

**HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* DENGAN VOLUME
INFARK CT SCAN KEPALA PADA PENDERITA STROK
ISKEMIK AKUT**

***RELATIONSHIP BEETWEN NITRIC OXIDE CONTENT AND
INFARCTION VOLUME OF HEAD CT SCAN ON ACUTE
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***



Oleh :

DIAN KUSUMASTUTI A.P

P 1507207066

Pembimbing :

dr. Abdul Muis, SpS(K)

dr. Yudy Goysal, SpS(K)

dr. Cahyono Kaelan SpS,SpPA(K), PhD

dr. Mansyur Arif, PhD .SpPK (K) .

Dr.dr. Burhanuddin Bahar, Msc

Sebagai Salah Satu Persyaratan Penyelesaian
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE) PASCA SARJANA KEDOKTERAN I.P.SARAF
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2011

**HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* DENGAN VOLUME
INFARK CT SCAN KEPALA PADA PENDERITA STROK
ISKEMIK AKUT**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Biomedik**

**Disusun dan Diajukan Oleh
DIAN KUSUMASTUTI**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
TERPADU BIDANG ILMU PENYAKIT SARAF**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Ida Sang Hyang Widi Wasa / Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segala rahmat - Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Hubungan kadar Nitric Oxide dengan Volume infark CT Scan kepala pada penderita Strok Iskemik Akut”**, sebagai tugas akhir dan syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis bidang Ilmu Neurologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dengan selesainya penelitian dan penulisan tesis ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah mendukung pelaksanaan penelitian ini, pertama-tama saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada : *.dr.H.Abdul Muis , Sp.S(K); dr.Yudy Goysal, Sp.S (K); dr.Cahyono Kaelan, Ph.D, SpPA, Sp.S; dr,Mansyur Arief , PhD, Sp.PK(K); dan dr.Burhanuddin Bahar,MS* selaku pembimbing tesis saya, yang senantiasa penuh kesabaran dalam mengarahkan, memberikan masukan dan kritikan sehingga penulisan tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Terima kasih yang sebesar-besarnya saya ucapkan kepada dr.Susi Aulina, SpS (K) dan dr. Muhammad Akbar, Ph.D, SpS selaku Ketua Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan dokter Spesialis Neurologi. Terima kasih yang besar-besarnya juga saya ucapkan kepada dr. H. Abdul Muis ,SpS (K) sebagai Ketua Program Studi.

Ucapan terima kasih dan hormat yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada guru – guru saya: *alm.Prof.dr., Daniel Abadi Sp.S; Alm.Prof.dr.Arifin Limoa,Sp.S(K), Prof.Dr.dr.Amiruddin Aliah, Sp.S (K), MM*, yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu, mendidik serta berbagi pengalaman kepada saya selama pendidikan sampai pada penyelesaian penelitian dan penulisan tesis ini. Sungguh saya tidak mampu membalasnya.

Pada kesempatan ini juga saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
2. Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Para Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Makassar, yang telah memberi

kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian Ilmu Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,

3. Seluruh rekan sejawat residen peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I bagian Ilmu Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, radiografer dan karyawan Bagian Ilmu Neurologi atas segala bantuan dan kerjasamanya yang baik selama saya mengikuti pendidikan dan penulisan tesis ini,
4. Secara khusus kepada Sdr. dr.Veinels C.Lomboan , dr.Sitti Wahidah R. Aliah yang telah memberikan dorongan, fasilitas, spirit pengertian serta pergaulan secara kekeluargaan dan persahabatan yang erat selama saya mengikuti pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
5. Tidak lupa penulis sampaikan rasa hormat dan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh staf administrasi FK Unhas yaitu sdr. Isdar, I Masse,SE dan sdr Syukur atas segala bantuannya sejak tesis ini mulai disusun sampai selesai dipresentasikan dalam ujian magister.

Penulis sampaikan bakti dan doa serta terima kasih yang tak terhingga kepada yang tercinta ayahanda **Made Mudita** dan ibunda **Ni Wayan Suryasih** yang telah merawat, mendidik dan membimbing dengan penuh kesabaran, perhatian dan kasih sayang serta ayahanda mertua **Dr Dewa Putu Sudana, MPH** dan ibunda **Desak Ketut Rodjiati** yang ikut memberikan semangat dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan tesis ini.

Dari lubuk hati yang paling dalam, saya ucapkan terima kasih yang tulus untuk kakakku **Dr Putu Patriawan,Sp.Rad** beserta istri dan **Made Widiana** beserta istri serta kakak iparku **Drg Desak Gde Mahastiti,Mkes** dan adik iparku **Desak Gde Mahasriyatni,SE** yang senantiasa memberikan dorongan, pengertian, pengorbanan serta dukungan yang tak ternilai selama penulis mengikuti pendidikan sampai penyelesaian tesis ini.

Untuk suamiku tercinta **dr Dewa Gde Mahiswara** , ketiga mutiara kecilku tersayang **Dewa Gde Agung Aditya Mahadarmika, Desak Gde Agung Anjani Pradnyaswari dan Dewa Gde Agung Bhaswara Mahindrata** yang telah memberikan dorongan, pengertian, kesabaran,

dan pengorbanan selama penulis mengikuti pendidikan sampai penyelesaian tesis ini.

Saya ucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang tak sempat disebut satu per satu atas segala bantuan yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tesis ini, diiringi maaf bila terdapat kesalahan dan kehilafan selama ini

Saya menyadari bahwa tulisan ini masih sangat jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran yang membangun dengan senang hati saya terima demi perbaikan dimasa yang akan datang.

Pada akhirnya saya mohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan yang telah saya perbuat baik disengaja maupun tidak disengaja kepada semua pihak, selama saya mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Neurologi.

Semoga Tuhan senantiasa melimpahkan rahmat, karunia dan kasihnya kepada kita selamanya, amin.

Makassar, 8 Juni 2011

Dian Kusumastuti A.P

ABSTRAK

DIAN KUSUMASTUTI. Hubungan Kadar Nitric Oxide dengan Volume Infark CT Scan Kepala Pada Penderita Strok Iskemik Akut. (Dibimbing oleh Abdul Muis dan Yudy Goysal).

Penelitian ini bertujuan mencari hubungan antara kadar nitric oxide dengan volume infark pada pemeriksaan CT Scan kepala pada penderita strok iskemik fase akut (< 72 jam onset).

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik dengan metode *cross sectional* . Sebanyak 42 sampel penderita strok iskemik yang masuk kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan *nitric oxide* dimana 5 ml darah vena diambil pada fase akut strok iskemik (< 72 jam) dengan mengambil dari sisa serum kemudian disentrifus untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan di laboratorium klinik Prodia Makassar, penderita ini juga dilakukan pemeriksaan CT scan kepala , diukur volume lesi dengan menggunakan rumus *Broderick* di Bagian Radiologi RS Wahidin Sudirohusodo mulai periode oktober 2010 hingga januari 2011.

Hasil penelitian menunjukkan kadar *Nitric oxide* plasma rerata penderita strok iskemik akut 100,1786 $\mu\text{mol/mL}$, lebih tinggi daripada kadar *Nitric oxide* rerata kontrol 49,392 $\mu\text{mol/mL}$. Kadar Nitric Oxide pemeriksaan hari pertama (24 jam) berkorelasi positif dibandingkan hari kedua dan ketiga dengan volume infark yang ditimbulkannya pada fase akut (< 72 jam onset), dimana analisis stasistik menemukan koefisien korelasi ($r = 0,695$) dengan $p < 0001$. Jadi semakin tinggi kadar Nitric Oxide semakin besar volume infark yang ditimbulkannya pada fase akut strok iskemik.

Kata kunci : *Nitric Oxide*, volume infark, fase akut strok iskemik.

