

BAHAN KULIAH KEPEMERIKSAAN KLINIK “STROKE”



disusun Oleh:
dr. Agus Yudawijaya, Sp. N, M.Si.Med
NIP UKI. 181502
NIDN. 0326087801

Semester Genap 2023/2024

**BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA 2023**

TUJUAN PEMBELAJARAN

TUJUAN PEMBELAJARAN UMUM (TIU)

Setelah menyelesaikan modul ini, maka dokter mampu menguatkan kompetensinya pada penyakit stroke dan tatalaksananya di unit gawat darurat dan fasilitas kesehatan tingkat pertama.

TUJUAN PEMBELAJARAN KHUSUS (TIK)

Setelah menyelesaikan modul ini, maka dokter mampu:

1. Mengetahui dan dapat melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis stroke.
2. Menentukan penanganan pertama di unit gawat darurat pada kasus stroke dan membuat rujukan ke dokter spesialis saraf untuk tatalaksana lanjut penyakit stroke.
3. Mengidentifikasi dan menerapkan pencegahan stroke dengan mampu membuat edukasi bagi pasien dengan riwayat keluarga stroke dan penapisan / skrining awal di pusat layanan kesehatan primer.

PENDAHULUAN

Stroke menurut *World Health Organization* (WHO) 1895 adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.^{1,2,3} Stroke dibagi dalam dua kelompok utama yaitu stroke iskemik dengan presentase kurang lebih 87 % dan sisanya 13 % adalah stroke hemoragik.⁴

Stroke merupakan masalah utama kesehatan di negara maju, penyebab utama kecacatan pada orang dewasa dan penyebab kedua terjadinya demensia.⁵ Fakta utama bahwa di Amerika Serikat setiap 48 detik seseorang akan terkena stroke.⁶ Sementara di Inggris lebih dari 47.000 pekerja meninggal setiap tahun dan 3 juta hari kerja akan hilang.⁷ Menurut WHO rata-rata pengeluaran langsung dan tidak langsung untuk pasien pasien stroke sekitar 50-67 miliar dolar US per tahun.⁶ Di seluruh dunia prevalensi stroke ada 7,1 juta pada tahun 1900 dan akan terus meningkat.⁸ Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 223 per 100.000 penduduk (survey di Bogor oleh Misbach,1901). Di Indonesia walaupun belum ada penelitian epidemiologis, survei kesehatan rumah tangga melaporkan bahwa proporsi stroke di rumah-rumah sakit diantara tahun 1884-1886 meningkat yaitu 0,66 per 100 penderita pada tahun 1884, naik menjadi 0,89 per 100 penderita tahun 1885 dan 0,96 per 100 penderita tahun 1886.

Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, stroke juga selalu menduduki urutan pertama dari seluruh jumlah pasien yang dirawat di bangsal saraf. Insidensi di pedesaan lebih rendah daripada di perkotaan. Jumlah penderita stroke yang meninggal lebih banyak dari pada yang tetap hidup, karena fasilitas kesehatan di Indonesia masih kurang memadai.⁹ Stroke merupakan salah satu penyakit yang dapat mengakibatkan kecacatan, baik fisik maupun disfungsi psikososial, diantaranya gangguan fungsi kognitif. Hal ini sangat mempengaruhi kualitas hidup penderita pasca stroke.¹⁰

Gangguan fungsi kognitif untuk jangka panjang bila tidak dilakukan penanganan yang optimal akan meningkatkan insiden demensia.¹¹ Dari penelitian Kase dkk didapatkan adanya penurunan kognitif pada pasien pasca stroke dibandingkan sebelumnya yaitu 31,1%, sedang kontrol 1,4%.¹² Sedang Pohjasvaara dkk dalam penelitiannya mendapatkan penurunan kognitif 3 bulan pasca

stroke adalah 56,7% untuk paling sedikit 1 kategori fungsi kognitif, 31,8% untuk penurunan 2 atau 3 kategori, dan penurunan lebih dari 4 kategori ada 26,8% dan frekuensi penurunan kognitif ini meningkat dengan meningkatnya umur penderita.¹³ Karyoleksono dkk, 1895 mendeteksi gangguan kognitif pasca stroke dan mendapatkan 48,30% mengalami gangguan kognitif.¹⁴

Gangguan fungsi kognitif atau fungsi luhur yang diakibatkan oleh stroke dapat mengakibatkan gangguan, seperti gangguan berbahasa, memori, visuospasial, kognisi dan emosi.¹⁵ Selain oleh stroke gangguan fungsi kognitif juga dapat terjadi karena sebab lain, seperti cedera kepala, obat-obat toksin, infeksi susunan saraf pusat, epilepsi, tumor otak dan proses degenerasi.¹⁶

Beberapa faktor diduga berpengaruh pada gangguan fungsi kognitif pasca stroke. Pohjasvaara, 1898 mengatakan banyak faktor berperan pada risiko demensia pasca stroke, seperti gambaran stroke, tingkat pendidikan pasien, dan penyakit kardiovaskular sebelumnya.¹³ Lindsay, 1897 menyebutkan bahwa faktor-faktor risiko untuk demensia vaskuler antara lain riwayat penyakit jantung dan tingkat pendidikan pasien.¹⁷

Adapun faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi timbulnya gangguan fungsi kognitif pasca stroke belum banyak dilakukan penelitian. Untuk itu akan dilakukan penelitian mengenai kadar homosistein plasma yang mempengaruhi gangguan fungsi kognitif pasca stroke yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Stroke merupakan salah satu akibat yang disebabkan oleh peningkatan kadar homosistein plasma. Prevalensi timbulnya stroke akibat hiperhomosisteinemia sekitar 19%. Kejadian stroke pada pasien dengan hiperhomositeinemia diikuti dengan tingginya angka mikroangiopati serebral dan *multiple infarction* dibandingkan dengan pasien stroke tanpa hiperhomosisteinemia.¹⁸

Peningkatan homosistein merupakan faktor resiko untuk penyakit perifer, serebro, dan kardiovaskuler. Kadar homosistein total $> 15 \mu\text{mol/l}$ berkaitan secara signifikan dengan peningkatan resiko dibandingkan dengan kadar homosistein total yang rendah. Homosistein merupakan faktor resiko independent, akan tetapi bila berinteraksi dengan faktor resiko penyakit

kardio atau serebrovaskuler lainnya akan menyebabkan efek homosistein sebagai faktor resiko menjadi lebih tinggi. Peningkatan kadar homosistein total merupakan faktor resiko yang kuat untuk terjadinya penyakit kardio atau serebrovaskuler atau sampai dengan kematian.

