

Faktor-faktor Yang Memprediksi Prognosis Pasien ICH Batang Otak Primer di RSUD Cileungsi Tahun 2020

N Khairunnisa¹, F A Makkiyyah²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

²Departemen Bedah Saraf, ¹Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

Email korespondensi: namirakh24@gmail.com

Abstrak. ICH batang otak primer adalah salah satu jenis stroke hemoragik yang jarang ditemukan tetapi angka mortalitasnya dilaporkan sangat tinggi. Namun, penelitian mengenai ICH batang otak masih dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka mortalitas dan faktor prediktor yang dapat memprediksi prognosis pasien ICH batang otak primer. Penelitian ini menggunakan *design cross sectional*. Sampel diambil dari data rekam medis dan radiologi dengan menggunakan teknik *total sampling*. Dari bulan Januari 2018 hingga Agustus 2020, didapatkan 340 pasien stroke hemoragik. Dari 340 pasien stroke hemoragik, didapatkan 23 pasien dengan diagnosis ICH batang otak dan selanjutnya diambil 10 pasien yang memenuhi kriteria inklusi untuk dijadikan sampel penelitian. Analisis data menggunakan uji komparasi *Chi Square*, *Fisher*, dan *Kolmogorov smirnov*. yang disesuaikan dengan masing-masing variabel. Dari hasil penelitian didapatkan prevalensi ICH batang otak sebesar 7% dan angka mortalitas pasien saat pulang sebesar 60%. Tata laksana ICH batang otak harus menjadi fokus utama karena angka mortalitas yang tinggi.

Kata Kunci: batang otak, faktor, perdarahan intraserebral, prognosis

1. Pendahuluan

Intracerebral hemorrhage (ICH) adalah perdarahan yang terjadi di dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang bukan disebabkan oleh trauma¹. ICH merupakan 15% dari angka kejadian stroke dengan angka kematian 62% dalam satu tahun pertama dari onset, hanya 12–39% yang dapat bertahan dan hidup secara independen^{2,3}. ICH dapat terjadi di beberapa lokasi di otak sehingga dapat diklasifikasikan menjadi ICH lobar dan non lobar serta supratentorial dan infratentorial⁴. ICH yang berlokasi di non lobar meliputi ICH di basal ganglia, batang otak, dan cerebellum⁵.

ICH batang otak sering terjadi terutama pada populasi Asia Timur dengan angka kejadian 10% dari total ICH⁶. Penelitian Takeuchi tahun 2013, menunjukkan angka mortalitas ICH batang otak sebesar 57,5%⁷. Prognosis ICH batang otak bervariasi mulai dari kematian dini sampai kelangsungan hidup jangka panjang tanpa defisit neurologis⁸. ICH batang otak berhubungan dengan prognosis yang sangat buruk dibandingkan dengan lokasi ICH di bagian otak lainnya. Batang otak adalah tempat menyampaikan sinyal saraf dari cerebrum dan cerebellum ke seluruh organ tubuh. Saraf kranial V–VIII yang mengontrol involuntary vital centers, pernapasan, dan siklus tidur-bangun berasal dari pons. Oleh karena itu, perdarahan di tempat ini akan menyebabkan prognosis yang buruk karena fungsi penting yang dimiliki batang otak⁹.

Kurangnya penanda untuk memprediksi prognosis ICH batang otak serta tata laksana yang multi strategi tetapi kebanyakan memiliki hasil yang buruk jika dibandingkan dengan ICH pada supratentorial¹⁰, menyebabkan penelitian tentang faktor-faktor yang memprediksi prognosis pasien ICH batang otak sangat dibutuhkan dalam praktik klinis.

Berdasarkan angka mortalitas yang tinggi, tatalaksana yang bervariasi, faktor risiko yang masih menjadi perdebatan, dan kurangnya penelitian tentang ICH batang otak di Indonesia, maka peneliti melakukan penelitian untuk mempelajari faktor-faktor yang memprediksi prognosis pasien ICH batang otak primer di RSUD Cileungsi pada tahun 2020.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan *design cross sectional* serta menggunakan metode *total sampling*. Penelitian dilaksanakan di RSUD Cileungsi, Bogor pada Bulan September – November 2020. RSUD Cileungsi merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Provinsi Bogor dan menyediakan poli bedah saraf. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien dengan ICH batang otak karena tumor, *arteriovenous malformation*, *cavernoma*, riwayat mengonsumsi antikoagulan, CT scan tidak tersedia, pasien dengan perdarahan subaraknoid, dan ICH yang merupakan perluasan dari ICH di korteks serebri.

