

Faktor-Faktor yang Dapat Memengaruhi Mortalitas Pasien Stroke Perdarahan

Muhammad Fauzan Setiawan*, Alya Tursina, Tryando Bhatara

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*fauzansetiawa@gmail.com, alyanuryadin@gmail.com, tryando.bhatara@gmail.com

Abstract. Stroke is the second leading cause of death worldwide. According to the Ministry of Health of the Republic of Indonesia, stroke is reported to be one of the top 10 non-communicable diseases causing the most deaths in Indonesia, with mortality reaching 50% in the first 30 days increase. A routine test for people with intracerebral hemorrhage is a CT scan. This examination can describe the location of lesions as well as the amount of bleeding that can affect patient mortality. The aim of this study was to analyze the relationship between lesion location and bleeding volume with mortality in patients with hemorrhagic stroke. This study used an analytical observational research technique with a cross-sectional approach. The study sample consisted of 53 patients diagnosed with stroke in 2021 at Salaman Hospital, Bandung. The results of the analysis using the chi-square test showed the relationship between mortality in hemorrhagic stroke patients and lesion location and bleeding volume, with $p = 0.006$ ($p < 0.05$) and $p = 0.004$ ($p < 0.05$). Conclusions from the results of this study show that there is a significant association between lesion location and bleeding volume and mortality in hemorrhagic stroke patients at Salaman General Hospital. This can occur because intracranial pressure increases with greater hemorrhage, causing spatial pressure effects, midline shift, herniation, and ischemia, which damage brain anatomy and causing death.

Keywords: *Location of lesion, Hemorrhagic stroke, Bleeding volume*

Abstrak. Stroke merupakan penyebab kedua kematian tertinggi di dunia. Menurut data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dinyatakan bahwa *stroke* intraserebral termasuk ke dalam sepuluh penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbanyak di Indonesia dengan mortalitas dalam 30 hari pertama mencapai angka 50%. Pemeriksaan yang rutin dilakukan untuk pasien dengan *stroke* perdarahan intraserebral adalah pemeriksaan CT-scan, pemeriksaan tersebut dapat menggambarkan letak terjadinya lesi juga besarnya volume perdarahan yang dapat memengaruhi mortalitas pasien. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis hubungan letak lesi dan volume perdarahan pada mortalitas pasien *stroke* perdarahan. Penelitian ini menggunakan metode penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel pada penelitian ini yaitu 53 pasien yang terdiagnosis *stroke* pada tahun 2021 di RSAU Salamun Bandung. Hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan hubungan letak lesi dan volume perdarahan dengan mortalitas pada pasien *stroke* perdarahan didapatkan nilai $p=0,006$ ($p<0,05$) dan $p=0,004$ ($p<0,05$). Simpulan dari hasil penelitian ini adanya hubungan signifikan antara letak lesi dan volume perdarahan dengan mortalitas pada pasien *stroke* perdarahan di RSAU Salamun. Hal ini dapat terjadi karena semakin besar volume perdarahan, tekanan intrakranial akan semakin meningkat dan menyebabkan terjadinya efek desak ruang, *midline shift*, herniasi, dan iskemia yang berujung pada kerusakan struktur anatomis otak sehingga menyebabkan kematian

Kata Kunci: Letak lesi, Stroke perdarahan, Volume perdarahan

A. Pendahuluan

Stroke didefinisikan sebagai manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah.(1) *Stroke* merupakan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia, penyebab kematian kedua tertinggi, dan risiko seumur hidup terkena stroke telah meningkat sebesar 50% selama 17 tahun terakhir sehingga sekarang 1 dari 4 orang diperkirakan akan mengalami stroke dalam hidup mereka.(2) Prevalensi *stroke* di dunia pada tahun 2019 adalah 101,5 juta orang, diklasifikasikan menjadi stroke iskemik sebanyak 77,2 juta, stroke perdarahan intraserebral 20,7 juta, dan stroke perdarahan subarachnoid 8,4 juta.(3) Meskipun prevalensi stroke perdarahan tidak sebanyak stroke iskemik, menurut data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, didapatkan bahwa *stroke* perdarahan intraserebral termasuk ke dalam sepuluh penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian terbanyak di Indonesia, yaitu sebesar 18,49% sampai 19,69%.(4)