Boushey dkk telah melakukan metaanalisis yang meliputi 11 penelitian tentang kaitan homosistein dan resiko stroke. Sembilan penelitian *case control* mendukung hipotesis yang menyatakan bahwa homosistein merupakan faktor resiko yang *independent* untuk stroke, dimana ada 2 penelitian prospektif yang tidak mendukung. Hal ini disebabkan karena faktor gaya hidup dan asupan makanan yang memiliki pengaruh cukup besar terhadap kadar homosistein plasma selain faktor genetik. Dari penelitian multisenter di Eropa yang melibatkan 685 kasus dan 740 kontrol, kadar folat dan vitamin B6 yang rendah merupakan salah satu faktor resiko untuk stroke, penyakit periferal vaskuler dan penyakit arteri koroner. Disimpulkan odds ratio untuk penyakit serebrovaskular pada penderita dengan hiperhomosisteinemia adalah 2,5.^{19,20}

Di Jepang stroke iskemik lebih sering dijumpai dibandingkan stroke hemoragik. Morita dkk melakukan studi hubungan polimorfisme gen MTHFR dengan resiko stroke terhadap populasi Jepang. Peningkatan kadar homosistein pada populasi dengan V allele dari gen MTHFR (VV genotipe) secara signifikan berkaitan dengan peningkatan resiko stroke iskemik dan suplemen asam folat berguna untuk pasien dengan genotipe seperti tersebut di atas. Dari penelitian lainnya diketahui bahwa peningkatan kadar homosistein yang moderat merupakan faktor resiko untuk stroke iskemik pada anak-anak.

Studi epidemiologi lainnya dari peneliti di Universitas Boston mengatakan bahwa orang-orang yang mengalami peningkatan kadar homosistein akan mengalami peningkatan angka kejadian Alzheimer.

Wolf dan kawan-kawan mengikuti 1.092 orang yang tergabung dalam kelompok bebas dementia Framingham, berkisar usia 70 tahun. Diperhatikan kadar homosistein dan juga usia, jenis kelamin, faktor resiko vaskular selain homosistein, dan kadar plasma asam folat dan vitamin B6 dan B12. Dari tahun 1886-1890 diketahui 111 orang dengan dementia, termasuk 83 orang diantaranya mengalami penyakit Alzheimer. Peningkatan kadar homosistein ($> 14 \text{ mmol/liter}$)

mengakibatkan dua kali angka kejadian penyakit Alzheimer, setiap kenaikan 5 mmol/liter akan meningkatkan angka kejadian penyakit Alzheimer atau demensia sebesar 40%.²¹

TINJAUAN PEMBELAJARAN

Pendahuluan

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 sini adalah perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral dan infark serebral, tidak termasuk disini adalah gangguan peredaran otak sepintas, tumor otak atau stroke sekunder oleh karena trauma.²²

Definisi

Terdapat beberapa definisi yang berubah menjelaskan mengenai pengertian stroke. Menurut Chandra B (1886), stroke adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan perdarahan darah otak, dimana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang seusai dengan daerah fokal di otak yang terganggu.^{3,23,24,25}

WHO (1895) mendefinisikan stroke sebagai suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian yang disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.^{3,23,24,25}

Dari beberapa definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa stroke adalah :

1. Timbulnya kelainan saraf yang sifatnya mendadak
2. Kelainan saraf yang ada harus sesuai dengan daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu

Hal ini berarti manifestasi klinis dari stoke tidak harus dan tidak hanya berupa hemiparesis maupun hemiplegi saja, melainkan dapat timbul dalam bentuk lain seperti kebutuhan pada salah

satu mata, afasia atau kelumpuhan dari keempat anggota badan. Semuanya ini bergantung kepada daerah atau bagian mana dari otak yang terganggu.

Klasifikasi

Stroke dibagi dalam dua kelompok utama yaitu stroke iskemik dengan persentase kurang lebih 87% dan sisanya 13% adalah stroke hemoragik. Sedangkan subtype dari stroke iskemik yang paling penting adalah stroke trombotik yang disebabkan oleh agregasi dari faktor-faktor darah pada tempat dimana pembuluh darah menyempit. Jenis lainnya adalah stroke embolik, yang disebabkan tertutupnya secara mendadak arteri di otak akibat jendalan darah benda asing yang terbawa aliran darah. Subtype stroke hemoragik adalah perdarahan intra serebral yang disebabkan oleh banyak faktor dan perdarahan subaraknoid yang umumnya karena pecahnya kantong aneurisma intracranial atau pecahannya AVM (Arteriovenous malformation).⁴

II.4.Faktor Resiko Stroke

Tabel 1. Faktor stroke yang tak dapat dirubah dan dapat dirubah

Risk markers

(non modifiable)

- Age
- Gender
- Hereditary
- Race-eticity

Risk factor

(modifiable)

- | Risk factor | Modification |
|--------------------------------|---------------------------------|
| • Hypertension | Antyhpertention, diet |
| • Heart disease | Antiplatelets |
| Atrial fibrillation | Anticoagulants, antiarrhythmics |
| • Diabetes melitus | Glucose control |
| • Hypercholesterolemia | Lipid-lowering medication, diet |
| • Asymptomatic carotid disease | Antiplatelets, endarterectomy |
| | Cessation |

