

PATOFISIOLOGI STROKE NON-HEMORAGIK AKIBAT TROMBUS

Aji Kristianto Wijaya

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Stroke merupakan salah satu penyakit utama yang menyebabkan kematian terbanyak di dunia dan penyebab utama ketiga kematian di Amerika Serikat, dengan jumlah kematian 90.000 wanita dan 60.000 pria setiap tahun. Di Indonesia, 8 dari 1000 orang menderita stroke. Stroke dibagi menjadi dua, yaitu stroke hemoragik dan stroke non hemoragik. Sebagian besar (80%) disebabkan oleh stroke non hemoragik. Stroke non hemoragik dapat disebabkan oleh trombus dan emboli. Memahami patofisiologi stroke non hemoragik akibat trombus penting dalam penatalaksanaan pasien, khususnya dalam memberikan terapi secara tepat.

Kata kunci : *stroke non hemoragik trombus*

PATHOPHYSIOLOGY STROKE NON-HEMORRHAGIC ET CAUSA THROMBUS

ABSTRACT

Stroke is one of the most common cause of death worldwide and the third leading cause of death in the United States. Stroke composed 90,000 deaths of women and 60,000 men each year. In Indonesia, 8 of 1000 people suffered a stroke. Stroke is divided into two, non-hemorrhagic stroke and hemorrhagic stroke. Most of them (80%) is non-hemorrhagic stroke. Non-hemorrhagic stroke can be caused by thrombi or emboli. Understanding the pathophysiology of non-hemorrhagic stroke caused by a thrombus is very important in regard with providing appropriate patient management.

Keywords: *non-hemorrhagic stroke thrombus*

Pendahuluan

Stroke adalah suatu tanda klinis yang ditandai defisit neurologi fokal atau global yang berlangsung mendadak selama 24 jam atau lebih atau kurang dari 24 jam yang dapat menyebabkan kematian, yang disebabkan oleh gangguan pembuluh darah.¹ Pada tahun 2000, penderita stroke di Amerika Serikat menghabiskan biaya sebesar 30 milyar dolar Amerika untuk perawatan.^{1,2} Stroke telah menjadi beban global dalam bidang kesehatan. Data mengenai penyebab kematian di dunia yang dimulai pada tahun 1990-an menyebutkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama di dunia. Stroke merupakan penyebab kematian utama pada semua umur, dengan proporsi sebesar 15,4%.^{2,3} Stroke dapat dibagi menjadi dua, yaitu stroke non hemoragik dan stroke hemoragik. Sebagian besar (80%) disebabkan oleh stroke non hemoragik.² Stroke non hemoragik dapat disebabkan oleh trombus dan emboli. Stroke non hemoragik akibat trombus terjadi karena penurunan aliran darah pada tempat tertentu di otak melalui proses stenosis.³ Mekanisme patofisiologi dari stroke bersifat kompleks dan menyebabkan kematian neuronal yang diikuti oleh hilangnya fungsi normal dari neuron yang terkena.¹ Memahami patofisiologi stroke non hemoragik akibat trombus penting dalam penatalaksanaan pasien, khususnya dalam memberikan terapi secara tepat.³

Stroke

Berdasarkan kelainan patologis, stroke dapat dibagi menjadi.^{1-3,5}

- a. Stroke hemoragik
 - i. Perdarahan intra serebral
 - ii. Perdarahan ekstra serebral (sub-arakhnoid)
- b. Stroke non-hemoragik

- i. Trombosis serebri

Stroke trombotik yaitu stroke yang disebabkan karena adanya penyumbatan lumen pembuluh darah otak karena trombus yang makin lama makin menebal, sehingga aliran darah menjadi tidak lancar. Penurunan aliran darah ini menyebabkan iskemia.^{2,3} Trombosis serebri adalah obstruksi aliran darah yang terjadi pada proses oklusi satu atau lebih pembuluh darah lokal.^{2,3}

- ii. Emboli serebri

Infark iskemik dapat diakibatkan oleh emboli yang timbul dari lesi ateromatus yang terletak pada pembuluh yang lebih distal. Gumpalan-gumpalan kecil dapat terlepas dari trombus yang lebih besar dan dibawa ke tempat-tempat lain dalam aliran darah. Bila embolus mencapai arteri yang terlalu sempit untuk dilewati dan menjadi tersumbat, aliran darah fragmen distal akan terhenti, mengakibatkan infark jaringan otak distal karena kurangnya nutrisi dan oksigen. Emboli merupakan 32% dari penyebab stroke non hemoragik.³

