

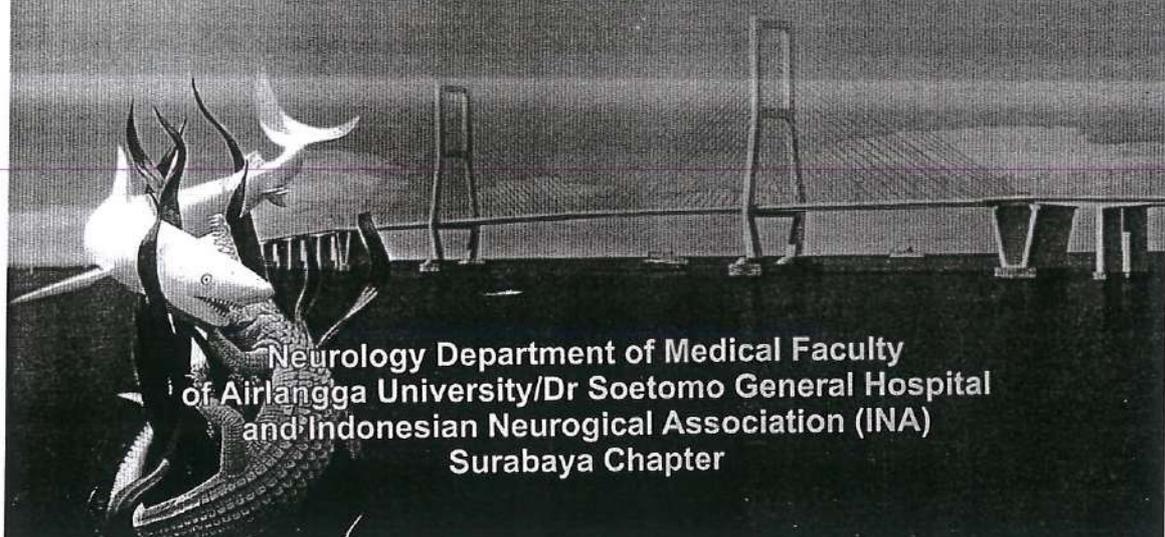


KUMPULAN MAKALAH
**The 12th CONTINUING NEUROLOGICAL
EDUCATION (12th CNE)**

Surabaya, May 21–23, 2010

Editor:

Moh. Hasan Machfoed
Hendro Susilo
Isti Suharjanti
Pagan Pambudi



Neurology Department of Medical Faculty
of Airlangga University/Dr Soetomo General Hospital
and Indonesian Neurological Association (INA)
Surabaya Chapter

Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.S(K)

Departemen Neurologi

RSUD Dr. Soetomo / FK UNAIR
SURABAYA

**Kumpulan Makalah
The 12th Continuing Neurological
Education (12th CNE)**

Pasal 72 Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 49 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).

KUMPULAN MAKALAH
The 12th CONTINUING NEUROLOGICAL
EDUCATION (12th CNE)

Surabaya, May 21–23, 2010

Editor:

Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., Sp.S(K), MS
Hendro Susilo, dr., Sp.S(K)
Isti Suharjanti, dr., Sp.S(K)
Pagan Pambudi, dr., M.Si

**Neurology Department of Medical Faculty
of Airlangga University/Dr Soetomo General Hospital
and Indonesian Neurological Association (INA)
Surabaya Chapter**



© 2010 Airlangga University Press

AUP 600/16.361/05.10-B4E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2010

Penerbit:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aupsby@rad.net.id.

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
(063/05.10/AUP-B4E)

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

KUM Kumpulan makalah the 12th Continuing Neurological Education (12th CNE)/
Editor: Moh. Hasan Machfoed ... [dkk.] — Cet. 1 — Surabaya:
Airlangga University Press, 2010
xii, 247 hlm.: ilus.; 15,5 × 23 cm
Bibliografi: ada
ISBN 978-979-1330-82-4

I. Ilmu Neurologi	1. Hendro Susilo
II. Neurologi-penelitian	2. Isti Suharjanti
	3. Pagan Pambudi

616.855

10 11 12 13 14 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

Kontributor

Moh Hasan Machfoed

Djoenaidi Widjaja

Gunawan Budiarto

Troeboes Poerwadi

Aboe Amar Joesoef

Hasan Sjahrir

Ratna Anggraeni

Herainy Hartono

Riani Wisnujono

Wijoto

Hendro Susilo

Kurnia Kusumastuti

J. Eko Wahono R

Mudjiani Basuki

Muhamad Hamdan

Isti Suharjanti

Paulus Sugianto

Yudha Haryono

Abdullah Machin

Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Salam sejahtera untuk kita semua

Pertama, kita panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena hanya dengan perkenan dan rahmatNya, kita dapat mengikuti acara ilmiah *The 12th Continuing Neurological Education (CNE)* yang diselenggarakan oleh Departemen - SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Acara ilmiah ini diselenggarakan oleh Departemen SMF Ilmu Penyakit Saraf setiap tahun. Waktu satu tahun merupakan jangka waktu yang cukup lama, namun untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran khususnya neurosains waktu satu tahun merupakan waktu yang cukup singkat.

Dalam dekade terakhir, neurologi telah mengalami perkembangan yang cukup pesat. Perkembangan ini ditandai dengan banyaknya penyakit-penyakit di bidang neurologi yang semula belum diketahui mekanismenya secara jelas, saat ini mekanisme subselular yang mendasari penyakit-penyakit tersebut sudah banyak terungkap.

Continuing Neurological Education (CNE) merupakan salah satu acara ilmiah yang penting bagi para dokter untuk menambah wawasan keilmuan melalui dasar pemahaman seputar mekanisme penyakit dan penatalaksanaannya.

Berkenaan dengan pengembangan keilmuan sebagai bagian dari program kerja Departemen - SMF Ilmu Penyakit Saraf, Saya menghargai terselenggaranya acara ini. Tema yang disampaikan sangat bermanfaat bagi para peserta untuk meningkatkan mutu pelayanan kepada masyarakat.

Saya ucapkan selamat dan sukses kepada segenap Panitia Penyelenggara, sehingga acara ini dapat berjalan dengan baik dan lancar. Semoga acara ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi para peserta.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surabaya, 22 Mei 2010

Dekan



Muhammad Amin
NIP: 130517186

Sambutan Kepala Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Atas nama Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo dan Perdossi cabang Surabaya, Kami mengundang sejawat untuk berpartisipasi di pertemuan ilmiah tahunan "*The 12th Continuing Neurological Education* (12th CNE) yang akan diselenggarakan di hotel JW Marriott Surabaya pada 21–23 Mei 2010.

The 12th Continuing Neurological Education merupakan kelanjutan dari pendidikan kedokteran berkelanjutan yang diselenggarakan secara rutin sejak tahun 2003. Tujuan dari acara ini adalah untuk mengembangkan dan memperbarui pengetahuan kita tentang topik-topik neurologi yang atraktif dan menarik di kalangan dokter ahli saraf, spesialis terkait termasuk untuk dokter umum.