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
D. Hipotesis Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. STROK ISKEMIK	9
B. NITRIC OXIDE	20

C. CT SCAN KEPALA

31

BAB III. KERANGKA PENELITIAN

34

BAB IV. METODE PENELITIAN

36

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN

43

BAB VI. SIMPULAN dan SARAN

57

DAFTAR PUSTAKA

61

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor	Hal
1. Tabel Karakteristik Subyek Penelitian	41
2. Tabel Deskripsi hasil Penelitian	42
3. Tabel Kadar NO hari pertama x Volume Infark	46
4. Tabel Kadar NO hari kedua x Volume Infark	47
5. Tabel Kadar NO hari ketiga x Volume Infark	47
6. Tabel Perbedaan kadar NO pada penderita strok iskemik (< 72 Jam onset) dan NO kontrol	48
7. Tabel Hubungan kadar NO hari pertama terhadap volume Infark CT Scan	48
8. Tabel Hubungan kadar NO hari kedua terhadap volume infark CT Scan	49
9. Tabel Hubungan kadar NO (<72 jam onset) terhadap Volume infark CT Scan	49

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Hal
1. Cara Pemeriksaan Nitric oxide	63
2. Data Hasil Penelitian	64
3. HISTOGRAM	65
4. Formulir persetujuan peserta penelitian	66
5. Rekomendasi Persetujuan Etik	67
6. Formulir Penelitian	68

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Strok adalah salah satu penyakit pembuluh darah otak dan hingga saat ini masih menjadi masalah utama dalam bidang kesehatan. Menurut *World Health Organization (WHO)* strok adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global, yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian tanpa ditemukannya penyebab lain yang jelas selain gangguan vaskuler. (Warlow et al 2007 dikutip dari Gofir A, Manajemen Stroke, Evidence Based Medicine)

Strok merupakan penyebab kematian utama diberbagai negara .Strok dapat mengenai semua usia tetapi paling sering ditemukan pada usia lanjut dan laki-laki lebih sering dibanding wanita. (Beauchamp N.J and Bryan R N, 1998). Di Amerika Serikat, strok sebagai penyebab kematian ketiga dan penyebab ketidakmampuan pada orang dewasa. Insidens strok baru lebih dari 700.000 orang pertahun, 20% di antaranya meninggal dalam tahun pertama setelah strok. Di perkirakan pada tahun 2050 jumlah ini akan meningkat menjadi satu juta pertahun. (Becker J.U 2010, Hinkle J.L 2007).

Di Indonesia, meskipun belum ada data studi epidemiologi strok secara komprehensif dan akurat, namun terdapat kecenderungan peningkatan kasus strok seiring dengan meningkatnya harapan hidup. Dari hasil survey Kesehatan Rumah Tangga, dilaporkan bahwa proporsi strok di Rumah Sakit antara tahun 1984 sampai tahun 1986 meningkat dari 0.72 per 100 penderita pada tahun 1984, naik menjadi 0,89 per 100 penderita pada tahun 1985 dan meningkat menjadi 0,96 per 100 penderita pada tahun 1986, sedangkan prevalensi strok pada tahun 1986 adalah 35,5 per 100.000 penduduk (Sjahrir 2003, dikutip dari penelitian Biati 2007). Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2007, prevalensi strok di Indonesia 8,3 per 1000 penduduk. (Riskesdas 2007, dikutip dari penelitian Biati 2007)

Secara umum, strok diklasifikasikan atas strok iskemik (85% kasus strok) yang terdiri dari trombosis intrakranial (75%), dan emboli ekstrakranial (25%) serta strok hemoragik (15% kasus strok). (Hinkle J.L, Guanci 2007) Penelitian Misbach (1999) di 28 Rumah Sakit di Indonesia didapatkan bahwa 76-80% pasien strok adalah strok iskemik. (Misbach, 1999) Strok iskemik menduduki urutan kematian utama di antara 10 penyakit terbanyak pada sistem sirkulasi darah, yaitu 27 % (2002), 30% (2003) dan pada tahun 2004 sebesar 23,2% (Depkes RI,2007)

Strok iskemik adalah suatu defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah focal akibat berkurangnya suplai oksigen dan glukosa ke otak dan selanjutnya terjadi

kegagalan proses metabolisme pada daerah yang terlibat. (Hacke, *et al* 2003, Hinkle J.L, Guanci 2007, Lakhan *et al* 2009)

Penurunan aliran darah ke otak memicu kaskade iskemik. Pada tingkat seluler, iskemik neuron menyebabkan depolarisasi ATP (*Adenosine Triphosphate*) dan kegagalan sistem transport ion membran. Hasil influks kalsium (Ca^{2+}) menyebabkan pelepasan beberapa neurotransmitter termasuk sejumlah besar glutamat yang akan menyebabkan aktivasi *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) dan reseptor eksitatoksik pada neuron lain. Neuron ini kemudian mengalami depolarisasi dan akan menyebabkan influks Ca^{2+} yang lebih lanjut, menyebabkan pelepasan glutamat yang lebih besar dan amplifikasi lokal sehingga terjadi iskemia awal, di samping itu mengaktivasi berbagai enzim degradatif, menyebabkan kerusakan membran sel dan struktur neuron esensial lainnya. Radikal bebas, asam arachidonat, dan *Nitric Oxide* (NO) juga dihasilkan dari proses ini dan selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan neuron lebih lanjut. (Becker JU, 2010, PERDOSSI 2009)

Peningkatan produksi radikal bebas pada iskemia serebral, dengan atau tanpa reperfusi, dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme diantaranya : stimulasi glutamat pada reseptor NMDA (Lafon-Cazal M, *et al* 1993), aktivasi *neuronal Nitric Oxide Synthase* (Lipton S.A, Rosenberg PA, 1994), induksi *nitric oxide synthase* (Iadecola C, 1996)

Nitric Oxide (NO) adalah gas inorganik yang berperan sebagai bagian dari kontrol aliran darah otak, trombogenesis, modulasi dari aktivitas saraf. *Nitric Oxide* diproduksi pada sel endotel, neuron, glia dan makrofag dengan bantuan enzim *Nitric Oxide synthase* (NOS). Terdapat tiga isoform NOS yang secara nomenklatur dikenal sebagai *neuronal* atau tipe 1 (nNOS), *inducible* atau tipe 2 (iNOS) dan *endothelial* atau tipe 3 (eNOS). Ketiga isoform ini mencerminkan tempat karakteristik mereka yakni pada jaringan saraf, *imunoactivated macrophages* dan sel endotel. (Mayer B, Andrew PJ 1999, Castillo *et al*, 2000, Chatterjee A 2008)

Nitric Oxide dihasilkan di otak setelah terjadinya iskemia serebral (Malinski *et al*, 1993), walaupun peranannya belum diketahui dengan pasti pada patofisiologi stroke. (Wilmoat M *et al* 2005). Beberapa penelitian eksperimental telah memastikan bahwa NO yang dibentuk melalui aktivasi eNOS bersifat menguntungkan (efek protektif) pada stroke akut oleh karena efek antiplatelet dan meningkatkan dilatasi vaskuler serta dipertahankannya aliran darah otak. (Lascalzo 1995, Huang *et al*, 1996 Castillo *et al*, 2000, Pacher P *et al* 2007) Sebaliknya, NO yang dibentuk oleh isoform nNOS, iNOS dapat bersifat neurotoksik (Huang *et al*, 1994; Zhao *et al*, 2000). Hal ini mungkin terjadi melalui pembentukan peroksinitrit yang dipicu oleh NO (Beckman *et al* 1990) dan radikal bebas toksik yang mengakibatkan kerusakan oleh peroksidasi lipid (Radi *et al* 1991).

Pada iskemia serebral terjadi peningkatan produksi NO yang dibentuk dari nNOS akibat respons terhadap peningkatan kalsium intraseluler dan aktivasi dari bentuk inducible NOS (iNOS) pada makrofag dan sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi dan aksi sitotoksik yang menyebabkan kematian saraf. Penelitian Grandati M et al (1997) dan Iadecola et al (1995) mendapatkan bahwa NO yang berlebihan pada iskemia berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter glutamat sehingga terjadi peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intrasel yang menyebabkan upregulasi kalmodulin dari aktivitas nNOS dan eNOS pada jaringan infark. Aktivitasnya meningkat dalam 1 jam setelah iskemia, menurun secara cepat sampai 25 % dari kontrol selama 4-7 hari dan penurunan aktivitas ini menetap sampai 10 hari setelah iskemia fokal. (Grandati M et al 1997, Iadecola et al 1995). Hal ini terjadi karena degradasi nNOS selama infark (Bidmon HJ et al, 1998) dan penghambatan aktivitas nNOS oleh iNOS pada fase lanjut dari iskemia. (Moro MA et al 2004). Castillo J, Rama R, dan Davalos A pada tahun 1999 melakukan penelitian kadar NO yang diambil dari *Cerebro Spinal Fluid* (CSF) penderita strok iskemik akut dimana liquor diambil pada 24 jam pertama onset, luaran klinis diperiksa dengan *Canadian Stroke Scale* serta volume infark diperiksa setelah hari ke 4 – hari ke-7 dengan CT scan kepala. Castillo et al menemukan mean kadar NO liquor 2,1 $\mu\text{mol/ mL}$ pada penderita strok dan 1,0 $\mu\text{mol/ mL}$ pada kelompok kontrol, studi ini dilakukan pada 102 penderita dengan 24 kontrol. Penelitian ini menemukan tingginya kadar metabolit NO dalam

