

PATOFISIOLOGI PERKEMBANGAN DIAGNOSTIK DAN PENGOBATAN
STROKE ISKEMIK AKUT

Menyongsong Abad ke-21 dengan optimisme

Oleh:

Gunawan Budiarto

*) Diambil dari naskah pidato pengukuhan Guru Besar yang di sampaikan pada tanggal 18 Februari 1998

Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga, Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga. Para Guru Besar serta Anggota Senat Universitas Airlangga. Saudara-saudara Dekan dan Pembantu Dekan di lingkungan Universitas Airlangga,
Para Teman Sejawat dan Segenap *Civitas Academica* Universitas Airlangga.
Para Undangan dan Hadirin sekalian yang saya muliakan.

Perkenankanlah saya pada kesempatan yang sangat terhormat dan berbahagia ini terlebih dahulu memanjatkan Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunianya pada kita semua. sehingga pada hari ini kita dapat hadir dalam rapat terbuka Senat Universitas Airlangga ini dengan acara peresmian penerimaan jabatan saya sebagai Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Kepada Saudara Rektor dan Ketua Senat Universitas Airlangga. perkenankan saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menyampaikan pidato penerimaan jabatan ini.

Judul pidato yang akan saya ucapkan pada pagi hari ini adalah:

PATOFISIOLOGI, PERKEMBANGAN DIAGNOSTIK DAN
PENGOBATAN STROKE ISKEMIK AKUT
Menyongsong Abad ke-21 dengan optimisme

Pada saat saya mulai mengawali tugas saya sebagai asisten di Bagian Ilmu Penyakit Saraf dan Jiwa pada tahun 1961 Neurologi lebih dikenal sebagai cabang ilmu kedokteran yang pandai membuat diagnosa topikal yang tepat tapi kurang dapat memberi terapi yang baik.

Saat itu biasanya kami tahu pasti di mana letak penyakit yang diderita pasien kami. Kami juga sering kali tahu apa yang menyebabkan penyakitnya itu tapi kami jarang dapat memberikan terapi yang tepat. Tidak jarang saat itu saya merasakan frustrasi karena obat yang saya berikan pada para pasien hanya kadang-kadang membuat mereka sembuh.

Saya masih ingat misalnya bahwa pada saat itu obat yang paling populer untuk mengobati stroke macam apapun adalah nicotinezuur-amide atau yang saat itu dikenal sebagai NZA!

Namun demikian Ilmu Kedokteran berkembang tiada henti. Pengetahuan mengenai patofisiologi penyakit di segala bidang termasuk neurologi juga makin berkembang dan terkuak. Kini, menjelang penutup abad kedua puluh ini saya ingin mengajak para hadirin sekalian untuk meninjau sekilas beberapa tonggak kemajuan yang telah diraih dan pengaruh positif apa yang dapat dimanfaatkan demi kemajuan pengobatan para pasien kita. Dengan demikian dapatlah kiranya kita menghadapi abad kedua puluh satu nanti dengan penuh optimisme. Neurologi masa kini bukanlah lagi si anak bawang dunia kedokteran. Bukanlah dikatakan bahwa dekade ini adalah *the decade of the brain?*

Secara khusus hari ini saya akan pusatkan pembicaraan saya ke bidang stroke iskemik yang masih merupakan populasi pasien terbanyak di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Stroke iskemik terjadi bila karena sesuatu sebab suplai aliran darah ke otak terhenti. Walaupun beratnya hanya sekitar 1.5 kilogram namun otak menuntut suplai darah yang relatif sangat besar yaitu sekitar 20% dari seluruh curah jantung. Kegagalan dalam memasok aliran darah dalam jumlah yang mencukupi akan menyebabkan gagalnya fungsi bagian otak yang terserang dan kejadian inilah yang lazimnya disebut "stroke". Menurut WHO definisi stroke adalah: *Stroke is a rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function with symptoms lasting 24 hours or longer, or leading to death, with no apparent cause other than vascular signs (1988).*

Insidens stroke di negara berkembang masih meningkat sedangkan di negara maju cenderung untuk menurun. Penurunan ini mungkin disebabkan karena manajemen hipertensi, penyakit jantung dan penyakit metabolik di negara maju telah makin sempurna. Memang sebagian besar dari kasus stroke dapat dikatakan merupakan bukti kegagalan pengobatan hipertensi, penyakit jantung dan penyakit metabolik!

Walaupun dikatakan angka kejadiannya menurun, di Amerika Serikat diperkirakan setiap tahunnya masih terjadi sekitar 500.000 pasien stroke baru. Untuk perawatan/pengobatan dan kehilangan produktivitasnya konon diperlukan sekitar 16.8 miliar dollar setahunnya! Angka untuk Indonesia secara keseluruhan saya tidak berhasil menemukan. Bilamana diambil sebagai perbandingan dengan

mengasumsikan angka kejadian yang kira-kira sama maka di Indonesia setiap tahunnya mungkin terdapat sekitar 400.000 orang pasien stroke baru.

Di RSUD Dr. Soetomo yang ruangan Neurologinya berkapasitas sekitar 60 tempat tidur selama setahun dirawat sekitar 600 pasien dengan stroke, sebagian besar adalah stroke iskemik. Pada setiap saat sekitar 50% dari tempat tidur yang tersedia di bangsal Ilmu Penyakit Saraf ditempati oleh pasien stroke.

Di rumah sakit swasta juga cukup banyak pasien dengan stroke yang dirawat. Selama tahun 1996–1997 Rumah Sakit Katolik di Surabaya merawat sekitar 350 orang pasien dengan stroke. Biaya yang harus dikeluarkan oleh seorang pasien yang terserang stroke juga cukup besar belum terhitung kehilangan penghasilan bila pasien adalah pencari nafkah dari keluarga itu.

Pada masa lalu penyakit ini dikenal dengan nama *apoplexy*. Kata ini berasal dari bahasa Yunani yang berarti "memukul jatuh" atau *to strike down*. Kemudian dipakai istilah CVA atau *cerebrovascular accident* yang sama membingungkannya karena penyakit ini sama sekali bukanlah suatu kecelakaan. Apapun istilah yang dipakai saat itu stroke dianggap suatu kejadian yang sulit diperbaiki lagi walaupun lokasi anatomisnya dapat diketahui secara tepat. Dengan bertambahnya pengetahuan mengenai apa yang sesungguhnya terjadi pada stroke iskemik akut maka pandangan para ahli terhadap penyakit ini juga berubah secara radikal. Dengan memanfaatkan pengetahuan tentang patofisiologi yang mendasari, kini pengobatan stroke dapat disusun secara lebih rasional dengan hasil yang umumnya lebih baik. Di dunia kedokteran sekarang rasanya tidak ada orang yang tidak setuju bahwa stroke merupakan suatu *medical emergency/keदारuratan medik* yang setara dengan infark jantung dan penyakit gawat darurat lain. Dengan demikian penanganan setiap stroke akut perlu mendapat prioritas utama dan sebaiknya dikerjakan secara cepat dan terpadu. Sehubungan dengan ini adanya suatu stroke unit multidisipliner yang bekerja secara kompak terbukti berguna untuk memperbaiki hasil pengobatan dan sekaligus juga memperpendek masa tinggal di rumah sakit. Pengobatan yang baik harus berdasar pada kesimpulan diagnostik yang tepat dan cepat.

Pada pagi hari ini bukanlah maksud saya untuk membiarkan anda sekalian mendengarkan uraian lengkap tentang patofisiologi stroke iskemik. Namun demikian pada stroke akut beberapa faktor yang akan saya singgung secara singkat di bawah ini sangat ikut menentukan hasil terapi. Karena itu izinkanlah saya untuk menyebutnya satu persatu.

1. TIME WINDOW

Pengalaman klinik umumnya membuktikan bahwa makin cepat proses penyusunan diagnosa dapat diselesaikan dan terapi dimulai makin baik hasilnya. Bila terapi dimulai setelah lewat suatu batas waktu tertentu maka hasilnya mungkin akan jelek walaupun pasien diberikan obat yang benar. Persyaratan ini berlaku juga untuk pengobatan stroke. Batasan waktu di mana terapi akan membawa hasil baik ini disebut sebagai "*time window*". Nama lain adalah "*therapeutic-window*", "*window of opportunity*". atau "*golden period*". Untuk stroke iskemik dulu batas waktu ini dianggap sekitar 6 jam.