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah prognosis pada pasien ICH batang otak yang dievaluasi dengan menggunakan *modified Rankin score* (mRS) saat pulang dan tiga bulan setelah pulang dari rumah sakit. Variabel independen adalah faktor-faktor yang mempengaruhi seperti usia, jenis kelamin, *Glasgow Coma Scale* (GCS), tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar glukosa darah, hitung jenis leukosit, lokasi ICH, volume perdarahan, *intraventricular hemorrhage* (IVH), hidrosefalus, *extraventricular drainage* (EVD), dan *length of stay*.

Data diperoleh dari data rekam medis dan radiologis pasien ICH batang otak primer di RSUD Cileungsi tahun 2020. Leukositosis didefinisikan sebagai jumlah leukosit $>11.000\mu\text{L}$ ¹¹. *Length of stay* yang berkepanjangan didefinisikan sebagai pasien yang tinggal di rumah sakit selama ≥ 7 hari¹². Volume perdarahan diukur dengan cara $A \times B \times C / 2$ ¹³, dengan diameter terbesar (A) dari hematoma diukur dengan skala sentimeter pada film CT. Diameter hematoma tegak lurus terhadap diameter terbesar, dianggap sebagai diameter kedua (B). Ketinggian hematoma dihitung dengan mengalikan jumlah irisan yang terlibat dengan ketebalan irisan, dianggap sebagai diameter ketiga (C)¹⁴. Lokasi perdarahan dibagi menjadi pons, *midbrain*, *pons+midbrain*, *pons+medulla oblongata*, *pons+midbrain+medulla oblongata*⁷.

Modified Rankin Scale (mRS) saat pasien pulang dan setelah 3 bulan setelah pasien pulang harus dievaluasi untuk menilai *outcome* fungsional¹⁵. Untuk keperluan mengolah data, prognosis pasien dikategorikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok baik dengan mRS 0, 1, 2, dan 3 serta kelompok buruk dengan mRS 4, 5, dan 6⁶. *Outcome* fungsional dievaluasi melalui telepon atau kunjungan pasien. Data kemudian dianalisis menggunakan uji *Chi-square*, *Fisher*, dan *Kolmogorov smirnov*.

Penelitian ini telah mendapat izin oleh komisi etik penelitian kesehatan (KEPK) Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Nomor 2767/IX/2020/KEPK.

3. Hasil

3.1 Hasil Univariat

Hasil analisis univariat karakteristik ICH batang otak dapat dilihat pada tabel 1. Tabel 6 menunjukkan bahwa dari 10 pasien ICH batang otak, pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan yaitu sejumlah 6 (60%) dan 4 (40%). Sebanyak 4 (40%) pasien datang dengan usia antara 50–59 tahun. Sebanyak 8 (80%) pasien datang dengan tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada 5 (50%) pasien. Sebanyak 7 (70%) pasien datang dengan skor GCS antara 3–8. Sebanyak 6 (60%) pasien datang dengan kadar glukosa darah ≥ 150 mg/dL. Sebanyak 9 (90%) pasien mengalami leukositosis. Lokasi perdarahan yang paling sering terjadi adalah di *pons+midbrain* pada 7 (70%) pasien. Volume perdarahan antara 5–10 cc terjadi pada 5 (50%) pasien. Sebanyak 7 (70%) pasien tidak mengalami *intraventricular hemorrhage*. Sebanyak 6 (60%) pasien mengalami hidrosefalus.

Sebanyak 9 (90%) pasien tidak dilakukan tindakan *extraventricular drainage* (EVD). Sebanyak 9 (90%) pasien memiliki *length of stay* ≤ 7 hari di rumah sakit. Sebanyak 8 (80%) pasien memiliki prognosis

yang buruk saat pulang. 6 pasien dinyatakan meninggal oleh dokter, sedangkan 2 pasien dengan kondisi yang masih buruk, pulang atas permintaan sendiri. Sebanyak 2 pasien yang pulang atas permintaan sendiri, tidak melakukan kunjungan 3 bulan setelahnya. Sebanyak 2 pasien dinyatakan sembuh oleh dokter dan juga tidak melakukan kunjungan 3 bulan setelahnya.

