

The Association between Serum S100B Protein Levels and Hemorrhage Volume and Clinical Severity in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

Hubungan Kadar Protein S100B Serum dengan Volume Perdarahan dan Tingkat Keparahan Pasien Perdarahan Intracerebral Spontan

Fadrian Herjunio ^a, Syarif Indra ^{a*}, Restu Susanti ^a, Yuliarni Syafrita ^a, Dedi Sutia ^a, Reno Bestari ^a

^a Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, 25166, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.

*Corresponding Author: syarifindra03@gmail.com

Abstract

Spontaneous intracerebral hemorrhage is a hemorrhagic stroke with high mortality and morbidity rates. Hemorrhage volume and the degree of neurological severity are important factors influencing prognosis. Brain tissue damage due to hemorrhage triggers the release of biomarkers such as S100B protein, which is secreted by astrocytes. This study aims to determine the relationship between serum S100B protein levels and the volume of bleeding and severity in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. This observational, analytical, cross-sectional study was conducted on 47 patients with primary spontaneous intracerebral hemorrhage aged ≥ 18 years with onset within 0–24 hours, admitted to Dr. M. Djamil Padang General Hospital between August 2025 and February 2026 and confirmed by head CT scan. Serum S100B protein levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), hemorrhage volume was assessed using the Broderick method, and severity was assessed using the NIHSS score. Statistical analysis used the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. A total of 30 patients (63.8%) had a bleeding volume < 30 cc and 27 patients (57.4%) had moderate neurological deficits. The median serum S100B protein level was 0.049 $\mu\text{g/L}$. There was a significant median difference between serum S100B protein levels and hemorrhage volume ($p=0.047$), but not with clinical severity based on the NIHSS ($p=0.173$). Serum S100B protein levels differed significantly between the small and large hemorrhage volume groups, but not across clinical severity groups based on the NIHSS.

Keywords: Spontaneous intracerebral hemorrhage; Biomarker; S100B protein; Hemorrhage volume; Severity level.

Abstrak

Perdarahan intracerebral spontan merupakan stroke hemoragik dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Volume perdarahan dan derajat keparahan neurologis merupakan faktor penting yang memengaruhi prognosis. Kerusakan jaringan otak akibat perdarahan memicu pelepasan biomarker seperti protein S100B yang disekresikan oleh astrosit. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar protein S100B serum dengan volume perdarahan dan tingkat keparahan pasien perdarahan intracerebral spontan. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional* dilakukan pada pasien perdarahan intracerebral spontan primer berusia ≥ 18 tahun dengan onset 0–24 jam yang dirawat di Instalasi Gawat Darurat RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Agustus 2025–Februari 2026 dan terkonfirmasi melalui CT scan kepala. Kadar protein S100B serum diperiksa dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), volume perdarahan dinilai dengan metode Broderick, dan tingkat keparahan dinilai menggunakan skor NIHSS. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji *Mann-Whitney* dan *Kruskal-Wallis*. Sebanyak 30 pasien (63,8%) memiliki volume perdarahan < 30 cc dan 27 pasien (57,4%) mengalami defisit neurologis sedang. Median kadar protein S100B serum adalah 0,049 $\mu\text{g/L}$. Terdapat perbedaan median yang bermakna antara kadar protein S100B serum dengan volume perdarahan ($p=0,047$), namun tidak dengan tingkat keparahan klinis berdasarkan NIHSS ($p=0,173$). Terdapat perbedaan kadar protein S100B serum yang bermakna antara kelompok volume perdarahan kecil dan besar, namun tidak antartingkat keparahan klinis berdasarkan NIHSS.

Kata Kunci: Perdarahan intracerebral spontan; Biomarker; Protein S100B; Volume perdarahan; Tingkat keparahan.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com>

Article History:

Received: 15/04/2026,
Revised: 16/06/2026,
Accepted: 16/06/2026,
Available Online:30/06/2026.

