

## BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

### 1. LANDASAN TEORI

#### 1.1 Definisi Stroke

Stroke merupakan bagian dari penyakit serebro vaskuler, di Indonesia diistilahkan sebagai penyakit GPDO (gangguan pembuluh darah otak), sedangkan terminologi asing disebut sebagai CVA (Cerebro Vasculer Accident).

Beberapa definisi stroke menurut beberapa ahli/sumber, seperti oleh WHO, 1988, stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang secara cepat akibat gangguan fungsi otak fokal/global tanpa penyebab lain kecuali sebab vaskuler, yang berlangsung dalam 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian. Tidak termasuk dalam definisi ini : TIA dan infark lain karena tumor atau radang.

Menurut Sylvia Anderson, 1995, stroke merupakan gangguan neurologik fokal yang timbul sekunder dari suatu proses patologi pada pembuluh darah serebral, seperti trombosis, emboli, ruptur dinding pembuluh darah atau penyakit vaskuler dasar seperti aterosklerosis, artritis, trauma, aneurisma dan kelainan perkembangan.

Sedangkan oleh Issebalcher, 1994, stroke adalah kerusakan neurologis yang akut dan timbul secara mendadak akibat proses patologi baik karena infark otak ataupun karena perdarahan. Stroke merupakan sindroma yang khas dari disfungsi sistim syaraf pusat akibat penyakit kardiovaskuler dengan proses dasar baik akibat iskemia ataupun perdarahan yang menyebabkan defisit fokal sistim neurologis (Michael J. Aminoff, 1989).

Sindroma stroke adalah suatu keadaan patologi yang disebabkan akibat lesi pada otak baik suatu infark akibat perdarahan, emboli atau trombosis ataupun robeknya suatu aneurisma. Dapat ditandai oleh berbagai gejala yang menandai adanya infark atau hemoragik seperti hemiparese, vertigo, disartria. Sering diikuti oleh kerusakan permanen neurologis. Disebut juga 'Cerebro Vascular Accident' (Dorland's Encyclopedia, 1994).

Menurut Stephen G. Waxman, 1995, CVA adalah onset akut yang terbanyak dari suatu infark atau perdarahan akibat penyakit gangguan serebro vaskuler dari sistim syaraf dengan gejala yang mendadak, dengan kerusakan yang parah dari fungsi otak, seperti hemiplegia, aphasia.

## 1.2. Klasifikasi

Pembagian jenis-jenis stroke pada prinsipnya sama tergantung dari sudut pandang masing-masing ahli, seperti yang tertulis di bawah ini :

### A. Menurut Parveen Kumar, 1991

Berdasarkan lamanya onset, maka stroke dibagi atas 4 golongan yaitu :

- Complete stroke = defisit neurologis yang timbul maksimal dan berlangsung dalam 6 jam .
- Involution stroke = gejala dan tanda-tanda terus memburuk dalam 24 jam .
- Minor stroke = Keadaan yang membaik tanpa gejala sisa , dalam 1 minggu .
- TIA = Defisit lokal yang berlangsung kurang dari 24 jam dengan keadaan yang membaik secara sempurna, terjadi mendadak dan mempunyai tendensi rekuren.

## B. Menurut P. Sidharta, 1995 .

Berdasarkan klinis, maka stroke dibedakan atas :

### 1. Stroke iskemik.

Stroke in evolution adalah :

Stroke yang berkembang secara perlahan akibat penyumbatan arteri serebri karena pembesaran trombus setempat hingga terjadi oklusi total atau trombus yang kecil dengan mengalami penurunan tekanan sistole .

- TIA adalah :

Gejala akibat penyumbatan arteri serebral yang kecil karena emboli yang berasal dari terlepasnya trombus di pangkal arteri serebral atau karotis interna sehingga timbul iskemik serebri kecil yang bersifat sementara. Gejala yang timbul adalah lumpuh satu sisi anggota gerak selama beberapa menit hingga beberapa jam dan kemudian sembuh kembali. Dapat terjadi aphasia, konvulsi fokal yang sementara tanpa kehilangan kesadaran ataupun pingsan dalam beberapa menit, sifatnya rekuren.

- Completed Stroke adalah :

Penyumbatan total suatu arteri serebral oleh emboli yang cukup besar dimana tungkai dan lengan pada sisi yang sama lumpuh serentak, tidak disertai dengan hilangnya kesadaran.

### 2. Stroke hemoragik

Merupakan manifestasi stroke yang disertai dengan jatuhnya kesadaran yang berlangsung dalam beberapa jam hingga hari dengan kelumpuhan tubuh sisi secara serentak. Pada umumnya prekursor kasus ini berupa stesing yang hebat seperti : sangat marah, terkejut dan sebagainya.

### C. Menurut Chandra , 1986

#### 1. Infark

Infark dibagi dalam 4 kelompok , yaitu :

##### a. TIA (Transient Ischemic Attack) / GPDO sepintas.

Terjadi kelumpuhan satu sisi tubuh secara serentak tetapi kemudian menghilang dalam kurang dari 24 jam.

##### b. RIND (Reversible Ischemic Neurologic Deficit).

Defisit neurologis yang terjadi akan menghilang tetapi dalam waktu yang > 24 jam

##### c. Progressive stroke.

Gejala dan defisit neurologis berlangsung terus semakin memburuk dalam waktu 24 jam.

##### d. Completed stroke.

Defisit neurologis yang timbul berlangsung secara maksimal dalam waktu 6 jam. Perdarahan terjadi di antara jaringan otak dengan selaput arachnoid (subarachnoid space).

Penyebab yang tersering adalah :

- Pecahnya suatu aneurisma , umumnya adalah sirkulus Willissi
- malformasi pembuluh darah arteri di dalam jaringan otak.

#### 2. Hemoragik

Berdasarkan daerah yang mengalami perdarahan maka jenis stroke dibagi atas 2 yaitu :

##### a. ICH (Intra Cerebral Hemorrhage)

Perdarahan terjadi di dalam jaringan otak, umumnya terjadi di lentikulo striata pada basal ganglia, penyebab terbanyak adalah hipertensi.

b. SAH ( Sub Arachnoid Hemorrhage )

Perdarahan yang terjadi di “subarachnoid space”. Penyebab terbanyak adalah pecahnya suatu aneurisma (terbanyak sirkulus Willisi) ataupun pada arteri yang malformasi di dalam jaringan otak.

**D. Menurut Marshall**

Pembagian ini yang banyak dianut di klinis, di mana stroke terbagi atas beberapa klasifikasi yaitu :

- a . Secara lokalisasi :
  - Tipe Karotis
  - Tipe Vertebro basiler
- b . Secara stadium / onset terjadinya :
  - TIA (Transient Ischemic Attack)
  - Stroke in evolution
  - Completed stroke
- c . Secara jenis lesi di serebralnya :
  - Perdarahan otak
  - Infark otak
  - Iskemia otak

**1.3. Faktor Resiko**

Faktor resiko dimaksudkan adalah faktor-faktor yang mempunyai tendensi untuk menimbulkan stroke. Ada beberapa teori tentang faktor resiko dari para ahli yaitu :

**A. Menurut P Sidharta, 1995.**

Faktor-faktor resiko ini diurutkan mulai dari yang paling penting :

- 1. Usia : semakin tua, maka semakin tinggi resiko terserang stroke.

2. Hipertensi : semakin tinggi tekanan darah, maka resiko semakin besar.
3. Diabetes : IDDM dengan pemberian preparat insulin lebih tinggi resikonya.
4. Genetik : herediter terhadap aterogenik, seperti hiperlipidemia.
5. Heart disease : orang tua maupun muda sama-sama mempunyai resiko stroke.
6. Merokok : ada pengaruh tetapi tidak lebih nyata dibanding terhadap PJK.
7. Pil kontrasepsi : merupakan faktor resiko pada wanita.

#### **B. Menurut Parveen Kumar, 1991.**

Faktor resiko berdasarkan tingkat pengaruhnya :

1. Hipertensi
2. Diabetes mellitus
3. Obesitas
4. Riwayat keluarga
5. Merokok
6. Hiperlipidemia
7. Kontrasepsi oral
8. Alkohol
9. Usia

#### **C. Menurut Michael J. Aminoff, 1989.**

Pada pasien yang mengalami penyakit serebro vaskuler diduga mempunyai faktor resiko seperti : hipertensi-diabetes mellitus-kontrasepsi oral-perokok-penyakit jantung. Kesemuanya jarang berdiri sendiri dan saling berhubungan/mempengaruhi.

## 1.4. Faktor Penyebab

Pengertian faktor penyebab adalah faktor-faktor yang berhubungan langsung dengan peristiwa yang akan menimbulkan stroke.