Baron mengatakan bahwa sesungguhnya batas waktu itu tidak mutlak 6 jam tapi bisa lebih lama. Ott bahkan mengatakan batas waktunya bisa sampai 12 jam. Perbedaan pendapat ini wajar karena sudut pandang persoalan oleh masing-masing ahli tidaklah sama. Untuk pengobatan trombolitik dengan r-tPA batas waktunya bahkan jauh lebih singkat yaitu kurang dari 3 jam. Di luar batas waktu ini hasil pengobatan yang amat mahal ini akan jelek.

Demi hasil terapi yang lebih baik penyuluhan yang terus-menerus dan mampu menembus segenap lapisan masyarakat perlu diusahakan secara serius dan berkesinambungan, baik melalui media cetak maupun sarana informasi lain seperti radio dan televisi. Tujuannya adalah untuk menghimbau masyarakat mencari pertolongan medik secepatnya bila salah seorang anggota keluarganya terserang stroke agar hasil terapi bisa semaksimal mungkin.

Recombinant *tissue plasminogen activator* (= r-tPA) adalah suatu bahayang mampu menghancurkan trombus yang menyumbat pada stroke.

2. PENUMBRA

Dulu dianggap bahwa setelah terjadi iskemi otak akan langsung mengalami kerusakan yang *irreversible*. Menurut anggapan ini maka terapi apapun tidak ada yang dapat berhasil. Dokter hanya dapat memberikan terapi secara umum untuk menjaga kemungkinan terjadinya pnemoni atau penyulit umum lainnya. Pasien harus menerima penyakitnya sebagai nasib buruk meskipun kadang-kadang bisa terjadi juga perbaikan secara spontan. Namun kenyataan yang terjadi dipraktik sekarang ini sama sekali tidaklah lagi demikian.

Para pakar kini umumnya percaya bahwa pada area yang terkena stroke dalam kurun waktu sama terjadi dua pola kerusakan jaringan otak yang berbeda. Pada daerah pusat (= *ischemic core*) dengan aliran darah yang sangat kurang yaitu sekitar 10–15 ml/100 g/menit, evolusi hingga kerusakan ireversibel berlangsung relatif cepat: 1 jam atau kurang. Daerah sekitarnya dengan aliran darah sekitar 15–35 m 1/100 g/menit evolusi ke

arah kerusakan ireversibel terjadi secara jauh lebih lambat: beberapa jam atau hari. Daerah ini yang pada tahun 1981 oleh Astrup, Siesjo dan Symon pertama kali disebut sebagai penumbra. Kata penumbra sebenarnya kami pinjam dari para astronom yang memakainya untuk menyebut daerah pinggiran sekitar gerhana yang tidak sepenuhnya gelap. Menurut Hakim: penumbra adalah jaringan iskemik yang secara fundamental masih reversibel. Dengan memakai istilah "*potentialreversibility*" ini penumbra jadi terfokus sebagai daerah sasaran terapi! Daerah sasaran terapi ini sama sekali bukan daerah yang statis namun berkembang sangat dinamis dengan lewatnya waktu. Pengurangan aliran darah yang semula "hanya" menimbulkan daerah penumbra bila berlanjut mungkin saja mendorong terjadinya kerusakan jaringan yang ireversibel.

Pada binatang percobaan ternyata bahwa bila penyumbatan berlangsung lebih lama dari 3 jam maka inti yang mengalami iskemia akan menjadi daerah infark. Area disekelilingnya masih dapat bertahan hingga beberapa jam lagi.

Yang dianggap berperan penting dalam evolusi area penumbra adalah antara lain:

- a. waktu sejak mulainya proses: makin lama makin buruk prognosanya untuk sembuh.
- b. tersedia tidaknya aliran darah dari kolateral/sekitarnya
- c. suhu: kenaikan suhu tubuh memperburuk keadaan
- d. adanya gangguan metabolik sistemik (glukosa, asidosis).

Dengan demikian tiap penumbra tidak selalu sama pola perkembangannya. Setiap pasien bisa mempunyai "time window" -nya sendiri yang tidak harus persis sama dengan pasien lain! Jadi adanya suatu time window yang kaku, misalnya 6 jam, tidak lagi merupakan suatu hal yang absolut. Bagaimanapun juga adanya penumbra merupakan awal yang memberikan harapan yang lebih cerah dalam pengobatan stroke iskemik akut.

3. PERAN NEUROTRANSMITTER

Akibat lain dari iskemia adalah terjadinya pelepasan berlebihan dari apa yang disebut secara umum sebagai neurotransmitter. Yang terkait dengan stroke adalah kelompok "*excitatory neurotransmitters*" seperti glutamate.

Karena pelepasan terjadi secara berlebihan sel otak yang sudah iskemik tidak dapat membersihkan bahan ini. Akibatnya glutamate yang tertimbun akan berkeliaran dan mengikat diri dengan reseptor-reseptor. Terutama *NMDA-receptors*. Kejadian ini makin memperburuk keadaan karena aktivasi NMDA akan membuka saluran Ca^{++} dengan akibat penimbunan intrasel lebih banyak ion Na^+ dan Ca^{++} dan air.

Keadaan ini makin mempercepat kerusakan sel otak.

Adalah Lucas dan Newhouse yang pada tahun 1956 pertama kali mengemukakan bahwa glutamate toksik untuk neuron.

Bila pelepasan *excitatoric neurotransmitters* dapat dicegah maka kerusakan neuron yang terjadi pada stroke mungkin sekali akan dapat dikurangi. Pengembangan terapi stroke akut lewat jalur ini kiranya akan makin memperbanyak pilihan pengobatan stroke di kemudian hari.

Para penyelidik di seluruh dunia sekarang memang sedang mengarahkan risetnya ke arah ini. Hasilnya semoga kelak akan dapat makin memperkuat jajaran terapi yang tersedia.

Beberapa zat yang secara teoritis dapat mengurangi efek buruk dari timbunan neurotransmitter perusak ini dalam praktik belum terbukti secara konsisten berhasil.

4. PERAN RADIKAL BEBAS

Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron-tidak-berpasangan. Salah satu sumber produksi utama radikal bebas adalah pada mitochondria di mana molekul ini timbul dari oksigen yang digunakan pada pembentukan ATP. Antara lain terbentuk radikal superoksid (O_2^-), hidrogen peroksid ($H_2 O_2$) dan radikal hidroksil (OH). Oyama membuktikan bahwa pada saat *calcium influx* juga terbentuk radikal bebas. Radikal bebas ini berinteraksi secara kuat dengan senyawa lain yang di sekitarnya antara lain dengan asam-lemak-tak-jenuh, kholesterol, zat besi, protein dan sebagainya. Salah satu yang paling ganas adalah radikal bebas hidroksil. Adanya radikal bebas berpengaruh sangat buruk pada kelangsungan hidup set. Radikal bebas mendorong peningkatan Ca^{++} sedangkan sebaliknya peningkatan Ca^{++} mendorong produksi lebih banyak radikal bebas lagi! Radikal bebas juga merusak protein yang terkait dengan regulasi ion Ca^{++} merusak membran sel reseptor NMDA, saluran Ca^{++} yang *voltage dependent*, PMCA's dan Na^{++} dan Ca^{++} *exchanger*, SERCA's, dan protein-pengikat calcium. Ada beberapa mekanisme yang memungkinkan produksi radikal bebas pada peningkatan $[Ca^{2+}]_i$, misalnya: aktivasi reseptor NMDA menimbulkan hidrolisis fosfoinositol oleh golongan fosfolipase (khususnya PLC dan PLA_2). Sebagai akibat akan terjadi penimbunan asam arachidonat yang diikuti dengan oksidasi oleh cyclo-oxygenase dan lipo-oxygenase, konversi xanthine dehydrogenase menjadi xanthine oxidase lewat proteolysis yang diaktivir oleh Ca^{2+} , dan kemudian katalisis dari oksidasi hypoxanthin atau xanthine menjadi asam urat dan sekaligus juga radikal superoksid. Pada saat yang sama juga terjadi stimulasi *nitric oxide synthetase* oleh Ca^{2+} -*calmodulin* dengan hasil terbentuknya *nitric oxide*. Nitric oxide ini akan bereaksi dengan anion superoxide

yang mengakibatkan terbentuknya peroxynitrite. Peroxynitrite ini adalah suatu radikal bebas yang juga sangat destruktif!