QR access this Article



Pendahuluan

Perdarahan intraserebral (PIS) spontan adalah perdarahan non-traumatik pada parenkim otak yang terjadi secara akut [1]. Gambaran klinisnya berupa timbulnya defisit neurologis fokal atau global secara tiba-tiba, seperti sakit kepala, perubahan tingkat kesadaran, mual dan muntah, serta kejang [2]. Perdarahan intraserebral spontan dapat diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder berdasarkan penyebab yang mendasarinya, dan umumnya disebabkan oleh ruptur spontan pembuluh darah kecil akibat hipertensi atau angiopati amiloid [3]. Meskipun angka kejadian PIS lebih sedikit dibandingkan total kasus stroke keseluruhan, PIS merupakan bentuk stroke dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi [1,4,5]. Pada tahun 2021 angka kematian PIS mencapai 39,1 per 100.000, meningkat sekitar 36,6% dibandingkan data tahun 1990 [6]. Di Indonesia, penelitian Irsyad dkk. di RSUP Haji Adam Malik tahun 2018–2019 mendapatkan bahwa 50,6% kasus perdarahan intraserebral menyebabkan kecacatan dan kematian [4].

Secara patofisiologis, PIS diawali dengan ruptur pembuluh darah yang diikuti aktivasi mikroglia sebagai sel pertama yang merespons akumulasi eritrosit hingga terjadi peradangan [7]. Produk degradasi darah seperti hemoglobin dan besi menimbulkan stres oksidatif yang merusak sel saraf, sementara disrupsi sawar darah otak memungkinkan masuknya sel imun perifer serta pelepasan sitokin inflamasi, radikal bebas, dan molekul toksik termasuk protein S100B [8]. Pada konsentrasi rendah protein S100B berperan sebagai neurotropik, namun pada konsentrasi tinggi saat terjadinya perdarahan, protein ini berperan sebagai senyawa neurotoksik [7,8].

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar S100B berkorelasi kuat dengan volume hematoma dan prognosis neurologis. Studi Koziolkin dkk. mendapatkan bahwa PIS akut dengan kondisi klinis yang buruk berkorelasi dengan kadar protein S100B yang tinggi [9]. Sebaliknya, Bielewicz dkk. menunjukkan bahwa kadar protein S100B pada pasien perdarahan intraserebral tidak berbeda bermakna antara kelompok luaran baik dan buruk serta tidak berkorelasi signifikan dengan NIHSS [10]. Wang dkk. menunjukkan bahwa kadar protein S100B pada stroke hemoragik lebih tinggi dibanding stroke iskemik dan berkorelasi kuat dengan volume hematoma ($r=0,820$), skor NIHSS, dan mRS, sehingga mendukung perannya sebagai biomarker severitas dan volume stroke hemoragik [11]. Hasil penelitian-penelitian tersebut masih bervariasi dan sebagian besar dilakukan di luar Indonesia. Sampai saat ini, data mengenai kadar protein S100B pada pasien PIS di Indonesia masih terbatas. Selain itu, belum banyak penelitian yang secara simultan menilai hubungan kadar S100B dengan volume perdarahan (menggunakan metode Broderick) sekaligus tingkat keparahan klinis (NIHSS) pada fase akut dengan onset <24 jam. Kesenjangan pengetahuan inilah yang ingin diisi oleh penelitian ini. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar protein S100B serum dengan volume perdarahan dan tingkat keparahan klinis pada pasien PIS sebagai alat bantu diagnostik dan prognostik non-invasif dalam manajemen PIS.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar protein S100B serum dengan volume perdarahan dan keparahan pada pasien perdarahan intraserebral spontan primer di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan di Ruang Rawatan Neurologi dan Instalasi Gawat Darurat RSUP Dr. M. Djamil Padang serta Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada periode Agustus 2025 hingga Februari 2026.

Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang terdiagnosis perdarahan intraserebral spontan dengan atau tanpa perdarahan intraventrikel oleh dokter spesialis neurologi. Kriteria inklusi meliputi pasien yang terdiagnosis PIS primer supratentorial yang dirawat inap dan terkonfirmasi CT scan, berusia >18 tahun, onset 0–24 jam, serta bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan perdarahan intraserebral traumatik, *bleeding tumor of brain*, aneurisma serebral atau malformasi arteri-vena, gangguan koagulasi, riwayat penggunaan antiplatelet/antikoagulan dalam 24 jam terakhir, perdarahan infratentorial, perdarahan subaraknoid, serta riwayat stroke sebelumnya.

Besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi untuk populasi tunggal dengan interval kepercayaan 95% ($Z_{\alpha}=1,96$), ketepatan absolut 15%, dan proporsi penderita 0,506, sehingga diperoleh jumlah sampel minimal 42. Perhitungan ini merupakan estimasi minimum, karena variabel utama (kadar protein S100B) bersifat numerik dan dibandingkan antarkelompok kategorik volume perdarahan dan tingkat keparahan, jumlah tersebut diperlakukan sebagai batas bawah dan seluruh subjek yang memenuhi syarat selama periode penelitian diikutsertakan. Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling*, yaitu memasukkan setiap individu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut serta [12].

Variabel bebas penelitian adalah kadar protein S100B serum, sedangkan variabel terikat adalah tingkat keparahan dan volume perdarahan. Kadar protein S100B serum diukur dari 3 cc darah vena menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan dinyatakan dalam satuan $\mu\text{g/L}$ [13]. Volume perdarahan dihitung dengan rumus Broderick ($A \times B \times C / 2$) pada CT scan kepala non-kontras dan diklasifikasikan menjadi kecil (<30 ml) dan besar (≥ 30 ml) [14]. Tingkat keparahan dinilai menggunakan kuesioner NIHSS versi Indonesia dengan rentang skor 0–42 yang dikategorikan menjadi defisit neurologis ringan (skor 1–4), sedang (5–15), sedang-berat (16–20), dan berat (21–42) sesuai stratifikasi NIHSS yang lazim digunakan [15], dan tingkat kesadaran dinilai menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS).

Penelitian dimulai setelah memperoleh persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (No. 571/UN.16.2/KEP-FK/2024) dan RSUP Dr. M. Djamil Padang. Subjek atau keluarga diberi penjelasan mengenai tujuan penelitian dan menandatangani lembar *informed consent* sebelum pengambilan data. Data identitas, sampel darah vena, skor NIHSS saat masuk IGD, serta volume perdarahan dikumpulkan, kemudian diolah dan dianalisis menggunakan SPSS versi 26.0. Analisis univariat disajikan dalam tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* atau *Fisher's Exact* untuk data kategorik, serta uji *Mann-Whitney* dan *Kruskal-Wallis* untuk data tidak terdistribusi normal. Sebelum analisis, distribusi kadar protein S100B diperiksa dan nilai ekstrem (outlier) diidentifikasi secara objektif menggunakan boxplot dengan kriteria nilai yang berada lebih dari 1,5 kali rentang antar-kuartil (IQR) di bawah kuartil pertama atau di atas kuartil ketiga. Hasil dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$ [12].

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Penderita Perdarahan Intraserebral Spontan

Karakteristik	n	%
Usia		
Dewasa muda	2	4,3
Dewasa tengah	24	51,1
Lanjut usia	21	44,6
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	34,0
Perempuan	31	66,0
Riwayat Hipertensi		
Ya	41	87,2
Tidak	6	12,8
Riwayat Diabetes Melitus		
Ya	42	89,4
Tidak	5	10,6
Riwayat Merokok		
Ya	25	53,2
Tidak	22	46,8

n = jumlah penderita

Selama periode penelitian terdapat 96 pasien yang terdiagnosis perdarahan intraserebral spontan. Sebanyak 44 pasien dieksklusi karena onset lebih dari 24 jam dan lokasi perdarahan infratentorial, sehingga diperoleh 52 sampel. Selanjutnya, 5 sampel dikeluarkan karena teridentifikasi sebagai nilai ekstrem (outlier) berdasarkan pemeriksaan boxplot, yaitu nilai kadar protein S100B yang berada lebih dari 1,5 kali IQR di luar kuartil pertama atau ketiga, sehingga sampel akhir yang dianalisis berjumlah 47 pasien. Konsekuensi pengeluaran data ini terhadap generalisasi hasil dibahas pada bagian keterbatasan penelitian.

Karakteristik penderita PIS terbanyak berusia kategori dewasa tengah (51,1%), berjenis kelamin perempuan (66,0%), serta memiliki riwayat hipertensi (87,2%), diabetes melitus (89,4%), dan merokok (53,2%). Temuan usia ini sejalan dengan Peta dan Mallela yang mendapatkan lebih dari 80% penderita PIS berusia ≥ 50 tahun [16]. Peningkatan risiko pada usia lanjut berkaitan dengan penurunan elastisitas arteri, penebalan dinding pembuluh darah, serta mikroangiopati hipertensif seperti lipohialinosis dan mikroaneurisma pada arteri penetrasi otak [17,18].