Faktor Resiko

Kelompok faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi merupakan kelompok faktor risiko yang ditentukan secara genetik atau berhubungan dengan fungsi tubuh yang normal sehingga tidak dapat dimodifikasi. Yang termasuk kelompok ini antara lain usia, jenis kelamin, ras, riwayat stroke dalam keluarga, serta riwayat serangan *transient ischemic attack* atau stroke sebelumnya.² Kelompok faktor risiko yang dapat dimodifikasi merupakan akibat dari gaya hidup seseorang dan dapat dimodifikasi, yang meliputi hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, penyakit jantung, merokok, alkohol, obesitas, dan penggunaan kontrasepsi oral.^{4,5}

Fisiologi Otak

Jumlah aliran darah ke otak disebut sebagai *cerebral blood flow* (CBF) dan dinyatakan dalam satuan cc/menit/100 gram otak. Nilainya tergantung pada tekanan perfusi otak/*cerebral perfusion pressure* (CPP) dan resistensi serebrovaskular/*cerebrovascular resistance* (CVR).^{6,11} Dalam keadaan normal dan sehat, rata-rata aliran darah otak adalah 50,9 cc/100 gram otak/menit. Hubungan antara ketiga variabel ini dinyatakan dalam persamaan berikut:^{6,8}

$$CBF = \frac{CPP}{CVR} = \frac{MABP - ICP}{CVR}$$

Komponen CPP ditentukan oleh tekanan darah sistemik /*mean arterial blood pressure* (MABP) dikurangi dengan tekanan intracranial/*intracranial pressure* (ICP), sedangkan komponen CVR ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu tonus pembuluh darah otak, struktur dinding pembuluh darah, viskositas darah yang melewati pembuluh darah otak.^{6,11} Ambang batas aliran darah otak ada tiga, yaitu:¹¹

- a. Ambang fungsional : batas aliran darah otak 50-60 cc /100 gram/menit. Bila tidak terpenuhi akan menyebabkan terhentinya fungsi neuronal, tetapi integritas sel-sel saraf

masih utuh.

- b. Ambang aktivitas listrik otak: batas aliran darah otak sekitar 15 cc/100 gram/menit, yang bila tidak tercapai akan menyebabkan aktivitas listrik neuronal berhenti. Ini berarti sebagian struktur intrasel telah berada dalam proses disintegrasi.
- c. Ambang kematian sel, yaitu batas aliran darah otak yang bila tidak terpenuhi akan menyebabkan kerusakan total sel-sel otak. CBF dibawah 15 cc/100 gram/menit.

Faktor yang mempengaruhi aliran darah ke otak antara lain:^{9,11}

- a. Keadaan pembuluh darah, dapat menyempit akibat stenosis atau ateroma atau tersumbat oleh trombus/embolus.
- b. Keadaan darah, viskositas darah yang meningkat, hematokrit yang meningkat akan menyebabkan aliran darah ke otak lebih lambat, anemia yang berat dapat menyebabkan oksigenasi otak menurun.
- c. Tekanan darah sistemik yang memegang peranan tekanan perfusi otak.

Autoregulasi Otak

Autoregulasi otak yaitu kemampuan darah arterial otak untuk mempertahankan aliran darah otak tetap meskipun terjadi perubahan pada tekanan perfusi otak. Dalam keadaan fisiologis, tekanan arterial rata – rata adalah 50 – 150 mmHg pada penderita normotensi. Pembuluh darah serebral akan berkontraksi akibat peningkatan tekanan darah sistemik dan dilatasi bila terjadi penurunan.¹⁰ Keadaan inilah yang mengakibatkan perfusi otak tetap konstan. Autoregulasi masih dapat berfungsi baik, bila tekanan sistolik 60 – 200 mmHg dan tekanan diastolik 60 – 120 mmHg. Dalam hal ini 60 mmHg merupakan ambang iskemia, 200 mmHg merupakan batas sistolik dan 120 mmHg adalah batas atas diastolik. Respon autoregulasi juga berlangsung melalui refleks miogenik intrinsik dari dinding arteriol dan melalui peranan dari sistem saraf otonom.¹¹

Metabolisme Otak

Otak dapat berfungsi dan bermetabolisme tergantung dengan pemasukan oksigen. Pada individu yang sehat pemasukan oksigen sekitar 3,5 ml/100 gr/menit dan aliran darah otak sekitar 50 ml/100 gram/menit. Glukosa merupakan sumber energi yang dibutuhkan otak, bila dioksidasi maka akan dipecah menjadi CO₂ dan H₂O. Secara fisiologis 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Bila aliran darah otak turun menjadi 20 – 25 ml/100

gram otak/ menit maka akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi ke jaringan otak sehingga fungsi-fungsi neuron dapat dipertahankan.¹¹