Workshop dan simposium yang akan diselenggarakan antara lain *Advanced Neuro Critical Care Support* (ANCCS) selama dua hari dan *workshop* neuroradiologi selama satu hari. Topik-topik menarik yang ditampilkan dalam simposium antara lain penyakit parkinson, gangguan kognitif, vertigo, stroke, migraine, neuropediatri dan lain-lain. ANCCS terbatas hanya untuk ahli saraf, *workshop* ini lebih tinggi tingkatannya dibanding ANLS yang telah diselenggarakan sebelumnya. *Workshop* neuroradiologi akan dibawakan oleh ahli-ahli di bidang ini. diberikan kesempatan kepada peserta untuk mempresentasikan kasus-kasus neuroradiologi yang sulit (maksimal empat peserta) dan diberikan penghargaan pada presentator. Terdapat juga pameran medis dan farmasi.

Akhirnya atas nama panitia, kami mengharap partisipasi sejawat. Kehadiran sejawat di Surabaya merupakan kehormatan bagi kami.

Surabaya, Mei 2010

Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr, Sp.S(K), MS.

Daftar Isi

Kontributor	v
Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga	vii
Sambutan Kepala Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya	ix
1. Kerugian Terapi Opioid Kronis pada Nyeri Kepala Kronis Moh Hasan Machfoed	1
2. Mudah Lupa: Kapan Kita harus Waspada? Troeboes Poerwadi	8
3. Pencegahan Stroke: Penurunan Resiko dan Prevensi dengan Obat Anti Lipid Hendro Susilo	29
4. Paradigma Baru Penanganan Nyeri Sentral Paska Stroke Fokus pada Pengobatan <i>Triad</i> Nyeri Isti Suharjanti	39
5. Managemen Gejala Non-motor dari Penyakit Parkinson Aboe Amar Joesoef	49
6. Beberapa Pengalaman Klinis Tatalaksana Penyakit Parkinson Gunawan Budiarto	65
7. Efikasi dan Keamanan Ropinilole pada Penyakit Parkinson Muhamad Hamdan, Abdullah Machin	74
8. Vertigo Migrain Bagaimana Mendiagnosa? Aboe Amar Joesoef	84
9. Tinitus: Tinjauan Sudut Neurologi Kurnia Kusumastuti	91
10. Aspek Neurobehavior Stroke Hemisfer Kiri Wijoto	101
11. Penatalaksanaan Gangguan Kognitif Pasca Stroke sebagai Upaya Antisipasi untuk Meningkatkan Angka Harapan Hidup Penderita Stroke Ratna Anggraeni	117
12. Penurunan Fungsi Kognisi dan Perubahan Perilaku pada Penderita HIV Yudha Haryono	132

13. Patogenesis Molekular yang Penting pada Penyakit Parkinson Djoenaidi Widjaja	143
14. Tremor: Jenis dan Penatalaksanaan Riani Wisnujono	160
15. Patofisiologi Iskemik Stroke Terkini Paulus Sugianto	178
16. Aspek Neurobiologi Asam Valproat pada Prevensi Migren Moh Hasan Machfoed	194
17. Sindroma pada Anak yang Berhubungan dengan Migren Isti Suharjanti	202
18. Manajemen Farmakologis Pencegahan Migren Hasan Sjahrir	215
19. Kejang Demam dan Kejang Demam Plus Mudjiani Basuki	227
20. Kejang pada Anak dengan Meningitis Bakterial Akut Herainy Hartono	233
21. Penggunaan Asam Valproate pada Epilepsi Anak J. Eko Wahono R	242

Patofisiologi Iskemik Stroke Terkini (Patophysiology Update of Ischemic Stroke)

Paulus Sugianto

Dept. Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRACT

Stroke is a leading cause of disability and death worldwide. Recent data shows that ischaemic stroke is constituting around 80% of all strokes. A better management of stroke can be achieved only if the pathophysiology is properly understood. Common conditions associated with ischaemic stroke are thrombosis, atherosclerotic process, emboli and reducing blood pressure. Appropriate treatment is required as incidence of disability and death are still high. Brain is a small organ with higher consumption of glucose and oxygen. Failure to provide its need results in permanent damage. This irreversible condition is heralded by depletion of energy metabolites and failure of the cell membrane to maintain its physiologic gradients with dramatic disruption of ion and water homeostasis. Atherosclerosis is initiating blood flow disruption, resulting in local reaction and leading to vascular obstruction. This event contributes to inflammatory process, brain oedema, neuron death and penumbra expansion. Understanding of this pathophysiology will reduce incidence of death and disability.

Key words: *Ischaemic stroke, pathophysiology.*

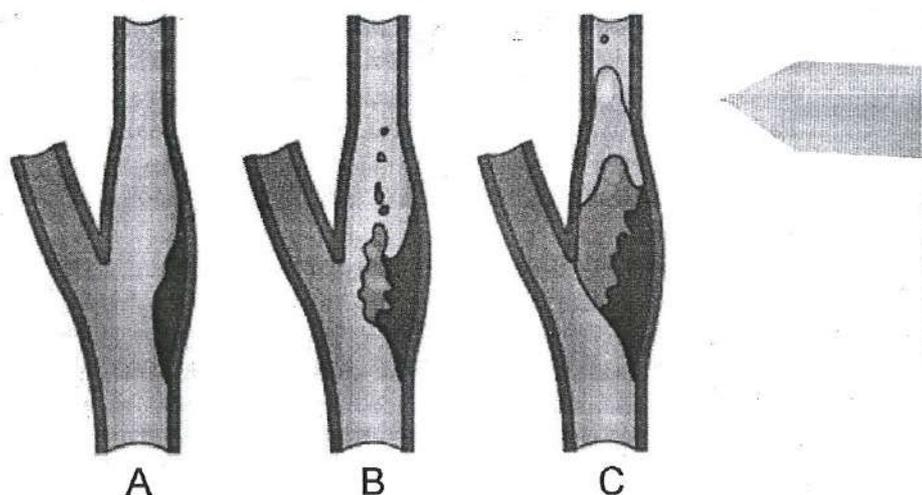
PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kecacatan terbanyak dan sebagai penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker di Amerika Serikat. Dari data yang ada dikemukakan bahwa sekitar 80% penderita yang terkena stroke adalah jenis yang iskemia (Feigin *et al.*, 2003) dari keseluruhannya tersebut sekitar 60% mengenai pembuluh darah arteri yang besar.

Seperti telah diketahui bahwa stroke dikelompokkan menjadi iskemia dan perdarahan. Mengingat bahwa sebagian besar penyebab stroke adalah tipe iskemia, maka pemahaman akan proses patofisiologis terjadinya ini akan sangat membantu para klinisi untuk memberikan terapi yang baik dan sesuai dengan penyebabnya.

PATOFISIOLOGI

Stroke iskemik terjadi apabila terdapat kekurangan aliran darah ke otak, sehingga pada saat terjadinya gangguan aliran darah ini, maka penyediaan glukosa dan oksigen ke otak akan berkurang bahkan sampai terhenti sama sekali. Gangguan aliran darah ini disebabkan oleh berbagai macam penyebab dengan manifestasi klinis yang bervariasi. Diperkirakan sekitar 45% stroke iskemik disebabkan oleh thrombus dan 20% dikarenakan oleh terjadinya emboli, dan iskemia global (stroke hipotensi), sedangkan sisanya tidak diketahui penyebabnya (Hickey, 2003). Tidak semua stroke iskemik masuk kedalam kategori diatas dan sindroma stroke yang tak lazim juga banyak. Perlu diingat bahwa terdapat juga stroke yg disebabkan oleh vasospasme (migraine, akibat SAH, ensefalopati hipertensi) dan beberapa bentuk arteritis yang juga menjadi penyebab stroke.