Dominasi jenis kelamin perempuan sejalan dengan Sterenstein dan Garg, yang melaporkan perempuan lebih sering mengalami hematoma lobar dan PIS spontan dibanding laki-laki [19]. Penurunan estrogen setelah menopause mengurangi proteksi vaskular, sehingga meningkatkan kerentanan pembuluh darah serebral. Selain itu, perempuan dengan PIS umumnya memiliki usia onset lebih tua dan komorbiditas vaskular yang lebih banyak [19,20]. Dominasi riwayat hipertensi sesuai dengan Ala Rashi dkk. yang mendapatkan lebih dari 50% penderita memiliki riwayat hipertensi [21], sedangkan dominasi diabetes melitus sejalan dengan Irsyad dkk. yang menemukan sebagian besar penderita memiliki riwayat diabetes melitus [4]. Diabetes menyebabkan mikroangiopati dengan disfungsi endotel dan penebalan membran basal yang meningkatkan kerentanan pembuluh darah terhadap ruptur [22,23].

Tabel 2. Karakteristik Volume Perdarahan Penderita Perdarahan Intracerebral Spontan

Volume Perdarahan	n	%
Kecil (<30 cc)	30	63,8
Besar (≥ 30 cc)	17	36,2

n = jumlah penderita.

Tabel 3. Karakteristik NIHSS Penderita Perdarahan Intracerebral Spontan

NIHSS	n	%
Defisit neurologi ringan (NIHSS 1–4)	4	8,5
Defisit neurologi sedang (NIHSS 5–15)	27	57,4
Defisit neurologi sedang-berat (NIHSS 16–20)	11	23,4
Defisit neurologi berat (NIHSS 21–42)	5	10,6

n = jumlah penderita

Sebagian besar pasien memiliki volume perdarahan kecil (<30 cc; 63,8%) dan defisit neurologis sedang (NIHSS 5–15; 57,4%). Volume perdarahan kecil sering ditemukan pada fase awal karena sebagian besar perdarahan berasal dari ruptur pembuluh darah kecil akibat hipertensi kronis atau penyakit pembuluh darah kecil otak, sehingga menghasilkan hematoma dengan volume relatif terbatas [17,22]. Distribusi NIHSS ini sejalan dengan Rosaline dkk., yang mendapatkan sebaran penderita terbanyak pada tingkat sedang hingga berat [24]. Pada tahap awal, kerusakan jaringan otak belum selalu luas sehingga gejala klinis sering berada pada tingkat defisit neurologis sedang [22,25].

Tabel 4. Gambaran *Glasgow Coma Scale* dan Kadar Protein S100B Penderita Perdarahan Intracerebral Spontan

Variabel	Median	IQR	Minimal–Maksimal	95% CI
Skor GCS	12,00	6,00	6–15	10,35–12,12
Kadar Protein S100B ($\mu\text{g/L}$)	0,049	0,06	0,02–0,25	0,06–0,09

Median skor GCS pasien adalah 12,00 (rentang 6–15), mengindikasikan sebagian besar pasien mengalami gangguan kesadaran ringan hingga sedang saat masuk rumah sakit. Temuan ini sejalan dengan Dusenbury dkk. yang mengonfirmasi bahwa skor GCS saat masuk berkorelasi signifikan dengan volume hematoma dan luaran fungsional jangka pendek [26], serta Maurya dan Zafar yang menunjukkan GCS rendah berkorelasi kuat dengan luaran fungsional buruk [27]. Median kadar protein S100B serum adalah 0,049 $\mu\text{g/L}$

(rentang 0,02–0,25 µg/L), menunjukkan peningkatan di atas nilai normal yang mengindikasikan adanya kerusakan jaringan otak [28]. Protein S100B merupakan protein pengikat kalsium bermassa rendah yang terutama diekspresikan oleh astrosit; saat sawar darah otak terganggu, S100B dilepaskan ke sirkulasi dalam jumlah signifikan [7].