Trombus

Trombus adalah pembentukan bekuan platelet atau fibrin di dalam darah yang dapat menyumbat pembuluh vena atau arteri dan menyebabkan iskemia dan nekrosis jaringan lokal. Trombus ini bisa terlepas dari dinding pembuluh darah dan disebut tromboemboli. Trombosis dan tromboemboli memegang peranan penting dalam patogenesis stroke iskemik. Lokasi trombosis sangat menentukan jenis gangguan yang ditimbulkannya, misalnya trombosis arteri dapat mengakibatkan infark jantung, stroke, maupun *claudicatio intermitten*, sedangkan trombosis vena dapat menyebabkan emboli paru.^{8,11} Trombosis merupakan hasil perubahan dari satu atau lebih komponen utama hemostasis yang meliputi faktor koagulasi, protein plasma, aliran darah, permukaan vaskuler, dan konstituen seluler, terutama platelet dan sel endotel. Trombosis arteri merupakan komplikasi dari aterosklerosis yang terjadi karena adanya plak aterosklerosis yang pecah.¹³

Trombosis diawali dengan adanya kerusakan endotel, sehingga tampak jaringan kolagen dibawahnya. Proses trombosis terjadi akibat adanya interaksi antara trombosit dan dinding pembuluh darah, akibat adanya kerusakan endotel pembuluh darah. Endotel pembuluh darah yang normal bersifat antitrombosis, hal ini disebabkan karena adanya glikoprotein dan proteoglikan yang melapisi sel endotel dan adanya prostasiklin (PGI₂) pada endotel yang bersifat vasodilator dan inhibisi platelet agregasi. Pada endotel yang mengalami kerusakan, darah akan berhubungan dengan serat-serat kolagen pembuluh darah, kemudian akan merangsang trombosit dan agregasi trombosit dan merangsang trombosit mengeluarkan zat-zat yang terdapat di dalam granula-granula di dalam trombosit dan zat-zat yang berasal dari makrofag yang mengandung lemak. Akibat adanya reseptor pada trombosit menyebabkan perlekatan trombosit dengan jaringan kolagen pembuluh darah.¹³

Penyebab lain terjadinya trombosis adalah polisitemia, anemia *sickle sel*, defisiensi protein C, displasia fibromuskular dari arteri serebral, dan vasokonstriksi yang berkepanjangan akibat serangan migrain. Setiap proses yang menyebabkan diseksi arteri serebral juga dapat menyebabkan terjadinya stroke trombotik.¹³

Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah [radang](#) pada [pembuluh darah](#) yang disebabkan penumpukan plak [ateromatous](#).⁷ Proses [peradangan](#) yang terjadi pada dinding [pembuluh darah](#) yang terjadi

dengan beberapa [fase](#). Pada fase awal terjadi disfungsi [endotel](#) dengan degradasi ikatan dan struktur mosaik, sehingga memungkinkan [senyawa](#) yang terdapat di dalam [plasma darah](#) seperti [LDL](#) untuk menerobos dan mengendap pada ruang sub endotel akibat peningkatan [permeabilitas](#). Endapan tersebut dengan perlahan akan mengecilkan penampang pembuluh darah dalam rentang waktu [dekade](#).¹³

Keberadaan makrofag pada arteri intima memiliki peran yang sangat vital bagi perkembangan aterosklerosis, dengan [sekresi](#) beragam [sitokin](#) yang mempercepat [patogenesis](#) ini. Hasil studi menunjukkan bahwa guratan aterosklerosis adalah senyawa *fatty streak* yang terdiri dari *foam cell*, sejenis [makrofag](#) yang kaya akan [lipid](#), yang disebut [ateroma](#). Guratan ateroma akan berkembang menjadi [plak](#) fibrous yang terdiri dari lipid yang tertutup oleh [sel otot halus](#) dan [kolagen](#).¹² Proses penutupan mula-mula berjalan lambat, namun dengan penumpukan [keping darah](#) dan [fibrin](#), proses ini akan berkembang lebih cepat seiring dengan mekanisme [fibrotik](#) yang bergantung [trombosis](#).¹³ Aterosklerosis dapat menimbulkan bermacam-macam manifestasi klinik dengan cara menyempitkan lumen pembuluh darah dan mengakibatkan insufisiensi aliran darah, oklusi mendadak pembuluh darah karena terjadinya trombus atau peredaran darah aterom, atau menyebabkan dinding pembuluh menjadi lemah dan terjadi aneurisma yang kemudian dapat robek.^{8,10,12}