liquor berbanding lurus dengan kerusakan yang ditimbulkannya pada otak juga berbanding lurus dengan deteriorasi defisit neurologi yang ditimbulkannya. (Stroke 2000 ; 31;852-57) . Kidd et al (1999) juga melakukan percobaan dengan menggunakan tikus *Wistar Kyoto Rat* bahwa obstruksi yang terjadi pada *spontaneous hypertension rat* (*SHRSP*) lebih sering pada *Middle cerebral artery* (MCA) dan gambaran infark yang diperoleh selalu lebih besar daripada normotension rat. Studi terbaru yang dilakukan oleh *Gratton et al* memperlihatkan bahwa kecenderungan pada SHRSP strok adalah akibat karakter genetik yang dominan . Hal ini diakibatkan adanya hubungan dengan tebalnya pembuluh darah yang disebabkan oleh defisit dari nitric oxide (NO) yang dapat menyebabkan dilatasi dari pembuluh darah kolateral sebagai suplai dari area yang iskemik, sehingga dilakukan penelitian mengenai hubungan defisit dari nitric oxide pada besarnya gambaran infark serebral pada hipertensi dengan hasil kemaknaan $p < 0.001$. Di Indonesia, penelitian mengenai analisis kadar *Nitric Oxide* pada penderita strok iskemik masih kurang dilakukan.

Berdasarkan uraian tersebut di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan kadar *Nitric Oxide* penderita strok iskemik dengan volume infark pada CT scan kepala.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan kadar *Nitric Oxide* penderita strok iskemik akut dengan volume infark pada CT scan kepala ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketuinya hubungan kadar NO dengan volume infark pada CT scan kepala pada penderita strok iskemik akut

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar NO penderita strok iskemik pada fase akut atau 72 jam pertama .
- b. Diketuinya volume infark penderita strok iskemik pada fase akut atau 72 jam pertama
- c. Diketuinya hubungan kadar NO dengan volume infark pada penderita strok iskemik fase akut atau 72 jam pertama

D. Hipotesis Penelitian

Semakin tinggi kadar NO semakin besar volume infark pada CT Scan kepala penderita strok iskemik akut.

E. Manfaat Penelitian

1. Bila terbukti adanya hubungan antara kadar NO dengan luasnya infark pada CT Scan kepala pada strok iskemik fase akut maka dapat membantu dalam penatalaksanaan strok iskemik akut dan pengobatan secara dini
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian tentang patobiologi strok.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Strok Iskemik

1. Definisi

Strok adalah suatu sindrom yang ditandai oleh defisit neurologi yang menetap yang berlangsung lebih dari 24 jam, menyebabkan gangguan fokal sistem saraf pusat akibat gangguan sirkulasi serebral. (Aminoff MJ *et al* 2005). Menurut *World Health Organization (WHO)* stroke adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun menyeluruh (global), yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa ditemukannya penyebab lain yang jelas selain gangguan vaskuler. (Warlow *et al* 2007 dikutip dari Gofir A, Manajemen Stroke, Evidence Based Medicine)

Strok iskemik adalah suatu defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah fokal yang menyebabkan berkurangnya suplai oksigen dan glukosa ke otak dan selanjutnya terjadi kegagalan proses metabolisme di daerah yang terlibat. (Hacke, *et al* 2003)

2. Epidemiologi

Kejadian strok meningkat di seluruh dunia, mengenai semua usia namun terutama mengenai populasi usia lanjut (kira-kira 75% kasus pada

usia lebih dari 64 tahun) dan laki-laki lebih sering dari wanita ,
pertambahan usia, kira-kira 10 kali lebih besar pada mereka yang berusia
75-84 tahun dibanding kelompok usia 55-64 tahun. Jumlah penduduk usia
lanjut (>65 tahun) pada tahun 2009 adalah 390 juta dan diperkirakan
pada tahun 2025 meningkat menjadi 800 juta orang (10% dari total
jumlah penduduk dunia). WHO memperkirakan 15 juta orang menderita
strok diseluruh dunia setiap tahun, di mana 5 juta orang meninggal dan 5
juta orang mengalami cacat permanen.(Beauchamp N.J and Bryan R N,
1998)

Strok merupakan penyebab kematian utama diberbagai negara. Di
Amerika Serikat (AS), Strok merupakan penyebab kematian ketiga
setelah penyakit jantung dan kanker serta merupakan penyebab utama
kecacatan; 26 % penderita strok memerlukan bantuan dari orang lain
dalam melakukan aktivitas sehari-hari, 30% memerlukan bantuan untuk
berjalan dan 26 % memerlukan perawatan jangka panjang. Insidens
strok kira-kira 795.000 kasus pertahun (strok baru 700.000 kasus) dan
625.000 kasus diantaranya adalah strok iskemik, 20 % diantaranya
meninggal dalam tahun pertama setelah kejadian strok. Di perkirakan
pada tahun 2050 jumlah ini akan meningkat menjadi 1 juta pertahun.
(Becker J.U 2010)

Di Indonesia, meskipun belum ada data studi epidemiologik strok
secara komprehensif dan akurat, namun terdapat kecendrungan
peningkatan kasus strok seiring meningkatnya harapan hidup. Dari hasil

survey Kesehatan Rumah Tangga, dilaporkan bahwa proporsi stroke di Rumah Sakit antara tahun 1984 sampai tahun 1986 meningkat dari 0.72 per 100 penderita pada tahun 1984, naik menjadi 0,89 per 100 penderita pada tahun 1985 dan meningkat menjadi 0,96 per 100 penderita pada tahun 1986, sedangkan prevalensi stroke pada tahun 1986 adalah 35,5 per 100.000 penduduk (Sjahrir 2003). Budiarmo dkk (2000) melaporkan mortalitas stroke adalah 37,3 per 100.000 penduduk. (Gofir A, 2009)

Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2007, prevalensi stroke di Indonesia 8,3 per 1000 penduduk. (Riskesdas 2007, dikutip dari penelitian Biati 2007).

Penelitian Misbach (1999) di 28 rumah sakit di Indonesia mendapatkan 76-80 % pasien stroke adalah stroke iskemik. (Misbach Y 1999) Di antara 10 penyakit terbanyak pada sistem sirkulasi darah, stroke iskemik atau infark menduduki urutan penyebab kematian utama, yaitu sebesar 27 % (2002), 30 % (2003), dan 23,2 % (2004). (Depkes R.I 2007 dikutip dari penelitian Biati 2007).

3. Etiologi

Penyebab stroke iskemik adalah kardioembolik (15-30%), aterosklerotik (15-40%), lakunar (15-30%) dan kurang dari 5% penyebab yang belum diketahui. (Abdul E, Anthony R. 2007)

4. Faktor risiko

Faktor risiko untuk terjadinya stroke di bagi atas 3 (Goldstein L.B *et al* 2006, Becker J.U 2010)

- a. Faktor risiko yang tidak dapat diubah (*non-modifiable risk faCTOR*), meliputi: umur, bangsa atau etnis, jenis kelamin, berat badan lahir rendah dan riwayat keluarga strok atau TIA
- b. Faktor risiko yang dapat diubah (*modifiable risk faCTOR*), meliputi: penyakit kardiovaskuler, hipertensi (frekuensi tertinggi) baik sistolik, diastolik maupun keduanya, merokok, diabetes melitus, penyakit karotis asimtomatis atrial fibrilasi, penyakit *sickle cell*, dislipidemia, diet, obesitas, fisik inaktif, terapi hormon pasca menopause
- c. Faktor risiko yang buktinya belum kuat dan berpotensi dapat diubah, meliputi: sindrom metabolik, penyalahgunaan alkohol, hiperhomosisteinemia, penyalahgunaan narkotik, hiperkogulabilitas, penggunaan oral kontrasepsi, proses inflamasi, migrain,

5. Patofisiologi dan Patogenesis

Strok iskemik adalah tanda klinis dari gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat dari berkurangnya aliran darah otak sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak.