Stroke perdarahan intraserebral didefinisikan sebagai tanda-tanda klinis yang berkembang pesat dari disfungsi neurologis dan disebabkan oleh kumpulan darah fokal di dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma.(5) *Stroke* perdarahan intraserebral merupakan salah satu penyakit akut yang mematikan dengan mortalitas dalam 30 hari pertama mencapai 50%.(6) Oleh karena itu pentingnya diagnosis dini dapat membantu dalam menurunkan angka mortalitas tersebut, pemeriksaan yang rutin dilakukan untuk pasien dengan perdarahan intraserebral adalah pemeriksaan imaging salah satunya *CT-scan*. Pemeriksaan tersebut dapat menunjukkan letak perdarahan secara anatomis dan volume perdarahannya.(7) Besarnya volume perdarahan pada pasien stroke perdarahan dapat memengaruhi mortalitas pasien, seiring dengan besarnya volume hematoma, semakin besar pula tekanan intrakranial yang menimbulkan efek desak ruang yang akan menekan parenkim otak.(8) Hal ini sesuai dengan penelitian Arifin dkk. yang menunjukkan bahwa volume perdarahan ≥ 30 cc hampir enam kali lebih berisiko mengalami kematian dalam 30 hari.(9)

Selain volume perdarahan, letak lesi juga dapat mempengaruhi mortalitas pasien *stroke* perdarahan, menurut suatu penelitian letak perdarahan yang paling sering terjadi terletak di putamen/globus pallidus. Sementara letak perdarahan yang memiliki mortalitas tinggi yang diukur dalam 90 hari pertama terletak di infratentorial, thalamus, dan lobar.(10) Terkait tingginya angka mortalitas dan cepatnya progresivitas penyakit maka diperlukan alat diagnosis secara cepat dengan harapan dapat menurunkan angka mortalitas. Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai hubungan letak lesi dan volume perdarahan pada mortalitas pasien stroke perdarahan di RSAU dr. M Salamun, oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian di RSAU dr. M Salamun.

B. Metodologi Penelitian

Jenis Penelitian ini menggunakan rancangan analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dan teknik pengambilan data *purposive sampling* yakni pengambilan sampel dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Sampel pada penelitian ini berjumlah 53. Subjek penelitian adalah pasien yang dirawat inap di Bagian Neurologi RSAU dr. M Salamun Bandung mulai Januari 2021 hingga akhir bulan Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien stroke pertama kali, terdiagnosis stroke perdarahan dan dibuktikan dengan CT-Scan kepala tanpa kontras dan memiliki rekam medis lengkap. Kriteria eksklusi meliputi pasien terdiagnosis stroke gabungan iskemik dan perdarahan, data rekam medis tidak lengkap, dan meninggal

karena penyebab lain selain stroke. Jumlah minimal sampel ditentukan berdasarkan rumus perhitungan kategorik dua kelompok berjumlah 25 orang.

Pada penelitian ini, letak lesi dapat dikategorikan menjadi lobar, *deep*, batang otak, dan cerebellum. Volume perdarahan di kategorikan menjadi <30 cc dan > 30 cc. karakteristik pasien yang dikaji meliputi jenis kelamin dan mortalitas.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

	Jumlah Variabel (n)	Persen (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	30	56,6
Perempuan	23	43,4
Letak Lesi		
Lobar	18	34,0
Deep	31	58,5
Brainstem	3	5,6
Cerebellum	1	1,9
Volume Perdarahan		
< 30 cc	31	58,5
> 30 cc	22	41,5
Mortalitas		
Hidup	37	69,8
Meninggal	16	30,2

Data pada tabel 1 menunjukkan jenis kelamin yang paling banyak pada hasil penelitian ini berjenis kelamin laki-laki dengan jumlah 30 orang (56.6%) untuk letak lesi, pada penelitian ini dikategorikan menjadi 4 kelompok yaitu *lobar* (lobus temporoparietal 53,8%, lobus frontal 23%, insula 7,3% , oksipitoparietal 7,3%) yang mencakup 18 kasus (34,0%) . *Deep arterial territory* (basal ganglia, thalamus, putamen, globus pallidus, kapsula interna & eksterna) yang mencakup 31 kasus (58,4%). *Brainstem* (pons, midbrain, dan medulla oblongata) mencakup 3 kasus (5,6%) dan yang paling sedikit adalah pada lokasi *cerebellum* yaitu pada 1 kasus (1,9%). Sementara untuk volume perdarahan data menunjukkan pasien stroke PIS paling banyak terjadi dengan volume perdarahan <30 cc (58,5%) Berdasarkan data diatas, mortalitas pasien dengan stroke PIS cukup tinggi yaitu 16 orang (30.2%)