Patofisiologi Stroke Non-Hemoragik Akibat Trombus

Stroke trombotik dapat dibagi menjadi stroke pada pembuluh darah besar (termasuk sistem arteri karotis) dan pembuluh darah kecil (termasuk sirkulus Willis dan sirkulus posterior).⁷ Tempat terjadinya trombosis yang paling sering adalah titik percabangan arteri serebral utamanya pada daerah distribusi dari arteri karotis interna.⁸ Adanya stenosis arteri dapat menyebabkan terjadinya turbulensi aliran darah. Energi yang diperlukan untuk menjalankan kegiatan neuronal berasal dari metabolisme glukosa dan disimpan di otak dalam bentuk glukosa atau glikogen untuk persediaan pemakaian selama 1 menit. Bila tidak ada aliran darah lebih dari 30 detik gambaran EEG akan mendatar, bila lebih dari 2 menit aktifitas jaringan otak berhenti, bila lebih dari 5 menit maka kerusakan jaringan otak dimulai, dan bila lebih dari 9 menit manusia dapat meninggal.^{2,3}

Bila aliran darah jaringan otak berhenti maka oksigen dan glukosa yang diperlukan untuk pembentukan ATP akan menurun, akan terjadi penurunan $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP-ase}$, sehingga membran potensial akan menurun.¹³ K^+ berpindah ke ruang ekstraselular, sementara ion Na dan Ca berkumpul di dalam sel. Hal ini menyebabkan permukaan sel menjadi lebih negatif

sehingga terjadi membran depolarisasi.⁷ Saat awal depolarisasi membran sel masih reversibel, tetapi bila menetap terjadi perubahan struktural ruang menyebabkan kematian jaringan otak. Keadaan ini terjadi segera apabila perfusi menurun dibawah ambang batas kematian jaringan, yaitu bila aliran darah berkurang hingga dibawah 10 ml / 100 gram / menit.²

Akibat kekurangan oksigen terjadi asidosis yang menyebabkan gangguan fungsi enzim-enzim, karena tingginya ion H. Selanjutnya asidosis menimbulkan edema serebral yang ditandai pembengkakan sel, terutama jaringan glia, dan berakibat terhadap mikrosirkulasi.⁸ Oleh karena itu terjadi peningkatan resistensi vaskuler dan kemudian penurunan dari tekanan perfusi sehingga terjadi perluasan daerah iskemik.³

Perubahan Fisiologi Pada Aliran Darah Otak

Pengurangan aliran darah yang disebabkan oleh sumbatan akan menyebabkan iskemia di suatu daerah otak. Terdapatnya kolateral di sekitarnya disertai mekanisme kompensasi fokal berupa vasodilatasi, memungkinkan terjadinya beberapa keadaan berikut ini:^{13,15}

1. Pada sumbatan kecil, terjadi daerah iskemia yang dalam waktu singkat dikompensasi dengan mekanisme kolateral dan vasodilatasi lokal. Secara klinis gejala yang timbul adalah *transient ischemic attack* (TIA) yang timbul dapat berupa hemiparesis yang menghilang sebelum 24 jam atau amnesia umum sepietas.
2. Bila sumbatan agak besar, daerah iskemia lebih luas. Penurunan CBF regional lebih besar, tetapi dengan mekanisme kompensasi masih mampu memulihkan fungsi neurologik dalam waktu beberapa hari sampai dengan 2 minggu. Mungkin pada pemeriksaan klinik ada sedikit gangguan. Keadaan ini secara klinis disebut RIND (*Reversible Ischemic Neurologic Deficit*).
3. Sumbatan yang cukup besar menyebabkan daerah iskemia yang luas sehingga mekanisme kolateral dan kompensasi tak dapat mengatasinya. Dalam keadaan ini timbul defisit neurologi yang berlanjut.

Pada iskemia yang luas, tampak daerah yang tidak homogen akibat perbedaan tingkat iskemia, yang terdiri dari 3 lapisan (area) yang berbeda.^{11,13}

1. Lapisan inti yang sangat iskemia (*ischemic core*) terlihat sangat pucat karena CBF-nya paling rendah. Tampak degenerasi neuron, pelebaran pembuluh darah tanpa aliran

darah. Kadar asam laktat di daerah ini tinggi dengan PO_2 yang rendah. Daerah ini akan mengalami nekrosis (Gambar 1).