Penyebab stroke iskemik adalah :

a. trombosis :

- aterosklerosis
- artritis
- dissection
- gangguan hematologi
- tekanan pada arteri intrakranial oleh otak
- berbagai faktor, seperti : Moyamoya disease, displasia fibromuskular.

b. vasokonstriksi

- vasospasme serebral yang diikuti oleh perdarahan subarachnoid

c. emboli yang berasal dari :

- trombosis arteri, seperti : bifurkasio Arteri Karotis, distal Arteri Vertebra
- dari jantung, seperti : prolaps katup mitral, infark miokard, fibrilasi atrial.
- idiopatik kausal : pada anak-anak atau dewasa yang sehat yang disertai dengan : penyakit kanker, SLE, eklampsia dan sebagainya

## 1.5. Patogenesis

### 1.5.1. Infark Serebri (Charles Wirlow,1983).

Terjadi bila arteri otak bagian manapun mengalami penyumbatan dan aliran darah dari kolateral tidak mampu mengatasinya. Penyumbatan tersebut dapat berupa trombosis atau emboli yang berasal dari trombus proksimal yang berasal dari jantung.

Penyakit pembuluh darah umumnya berupa ateroma dan menyebabkan gangguan umum pada organ yang disuplainya. Ateroma lebih banyak muncul karena hipertensi. Ulkus plak arteroma tersebut menyebabkan nekrosis iskemik atau perdarahan intra-plak. Trombus terbentuk di area yang mengalami gangguan aliran darah di sekitar lesi ateroma atau pada plak yang mengalami ulserasi, hasilnya adalah oklusi yang komplisit. Trombus tersebut juga dapat menjadi emboli bagi arteri distalnya dan mengganggu proses re-  
endotelisasi pada pembuluh darah baik distal maupun proximalnya.

Ateroma lebih cenderung mengenai area yang spesifik seperti pembuluh darah otak, juga pada daerah yang aliran darahnya turbulen dan dinding pembuluh darahnya cenderung mengalami stres mekanik, seperti : bifurkasio A. Karotis Komunis, lengkung A. Karotis Interna, cabang pertama dari arkus aorta, A. Subklavia, A. Vertebral dan terminalnya (di basis kranii), A. Basilaris, sirkulus Welchii dan cabang pertama dari A. Serebri.

Emboli serebri umumnya terdiri dari:

- Agregasi trombosit
- Fibrin
- Debris kolesterol yang berasal dari plak ateromatosis
- Frakmen-frakmen dari pengapuran katup jantung
- Bakteri /mikroorganisme yang menginfeksi katup jantung
- Jaringan mixoma jantung.

Setelah embolus tersebut mengenai arteri, dapat juga menimbulkan trombosis ataupun pecah dan menyumbat pembuluh darah yang lebih kecil. Frakmentasi tersebut dapat menjelaskan mengapa infark akibat emboli sering berupa perdarahan (darah mengalir balik ke pembuluh darah yang rusak itu dan lepas ke jaringan otak yang iskemik/ nekrosis)

### **1.5.2. Infark Vena**

Trombosis pada vena-vena kortikal atau sinus duramater lebih jarang terjadi, tetapi dapat diakibatkan oleh:

- Dehidrasi
- Sinusitis atau OMA
- Kehamilan atau masa nifas
- Polisitemia
- Sindroma hiperviskositas
- Septikemia
- Kolitis ulserativa
- Anemia defisiensi besi yang berat
- Trauma kapitis
- Keganasan ekstrakranial

Pecahnya vena-vena yang infark tersebut lebih sering terjadi.

### **1.5.3. Infark Zona Boundary**

Infark akibat penyumbatan arteri umumnya muncul pada daerah yang diperdarahi oleh arteri yang rusak itu. Infark dapat timbul di antara daerah yang disuplai oleh arteri tersebut, selama masa sirkulasi yang terhenti tersebut atau pada awal anoksia. Area tersebut berada di regio parieto-oksipital, di mana zona boundary terdapat di antara medial, anterior dan posterior arteri serebralis.

### **1.5.4. Perdarahan Intrakranial Spontan**

Umumnya akibat Berry aneurisma, arteri-venosus malformasi (perdarahan yang terjadi umumnya perdarahan subarachnoid), atau akibat hipertensi vaskuler (perdarahan

dalam otak). Walaupun demikian, darah sering diturunkan pada kedua sisi setelah terjadinya perdarahan intrakranial akibat apapun.

Hipertensi sistemik yang disertai oleh hialinisasi dan disorganisasi pada dinding arteri serebri yang kecil di otak, mengakibatkan irregulasi lumen pembuluh dan mengawali pembentukan mikro-aneurisma (Charcot-Bouchard aneurisma).

#### **1.5.5. Metabolisme Lipid**

Untuk memahami metabolisme lemak dalam tubuh, maka perlu dimengerti bagaimana lemak masuk melalui pencernaan.

##### **Diet**

Lemak yang kita makan adalah simpel lipid, seperti trigliserida (minyak kelapa, kacang-kacangan, dan sebagainya) dan kolesterol ester (lemak hewani, kuning telur, bahan vitamin lipofilik).

##### **Pencernaan**

Pencernaan awal oleh enzim lipase yang dilepaskan oleh glandula lingualis, menguraikan lemak-lemak rantai pendek dimana trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan 1,2-diasilgliserol. Pencernaan ini kurang begitu berarti karena waktu kontak yang singkat. Walaupun demikian, enzim ini masih tetap aktif dalam lambung-optimal pada pH 4 (rentang pH : 2,0-7,5) (Fadil Oenzil, 1996).

Lemak yang sangat hidrofobik mengalami pengocokan secara mekanik di lambung sehingga menjadi butiran-butiran yang terpisah-pisah. Pisahan ini memang bersifat sementara karena tidak ada emulgator, tetapi keadaan ini akan cukup bertahan hingga masuk ke duodenum. Selain itu, asam lambung juga dapat memecahkan lemak rantai panjang sehingga lebih mudah untuk dicerna.

Pencernaan diteruskan oleh asan empedu guna mengemulsikan lemak-lemak rantai panjang dan merubah sifat lemak menjadi hidrofilik sehingga butiran-butiran lemak yang terpisah itu menjadi lebih stabil dan permukaannya menjadi lebih luas sehingga pencernaan secara kimiawi dapat berlangsung dengan baik. Pankreas akan melepaskan enzim lipase pankreas yang spesifik menghidrolisis ikatan ester primer pada posisi 1 dan 3 trigliserida menghasilkan asam lemak, monoasilgliserol, diasilgliserol dan gliserol. Proses pencernaan ini bersifat lambat sehingga produk terbanyak yang dihasilkan adalah 2-monoasilgliserol, sedangkan hanya kurang dari seperempatnya dapat dihidrolisis sempurna membentuk gliserol dan asam lemak.

Hidrolisis kolesterol oleh enzim kolesterol esterase yang menghasilkan kolesterol bebas dan asam lemak, karena kolesterol yang dapat diserap adalah bentuk kolesterol bebas.

### **Penyerapan**

Sebenarnya kolesterol dan esternya yang diserap dari makanan jumlahnya kecil, yang terbanyak adalah kolesterol yang berasal dari empedu dan hasil deskuamasi sel epitel usus. Penyerapan akan berlangsung bila misel lemak tersebut bersinggungan dengan permukaan mikrovili sel epitel usus.

Sedangkan asam lemak rantai pendek diserap secara langsung melalui pembuluh darah. Kolesterol bebas, trigliserida dan fosfolipid berikatan dengan apoprotein di dalam sel epitel mukosa usus membentuk nascent chilomicron masuk melalui 'lactael duct' hingga ke duktus torasikus dan masuk ke sirkulasi darah.

### **Jaringan**

Dalam pembuluh darah, trigliserida yang banyak dikandung oleh kilomikron (88%) diambil dengan bantuan enzim Lipoprotein Lipase (LPL) yang dilepaskan oleh sel

endotel pembuluh darah, menguraikan trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Asam lemak diambil langsung oleh sel dan dapat dimanfaatkan menjadi sumber energi, sedangkan gliserol masuk dalam sirkulasi dan dibawa ke hati.

Kilomikron yang kehilangan banyak trigliserida dinamakan 'remnant chylomicron', di-uptake hepar lewat reseptornya. Dalam hepar, kilomikron dipecah. Kolesterol dan hasil hidrolisis trigliserida ada yang disekresikan membentuk asam empedu, lainnya disekresikan ke pembuluh darah dalam bentuk 'Nascent VLDL'. Di sepanjang sirkulasinya, VLDL itu juga kehilangan banyak trigliseridanya hingga dinamakan IDL (dari awal 56% hingga mengandung hanya 29%).

IDL mengandung 34% kolesterol ester, dan akan kehilangan trigliserida juga hingga tinggal 13% saja dengan kandungan kolesterol ester mencapai 48%, molekul ini dinamakan LDL.