Tabel 5. Hubungan Karakteristik Pasien dengan Volume Perdarahan

Kategori	Volume Perdarahan		p
	Kecil	Besar	
Usia			0,55
Dewasa muda	2	0	
Dewasa tengah	15	9	
Lanjut usia	13	8	
Jenis Kelamin			0,32
Perempuan	9	7	
Laki-laki	21	10	
Riwayat Hipertensi			0,12
Tidak	2	4	
Ada	28	13	
Riwayat DM			0,60
Tidak	27	15	
Ada	3	2	
Riwayat Merokok			0,17
Tidak	12	10	
Ada	18	7	

*Uji Chi-Square

Tabel 6. Hubungan Karakteristik Pasien dengan Tingkat Keparahan

Variabel	Tingkat Keparahan				p
	Ringan	Sedang	Sedang-Berat	Berat	
Usia					0,87
Dewasa muda	0	2	0	0	
Dewasa tengah	2	12	7	3	
Lanjut usia	2	13	4	2	
Jenis Kelamin					0,31
Perempuan	0	9	4	3	
Laki-laki	4	18	7	2	
Riwayat Hipertensi					0,65
Tidak	1	3	2	0	
Ada	3	24	9	5	
Riwayat DM					0,68
Tidak	3	24	10	5	
Ada	1	3	1	0	
Riwayat Merokok					0,53
Tidak	1	12	7	2	
Ada	3	15	4	3	

*Uji Chi-Square

Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara seluruh karakteristik (usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, riwayat DM, dan riwayat merokok) dengan volume perdarahan ($p>0,05$) maupun dengan tingkat keparahan ($p>0,05$). Tidak adanya hubungan bermakna antara riwayat merokok dengan volume perdarahan konsisten dengan Chen dkk. yang tidak menemukan perbedaan signifikan pada volume hematoma awal berdasarkan status merokok [29]. Tingkat keparahan PIS ditentukan oleh berbagai faktor simultan termasuk volume hematoma, lokasi perdarahan, perluasan intraventrikular, usia, dan komorbiditas, yang secara kolektif lebih dominan dibandingkan status merokok semata [30,31].

Tabel 7. Hubungan Kadar Protein S100B dengan Volume Perdarahan

Volume Perdarahan	Median	IQR	95% CI	<i>p</i>
Kecil (<30 cc)	0,05	0,03	0,05–0,08	0,047
Besar (≥30 cc)	0,10	0,09	0,07–0,14	

*Uji Mann-Whitney

Uji *Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan median kadar protein S100B serum yang bermakna antara volume perdarahan kecil dan besar ($p=0,047$). Temuan ini konsisten dengan Zhou dkk. yang mendokumentasikan korelasi sangat kuat antara kadar S100 β plasma dan volume perdarahan ($r=0,820$; $p<0,001$) [32], serta Sasmita dkk. yang mengonfirmasi potensi S100 β sebagai biomarker cedera otak pada PIS akut [33]. Secara patofisiologis, volume perdarahan yang lebih besar berarti area kerusakan parenkim yang lebih luas, sehingga lebih banyak astrosit yang mengalami nekrosis dan melepaskan S100B; hematoma yang lebih besar juga menyebabkan disrupsi sawar darah otak yang lebih ekstensif dan iskemia sekunder yang memperberat pelepasan S100B [34]. Pemantauan serial kadar S100B berpotensi membantu deteksi dini ekspansi hematoma, terutama pada fasilitas dengan akses terbatas terhadap pencitraan CT berulang [35].

Tabel 8. Hubungan Kadar Protein S100B dengan Tingkat Keparahan

Tingkat Keparahan	Median	IQR	95% CI	<i>p</i>
Ringan (NIHSS 1–4)	0,05	0,04	0,02–0,09	0,173
Sedang (NIHSS 5–15)	0,05	0,05	0,05–0,09	
Sedang-Berat (NIHSS 16–20)	0,08	0,11	0,05–0,16	
Berat (NIHSS 21–42)	0,10	0,09	0,03–0,14	

*Uji Kruskal-Wallis

Uji *Kruskal-Wallis* tidak menunjukkan adanya perbedaan median kadar protein S100B serum yang bermakna dengan tingkat keparahan berdasarkan NIHSS ($p=0,173$). Ketiadaan hubungan ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor. Pertama, NIHSS merupakan penilaian klinis multidimensional yang tidak hanya dipengaruhi derajat kerusakan jaringan otak, tetapi juga lokasi lesi, keterlibatan hemisfer dominan, hidrosefalus, dan komorbiditas, sehingga kadar S100B belum tentu secara linier mencerminkan keparahan klinis [35]. Kedua, waktu pengambilan sampel relatif terhadap puncak pelepasan S100B sangat menentukan kekuatan korelasi [7]. Ketiga, distribusi keparahan yang relatif homogen (mayoritas sedang) dapat membatasi kekuatan statistik. Keempat, S100B bukan biomarker yang sepenuhnya spesifik untuk jaringan otak karena juga diekspresikan oleh kondrosit, adiposit, dan sel lain, sehingga faktor ekstraserebral dapat menjadi perancu [36]. Temuan ini mendukung pandangan bahwa biomarker tunggal perlu diintegrasikan dengan sistem skoring klinis prognostik untuk evaluasi yang lebih akurat [37].