2. Daerah di sekitar *ischemic core* yang CBF-nya juga rendah, tetapi masih lebih tinggi daripada CBF di *ischemic core*. Walaupun sel-sel neuron tidak sampai mati, fungsi sel terhenti dan menjadi *functional paralysis*. Pada daerah ini PO_2 rendah, PCO_2 tinggi dan asam laktat meningkat. Tentu saja terdapat kerusakan neuron dalam berbagai tingkat, edema jaringan akibat bendungan dengan dilatasi pembuluh darah dan jaringan berwarna pucat. Keadaan ini disebut *ischemic penumbra*. Daerah ini masih mungkin diselamatkan dengan resusitasi dan manajemen yang tepat.
3. Daerah di sekeliling penumbra tampak berwarna kemerahan dan edema. Pembuluh darah mengalami dilatasi maksimal, PCO_2 dan PO_2 tinggi, dan kolateral maksimal. Pada daerah ini CBF sangat tinggi sehingga disebut sebagai daerah dengan perfusi berlebihan (*luxury perfusion*).

Konsep “penumbra iskemia” merupakan sandaran dasar pada pengobatan stroke, karena masih terdapatnya struktur selular neuron yang masih hidup dan reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat.^{6,7,9} Usaha pemulihan daerah penumbra dilakukan dengan reperfusi yang harus tepat waktu supaya aliran darah kembali ke daerah iskemia tidak terlambat. Komponen waktu ini disebut sebagai jendela terapeutik (*therapeutic window*) yaitu jendela waktu reversibilitas sel-sel neuron penumbra.^{13,14}

Perubahan Pada Tingkat Seluler dan Mikrosirkulasi

Perubahan yang kompleks terjadi di tingkat seluler dan mikrosirkulasi yang saling berkaitan. Pengaruh iskemia terhadap integritas dan struktur otak pada daerah penumbra terletak antara batas kegagalan elektrik otak (*electrical failure*) dengan batas bawah kegagalan ionik (*ion pump failure*).¹¹ Selanjutnya dikatakan bahwa aliran darah otak di bawah 17 cc/100 gram otak/menit, menyebabkan aktifitas otak listrik berhenti walaupun kegiatan pompa ion masih berlangsung. Neuron penumbra masih hidup jika CBF berkurang di bawah 20 cc/100 gram otak/menit dan kematian neuron akan terjadi apabila CBF di bawah 10 cc/100 gram otak/menit.^{14,15}

Daerah *ischemic core* kematian sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi (*energy failure*) yang akan merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis).¹³ Sementara pada daerah penumbra jika terjadi iskemia berkepanjangan, sel tidak dapat lagi mempertahankan integritasnya sehingga terjadi

kematian sel, yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, yaitu disintergrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut juga *programmed cell death*.¹⁴

Iskemia menyebabkan aktifitas intraseluler Ca^{2+} meningkat hingga peningkatan ini akan menyebabkan juga aktifitas Ca^{2+} di celah sinaps bertambah sehingga terjadi sekresi neurotransmitter yang berlebihan, yaitu glutamat, aspartat, dan kainat yang bersifat eksitotoksik.¹² Akibat lamanya stimulasi reseptor metabolik oleh zat-zat yang dikeluarkan oleh sel, menyebabkan juga aktifitas reseptor neurotropik yang merangsang pembukaan kanal Ca^{2+} yang tidak tergantung pada kondisi tegangan potensial membran seluler (*receptor-operated gate opening*), di samping terbukanya kanal Ca^{2+} akibat aktifitas NMDA reseptor *voltage operated gate opening* yang telah terjadi sebelumnya.¹⁴ Kedua proses tersebut mengakibatkan masuknya Ca^{2+} ion ekstraseluler ke dalam ruang intraseluler. Jika proses berlanjut, pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan membran sel dan rangka sel (sitoskeleton) melalui terganggunya proses fosforilasi dari regulator sekunder sintesa protein, proses proteolisis dan lipolisis yang akan menyebabkan ruptur atau nekrosis.¹⁵