Dalam kondisi normal aliran darah otak orang dewasa adalah 50-60 ml/100 gram/otak/menit. Bila aliran darah otak berkurang menjadi 20-25 ml / 100 gram / otak/menit akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi oksigen ke jaringan otak sehingga fungsi-fungsi sel saraf dapat dipertahankan. Glukosa merupakan sumber energi yang dibutuhkan oleh otak, oksidasinya akan menghasilkan karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O).

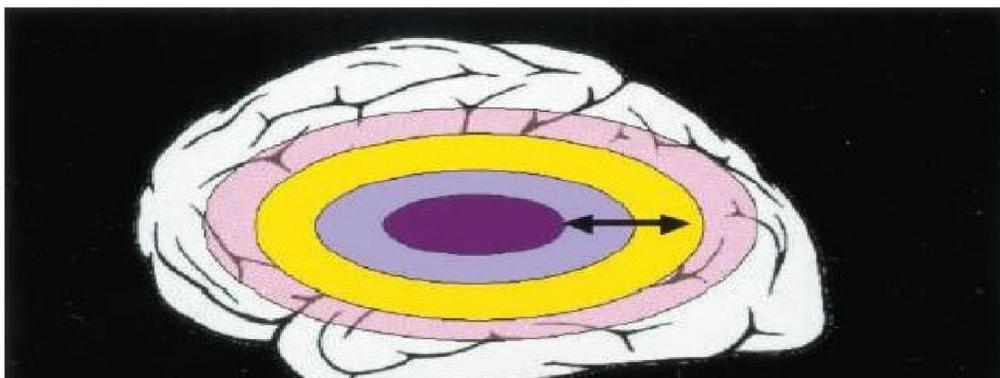
Secara umum patofisiologi stroke iskemik mencakup dua proses yang terkait, yaitu:

a. Perubahan Fisiologi Pada Aliran Darah Otak

Adanya sumbatan pembuluh darah otak akan menyebabkan otak mengalami kekurangan nutrisi penting seperti oksigen dan glukosa sehingga daerah yang diperdarahi tersebut mengalami iskemik sampai dengan infark. Dalam kondisi normal, aliran darah otak orang dewasa adalah 50-60 ml/100 gram/otak/menit. Apabila terjadi penurunan aliran darah akan menyebabkan neuron berhenti berfungsi. Aliran darah yang kurang dari 18 ml/100 mg/menit akan menyebabkan terjadinya iskemia neuron yang bersifat ireversibel. (Marjono M 1989, Wahjoepramono 2005)

Ambang kegagalan fungsi sel saraf terjadi apabila aliran darah otak menurun sampai kurang dari 10 ml/100 gram/otak/menit. Pada tingkat ini terjadi kerusakan yang bersifat menetap dalam waktu 6-8 menit, sehingga akan mengakibatkan kematian sel otak.

Daerah di otak yang mengalami iskemik, terdapat gradien yang terdiri dari “ *ischemic core* “ (inti iskemik) dan penumbra, terletak disekeliling *ischemic core*. (Gambar 1)



Gambar 1. Iskemik Core dan penumbra

Pada daerah *ischemic core*, sel akan mengalami nekrosis sebagai akibat dari kegagalan energi yang merusak dinding sel serta isinya sehingga sel akan mengalami lisis (sitolisis), sedangkan di daerah sekelilingnya (penumbra iskemik) sel-sel belum mati karena adanya sirkulasi kolateral. Namun, metabolisme oksidatif dan proses depolarisasi neuronal oleh pompa ion akan berkurang. Bila proses tersebut berlangsung terus menerus, maka sel tidak dapat lagi mempertahankan integritasnya sehingga terjadi kematian sel yang secara akut terjadi melalui proses apoptosis.

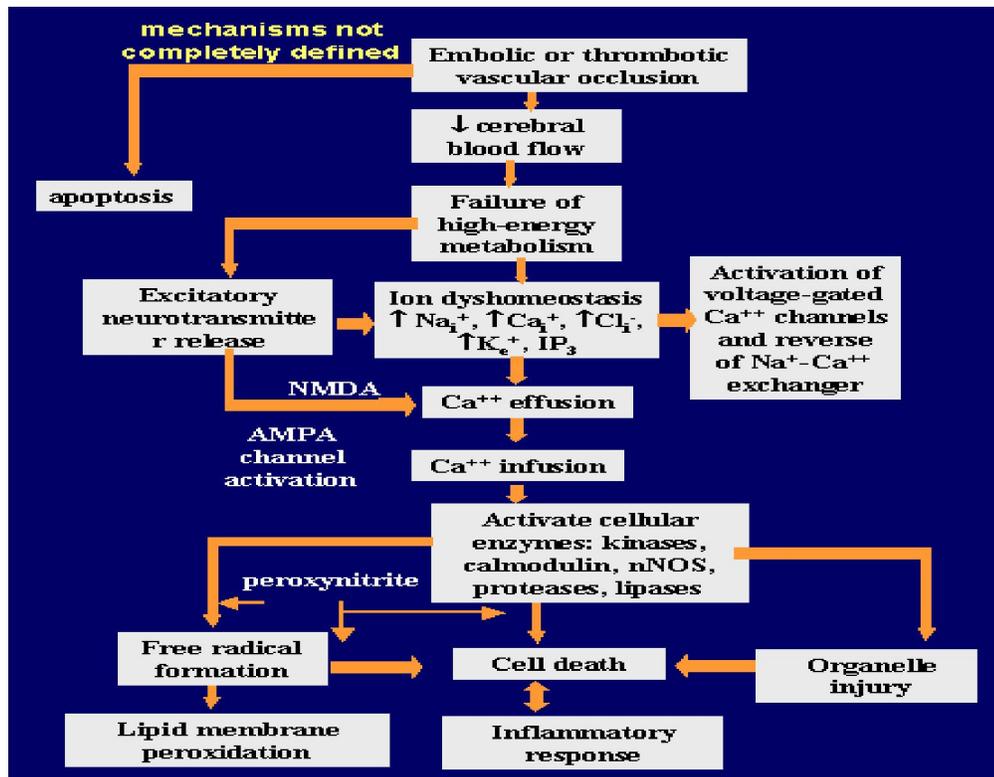
b. Perubahan kimiawi sel otak

Bila terjadi iskemik otak, kadar glukosa dan oksigen berkurang sehingga terjadi glikolisis anaerob yang mengakibatkan timbulnya akumulasi laktat dan ion hidrogen. Asidosis jaringan menyebabkan dilepaskannya ion besi, feritin dan transferin. Ion feri dapat memperantarai pembentukan radikal bebas yang selanjutnya menyebabkan kematian sel dan jaringan.

Iskemia menyebabkan serangkaian peristiwa yang pada akhirnya mengakibatkan kerusakan dan kematian saraf (Gambar 2) (Fisher M, Schaebitz W, 2000) Berkurangnya aliran darah menurunkan produksi fosfat berenergi tinggi sehingga menyebabkan kegagalan proses-proses yang tergantung energi, termasuk pompa ion. Kegagalan produksi energi ini menyebabkan depolarisasi membran dengan merangsang masuknya Na, Cl dan Ca^{2+} ke dalam sel, keluarnya ion kalium serta lepasnya berbagai neurotransmitter termasuk asam amino eksitatorik. Pelepasan asam amino eksitatorik yang tidak terkendali, misalnya glutamat pada ruang ekstraseluler (eksitoksisitas). Glutamat bekerja pada berbagai tipe reseptor, yaitu *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan *α -asamino-3-hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid* (AMPA), dan pada akhirnya menyebabkan kelebihan beban kalsium pada sel-sel saraf. (Pulsineli W, 1992, Fisher M, Schaebitz W, 2000))

Peningkatan konsentrasi asam amino tersebut akan mengaktifkan saluran ion di membran neuron sehingga menyebabkan peningkatan kalsium intrasel. Selanjutnya kalsium akan mengaktifasi enzim-enzim proteolitik (protease, lipase dan nuklease) kemudian mendegradasi struktur-struktur intraseluler maupun ekstraseluler, dan juga mengaktifasi enzim-enzim lainnya yaitu fosfolipase A2 dan siklooksigenase yang dapat menghasilkan radikal bebas. Peningkatan kalsium intrasel juga mengaktifasi *nitric oxide synthase* sehingga menghasilkan *nitric oxide* kemudian bereaksi dengan superoksida dan menghasilkan radikal yang sangat reaktif yaitu peroksinitrit dan kemudian menginisiasi pembentukan radikal bebas yang selanjutnya

menyebabkan kematian sel dan jaringan. (Pulsineli W, 1992, Fisher M, Schaebitz W, 2000))



