

Hipertensi dan Stroke

Dr Djoenaidi Widjaja Ph.D

Laboratorium/UPF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit Dr Soetomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Di Amerika Serikat *stroke* merupakan sebab kematian kedua yang paling lazim terdapat setelah penyakit kardiovaskular. Angka kematiannya 147.470 per tahun dan biaya riset 46 juta dollar setahun⁽¹⁾.

Stroke merupakan hampir 50% dari semua penderita yang dirawat di bangsal Ilmu Penyakit Saraf/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Hipertensi adalah penyebab paling lazim dari *stroke*; 60% dari penderita hipertensi yang tak diobati akan mengalami *stroke*⁽²⁾. Risiko timbulnya *stroke* trombotik pada hipertensi adalah 4.5 kali lebih besar dari pada normotensi. Akan tetapi pada penderita lebih dari 65 tahun risiko *stroke* hanya 1.5 kali dari pada normotensi⁽³⁾.

AUTOREGULASI ALIRAN DARAH OTAK⁽⁴⁾

Prevalensi hipertensi bertambah dengan meningkatnya usia. Tekanan darah menahun mempengaruhi autoregulasi aliran darah otak (ADO) dan aliran darah otak regional (ADOR). Kemampuan intrinsik pembuluh darah otak agar ADO tetap walaupun ada perubahan dari tekanan perfusi otak dinamakan autoregulasi ADO⁽⁵⁾.

Hukum Hagen-Poiseuille (Hagen 1839, Poiseuille 1846); menurut hukum ini aliran darah melalui suatu arteri, berhubungan langsung dengan tekanan perfusi pembuluh darah (P) dan penampangnya pangkat 4 (r^4); sedangkan kecepatan aliran darah berhubungan terbalik dengan panjang arteri (1), viskositas (n) dan faktor $8^{(6,7)}$.

Rumusny sebagai berikut :

$$Q = \frac{r^4 \times p \times \pi}{l \times n \times 8}$$

Q = aliran darah
r = penampang pembuluh

p = tekanan perfusi
l = panjang pembuluh darah
n = viskositas darah
 π = konstan

Pada infark otak akut terdapat penurunan aliran darah otak regional (ADOR). Menurut hukum Hagen-Poiseuille ini ADOR dipengaruhi oleh :

1) Resistensi serebrovaskular (RSV).

Ini dipengaruhi oleh penampang pembuluh darah (r). ADOR sama dengan tekanan perfusi otak dibagi RS V⁽⁶⁾.

2) Tekanan perfusi otak (TPO).

TPO ini sama dengan tekanan darah sistemik (TDS) minus tekanan darah vena kapiler (TDV). Yang belakangan ini tekanannya hanya beberapa mm air raksa, maka dari itu TPO boleh dikatakan sama dengan TDS⁽⁹⁾.

3) Viskositas dan koagulabilitas darah.

Viskositas darah dipengaruhi oleh^(10,11) :

- Hematokrit
- Fibrinogen darah
- Rigiditas (kelenturan = fleksibilitas) butir sel darah merah
- Agregasi trombosit

4) Tekanan intrakranial.

Bila pembuluh darah otak tersumbat maka terdapat daerah inti iskemi berat dikelilingi oleh daerah dengan aliran darah berkurang yang tekanan perfusinya dipertahankan oleh aliran kolateral. Aliran darah melalui pembuluh kolateral yang melebar ini tergantung pada TPO. Penurunan tekanan arterial sistemik menyebabkan bertambahnya daerah dengan iskemi. Bila ADO turun di bawah 20 ml g⁻¹ min⁻¹, aktivitas listrik otak terganggu dan timbul gejala neurologik. Biokimia selular terganggu karena suplai oksigen tak memadai. Bila ADO turun lagi sampai 10-20 ml⁴ min⁻¹ maka kemampuan sel membran untuk mempertahankan perbedaan ion terganggu dengan akibat keluarnya K⁺ intra-

Dibacakan pada : Simposium Penatalaksanaan Hipertensi Masa Kini, Surabaya, 8 Mei 1993

selular ke ruangan ekstraselular dan masuknya Ca^{++} ekstraselular ke dalam sel dengan akibat kematian sel.

Keadaan neuron-neuron tak berfungsi tetapi masih hidup dan dapat sembuh bila ada reperfusi dinamakan *ischemic penumbra*. Penurunan sedikit saja tekanan darah di daerah ini dapat memperbesar daerah inti iskemi⁽⁸⁾.