Tabel 1. Karakteristik ICH batang otak

No	Karakteristik	n (10)	%	<i>P value</i>
1	Jenis Kelamin			0,467
	Laki-laki	6	60	
	Perempuan	4	40	
2	Usia			1,000
	<40 tahun	2	20	
	40–49 tahun	3	30	
	50–59 tahun	4	40	
	60–69 tahun	0	0	
3	≥70 tahun	1	10	1,000
	Tekanan darah sistolik			
	<120 mmHg	0	0	
	120–129 mmHg	1	10	
	130–139 mmHg	0	0	
	≥140 mmHg	1	10	
4	≥180 mmHg	8	80	1,000
	Tekanan darah diastolik			
	≤60 mmHg	0	0	
	<80 mmHg	1	10	
	80–89 mmHg	0	0	
5	≥90 mmHg	5	50	0,172
	≥120 mmHg	4	40	
	Skor GCS			
	13–15	1	10	
6	9–12	2	20	1,000
	3–8	7	70	
	Kadar glukosa darah			
7	<150 mg/dL	4	40	0,172
	≥150 mg/dL	6	60	
	Lokasi ICH			
8	Pons	3	30	0,978
	Midbrain	0	0	
	Pons+midbrain	7	70	
	Pons+medulla oblongata	0	0	
	Pons+midbrain+medulla oblongata	0	0	
	Volume ICH			
9	<5 cc	2	20	1,000
	5–10 cc	5	50	
	10–15 cc	3	30	
10	Jumlah leukosit			1,000
	Normal	1	10	
	Leukositosis	9	90	
11	Intraventricular hemorrhage			1,000
	Ada	3	30	
	Tidak ada	7	70	
11	Hidrocefalus			0,133

	Ada	6	60	
	Tidak ada	4	40	
12	Extraventricular drainage			1,000
	Ada	1	10	
	Tidak ada	9	90	
13	Length of stay			0,200
	< 7 hari	9	90	
	≥ 7 hari	1	10	
14	Prognosis saat pulang			1,000
	Baik (mRs 0–3)	2	20	
	Buruk (mRs 4–6)	8	80	
15	Prognosis 3 bulan setelah pulang			
	Baik (mRs 0–3)	0	0	
	Buruk (mRs 4–6)	0	0	
	Tidak ada kunjungan	4	40	

4. Pembahasan

ICH batang otak adalah jenis stroke hemoragik yang jarang ditemukan. Di antara populasi stroke hemoragik pada penelitian ini, prevalensi ICH batang otak hanya sebesar 7%. Meskipun jarang ditemui, tetapi angka mortalitas ICH batang otak cukup tinggi. Pada penelitian ini angka mortalitas ICH batang otak yang diukur saat pasien pulang adalah sebesar 60%. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa angka mortalitas ICH batang otak yang dievaluasi 3 bulan setelah pasien pulang adalah sebesar 57,5%⁷.

Penelitian lain melaporkan bahwa angka mortalitas ICH batang otak bervariasi antara 60–90%¹⁶. Kerusakan yang berlokasi di batang otak dapat menimbulkan gangguan kesadaran, kerusakan sistem kardiovaskuler dan sirkulasi, serta kerusakan sistem respirasi yang menyebabkan peningkatan angka mortalitas^{17,18,19}. Seperti yang telah dipaparkan pada landasan teori, batang otak yang terdiri dari medulla oblongata, pons, dan *midbrain* memiliki struktur vital yang mengontrol sistem kardiovaskuler, respirasi, dan kesadaran. *Ascending reticular activating system* (ARAS) adalah jaras yang berasal dari *reticular formation* dan mengadakan proyeksi ke bagian korteks cerebral yang mengatur kesadaran²⁰. Sistem ARAS terdiri dari beberapa nukleus batang otak yaitu *raphe complex*, *locus coeruleus*, *laterodorsal tegmental nucleus*, *pedunculopontine tegmental nucleus*, *nucleus pontis oralis*, dan *parabrachial nucleus*²¹.

Otot-otot sistem respirasi dipersarafi oleh nervus kranialis yang berasal dari nukleus nervus kranialis di batang otak yaitu nukleus nervus kranialis V, VII, dan XII serta neuron dari medulla spinalis. Inspirasi dan ekspirasi dikontrol oleh neuron dari medulla oblongata yang terdiri dari *pre-Botzinger complex* dan *parafacial respiratory group*. Pusat respirasi tersebut mendapat input metabolik dari *chemoreceptor* perifer yang terdiri dari aorta dan karotis serta *chemoreceptor* pusat yang berasal dari medulla oblongata dan *locus coeruleus*. Input juga Penelitian

Sampel penelitian yang sedikit menyebabkan analisis multivariat tidak dapat dilakukan pada penelitian ini. Selain itu, kasus ICH batang otak yang langka membuat peneliti kesulitan untuk menambah jumlah sampel.