Gambar 2. Patogenesis kerusakan otak pada stroke akut iskemik. (Fisher M Schaebitz W., 2000)

Ketika terjadi iskemia yang cukup parah, dapat terjadi nekrosis neuronal yaitu neuron akan mengalami kematian, namun sel glia dan sel endotel masih dapat dipertahankan. Apabila iskemia berlanjut dan bersifat permanen akan menyebabkan pannekrosis. Dalam situasi seperti ini seluruh jenis sel akan mengalami kematian dan pada akhirnya dapat menyebabkan lesi kronik berupa kavitas. (Marjono, M 1989, Wahjoepramono, 2005)

Bila keadaan iskemia pada jaringan otak dapat diperbaiki sebelum neuron mengalami kerusakan yang ireversibel, gejala klinis akan bersifat

sementara saja. Akan tetapi bila keadaan iskemia berkepanjangan, akan terjadi cedera sel saraf yang ireversibel sehingga menyebabkan infark jaringan otak dan defisit neurologis yang permanen. (Marjono, M 1989, Wahjoepramono 2005)

6. Diagnosis

Diagnosis strok ditegakkan berdasarkan gejala klinis (Lumbantobing dkk, 1999), sesuai dengan definisi strok WHO- MONICA ProjeCT (WHO, 1988) dan ditunjang dengan pemeriksaan CT Scan kepala. Gejala gangguan serebral dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, fungsi kortikal luhur (FKL) dan kesadaran. Melalui pemeriksaan CT Scan kepala diperoleh gambaran neuroimaging patologi otak, lokasi dan perkembangan lesi. Diagnosis strok iskemik ditegakkan bila terdapat adanya lesi hipodens atau isodens. (Aliah A, Samino, 2003). Adanya isodensitas tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis strok iskemik karena dalam beberapa jam hingga 24 jam pertama bayangan hipodens akibat infark belum nyata, sebab jaringan infark belum sempurna terjadi atau terdapat strok lakunar (Aliah A, Samino, 2003 dikutip dari penelitian Biati 2007)

Pemeriksaan laboratorium lebih banyak digunakan untuk mencari faktor-faktor risiko strok dan kelainan metabolisme, keadaan akut lain yang perlu dibedakan dengan strok atau menyingkirkan gangguan neurologis lain dan penyakit lain yang menyertai strok. Di samping itu pemeriksaan laboratorium juga dapat membantu menentukan apakah

terdapat kriteria tolakan untuk pemberian trombolitik. (Setiabudy RD 2007, Loho T , 2008)

7. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan strok secara garis besar terdiri atas pengobatan umum berupa penanganan 5 B (fungsi *breathing, blood, brain, bladder, bowel*), pemulihan aliran darah otak (ADO), dan pengobatan khusus meliputi pemberian obat-obatan untuk proteksi sel otak, terapi terhadap faktor risiko dan pencegahan strok (promotif, primer dan sekunder), pencegahan komplikasi serta rahabilitasi medik. (WHO, 1999, Misbach Y dkk 2004, SPM, SOP 2006, Becker JU 2010)

8. Derajat Klinis Strok

Perjalanan penyakit strok beragam, sebagian penderita sembuh tanpa cacat, sebagian sembuh dengan cacat ringan, sedang atau berat dan sebagian berakhir dengan maut. (Lumbantobing, 2007)

Untuk menilai berat ringannya penyakit dapat diketahui dengan mengukur derajat klinis pada saat masuk rumah sakit, selama perawatan maupun kondisi penderita pada waktu keluar Rumah sakit atau waktu tertentu sejak onset gejala hingga kembali ke rumah.(PERDOSSI, 2009)

Penilaian dengan skor (*scoring*) derajat klinis strok diperlukan metode yang praktis sederhana, ringkas, mudah dilakukan dokter, mahasiswa maupun perawat, terpercaya, dapat mewakili gambaran klinis dan derajat gangguan fungsi yang paling sering terkena. Salah satu alat ukur yang di

pakai adalah *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS), Barthel Index dan *Canadian Neurological Scale* (CNS).

NIHSS (*NATIONAL INSTUTE OF HELATH STROKE SCALE*)

NIHSS adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien strok untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut (akibat *impairment*). Penilaian dilakukan dua kali, yaitu saat masuk dan saat keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan.

BARTHEL INDEX

Digunakan untuk mengukur skala keterbatasan (*disability*). Indeks barthel diperkenalkan oleh Mahoney dan Barthel pada tahun 1965 untuk memeriksa status fungsional dan kemampuan pergerakan otot / ekstremitas pada pasien penderita penyakit kronik di rumah sakit Maryland. Wade tahun 1992 mempergunakan indeks Barthel ini untuk mengevaluasi keterbatasan atau ketidakmampuan melakukan aktivitas tertentu saat pasien akan keluar dari rumah sakit. Indeks ini direkomendasikan sebagai salah satu instrumen yang sering dipakai untuk menilai keterbatasan kegiatan kehidupan sehari-hari.

Penilaian Barthel meliputi hal- hal aktivitas dasar perorangan dalam kehidupan sehari-hari.

Canadian Neurological Scale (CNS) adalah cara yang telah lama dipakai, dikembangkan di Canada dengan menilai komponen fisik, mental, dan saraf kranial. Mudah dikenali dan diukur oleh tenaga kesehatan yang

telah dilatih, dan telah teruji melalui beberapa penelitian banding yang ternyata setara dengan metode scoring *National Institute of Health Stroke Score/NIHSS* (Cote *et al*, 1986) dan telah dilakukan validasi internal dan eksternal. (Cote *et al*, 1989; Bushell *et al*, 2001)

B. Nitric Oxide

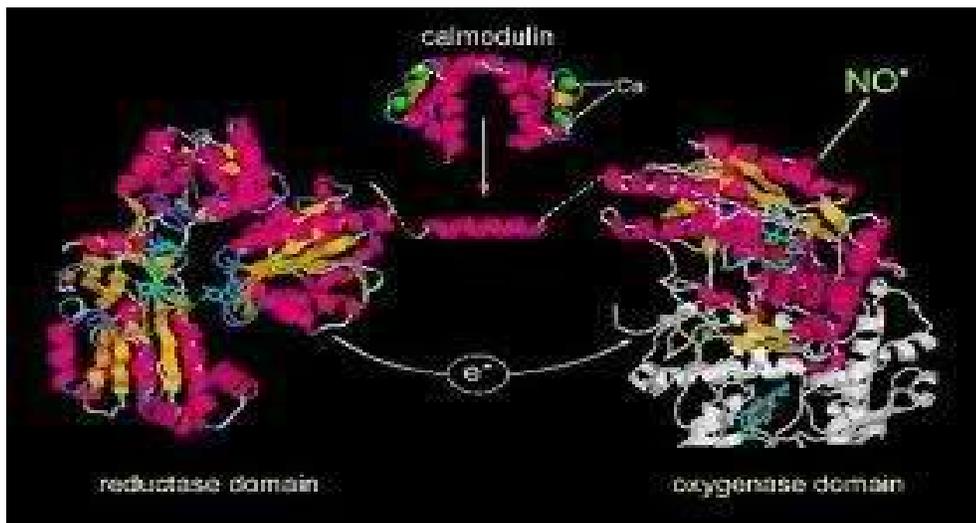
1. Definisi

Nitric oxide (NO) adalah suatu gas radikal bebas lipofilik yang dihasilkan oleh tiga isoform yang berbeda dari *nitric Oxide synthase* (NOS). NO memegang peranan penting dalam berbagai proses biologis, berperan dalam proses penghantaran sinyal pada saraf, neurotoksisitas, plastisitas sinaps, kemampuan belajar dan daya ingat, serta persepsi nyeri. (Devlin T.M 2006, Chatterjee A, Black SM, Catravas 2008)

Nitric oxide (NO) merupakan molekul sinyal penting yang bekerja pada berbagai jaringan untuk mengatur berbagai proses fisiologis dan seluler. Peranannya pertama-tama ditemukan oleh beberapa peneliti yang berusaha mengidentifikasi zat kimia yang bertanggung jawab terhadap relaksasi pembuluh darah dan pengaturan tonus vaskuler. Zat kimia ini dikenal sebagai *endothelium-derived relaxing faCTOR* (EDRF), yang pada awalnya diduga merupakan suatu protein, seperti halnya sebagian besar molekul sinyal lainnya (Beckmen, J.S., et al 1990).