Gambar 1. Lesi aterosklerosis pada arteri Karotis Interna.

- A. Plak aterosklerosis.
- B. Plak dengan emboli platelet.
- C. Plak dengan penyumbatan oleh trombus.

Aterosklerosis adalah gambaran patologi dari obstruksi vaskuler yang paling sering dan menyebabkan stroke trombotik. Trombosis yang terjadi dapat berasal dari pembuluh darah ekstra-kraniyal dan intra-kraniyal, hal ini seringkali terjadi karena adanya perlukaan pada endotel yang mengakibatkan terjadinya perlekatan dari platelet dan selanjutnya akan terjadi koagulasi, serta trombus akan terbentuk di daerah tersebut. Plak aterosklerotik ini bisa berubah menjadi ulserasi, thrombosis, kalsifikasi dan perdarahan intra plak. Baik lepasnya, pecahnya maupun ulserasi dari plak tergantung dari struktur plak dan komposisi serta

konsistensinya. Lepasnya endotelium yg terjadi pada proses patologis tersebut menyebabkan dimulainya proses yg rumit dan melibatkan aktivasi banyak ensim vasoaktif yg bersifat destruktif. Trombosit akan melekat dan mengumpul di dinding vaskular, membentuk kumpulan kecil beserta fibrin. Leukosit yg datang dalam waktu 1 jam di lokasi akan memulai proses inflamasi. Selain itu kondisi patologis lain yang berperan pada terjadinya oklusi pembuluh darah adalah pembentukan gumpalan atau bekuan akibat keadaan hiperkoagulasi, displasi fibromuskular, arteritis (*giant cell and Takayasu*), dan diseksi pada dinding pembuluh darah.

Dengan adanya plak atherosklerosis ini, maka aliran darah ke daerah ini akan menurun, bahkan dapat berhenti sama sekali dan sebagai kompensasinya, maka daerah yang tidak mendapat aliran darah ini akan mendapatkan aliran darah dari pembuluh darah kolateral yang masih baik. Selama sistem kolateral ini masih berjalan baik, maka gejala tidak akan timbul, akan tetapi pada keadaan di mana sistem kolateral ini tidak mencukupi, maka pada saat inilah akan terjadi kerusakan di tingkat sel, bahkan sampai timbul kematian sel di daerah tersebut. Pada saat terjadinya penurunan aliran darah sampai suatu batas tertentu gejala klinis belumlah tampak, akan tetapi pada saat penurunan aliran darah ini sudah tidak mencukupi kebutuhan minimal otak, maka akan timbullah gejala klinis.

Berbeda dengan pembuntuan pada pembuluh darah aterosklerotik besar, infark lakunar terjadi sebagai akibat pembuntuan arteri yg lokasinya amat profundus dan berasal dari arteri serebralis. Lokasi yang paling sering terkena adalah putamen, pallidum diikuti oleh pons, thalamus, nukleus kaudatus, dan kapsula interna. Insiden infark lakunar adalah 10%-30% dari semua stroke, tergantung dari ras dan adanya hipertensi serta DM. Akibat hipertensi kronik, arteriole kecil akan memanjang, berkelok-kelok dan terjadi diseksi subintimal dan mikroaneurisma, sehingga arteriol akan beresiko terjadi oklusi akibat mikrotrombi. Deposisi fibrin mengakibatkan *lipohyalinosis*, dan dianggap sebagai mekanisme yang mendasari keadaan patologis tersebut.

Sedangkan stroke emboli disebabkan oleh adanya embolus yang sumbernya berasal jauh dari otak dan berasal dari berbagai sumber. Mikroemboli (emboli yang kecil) berasal dari sklerotik plaque pada arteri karotis atau dari jantung dengan atrial fibrilasi, *patent foramen ovale*, atau dari ventrikel kiri yang hipokinetik (Hickey, 2003). Emboli udara, air atau darah seringkali dapat berasal dari tindakan pembedahan terutama pembedahan jantung, dan dapat pula berasal dari pembedahan tulang panjang (Warlow *et al.*, 2001). Bahan lain yang bisa menjadi sumber emboli adalah tumor atau metastase, kolonisasi bakteri dan benda asing. Daerah yang paling sering menjadi tempat emboli adalah cabang superfisial arteri serebralis dan arteri serebelaris. Pada umumnya emboli tersangkut di arteri cerebri media, karena 80% darah yang dibawa oleh arteri besar daerah leher mengalir melalui arteri ini.

Sumber emboli yang paling sering adalah bilik jantung kiri dan arteri besar (emboli dari arteri ke arteri yg disebabkan oleh lepasnya trombus dari arteri karotis interna.

Kelainan neurologis pada stroke emboli tidak hanya tergantung dari daerah yg mengalami pembuntuan tapi juga tergantung pada kemampuan embolus untuk merangsang vasokonstriksi karena embolus bisa menyebabkan iritasi pada vaskular. Vasokonstriksi bisa terjadi secara segmental di lokasi emboli berada atau bisa juga meluas pada seluruh cabang arteri. Vasokonstriksi cenderung terjadi pada penderita yang lebih muda, hal ini diduga karena pembuluh darahnya lebih lentur dan kurang aterosklerotik.

Banyak kasus stroke emboli yang menjadi hemoragik dan menyebabkan infark hemoragik. Infark hemoragik (termasuk infark iskemia yg berubah menjadi hemoragik) adalah infark iskemia yang didalam jaringan nekrotiknya terjadi perdarahan. Patogenesis terjadinya transformasi dari infark menjadi hemoragik adalah sangat kompleks.

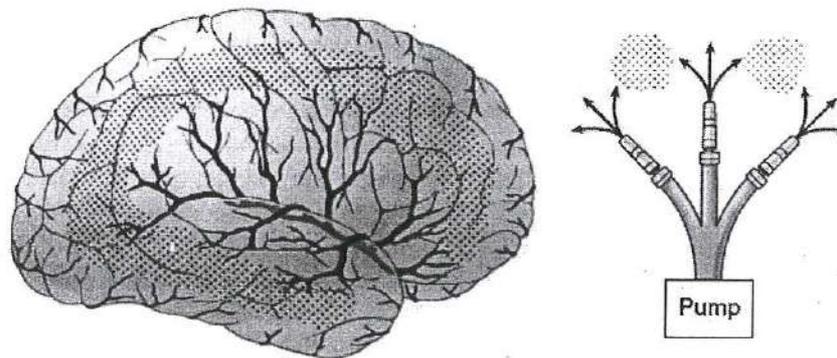
Dua patogenesis terjadinya transformasi hemoragik pada infark serebri adalah:

1. Transformasi hemoragik terjadi akibat jaringan yang iskemik mengalami reperfusi pada saat emboli menjadi lisis secara spontan dan aliran darah dipertahankan ke daerah yang mengalami iskemi. Penyumbatan pembuluh darah tampaknya bermula di bifurkasi pembuluh darah besar. Pembuntuan menyumbat satu atau ke dua cabang, dan menyebabkan iskemia pada jaringan distal. Pembuluh darah dan jaringan otak menjadi rapuh dan mengalami perlukaan. Pada saat emboli mengalami lisis secara spontan atau pecah dan melakukan migrasi jauh, aliran darah otak tetap dipertahankan ke daerah mikrosirkulasi yang mengalami iskemia. Hal ini akan menyebabkan hemoragik atau infark merah di daerah yang semula tidak mengalami perdarahan. Daerah yang tetap mengalami gangguan perfusi menjadi amat pucat atau infark.
2. Transformasi hemoragik juga terjadi bila ada penyumbatan persisten dari bagian proksimal dari pembuluh arteri utama, hal ini menunjukkan bahwa transformasi hemoragik tidak selalu disebabkan oleh migrasi bahan emboli. Transformasi hemoragik pada daerah sekeliling (perifer) infark dengan penyumbatan pembuluh darah arteri yang menetap disebabkan oleh terjadinya reperfusi dari sirkulasi kolateral pembuluh darah leptomeningeal.