6. Simpulan

Berdasarkan hasil analisis data yang dilakukan pada penelitian mengenai faktor-faktor yang memprediksi prognosis pasien ICH batang otak di RSUD Cileungsi tahun 2020, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

- Prevalensi ICH batang otak didapatkan sebesar 3%
- Mayoritas pasien ICH batang otak berjenis kelamin laki-laki. Mayoritas pasien yang datang berusia antara 50–59 tahun. Mayoritas pasien datang dengan tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Mayoritas pasien datang dengan skor GCS antara 3–8. Mayoritas pasien datang dengan kadar glukosa darah ≥ 150 mg/dL. Mayoritas pasien mengalami leukositosis. Lokasi ICH batang otak yang sering ditemui adalah di pons+*midbrain*. Mayoritas

pasien datang dengan volume ICH antara 5–10 cc. Mayoritas pasien tidak mengalami *intraventricular hemorrhage*. Hidrosefalus terjadi pada mayoritas pasien. Tindakan *extraventricular drainage* (EVD) tidak dilakukan pada mayoritas pasien. Mayoritas pasien memiliki *length of stay* ≤ 7 hari di rumah sakit. Mayoritas pasien memiliki prognosis yang buruk saat pulang. 4 orang pasien yang terdiri dari 2 orang yang dinyatakan sembuh oleh dokter dan 2 orang yang pulang atas permintaan sendiri dengan kondisi yang masih buruk, tidak melakukan kunjungan setelah 3 bulan pulang dari rumah sakit.

c. Angka mortalitas pasien ICH batang otak didapatkan sebesar 60%.

Daftar Pustaka

- [1] Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., Caplan, L.R., Connors, J.J., Culebras, A., Elkind, M.S., George, M.G., Hamdan, A.D., Higashida, R.T. and Hoh, B.L., 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), pp.2064-2089, diakses 23 Maret 2020, <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
- [2] Sahni, R. and Weinberger, J., 2007. Management of intracerebral hemorrhage. *Vascular health and risk management*, 3(5), p.701, diakses 10 April 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2291314/>.
- [3] Washington, C.W., Hassan, A.N. and Zipfel, G.J., 2013. Intracerebral Hemorrhage: Evidence-Based Medicine, Diagnosis, Treatment, and Complications. In *Textbook of Neurointensive Care* (pp. 565-577). Springer, London, 10 April 2020, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-5226-2_25.
- [4] Martini, S.R., Flaherty, M.L., Brown, W.M., Haverbusch, M., Comeau, M.E., Sauerbeck, L.R., Kissela, B.M., Deka, R., Kleindorfer, D.O., Moomaw, C.J. and Broderick, J.P., 2012. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*, 79(23), pp.2275-2282, diakses 10 April 2020, <https://n.neurology.org/content/79/23/2275.short>.
- [5] Flaherty, M.L., Woo, D., Haverbusch, M., Sekar, P., Khoury, J., Sauerbeck, L., Moomaw, C.J., Schneider, A., Kissela, B., Kleindorfer, D. and Broderick, J.P., 2005. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 36(5), pp.934-937, diakses 10 April 2020, <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.0000160756.72109.95>.
- [6] Jang, J.H., Song, Y.G. and Kim, Y.Z., 2011. Predictors of 30-day mortality and 90-day functional recovery after primary pontine hemorrhage. *Journal of Korean Medical Science*, 26(1), pp.100-107, diakses 10 April 2020, <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2011.26.1.100>.
- [7] Takeuchi, S., Suzuki, G., Takasato, Y., Masaoka, H., Hayakawa, T., Otani, N., Yatsushige, H., Shigeta, K., Momose, T., Wada, K. and Nawashiro, H., 2013. Prognostic factors in patients with primary brainstem hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(6), pp.732-735, diakses 10 April 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846712004477>.
- [8] Rabinstein, A.A., Tisch, S.H., McClelland, R.L. and Wijndicks, E.F., 2004. Cause is the main predictor of outcome in patients with pontine hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 17(1), pp.66-71, diakses 10 April 2020.
- [9] Sripontan, S., 2019. Good outcome in a patient with massive pontine hemorrhage. *Asian journal of neurosurgery*, 14(3), p.992, diakses 8 Juli 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6703036/>.
- [10] Fan, Z., Hao, L., Chuanyuan, T., Jun, Z., Xin, H., Sen, L., Juan, Q., Cao, Y. and Mu, Y., 2018. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratios in associating with blood glucose admission predict the functional outcomes of patients with primary brainstem hemorrhage. *World neurosurgery*, 116, pp.e100-e107, diakses 10 April 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875018308088>.
- [11] Morotti, A., Phuah, C.L., Anderson, C.D., Jessel, M.J., Schwab, K., Ayres, A.M., Pezzini, A., Padovani, A., Gurol, M.E., Viswanathan, A. and Greenberg, S.M., 2016. Leukocyte count and