2. Sintesis *Nitric oxide*

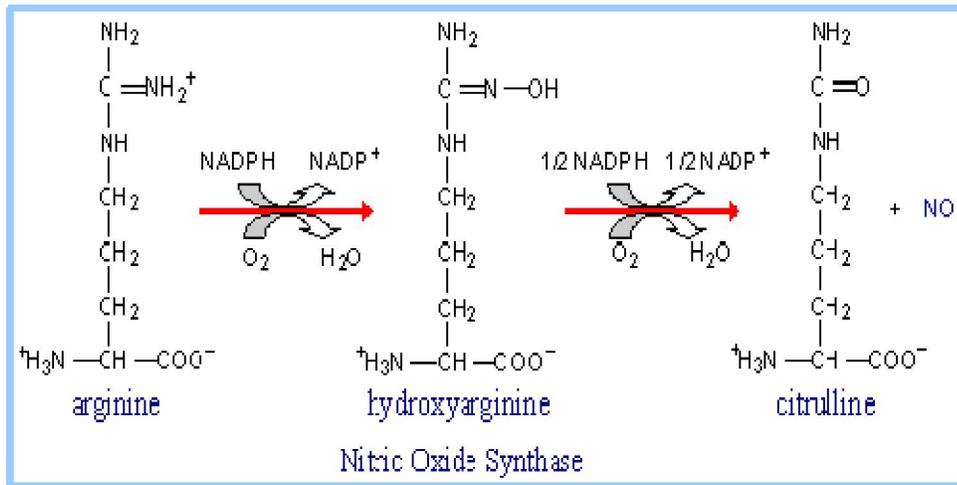
Nitric oxide dihasilkan oleh sekelompok enzim yang disebut *nitric oxide synthase* (NOS). NOS merupakan dimer fungsional dan terdiri atas dua domain utama, yaitu domain oksigenase yang mengandung heme dan domain reduktase yang mengandung flavin. Elektron di transfer dari NADPH, melalui FAD (*flavin adenine dinucleotida*) dan FMN (*flavin adenine mononukleotida*) ke heme tempat molekul oksigen diikat dan diaktivasi. Domain ini dihubungkan oleh tempat berikatannya kalmodulin, yang ikatannya dengan kalmodulin diperlukan untuk transport elektron dari domain reduktase ke domain oksigenase. (Devlin T.M 2006,)



Gambar 3. Struktur dari *neuronal nitric Oxide Syntahse* (Devlin TM, 2006)

Reaksi umum yang dikatalisis oleh NOS adalah monooksigenasi dari asam amino *L-arginine* untuk membentuk NO dan *citrulline*. Tahap pertama, arginine dioksidasi menjadi zat antara yang stabil, *N⁶-Hydroxyl*

L-arginine. Pada tahap kedua, *N^G-Hydroxyl L-arginine* dioksidasi menjadi NO dan *citrulline* (gambar 4)

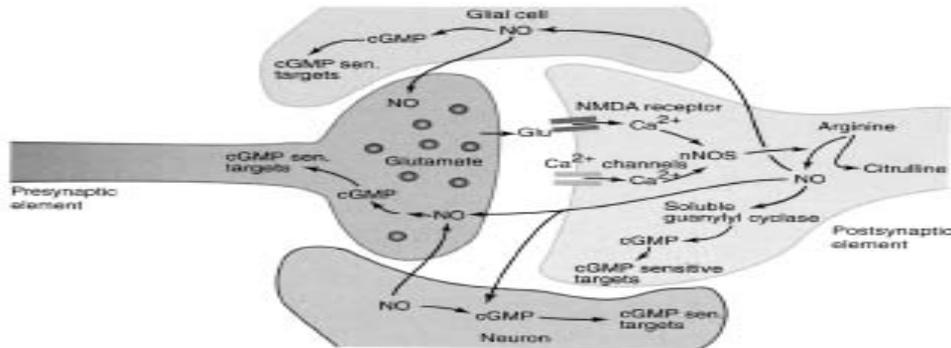


Gambar 4. Sintesis Nitric Oxide (Devlin TM, 2006)

3. Isoform Nitric oxide synthase dan fungsi fisiologis

Terdapat tiga isoform NOS yaitu: *Neuronal NOS* (NOS1 atau nNOS), *inducible NOS* (NOS2 atau iNOS) dan *endothelial NOS* (NOS3 atau eNOS). NOS1 ditemukan terutama pada otot rangka dan pada neuron-neuron sistem saraf pusat maupun perifer. Pada sistem saraf pusat NO secara umum dihasilkan oleh NOS1 pada neuron post-sinap, namun berdifusi kembali ke neuron pre-sinaps. Sintesis NO diatur oleh saluran masuknya kalsium yang tergantung pada reseptor, yaitu mengikuti stimulasi post-sinaps dari reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) oleh neurotransmitter glutamat eksitatori. Guanilat siklase diaktivasi oleh NO, menghasilkan cGMP yang mengatur sintesis neurotransmitter norepinefrin dan glutamat, sehingga meningkatkan produksi NO. NO berperan dalam

proses penghantaran sinyal pada saraf, neurotoksisitas, plastisitas sinaps, kemampuan belajar dan daya ingat dan persepsi nyeri. (Devlin T.M 2006)

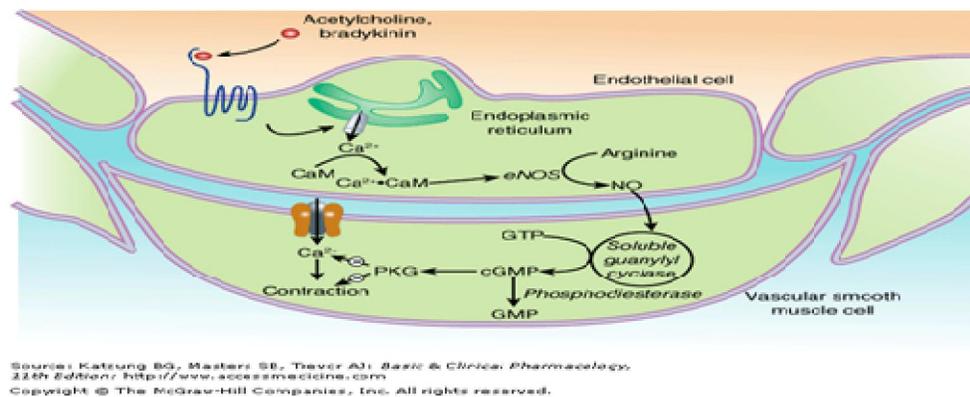


Gambar 5. NO yang dihasilkan oleh NOS1 pada sistem saraf pusat (Devlin T.M 2006)

Inducible NOS (NOS2) ditemukan terutama pada netrofil dan makrofag, hepatosit dan terlibat dalam respon imun dini. NO yang dihasilkan oleh NOS2 merupakan sitotoksin yang poten, dan peranan utamanya adalah untuk menghancurkan patogen-patogen yang difagositosis oleh netrofil dan makrofag. Selain dihasilkan pada keadaan inflamasi akut, juga pada keadaan inflamasi kronik. NO sangat penting untuk fungsi antimikroba, namun produksi yang berlebihan oleh NOS2 dapat menyebabkan shock. (Devlin T.M 2006)

Endothelial NOS (NOS3) terutama ditemukan pada sel-sel endotel vaskuler yang melapisi semua pembuluh darah dan miosit jantung. NO berperan sebagai vasodilator otot polos vaskuler, anti-trombotik dan anti-inflamasi dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit dan leukosit.