Faktor utama yang menentukan terjadinya infark hemoragis adalah ukuran infark, sirkulasi kolateral, penggunaan antikoagulan dan intervensi pengobatan dengan obat trombolitik. Insiden terjadinya transformasi hemoragik pada pembuluh darah arteri serebri yang besar lebih tinggi. Hipertensi bukan merupakan faktor resiko independen terjadinya transformasi hemoragik pada infark.

Oklusi dari pembuluh darah besar biasanya jarang total dan akibat dari penyumbatan ini biasanya bergantung kepada seberapa parah (luasnya) bagian yang tersumbat dan juga bergantung kepada sirkulasi kolateral yang ada. Proses terjadinya perluasan kerusakan merupakan suatu proses yang dinamis dan berubah dari waktu ke waktu. Pada proses ini banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya perluasan infark, diantaranya kecepatan mulainya pengobatan diberikan, sirkulasi kolateral pada daerah yang terkena, tekanan darah, faal koagulasi, suhu dan kadar glukosa darah.

Penyebab lain stroke iskemik selain thrombosis dan emboli dapat pula disebabkan oleh karena penurunan aliran darah (hipoperfusi) ke otak. Penyebab stroke jenis ini adalah penurunan tekanan darah yang cepat oleh sebab apapun. Pada keadaan ini daerah yang paling sering terkena adalah daerah perbatasan (*borderzone area*) di antara daerah yang mendapatkan aliran darah dari pembuluh darah besar (Mohr J, 1979; Caplan LR, 2009). (lihat gambar di bawah ini).



Gambar 2. Tekanan pompa yang rendah & daerah perbatasan (*border zone area*) yang mengalami iskemia. (Caplan LR, 2009)

Beberapa neuron lebih beresiko mengalami iskemia dibandingkan neuron lain. Diantara neuron-neuron tersebut adalah sel piramidal dari hippocampus dan sel purkinje korteks serebelum, selain itu substantia abu abu serebri juga mempunyai resiko yang tinggi terhadap terjadinya iskemia. Kandungan glutamat yang banyak pada neuron ini menyebabkan sangat rentan terhadap terjadinya iskemia global. Iskemia global menyebabkan kerusakan yang luas di daerah yang mendapat aliran darah dari pembuluh arteri serebrum mayor dan arteri sereberalis yang dikenal sebagai daerah perbatasan. Daerah yang paling sering terkena adalah segitiga parieto-temporo-occipital pada percabangan arteri serebri anterior, media dan posterior. Infark didaerah tersebut akan mengakibatkan paralisa dan kehilangan sensasi terutama di daerah lengan. Daerah muka tidak

terkena dan tidak ada gangguan bicara. Infark di daerah perbatasan terjadi sekitar 10% dari seluruh stroke iskemik dan 40% diantaranya terjadi pada penderita dengan stenosis atau oklusi arteri karotis.

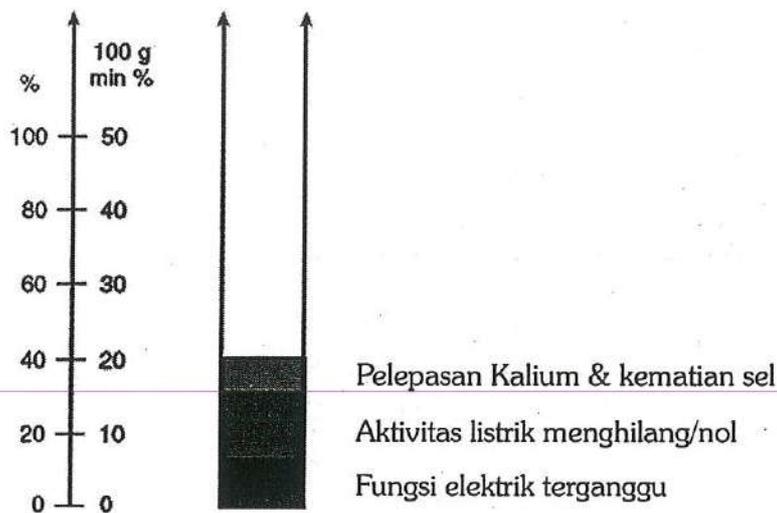
Penyebab stroke iskemik yang lain antara lain diseksi karotis (Bader & Littlejohns, 2004), selain itu dapat pula disebabkan adanya antibodi terhadap *antiphospholipid*, arteritis, infeksi, penggunaan obat-obatan, seperti kokain (Hickey, 2003).

PEREDARAN DARAH OTAK

Berat otak hanya sekitar 2% BB, tetapi menggunakan sekitar 20% dari seluruh volume darah yang beredar dalam tubuh (*cardiac output*) (Jafar JJ, Crowell RM, 1987). Sebagai sumber energi utama otak hanyalah glukosa. Pada keadaan di mana terjadi penurunan aliran darah, maka disini juga akan terjadi penurunan pasokan oksigen dan glukosa, sehingga akan terjadi proses glikolisis anaerob, di mana proses glikolisis ini akan mengakibatkan terjadinya penurunan produksi ATP dan yang akan menyebabkan terjadinya kegagalan transmisi ion yang akhirnya akan menyebabkan kerusakan sel.

Perlu diingat batasan aliran darah otak untuk terjadinya iskemia di otak. Dalam keadaan normal aliran darah otak berkisar 50–60 ml/100 g/menit. Banyaknya aliran disini bervariasi bergantung kepada aktivitas yang terjadi di

Aliran darah otak

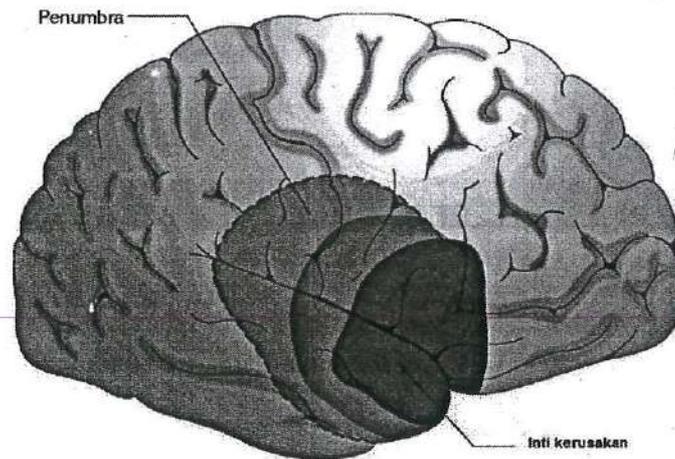


Gambar 3. Nilai Ambang Batas iskemik otak.