5. GANGGUAN ION

Dalam keadaan normal perimbangan ion seperti natrium, kalium dan calcium di dalam otak dipertahankan secara ketat oleh berbagai "*ionic pumps*" yang membutuhkan enersi. Dalam keadaan normal ini tidak jadi persoalan karena enersi tersedia secara cukup. Dalam keadaan iskemi karena berkurangnya metabolisme tidak lagi tersedia cukup enersi. Metabolisme glukosa secara anaerob akan menghasilkan jauh lebih sedikit kalori dan banyak asam laktat. Akibatnya akan terjadi kegagalan pada mekanisme yang mempertahankan perimbangan ion: Ca^{++} dan Na^+ yang di luar sel berlebihan akan melanda masuk sedangkan K^+ di dalam sel yang biasanya lebih tinggi terdorong ke luar. Bersama dengan "*influx*" Ca^{++} dan Na^+ ikut juga air. Keadaan ini jelas akan mendorong timbulnya pembengkakan atau edema otak yang akan mempercepat kematian sel otak.

Adanya peningkatan glutamate pada saat iskemia ikut mempercepat terjadinya "*calcium overload*". Calcium overload inilah yang umumnya diakui sebagai penyebab utama terjadinya kerusakan fungsional maupun struktural daripada mitochondria di samping faktor radikal bebas, lysophospholipids dan asam lemak.

Di dalam klinik penggunaan obat penyekat calcium lipofilik yang mampu menembus sawar darah otak dan memblokir (sebagian) dari *influx calcium* ternyata bermanfaat pada pengobatan stroke iskemik akut. Asam laktat yang terbentuk pada *anaerobic glycolysis* akan ikut merusak jaringan otak. Bila pada saat terjadinya serangan stroke iskemik tersedia banyak glukosa (misalnya pada pasien dengan diabetes) maka anaerobic glycolysis akan mengakibatkan terbentuknya lebih banyak asam laktat. Ini antara lain yang mengakibatkan mengapa pasien stroke yang juga menderita diabetes mudah meluas infarknya.

6. MASALAH OTO-REGULASI ALIRAN DARAH OTAK

Salah satu sifat unik yang dimiliki oleh sistem pengaliran darah ke otak adalah kemampuan untuk mengatur aliran darah agar tetap konstan walaupun terdapat variasi dalam tekanan darah arterialnya. Aliran darah otak (Cerebral Blood Flow = CBF) tetap konstan antara tekanan 50–60 dan 150–160 mm Hg pada orang yang normotensif. Bilamana batas ini dilampaui maka kenaikan tekanan akan menimbulkan kenaikan perfusi sedangkan penurunan akan mengurangi perfusi. Mekanisme apa

mengendalikan kemampuan otoregulasi ini belum jelas. Terdapat beberapa hipotesa. misalnya hipotesa miogenik hipotesa metabolik dan faktor kendali dari sel endotel. Belum ada persesuaian paham tentang hipotesa mana yang benar. Namun demikian beberapa fakta tentang otoregulasi ini yang sudah diketahui dapat dimanfaatkan pada pengobatan pasien stroke. Antara lain diketahui bahwa:

- a. kemampuan otoregulasi hilang selama fase akut suatu stroke.
- b. pada hipertensi lama batas otoregulasi bergeser ke tekanan lebih tinggi.
- c. perubahan kadar CO₂, (hiperkapnia) sangat mempengaruhi otoregulasi. mungkin lewat suatu mekanisme pengaturan rumit yang melibatkan [H⁺] ekstra-sel. prostaglandin dan Nitric Oxide.
- d. susunan saraf otonom baik simpatis maupun parasimpatis ikut mempengaruhi CBF.
- e. pada keadaan tertentu "trigeminovascular system" ikut berperan. Tanpa perlu mengetahui secara mendalam dasar teoritisnya kami tetap dapat memanfaatkan apa yang tercantum di atas dalam menyusun terapi.

7. MASALAH EDEMA OTAK

Salah satu komplikasi yang paling menakutkan pada pasien stroke adalah terjadinya edema otak. Pada stroke iskemik edema otak yang terjadi dapat dibedakan menjadi dua fase:

- a. edema sitotoksik yang terjadi lebih dini pada saat sawar darah otak masih baik.
- b. edema vasogenik yang menyusul terjadi setelah terjadi gangguan pada sawar darah otak.

Edema sitotoksik terjadi karena pembengkakan sel akibat rusaknya *ionic gradients*. Natrium menyerbu masuk sedangkan kalium terdepak ke luar. Karena natrium yang masuk melebihi kalium yang ke luar maka terjadi penambahan ion serta air intrasel. Pada mulanya perubahan yang terjadi masih terbatas dan belum ada penambahan jumlah air pada otak. Namun keadaan ini tidak berlangsung lama dan akan diikuti dengan perpindahan ion antara ruang ekstrasel dan plasma, ion juga menyeberang sawar darah otak dan akhirnya air ikut masuk.

Edema vasogenik terjadi pada saat terjadi sawar darah otak mengalami gangguan. Akibatnya adalah menjadi mudah masuknya molekul-molekul yang dalam keadaan biasa tidak dapat menembus. Misalnya albumin yang termasuk molekul besar akan

bisa menembus masuk. Dengan sendirinya juga molekul yang jauh lebih kecil seperti natrium, kalium dan kation otak yang lain lebih bebas memasuki sel.

Kerusakan sawar darah otak antara lain bisa merupakan akibat dari tertimbunnya radikal bebas yang toksik seperti telah diuraikan di atas.

8. KEMAJUAN DALAM BIDANG DIAGNOSTIK

Kemajuan dalam bidang terapi sudah barang tentu harus berpijak pada kemajuan di bidang diagnostik. Dalam hal ini selama sepuluh tahun terakhir ini kemajuan di bidang "*diagnostic neuro-imaging*" sungguh sangat menakjubkan. Karena itu pada pagi hari ini tinjauan tentang kemajuan di bidang diagnostik stroke iskemik hanya akan membicarakan hal ini saja.

- *Computerized Tomographic Scanner* (= CT-scan)

Salah satu kemajuan dalam bidang *neuro-imaging* yang paling mengesankan pada abad ini adalah terciptanya alat yang disebut *Computerized tomographic scanner*. Sejak ditemukannya cara pemeriksaan ini pada tahun 1972 alat ini menjadi salah satu cara imaging yang sangat berguna. Dengan alat ini secara pasti dapat dilihat apakah yang dialami pasien itu suatu stroke iskemik atau hemoragik. Demikian pula letak dan besar/volume perdarahan dapat diketahui. Dengan makin banyaknya rumah sakit dan pusat kedokteran di Indonesia yang memiliki CT-scanner ini maka diagnostik untuk stroke jadi sangat dipermudah dan makin akurat. Adanya bayangan hiperdens pada CT-scan pasien stroke akut sudah dapat memastikan bahwa penyebab stroke-nya adalah perdarahan. Kemampuan ini sangat membantu menentukan pasien mana yang kiranya memerlukan tindakan pembedahan.

Stroke nonhemoragik pada tahap awal belum memperlihatkan perubahan pada CT-scan. Diperlukan waktu sekitar 24 jam atau lebih sebelum perubahan yang terjadi nampak pada CT-scan.

- **Magnetic Resonance Imaging**

Magnetic Resonance Imaging (MRI) dan *Magnetic Resonance Angiography* (MRA).

Kemajuan lain di bidang *neuro-imaging* yang tidak kalah pentingnya adalah dikembangkannya MRI dan MRA.

Dengan MRI penegakkan diagnosa stroke iskemik bisa dilakukan dalam batas waktu yang lebih pendek.

Modifikasi MRI dengan "*perfusion weighted*" dan "*diffusion weighted MET*" makin memperpendek lagi tenggang waktu yang perlu untuk memperlihatkan infark yang terjadi dan sekaligus mengukur luasnya. Kemampuan ini penting bila pasien akan diberi pengobatan dengan r-tPA yang harus sudah dimulai dalam waktu kurang dari 3 jam pasca stroke. *Diffusion weighted MRI memanfaatkan* gerak Brown dari molekul air dalam sel-sel otak yang telah mulai berubah **14 menit** setelah serangan stroke. Dalam praktik cara ini terbukti jauh lebih unggul daripada cara MRI lainnya untuk deteksi dini daripada stroke.

Perfusion weighted MRI menggunakan sifat paramagnetik bahan kontras seperti gadolinium untuk merekam bagian otak iskemik yang terganggu mikrosirkulasi pembuluh darah kapilernya. Cara ini dapat memperlihatkan adanya area iskemik dalam waktu 6 jam saja. Prosedur pemeriksaan ini memerlukan bantuan suatu power injector khusus yang cukup mahal dan sulit dibuat bila pasien gelisah. Namun alat MRI jenis lebih mutakhir yang makin kuat dan makin cepat *scanning time-nya* kiranya akan mengurangi kesulitan ini. Sorensen dan beberapa penyelidik lain menggunakan paduan *diffusion dan perfusion weighted MRI* untuk menentukan daerah iskemik.