Pada infark serebri yang cukup luas, edema serebri timbul akibat kegagalan energi dari sel-sel otak dengan akibat perpindahan elektrolit (Na^+ , K^+) dan perubahan permeabilitas membran serta gradasi osmotik.^{5,8} Akibatnya terjadinya pembengkakan sel/edema sitotoksik. Keadaan ini terjadi pada iskemia berat dan akut seperti hipoksia dan henti jantung. Selain itu edema serebri dapat juga timbul akibat kerusakan sawar otak yang mengakibatkan permeabilitas kapiler rusak, sehingga cairan dan protein bertambah mudah memasuki ruangan ekstraseluler sehingga menyebabkan edema vasogenik. Efek edema jelas menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan akan memperburuk iskemia otak. Selanjutnya terjadi efek massa yang berbahaya dengan akibat herniasi otak.^{3,13}

Biomolekular Stroke

Kerusakan seluler pada stroke akibat iskemik terjadi karena nekrosis pada neuron terutama akibat disintegrasi struktur sitoskeleton karena zat-zat neurotransmitter eksitotoksik yang bocor pada hipoksia akut.⁹ Selain itu, pada stroke iskemik, kerusakan yang terjadi lebih lambat, akibat berkurangnya energi yang berkepanjangan pada sel-sel otak yang menyebabkan apoptosis, yaitu kematian sel secara perlahan karena kehabisan energi pendukungnya.¹⁵ Energi dibutuhkan untuk mempertahankan keseimbangan ion-ion yang berada di intra seluler seperti kalium (K^+) dan ekstraseluler seperti natrium (Na^+), kalsium

(Ca⁺⁺) dan klorida (Cl⁻). Keseimbangan ini dipertahankan melalui pompa ion yang aktif yang bergantung pada keberadaan energi tinggi, *adenosine triphosphate* (ATP), dan *adenosine diphosphate* (ADP).¹⁵ Pada kondisi iskemik dibedakan dua daerah, yakni infark (*core*) dan daerah di sekitar infark tadi yang disebut sebagai penumbra.⁸ Daerah yang infark dan penumbra mempunyai karakteristik kematian sel yang berbeda yakni nekrosis dan apoptosis. Pada penumbra beberapa residu perfusi masih berfungsi melalui sirkulasi kolateral, namun tidak dapat mempertahankan metabolisme secara penuh.¹⁵

Dalam keadaan iskemik, pompa ion tidak akan bekerja karena pompa ini tergantung pada aktifitas metabolisme sel, yakni energi dan oksigen. Akibatnya terjadi akumulasi intraseluler ion Na⁺ dan Cl⁻ disertai oleh masuknya H₂O. Hal ini akan menyebabkan edema sel, baik neuron maupun glia. Keadaan ini bisa terjadi dalam jangka waktu singkat, sekitar 5 menit setelah terjadinya iskemia.^{11,13}

Iskemia dan Proses Eksitatorik

Neurotransmitter eksitatorik seperti glutamat dan aspartat akan menstimulasi sel post-sinapsis, sementara *gamma-aminobutyric acid* (GABA) akan bekerja sebaliknya.³ Keadaan defisit energi lokal seperti pada iskemik akan menyebabkan depolarisasi neuron dan glia yang kemudian memicu aktivasi dari kanal Ca²⁺ serta sekresi asam amino eksitatorik glutamat di ekstrasel. Selain itu, sel yang iskemik tidak mempunyai kesanggupan untuk memetabolisme atau memecah neurotransmitter eksitatorik tersebut akibat terganggunya enzim pemecah pada iskemik, sehingga terjadi penumpukan glutamat di sinaps.^{14,15}

Glutamat yang berlebih akan berikatan dengan 3 reseptor glutamat, yaitu *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA), dan reseptor metabotropik. Ikatan dengan reseptor NMDA menyebabkan masuknya ion Na⁺ dan Ca⁺⁺ juga berakibat pada masuknya cairan H₂O yang berlebihan.^{11,13,14} Aktivasi reseptor AMPA yang berlebihan juga menyebabkan gangguan homeostasis, dengan dibarengi masuknya cairan H₂O ke dalam sel merupakan penyebab edema toksik, serta merupakan faktor penyebab sel lisis (nekrosis).^{11,15} Selanjutnya, reseptor metabotropik glutamat menjadi aktif dengan memblok induksi fosfolipase C dan insitol trifosfat serta diiringi oleh mobilisasi Ca²⁺ yang tersimpan di dalam sel. Kondisi lain adalah masuknya Ca²⁺ melalui kanal ion akibat ikatan neurotransmitter eksitatorik dengan reseptor NMDA.⁶ Keadaan ini diperburuk oleh kejadian iskemia, yaitu Ca²⁺ akan keluar dari mitokondria dan retikulum endoplasmik

sehingga secara substansial terjadi penumpukan kalsium di intraseluler yang menyebabkan kerusakan neuron yang reversibel.¹⁵