-
- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| • Smoking | Quantity reduction |
| • Heavy alcohol consumption | Antiplatelets,endarterectomy |
| • Transient ischemic attack | Anticoagulan |
-

Sumber : Widjaja D, Neurora 17 (2), 1900

Tabel 2. Faktor risiko stroke dalam taraf penyelidikan epidemiologik

Lifestyle factors	Hematological parameters
Physical entity	Hematocrit
Obesity	Antiphospholipid antibodies
Diet	Hyperhomocysteinaemia
Stress	Lipoprotein factors
Socioeconomic factors	Lipoprotein (a)
Illicit drug use	Fibrinogen
Cardiac disease	Subclinical disease
Spontaneous echo contrast	Aortic atheroma
Patent foremen ovale	Intimal – medial thickness
Atrial septal aneurysm	Infract – like lesions on MRI
Valve strands	Ankle brachial BP ratio

Sumber : Widjaja D, Neurora 17 (2), 1900

Metabolisme Otak

Meskipun otak manusia hanya sekitar 2% dari berat badan total manusia, namun dalam keadaan istirahat otak memerlukan 19-25% oksigen dan 64% glukosa dari total oksigen dan glukosa tubuh. Respirasi pada otak berlangsung lebih insentif dibandingkan dengan organ tubuh lain. Intensitas konsumsi oksigen oleh jaringan otak kortikal lebih banyak dibandingkan jaringan lain (5.43 mmol O₂/per jam dibandingkan 3.06 dan 4.02 mmol O₂/gr per jam untuk jangka jantung dalam keadaan istirahat dan bekerja, 2,4 mmol O₂/gr per jam untuk ginjal serta 1,8 mmol O₂/ per jam untuk hepar).^{4,27}

Pada individu yang sehat, kecepatan rata-rata otak untuk memetabolisir oksigen adalah 165 $\mu\text{mol}/100\text{gr}/\text{menit}$ atau 3,5 ml/100gr/menit dan kecepatan otak untuk memetabolisis glukosa adalah 41 $\mu\text{mol}/100\text{gr}/\text{menit}$ atau 5 mg/100gr/menit. Untuk dapat berfungsi dengan baik jaringan otak memerlukan suplai bahan makanan yang terus menerus oksigen dan glukosa yang akan digunakan untuk menghasilkan energi yang diperlukan guna memelihara bermilyar sel otak dengan baik.²⁹

Glukosa merupakan sumber energi utama dari jaringan otak. Bila dioksidasi maka glukosa akan dipecah menjadi CO_2 dan H_2O . Secara fisiologi 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus kreb) adalah 35 mol ATP per mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa.

Neuron otak memerlukan suplai ATP secara konstan untuk mempertahankan integritasnya. Untuk mempertahankan ion K^+ intrasel dan ion Na^+ dan Ca^{++} ekstra sel diperlukan energi yang berasal dari ATP pada proses oksidasi glukosa serta oksigen yang cukup secara terus menerus.²⁸ ATP dipakai oleh sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi, seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler dan juga menjalankan fungsi motorik, kognitif dan memori.^{30,31}

Metabolisme otak hanya dapat dipertahankan dengan baik jika aliran darah otak cukup adekuat. Dalam aliran linier, cairan bergerak dalam lapisan-lapisan yang sejajar dengan dinding. Cairan yang terletak dekat dinding bergerak lebih lambat dibanding cairan pada sumbu sentral, sehingga kecepatan cairan membentuk suatu parabola, dimana keadaan ini tidak sama pada keadaan sistolik diastolik.

Shear stress adalah tekanan per unit area dari lapisan cairan yang membentuk shearing dan aliran, diukur dengan satuan milipascals (mPs). Shear stress ini berbanding langsung dengan kecepatan dan berbanding terbalik dengan diameter sehingga shear stress tertinggi terjadi ketika darah melewati pembuluh darah yang sempit (stenosis arteri, arteriole, dan kapiler).

Shear rate adalah velocity gradient diantara lapisan cairan diukur dengan satuan perdetik (S-1). Viskositas darah merupakan tahanan intrinsik untuk mengalir. Viskositas ini timbul dari gesekan antara protein plasma dan sel darah didalam aliran darah dan dinyatakan sebagai rasio shear stress terhadap shear rate dengan satuan mPas. Darah merupakan suatu suspensi yang terdiri dari plasma dengan berbagai macam sel yang terdapat didalamnya. Alirannya dalam suatu arteri mengikuti hukum dari Hagen-Poiseuille yang dijabarkan sebagai berikut ³²:

$$\text{Rumus : } Q = \frac{P \cdot r^4 \cdot \pi}{L \cdot N \cdot 8}$$

Q : Aliran darah	L : Panjang pembuluh darah
P : Tekanan perfusi	N : Viskositas darah
R : Penampang pembuluh darah	$\pi/8$: Konstanta

Menurut Hukum Hagen-Poiseuille besarnya aliran cairan dalam tabung lurus ditentukan oleh faktor besarnya tekanan aliran sepanjang tabung, radius dan panjang tabung serta viskositas cairan. Pada kenyataannya aliran darah ini *in vivo* bersifat pulsatif. Pembuluh darah tidak selalu lurus, tidak kaki serta darah bukan merupakan cairan biasa, akan tetapi mengandung sel-sel darah seperti leukosit, eritrosit dan trombosis. Namun hukum Hagen-Poiseuille dapat digunakan untuk memperkirakan besarnya aliran darah ke organ yang tergantung pada cardiac output (yang membentuk pressure gradient) dan resistensi aliran yang terdiri atas resistensi pembuluh darah dan resistensi viskositas darah. Dalam keadaan fisiologik, jumlah darah yang mengalir ke otak ialah 45-55 ml/ 100 gr/menit atau 640-740 ml/menit. ^{32,33,34}

Patofisiologi Stroke Non Hemoragik

Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik, salah satunya adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombosis yang menyumbat arteri besar dan arteri kecil, dan juga melalui mekanisme emboli. Penelitian tentang patofisiologi stroke dimulai dengan meneliti perubahan aliran darah otak di tingkat makrosirkulasi otak dan melakukan penelitian mendalam mengenai aspek perubahan seluler maupun subseluler akibat iskemi otak.