MRA = magnetic resonance angiography

MRA merupakan pengembangan yang lain dari MRI. Dengan cara ini pembuluh darah intrakranial dapat dilihat secara non-invasif. Adanya kelainan pembuluh darah seperti adanya suatu aneurisma atau pun suatu malformasi arterio-vena (= AVM) akan dapat dideteksi secara akurat, tanpa menggunakan cara pemeriksaan yang invasif. Juga untuk MRA kendalanya adalah bahwa pasien harus tenang.

MRS = magnetic resonance spectroscopy

Cara pemeriksaan ini merupakan perkembangan cara diagnostik terbaru yang lebih peka dan kini sedang dijajaki kemungkinan manfaatnya dalam pengobatan pasien stroke iskemik akut. Dengan cara ini dapat ditentukan sebelum memulai terapi pasien mana yang kiranya akan bermanfaat untuk diusahakan reperfusi secepat mungkin. Misalnya bila pada MRS ditemukan adanya **daerah infark tanpa penumbra** maka trombolisis dapat dipastikan akan sia-sia saja. Dalam hal ini reperfusi secepat apapun tidak akan bermanfaat karena jaringan infark tidak akan dapat dihidupkan lagi! Sebaliknya bila MRS memperlihatkan daerah otak iskemik yang luas tapi belum nampak "mati" maka upaya pemberian terapi trombolitik maupun dengan *neuroprotectant* akan bermanfaat.

• Doppler

Ini adalah suatu alat yang relatif sudah lama. Namun demikian akhir-akhir ini

perkembangan teknik memungkinkan penyempurnaan alat ini hingga lebih mampu untuk memperlihatkan arteriae penyuplai otak, baik ekstrakranial maupun yang intrakranial. Adanya penyempitan dengan demikian dapat dilihat secara non-invasif dan bila dirasakan perlu bisa dikerjakan angiografi atau MRA untuk lebih memastikan. Pemeriksaan ini menjadi penting karena kemungkinan intervensi pembedahan bilamana ditemukan penyempitan yang bermakna pada salah satu arteri penyuplai otak. Dalam hal ini pasien biasanya memerlukan tambahan pemeriksaan lain.

•Echocardiography dan transesophageal echocardiography

Sekitar 20% dari stroke bersumber pada jantung.

Transthoracic echocardiography merupakan salah satu *cardiac imaging* standar yang noninvasif. Namun demikian untuk mendeteksi kemungkinan adanya sumber emboli dari jantung termasuk adanya trombi yang terletak di atrium kiri, vegetasi katup, *plaque* pada aorta thorakalis dan foramen ovale yang terbuka pemeriksaan echocardiography secara trans-esophageal (Trans-esophageal-echocardiography = TEE) jauh lebih sempurna. Karena itu bila diagnosa klinik adalah stroke embolik dari jantung dan pemeriksaan rutin dengan echo transthorakal tidak ada kelainan perlu dipertimbangkan pembuatan echo jantung trans-esophageal. Hasil pemeriksaan yang invasif ini dapat dipergunakan untuk memutuskan apakah pasien perlu diberi terapi dengan antikoagulan atau tidak. Adanya sumber emboli di jantung, yang dapat menyebabkan terjadinya stroke baru, biasanya merupakan indikasi untuk mengobatinya secara lebih tuntas dengan antikoagulan.

Konon di tangan yang berpengalaman kemampuan TEE untuk menemukan adanya trombus di jantung dan sekitarnya adalah sekitar 93–100%. sedangkan dengan TTE hanya sekitar 39–63% saja.

9. FASILITAS PENUNJANG

Sukses pengobatan bagi suatu penyakit sering kali bukan hanya tergantung pada peralatan yang supercanggih saja. Untuk stroke sukses terapi juga tergantung pada adanya fasilitas sederhana tapi yang mampu berfungsi 24 jam sehari dengan kecermatan yang memadai.

Yang saya maksudkan adalah tersedianya laboratorium klinik biasa untuk memantau kadar gula darah, kadar Hb, serum elektrolit, serum albumin, osmolalitas serta pemeriksaan sejenis yang perlu untuk memantau keadaan pasien. Laboratorium sederhana seperti ini perlu tersedia dekat dengan ruangan yang merawat pasien

stroke akut dan harus mampu berfungsi 24 jam sehari, setiap hari! Pemeriksaan tidak cukup hanya satu kali saat pasien masuk tapi perlu dipantau secara periodik dan diulang seperlunya. Misalnya untuk pasien yang tidak dapat makan dan minum secara adekwat pemantauan perlu dilakukan lebih sering. Dengan demikian terjadinya perubahan yang mungkin jelek bagi kesembuhan pasien dapat segera diperbaiki.

Laboratorium yang lebih canggih mungkin hanya kadang-kadang saja diperlukan pada kasus stroke dengan faktor etiologi jarang seperti adanya defisiensi protein C, protein S, macroglobulin, faktor imunologik dan sebagainya.

10. PERKEMBANGAN DI BIDANG PENGOBATAN

Marilah kita sekarang meninjau perkembangan di bidang pengobatan.

Stroke iskemik merupakan awal terjadinya serangkaian perubahan dalam otak yang terserang yang mungkin akan berakhir dengan kematian pada bagian otak ini.

Secara singkat telah disinggung bahwa serangan stroke iskemik akan secara serta merta memutus jalur suplai enersi yang diperlukan otak.

Akibatnya akan terjadi:

- hilangnya kemampuan untuk mempertahankan keseimbangan elektrolit
- tertimbunnya calcium intrasel
- timbunan glutamat dan neurotransmitter excitatorik lainnya
- tertimbunnya asam laktat
- terbentuknya radikal bebas yang berkeliaran untuk merusak tatanan sel
- hilangnya kemampuan "oto-regulasi" aliran darahnya
- edema sel akibat ikut masuknya air bersama Ca^{++} dan Na^+
- kematian sel.

Jadi yang berlangsung di dalam otak yang terkena stroke adalah serangkaian proses yang saling terkait dan nyaris simultan. Namun sampai saat ini setiap pengobatan terhadap stroke iskemik adalah dengan tujuan tunggal.

Misalnya r-tPA ditujukan terhadap penghancuran trombus yang menghalangi aliran darah. Aspirin dan obat antiplatelet lainnya ditujukan untuk mencegah serangan stroke yang berikutnya dan seterusnya. Jadi secara umum dapat disebut bahwa sasaran terapi adalah sangat terbatas: suatu single bullet therapy, sedangkan yang dihadapi adalah suatu proses yang sangat kompleks.

Bila dapat dikembangkan terapi yang sama multifacetnya seperti apa yang mendasari suatu stroke iskemik mungkin hasil terapi akan lebih baik. Sayangnya hingga saat ini

belum ada "*magic bullet*" seperti itu. Namun sudah dapat dipastikan bahwa pada masa depan perkembangan terapi stroke iskemik akut akan mengarah ke apa yang oleh Alberts dinamakan *hyper acute stroke therapy* yang bertujuan memperkecil kerusakan akibat stroke. Caranya adalah dengan memulai terapi sedini mungkin dan sekaligus mengombinasikan lebih dari satu cara pengobatan. Kecenderungan sekarang adalah untuk memberi sekaligus dua macam terapi: untuk memperbaiki perfusi ke bagian yang terserang dan untuk memberikan obat *neuroprotective* bagi sel otak. Dengan demikian kelak terapi terhadap stroke adalah benar-benar merupakan suatu medical emergency yang bertujuan menangkal setiap kemungkinan proses merusak yang akan terjadi! Pola terapi yang mungkin dapat dikembangkan adalah untuk segera memberi suatu neuroprotectant pada setiap pasien stroke akut tanpa melihat penyebabnya. Cara ini mungkin dapat memperlambat terjadinya kerusakan ireversibel pada jaringan otak yang terserang. Setelah itu pemeriksaan bagi penegakkan diagnosa dapat secepatnya diselesaikan dan terapi yang sesuai diberikan, misalnya dengan obat trombolitik. Tentunya perlu di ingat kemungkinan bertambahnya efek samping sebagai akibat terapi kombinasi ini.

a) Penggunaan r-tPA yang beberapa waktu lalu banyak penentangannya karena terdapat kemungkinan sekitar 6% untuk terjadinya transformasi infark iskemik menjadi hemoragik rupanya sekarang sudah mulai tercapai konsensus.

