracerebral spontan. Perdarahan intra-aksial ini lebih berbahaya daripada perdarahan ekstra-aksial. Pada keadaan tertentu harus segera dilakukan operasi pengeluaran hematoma.

Intracranial Pressure adalah tekanan yang ada didalam rongga tengkorak, yang dapat dipengaruhi oleh adanya perubahan pada jaringan otak, komponen darah vena-arteri dan cairan serebrospinal. Dikenal juga sebagai tekanan intrakranial. Tubuh berusaha mempertahankan tekanan intrakranial selalu stabil sekitar 10-15 mmHg, dengan cara mengubah proses produksi dan sirkulasi cairan serebrospinal serta mengubah komunikasi sistem arteri dan vena.

Kraniotomi adalah prosedur tindakan bedah saraf yang melakukan operasi dengan membuat lubang pada tulang tengkorak dengan diameter sekitar 3 cm sebagai akses kedalam parenkim otak untuk evakuasi hematoma atau lesi lainnya. Tindakan ini dapat dilakukan dengan pembiusan total atau lokal, pada kasus pasien dengan lesi otak seperti tumor otak, abses otak, Perdarahan Intracerebral spontan dan perdarahan otak pada cedera kepala.

Neuroendoskopi adalah merupakan alat pemeriksaan rongga tubuh menggunakan endoskop yang digunakan untuk diagnosis atau terapi untuk susunan saraf pusat, otak melalui tindakan kraniotomi dan pada medula spinalis, serta susunan saraf perifer. Teknik ini menggunakan serat optik dan teknologi video sehingga mampu melihat secara keseluruhan struktur organ dalam tubuh. Banyak terapi yang dulunya melalui operasi kraniotomi tetapi saat ini sudah lebih mudah serta lebih aman menggunakan Neuroendoskopi.

Pleiotropic adalah kemampuan sitokin bekerja pada jenis sel yang berbeda; dengan kata lain dapat menimbulkan efek biologis yang berbeda. Keadaan ini dapat bersifat sitokin pro-inflamatori atau sitokin anti-inflamatori.

Sitokin adalah protein (polipeptida) disekresi oleh sel imun yang akan menjadi perantara bermacam-macam fungsi sel tersebut. Sitokin akan diproduksi sebagai respon terhadap adanya proses inflamasi baik itu oleh mikroba dan antigen lain atau disebabkan oleh jejas eksternal akibat operasi atau jejas internal akibat hematoma Perdarahan Intracerebral spontan. Beberapa sifat umum sitokin yaitu hidupnya singkat, *self-limited*, bisa bersifat *pleiotropic* dan *redundant*. Sitokin seringkali mempengaruhi sintesis dan kerja sitokin lain. Bekerja secara lokal atau sistemik, sitokin akan berefek setelah berikatan dengan reseptor membran spesifik pada sel target.

Sitokin anti-inflamasi adalah sitokin yang berperan menekan atau menghentikan proses inflamasi dan perbaikan jaringan setelah proses jejas jaringan dapat dikontrol. Contoh sitokin anti-inflamasi yaitu IL-6 dan NGF (*Nerve Growth Factor*).

Sitokin pro-inflamasi adalah sitokin yang berperan sebagai perantara respon inflamasi akibat reaksi jaringan terhadap adanya kerusakan jaringan, infeksi dan toksin.

Contoh sitokin pro-inflamasi yaitu IL-1 β dan IL-6.

Space Occupying Lesion adalah suatu keadaan dimana terbentuknya lesi intrakranial baik itu didalam jaringan otak, dibawah selaput otak atau diatas selaput otak.

Lesi bisa disebabkan oleh trauma, Perdarahan Intraserebral spontan, tumor atau abses. Lesi akan mengakibatkan penambahan volume intrakranial, selanjutnya akan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial.

Ventrikulostomi merupakan prosedur tindakan bedah saraf dengan membuat lubang pada tulang tengkorak sebagai akses pemasangan kateter intraventrikel. Dilakukan pada pasien dengan peninggian tekanan intrakranial yang memerlukan monitor tekanan intra-kranial (*ICP monitoring*).

DAFTAR SINGKATAN

AHA	:	<i>American Heart Association</i>
CPP	:	<i>Cerebral Perfusion Pressure</i>
CSS	:	Cairan Serebrospinal
CVP	:	<i>Central Venous Pressure</i>
GCS	:	<i>Glasgow Coma Score</i>
GDS	:	Gula Darah Sewaktu
GOS	:	<i>Glasgow Outcome Score</i>
ICH	:	<i>Intra Cranial Hemorrhage</i>
ICP	:	<i>Intra Cranial Pressure</i>
ICU	:	<i>Intensive Care Unit</i>
IL-1 β	:	Interleukin 1Beta
IL-6	:	Interleukin 6
K	:	Kraniotomi
MAP	:	<i>Mean Arterial Blood Pressure</i>
MMT	:	<i>Manual Motoric Testing</i>
NGF	:	<i>Nerve Growth Factor</i>
NE	:	Neuroendoskopi
PERSPEBSI	:	Perhimpunan Spesialis Bedah Saraf Indonesia
PERDOSSI	:	Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
pg/ml	:	<i>Picogram per milli liter</i>
PIS	:	Perdarahan Intraserebral Spontan
SOL	:	<i>Space Occupying Lession</i>
TTIK	:	Tekanan Tinggi Intra Kranial
WHO	:	<i>World Health Organization</i>