Kelebihan LDL dibandingkan dengan lipoprotein lainnya adalah mempunyai reseptor pada semua sel yang mengandung lisosom. Sel endotel kapiler juga mengandung lisosom, sehingga LDL yang lewat ada yang di-uptake. Dalam keadaan normal, LDL yang di-uptake itu tidak akan merusak sel endotel tersebut, karena kolesterol merupakan kebutuhan yang penting bagi pembentukan membran sel itu sendiri. Tetapi bila kadar LDL dalam sirkulasi berlebihan, maka keseimbangan yang berlangsung dalam pembuluh darah juga akan terganggu. Keadaan ini dapat tercipta bila diet kolesterol terlalu tinggi ataupun karena kesalahan metabolisme tubuh. Proses penting yang berlangsung ini akan membentuk '*aterosklerosis*' (Sargowo, H. Djangan. 1995).

Proses penumpukan kolesterol ini dapat dikurangi dengan keberadaan HDL yang disekresi oleh hepar dan sebagian kecil dari usus. 'Discoidal Nascent HDL' mengandung sangat tinggi apoprotein sehingga HDL merupakan lipoprotein yang ikatan molekulnya

sangat kuat dan berukuran kecil. Di sepanjang perjalanannya HDL mengangkut kembali kolesterol yang tertumpuk di endotel pembuluh darah oleh bantuan enzim Lechitin Cholesterol Acyl Transverase (LCAT). Selain itu, HDL dapat menjadi donor apooprotein pada lipoprotein lain, seperti pada VLDL dan kilomikron.

HDL yang mengandung lebih banyak kadar kolestrol (31%) dibandingkan trigliserida (16%) dinamakan HDL2. Dengan bantuan enzim HRHL (Heparin Releaseable Hepatic Lipase) akan menarik sebagian kolestrol dan fosfolipid dalam HDL2 sehingga tidak perlu masuk ke dalam sel hepar untuk dipecah, tetapi dapat dimanfaatkan kembali untuk berfungsi sebagai penarik kolestrol di endotel dan sebagai donor apooprotein. Dan sebagian lagi akan masuk dalam sel hepar dan mengalami denaturasi.

#### 1.5.6. Patogenesis Aterosklerosis

Merupakan penyakit pembuluh darah dengan menifes terpenting di klinis adalah Stroke dan Penyakit Jantung Koroner. Penyakit yang fatal ini bukan terjadi begitu saja, tetapi merupakan hasil integrasi dari berbagai etiologi yang kompleks dan telah berlangsung selama puluhan tahun. Salah satu yang terpenting adalah malnutrisi dan pola kebiasaan hidup yang tidak sehat dan dilakukan terus menerus dalam jangka waktu yang panjang (Sargowo, H. Djanggan. 1995).

Dengan perkembangan ilmu pengetahuan terutama bidang Biologi Vaskuler, morfologi-fisiologi dan biokimia pembuluh darah lebih dipahami. Pembuluh darah adalah organ yang sangat kompleks dan mampu berdiri sendiri dalam mengatur pertumbuhannya sesuai dengan kebutuhannya dan dapat berinteraksi dengan bahan-bahan yang ada dalam sirkulasi darah.

Endotel dan sel otot polos dari dinding pembuluh darah mensintesa dan

melepaskan vaso-aktif, medulator dan mediator lokal untuk kebutuhan perkembangan dan pertumbuhannya sendiri. Adanya gangguan keseimbangan ini dapat menimbulkan kelainan patologis pada pembuluh darah tersebut seperti aterosklerosis.

Berbagai konsep berusaha menerangkan patogenesis aterosklerosis, yaitu :

**A. Teori Inflamasi oleh : H. Djangan Sargowo, 1995.**

Sargowo menggabungkan 4 teori dasar, yang akan diterangkan dalam tabel hubungan konsep-teori-manifes di bawah ini.

KONSEP	TEORI	MANIFES
1. Infiltrasi lipid	<i>Inflamasi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penyakit jantung koroner</li> <li>• Stroke</li> <li>• Gangguan pada target organ</li> </ul>
2. Kerusakan endotel arteri		
3. Radikal bebas		
4. Imunologi		

Tabel 1. Hubungan konsep-teori-manifes dalam patogenesis aterosklerosis.

Konsep-konsep tersebut ternyata diakui hingga zaman sekarang , dengan penjabarannya adalah sebagai berikut :

**1. Teori Infiltrasi Lipid (Anitschow dan Chalatow, 1913)**

Infiltrasi LDL ke dalam lapisan endotel akan mengalami asetilasi dan oksidasi, oksidasi LDL itu akan difagosit oleh makrofag membentuk 'foam cell' / sel busa. Bentuk ini merupakan cikal-bakal pembentukan garis lemak/'fatty streak' dan memacu pelepasan 'growth factor' yang mempengaruhi monosit, miosit, fibroblas dan trombosit.

Miosit akan berproliferasi dan bermigrasi ke tunika intima, sedangkan fibroblas akan memacu pertumbuhan serabut kolagen melebihi serabut elastin dan trombosit akan mengalami agregasi hebat. Penambahan unsur kolagen dan miosit akan menghasilkan

lapisan fibrosa (fibrous plaque). Selanjutnya terjadi kalsifikasi lapisan fibrosa itu sehingga permukaannya menjadi kasar dan ireguler akibatnya agregasi trombosit dan ulserasi sangat mudah terjadi, hal ini menyebabkan terbentuknya trombosis dan perdarahan lokal. Sedangkan ukuran lumen pembuluh darah akan mengecil akibatnya suplai darah untuk organ tersebut akan berkurang.

## **2. Teori Kerusakan Endotel (Virchow, 1856)**

Kerusakan endotel mengawali patogenesis aterogenesis, di mana endotel itu dapat rusak karena berbagai rangsangan seperti :

- Mekanis = hipertensi, bahan-bahan oksidan, radikal bebas, dan lain-lain.
- Kimia = LDL ( terutama LDL teroksidasi), homosistein
- Immunologi = virus, bakteri, parasit.

Endotel yang rusak akan terlepas ke sirkulasi dan menjadi bahan asing dan berinteraksi dengan sel makrofag dan trombosit, melepaskan bahan vaso aktif yang memicu terjadinya fibrosis dan trombosit.

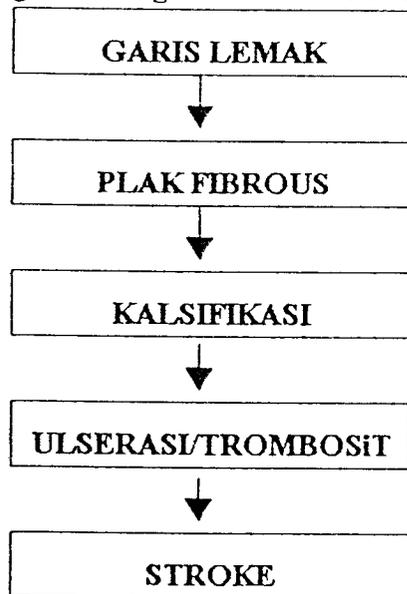
## **3. Teori Radikal Bebas (Halliwell dan Cross, 1987)**

Peroksida lipid berupa malondialdehid (MDA) merupakan hasil reaksi radikal bebas, yang bila terbentuk dalam jumlah yang besar akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif, yang akan mengoksidasi secara terus menerus fosfolipid dari LDL. Hasil oksidasi tersebut akan difagositosis oleh makrofag dan membentuk foam cell, juga akan difagositosis oleh neutrofil, monosit dan sel T- limfosit menghasilkan radikal bebas (superoksida), sebagai bahan oksidan kuat.

#### 4. Teori Immunologi (Hansson, 1989)

Ditemukan adanya infiltrat sel mononuklear pada plak aterosklerotik membuktikan adanya proses imunitas dari mekanisme inflamasi pada aterogenesis. Penemuan terbaru dan bukti-bukti baru menunjang hipotesa bahwa mekanisme imun mempunyai peran penting dalam proses aterogenesis. Antibodi terhadap LDL teroksidasi dapat dideteksi pada serum orang yang sehat ataupun pada penderita aterosklerotik, dan titernya berhubungan dengan progresifitas aterosklerotik.

Bagan 1. Patogenesis Aterosklerosis.



#### B. Menurut Born, 1991

Born menyebutkan bahwa ada 4 hipotesa yang memainkan peran dalam patogenesis aterosklerosis yaitu :

- Hipotesa respon terhadap injury endotel (Virchow, 1856)
- Hipotesa infiltrasi lipid (Anitschow & Chalатов, 1913)

- Hipotesa monoklonal ( Benditt, 1976)

- Hipotesa penuaan klonal ( Martin & Spraque, 1976).