Obat ini tetap merupakan pilihan yang baik untuk stroke iskemik baru yang bisa dimulai terapinya sebelum 3 jam. Tidak ada soal tentang luas infark, usia pasien ataupun adanya faktor risiko lain. Kesemuanya itu memang memperburuk prognosa stroke tanpa terkait dengan terapi apa yang dipilih! Menurut NINDS t-PA Stroke Study Group mereka yang mengalami infark luas dengan edema dan "mass-effect" pada CT-awalnya tetap bisa diobati dengan r-tPA asal dimulai dalam waktu 3 jam sesudah serangan. Walaupun kelompok ini pada umumnya memang berprognosa lebih buruk, terapi dengan r-tPA tetap membawa harapan akan sukses. Walaupun demikian putusan untuk menggunakan r-tPA sebagai pengobatan stroke akut iskemik memerlukan fasilitas penunjang yang tangguh. Sebaiknya upaya ini dilakukan di suatu stroke unit yang mampu untuk berfungsi secara optimal. Protokol penggunaan obat yang *potent* ini harus di ikuti secara ketat. Pasca terapi dengan r-tPA selama 24 jam dilarang untuk melakukan suntikan intra arterial atau prosedur invasif lainnya. Pasca r-tPA dilarang memberikan antikoagulan atau antiplatelet untuk mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi.

Pada beberapa makalah terakhir yang dimuat antara lain di *Annals of Neurology*, *New England Journal of Medicine* dan *Lancet* persoalan ini masih diperbincangkan lagi. Kelompok Caplan dan kawan-kawannya menganggap

bahwa pemberian t-PA pada setiap kasus thrombotic stroke adalah salah karena hasilnya yang kerap kali mengecewakan. Sebaliknya Grotta mengatakan adalah salah untuk tidak memakai obat yang potensil bisa sangat memuaskan hasilnya ini pada para pasien yang memenuhi syarat! Karangan dari Rowley (Ann of Neurology) dan Grund (Lancet) menguraikan bahwa deteksi dini dari stroke iskemik serta penumbra akan bermanfaat dalam menentukan pasien yang cocok untuk terapi trombolitik.

b) Intra-arterial pro-urokinase

Terjadinya cukup banyak komplikasi perdarahan pada penggunaan r-tPA mendorong riset untuk menemukan cara yang lebih aman. Pro-urokinase dengan nama dagang Prolyse (Abbott) adalah obat yang bisa diberikan langsung intra-arterial pada pasien stroke iskemik setelah dilakukan angiografi. Setelah ujung catheter mencapai ke dalam gumpalan yang membuntu maka pro-urokinase disuntikkan langsung untuk mencairkan clot tersebut. Secara teoretis cara ini lebih aman karena hanya diberikan secara lokal, langsung ke daerah yang buntu. Untuk kami di Surabaya cara ini untuk sementara kiranya masih hanya dapat menjadi angan-angan saja.

Di samping r-tPA yang penggunaannya dibatasi untuk stroke iskemik yang datang dalam kurun waktu kurang dari 3 jam setelah awal stroke kini mulai ditelusuri kemungkinan memakai obat-obat baru yang bekerja lewat jalur lain. Kami sekarang memasuki era pro-aktif dan tidak lagi bersikap reaktif saja seperti masa lalu. Di antara deretan obat yang nampaknya akan segera memasuki babak penggunaan praktis adalah:

c) Kelompok antagonis terhadap glutamat

Obat yang tergolong pada antagonis NMDA mulai diperhatikan sejak diketahui bahwa sebagai akibat iskemia akan tertimbun neurotransmitter eksitatorik seperti glutamat yang bersifat merusak.

- Kelompok antagonis ini dapat dibagi menjadi dua golongan: Antagonis kompetitif terhadap NMDA yang secara langsung akan mengikat diri dengan reseptor NMDA dan dengan demikian diharapkan akan mencegah efek buruk dari glutamat. Di antara obat yang sedang dikembangkan dan nampaknya mempunyai potensi baik adalah Selfotel yang juga dikenal sebagai COS 19755. Obat ini dapat digunakan hingga 12 jam pasca stroke.

Sayang uji coba obat ini dihentikan setelah setahun.

- Kelompok NMDA-antagonis nonkompetitif dulu diwakili oleh dextrorphan yang kurang populer karena banyaknya efek samping.
- Aptigenal HCL = Cerestat yang nama kodenya adalah CNS 1102 merupakan

nonkompetitif NMDA antagonis baru yang sudah memasuki uji coba. Dibandingkan dengan obat-obat antagonis NMDA yang terdahulu obat ini konon lebih sedikit efek sampingnya. Kini sedang dilakukan uji coba fase III yang akan membandingkan dua dosis obat ini dengan plasebo.

- ACEA-1021 adalah obat baru yang rupanya mempunyai efek neuroprotektif tanpa efek samping seperti phencyclidine. Obat ini secara kompetitif mencegah terikatnya glycine pada NMDA-reseptor. Tanpa terikatnya glycine pada NMDA-reseptor glutamate tidak dapat mengaktifkannya. Studi awal dengan 42 pasien stroke memberi kesan bahwa obat ini cukup aman dan efektif. Uji coba yang lebih besar masih dalam perencanaan.

Hingga sekarang efek samping yang paling mengganggu dari kelompok ini adalah efek neuropsikiatrik/psikotik yang mirip efek phencyclidine yang di kalangan pemakainya dikenal sebagai "angel dust" atau debu bidadari. Efek samping berbanding lurus dengan dosis dan bersifat reversibel. Sekarang ini sedang dikembangkan obat-obat pencegah pelepasan glutamat presinaptik, antagonis terhadap reseptor AMPA, agonis adenosine, antagonis dopamine D-1, dan GABA-agonis. Besar harapan kami bahwa dari berbagai kelompok ini akan muncul satu atau beberapa produk unggul dengan efek samping yang lebih sedikit, yang dapat memperkuat persenjataan terapi terhadap stroke iskemik di masa mendatang.

Berikut ini akan saya singgung secara singkat beberapa obat baru yang kelak mungkin akan lebih umum digunakan terhadap stroke iskemik.

- d) **Fosphenitoin**, suatu derivat dari fenitoin (yang sudah puluhan tahun dikenal sebagai obat antikonvulsi) yang larut dalam air dan dapat diinjeksikan secara cepat. kini sedang dicoba untuk stroke akut. Cara kerja obat ini adalah lewat kemampuannya untuk mencegah penyebaran depolarisasi elektrik pada daerah penumbra dan dengan cara demikian mencegah pelepasan glutamat.
- e) **Lubeluzole** adalah suatu derivat dari senyawa benzothiazole yang ternyata mempunyai efek neuroprotektif, mungkin antara lain lewat blokade terhadap saluran sodium. Lubeluzole mencegah pelepasan glutamate ke luar sel dan mengurangi penumpukan calcium intrasel yang ditimbulkan oleh keluarnya ion kalium. Obat ini juga menghambat efek toksik dari nitric-oxide yang ditimbulkan oleh glutamate. Secara selengkapnya cara kerja lubeluzole adalah:
 1. blokade terhadap saluran sodium
 2. pencegahan terhadap pelepasan glutamate
 3. mengurangi penimbunan calcium yang timbul akibat keluarnya K^+ dari sel

4. mencegah produksi radikal bebas nitric-oxide yang dicetuskan oleh glutamat. Dengan demikian obat ini termasuk mempunyai efek multi-guna. Dalam uji klinik obat ini menurunkan mortalitas dan mengurangi gejala sisa. Sayangnya obat ini bisa menimbulkan fibrilasi ventrikel bila diberikan pada dosis tinggi. Pada dosis rendah efek sampingnya lebih kecil daripada plasebo. Uji coba obat ini masih berlanjut.

Dalam majalah Stroke Desember 1997 Grotta mengatakan bahwa bila diberikan dalam kurun waktu 6 jam pasca stroke Lubeluzole secara bermakna memperbaiki hasil penyembuhan stroke tanpa mempengaruhi mortalitas. Dosis yang digunakan adalah 10 mg/intravena/hari selama 5 hari dengan bolus 7.5 mg/intravena pada jam pertama saat dimulai terapi. Pada dosis ini lubeluzole dinilai sangat aman. Hacke pada uji coba yang dikerjakan secara tersamar berganda memakai dosis 10 dan 20 mg/hari dibandingkan dengan plasebo. Yang paling baik adalah dosis 10 mg/hari seperti yang dilaporkan oleh Grotta.