Karakteristik sampel penelitian ini turut menjelaskan perbedaan hasil dengan studi yang menemukan korelasi positif antara S100B dan keparahan klinis. Sebagian besar subjek memiliki volume perdarahan kecil (63,8%) dan defisit neurologis sedang (57,4%), sehingga variabilitas data keparahan relatif terbatas dan menyulitkan terdeteksinya perbedaan kadar S100B antartingkat keparahan. Kondisi ini berbeda dengan penelitian yang melibatkan rentang keparahan yang lebih lebar, di mana korelasi lebih mudah muncul. Selain itu, keparahan klinis pada PIS tidak hanya ditentukan oleh volume hematoma, tetapi juga oleh perdarahan intraventrikel (PIV) dan edema serebral perifokal. Kedua kondisi tersebut sangat memengaruhi NIHSS melalui peningkatan tekanan intrakranial dan gangguan aliran likuor, namun tidak selalu tercermin pada volume hematoma maupun kadar S100B yang bersumber terutama dari nekrosis astrosit parenkim. Faktor waktu juga berperan [38,39]. Pada onset 0–24 jam, pelepasan S100B mengikuti luas kerusakan jaringan yang berlangsung cepat, sedangkan manifestasi klinis maksimal akibat edema dan cedera sekunder sering baru muncul beberapa hari kemudian, sehingga puncak kadar biomarker dan puncak keparahan klinis tidak berlangsung bersamaan [40,41].

Temuan bahwa kadar S100B berbeda menurut volume perdarahan tetapi tidak menurut NIHSS memiliki implikasi klinis yang penting. Hasil ini menunjukkan bahwa S100B lebih mencerminkan luas kerusakan jaringan dibandingkan luaran fungsional klinis, sehingga peranannya lebih menjanjikan sebagai penanda beban lesi dan potensi ekspansi hematoma daripada sebagai prediktor keparahan fungsional secara langsung [32,33]. Dalam praktik, pengukuran S100B tetap bernilai pada situasi ketika penilaian NIHSS sulit dilakukan secara akurat, misalnya pada pasien yang terintubasi, tersedasi, mengalami afasia berat, atau

penurunan kesadaran, yang membuat penilaian klinis konvensional menjadi terbatas. Pada konteks tersebut, S100B dapat berfungsi sebagai indikator objektif kerusakan jaringan otak yang melengkapi, bukan menggantikan, penilaian klinis. Interpretasi ini sejalan dengan kesenjangan yang diidentifikasi pada pendahuluan, yaitu perlunya bukti mengenai peran S100B pada fase akut PIS di populasi Indonesia, dan menegaskan bahwa biomarker ini sebaiknya diintegrasikan dengan sistem skoring klinis prognostik [35,37].

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Faktor perancu berupa lokasi perdarahan otak (lobar, non-lobar, maupun keterlibatan hemisfer dominan) serta volume edema perifokal tidak dimasukkan dalam analisis, padahal kondisi tersebut dapat memengaruhi integritas sawar darah otak, respons inflamasi, kadar S100B, maupun derajat keparahan klinis. Selain itu, penelitian ini tidak mengevaluasi adanya infeksi yang berpotensi meningkatkan respons inflamasi sistemik dan memengaruhi kadar biomarker S100B. Desain penelitian yang bersifat *cross-sectional* hanya memotret satu titik waktu, sehingga tidak dapat menetapkan hubungan sebab-akibat maupun menggambarkan dinamika kadar S100B dari waktu ke waktu. Jumlah sampel yang relatif kecil dan keberadaan perdarahan intraventrikel serta lokasi perdarahan spesifik yang tidak dianalisis sebagai subkelompok membatasi kekuatan statistik dan generalisasi temuan. Pengeluaran 5 nilai ekstrem, meskipun dilakukan secara objektif, berpotensi menimbulkan bias seleksi dan mengurangi keterwakilan pasien dengan kadar S100B sangat tinggi. Analisis yang digunakan juga terbatas pada uji bivariat tanpa analisis multivariat, sehingga pengaruh berbagai perancu terhadap kadar S100B belum dapat dikendalikan secara simultan. Oleh karena itu, hasil penelitian ini memerlukan validasi eksternal pada populasi yang lebih besar dan beragam sebelum dapat diterapkan secara luas.