#### 1. Hipotesa Respon terhadap Injury (Virchow, 1856)

Hipotesis reaksi terhadap kerusakan endotel (injury) menerangkan bahwa kerusakan endotel menyebabkan perubahan morfologi dan fisiologi sel endotel. Hal-hal yang dapat menimbulkan injury adalah hipertensi, hiperlipidemia dan kelainan hormonal. Keadaan ini akan meningkatkan tegangan gunting (shear stress) aliran darah terhadap sel endotel dan merusak barier alamiah endotel, akibatnya hubungan antara sel endotel dan jaringan penunjang terganggu, berupa peningkatan tekanan hemodinamik sehingga sel endotel dinding arteri semakin rusak. Lesi ini menyebabkan perembesan trombosit dan unsur-unsur lain dalam sirkulasi darah pada jaringan penunjang subendotel itu.

Kemampuan sel endotel untuk berfungsi sebagai tromboresisten dan mampu melancarkan aliran darah secara terus menerus disebabkan karena glikoprotein, proteoglikan dan prostasiklin yang dihasilkan oleh sel endotel itu sendiri (Schwartz, 1989). Disfungsi sel endotel akan merubah sifat tromboresisten dari lumen arteri, sehingga timbul interaksi antara trombosit dengan jaringan kolagen subendotel yang kemudian diikuti oleh pelepasan isi granula trombosit tersebut.

Infiltrasi hebat dari trombosit, LDL kolesterol darah serta unsur plasma lainnya pada area lesi tersebut menyebabkan proliferasi fokal dari sel otot polos arteri membentuk sebagian besar matriks jaringan penunjang dan lemak yang menumpuk dalam sel serta sekeliling matriks jaringan penunjang.

Bila kerusakan endotel berlangsung terus menerus dan berulang maka proliferasi miosit, akumulasi jaringan penunjang serta lemak akan tetap berlanjut. Akibat dari

keseimbangan yang kritis antara reendotelialisasi, propolisasi sel, kerusakan sel dan pemicuan akan menentukan apakah kerusakan akan meluas, menetap atau regresi, sehingga kerusakan bersifat menahun dengan interferensi reaksi jaringan normal terhadap kerusakan.

## 2. Hipotesa Infiltrasi Lipid (Anitschow dan Chaladow, 1913)

Sedangkan hipotesa infiltrasi lipid menerangkan hubungan terjadi aterosklerosis dengan peningkatan LDL plasma, dimana peningkatan LDL itu bersifat kronis dan progresif menimbulkan pembentukan sel busa dan garis lemak yang berkembang menjadi plak fibrosa.

Dinding arteri mempunyai struktur yang dinamis dalam menyesuaikan dan memberi respon terhadap rangsangan mekanis dan biokimia yang dapat merubah struktur dan komposisi endotel, otot polos, serabut kolagen, serabut elastin dan proteoglikan.

Lesi dimulai dari garis lemak dan plak fibrosis, garis lemak merupakan lesi awal di sub endotel yang terdiri dari sel busa, sel otot polos, T-limfosit, intra dan ekstra seluler lipid, serabut kolagen, elastin dan proteoglikan. Plak fibrosa merupakan lesi proliferasif yang terdiri dari lipid yang anorphi, kolestrol ester, kolestrol yang mengelilingi 'fibrous cap' yang tersusun oleh otot polos, matriks kolagen, proteoglikan, sel busa, limfosit.

Plak fibrosis tersebut membentuk anyaman vasa vasorum di lapisan adventitia yang merupakan dasar dari proses perubahan degeneratif, kalsifikasi, perdarahan dalam plak, ulserasi dan trombosis sehingga terjadi iskemia dan injuri pada jaringan otak. Proses imunologi juga berperan dalam lesi vaskuler termasuk di dalamnya kadar lemak darah dan limfosit sitotoksik (Stemme, 1994).

Beberapa faktor kemotraktan yang dihasilkan oleh sel endotel dalam proses migrasi sel otot polos medial ke tunika intima berupa : 12 HETE, PDGF. Monosit yang bermigrasi ke subendotel melepaskan PDGF dan leukotrin B4 (LT B4). Sedangkan sel otot polos pembuluh darah menghasilkan IGT, PDGF, FGF, EGF dan TGF ini bekerja lewat signal transduksi untuk terjadinya proliferasi sel. Proses ikatan GF ligand dengan reseptor yang ada di permukaan sel akan menstimuler intraselluler messenger berupa : cAMP, protein kinase, phospho inositol dantiroksi kinase yang akhirnya mengaktifkan ikatan DNA dan protein untuk replikasi DNA.

### **3. Hipotesis Monoklonal (Benditt and Benditt, 1976)**

Setiap lesi aterosklerosis berasal dari sel otot polos tunggal yang bertindak sebagai pemicu bagi sel-sel lain untuk berproliferasi, dan ditambah dengan rangsangan virus atau zat kimia membentuk suatu tumor jinak. Plak aterosklerosis tersebut sering berupa nodul yang terisolasi yang dikelilingi oleh jaringan normal.

### **4. Hipotesa Penuaan Klonal/Clonal Senescence (Martin and Sprague, 1976)**

Martin dan Sprague mengajukan hipotesa bahwa aterogenesis adalah fungsi parokdosal dari menurunnya aktifitas stem sel pada tunika media. Populasi sel otot polos arteri dipertahankan oleh aktifitas proliferasi sejumlah kecil sel-sel dari tunika media dan intima. Keseimbangan populasi pada arteri normal diatur oleh mekanisme timbal balik.

Replikasi stem sel untuk pembentukan sel otot polos menghasilkan "chalone" sebagai feed-back negatif untuk replikasi stem sel lebih lanjut. Kadarnya tinggi di dalam tunika media yang banyak mengandung sel otot polos.

Secara normal, zat penghambat ini berdifusi ke tunika intima untuk menghambat replikasi stem sel. Mekanisme umpan balik ini menurun bersamaan dengan meningkatnya usia. Berkurangnya stem sel menyebabkan sel yang mati tidak segera beregenerasi, sehingga kadar chalone pun berkurang yang mengakibatkan peningkatan replikasi stem sel intima dan menumpuknya sel otot polos pada plak aterosklerosis.

Aterosklerosis merupakan penurunan elastisitas pembuluh darah akibat infiltrasi dan akumulasi kolestrol pada dinding endotel. Von Rokitanski (1852) mengemukakan hipotesa trombogenik/inkurstasi, sedangkan Virchow (1856) mengemukakan hipotesa akumulasi lemak pada dinding arteri. Beliau menyatakan bahwa proses tersebut terjadi karena gangguan keseimbangan antara proses masuknya lipid lebih besar dibandingkan dengan keluar. Ross kemudian menggabung kedua hipotesa menjadi hipotesa respons to injury, di mana faktor resikonya adalah hiperlipidemia-merokok-dan lain-lain, serta faktor hemoreologinya yang terpenting adalah lesi pada endotel.

### C. Menurut Badimon, 1993

Beliau mengemukakan mekanisme pokok yang terlibat dalam aterosklerosis, yaitu:

1. Injury endotel
2. Influks dan akumulasi LDL pada tunika intima di area 'lesion prone'
3. Imigrasi monosit-makrofag dalam tunika intima
4. Terbentuknya radikal bebas pada sel otot polos, makrofag dan endotel.
5. Terbentuknya 'oxidated LDL' (oxLDL) pada tunika intima
6. Terbentuknya sel busa akibat up-take berlebihan dari oxLDL oleh reseptor scavenger makrofag yang non-down regulating.
7. Nekrosis dari sel busa akibat sifat sitotoksik dari oxLDL, yang membentuk inti

lipid ekstraseluler (transisi lemak yang reversibel) yang selanjutnya menjadi lesi aterosklerotik lanjut yang ireversibel.

8. Adanya migrasi dan proliferasi sel otot polos dalam tunika intima akibat proses 'platelet derived growth factor' yang bertindak sebagai kemotraktan.

9. Ruptur plak aterosklerotik pada area yang densitas makrofagnya tinggi. Hal ini dipermudah oleh terlepasnya enzim proteolitik (metaloprotease) oleh makrofag yang membentuk trombus mural dan selanjutnya mempunyai peran penting dalam menentukan progresifitas pembentukan plak.

Fase pokok yang penting dalam proses aterosklerosis adalah influk lokal dan akumulasi LDL kolesterol. Aterosklerotik merupakan penyakit sistemik, tetapi mempunyai area-area yang spesifik ('lesion prone') yang berbeda secara struktural maupun fungsional, di mana endotelnya lebih permeabel terhadap protein plasma (albumin, fibrinogen) dan terhadap LDL kolesterol (Mancini, 1992). Daerah yang paling sering adalah di aorta (lipoprotein mempunyai efek mitogenik pada sel otot polos aorta), kemudian pada arteri koroner, serebro vaskuler dan sirkulasi perifer (David Tanne, 1996).

Variasi lesion prone ini diakibatkan karena pada masa embriogenesis sel otot polos terbentuk dari berbagai organ parenkim yang berbeda, sehingga respon terhadap bahan aterogenik pun berbeda-beda pula.