Beberapa obat yang saya sebutkan di atas masih belum umum digunakan walaupun mungkin kelak mempunyai potensi baik untuk dipakai secara lebih luas.

Marilah sekarang saya ajak para hadirin untuk meninjau terapi apa yang kini bisa digunakan di Surabaya. Ada banyak macam obat yang dapat dan pernah digunakan pada pengobatan stroke iskemik akut di Surabaya. Pada kesempatan ini karena keterbatasan waktu saya hanya akan menyebutkan tiga macam saja.

f) Citicholin atau CDP-choline yang adalah precursor dari phosphatidyl choline akhir-akhir ini (1997) menarik perhatian para ilmuwan Barat. Sedang dikembangkan bentuk oral dari obat ini yang konon nyaris tanpa efek samping. Dalam bentuk yang asli obat ini sudah umum kami pergunakan di Surabaya sejak lebih dari sepuluh tahun yang lalu.

g) Penyekat kalsium/ Ca^{++}

Karena pemasukan Ca^{++} merupakan salah satu jalur merusak sel maka usaha untuk membendung *calcium influx* ini tampaknya merupakan suatu upaya yang logis. Penggunaan penyekat kalsium yang lipofilik seperti nimodipin telah lama merupakan salah satu cara pengobatan stroke akut di Surabaya. Obat ini mempunyai kecenderungan menurunkan tensi dan tidak mampu untuk menutup semua saluran ion kalsium. Karena itu tidak semua pakar merestui dipakainya obat ini sebagai terapi stroke iskemik akut. Pengalaman di Surabaya dengan sekitar 1000 pasien rupanya cukup baik. Pada dosis relatif kecil yang selama ini kami gunakan jarang terjadi efek hipotensi yang berarti.

h) Modulator reologi darah

Dalam kelompok ini dikenal beberapa obat lama seperti pentoksifilin. Pada stroke tertentu obat ini masih dapat dipergunakan dengan hasil yang baik. Pengalaman saya adalah untuk memberikan obat ini secara parenteral dan kontinu, bukan sebagai bolus. Terkesan bahwa dengan cara demikian efek samping dapat diperkecil sedangkan efek terapeutik makin baik.

i) Terapi terhadap edema otak

Edema otak dapat terjadi pada stroke iskemik akut dan akan sangat memperburuk hasil pengobatan, bahkan dapat membawa kematian. Penyebabnya adalah karena edema otak menaikkan tekanan intrakranial karena rongga tengkorak tidak dapat membesar. Pemantauan yang teliti biasanya dapat mendeteksi terjadinya komplikasi yang menakutkan ini secara dini dan diambil tindakan untuk mengatasinya secara cepat. Ada beberapa obat dan cara yang dapat digunakan untuk mengatasi edema serebri, masing-masing dengan kebaikan dan kejelekannya sendiri. Yang umum digunakan di sini adalah larutan manitol hiperosmolar. Perlu diingat kemungkinan "rebound" dari obat ini bila dipakai terlalu lama. Sebaiknya digunakan tidak lebih dari satu minggu saja. Pemantauan osmolalitas serum adalah perlu. Persyaratan lainnya untuk pemberian obat ini juga perlu diperhatikan. Alternatif lain di samping manitol adalah larutan albumin yang tidak mempunyai *rebound effect* tapi yang jauh lebih mahal daripada manitol. Efek pemberian obat ini akan lebih nyata bilamana kadar albumin pasien memang rendah. Penggunaan kortikosteroid pada stroke iskemik biasanya kurang populer karena edema yang terjadi mula-mula terutama adalah edema sitotoksik.

j) **Terapi pencegahan**

Setelah fase akut lewat dan pasien siap untuk dipulangkan perlu dipikirkan pemberian obat agar tidak terjadi serangan stroke lagi. Untuk tujuan ini pasien biasanya diberi petunjuk tentang pola hidup/makan yang memberi peluang untuk mencegah terulangnya stroke. Pasien biasanya dianjurkan untuk:

- a. kontrol tensi
- b. kendalikan kadar gula darah
- c. hindari merokok
- d. diet rendah lemak
- e. hindari risiko terjadinya stress.
- f. memakai beberapa obat secara teratur.

Di antara obat yang dianggap bermanfaat untuk mencegah stroke adalah aspirin, ticlopidine, pentoxifyllin dan beberapa obat lain. Tentang dosis aspirin yang tepat hingga kini masih belum ada konsensus. Kelompok terbanyak biasanya memilih dosis rendah, antara 80–200 mg sehari. Pada laporan uji klinik yang dimuat di *Annals of Neurology* Desember 1997 dimuat hasil perbandingan antara aspirin dosis rendah dengan antikoagulan untuk pencegahan terjadinya TIA (= SPIRIT: Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial). Pada uji coba itu dipergunakan dosis

aspirin sangat rendah yaitu antara 38 mg ascal (= carbasalate calcium) yang setara dengan 30 mg aspirin hingga maksimal 100 mg aspirin. Uji coba dihentikan karena terjadi komplikasi perdarahan yang jauh lebih besar pada kelompok antikoagulan: 53 berbanding 6. Akan tetapi dosis antikoagulan yang digunakan pada trial itu lebih tinggi daripada normal karena sasaran harus mencapai INR 3-4.5! Secara teoretis bila sasaran antikoagulasi hanya sampai INR 2-3 komplikasi terjadinya perdarahan akan bisa berkurang dengan 2/3. Studi seperti ini sekarang masih sedang berlangsung di Eropa dan Australia (ESPRIT = European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia).

Pada kasus stroke iskemik karena emboli digunakan juga antikoagulan. Tentu saja pemakaiannya memerlukan pemantauan secara baik agar tidak terjadi efek samping. INR yang dikehendaki adalah antara 2-3. (INR = International Normalised Ratio). Brass *et al.* mengatakan bahwa penggunaan warfarin pada pasien dengan fibrilasi atrial yang mengundang risiko untuk stroke embolik masih sangat kurang, baik dalam persentase yang diberikan maupun dalam dosisnya. Menurut dia hanya sekitar 40% dari mereka yang seharusnya mempunyai indikasi untuk warfarin diberikan obat ini. Dari mereka yang diberi obat ini 43% dosisnya kurang efektif karena hanya mencapai INR < 1.5.

Terapi terhadap faktor risiko sudah barang tentu juga memerlukan perhatian. Terapi profilaktis ini biasanya diberikan untuk jangka waktu panjang.

Demikian selang pandang tentang beberapa perkembangan patofisiologi, diagnostik dan penanganan stroke iskemik akut. Sudah barang tentu yang dapat saya uraikan hanyalah sekelumit dari "sequence of events" yang terjadi pada stroke iskemik. Saya juga telah menguraikan secara singkat beberapa usaha untuk memanfaatkan apa yang terjadi untuk pengobatan. Dengan apa yang tersedia sekarang ini pengobatan terhadap stroke iskemik akut menurut saya telah dapat membawa hasil yang cukup baik, asal disertai dengan pemantauan setiap kemungkinan terjadinya komplikasi secara cermat. Saya selalu berpendapat bahwa pesimisme berlebihan dalam menghadapi pasien stroke adalah salah.

Walaupun belum sempurna pengobatan stroke masa kini sudah pasti jauh lebih rasional dan efektif daripada masa lalu. Karena itu saya izinkan saya sekali lagi mengutip Marc Fisher: *I share the widespread hope and enthusiasm that effective treatment to improve outcome after ischemic stroke will be available in the near future'* Menurut pendapat saya pada masa depan perkembangan pemahaman patofisiologi berbagai penyakit di bidang Neurologi termasuk juga stroke akan makin pesat dan menggembirakan. Karena itu tidak ada alasan bagi kami para dokter ahli saraf untuk mengeluh dan bersikap pesimis dalam menghadapi masa depan kami.

11. HARAPAN DAN HIMBAUAN

Menjelang akhir pidato saya ini izinkanlah saya untuk mengemukakan beberapa harapan dan himbauan saya.