masing-masing daerah di otak. Pada penurunan aliran darah maka akan terjadi penurunan aktivitas otak dan pada aliran darah otak antara 20 ml/100 g/menit akan terjadi hilangnya aktivitas listrik di otak, dan pada keadaan ini aktivitas EEG sudah terganggu, sedangkan apabila aliran darah otak sama dengan atau kurang dari 10 ml/100 g/menit membran sel dan fungsinya sangat terganggu dan apabila masih terjadi penurunan aliran darah di bawah 5 ml/100 g/menit, maka akan terjadi kematian sel saraf (Hakim AM, 1998; Astrup J., *et al*, Stroke 1981; Heros R., 1994). Mekanisme otoregulasi pada daerah iskemia akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi pada daerah ini dan mengaktifkan jaringan kolateral yang ada.

DAERAH PUSAT ISKEMIK

Merupakan pusat daerah yang mengalami kerusakan. Pada daerah ini aliran darah sudah sangat menurun, serta tidak mencukupi untuk mempertahankan metabolisme dasar sel, bahkan kadang aliran darah sampai nol. Apabila dalam batas waktu tertentu tidak terjadi aliran kembali, maka kerusakan yang terjadi disini akan bersifat menetap dan bila dilakukan pemeriksaan aktivitas listrik, maka pada daerah ini tidak didapatkan aktivitas listrik sama sekali. Pada tingkat seluler, kerusakan yang irreversibel ini disebabkan berkurangnya energi yang dihasilkan dan kegagalan sel untuk mempertahankan gradien fisiologis dari elektrolit dan homeostatis air (Moustafa and Baron, 2007), serta terjadi penurunan kemampuan untuk mengeliminasi sisa metabolit yang bersifat toksik seperti NO dan ROS. Berkurang energy ini akan mengakibatkan banjirnya Na^+ , air dan Ca^{++} dengan akibat terjadinya depolarisasi anoksik dan kematian sel.



Gambar 3. Daerah inti dan penumbra.

DAERAH PENUMBRA

Daerah penumbra berada di sekitar daerah inti yang mengalami iskemia, biasanya aliran darah otak di daerah ini hanya berkisar 10–20 ml/100 g/menit atau sekitar 25–50% dari normal. Pada area ini aktivitas listrik akan mendatar, dan juga pada daerah ini kemampuan untuk melakukan otonoregulasi menjadi hilang, sehingga pada setiap perubahan tekanan darah sistemik akan diikuti perubahan tekanan darah yang sama pada daerah ini. Sel-sel neuron di daerah penumbra ini berada diantara hidup dan mati, sehingga dengan adanya aliran darah kembali baik karena perbaikan daerah yang tersumbat atau dikarenakan adanya aliran melalui jaringan kolateral pembuluh darah, maka sel-sel ini akan hidup kembali (Garcia JH, Anderson ML, 1989). Mengingat masih adanya harapan perbaikan, apabila mendapatkan aliran kembali, maka sebagai target pengobatan adalah daerah ini. Diharapkan dengan pengobatan yang cepat dan tepat daerah penumbra ini bisa diselamatkan dengan terjadinya reperfusi aliran darah kembali ke area ini. Makin cepat pengobatan diberikan maka hasilnya akan makin baik. Beberapa ahli menganggap periode jendela ini merupakan masa yang sangat berharga untuk menyelamatkan sel-sel otak yang masih hidup. Mengingat aktivitas setiap bagian otak yang berbeda, juga setiap daerah mendapatkan aliran yang berbeda, maka tentunya area-area di otak ini mempunyai kepekaan yang berbeda terhadap terjadinya iskemia (Collins RC, *et al*, 1989).

Walaupun terjadi penurunan aliran darah otak sampai sekitar 10–20 ml/100 g/menit atau sekitar 25–50% dari keadaan normal, akan tetapi metabolisme masih terjadi, walaupun tidak maksimal. Hal ini menyebabkan fungsi dan integritas sel masih dapat dipertahankan, akan tetapi aktivitas sel sudah menurun sekali. Aktivitas di daerah ini terutama dipergunakan untuk mempertahankan diri, sehingga aktivitas listrik di daerah ini amat menurun, bahkan dapat sampai berhenti sama sekali.

Daerah penumbra ini berhubungan erat dengan timbulnya depolarisasi gelombang spontan (*spontaneous waves of depolarization/SWD*). Depolarisasi gelombang spontan ini dapat berasal dari focus yang multiple, beberapa berasal dari inti iskemia dan yang lain berasal dari zona *peri infark*. Peningkatan yang terus menerus dari neurotransmitter glutamat dan ion kalium ekstrasel sangat berhubungan dengan terjadinya depolarisasi gelombang spontan. Antagonis reseptor glutamat yang menghambat masuknya kalsium dan mencegah penumpukan kalsium intraselluler dapat menekan SWD. Pada akhirnya hipoksia atau depolarisasi yang cepat akan terjadi sebelum kematian sel.

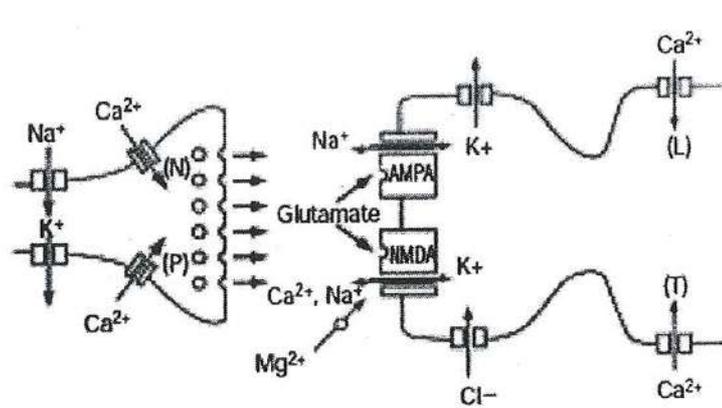
Aliran darah di suatu area di otak bergantung kepada aktivitas neuron setempat. Pada area dengan aktivitas tinggi, maka daerah ini akan mendapatkan aliran darah yang lebih tinggi daripada daerah lain (Friedland RP, Iadecola C, 1991). Di sini juga tampak adanya perubahan aliran darah pada saat adanya

perubahan tekanan darah sistemik dan ini yang disebut sebagai kemampuan otak untuk melakukan autoregulasi tekanan darahnya. Kemampuan autoregulasi ini relatif konstan pada tekanan darah arterial rata-rata (*Mean Arterial Blood Pressure*) di antara 50–150 mmHg. (Jafar JJ, Crowell RM, 1987). Pada saat tekanan darah naik secara perlahan, maka batas atas dan bawah autoregulasi ini juga akan bergeser, sehingga menjadi lebih tinggi dan dapat mentoleransi kenaikan tekanan darah, akan tetapi hal ini menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap adanya hipotensi (Symon L, 1987).