Tahap awal aterosklerosis adalah akibat terjadinya kerusakan pada endotel pembuluh darah yang dapat disebabkan oleh gangguan aliran darah (hipertensi), teroksidasi bahan radikal bebas, hiperlipidemia yang mengakibatkan pembuluh darah kehilangan kemampuan vasorelaksasi (yang diatur oleh endotelium).

Akibat invasif dari LDL pada endotel, maka dihasilkan monosit chemotactic

peptide type 1 (MCP-1) yang merangsang terikatnya monosit pada endotel sehingga dapat bermigrasi ke dalam ruang subendotelial. Sel endotel tersebut membentuk fatty streak yang aktivitasnya sebanding dengan kadar dari artero ELAM (aterosclerosis-associated Endothelial Leucocyte Adhesive Molecule). Artero ELAM ini dijadikan marker adanya disfungsi endotel (Suzi, 1994).

Akumulasi lipid dalam makrofag terjadi karena endositosis oxLDL oleh reseptor scavenger makrofag yang tidak down regulating dan mempunyai spesifitas luas terhadap acetylated LDL dan oxLDL. Nascent VLDL dan IDL difagosit tidak melalui reseptor scavenger makrofag tersebut, mungkin melalui reseptor LDL dan reseptor VLDL (Daugherty, 1994).

Radikal bebas bersifat sangat reaktif, dapat menyebabkan perubahan kimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti protein, gugus tiol non protein, lipid, karbohidrat dan nukleotida. Terhadap lipid (terutama LDL), reaksi peroksidasi akan mencetuskan proses autokatalitik yang akan menyebar jauh (Suyata, FD. 1989).

LDL teroksidasi tersebut, pada dinding arteri mempunyai peran penting sebagai awal pembentukan aterosklerosis dan sekarang semakin banyak bukti yang telah ditemukan (Steinberg D. et al. 1989 dan Halliwell, B. 1995).

Proses patofisiologi, di mana radikal bebas menyebabkan kerusakan jaringan telah banyak dipelajari, terutama yang berhubungan dengan iskemia (jantung, SSP) dan terjadinya inflamasi akut. Pada iskemia SSP, radikal bebas utama yang terbentuk akan berinteraksi dengan fosfolipid pada membran sel (Retno Wijaya, 1995).

Terdapat bahan-bahan tertentu atau zat yang bersifat menghambat efek ataupun terbentuknya radikal bebas, seperti obat AINS, manitol (Hess MS. et al, 1984).

Peroksidasi lipid yang terbentuk dapat merusak sel seperti sel endotel dan efeknya

semakin memburuk akibat penambahan usia, di mana radikal bebas yang terbentuk merusak DNA dan makro molekul lainnya (Southorn PA. et al. 1988).

Perusakan sel oleh radikal bebas reaktif tersebut didahului oleh kerusakan membran sel dengan rangkaian proses sebagai berikut (Slater, 1984) :

- a. Terjadi ikatan kovalen antara radikal bebas dengan komponen membran sehingga merubah struktur dan fungsi reseptor.
- b. Oksidasi gugus tiol menyebabkan gangguan transport lintas membran .
- c. Reaksi peroksidasi lipid dan kolesterol membran yang mengandung asam lemak tak jenuh majemuk (PUFA = poly unsaturated fatty acid), hasilnya akan berefek langsung terhadap kerusakan membran sel antara lain : merubah fluiditas, cross linkage structure, struktur dan fungsi membran yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel.

Radikal bebas normal terbentuk dari hasil metabolisme tubuh, tetapi dalam jumlah kecil dan secara normal dapat dinetralisir oleh katalisator yang dihasilkan tubuh. Energi panas/suhu yang tinggi, asap rokok juga dapat menghasilkan bahan radikal bebas (Slater 1984).

LDL yang teroksidasi tersebut merangsang aktifitas NF $\kappa$ B pada fibroblas, endotel dan sel otot polos. Aktifitas NF $\kappa$ B sebanding dengan derajat kadar LDL teroksidasi, yang diukur secara diene terkonjugasi. Hal ini dikemukakan dalam penelitian oleh Cécile dan rekannya tahun 1996 pada laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Saint-Antoine, Paris. NF $\kappa$ B diperkirakan adalah faktor transkripsi-responsif dari stres oksidatif (contoh oxLDL) melalui perangsangan ekspresi faktor radang sitotoksin, reseptor imunoregulatori dan protein fase akut.

Liao, et al. pada tahun 1993 mendemonstrasikan adanya hubungan antara selektif diet bahan aterogenik dengan terjadinya akumulasi lipid yang teroksidasi yang

merangsang aktifitas NF $\kappa$ B.

Lebih jauh lagi, Parhani dan rekannya pada tahun 1993 melaporkan bahwa LDL yang termodifikasi (setidaknya oleh Lipoksigenase) akan mengaktifasikan NF $\kappa$ B melalui cAMP dan protein kinase A pada sel endotel.

LDL yang teroksidasi tersebut merangsang transkripsi faktor stimulasi koloni makrofag (M-CSF) melalui aktifitas NF $\kappa$ B pada sel endotel (Rajavashisth, et al. 1995 dan Peng, et al. 1995). NF $\kappa$ B mengatur berbagai gen radang dan reseptor imun (Bauerle, 1991) dan bahan yang melekat pada endotel seperti VCAM-1 (Marui, N 1993) dan ELAM-1 (Montgomery, 1991 dan Whelan, 1991). Selanjutnya, aktifitas NF $\kappa$ B pada oxLDL merupakan mekanisme yang penting dalam formasi plak aterosklerosis (Cècile, 1996).

Modifikasi yang penting lainnya adalah 'glycation non enzimatik' (pada Diabetes Mellitus- proses arterosklerosis).

LDL yang termodifikasi secara oksidatif dan glikatif akan merubah struktur LDL dan status pengenalannya, sehingga tidak dikenali lagi oleh reseptor normal melainkan oleh 'macrofag scavenger receptor'. Bedanya dari reseptor yang normal adalah bahwa reseptor tersebut tidak mampu memberitahukan bahwa sudah terjadi akumulasi kolesterol (down regulasi tidak ada), sehingga proses up-take oxLDL berlangsung terus menerus. (Van Berkel, 1994).

LDL termodifikasi ini bersifat: (Goldstein, 1987)

1. Sitotoksik, yang menimbulkan nekrosis sel busa membentuk 'lipid core' pada plak aterosklerosis.
2. Antigenik yang memacu terjadinya inflamasi autoimun dan memperkuat ekspresi 'colony stimulating factor'.

3. Kemotaktik, yaitu menghambat migrasi monosit/makrofas dan menyebabkan aktivasi 'Endotelial Derived Relaxing Factor' (EDRF) yang dapat mencegah perkembangan lanjut aterosklerosis, terjadi fisur dan ruptur plak yang disertai pembentukan trombus yang oklusif yang berperan penting dalam terjadinya sindroma iskemia akut. Plak yang cenderung mengalami ruptur/disrupsi mendadak umumnya yang ringan hingga sedang, terutama plak yang kecil dengan kadar lipid yang tinggi, dan bila pool lipid tersebut terletak eksentrik dalam tunika intima. Makrofas mempunyai kemampuan untuk menghasilkan enzim dan metabolik yang toksik sehingga mempermudah terjadinya disrupsi plak (Rekhter, 1994).

Eksposur kolagen, lipid dan sel otot polos akibat ruptur plak akan menyebabkan aktivasi trombosit dan sistem koagulasi darah. Trombus yang terbentuk menyebabkan berkurangnya perfusi jaringan. Progresifitas pembentukan plak terjadi lambat mengikuti step yang sama seperti aterogenesis awal, butuh waktu 20-40 tahun hingga menimbulkan penyempitan lumen arteri hingga 60%. Namun proses ini dapat berubah menjadi cepat bila terjadi disrupsi plak (superimpos pada lesi ateromatik) dan pengorganisasian trombus yang menimbulkan penyumbatan lumen dalam waktu beberapa hari bahkan jam.

### 1.5.7. Regresi Aterosklerosis

Penelitian akhir-akhir ini telah menunjukkan bahwa ternyata proses aterogenesis dalam banyak hal dapat dihentikan dan bahkan terbukti dapat mengalami regresi.

Studi-studi berikut secara bermakna menunjukkan bahwa regresi aterosklerosis dapat terjadi dengan cara sebagai berikut :

#### A. Perubahan gaya hidup

1. Leiden Interventional Trial, 1982

dengan 39 penderita angina pektoris dan data aterografi menunjukkan stenosis 50% atau lebih. Intervensi diberikan dengan diet vegetarian, kolesterol kurang dari 100 mg perhari, perbandingan lemak tidak jenuh terhadap lemak jenuh lebih dari 2, penderita dilarang merokok dan dianjurkan berolah raga. Evaluasi dilakukan 2 tahun kemudian, ditemukan 8 orang mengalami regresi dengan ratio total kolesterol : HDL kurang dari 6,9.