1. Semoga Stroke Unit di RSUD Dr. Soetomo yang sudah cukup lama direncanakan itu akan cepat lahir. Semoga semua pihak yang terkait dapat segera bersatu demi mencapai cita-cita ini. Menurut pendapat saya walaupun Stroke Unit ini sudah selayaknya diketuai oleh seorang dokter ahli Penyakit Saraf namun mutlak memerlukan ikut sertanya para ahli dari disiplin ilmu kedokteran lain. Sudah bukan masanya lagi di mana seorang dokter dapat menguasai semua cabang ilmu kedokteran sehingga ia mampu secara "single handed" menangani seluruh persoalan stroke yang multikompleks itu secara efektif dan efisien.
2. Hendaknya kursus penyegar tentang stroke diadakan secara berkala dan berkesinambungan untuk seluruh dokter umum yang bekerja di Indonesia. Dengan demikian semoga pengertian mereka tentang penyakit ini bisa makin memadai. Dengan bertambahnya pemahaman mengenai stroke diharapkan manajemen hipertensi akan makin sempurna dan kesalahan dalam pemberian terapi awal pada stroke akut dapat diperkecil.
3. Hendaknya informasi mengenai stroke dengan segala akibatnya disebarluaskan keseluruh lapisan masyarakat. Dengan demikian semoga dapat ditumbuhkan kesadaran untuk tidak menunda pengiriman pasien yang terserang stroke ke rumah sakit.
4. Semoga pada suatu saat dikemudian hari Surabaya akan mempunyai suatu ambulance khusus yang dapat dipakai untuk menjemput pasien stroke akut secara cepat dan efisien. Dengan memperhatikan segala sesuatu yang telah diuraikan di atas mungkin sudah sejak saat diangkat dapat dimulai upaya memperkecil luas kerusakan jaringan otaknya. Dengan demikian tingkat kesembuhan akan dapat ditingkatkan.

Kepada sejawat para PPDS calon ahli Ilmu Penyakit Saraf yang sekarang masih dalam pendidikan saya doakan semoga anda sukses. Anda berada dalam posisi yang menentukan untuk mendorong kemajuan Neurologi ketaraf yang jauh lebih tinggi daripada yang dapat kita bayangkan sekarang ini. Belajarlah dengan tekun dengan memanfaatkan segenap kemudahan yang anda sekarang miliki. Janganlah bersikap cepat puas diri setelah lulus sebagai dokter spesialis saraf. Bagi seorang dokter tidak ada saat berhenti belajar dan membaca.

6. Bersikaplah jujur bila membuat makalah dan menyusun hasil riset anda. Ingat bahwa data di atas kertas dapat saja anda buat sedemikian rupa sehingga meyakinkan orang lain tapi bagaimana dengan hati nurani anda?
7. Semoga SMF Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dalam tahun-tahun mendatang akan makin pesat berkembang. Untuk ini

harapan saya terletak pada mereka yang muda dan berpandangan luas, yang mau dan mampu bekerja. Manfaatkanlah setiap bakat yang ada pada masing-masing staf yang bekerja di disiplin ilmu yang sedang berkembang ini. Doronglah agar semangat mereka makin bergelora demi mencapai kemajuan.

8. Pada alma mater Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga di mana saya telah hampir empat puluh tahun bekerja saya mengharapkan kemajuan yang lebih pesat di masa mendatang. Semoga FK Unair tetap menjadi salah satu pusat pendidikan kedokteran terkemuka di bumi Indonesia tercinta ini. Semoga produknya tetap bermutu dan mampu berkiprah secara tangkas dan berwibawa di era globalisasi ini.
9. Kepada para mahasiswa kedokteran yang sedang menyelesaikan studinya saya ingin menyampaikan pesan yang sama: tekunlah belajar. Kuasailah paling sedikit satu bahasa asing secara mendalam. Misalnya bahasa Inggris! Jangan malu bertanya bila anda tidak mengerti mengenai apa yang anda sedang pelajari. Modal utama untuk menjadi dokter yang berwawasan luas adalah dengan memupuk dan memelihara rasa ingin tahu yang besar. Ingatlah bahwa sasaran tindakan anda kelak adalah manusia. Terapi yang anda berikan akan lebih jarang salah bilamana berlandaskan ilmu pengetahuan kedokteran yang mumpuni, Anda bukanlah James Bond yang 007-nya berarti licence to kill. Anda justru diberi ijazah untuk menyembuhkan!
10. Kepada sejawat dokter yang baru lulus saya doakan sukses dalam karier anda sebagai dokter. Anda termasuk "orang pilihan" karena sesungguhnya pekerjaan seorang dokter adalah mulia dan bermartabat. Janganlah anda mengecewakan mereka yang mempercayai anda sebagai dokter penolongnya. Gunakanlah ilmu yang anda peroleh secara penuh tanggung jawab dan berlandaskan moral dan etika tinggi. Semoga anda jangan terjerumus untuk menghalalkan penggunaan cara-cara yang tidak mempunyai landasan ilmiah yang benar. apalagi kalau tujuan anda adalah demi untuk menambah penhasilan anda!

12. UCAPAN TERIMA KASIH

Pada saat yang membahagiakan ini sudah selayaknya bila saya mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Pemerintah Republik Indonesia atas pengangkatan saya sebagai Guru Besar dalam mata pelajaran Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Ucapan terimakasih yang tak terhingga juga ingin saya sampaikan kepada Saudara mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Bambang Rahino Setokoesoemo, Senat

Universitas Airlangga, Saudara Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Soedarto. DTM&H., Ph.D.. saudara Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. DR. Dr. H. Askandar

Tjokroprawiro serta segenap Guru Besar atas kesediaannya menerima saya dalam lingkungan saudara.

Saya mengucapkan rasa terima kasih yang tulus kepada Prof. Dr. Karjadi Wirjoatmodjo mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo dan Prof. Dr. H. Muh. Dikman Angsar. Direktur RSUD Dr. Soetomo atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bekerja di SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo selama ini. Dedikasi tinggi pada tugas yang menjadi ciri kepemimpinan anda sangat berkesan pada diri saya.

Rasa terima kasih yang sebesar-besarnya juga patut saya sampaikan kepada Saudara Kepala UPF Ilmu Penyakit Saraf DR. Dr. H. Aboe Amar Joesoef yang selalu mendorong saya agar tidak berputus asa dan atas kesediaannya untuk mengusulkan saya menjadi Guru Besar.

Terima kasih kepada mantan Kepala UPF Ilmu Penyakit Saraf Prof. DR. Dr. Benyamin Chandra untuk kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bekerja sebagai anak buahnya selama beliau menjadi kepala bagian. Saya masih selalu ingat tawaran anda untuk memberi saya kesempatan menempuh pendidikan S-3 beberapa tahun yang lalu. Saya mohon maaf bahwa karena kendala usia, saya tidak dapat menuruti nasehat anda yang sesungguhnya memang baik itu.

Rasa terima kasih sebesar-besarnya yang disertai rasa hormat yang mendalam saya ingin sampaikan kepada Bapak Prof. H.R.M. Soejoenoes yang telah mau menerima saya sebagai asisten ahli pada Bagian Neuropsikiatri segera setelah saya lulus. Saya tidak akan melupakan kepercayaan yang Professor berikan pada saya untuk belajar ke Amerika Serikat pada saat saya baru dua tahun menjadi asisten di Bagian Neuropsikiatri. Cara Prof. Soejoenoes memperlakukan para pasiennya dengan penuh perhatian dan tanpa pamrih sungguh sangat berkesan di hati saya. Saya telah dan akan selalu berusaha untuk mencontoh sikap terpuji itu!

Saat ini saya mengingat dengan rasa bersyukur dan berterima kasih pada Prof. Heygster almarhum yang menawarkan pada saya untuk bekerja sebagai asistennya segera sehabis saya selesai menempuh ujian lisan pada beliau. Ketekunan dan ketelitiannya bekerja dan gayanya memberi kuliah merupakan kenangan yang tak terlupakan bagi saya.

Saya juga mengenang dengan rasa bersyukur dan berterima kasih kepada almarhum Dr. Sean O'Reilly yang menerima dan membimbing saya selama saya belajar di Amerika Serikat. Hubungan pribadi yang hangat dan akrab masih berlanjut lama setelah masatugas belajar saya selesai bahkan hingga saat Tuhan memanggilnya beberapa tahun yang lalu. Semoga arwahnya diterima disisi Tuhan sesuai dengan agama yang di imaninya dengan demikian teguh selama hidupnya. Saya mendoakan semoga Anne O'Reilly tetap sehat dan menikmati hidup dengan tenang dan damai di Irlandia.

Saya teringat juga kepada Prof. Elizabeth Roboz-Einstein yang memberi saya kesempatan untuk bekerja di laboratorium Neurochemistry yang beliau pimpin di U.C. Medical Center di San Fransisco. Saya terkenang pada suasana kerja yang akrab di laboratorium kecil di *old-building* di UC. Medical Center itu. Terima kasih!