- intracerebral hemorrhage expansion. *Stroke*, 47(6), pp.1473-1478, diakses 10 April 2020, <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/strokeaha.116.013176>.
- [12] Koton, S., Bornstein, N.M., Tsabari, R. and Tanne, D., 2010. Derivation and validation of the prolonged length of stay score in acute stroke patients. *Neurology*, 74(19), pp.1511-1516, diakses 2 Januari 2021, <https://n.neurology.org/content/74/19/1511.short>.
- [13] Kwak, R., Kadoya, S.A.T.O.R.U. and Suzuki, T., 1983. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke*, 14(4), pp.493-500, diakses 8 Juli 2020, <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.14.4.493>.
- [14] Lan, Z., Richard, S.A., Hao, L., Chen, M. and You, C., 2019. Spontaneous hypertensive brainstem hemorrhage: Does surgery benefit the severe cases?. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 15, pp.66-70, diakses 10 April 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751918302068>.
- [15] AlMohammedi, R.M., AlMutairi, H., AlHoussien, R.O., AlOtayan, M.T., AlMutairi, A.K., Bafail, W.O., Khan, A. and Khatri, I.A., 2020. Brainstem hemorrhage is uncommon and is associated with high morbidity, mortality, and prolonged hospitalization. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 25(2), p.91, diakses 7 Juli 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32351245>.
- [16] Chung, C.S. and Park, C.H., 1992. Primary pontine hemorrhage: a new CT classification. *Neurology*, 42(4), pp.830-830, diakses 10 April 2020, <https://n.neurology.org/content/42/4/830.short>.
- [17] Murata, Y., Yamaguchi, S., Kajikawa, H., Yamamura, K., Sumioka, S. and Nakamura, S., 1999. Relationship between the clinical manifestations, computed tomographic findings and the outcome in 80 patients with primary pontine hemorrhage. *Journal of the neurological sciences*, 167(2), pp.107-111, diakses 10 April 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X99001501>.
- [18] Annane, D., Trabold, F., Sharshar, T., Jarrin, I., Blanc, A.S., Raphael, J.C. and Gajdos, P., 1999. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(2), pp.458-465, diakses 27 November 2020, <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.160.2.9810073>.
- [19] Sharshar, T., Gray, F., de la Grandmaison, G.L., Hopkinson, N.S., Ross, E., Dorandeu, A., Orlikowski, D., Raphael, J.C., Gajdos, P. and Annane, D., 2003. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *The Lancet*, 362(9398), pp.1799-1805, diakses 27 November 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603148994>.
- [20] Moruzzi, G. and Magoun, H.W., 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(1-4), pp.455-473, diakses 2 Januari 2021, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469449902199>.
- [21] Parvizi, J. and Damasio, A.R., 2003. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 126(7), pp.1524-1536, diakses 24 November 2020, <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/126/7/1524/299341>.
- [22] Feldman, J.L. and Del Negro, C.A., 2006. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3), pp.232-241, diakses 24 November 2020, <https://www.nature.com/articles/nrn1871>.
- [23] Fiamma, M.N., Straus, C., Thibault, S., Wysocki, M., Baconnier, P. and Similowski, T., 2007. Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(5), pp.R1985-R1993, diakses 24 November 2020, <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.00792.2006>.
- [24] Smith, J.C., Ellenberger, H.H., Ballanyi, K., Richter, D.W. and Feldman, J.L., 1991. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 254(5032), pp.726-729, diakses 24 November 2020, <https://science.sciencemag.org/content/254/5032/726.abstract>.
- [25] Benghanem, S., Mazeraud, A., Azabou, E., Chhor, V., Shinotsuka, C.R., Claassen, J., Rohaut, B. and

- Sharshar, T., 2020. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Critical Care*, 24(1), pp.1-14, diakses 24 November 2020, <https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-019-2718-9>.
- [26] Smith, M., 2004. Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor. *The Journal of heart and lung transplantation*, 23(9), pp.S217-S222, diakses 24 November 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249804003559>.
- [27] Stober, T., Sen, S., Anstätt, T. and Bette, L., 1988. Correlation of cardiac arrhythmias with brainstem compression in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 19(6), pp.688-692, diakses 24 November 2020, <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.19.6.688>.