## 2. Lifestyle Heart Trial, 1990

dengan 28 penderita angina diberi diet vegetarian rendah lemak, pengendalian stres, olah raga teratur dan pertemuan sosial 2 kali seminggu dibandingkan dengan kontrol 20 orang penderita tanpa perlakuan khusus. Setelah 1 tahun ditemukan penurunan total kolesterol 19%, penurunan LDL 31% dan frekuensi serangan berkurang 90%.

## B. Obat hipolipidemik

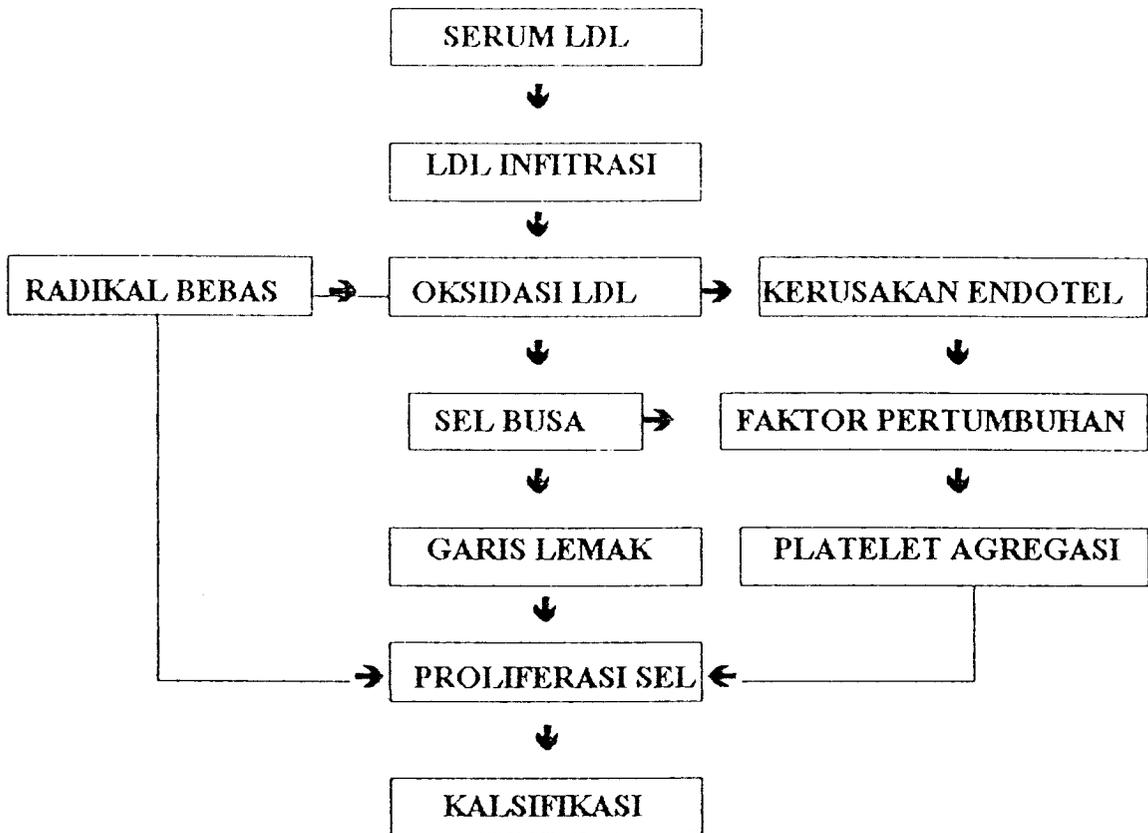
### 1. Cholestrol Lowering Atherosclerosis Study, 1987

Dari 162 penderita jantung koroner yang telah menjalankan beedah pintas koroner, tidak merokok dan berusia 40 hingga 59 tahun, 80 penderita menjalankan diet rendah kolesterol dan mendapatkan Colestipol dan Niasin, sedangkan 82 kontrol hanya dengan diet rendah kolesterol dan plasebo. Dua tahun kemudian ditemukan penurunan total kolesterol 26% dan LDL 43%, HDL meningkat 37%, regresi 16,2% dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya 3,4%.

### 2. Saint Thomas Atherosclerosis Regression Study, 1992

Terhadap 90 orang penderita angina pektoris atau infark lama, dibagi atas 3 kelompok yaitu : kelompok U (Usual care) tanpa perlakuan khusus, kelompok D (Dietary intervention) diet khusus, kelompok DC (Dietary dan Cholestyramin 2 x 8 g sehari). Setelah 39 bulan ditemukan regresi 46% pada kelompok U, 38% kelompok D dan 33% pada kelompok DC.

Bagan 2. Interaksi beberapa konsep pada proses Aterosklerosis.



## 1.6. Gambaran Klinis

Gejala maupun tanda-tanda sangat tergantung pada lokasi dan penyebaran perdarahan, infark atau iskemik. Dan hal ini dapat berguna untuk menemukan lokasi yang mengalami lesi tersebut (Charles Warlow, 1983).

### 1.6.1. Daerah Distribusi Karotis

A. Karotis Interna mensuplai : mata, dua pertiga bagian dari hemisfer serebri melalui A. Serebri Medial dan Anterior, sehingga gambaran klinisnya dapat berupa : hemiparese dan unilateral parese pada wajah, hemihipestesia kontralateral, disartria, oklusi sentral

atau cabang arteri retina, Amaurosis fugax, deviasi kepala/mata pada sisi lesi.

## 6.2. Daerah Distribusi Vertebrobasiler

Arteri Basiler terbentuk dari 2 arteri vertebralis dan mensuplai batang otak dan cerebellum, selain itu juga merupakan sumber dari 2 Arteri Serebralis Posterior yang memperdarahi korteks Occipitalis.

Karena itu, maka gejala klinis yang tampak apabila terjadi infark pada area ini adalah : cortical blindness, hemianopsia homonims, diplopia/gangguan fungsi otot extraocular, nystagmus, Horner's syndrom, vertigo, drops attacks, ketulian, disartria, disfagia, gagal nafas, hemiparese/tetraparese, ataxia, mual muntah, hiccups dan sebagainya.

Sebenarnya tidaklah amat jelas arteri mana yang terkena, terutama bila perbaikan telah timbul sebelum pemeriksaan neurologis dilakukan. Hemiparese, hilang sensensorik, dysarthria, dan kadang hemianopia muncul pada iskemia kedua arteri karotis dan Vertebrobasiler. Perdarahan dan infark yang luas dapat menyebabkan penurunan kesadaran pada lokasi manapun yang mengalami infark dan dapat menyebabkan koma ataupun delayed epilepsi.

## Gejala Lainnya

### 6.3. Infark Zona Boundary

Umumnya menyebabkan disorientasi visual atau 'cortical blindness', dan selalu disertai oleh defisit lapang pandang dan penurunan daya ingat.

### 6.4. Multi Infarct Dementia

Stroke tunggal dapat menyebabkan gangguan daya ingat dan intelegensia dan kadang kala oklusi vaskuler yang kecil dapat menimbulkan demensia. Kejadian ini sedikit lebih sering terjadi dibandingkan dengan penyakit Alzheimer's.

### **1. Transien Amnesia Global**

Berupa hilang ingatan tentang hal-hal yang lalu (retrograd) dalam beberapa hari. Walaupun pasien tahu siapa dan dimana dirinya dan mampu menyebutkan kegiatan yang dilakukannya, tetapi dia tidak mampu mengingat kegiatan yang baru saja dilakukannya serta lupa akan hal-hal yang lebih lama lagi. Pasien itu harus diingatkan apa yang baru saja dilakukannya. Ada juga kemungkinan timbul epilepsi dan gejala-gejala lain karena mengenai Arteri Serebri Posterior yang mensuplai Limbik-sistem.

### **2. Subclavian Steal**

Terjadi karena penyumbatan pada proksimal Arteri Vertebralis. Karena gerakan tangan dari lengan bawah mengakibatkan peningkatan kebutuhan metabolik kemudian diikuti dengan aliran balik dari Arteri Vertebralis sehingga menimbulkan gejala iskemia serebral, kejadian ini jarang terjadi.

### **3. Hematom Cerebellar**

Lesi ini dapat dielimitasi. Umumnya timbul gejala berupa penurunan kesadaran yang cepat dan tanda-tanda batang otak, khususnya "Gaze Palsy" pada sisi lesi, sering disertai dengan peningkatan tekanan intra kranial. Tanda-tanda serebelar unilateral bisa menonjol setelah kesadaran telah pulih kembali.

### **4. Trombosis Kortikal dan/atau Sinus Dural**

Sering menyebabkan fokal epilepsi. Obstruksi pada sinus duralis dapat menimbulkan peningkatan tekanan intra kranial. Onset pada umumnya terjadi secara tiba-tiba dan cenderung jatuh pada penurunan fungsi neurologis yang fokal yang secara klinis dapat dibedakan dari stroke akibat penyumbatan arteri.