Kalsium dan Kematian Sel

Kalsium berperan mengaktifasi enzim perusak asam nukleus, protein, dan lipid dengan target utama membran fosfolipid yang sangat sensitif. Seperti diketahui, konsentrasi Ca^{2+} di ekstra sel ditemukan sekitar 10.000 kali lebih besar dibanding intrasel.¹³ Keseimbangan ini dipertahankan melalui 4 mekanisme untuk menjaga tidak masuknya Ca^{2+} ke intrasel, yaitu melalui pompa ATP yang aktif; intaknya pertukaran Ca^{2+} dan Na^+ di membran oleh adanya pompa Na^+-K^+ ; pemisahan Ca^{2+} intraseluler di retikulum endoplasmik melalui proses penggunaan ATP yang aktif, serta akumulasi dari Ca^{++} intraseluler melalui pemisahan Ca^{2+} di mitokondria secara oksidatif.^{15,16}

Keadaan iskemia mengakibatkan kehilangan keseimbangan gradien antara Na^+ dan K^+ yang secara beruntun mengakibatkan gangguan keseimbangan Ca^{2+} . Hal ini akan menyebabkan masuknya Ca^{2+} ke dalam sel secara masif yang selanjutnya mengakibatkan beban mitokondria berlebihan.¹ Kalsium akan mengaktifkan fosforilase, membran dan protein kinase. Akibatnya terbentuk asam lemak bebas (FFA) yang berpotensi menginduksi prostaglandin dan asam arakidonat. Metabolisme asam arakidonat ini akan membentuk radikal bebas seperti *toxic oxygen intermediates*, eikosanoid, dan leukotrin yang akan memacu agregasi platelet dan vasokonstriksi vaskuler.⁵ Selain itu, keberasaan Ca^{2+} yang berlebihan dalam sel akan merusak beberapa jenis enzim termasuk protein kinase C, kalmodulin protein kinase II, protease dan nitrik oksida sintesase. Ca^{2+} juga mengaktifasi enzim sitosolik dan denukleasi yang mengakibatkan terjadinya apoptosis.^{14,15}

Iskemia dan Angiogenesis

Pengaruh sistemik akut yang disebabkan oleh penurunan suplai sirkulasi ke otak akan berakibat pada perubahan tatanan biokimiawi otak.³ Hal ini yang merupakan penyebab kematian dari jaringan otak. Dalam pengamatan neovaskularisasi di daerah infark dan peri-infark berkaitan dengan *survival* penderita stroke membuktikan bahwa angiogenesis merupakan proses kompensasi atau proteksi yang sekaligus merupakan target terapi stroke. Neovaskularisasi yang akan terjadi bersamaan dengan meningkatnya ekspresi dari neuron, sel mikroglia, astrosit, dan molekul angiogenik, *vascular endothel growth factor* (VEGF).

VEGF merupakan faktor angiogenesis yang berperan lewat reseptor VEGF tirosin kinase, VEGFR1 dan 2, serta neurophilin-1 dan 2 (NP-1 dan NP-2).¹⁶

Iskemia dan Radikal Bebas

Konsekuensi iskemia dan reperfusi adalah terbentuknya radikal bebas seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil. Keberadaan *nitric oxide* (NO) sendiri adalah melalui aktifitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS).⁶ Sumber lain akibat pemecahan produksi ADP melalui oksidasi *xantine* dan reaksi *iron-catalysed*. Radikal bebas yang bermacam-macam ini akan bereaksi dengan komponen seluler seperti karbohidrat, asam amino, DNA, dan fosfolipid sebagai korbannya sendiri.¹⁶

Iskemia dan Inflamasi

Tingkat awal dari inflamasi dimulai beberapa jam sesudah onset iskemia dengan karakteristik munculnya ekspresi adhesi molekul di endotel pembuluh darah dan leukosit di sirkulasi.⁸ Leukosit bergerak melewati endotel keluar dari sirkulasi dan penetrasi ke jaringan parenkim otak yang mengakibatkan reaksi inflamasi. Bagian mayoritas dari inflamasi ditentukan oleh populasi dari sel mikroglia yang disebut juga efektor imun dari susunan saraf pusat (SSP). Mikroglia adalah fagosit aktif dan merupakan target utama yang sanggup menghasilkan sitokin dan enzim pro-inflamasi.^{15,16} Kelompok sitokin anti-inflamasi seperti *tumor growth factor* -1 beta (TGF-1 beta) dan IL-10 yang bersifat sebagai neuroprotektif juga menjadi aktif terhadap stimulasi mikroglia. Secara klinis, kelompok sitokin yang domainnya terdiri dari 2 kelompok protein adalah iNOS dan kelompok *cyclo-oxygenase 2* (COX-2).¹⁶