Kesimpulan

Terdapat perbedaan median kadar protein S100B serum yang bermakna antara volume perdarahan kecil (<30 cc) dan besar (≥ 30 cc) pada pasien perdarahan intraserebral spontan ($p=0,047$). Sebaliknya, tidak ditemukan perbedaan median kadar protein S100B serum yang bermakna dengan tingkat keparahan klinis berdasarkan NIHSS ($p=0,173$). Perbedaan kadar tersebut menunjukkan bahwa protein S100B cenderung mencerminkan luasnya kerusakan jaringan otak (beban hematoma), sehingga berpotensi dikembangkan sebagai biomarker tambahan untuk menilai karakteristik volume perdarahan intraserebral. Namun, karena penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan jumlah sampel terbatas dan hanya uji perbedaan tanpa analisis multivariat, kesimpulan ini bersifat asosiatif dan belum menetapkan hubungan sebab-akibat. Penelitian lebih lanjut dengan desain prospektif, jumlah sampel yang lebih besar, serta pengukuran biomarker secara serial diperlukan untuk memahami peran protein S100B secara lebih komprehensif.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan RSUP Dr. M. Djamil Padang atas dukungan selama pelaksanaan penelitian, serta kepada Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek penelitian.

Referensi

- [1] Caplan LR. *Caplan's stroke: a clinical approach*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.
- [2] Karua PC, Joy S. Clinicoetiological and imaging profile of intracerebral haemorrhage in a tertiary care hospital of Western Odisha. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(12):4369.
- [3] O'Carroll CB, Brown BL, Freeman WD. Intracerebral hemorrhage: a common yet disproportionately deadly stroke subtype. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1639–1654.

- [4] Irsyad MA, Hutagalung TR, Farhan L, Tala MIZ. Prevalence and demographic of spontaneous intracerebral hemorrhage cases in Haji Adam Malik Hospital from 2018–2019. *Asian Australas Neuro Health Sci J.* 2020;2(2):20–35.
- [5] Li X, Zhang L, Wolfe CDA, Wang Y. Incidence and long-term survival of spontaneous intracerebral hemorrhage over time: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;13:35–48.
- [6] Xu L, Wang Z, Wu W, Li M, Li Q. Global, regional, and national burden of intracerebral hemorrhage and its attributable risk factors from 1990 to 2021: results from the 2021 Global Burden of Disease Study. *BMC Public Health.* 2024;24(1).
- [7] Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem.* 2019;148(2):168–187.
- [8] Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J Stroke.* 2020;22(1):29–46.
- [9] Koziolkin OA, Kuznietsov AA. Prognostic value of serum S100B concentration in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Pathologia.* 2021;18(1):19–25.
- [10] Bielewicz JE, Kurzepa J, Kamieniak P, Daniluk B, Szczepańska-Szerej A, Rejdak K. Clinical and biochemical predictors of late-outcome in patients after ischemic stroke. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):290–294.
- [11] Montaner J, Mendioroz M, Delgado P, et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics.* 2012;75(15):4758–4765.
- [12] Dahlan MS. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariat.* Edisi 6, Seri 1. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2017.
- [13] Faisal M, Vedin T, Edelhamre M, Forberg JL. Diagnostic performance of biomarker S100B and guideline adherence in routine care of mild head trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2023;31(1):1–8.
- [14] Devaprasad VD, Ramakrishnan N. Spontaneous intracerebral hemorrhage. In: ICU protocols: a step-wise approach, Vol. I. Singapore: Springer; 2019. p. 285–290.
- [15] Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke.* 2017;48(2):513–519.
- [16] Peta B, Mallela SR. Evaluation of risk factors and prognostic outcomes in patients with intracerebral hemorrhage: a clinical study from a tertiary care hospital in South India. *Cureus.* 2025;17(8):e90871.
- [17] Wang ZJ, Zhao R, Hu X, Yang WS, Deng L, Lv XN, et al. Higher cerebral small vessel disease burden in patients with small intracerebral hemorrhage. *Front Neurosci.* 2022;16.
- [18] Magaki S, Chen Z, Haeri M, et al. Charcot-Bouchard aneurysms revisited: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol.* 2021;34(12):2109–21.
- [19] Sterenstein A, Garg R. The impact of sex on epidemiology, management, and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(7).
- [20] Foschi M, D'Anna L, Gabriele C, Conversi F, Gabriele F, De Santis F, et al. Sex differences in the epidemiology of intracerebral hemorrhage over 10 years in a population-based stroke registry. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(5).
- [21] Ala Rashi M, Alkhateeb K, Altabbaa H, Alnehlawi O, Nakawah A, Hamzeh G. Prevalence of risk factors in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage in Damascus, Syria: a retrospective cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2025;8(5).
- [22] Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(7):679–694.
- [23] Yang J, Wang S, Ji X, Sun Y, Feng J, Liu B, et al. Risk of postoperative major adverse cerebrovascular events in patients with spontaneous intracranial hematoma stratified by type 2 diabetes mellitus. *Front Hum Neurosci.* 2025;19.
- [24] Rosaline SS, Sukmaningtyas H, Wati AP, Imawati S. The correlation between mean arterial pressure and bleeding volume with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score for intracerebral hemorrhage patients. *Diponegoro Med J.* 2021;10(3).
- [25] Zhang H, Deng J, Cai Z, He Y. Association between white blood cells and ultra-early hematoma growth in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Heliyon.* 2024;10(7).
- [26] Dusenbury W, Tsvigoulis G, Chang J, Goyal N, Swatzell V, Alexandrov AV, et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale in intracerebral hemorrhage. *Stroke Vasc Interv Neurol.* 2023;3(4):1–6.
- [27] Maurya B, Zafar L. Predicting functional neurological outcome in haemorrhagic stroke using Intracerebral Haemorrhage (ICH) score. *Int J Hum Health Sci.* 2026;10(1):14–21.