Adapun patofisiologi berupa:

Perubahan pada Aliran Darah Otak

Pada dasarnya terdapat 2 mekanisme patofisiologi pada infark serebri, yaitu hilang atau berkurangnya suplai oksigen dan glukosa yang terjadi sekunder akibat oklusi vaskuler, serta adanya perubahan pada metabolisme seluler akibat gangguan proses produksi energi akibat kolusi sebelumnya.^{3,25,26}

Pada stroke akut, terjadi perubahan pada aliran darah otak. Pada daerah yang mengalami iskemik, aliran darah menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah yang iskemik (penumbra) yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis di bagian luar yaitu daerah yang disebut sebagai luxury perfusion, karena melebihi kebutuhan metabolik sebagai akibat mekanisme sistem kolateral yang mencoba mengatasi keadaan iskemia. Di daerah sentral dari fokus iskemik terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemik terberat.

Pada keadaan iskemia penyediaan glukosa, oksigen dan bahan makanan lain ke sel otak akan terhambat. Hal tersebut akan menghambat mitokondria dalam menghasilkan ATP yang akan dipakai sel otak untuk berbagai proses yang memerlukan energi seperti membangun dan memelihara komponen seluler, menjalankan proses seluler, dan juga menjalankan fungsi motorik, kognitif dan memori. Bila keadaan ini tidak dikoreksi pada waktunya, iskemia dapat berlanjut menjadi kematian sel.^{4,28,34}

Akibat oklusi yang terjadi gangguan hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap dikenal beberapa critical level berdasarkan besarnya oklusi yaitu:

1. Tingkat kritis pertama

Terjadi bila aliran darah otak menurun hingga hanya mencapai 64-74% dari nilai normal (kurang dari 45-50 ml/ 100 gr/menit). Pada keadaan ini respon pertama otak adalah dengan menginhibisi sintesa protein dengan adanya disagregasi ribosom (Hossman).

2. Tingkat Kritis Kedua

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga hanya mencapai 45% dari nilai normal (hingga 32 ml/ 100 gr otak/menit). Akan tetapi aktivitas glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.

3. Tingkat kritis ketiga

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga mencapai 4% dari nilai normal (hingga 19 ml/100 gr otak/menit). Pada keadaan ini akan terjadi berkurangnya produksi ATP, defisit energi, serta adanya gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel serta dilepaskannya neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan.

Pada saat aliran darah otak hanya mencapai 19% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit), maka neuron-neuron otak mengalami hilangnya gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksia dari membran. Hingga saat ini hal yang terakhir itulah yang dipercaya sebagai penyebab terjadinya kerusakan sel otak secara irreversibel.

Daerah otak dimana aliran darah turun hingga kurang dari 10 ml/ 100 gr otak/menit secara cepat akan mengalami kerusakan irreversible dalam waktu sekitar 6-8 menit, daerah ini dikenal sebagai ischemic core.^{4,27,34}

Konsep penumbra iskemik merupakan sandaran pengobatan stroke, karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversible apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Komponen waktu ini merupakan therapeutic window, yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra yang terjadi dengan melakukan tindakan resusitasi, sehingga neuron-neuron ini dapat dipertahankan.

Pada daerah ischemic core, kematian sel sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), sedangkan pada daerah penumbra sel masih hidup, tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang serta pompa ion sangat minimal dan mengalami proses depolarisasi neuronal, yang bila hal ini terjadi secara berkepanjangan maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga

akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, suatu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut programmed cell death.

Perubahan lain yang terjadi adalah kegagalan autoregulasi di daerah iskemik, sehingga respon arteriole terhadap perubahan tekanan darah dan oksigen/karbondioksida menghilang. Selain itu, mekanisme patologi lain yang terjadi pada aliran darah otak adalah berkurangnya aliran darah seluruh hemisfer di sisi yang sama dan juga di sisi hemisfer yang berlawanan (diaschisis) dalam tingkat yang lebih ringan. Selain itu pada daerah mirror area, yaitu pada sisi kontralateral, mengalami diaschisis yang relatif paling berat dibanding sisi lainnya. Perubahan ini merupakan reaksi global terhadap perubahan aliran darah otak, dimana seluruh darah otak berkurang. Proses diaschisis berlangsung beberapa waktu, mekanisme ini diduga karena adanya perubahan global dan pengaturan neurotransmitter.

Disamping neuron-neuron yang sensitif terhadap iskemia, kematian sel dapat langsung terjadi pada iskemi berat dengan hilangnya energi secara total dari sel karena terhentinya aliran darah. Disamping itu disintegrasi sitoplasma dan disruptsi membran sel juga menghasilkan ion-ion radikal bebas yang dapat makin memperburuk keadaan lingkungan seluler.^{34,35}

Perubahan Pada Tingkat Seluler

Perubahan yang kompleks terjadi pada tingkat seluler yang saling berkaitan. Pada keadaan normal, gradient Na yang dibentuk pompa membran yang tergantung ATPase akan mendorong ion Ca keluar sel dan sebaliknya mendorong neurotransmitter glutamat ke dalam sel. Glutamat sendiri akan meningkatkan aliran Ca melalui reseptor NMDA. Ion Ca berfungsi mengatur berbagai proses fisiologik.