Pemberian terapi oksigen pada penderita stroke iskemik akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi pada daerah yang mengalami iskemik di mana hal ini berbeda pada orang normal yang akan terjadi vasokonstriksi bila diberi oksigen, sehingga dengan pemberian terapi oksigen pada penderita stroke akut akan terjadi peningkatan aliran darah relatif ke otak begitu juga pada daerah yang mengalami gangguan perfusi (RR Moustafa, JC Baron, 2008).

MEKANISME KERUSAKAN JARINGAN NEURON (MECHANISMS OF NEURONAL INJURY)

Otak merupakan organ yang mempunyai metabolisme tinggi, walaupun otak merupakan organ yang kecil akan tetapi otak menggunakan hampir seperempat pasokan energi tubuh. Sebagai sumber energi utama dan inti untuk otak adalah glukosa, hal ini tidaklah seperti organ lain yang dapat menggunakan sumber energi yang lain sebagai bahan untuk pembentukan energinya. Dalam keadaan normal glukosa dioksidasi menjadi karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O). Hasil metabolisme glukosa akan mengubah *adenosine diphosphat* (ADP) menjadi *adenosine triphosphat* (ATP). Ketersediaan ATP yang terus menerus secara berkesinambungan ini diperlukan untuk mempertahankan keutuhan (*integritas*) sel dan mempertahankan ion Ca⁺⁺ dan Na⁺ tetap berada di luar sel, sedangkan ion K⁺ tetap berada di dalam sel. Dengan tersedianya oksigen maka akan terjadi glikolisis aerobik yang akan menghasilkan ATP lebih banyak daripada glikolisis anaerobik. Pada keadaan tanpa oksigen, maka glikolisis yang terjadi adalah glikolisis anaerobik dan akan menghasilkan ATP yang lebih sedikit dan laktat, bila hal ini berlangsung lama, maka asam laktat yang terbentuk akan tersebar baik di dalam maupun di luar sel, sehingga akan menyebabkan terjadinya asidosis (Siesjö BK *et al*, 1998). Kebutuhan oksigen berkisar 500 ml/menit dan kebutuhan glukosa berkisar 75–100 mg/menit atau total sekitar 125 gram/hari (Toole JF, 1990).



Keterangan: AMPA=amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoazole propionic acid, FFA = free fatty acid, LPL = Lipoprotein lipase, NMDA= N-methyl-D-aspartate, PAF=paroxysmal atrial fibrillation, XDH = xanthine dehydrogenase, XO=xanthine oxidase. (Siesjo BK *et al*, 1998)

Gambar 4. Kanal ion pada pre dan post sinaps

Dalam keadaan normal aliran darah otak berkisar 50-60 mL/100 g/menit (Frackowiak R, Lenzi G, Jones T, *et al*: 1980) dan apabila terjadi penurunan aliran darah dibawah 10 ml/100 g/menit, membran dan fungsi sel akan sangat terganggu dan pada aliran darah kurang dari 5 ml/100 g/minute sel neuron hanya dapat bertahan beberapa saat saja, di mana pada saat ini mulai terjadi kerusakan neuron yang disebabkan karena reaksi berlebih dari neurotransmitter yang ada, terutama neurotransmitter glutamat dan aspartat. Proses ini dipicu oleh berkurangnya energi sel yang tersedia dan seharusnya ada pada saat tidak mengalami infark. Pada keadaan normal perbandingan kadar kalsium antara ekstrasel dan intrasel adalah sebesar 10 kali. Pada keadaan normal glutamat berada di dalam terminal sinaps dan apabila glutamate berada di ekstraselular akan dimasukkan melalui proses aktif yang bergantung tersedianya energi. Pada keadaan iskemia hal ini tidak terjadi, sehingga glutamat akan berada di ruang ekstraselular, di mana glutamat ini akan menyebabkan pembukaan reseptor kanal kalsium tipe *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *alpha-amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxanole propionate* (AMPA). Depolarisasi membran yang terus menerus (*persisten*) akan menyebabkan masuknya ion kalsium, natrium dan klorida ke dalam sel, serta keluarnya ion kalium dari sel (Siesjo BK, 1989; Del Zoppo GJ, *et al.*, 1991; Rothman SM, Olney JW, 1987; Becker KJ, 1998; Hademenos GJ, Massoud TF, 1997; DeGraba TJ., 1998). Dengan banjirnya kalsium intraselular akan terjadi aktivasi enzim protease, lipase dan endonuklease

yang akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan mediator yang lain yang akan mengakibatkan kematian sel (Rothman S *et al*, 1987; Becker KJ, 1998; Hademenos GJ, Massoud TF, 1997). Dengan masuknya Na⁺ yang diikuti dengan masuknya ion klorida dan air akan menyebabkan terjadinya pembengkakan sel dan edema. Begitu pula dengan berkurangnya oksigen akan menyebabkan terbentuknya radikal bebas oksigen di mana radikal bebas ini akan menyebabkan peroksidasi dari asam lemak (*fatty acid*) di dalam organella sel dan membran plasma yang menyebabkan disfungsi sel yang berat. (Kontos H.A, 2001; Garcia JH, Anderson ML, 1989). Akibat kerusakan jaringan pada daerah iskemia ini akan menyebabkan dilepaskannya mediator inflamasi, sehingga proses inflamasi akan berlanjut. Leukosit akan segera berada di area ini dalam waktu 30 menit setelah proses iskemia dan reperfusi terjadi. Pada daerah penyumbatan leukosit ini juga akan mengaktifasi bahan-bahan mediator vasoaktif, seperti radikal bebas, asam nitrat, sitokin, di mana bahan mediator ini akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi, vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas, peningkatan agregasi platelet, peningkatan kemampuan perlekatan leukosit ke dinding endotel (*leucocyte adherence to the endothelial wall*) dan immunoregulasi. Sel endotel merupakan salah satu dari sel yang memberikan reaksi terhadap adanya hipoksia. Respon yang terjadi menimbulkan efek fisiologis dan farmakologis. Pada saat terjadi hypoxia, maka sel endotel akan mengalami pembengkakan dan membentuk "*microvilli*" pada permukaan lumen, hal ini mengakibatkan penurunan fungsi lumen/lumen menjadi lebih sempit.

TERJADINYA PLAK ATEROSKLEROTIK

Penyumbatan pembuluh darah sering dimulai dengan terbentuknya plak aterosklerotik pada pembuluh darah arteri yang besar baik pada intrakranial maupun ekstrakranial. Plak ini terbentuk dari lemak, jaringan otot, jaringan ikat, jaringan kolagen, makrophage dan sel-sel inflamasi. Plak ini akan membesar dengan cepat apabila terjadi perdarahan/perluasan pada dindingnya. Pecahnya dinding suatu plak ini akan mempercepat terjadinya proses atherosclerosis, sehingga akan membuat lumen pembuluh darah mengecil dengan cepat dan apabila masih belum terjadi penyumbatan maka akan terjadi tahanan yang cukup besar di daerah ini dan juga terjadi turbulensi aliran darah di tempat ini. Pada plak yang kasar seringkali juga menjadi tempat melekatnya platelet dan disini akan dilepaskannya beberapa mediator baik oleh platelet maupun oleh endotel dari pembuluh darah yang akan menyebabkan berlangsungnya agregasi platelet, sehingga hal ini mengakibatkan makin mengecilnya lumen pembuluh darah. Proses terjadinya penyumbatan pembuluh darah ini dipengaruhi keseimbangan antara adanya *thromboxane A2*, *prostacyclin* dan faktor-faktor lainnya. Dengan terjadinya perlekatan platelet dan fibrin pada plak, maka akan terbentuk "*white*

clot”, sedangkan “*red thrombus*” yang terdiri dari eritrosit dan fibrin terbentuk karena perlukaan pada dinding arteri, sehingga terjadi aktivasi *tissue factor* yang merupakan stimulator sistem koagulasi yang berakibat teraktivasinya kaskade koagulasi.