Sintesis NO oleh NOS3 diaktivasi sebagai respons dari peningkatan kalsium yang berikatan dengan ligan seperti asetilkolin, bradikinin, histamin, insulin atau adanya *shear stress*. Akibatnya terjadi peningkatan kecepatan aliran darah dapat menstimulasi kalsium dan meningkatkan aktivitas NOS3 sehingga menyebabkan vasodilatasi. Selanjutnya NO dapat berdifusi keluar dari sel endotel dan masuk ke dalam sel-sel otot polos yang berdekatan, dan NO akan berikatan dengan guanilat siklase dan menghasilkan cGMP. (Devlin T.M 2006)



Gambar 6. NO yang dihasilkan oleh NOS3 pada sel endotel (Devlin T.M 2006)

3. Aktivasi aktivitas NOS

Salah satu aktivator utama aktivitas enzim NOS adalah perubahan pada kadar kalsium seluler. Isoform NOS yang dihasilkan pada keadaan-keadaan tertentu seperti nNOS dan eNOS, menunjukkan peningkatan

aktivitas setelah adanya peningkatan kalsium dan kalmodulin dalam sel. Selain itu, nNOS dan eNOS telah terbukti menunjukkan peningkatan aktivitas lebih lanjut setelah fosforilasi. Terdapat sekurang-kurangnya 5 tempat fosforilasi pengaturan pada eNOS, dan kelima tempat ini dapat diatur oleh sejumlah kinase dan fosfatase yang berbeda-beda, dengan protein kinase Akt merupakan salah satu pengatur aktivitas eNOS yang paling dipahami. Juga diketahui bahwa nNOS memiliki tempat fosforilasi inhibisi maupun aktivasi, namun masih sedikit yang diketahui tentang pengaturan iNOS posttranslasi. Terdapat beberapa pendapat bahwa aktivitas iNOS dapat diatur oleh fosforilasi tirosin yang diperantarai Src, namun tampaknya aktivitas iNOS paling banyak diatur pada level transkripsional dan melalui distribusi intraseluler. (Mass R, Xanthakis V, Polak J.F, et al , 2009)

4. Inhibitor endogen NOS

Sintesis NO juga dapat diinhibisi oleh dua analog arginin termetilasi, *asymmetric dimethylarginine (ADMA)* dan *mono methylarginine (L-NMMA)*. Inhibitor-inhibitor ini merupakan inhibitor kompetitif NOS yang dibentuk oleh metilasi post-translasi pada residu arginin pada protein, dan karenanya dibebaskan pada saat hidrolisis . (Mass R, Xanthakis V, Polak J.F, et al , 2009) ADMA bebas ditemukan dalam plasma dan urine, sedangkan konsentrasi intraseluler ADMA adalah sekitar 5 kali lebih tinggi dari pada konsentrasi ekstraseluler. Telah dibuktikan bahwa ADMA dalam sirkulasi turun pada kehamilan normal, namun meningkat pada kehamilan

dengan komplikasi preeklampsia. Juga terdapat bukti bahwa peningkatan ADMA penting dalam sejumlah kondisi lainnya seperti diabetes, aterosklerosis dan gagal ginjal. Yang menarik, pemberian inhibitor NOS pada mencit yang hamil menyebabkan terjadinya kondisi seperti pada preeklampsia, termasuk berkurangnya ukuran plasenta dan aliran darah utero-plasenta, yang keduanya dapat diatasi dengan pemberian L-arginin, dan hal ini menunjukkan efek yang diperantarai secara spesifik oleh NO. Dalam sel, konsentrasi ADMA dan L-NMMA, diatur oleh aktivitas enzim sitoplasmik *dimetilarginin dimetilaminohidrolase* (DDAH). Inhibisi aktivitas DDAH menyebabkan peningkatan ADMA pada kultur dan menghambat relaksasi yang bergantung pada endotel. Percobaan ini menunjukkan bahwa DDAH aktif pada keadaan basal dan bahwa inhibisi DDAH menimbulkan akumulasi lokal ADMA yang kemudian mencapai konsentrasi yang cukup untuk menghambat NOS. (Mass R, Xanthakis V, Polak J.F, et al , 2009)

C. Peranan *Nitric Oxide* Pada Strok Iskemik

Pada otak, *Nitric Oxide* (NO) secara fisiologis dihasilkan oleh dua isoform NOS yang diatur oleh Ca^{2+} atau kalmodulin yang terdapat pada sel-sel endotel (eNOS, NOS tipe 3) dan pada neuron (nNOS, NOS tipe 1), yang menghasilkan NO dalam jumlah kecil (nanomolar) dalam jangka waktu yang singkat sebagai respon terhadap peningkatan sesaat pada Ca^{2+} intrasel. *Nitric oxide* yang dihasilkan oleh eNOS dan nNOS penting untuk mengatur aliran darah otak, sedangkan NO yang dihasilkan oleh

nNOS juga berfungsi sebagai neurotransmitter dan berperan dalam plastisitas sinaps, modulasi fungsi neuroendokrin, pembentukan memori, dan aktivitas perilaku secara fisiologis. (Castillo J, 2000 ; Pacher P et al 2007)

Nitric Oxide (NO) merupakan radikal bebas dan telah terbukti memiliki peranan ganda dalam iskemia dan hubungannya dengan isoenzim. NO yang dihasilkan oleh endotelial NOS (eNOS) pada kondisi tertentu memiliki efek vasodilatasi, dan karenanya bersifat neuroprotektif, sedangkan NO yang dihasilkan dari neuronal NOS dan inducible NOS pada mikroglia dan endotel terbukti bersifat neurotoksik, (Wei G dkk, 1999, Castillo J, 2000 ; Chan P.H, 2001).

Peningkatan produksi radikal bebas pada keadaan iskemia serebral, dengan atau tanpa reperfusi, dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme diantaranya : stimulasi glutamat pada reseptor NMDA (Lafon-Cazal M *et al*, 1993), aktivasi *neuronal nitric oxide synthase* (Lipton S.A, Rosenberg P.A, 1994), induksi *nitric oxide synthase* (Iadecola C *et al*, 1996) atau siklooksigenase 2 (Iadecola C, *et al* 1999)

Dalam berbagai kondisi patologis, termasuk iskemia serebral, sejumlah besar NO dihasilkan di otak sebagai akibat induksi ekspresi NOS, berhubungan dengan peningkatan transkripsi gen iNOS sebagai respon terhadap sitokin proinflamasi yang diproduksi secara lokal. Ekspresi iNOS pada jaringan otak terlokalisasi pada infiltrasi fagosit , sel-

sel vaskuler, dan sel-sel glia (astrofit, oligodendrosit, dan mikroglia). (Castillo J 2000, Pacher P *et al* 2007)

Nitric Oxide (NO) dihasilkan di otak setelah terjadinya iskemia serebral, walaupun peranannya belum diketahui dengan pasti pada patofisiologi strok iskemik. (Wilmoat M *et al* 2005) Beberapa penelitian eksperimental telah memastikan bahwa NO yang berasal dari isoform NOS endotelial (eNOS) bersifat menguntungkan (efek protektif) pada strok iskemik akut. (Huang, Z *et al* 1996) Hal ini disebabkan oleh berkurangnya agregasi trombosit dan adhesi endotel leukosit dan meningkatnya dilatasi vaskuler serta dipertahankannya aliran darah otak. (Lascalzo 1995, Castillo *et al.* 2000, Pacher P *et al* 2007) Sebaliknya, NO yang dihasilkan oleh isoform *neuronal* NOS dan *inducible* NOS (nNOS, iNOS) dapat bersifat neurotoksik. Hal ini mungkin terjadi akibat pembentukan peroksinitrit yang diinduksi oleh NO dan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan akibat peroksidasi lipid. (Radi *et al* 1991) Lebih jauh lagi, NO mempotensiasi kerusakan dengan menghambat enzim-enzim yang diperlukan untuk respirasi mitokondria (sitokrom oksidase), glikolisis (GAPDH), dan replikasi DNA (ribonukleotida reduktase). Selain itu, NO telah dilaporkan dapat menstimulasi pelepasan neurotransmiter glutamat dan turut berperan dalam sitotoksitas. Akibatnya, inhibisi produksi NO telah dipertimbangkan sebagai kandidat terapi untuk strok iskemik akut. (Willmot M, *et al* 2005)



Gambar 7. Peranan Nitric Oxide pada patofisiologi strok (**Pacher P et al** 2007)

Produksi NO berlebihan yang diinduksi oleh iskemia dihubungkan dengan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler yang diperantarai glutamat, sehingga menimbulkan peningkatan aktivitas nNOS dan eNOS yang diatur oleh kalmodulin pada jaringan infark. Peningkatan aktivitas ini hanya berlangsung singkat (~1 jam), dan aktivitas menurun dengan cepat hingga <25% pada kontrol setelah beberapa jam pada iskemia sesaat maupun permanen. Penurunan aktivitas ini menetap selama sekurang-kurangnya 10 hari setelah induksi iskemia fokal. Suatu fenomena yang diduga menunjukkan hilangnya neuron yang mengekspresikan nNOS, degradasi aktivitas nNOS dalam daerah infark, dan inhibisi aktivitas nNOS oleh NO yang berasal dari iNOS pada fase lanjut iskemia. Selain peningkatan aktivitas NOS, terdapat peningkatan sesaat pada ekspresi

nNOS maupun eNOS pada daerah iskemik, yang dapat turut menyebabkan peningkatan awal produksi NO pada strok.