Pada stroke iskemik, produksi energi di daerah penumbra sangat menurun. Keadaan ini menyebabkan depolarisasi transient dari membran plasma, sehingga pengeluaran ion Ca dari sel terbatas, sedangkan uptake Ca oleh mitokondria dan reticulum endoplasmic berkurang. Akibatnya kadar Ca intraseluler akan meningkat. Peningkatan ini akan menyebabkan aktivitas Ca di synaptic cleft bertambah, hal ini akan mengakibatkan sekresi yang berlebihan dari

neurotransmitter termasuk glutamat yang sangat teraktivasi mengakibatkan akumulasi Ca lebih banyak lagi. Jika proses berlanjut, pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan membran dan rangka sel (cytoskeleton). Proses downstream yang diaktifkan ion Ca meliputi pembentukan radikal bebas, fungsi kerusakan mitokondria, aktivitas protease, penekanan perbaikan sel serta inflamasi dan perubahan ekspresi gen.^{4,34,36}

Neurotrasmiter Glutamat

Neurotransmitter eksitatorik ternyata berperanan pada tahap awal dari kaskade iskemik. Pada jaringan dengan perfusi yang kurang dengan adanya kegagalan energi akan terjadi depolarisasi membran dan pelepasan neurotransmitter eksitatorik, seperti glutamat yang terdapat pada ruangan ekstraseluler, dimana terminal presinap melepaskan glutamat, dan konsentrasiannya akan meningkat hingga 19 kali lipat.^{31,32} Setelah dilepaskan, glutamat dapat ditangkap oleh neuron dan sel glia. Sel glia akan mengubah glutamat menjadi glutamin oleh aktivitas enzim glutamin sintetase. Glutamin dapat dilepaskan dan diambil kembali oleh neuron untuk dihidrolisis menjadi glutamat.³⁶

Dalam keadaan normal, glutamat dengan cepat dibersihkan dari sinasis hingga kadarnya menjadi normal kembali. Tetapi pada keadaan iskemik terjadi pelepasan glutamat yang berlebihan dan terdapat kegagalan pengambilan glutamat.

Terdapat 2 bentuk reseptor glutamat, yaitu :

1. Reseptor metabotropik, dimana reseptornya bergandengan dengan protein G dan memodulasi second messenger dalam sel seperti inositol trifosfat, Ca dan nukleotid siklik.
2. Reseptor inotropik, yang terdiri atas reseptor yang mempunyai hubungan langsung dengan saluran ion membran. Reseptor ini terbagi lagi dalam reseptor N-methyl-d-aspartate (NMDA), reseptor α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) dan kainat.

Pada stroke iskemik terdapat penurunan oksigen dan glukosa dalam sel, sehingga produksi ATP dan Na-K-ATPase berkurang. Akibatnya konsentrasi Na dalam sel meningkat sehingga timbul pembengkakan sel, serta pelepasan glutamat karena depolarisasi membran sel. Rangsangan pada setiap reseptor glutamat inotropik akan menyebabkan depolarisasi membran oleh karena masuknya ion yang bermuatan positif dan secara tidak langsung merangsang voltage gated

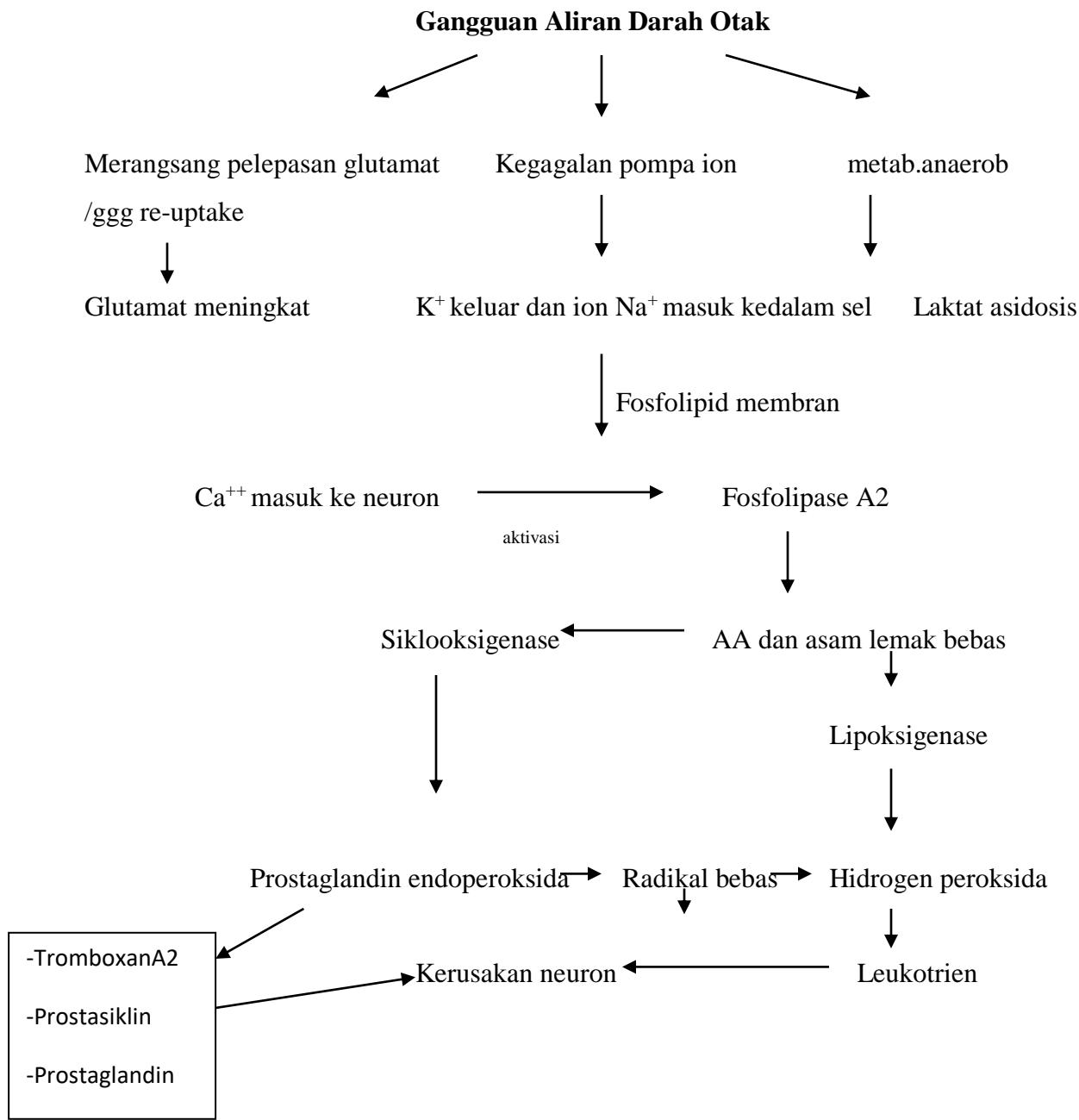
calcium ion. Reseptor NMDA dapat memasukkan Ca dan Na kedalam sel, rangsangan yang berlebihan akan menyebabkan kelebihan Ca dalam neuron. Sedangkan reseptor AMPA dan Kainat juga berhubungan dengan saluran ion, tetapi kurang permeable terhadap Ca. Akibat stroke, uptake dari glutamat akan berkurang, sifat reseptor glutamat berubah, mengakibatkan terjadinya aberrant cell signaling, terjadi peningkatan kadar kalsium, dan pada akhirnya terjadi kematian sel.