- [28] Ferrete-Araujo AM, Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas Á, Godoy DA, Murillo-Cabezas F. Brain injury biomarker behavior in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019;132:e496–e505.
- [29] Chen CJ, Ding D, Ironside N, Buell TJ, Southerland AM, Koch S, et al. Cigarette smoking history and functional outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(3):588–594.
- [30] Ironside N, Chen CJ, Pucci J, Connolly ES. Effect of cigarette smoking on functional outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(9):2496–2505.
- [31] Rehni AK, Cho S, Zhang Z, Khushal P, Raval AP, Koch S, et al. Red cell microparticles suppress hematoma growth following intracerebral hemorrhage in chronic nicotine-exposed rats. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
- [32] Zhou S, Bao J, Wang Y, Pan S. S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *Neurol Res.* 2016;38(4):327–332.
- [33] Sasmita PK, Setyopranoto I, Wibowo S, Sadewa AH. Correlation between serum S100 β protein level with neurological deficit in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Bali Med J.* 2019;8(1):63–68.
- [34] Honegger T, Schweizer J, Bicvic A, Westphal LP, Schütz V, Inauen C, et al. Serum S-100B adds incremental value for the prediction of symptomatic intracranial hemorrhage and brain edema after acute ischemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):309–319.
- [35] Troiani Z, Ascanio L, Rossitto CP, Ali M, Mohammadi N, Majidi S, et al. Prognostic utility of serum biomarkers in intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair.* 2021;35(11):946–959.
- [36] Saraswati AADC, Putri Laksmidewi AAA, Meidiary AAA. High serum S100B protein levels as a risk factor for impaired cognitive function in acute non-hemorrhagic stroke: a literature review. *Int J Res Rev.* 2025;12(1):16–21.
- [37] Sasongko AB, Perdana Wahjoepramono PO, Halim D, Aviani JK, Adam A, Tsai YT, et al. Potential blood biomarkers that can be used as prognosticators of spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025;20(2).
- [38] Trifan G, Arshi B, Testai FD. Intraventricular Hemorrhage Severity as a Predictor of Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol.* 2019;10:217.
- [39] Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. *Front Immunol.* 2021;12:740632.
- [40] Chen Z, Ding J, Bao B, et al. Normobaric hyperoxia for intracerebral hemorrhage: a randomized clinical trial. *BMC Med.* 2025;24(1):21.
- [41] Ercole A, Thelin EP, Holst A, Bellander BM, Nelson DW. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2016;16:93.