Tabel 2. Hubungan Antara Letak Lesi Dengan Mortalitas pada Pasien Stroke Perdarahan

Mortalitas	Letak Lesi								Total	P Value
	Lobar		Deep	Brainstem		Cerebellum				
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hidup	9	16,9	27	50,9	1	1,9	0	0	37	0,006
Meninggal	9	16,9	4	7,5	2	3,8	1	1,9	16	

Pada tabel 2 menunjukan bahwa letak lesi memiliki hubungan signifikan dengan mortalitas pada pasien stroke perdarahan dengan menggunakan uji Chi Square *likelihood* didapatkan nilai p 0,006 ($p < 0,05$)

Tabel 3. Hubungan antara Volume Perdarahan dan Mortalitas pada Pasien Stroke Perdarahan

Mortalitas	Volume Perdarahan				Total	P Value
	<30 cc		>30 cc			
	n	%	n	%		
Hidup	26	49%	11	20,8%	37	0,008
Meninggal	5	9,4%	11	20,8%	16	

Pada tabel 3 membuktikan adanya hubungan signifikan antara volume perdarahan terhadap mortalitas pasien stroke perdarahan dengan menggunakan uji *chi-square pearson* nilai p 0,008 ($p < 0,05$)

D. Pembahasan

Keterlambatan Stroke perdarahan dapat disebabkan oleh perdarahan intrakranial atau subaraknoid. Perdarahan intraserebral terjadi pada parenkim otak maupun ventrikel tanpa didahului trauma, sementara perdarahan subaraknoid terjadi di rongga subaraknoid (antara membran araknoid dan piamater).⁽¹⁾ Faktor penyebab stroke perdarahan ini sangat kompleks, hal ini sejalan dengan diperbaruinya Framingham Stroke Risk Profile, penelitian yang dilakukan oleh Carole Doufouil, Alexa Beiser, Leslie A., Philip A., Christophe Tzourio, dkk yang menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, systolic blood pressure, riwayat penggunaan obat anti hipertensi, riwayat penyakit kardiovaskular, penderita diabetes mellitus, dan fibrilasi atrium merupakan

faktor yang mempengaruhi kejadian stroke perdarahan. selain itu faktor genetik, lingkungan, dan pola makan berpengaruh terhadap terjadinya stroke perdarahan.(11)

Hasil penelitian ini menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak mengalami stroke perdarahan intraserebral yaitu sebanyak 56,6% dibandingkan jumlah penderita perempuan sebanyak 43,4% hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Shannon M., Danial Qureshi, Robert Talarico, dkk dan penelitian Jaume Roquer, Ana Rodriguez, Jordi Jimenez, dkk dengan hasil insidensi PIS yang lebih tinggi pada laki – laki. Hal ini disebabkan karena faktor kebiasaan seperti mengkonsumsi alkohol dan merokok, selain itu pada laki – laki memiliki risiko hipertensi sebesar (52,9%) , DM (52,3%), dan penyakit jantung (54,2%) yang memengaruhi kejadian stroke PIS.(12,13)

Penelitian ini diikuti oleh 53 pasien stroke perdarahan RSAU Dr. M Salamun Bandung periode Januari 2021 – Desember 2021, data menunjukan bahwa terdapat 37 orang (69,5%) mengalami perbaikan dan 16 orang (31,5%) meninggal dunia, tingginya angka kematian tersebut dipengaruhi oleh besarnya volume perdarahan Selly C.(14) Hal ini juga sejalan dengan penelitian Sk. Abdullah, Saiyeduur Rahman, Abdul Wadud, dkk yang menyatakan mortalitas meningkat dengan usia lanjut, tingkat kesadaran rendah, peningkatan volume perdarahan dan perluasan ventrikel.(15) Berdasarkan penelitian Arifin I, Kaelan C, Akbar M, Muis A, Tammasse J, Ganda IJ dkk volume perdarahan dikategorikan kedalam 2 kategori yaitu < 30 cc dan > 30 cc, hasil data penelitian menunjukkan bahwa volume perdarahan ≥ 30 cc hampir enam kali lebih berisiko mengalami kematian dalam 30 hari.(16) Hal ini sejalan dengan penelitian Hemphill JC III, Bonovtik DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC (2021) yang menyatakan nilai 30 cc merupakan titik potong terjadinya peningkatan mortalitas secara signifikan dan tidak ada perbedaan akurasi ICH Score pada hematoma yang lebih besar misalnya > 60 cc.(17) Peningkatan volume perdarahan salah satunya dipengaruhi oleh hipertensi, semakin tinggi derajat hipertensi maka semakin tinggi risiko peningkatan volume perdarahan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mohammad Pratama, Achmad Firdaus, Puji Lestari, dkk yang menunjukan terjadinya peningkatan volume perdarahan pada pasien hipertensi derajat 2 (92,2%) dibandingkan dengan hipertensi derajat 1 (1,95%), prehipertensi (1,95%) dan normal (3,9%) dengan nilai $p = 0,009$.(18)