## 1.7. Diferensial Diagnosa

Stroke dengan onset yang mendadak amatlah karakteristik, tetapi tetap dapat diragukan dengan : tumor serebralis, hematoma subdural kronis, ensefalitis, multipel sklerosis, hysteria. Hipotensi yang mendadak jarang menyebabkan gejala-gejala neurologis yang fokal (seperti : hemiparese, dysphasia dan diplopia) dan sering menimbulkan gejala non-fokal (seperti : faintness, giddiness, vertigo, ataxia dan syncope).

### 1.7.1. Hemoragi atau Infark

Kepentingan membedakan keduanya adalah untuk menentukan kapan obat antikoagulansia atau antitrombotik lainnya perlu diberikan. Untuk itu dimanfaatkanlah CT-scan, sedangkan pemeriksaan LCS hanya dapat berguna bila perdarahannya besar dan merembes ke dalam cairan spinal.

### 1.7.2. Emboli atau Trombosis

Penting karena mengingat pengobatan dapat berarti untuk embolisme yang sedang berlangsung, dan bukan untuk trombosis. Tetapi dalam praktisinya ternyata tidak terlalu berarti, mengingat kedua penyakit pembuluh darah itu terjadi dengan proses yang lebih kurang sama. Walaupun demikian, pemberian antikoagulansia dapat melindungi pasien dengan intra kardial trombus dan yang embolinya berasal dari jauh (Antony Furlan, 1997).

## 1.8. Komplikasi

Komplikasi timbul akibat lesi pada jaringan otak itu sendiri dan dapat menyebabkan kematian dalam beberapa hari, ataupun dapat menyebabkan gejala fisik

disabiliti yang sekunder, yang kemudian menyebabkan morbiditas dan mortalitas.

#### **1.8.1. Komplikasi Lokal**

Pembentukan edema di sekitar area infark ataupun perdarahan adalah hal yang terpenting, karena akan merusak fungsi neurologis yang luas dan menimbulkan suatu massa dalam otak dan beresiko timbulnya herniasi transtentorial dan perdarahan batang otak yang sekunder. Perdarahan dapat terjadi pada daerah infark dan infark atau hemoragi itu dapat menyebar setelah onset stroke dan meningkatkan resiko kematian dan morbiditas.

#### **1.8.2. Komplikasi Umum**

- Bronkopneumonia, terjadi karena pasien tidak mampu mobilisasi dan disertai gangguan menelan dan mekanisme reflex gag.
- Trombosis vena dalam sekitar 50% pada extremitas bawah yang paralise akibat stroke dan sering subklinis.
- Emboli pulmonal yang timbul sekitar 50% penderita yang mati akibat stroke dan kadang menyebabkan kematian.
- Infeksi saluran kemih akibat kateterisasi yang lama
- Kontraktur yang timbul akibat spasme limbik
- 'Frozen shoulder' akibat paralise ekstremitas atas yang paling umum
- Arrhythmia
- Depresi akibat disability yang dialaminya

### **1.9. Pemeriksaan Penunjang**

Dipengaruhi oleh usia pasien dan potensi untuk perbaikan dan rekurensi stroke.

Investigasi bertujuan untuk :

- Diagnosa pasti

- Menegakkan kemungkinan pengobatan yang tepat
- Menemukan faktor resiko terutama yang dapat dimanipulasi untuk mencegah rekurensi.

### T-scan

Untuk memastikan adanya perdarahan intra serebri, yang mana dalam beberapa menit onset tersebut dapat menimbulkan lesi dengan diameter 0,5 cm, atau bila darah dalam ventrikel atau dalam ruang subarachnoid.

Infark serebri yang diameternya lebih besar dari 0,5 cm dapat tampak setelah 1-2 hari, dan menghilang setelah 3-4 minggu kemudian, tetapi akan tampak kembali setelah 6 bulan post stroke. Daerah hipodens akan tampak beberapa minggu setelah stroke, mungkin disebabkan oleh infark atau perdarahan yang terdahulu. Lesi pada batang otak lebih sukar tampak dibandingkan dengan lesi pada supratentorial.

T-scan dapat berguna untuk:

- Diagnosa secara klinis stroke
- Saat indikasi pemberian obat antihemostatik, seperti aspirin
- Dugaan perdarahan intra serebri atau infark
- Diagnosa klinis perdarahan subarachnoid
- Diagnosa klinis TIA

### LCS

Jarang dipergunakan bahkan cenderung berbahaya terutama bila lesi tersebut membentuk massa yang mengambil ruang di intra kranial. Pemeriksaan LCS hanya penting dilakukan bila dalam pemeriksaan klinis terduga ensefalitis, neurosiphylis atau multipel sclerosis yang hendak dibedakan dari infark atau hemoragi.

### Serebral Angiography

Kurang menyenangkan dan bahkan cenderung fatal, dilakukan hanya bila penentuan etiologinya mempengaruhi manajemen pasien selanjutnya. Tidak boleh dilakukan setelah stroke akut kecuali bila terdapat perdarahan subarachnoid dan bila pasien cukup kuat untuk dioperasi, atau untuk memastikan diagnosa trombosis sinus duralis.

Angiografi dapat digunakan untuk pasien yang baru sembuh dari stroke atau TIA dan pasien sedang dipersiapkan untuk operasi vaskuler. Karotik angiografi dibutuhkan untuk mendemonstrasikan stenosis yang operable atau lesi ulkus dalam Arteri Carotis Interna.

Apabila timbul bisung, maka karotik angiografi dapat mendemonstrasikan lesi yang operable di leher. Bisung akan hilang bila tidak ada ulkus ataupun stenosis atau bahkan stenosis yang amat hebat. Namun 33-50% dari semua lesi yang operabel pada pembuluh darah di leher tidak disertai oleh bisung.

### 1.10. Manajemen Terapi

Bertujuan untuk :

- Menyembuhkan kemungkinan penyebab dasar yang mungkin
- Melindungi jaringan yang otak dari nekrosis
- Mencegah dan mengobati komplikasi karena stroke yang akut
- Rehabilitasi pasien yang disabiliti dan mencegah rekurensi.

Pada dasarnya sukar untuk mengembalikan keadaan pasien pulih sesempurna sebelumnya, karena proses yang berlangsung adalah sangat akut dan onsetnya cepat. Oleh sebab itu, maka langkah-langkah yang perlu dilakukan pada pasien stroke adalah sebagai berikut :

### 1.10.1. Terapi Umum

Bersifat suportif seperti : bedrest, turning untuk mencegah dekubitus (ideal setiap 2-3 jam sekali), menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit (jangan berikan larutan glukosa karena akan memperberat asidosis laktat), saluran nafas harus bebas dan stoke volume yang baik harus dipertahankan.

### 1.10.2. Terapi Khusus

#### A. Terhadap Stroke

Harus diberikan dalam 3 jam (reperfusion window) karena kegagalan metabolik timbul bila dalam 3-4 jam tidak ada aliran darah ke jaringan otak tersebut dan infark/edema otak timbul setelah 2 jam oklusi total vaskuler otak (maksimal 3 jam).

#### 1. Mencegah edema otak

Gliserol masih diragukan, begitu pula steroid yang justru berbahaya pada neuron iskemik. Penggunaan manitol harus disertai dengan pemantauan fungsi ginjal dan osmolalitas serum (300-320 mOsm), Furosemid menghambat pembentukan LCS dan mengurangi edema vasogenik.

#### 2. Anti trombotik

Aspirin dan Ticlopidine telah dipelajari secara luas dalam mencegah semakin memberatnya gejala stroke (Howard, 1996). Canadian study menemukan hampir 50% penurunan kejadian stroke dan penurunan angka kematian pada penderita TIA pria setelah diberikan 1200 mg Aspirin perhari, sedangkan pada wanita kurang berarti. British study menemukan bahwa tidak ada perbedaan antara 325 mg Aspirin dengan 1200 mg perhari. Tennessee study menemukan bahwa Ticlopidine melalui kemampuan memblok ADP terbukti efektif menurunkan serangan stroke 21% dibandingkan dengan Aspirin.

### 3. Trombolitik

FDA telah menerapkan penggunaan tissue-type plasminogen activator (tPA) intra vena terhadap penderita stroke iskemik dalam 3 jam onset. NIH trial menemukan peringanan gejala atau tanpa gejala sisa/disabiliti 30% dibandingkan pemberian plasebo terhadap pasien yang dalam 180 menit setelah onset. Streptokinase yang diuji penggunaannya di Eropa menemukan bahwa keuntungannya hanya kecil dan resiko perdarahan meningkat, walaupun demikian pada sebagian kecil pasien mempunyai efek rekanalisasi vaskuler dan perbaikan. Ancrod, fibrinolitik yang merupakan derivat Malayan pit viper mempunyai resiko perdarahan yang lebih kecil.