Proses vasokonstriksi pada area ini dipicu oleh terbentuknya thromboxane A₂ yang merupakan vasokonstriktor kuat dan menginduksi terjadinya agregasi lebih lanjut di tempat tersebut. Keberadaan *thromboxane* sebagai vasokonstriktor ini diimbangi dengan dilepaskannya prostasisklin oleh endotel pembuluh darah yang berperanan sebagai vasodilator dan inhibitor terhadap terjadinya agregasi platelet.

Terbentuknya *thromboxane A₂* dimulai dengan teraktivasinya platelet yang akan menyebabkan pelepasan ADP dan asam arakidonat, di mana asam arakidonat ini akan diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi prostaglandin endoperoksidase yang selanjutnya oleh *thromboxane synthetase* menjadi *thromboxane A₂*.

Penyumbatan mekanis terjadi sebagai akibat penumpukan oleh eritrosit, leukosit dan trombosit. Pada level biokimia, bahan-bahan vasoaktif, seperti *endothelin peptides*, *eicosanoids*, dan relaksan otot polos memodulasi tonus vaskuler dari sirkulasi mikro (*microcirculation*). Aktivasi perlekatan endotel merangsang terjadinya perlekatan leukosit ke dinding sel, di mana hal ini merupakan proses awal terjadinya proses inflamasi. Secara biokimiawi sel endotel menjadi target efek dari zat vasoaktif seperti peptida endotelin, eikosanoid dan pelemas otot polos (mungkin asam nitrat), yang berakibat merangsang tonus vaskular mikrosirkulasi. Aktivasi molekul adesi endotelial ini merangsang terjadinya perlekatan leukosit ke dinding endotel, yang merupakan kunci dari proses awal peradangan.

EDEMA OTAK

Terjadinya edema otak dan perubahan tekanan terhadap otak dan ruang intrakranial juga mempengaruhi kemampuan sel otak untuk bertahan dan hal ini tentunya juga berpengaruh terhadap perbaikan penderita setelah terjadinya penyumbatan. Ada 2 macam tipe edema otak yang terjadi disini, yaitu edema sitotoksik dan edema vasogenik.

Edema sitotoksik merupakan edema yang terjadi karena tidak tersedianya energi sehingga terjadi kegagalan pompa ion dan terjadi penumpukan air di dalam sel, sehingga dapat dikatakan bahwa edema sitotoksik ini menggambarkan adanya kerusakan sel otak sehingga dapat memberikan gambaran *outcome* yang terjadi pada penderita.

Edema vasogenik adalah edema yang terjadi karena pengaruh tekanan hidrostatik terutama pada peningkatan tekanan darah dan aliran darah dan

tekanan osmotik darah sehingga terjadi penumpukan cairan pada ruang ekstraseluler. Mengingat edema vasogenik ini tidak berpengaruh terhadap terjadinya kerusakan neuron, sehingga tidak terlalu memiliki pengaruh terhadap prognosa penderita, akan tetapi pada edema yang luas akan menyebabkan peningkatan tekanan setempat dan mengakibatkan penurunan tekanan perfusi, di mana hal ini dapat menyebabkan kematian daerah penumbra dan bila hal ini berlanjut, maka kerusakan akan makin meluas. Edema vasogenik ini pada umumnya terjadi lebih banyak di substansi putih dari serebrum dan serebelum. Edema jenis ini biasanya timbul dalam 2–3 hari pertama setelah stroke akut yang disebabkan karena pembengkakan jaringan otak. Edema yang timbul biasanya sedang, kecuali bila yang terkena arteri serebri media.

Pada keadaan edema yang berlanjut, baik itu edema sitotoksik maupun vasogenik akan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Untuk terjadinya aliran darah balik harus didapatkan perbedaan tekanan antara tekanan pembuluh vena dan tekanan intrakranial, begitu pula untuk terjadinya aliran darah ke jaringan harus didapatkan perbedaan tekanan darah arteri dengan vena. Peningkatan tekanan intrakranial ini akan menyebabkan peningkatan tekanan terhadap sinus venosus dan vena dan bila ini berlanjut akan menyebabkan terjadinya herniasi.

PROSES KERADANGAN

Peran leukosit dan mediator inflamasi sebagai penyebab dalam proses terjadinya kerusakan daerah iskemia pada otak dan organ lain telah menjadi bahan penelitian. Proses peradangan yang terjadi pada proses kematian sel melalui beberapa mekanisme, di antaranya melalui apoptosis (Price *et al.*, 2003). Begitu proses iskemia terjadi gen *proinflammatory* bertambah banyak dan molekul adhesi yang berada pada endotel vaskuler akan teraktivasi yang selanjutnya akan diikuti dengan terjadinya migrasi neutrofil ke parenkim otak beberapa jam setelah terjadinya reperfusi (Emerich *et al.*, 2002) yang selanjutnya diikuti dengan makrofag dan monosit dalam beberapa hari. Sebagian besar makrofag yang berada daerah infark ini berasal dari mikroglia yang teraktivasi sebelum makrofag yang berasal dari darah masuk.

Lekosit akan berada di sekitar area iskemia dalam waktu sekitar 30 menit setelah terjadinya iskemia serebri dan reperfusi. Dengan adanya leukosit bersama dengan fibrin dan platelet akan menyebabkan terjadinya penyumbatan terhadap pembuluh darah. Juga diduga pada proses ini menghasilkan radikal bebas (Sharp FR *et al.*, 1998). Terdapat bukti bahwa aktivasi dan rekrutmen sel radang ini mempunyai yang menguntungkan, juga mempunyai efek proteksi, termasuk merangsang terjadinya plastisitas dan memodulasi faktor neurotropik yang ada (Lalancette-Hebert *et al.*, 2007). CD11b/18 yang merupakan molekul adhesi

integrin (*integrin adhesion molecule*) yang berada di permukaan lekosit yang teraktivasi tampaknya memberikan perburukan terhadap *outcome* penderita, hal ini disebabkan pada pemberian antibodi terhadap molekul ini menyebabkan pengurangan terhadap kerusakan iskemia yang terjadi. Dengan menempelnya molekul CD18 pada reseptornya (ICAM-1), sehingga teraktivasi dan bekerja pada permukaan sel endotel, Selain itu ICAM-1 ini juga dapat diinduksi oleh interferon- α , Interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), sehingga pada proses ini akan terjadi proses inflamasi yang akan berakibat makin mengecilkan pembuluh darah.