Kesimpulan

Stroke non hemoragik akibat trombus terjadi karena penurunan aliran darah pada tempat tertentu di otak melalui proses stenosis sehingga terjadi kaskade molekular yang bersifat multi fisiologi. Keseluruhan mekanisme patofisiologi dari stroke bersifat kompleks dan hasil akhir dari kaskade iskemia adalah kematian neuronal dan diikuti oleh hilangnya fungsi normal dari neuron yang terkena. Daerah penumbra inilah yang menjadi sasaran terapi pada penderita dengan stroke. Faktor kecepatan dan ketepatan dalam mendiagnosis dan menatalaksana penderita stroke sangat menentukan keberhasilan terapi, prognosis, dan kemungkinan komplikasi pada penderita. Melalui pemahaman mengenai mekanisme selular

pada otak, seorang praktisi kesehatan akan dapat membuat keputusan klinis yang cepat dan tepat terutama dalam memutuskan tatalaksana dini pasien dengan kecurigaan stroke, khususnya stroke non-hemoragik tipe trombus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Truelsen, T. Begg, S. Mathers, C. The Global Burden of Cerebrovascular Disease. 2000. Burden of Diseases. World Health Organization. 2000. Tersedia di: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularstroke.pdf (Akses: 8 November 2012)
2. Hinkle, JL. Guanci, MM. Acute Ischemic Stroke Review. *J Neurosci Nurs.* 2007; 39 (5): 285-293, 310
3. Maas, MB. Safdieh, JE. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization. *Neurology Board Review Manual. Neurology.* 2009; 13(1): 2-16
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 8 Dari 1000 Orang Indonesia Terkena Stroke. 2011. Tersedia di: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1703-8-dari-1000-orang-di-indonesia-terkena-stroke.html> (Akses: 8 November 2012)
5. Nuartha, AABN. Samatra, DPGP. Kondra, W. Penyakit Serebrovaskular. Dalam: *Pedoman Diagnosis dan Terapi Penyakit Saraf. Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf FK UNUD/RSUP Denpasar Bali.* 1992. Hlm: 31-43
6. Ngoerah, IGNG. *Dasar-Dasar Ilmu Penyakit Saraf.* Airlangga University Press. Surabaya. 1991. Hlm: 238-258
7. Whisman, JP. Classification of Cerebrovascular Disease III. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke.* 1990: 657-659
8. Trent MW, John T, Sung CT, Christopher GS, Sthepen MT. Pathophysiology, treatment, animal and cellular models of human ischemic stroke. *Molecular Neurodegeneration.* 2011; 6:11
9. ThirumaVARumugam Biswas, M. Sen, S. Simmons, J. Etiology and Risk Factors of Ischemic Stroke in Indian-American Patients from a Hospital-based Registry in New Jersey, USA. *Neurology Asia.* 2009; 14(2): 81-86
10. Hadjiev, DI. Mineva, PP. Vukov, MI. Multiple Modifiable Risk Factors for First Ischemic Stroke: a Population-based Epidemiological Study. *European Journal of Neurology.* 2003; 10: 577-582
11. Guyton, AC. Hall, JE. Aliran Darah Serebral, Cairan Serebrospinal, dan Metabolisme Otak. Dalam: *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* Edisi ke-11. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2006. Hlm: 801-808
12. Janice L, Hinkle, Mary MK. Acute Ischemic Stroke Review. *J Neurosci Nurs.* 2007; 39:285-293, 310
13. Jan, S. Trombosis of Cerebral Vein and Sinuses. *N Engl J Med.* 2005; 352:1791-8
14. Stoll, G. Kleinschnitz, C. Nieswandt, B. Molecular Mechanisms of Thrombus Formation in Ischemic Stroke: Novel Insights and Targets for Treatment. *The American Society of Hematology. Blood.* 2008; 112(9): 3555-3562
15. Bruce F, Barbara CF. Mechanisms of Thrombus Formation. *New England Journal Medical.* 2008;359:938-49
16. Ahmed I, Sana S, Ayesha KK. Pathophysiology of Cerebral Venous Thrombosis. *J Pak Med Assoc.* 2006; 56: 506-508