Pada saat seperti ini saya terkenang pula kepada para mantan guru-guru saya di SD, SMP maupun SMA. Saya mengingat dengan rasa haru antara lain pada Pak Go yang mengajar saya di SD. pak Tan yang mengajar saya Ilmu Pasti di SMA. Saya juga teringat pada pak Harsono. guru kimia saya di SMA dan Mr. Liem guru bahasa Inggris saya. Terima kasih kepada anda sekalian!

Terima kasih sebesar-besarnya sudah sepantasnya saya tujukan kepada Ketua Panitia DR. Dr. H. Aboe Amar Joesoef beserta seluruh stafnya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah berjerih payah tanpa pamrih demi suksesnya acara peresmian ini. Saya terharu oleh suasana akrab dan penuh persaudaraan di antara anda sekalian selama persiapan hingga pelaksanaan upacara hari ini.

Saya berterima kasih kepada Prof. Basuki Wirjowidjojo, Dr. Moh. Sayid. DR. Dr. Umar Kasan serta seluruh stafnya di Bagian Ilmu Bedah Saraf atas kerja sama yang sangat baik dan akrab selama ini. Pertemuan setiap hari Jumat yang telah sekian tahun berjalan dengan lancar selalu merupakan peristiwa yang menyenangkan dan berguna bagi saya. Kepada Prof. Siti Chasnah Saleh beserta stafnya dari Bagian Anestesi. Dr. Roestiadji dan Dr. Soenantoro beserta stafnya dari Bagian Radiologi yang selalu datang pada pertemuan itu dan sangat membantu meningkatkan mutu diskusinya saya sampaikan penghargaan dan terima kasih saya.

Pada kesempatan yang baik ini saya juga ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada segenap staf perawatan SMF Ilmu Penyakit Saraf atas kerja sama yang baik dan menyenangkan selama sekian puluh tahun ini. Saya sungguh berbesar hati bahwa mutu perawatan di Ruang Saraf RSUD Dr. Soetomo kini makin hari makin meningkat!

Terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh staf pimpinan dan para perawat di

Rumah Sakit Katolik. Rumah Sakit Darmo dan Rumah Sakit Adi Husada atas kerja sama yang sangat baik selama ini.

Terima kasih yang tulus juga tertuju pada semua staf dokter, para PPDS di SMF Ilmu Penyakit Saraf atas kerja sama yang sangat baik dan hubungan yang akrab. Secara khusus saya ingin sampaikan rasa terima kasih kepada Dr. Troeboes Poerwadi, Dr. Fauziah Bauzier, Dr. Hasan Machfud dan Dr. Syaiful Islam, empat serangkai yang merupakan mitra kerja saya di Ruanean Saraf.

Terima kasih juga tertuju kepada sekian banyak pasien yang telah mempercayai saya untuk mengobati mereka dengan segala kemampuan dan keterbatasan yang ada pada saya.

Beberapa dari mereka sekarang hadir di sini bukan lagi hanya sebagai pasien tetapi sebagai teman juga.

Pada akhir pidato saya ini izinkan saya untuk mengucapkan berapa kata untuk keluarga saya.

Pada hari yang istimewa ini saya teringat pada almarhum ayah dan ibu saya. Mereka telah mendidik saya dalam suasana yang penuh kasih sayang dan tanpa pamrih. Jerih payah mereka untuk memberi anak-anaknya kesempatan menuntut ilmu sejauh yang mereka mampu tidak akan dapat saya lupakan. Semoga arwah mereka diterima di sisi Tuhan.

Saya bersyukur dan berterima kasih kepada Tuhan untuk keempat anak saya Rachmat. Ratna. Grace dan Edward dan untuk menantu saya Lieke. Irwan dan Albert yang selama ini tidak pernah mengecewakan ayah serta ibu mereka. Kami sungguh bangga mempunyai kalian sebagai anak dan menantu kami walaupun mungkin kami tidak sering mengatakannya secara verbal. Saya mohon maaf karena selama sekian tahun ini saya tidak selalu dapat mendampingi kalian. Saya bersyukur pula bahwa Tuhan telah menganugerahkan cucu-cucu yang sehat-sehat dan manis-manis kepada kami.

Sebagai kata akhir saya ingin mengungkapkan rasa syukur dan terima kasih saya kepada Tuhan yang telah memberikan Jeanne sebagai istri saya yang tercinta. Selama hampir empat puluh tahun kau telah selalu mendampingi

saya dalam suka dan duka tanpa banyak menuntut. Semoga Tuhan masih memberi kami kesempatan untuk menempuh bahtera kehidupan ini untuk waktu yang cukup panjang hingga kami bisa menyaksikan cucu-cucu kami tumbuh dan berkembang menjadi insan dewasa yang berguna bagi masyarakat, bangsa dan negaranya.

Akhirnya kepada seluruh hadirin yang saya muliakan dan yang telah sudi meluangkan waktu untuk menghadiri dan mengikuti acara ini dengan penuh kesabaran saya

mengucapkan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya. Semoga Tuhan berkenan memberkati anda serta seluruh keluarga anda. Semoga kesejahteraan dan kebahagiaan selalu menyertai anda sekalian. Terima kasih.

BACAAN

1. Albers GW.: Rationale for Early Intervention in Acute Stroke. *A JCardiol* 1997; 80(4C): 4D–10D.
2. Alberts M.: Hyperacute Stroke Therapy with Tissue PlasminogenActivator. *Am J Cardiol* 1997; 80 (4C): 29D–34D.
3. Baron JC. Rummer R. Zoppo CJ.: Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke*. 1995.26:2219–2221.
4. Brass LM. Krumholz HM. Scinto JM. Radford M.: Warfarin useamong patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997. 28: 2382–2389.
5. Budiarto G.: *Stroke akut. landasan patofisiologi dan faktorrisikonya*. Airlangga University Press. 1996.
6. Caplan LR. Mohr JP. Kistker JP. Koroshetz W.: Should ThrombolyticTherapy be the First-line Treatment for Acute Ischemic Stroke? *TheNew England J. of Med.* 1997. 337; 1309–1310.

7. DeGraba T.J. Ostrow P.T. Grotta J.C. Threshold of calcium disturbance after focal cerebral ischemia in rats. Implications of therapeutic opportunity. *Stroke* 1993; 24: 1212–1217.
8. Diener HC, Hacke W, Hennerici M. Radberg J. Hantson L, De Keyser J for the lubeluzole International Study Group, Lubeluzole in acute ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled phase II trial. *Stroke* 1996;27:76–81.
9. Fisher M: The pathophysiology of ischemic stroke. In *Clinical atlas of Cerebrovascular disorders* Wolfe. 1994.
10. Grotta J. t-PA - The Best Current Option for Most Patients. *The New Engl. J. of Med.* 1997. 337: 1310–1313.
11. Rebuttals by Dr. Caplan and Colleagues: in the same issue of *The New Engl. J. Med.*
12. Grotta J. Lubeluzole Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1997;28:2338–2346.
13. Grond M. Early computed-tomography abnormalities in acute stroke. *Lancet* 1997. 350. 1595–1596.
14. Hallenbeck JM. Frerichs K.U.: Stroke therapy. It may be time for an integrated approach *Arch.Neurol* 1993; 50. 768–770.
15. Hutchinson and Acheson: *Strokes. Natural history, pathology and surgical treatment.* Saunders.1975.
16. Manning WJ.: Role of Transesophageal Echocardiography in the Management of Thromboembolic Stroke. *Am J Cardiol* 1997: 80(4C): 19D–28D.
17. The NINDS t-PA Study Group: Generalized Efficacy of rt-PA for Acute Stroke. *Stroke* 1997. 25: 2119–2125.
18. The NINDS t-PA Study Group: Intracerebral Hemorrhage after Intravenous t-PA for Ischemic Stroke. *Stroke* 1997. 25: 2109–2118.
19. Reith J. Jergensen HS, Pedersen PM, Nakayama H. Raaschou HO. Jeppesen LL. Olsen TS.: Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996: 347:422–425.
20. Rothmann: Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J. of Neuroscience* 1984: 4. 1844–1891.
21. Rowley HA. Noninvasive Imaging of the Ischemic Penumbra. *Annals of Neurology* 1997. 42: 539–541.
22. Siesjo BK. and Wieloch T. editors. *Advances in Neurology* (vol. 71): *Cellular and Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage.* Lippincott-Raven. 1996.

23. Stroke Unit Trialists' Collaboration. How Do Stroke Units Improve Patient Outcomes? A Collaborative Systematic Review of Randomised Trials. *Stroke* 1997. 28. 2139–2149.
24. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). *Ann Neuro!* 1997; 42: 857–865. Dr. Algra. University Hospital in Utrecht. Holland as coordinator.