Kekhususan reseptor NMDA terletak pada kemampuannya memasukkan ion Ca dan adanya ion Mg ekstraseluler yang menutup saluran ion tersebut pada keadaan hiperpolarisasi membran. Saluran ion yang dibentuk oleh reseptor NMDA hanya terbuka bila Mg yang menutupi saluran lepas karena depolarisasi akibat adanya input eksitatori yang cukup besar. Depolarisasi setelah iskemik menyebabkan terbukanya saluran ion pada reseptor NMDA yang mengakibatkan pemasukan ion Ca yang berlebihan ke dalam sitoplasma.^{34,35,36}

Konsentrasi tinggi kalsium intraseluler akan menimbulkan terjadinya kerusakan membran sel dan rangka sel (Cytoskeleton). Hal ini akan memicu terjadinya aktivasi dari protase yang dapat menghancurkan struktur protein, selain itu diaktifkan pula lipid peroksidase yang menyerang sel membran serta aktivasi endonuklease yang akan merusak DNA.

Selama kondisi iskemik, proses yang terkait dengan kalsium akan menghasilkan reactive oxygen species (ROS), dimana telah diyakini bahwa mitokondria merupakan sumber utama pembentukan radikal bebas ini segera dan selama setelah stroke. ROS dalam jumlah yang lebih banyak daripada sistem antioksidan endogen memiliki efek yang merugikan. Lipid, protein dan DNA adalah yang banyak terkena akibat adanya radikal bebas, sehingga radikal bebas memainkan peranan yang signifikan pada stroke akut.^{36,37,38}

Skema 1.



Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit sistemik, tetapi pada binatang maupun manusia terjadi di daerah yang agak khusus, bersifat fokal di daerah yang disebut Lesion Pron Area (LPA). Struktur dan fungsi jaringannya berbeda dengan daerah non LPA. Sifat daerah LPA, endotelnya lebih

permeable terhadap protein plasma, tutup glicocalyxnya tipis, monosit secara spontan banyak, faktor hemodinamik khas (Shear Stress tinggi).

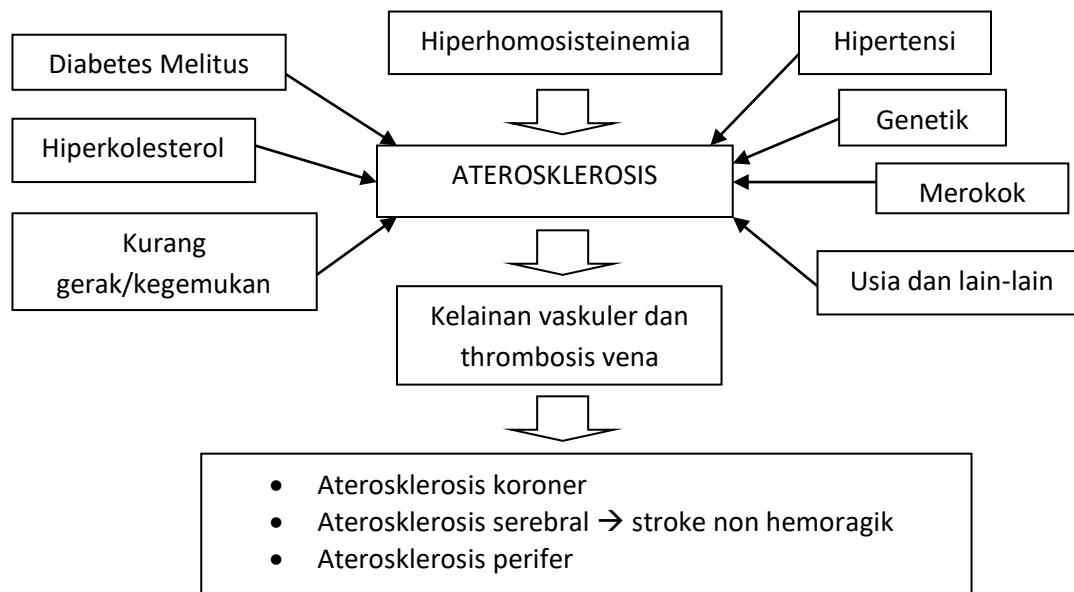
Secara histologis aterosklerosis dibagi menjadi:

1. Lesi awal (fatty streak dengan mikrotrombin)
2. Lesi lanjut (fibrosis, plaque ateroma-aterosklerotik)
3. Lesi komplikata (ulserasi, kalsifikasi, perdarahan) yang menyebabkan stroke, gangguan aneurisma, infark acute coronary syndrome.⁴³

Faktor penyebab aterosklerosis salah satunya hiperhomosistein yang juga merupakan salah satu penyebab terjadinya Stroke Non Hemoragik (SNH). Seperti diketahui stroke merupakan manifestasi lanjut dari proses aterosklerosis pembuluh darah otak. Stroke juga mempunyai faktor resiko, karena itu perlu memahami, mengetahui faktor resiko stroke dengan baik, dan patofisiologinya serta perlunya evaluasi pembuluh darah otak melalui TCD.^{39,40,41,42}

Skema 2.