KEMATIAN NEURON (*NEURONAL DEATH*)

Dua proses yg dikenal sebagai penyebab kematian neuron adalah nekrosis koagulasi dan apoptosis. Nekrosis koagulasi adalah proses kematian sel secara individual diantara sel sel yg masih hidup tanpa menyebabkan respon peradangan. Kematian sel jenis ini disebabkan oleh efek fisik, kimia atau kerusakan osmotik di membran plasma. Berbeda sekali dengan nekrosis pengejuan, yg terjadi setelah sel mati yg mengakibatkan terjadinya ruang kosong yang terisi oleh sisa sisa respon inflamasi atau pus. Pada nekrosis koagulasi, pada awalnya sel akan membengkak kemudian mengkerut dan menjadi piknotik (istilah yg dipakai untuk menggambarkan kromatin inti yang mengalami kondensasi). Proses ini berjalan selama 6 sampai 12 jam. Kromatolisis ekstensif yang terjadi selama 24 jam terus menerus akan mengakibatkan terjadinya pan-nekrosis. Astrosit bengkak dan rusak, serta serabut myelin mengalami degenerasi. Astrosit memberikan gambaran sitoplasma eosinophilik dan inti yg mengkerut. Gambaran ini terjadi antara 8 sampai 12 jam setelah oklusi arteri. Morfologi sel yg mati akibat nekrosis koagulasi berbeda dengan morfologi sel mati akibat apoptosis.

Sedangkan apoptosis merupakan kematian sel yg sudah terprogram, karena neuron memang di rencanakan untuk mati akibat kondisi tertentu seperti iskemia. Selama apoptosis yang terlebih dahulu akan mengalami kerusakan adalah neuron, sedangkan integritas plasma dan membrane mitokondrial akan tetap baik sampai pada akhir proses. Iskemia mengaktivasi protein laten di dalam inti yg memang disiapkan untuk *bunuh diri*, yg mulai melakukan proses otolitik dan akhirnya sel tersebut mati. Otolitik proses ini dimulai dengan terjadinya kerusakan DNA Mekanisme apoptosis mulai terjadi dalam waktu 1 jam setelah iskemia sedangkan nekrosis koagulasi terjadi sebelum 6 jam setelah oklusi arteri.

Pada keadaan iskemia global aktivasi mikroglia terjadi 24 jam kemudian dan invasi mikroglia dan makrofag pada regio CA1 terlihat setelah 72 jam kejadian (Sharp FR et.al, 1998). Apabila proses ini terus berlanjut, maka kerusakan akan makin meluas dan memberikan prognosa yang lebih jelek kepada penderita.

KEPUSTAKAAN

1. Astrup J, Seisjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981; 12: 723–725.
2. Bader, M. K., & Littlejohns, L. R. (Eds.). (2004). *AANN core curriculum for neuroscience nursing* (4th ed.). St. Louis: Elsevier.
3. Becker KJ.: Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11: 45–49.
4. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11: 45–49.
5. Caplan LR: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach* 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia; 2009: 22–63.
6. Collins RC, Dobkin BH, Choi DW: Selective vulnerability of the brain: New insights into the pathophysiology of stroke. *Ann Intern Med* 1989; 110: 992–1000.
7. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke, utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology*. 1998;(Suppl 3): S62–S68.
8. Del Zoppo GJ, Schmidt-Schonbein GW, Mori E. et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Stroke*. 1991; 22: 1276–1283.
9. Emerich DF, Dean III RL, Bartus RT (2002). The role of leukocytes following cerebral ischemia: pathogenic variable or bystander reaction to emerging infarct? *Exp Neurol* 173: 168–181.
10. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS (2003). Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2: 43–53.
11. Frackowiak R, Lenzi G, Jones T, et al: Quantitative measurements of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 15O and positron emission tomography: Therapy, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980;4: 722–736.
12. Friedland RP, Iadecola C: Roy and Sherrington (1890): A centennial reexamination of “On the regulation of the blood-supply of the brain. *Neurology* 1991; 41: 10–14.
13. Garcia JH, Anderson ML: Pathophysiology of cerebral ischemia. *Crit Rev Neurobiol* 1989; 4: 303–324.
14. Garcia JH, Anderson ML: Pathophysiology of cerebral ischemia. *Crit Rev Neurobiol* 1989; 4: 303–324.
15. Hademenos GJ, Massoud TF: Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2067–77.
16. Hademenos GJ, Massoud TF: Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke*. 1997; 28: 2067–77.
17. Hakim AM. Ischemic penumbra, the therapeutic window. *Neurology*. 1998; 51 (Suppl 3): S44–S46.
18. Heros R. Stroke: early pathophysiology and treatment. *Stroke*. 1994; 25: 1877–1881.
19. Hickey, J. V. (2003). *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
20. Jafar JJ, Crowell RM: Focal ischemic thresholds. In Wood JH (ed): *Cerebral Blood Flow*. New York: McGraw-Hill, 1987, pp 449–457.

21. Kontos HA: Oxygen radicals in cerebral ischemia: The 2001 Willis Lecture. *Stroke* 2001; 32: 2712-2716.
22. Lalancette-Hebert M, Gowing G, Simard A, Weng YC, Kriz J (2007). Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain. *J Neurosci* 27: 2596-2605.
23. Mohr J: Neurological complications of cardiac valvular disease and cardiac surgery including systemic hypotension. In Vinken P, Bruyn G(eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 38. Amsterdam: North Holland, 1979, pp 143-171.
24. Moustafa RR, Baron JC (2007). Perfusion thresholds in cerebral ischemia. In: Donnan GA, Baron JC, Davis SM, Sharp FR (eds). *The Ischemic Penumbra*. Informa Healthcare: New York. pp 21-35.
25. Price CJ, Warburton EA, Menon DK (2003). Human cellular inflammation in the pathology of acute cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1476-1484.
26. Rothman SM, Olney JW: Excitotoxicity and the NMDA receptors. *Trends Neurosci.* 1987; 10:299-302.
27. Rothman SM, Olney JW Excitotoxicity and the NMDA receptors. *Trends Neurosci.* 1987; 10:299-302.
28. RR Moustafa and JC Baron: Review Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: S44-S54.
29. Schor K, Braun M. Platelets as a source of vasoactive mediators. *Stroke.* 199; 21: IV32-IV35.
30. Sharp FR, Swanson RA, Honkaniemi J et al: *Neurochemistry and Molecular Biology*. In Barnett H.JM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM: *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management* 3rd ed. Churchill Livingstone, New York; 1998: 51-83.
31. Siesjö BK Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1989; 1: 165-211.
32. Siesjö BK, Kristian T, Katsura K-I: Overview of bioenergetic failure and metabolic cascades in brain ischemia. In *cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (Eds. Ginsberg M, Bogousslavsky J), p. 3-13. Malden, Mass.: Blackwell Science, 1998.
33. Symon L: Pathological regulation in cerebral ischemia. In Wood JH (ed): *Cerebral Blood Flow*. New York: McGraw-Hill, 1987, pp 413-424.
34. Toole JF: *Cerebrovascular Disorders*, 4th ed. New York: Raven Press, 1990
35. Warlow, C., Dennis, M., van Gijn, J., Hankey, G. J., Sandercock, P., Bamford, J., et al. (2001). *Stroke: A practical guide to management* (2nd ed.). London: Blackwell Science.

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Airlangga University Press

Kampus C UNAIR - Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aupstby@rad.net.id

ISBN 978-979-1330-82-4



9 789791 330824 >