Pada penelitian ini berdasarkan hasil analisis statistik dengan menggunakan uji chi-square, diketahui bahwa nilai $p = 0,008$ dengan demikian p value $< 0,05$ oleh karena itu terdapat hubungan yang signifikan antara volume perdarahan pada mortalitas pasien stroke RSAU Dr. M Salamun Bandung. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Mohammad Pratama, Achmad Firdaus, Puji Lestari, Mohammad Saiful (2020). yang memperoleh nilai $p = 0,02$ pada penelitian tersebut menyatakan bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi yaitu tekanan darah tinggi yang menyebabkan kerusakan neurologis, tekanan darah tinggi juga meningkatkan kemungkinan peningkatan ukuran hematoma. Hal ini mungkin terjadi karena tekanan darah tinggi akan mempercepat proses degenerasi pembuluh darah dan akan menyebabkan perdarahan yang terjadi berulang kali.(19) Selain itu penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian Fawaz Al-Mufti, Ahmad M, Tarundeep Singh, dkk yaitu ketika volume perdarahan meningkat, angka kematian 30 hari pasien secara signifikan lebih buruk dengan nilai $p < 0,0001$.(20) Stroke perdarahan dapat terjadi dikarenakan adanya pecah pembuluh darah kranial, ruptur spontan dari pembuluh darah kranial tersebut akan menyebabkan akumulasi darah di rongga intrakranial sehingga menyebabkan peningkatan volume darah intrakranial.(21) Semakin banyak volume perdarahan pada pasien akan semakin meningkatkan tekanan intrakranial. Tekanan tinggi intrakranial dapat mengurangi perfusi serebral dan menyebabkan atau

mencetuskan terjadinya iskemia sehingga menyebabkan kerusakan jaringan otak yang akan meningkatkan risiko terjadinya kematian.(22)

Pada penelitian ini letak lesi paling banyak ditemukan di deep territorial yaitu basal ganglia 35,8% faktor yang dapat berpengaruh salah satunya adalah jenis kelamin laki – laki yang berdasarkan penelitian memiliki risiko stroke perdarahan lebih tinggi di deep, sementara pada wanita lebih sering mengalami stroke perdarahan di bagian lobus. Hal ini sesuai dengan penelitian Daniel dkk, yang mengatakan 54% kasus berada pada deep territorial.(23) Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Jaume Roquer, Ana Rodriguez, dkk yang dilakukan pada 20.847 penderita stroke perdarahan. Hasil yang didapatkan terdapat perbedaan lokasi hematoma, pada laki-laki lebih sering ditemukan pada area deep sebanyak 59,8%, sedangkan pada Wanita lebih sering ditemukan pada area lobar sebanyak 55,8%.(24) Proses pembentukan lesi pada area deep diakibatkan karena adanya hipertensi pada pasien, sedangkan perdarahan pada area lobar sering kali dikaitkan dengan adanya cerebral amyloid angiopati yang berasal dari bagian korteks dan subkortikal white matter.(25)

Hasil penelitian hubungan antara letak lesi dengan mortalitas pasien stroke perdarahan pada penelitian ini dilakukan menggunakan uji chi-square likelihood yang menunjukkan nilai $p=0,006$ ($<0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa letak lesi memiliki hubungan signifikan terhadap mortalitas pasien stroke perdarahan dengan kematian tertinggi terjadi pada pasien dengan letak lesi di batang otak (66,7%) dan cerebellum (100%). Penelitian serupa mengenai hubungan antara letak lesi dan mortalitas yang dilakukan oleh Andi Rizal, Arif Faisal, Sri Retna Dwidanarti (2018) menunjukan adanya hubungan antara mortalitas dan letak lesi di batang otak dengan nilai ($p=0.020$, $r=0.298$), namun hasil penelitan pada area lobar ($p=0.714$, $r=0.049$) dan deep artery territory ($p=0.200$, $r=0.170$,) menunjukan tidak terdapat hubungan antara letak lesi dengan mortalitas.(25) Kematian pada stroke perdarahan salah satunya disebabkan oleh letak lesi, pergeseran otak, dan herniasi serebri yang disebabkan karena peningkatan tekanan intrakranial. Letak lesi pada cerebellum menyebabkan tingginya mortalitas pada pasien stroke perdarahan yang diakibatkan karena terbatasnya ruang pada posterior fossa sehingga adanya peningkatan risiko terjadinya herniasi dan efek desak ruang yang hebat. Herniasi serebri dan efek desak ruang menyebabkan adanya pergeseran otak sehingga dapat menekan sistem saraf kranial dan batang otak yang mengatur fungsi pernapasan, kardiovaskular, dan kesadaran sehingga dapat menyebabkan kematian.(22)

E. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara letak lesi dan volume perdarahan pada mortalitas pasien stroke perdarahan di RSAU dr. M. Salamun Kota Bandung

Acknowledge

Peneliti ucapkan terima kasih atas arahan serta bimbingan kepada Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, juga Alya Tursina, dr., Sp.N., M.H.Kes. dan Tryando Bhatara., M.Kes selaku pembimbing dalam melakukan penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ(B, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064–89.
- [2] Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E254–743.

- [3] 3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Kementrian Kesehat RI. 2018:1–10. [diunduh 18 Januari 2022]. Tersedia dari: <https://pusdatin.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infodatin-stroke-dont-be-the-one.pdf>
- [4] 4. Eppele C, Brainin M, Steiner T. Intracerebral hemorrhage. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 188–206.
- [5] 5. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Profil-Kesehatan-indonesia-2019.
- [6] 6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Data dan Informasi Kesehatan: Penyakit Tidak Menular. Pus Data dan Inf Kementeri Kesehat RI.
- [7] 7. Slon, Pedro, J. Etxano Cantera, G. Viteri, I. Simon Yarza, M. Páramo, R. Zalazar, et al. Imaging of Intracranial Hemorrhage in Adults. *Eur Soc Radiol* [Internet]. 2013;19(1):11–27.
- [8] 8. Frank A. The latest national clinical guideline for stroke. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(5):478.
- [9] 9. Putra MPJ, Sani AF, Lestari P, Ardhi MS. Bleeding Volume, Blood Pressure, and Consciousness Level in Association with the Mortality Rate among Patients with Intracerebral Hemorrhage at Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. *Althea Medical Journal*. 2020 Jun;7(2):51–4.
- [10] 10. Delcourt C, Sato S, Zhang S, Charlotte Sandset E, Zheng D, Chen X, et al. Intracerebral hemorrhage location and outcome among INTERACT2 participants. 2017.
- [11] 11. Setiawan PA. Diagnosis dan tatalaksana. *J Med Utama*. 2020;2(01):402–6.
- [12] 12. Arifianto AS, Sarosa M, Setyawati O. Klasifikasi stroke berdasarkan kelainan patologi dengan learning vector quantization. 2014;8(2):117–22.
- [13] 13. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. Vol. 19, *Journal of Stroke*. Korean Stroke Society; 2017. p. 3–10.
- [14] 14. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. Vol. 45, *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 903–8.
- [15] 15. Council N, Council CC, Activity P, Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, dkk. AHA / ASA Guideline primary prevention of ischemic stroke a guideline from the american heart association / american stroke association stroke council : cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group. *AHA*. 2006;37:1583–1633
- [16] 16. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *J Aging*. 2019;11(9):2542–4.
- [17] 17. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133: e170–e175
- [18] 18. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *CircRes*. 2017;120(3):472–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
- [19] 19. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury. Vol. 42, *Stroke*. 2011. p. 1781–6.
- [20] 20. Chen S, Zeng L, Hu Z. Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. Vol. 261, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2014. p. 2061–78.
- [21] 21. Unnithan AKA, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. *Hemorrhagic Stroke*. 2021;
- [22] 22. Nakamura T, Xi G, Park JW, Hua Y, Hoff JT, Keep RF. Holo- transferrin and thrombin can interact to cause brain damage. *Stroke* 2015;36:348–352.

- [23] 23. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intra- cerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2016;5:53-63.
- [24] 24. Wagner KR, Packard BA, Hall CL, Smulian AG, Linke MJ, De Courten-Myers GM, et al. Protein oxidation and heme oxygen- ase-1 induction in porcine white matter following intracerebral infusions of whole blood or plasma. *Dev Neurosci* 2002;24:154-160
- [25] 25. Anindhita T, Wiratman W. Buku Ajar Neurologi, Jilid 2. Edisi Pertama. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI; 2017.Hal 515-516