Faktor Resiko Aterosklerosis



Diagnosis Stroke

Diagnosis stroke dimulai dengan tanya jawab mengenai gejala yang dialami dan waktu pertama kali gejala muncul. Selanjutnya, dokter akan melakukan pemeriksaan fisik dan neurologis untuk menilai fungsi otak, saraf, dan otot.

Untuk memastikan diagnosis dan menentukan jenis stroke, dokter dapat melakukan pemeriksaan lanjutan berupa:

- CT scan atau MRI otak, untuk melihat adanya sumbatan atau perdarahan di otak
- Tes darah, untuk menilai faktor pembekuan darah, kadar gula, dan kolesterol
- Elektrokardiogram (EKG), untuk mendeteksi gangguan irama jantung
- USG Doppler karotis, untuk menilai aliran darah di pembuluh darah leher
- Angiografi, untuk melihat kondisi pembuluh darah otak secara lebih detail

Pengobatan Stroke

Pengobatan stroke bertujuan untuk memulihkan aliran darah ke otak, mencegah kerusakan otak lebih lanjut, serta menurunkan risiko terjadinya komplikasi dan stroke berulang. Penanganan stroke harus dilakukan sesegera mungkin, karena waktu sangat memengaruhi keberhasilan pengobatan.

Obat dan tindakan yang diberikan akan disesuaikan dengan jenis stroke, penyebabnya, tingkat keparahan gejala, serta kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan. Adapun beberapa obat yang akan diberikan untuk mengatasi stroke adalah:

- Obat penghancur bekuan darah (trombolitik), untuk mengatasi stroke iskemik dengan cara melarutkan sumbatan pada pembuluh darah otak, bila diberikan dalam waktu tertentu sejak gejala muncul
- Antiplatelet, seperti aspirin atau clopidogrel, untuk mencegah pembentukan bekuan darah baru
- Antikoagulan, untuk mencegah penggumpalan darah, terutama pada pasien dengan gangguan irama jantung
- Antihipertensi, untuk menjaga tekanan darah tetap stabil
- Obat penurun kolesterol, untuk menurunkan risiko penyumbatan pembuluh darah di kemudian hari

Pasien stroke perlu mengonsumsi obat sesuai anjuran dokter dan tidak menghentikan pengobatan tanpa persetujuan medis. Selain itu, pasien juga dianjurkan untuk menjalani pola hidup sehat dan mengikuti program pemulihan yang disarankan.

Pemulihan setelah stroke membutuhkan waktu yang bervariasi, tergantung pada tingkat keparahan stroke dan respons tubuh terhadap pengobatan. Pada sebagian pasien, perbaikan gejala dapat terlihat dalam beberapa minggu, tetapi proses pemulihan bisa berlangsung hingga berbulan-bulan.

Jika stroke menimbulkan gejala berat atau kondisi pasien tidak stabil, perawatan di rumah sakit diperlukan. Selama perawatan, pasien dapat memperoleh penanganan berupa:

- Pemberian obat melalui suntikan atau infus
- Pemantauan ketat fungsi vital, seperti tekanan darah dan kadar oksigen
- Pemberian oksigen tambahan bila diperlukan
- Tindakan medis atau operasi tertentu untuk mengatasi penyumbatan atau perdarahan otak
- Program rehabilitasi awal, seperti fisioterapi atau terapi bicara

Komplikasi Stroke

Stroke yang tidak ditangani dengan cepat atau tepat dapat menyebabkan berbagai komplikasi, antara lain:

- Kelumpuhan atau kelemahan anggota gerak
- Gangguan bicara dan menelan
- Gangguan kognitif, seperti penurunan daya ingat dan konsentrasi
- Kejang
- Depresi atau perubahan emosi
- Stroke berulang

Pencegahan Stroke

Pencegahan stroke dapat dilakukan dengan mengendalikan faktor risiko, antara lain:

- Mengontrol tekanan darah, gula darah, dan kolesterol secara teratur
- Menghentikan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol
- Mengonsumsi makanan sehat, seperti buah, sayur, dan membatasi makanan tinggi lemak jenuh
- Menjaga berat badan ideal serta melakukan aktivitas fisik rutin
- Mengelola stres dengan baik
- Mengonsumsi obat sesuai anjuran dokter bila memiliki penyakit tertentu