#### B. Terhadap 'Underlying Causal'

Pada skripsi ini lebih menitik beratkan pada hiperkolesterolemia sebagai faktor utama, sehingga penggunaan hipolipidemik dapat diberikan terutama pada penderita yang sedang dalam serangan. Hipolipidemik seperti :

1. Golongan Resin : colestiramin, colestipol (inhibitor siklus enterohepatik)
2. Golongan Statin : levostatin, pravastatin, simvastatin (inhibitor HMG reduktase)
3. Golongan Asam fibrat : klorfibrat, gemfibrozil (meningkatkan aktivitas LPL)
4. Golongan Asam Nikotinat : niasin (mencegah lipolisis)
5. Golongan Probukol (mencegah oksidasi LDL)

#### 1.10.3. Terapi Komplikasi

Komplikasi pada umumnya dapat dicegah dan diperingan, misalnya :

- 'Chest physiotherapy' dan pengawasan 'airway' (khususnya pada pasien yang koma dan mengalami stroke pada batang otak) akan menurunkan kejadian pneumonia. Bahkan tracheostomy dapat membantu bila ternyata terdapat kerusakan reflex dari

batang otak, dimana pasien telah kehilangan kemampuan untuk memproteksi airway-nya serta mengalami gangguan menelan.

- Fisioterapi yang tepat dan awal akan mencegah timbulnya kontraktur dan penurunan kemampuan di masa-masa mendatang.
- Perawatan di rumah dapat membantu memulihkan keadaan mental pasien supaya lebih rileks dan nyaman, tetapi tidak bisa untuk pasien dengan keadaan umum jelek dan proses sedang berlangsung ataupun selama perawatan masih diperlukan pengambilan sampel untuk pemeriksaan. Minimal di rumah pasien sarana fasilitas cukup memadai dan ada orang yang selalu merawat pasien. Di Inggris  $\pm$  50% pasien poststroke mendapat perawatan lanjutan di rumah masing-masing (Charles Warlow, 1983).

### 1.12. Prognosa

Sangat jelek pada pasien dengan keadaan berikut segera setelah onset :

- Hemiplegia dengan deviasi lateral Gaze
- Penurunan kesadaran

Prognosa diperkirakan sekitar 50% kematian dalam 6 bulan. Sedangkan yang hidup mengalami cacat di mana sepertiganya tidak mampu turun dari tempat tidur, sepertiganya lagi menjadi disabiliti, sisanya asimtomatik (dapat sembuh kembali).

### 1.13. Pencegahan

Perlu kita sadari bahwa stroke dapat dihindari serangannya apabila kita selalu waspada dan melakukan pengendalian faktor resiko secara dini, karena usaha pencegahan lebih mudan dan murah dibandingkan dengan pengobatan. Langkah-langkah berikut terutama menganjurkan untuk mencegah dan mengendalikan keadaan hiperkolesterolemia :

- ◆ Diet rendah kolesterol dan makanan yang banyak mengandung lemak jenuh semenjak awal, karena aterosklerosis vaskuler otak dapat disebabkan oleh hiperkolesterolemia yang menetap dalam jangka waktu yang lama. Euis Djuariah, ahli gizi di RS. Hasan Sadikin, Bandung menganjurkan pola diet rendah kolesterol yaitu : sayuran, buah-buahan, putih telur dan ikan, agar dibatasi daging, ayam, yolk, dan gula murni. Hindari jeroan, otak, seafood, lemak hewan dan susu krem.
- ◆ Mampu secara bijaksana mengatasi stres dan masalah-masalah hidup, karena peningkatan kotekolamin darah dan pelepasan asam lemak bebas dari timbunan jaringan lemak serta mengganggu pompa kalsium (Harmsen P. 1990 dan Oliver MS. 1994). Corak kehidupan masa sekarang yang keras dan selalu tergesa-gesa adalah faktor resiko yang trend di masa sekarang dan perlu diperhatikan bukan hanya untuk mencegah resiko stroke/penyakit kardiovaskuler saja tetapi juga penyakit-penyakit penting lainnya, mendekati diri kepada Allah, percaya dan berserah diri dapat membuat kita lebih bijaksana dalam menghadapi dilema hidup.
- ◆ Menghindari pembentukan radikal bebas yang berlebih-lebihan/sumber oksidan, karena hasil senyawa oxLDL seperti oksisterol sifatnya sangat toksis pada sel endotel dan merusak integritas membran sel endotel (Witztum JL, 1994).
- ◆ Dengan berolah raga yang teratur sejak dini, maka seseorang dapat meningkatkan kualitas hidupnya karena dapat mengurangi stres/beban batinnya, dapat melatih otot jantungnya, memperlancar peredaran darahnya dan yang terpenting adalah meningkatkan kadar HDL darah (WHO, 1989).
- ◆ Bawang putih (*Allium sativum* liliaceae) sangat baik dikonsumsi secara rutin dan terus menerus karena mengandung bahan aktif diallyl disulphide, yang bersifat :
  1. Hipokolestolemik di mana rantai allyl yang tidak jenuh dengan mudah akan

tereduksi menjadi rantai propil jenuh, yang efeknya akan menurunkan kadar NADH dan NADPH yang penting untuk sintesa trigliserida dan kolestrol (Pikir BS, 1981 dan Zacharias NT. et al. 1980). Thailand Medical Science and Technology Research membuat kapsul ekstrak bawang putih yang masing-masingnya setara dengan 7 gram bawang putih segar, kemudian diujikan dengan dosis 2 kali sehari selama 5 bulan. Hasilnya ternyata terjadi peningkatan kadar kolesterol pada bulan pertama (hal ini diduga akibat regresi lesi ateroma pada penderita yang mengalami aterosklerosis lanjut) dan peningkatan kadar HDL pada bulan kedua. Trigliserida menurun setelah 5 bulan kemudian.

2. Agregasi trombosit, oleh komponen metil alil trisulfida yang menurunkan pembentukan tromboksan A<sub>2</sub> (Nitiyanant. et al. 1987). Arun Bordia, Medical College Udaipur University-India menemukan bukti yang sama, yang diukur dengan agreganometer, pengujian secara in vitro melalui induksi ADP, epinefrin dan kolagen. Setiap partisipan mendapatkan ekstrak garlic 500 mg/hari. Nye ER, 1990 juga menarik kesimpulan yang sama setelah 60 menit pengujian dengan pemberian 100-150 mg/kg BB ( $\pm 4$  butir garlic segar) saat perut kosong dan efek hilang setelah 2,5 jam kemudian.

### 3. Fibrinolisis

Chutani S, 1981 menemukan bahwa terjadi peningkatan aktivitas fibrinolisis dengan pemberian 500 mg/kg BB 2 kali sehari selama 1 bulan sebanyak 63% pada 6 jam pertama, 66% pada 12 jam kemudian, 53% pada akhir minggu dan 84,8% pada akhir bulan pertama.

### 4. Lesi ateroma

Garlic-juice dapat mencegah hiperkolesterolemia dan aterosklerosis (Jain RC). Efek

aterogenesis bawang putih dengan cara menurunkan keadaan hiperkolesterolemia secara bermakna, menurunkan kolesterol jaringan dan menekan pembentukan ateroma serum, trigliserida, dan LDL. Meningkatkan kadar HDL darah dan aktifitas fibrinolitik, serta mempunyai daya untuk menurunkan agregasi trombosit (Priyo Sunarto,dkk.1995). Menurunkan kadar kolesterol darah ke angka normal masih dianggap kontroversial, tetapi dengan kadar kolesterol yang normal maka keadaan hiperkoagulabilitas dan agregabilitas trombosit dapat diturunkan sehingga resiko tercetusnya stroke dapat dicegah (Lacoste L, 1995 dan Badimon JJ, 1991).

- ◆ Kebiasaan merokok sigaret merupakan faktor resiko stroke iskemik (Marmot MG. et al. 1994), karena dapat meningkatkan fibrinogen darah, menambah agregasi trombosit dan meningkatkan hematokrit dan viskositas darah (WHO, 1989).
- ◆ Menurunkan tekanan darah cukup berarti karena hipertensi sistolik, diastolik atau gabungan merupakan faktor resiko dari semua stroke, baik stroke hemoragik maupun stroke iskemik, di mana resiko relatifnya adalah 1,5 hingga 2 kali (Adams H. 1994).

Pengendalian faktor resiko lainnya seperti : Diabetes Mellitus, mencapai berat badan yang ideal.

## **2 . Kerangka Pemikiran**

2.1. Perlu ada pemahaman yang matang tentang patofisiologi dan hubungan antara hiperkolesterolemia dengan timbulnya stroke.

2. 2. Hiperkolesterolemia menyebabkan stroke melalui proses aterogenesis, di mana proses aterogenesis tersebut dipengaruhi oleh multifaktoral lain yang amat kompleks dan saling berhubungan sehingga pertanyaan tentang frekuensi hiperkolesterolemia pada kasus stroke dapat terjawab.