Setelah peningkatan produksi NO awal yang berlangsung sesaat ini, gelombang kedua produksi NO yang berlebihan terjadi beberapa jam setelah kejadian iskemik pertama dan bertahan hingga 4-7 hari. Pelepasan NO yang meningkat dan berkepanjangan ini dapat seluruhnya disebabkan oleh induksi ekspresi iNOS, yang ditemukan pada infiltrasi netrofil pembuluh darah otak dan sel-sel glia, terutama astrosit pada model iskemia permanen atau sesaat pada hewan pengerat. Pada manusia, terjadi hal yang sama, peningkatan kadar nitrat dan nitrit pada darah dan likuor serebrospinalis pasien-pasien strok, juga dengan peningkatan ekspresi iNOS pada netrofil dan pembuluh darah pada spesimen otak yang diperoleh dengan otopsi.

Penelitian oleh Castillo J *et al* (2000) menemukan bahwa NO berperan penting pada strok iskemik akut. NO berperan ganda pada iskemia serebral, namun pembentukan NO secara dominan berhubungan dengan efek sitotoksik. Terdapat peningkatan signifikan NO metabolik pada CSF dalam waktu 24 jam dari onset strok dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi NO metabolik yang tinggi berhubungan dengan efek kerusakan pada iskemia serebral, menunjukkan beratnya strok pada saat masuk Rumah sakit, perburukan neuron secara dini, meluasnya infark dan luaran jelek setelah 3 bulan. (Castillo *et al* 2000)

Pada iskemia serebral terjadi peningkatan produksi NO yang dibentuk dari nNOS akibat respon terhadap peningkatan kalsium intraseluler dan aktivasi dari bentuk iNOS pada makrofag dan sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi dan aksi sitotoksik yang menyebabkan kematian saraf. Penelitian Grandati M *et al* (1997) dan Ladecola *et al* (1996) mendapatkan bahwa NO yang berlebihan pada iskemia berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter glutamat sehingga terjadi peningkatan konsentrasi Ca^{2+} intrasel yang menyebabkan upregulasi kalmodulin dari aktivitas nNOS dan eNOS pada jaringan otak. Aktivitasnya meningkat dalam satu jam setelah iskemia, menurun secara cepat sampai 25% dari kontrol selama 4-7 hari dan penurunan aktivitas ini menetap sampai 10 hari setelah iskemia fokal. Hal ini terjadi karena degradasi nNOS selama infark (Bidmon *HJ et al* 1998) dan penghambatan aktivitas nNOS oleh iNOS pada fase lanjut dari iskemia (Moro MA *et al* 2004)

C. CT Scan Kepala

Peran CT Scan Kepala pada kejadian Strok

Pemeriksaan CT Scan merupakan pemeriksaan yang sangat unggul untuk mempelajari sinus paranasal dan jaringan otak, karena dapat menganalisa dengan baik tulang-tulang secara rinci dan bentuk – bentuk jaringan lunak. Irisan aksial merupakan standar pemeriksaan paling baik yang dilakukan dalam bidang inferior orbitomental (IOM), dengan irisan setebal 5 mm, dimulai dari sinus maksilaris sampai sinus frontalis. Pemeriksaan ini dapat menganalisis perluasan penyakit dari gigi, sinus-

sinus dan palatum, termasuk ekstensi intrakranial sinus frontalis. Pemeriksaan CT Scan otak merupakan standar emas pada lesi struktural yang disebabkan karena kelainan vaskuler seperti stroke.

Dinyatakan pada penelitian Ramussen et al 1992 bahwa Computed Tomography (CT Scan) mampu memberikan gambaran hampir 95 % dan mampu memperkirakan prognostik maupun kemampuan bertahan hidupnya penderita stroke fase akut berdasarkan umur, level kesadaran dan terlibatnya regio frontal serta basal ganglia . Pada penelitian Wardlaw J.M et al 2004 dinyatakan bahwa pemeriksaan CT Scan kepala yang dilakukan segera merupakan penghematan dari segi pengobatan dan tatalaksana penderita stroke iskemik fase akut dan menjaga kualitas hidup penderita. Deteksi akut trombus pada stroke iskemik fase akut dapat diperiksa dengan menggunakan *thin section NCT* dibandingkan dengan 5 mm NCT (Kim E.Y, 2005). Peran CT Scan pada penatalaksanaan stroke juga cukup beragam dimana pada fase awal terjadinya iskemik dengan adanya CT Scan penyulit berupa perdarahan yang ditimbulkan akibat terapi trombolitik dapat segera dideteksi. Pemeriksaan neuroimaging pada fase akut stroke iskemik yang paling superior saat ini adalah MRI dengan DWI namun CT Scan masih dapat digunakan oleh ahli Radiologi sebagai deteksi awal terjadinya fase iskemik stroke dengan melihat adanya tanda – tanda berupa hilangnya badan posterior dari kapsula interna, kaburnya gambaran nukleus lentiformis atau hilangnya *insular – ribbon* menunjukkan adanya infark pada *Middle Cerebral Artery*.(Beuchamps NJ,

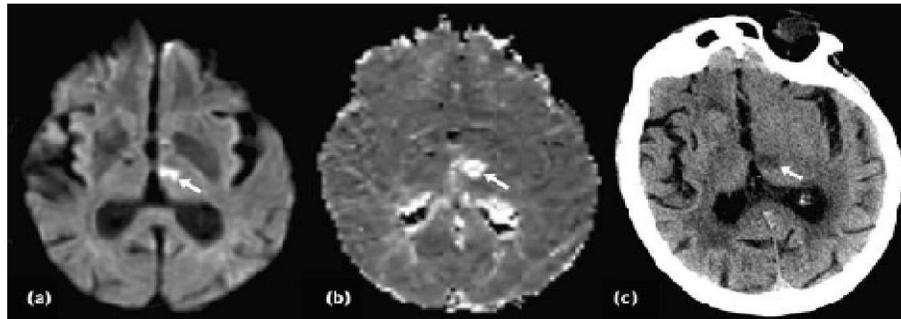


FIGURE 2.11 Matched diffusion and perfusion abnormalities. An early DWI image (a) shows an acute infarct in the left thalamus. An MTT map (b) shows a small perfusion abnormality that is no larger than the diffusion abnormality. When diffusion and perfusion lesions are matched, there is usually minimal if any infarct extension. Indeed, in this case, a follow-up CT scan (c) shows no enlargement of the infarct.

Gambar 8. Pemeriksaan neuroimejing dengan DWI-MRI

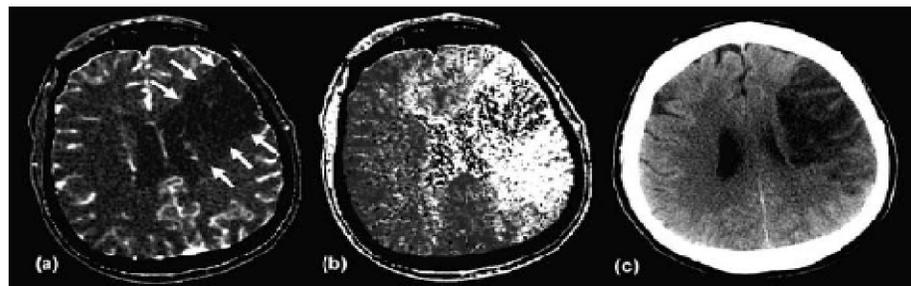


FIGURE 2.12 CT perfusion images. CTP images were acquired in this acute stroke patient who was unable to undergo MRI. A map of CBV (a) shows a well-defined region of decreased blood volume in the left frontal lobe. Because DWI images are not available, this region is presumed to represent the core of the infarct. MTT maps (b) show a much larger region of prolonged MTT, reflecting tissue at risk of infarction. In a follow-up CT scan (c), most but not all of the threatened tissue has progressed to infarction. Note that in some of the tissue that demonstrates low CBV, perfusion is so severely impaired that the amount of contrast agent that arrives is so small that MTT cannot be measured accurately, resulting in a noisy “speckled” appearance in the MTT map.

Gambar 9. Pemeriksaan Neuroimejing dengan CT Scan Perfussion