DAFTAR PUSTAKA

1. Gilroy J. Cerebrovascular Disease. In Joseph A, Martin J. Basic Neurology. 3rd ed. New York: the McGraw Hill Companies Inc. 2000: p.225-77.
2. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular Disease. In Martin J. Principles of Neurology. 7 th ed. New York: the McGraw Hill Companies Inc. 2001: p.821-924.
3. Kelompok studi serebrovaskuler dan neurogeriatri PERDOSSI. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Jakarta, 1999: 1-9.
4. Kustiwati E. Trombosis di Bidang Neurologi. Stroke Iskemik. Semarang: Bagian Neurologi Universitas Diponegoro, 2003.
5. Leys. Cerebrovascular disease. In: <http://www.nbmediastroke.htm>.
6. Gusev E, Skvorsova I. Mechanisms of Ischemic Brain Damage. In Eugene I, Veronica S. Brain Ischemia.1st ed. New York:Kluwer Academic/Plenum Publisher,2003:p.1-72.
7. Morris DL, Schroeder EB. Stroke Epidemiology.Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. In:<http://ferne.er.uic.edu/pdf/strokepi0501.pdf>.
8. Guillot F, Moulard O. Ischemic Stroke. Stroke 1998;98(1):1421-30.
9. Misbach J. Management of Secondary Stroke Prevention. Simposium Update On The Management of Secondary Stroke Prevention and Neuropathic Pain. Jakarta, 2002.
10. De Haan RJ, Limburg, Van der Meulen, Jacobs HM, Aaronson NK. Quality of Live After Stroke: Impact of Stroke Type and Lesion Location. Stroke.1995;26:402-408.
11. Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk Factors for Cerebrovascular Disease as Correlates of Cognitive Function in a Stroke-Free Cohort. Arch Neurology.1993;50:162-166.
12. Kase CS, Wolf PA, Kelly Hayes M, Kannel WB, Beiser A, D'Agustino RB. Intellectual Decline After Stroke: The Framingham Study. Stroke.1998: 805-11.
13. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. Stroke. 1997; 28: 785-91.
14. Karyoleksono S, Aliah A, Wuysang G,. Deteksi Gangguan Kognitif Pada Penderita Stroke Akut Dengan Menggunakan Tes Mini Mental di Beberapa Rumah Sakit di Ujung Pandang. J Med Nus.1998;19(1): 24-36.
15. Kusumoputro S. Gangguan Fungsi Luhur Pada Pasien Post Stroke. Malam Klinik Ikatan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Jakarta, 13 Agustus 1989.

16. Strub RL, Black FW. Neurobehaviour Disorders: A Clinical Approach. Philadelphia: F A Davis Company.1981:10-41, 311-446.
17. Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging : Risk Factors for VascularDementia. Stroke.1998; 28: 526-30.
18. Gouaille CB, Focus on Homocysteine, Springer, Sweden, 1999.
19. Perry IJ, Homocysteine and Risk of Stroke, J Cardiovasc Risk 1999; 6:235-40.
20. Robinson K, et all, Low Circulating Folat and Vitamin B6 Concentration-Risk Factor for Stroke, Peripheral Vascular Disease and Coronary Artery Disease, Circulation 1998;97:437-43.
21. National Institute on Aging. High Homocysteine Levels May Double Risk of Dementia, Alzheimer's Disease, New Report Suggest. In: <http://www.alzheimers.org>.
22. Kelompok studi serebrovaskuler dan neurogeriatri PERDOSSI. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Jakarta, 1999;hal.3-4.
23. Noerjanto M. management of Acute Stroke. Masalah-maslah dalam Diagnosis Stroke Akut. Badan penerbit Universitas Diponegoro, Semarang, 2002, 1-2
24. Gilroy J. Basic Neurology 3rd ed. New York: McGraw Hill, 2002: 257.
25. Victor M Ropper AH. Principles oof Neurology 7th ed. Nw York: McGraw Hill, 2001: 821-924.
26. Perttu J. Lindsberg, Armin J. Grau. INflamation and Infections as Risk for Ischemic Stroke. Available form : <http://stroke.ahajournals.org>.2002
27. Gusev E. Skvortsova V. Brain Ischmia 1st 3ed. New York: Kluwer Academi. 2003: 1-72.
28. Misbach J. Stroke, Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Balai penerbit FKUI, Jakarta, 1999: 46-45.
29. Husada J. Acute Ischemic Stroke. Role of Neuropeptides in Neuroprotection. Stroke in Depth "Now and the future, Surabaya, 2004.
30. Fieschi C, Piero VD, Lensi GL, Pantano P et al. Pathophysiology of ischmemic brain disease. Supplement IV Stroke, Vol. 12, December 1990: IV 9-11.
31. Welch KMA and Barkley GL. Biochemistry and pharmacology of cerebral ischemia. IN: Barnett HJM, Stein BM, Mohe JP, Yatsu FM (eds). Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management, Vol. 1, America, Churchil Livingstone Inc, 1986: 75-90.

32. Sharp FR, Sanson RA, Honkaniemi J, Kogure K, Massa SM: Neurochemistry and Molecular Biology. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management, 3rd edition, New York: Churchill Livingstone, 1998, pp. 51-83.
33. Walow CP, Dennis MS < van Gijn J et al. Stroke a practical guide to management. Oxford, Blackwell Science Ltd. 1996: 271-2,300,488-90.
34. Suroto, The Biomolecular Aspects of Acute Ischemic Stroke, Management of Acute Stroke. Neurology update, Temu Regional Neurology XIX, 2002: 23-25.
35. Kantis HA. Oxygen Radicals in cerebral ischemia. Stroke, 2001: 32:2712-16.
36. Kurniasih R, Wjaja A. Peran radikal bebas pada iskemia reperfusi serebral atau miokardium. Forum diagnostikum Prodia, 2001: 1: 1-22.
37. Cherubini A, Polidori C, Benedetti C, Ercolani S, Senin U, Mecocci P, Association between ischemic stroke and increased oxidative stress, Pergia.
38. Felberg RA, Burgin WS, Grotta JC. Neuroprotection and the ischemic cascade. CNS spectrums 2002; 5: 52-58.
39. Suastika K, Santoso A, Wijaya A, Tjokroprawiro A, Homocysteine in type 2 Diabetes Mellitus PIT Nasional Endokrin. Medika FK-UGM. Yogyakarta. 1999,395-403.
40. Ary Mboik, DSD. Pemeriksaan aliran darah cerebrovaskuler dengan alat Doppler. Dibacakan pada kongres Nasional PERDOSSI. Palembang 8-12 Desember 1996.
41. Transcranial Doppler Total Work Book. Nicolet Biomedical Inc. 4655 Verona Road Bldg 2 Madison WI. USA 1996: 537-495.
42. RB Wirawan, Patofisiologi Stroke. Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru, RS Dr.Kariadi Semarang 2000;27-31.