Ada 3 teori mengenai autoregulasi ADO :

1) Teori metabolik^(5,12,13)

Hipotesis metabolik ini lebih masuk akal untuk menjelaskan autoregulasi ADO. Dulu dikatakan bahwa karbondioksida (CO_2) langsung mempengaruhi arteriol serebral atau otot polos, akan tetapi sekarang dianggap bahwa efek ini primer melalui pH ekstraselular. CO_2 dapat berdifusi secara bebas melalui sawar darah otak, akan tetapi ion-ion hidrogen dan bikarbonat tidak. Sel glia kaya akan karbonik-anhidrase dan CO_2 adalah transmitter lokal dari neuronal ke ekstraselular atau ekstraselular ke sel glia. Jadi sel glia mempunyai peranan penting untuk keseimbangan ion hidrogen dan CO_2 pada tingkat neuronal dan arteriolar.

2) Teori neurogenik

Pembuluh darah besar ekstraparenkim otak dipengaruhi oleh susunan saraf autonom. Semua ini melalui efek Bayliss, yaitu suatu mekanisme intrinsik di sel otot polos arteri atau arteriolar yang bereaksi terhadap kenaikan tekanan dalam dinding dengan cara mengadakan konstriksi. Dengan efek Bayliss ini dapat dipertahankan suatu TPO adekuat pada awal pembuluh penetrasi kortek. Penyelidikan terakhir mengatakan bahwa ada pengaruh neurogen dari RAS (*reticular activating system*) atau pusat di batang otak pada pembuluh darah otak.

Lain halnya dengan Scremin⁽¹⁴⁾ yang mengatakan bahwa saraf parasimpatik tidak mengandung serat-serat vasodilator dan ia bukan sumber dari asetilkolin yang dikira bersangkut paut dengan regulasi ADO. Denervasi saraf simpatik menahun sedikit atau tidak berpengaruh sama sekali terhadap respon vasodilator otak pada tikus normotensif dan *stroke prone spontaneously hypertension* yang diturunkan tekanan darahnya secara akut⁽¹⁵⁾.

3) Teori sistim renin-angiotensin⁽¹³⁾

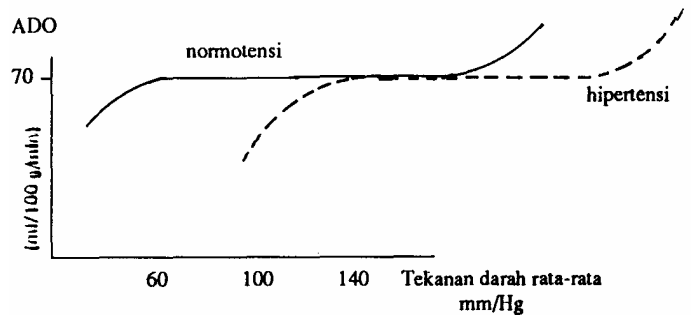
Sistim renin-angiotensin pembuluh darah mempengaruhi autoregulasi ADO. Penghambat *angiotensin I-converting enzyme (ACE I-inhibitor)* menggeser batas bawah dan atas dari autoregulasi ke tekanan darah lebih rendah. Efek ini mungkin disebabkan oleh karena dilatasi pembuluh darah resisten besar (*larger resistance vessels*) di otak dengan cara memblokir tonus otot yang dipengaruhi oleh angiotensin-II.

Pada normotensi batas normal autoregulasi ADO terletak antara 65–150 mm/Hg^{18,13}. Pada hipertensi batas ini bergeser ke kanan, di mana kenaikan tekanan darah dapat ditahan lebih baik daripada hipotensi⁽¹⁶⁾. (**Gambar 1**).

Hukum untuk mengukur ambang autoregulasi aliran darah adalah sebagai berikut: Tekanan darah arterial rata-rata = tekanan darah diastolik + 1/3 (tekanan diastolik - tekanan sistolik)⁽¹³⁾.

Respon autoregulasi otak cepat sekali, ialah 15–30 detik setelah perubahan tekanan darah⁽¹³⁾.

Pada tikus percobaan dengan hipertensi spontan atau menahun, Batas bawah tekanan darah autoregulasi ADO bergeser ke



Gambar 1. Autoregulasi ADO pada normotensi dan hipertensi

tingkat yang lebih tinggi: 95 mm/Hg⁽¹⁷⁾ atau 70–89 mm/Hg⁽¹⁸⁾; sedangkan pada tikus normotensi batas ini adalah 62 mm/Hg atau 50–69 mm/Hg". Pada tikus dengan hipertensi spontan laktat otak atau rasio laktat/piruvat cepat naik, ATP cepat turun dan ADO menurun bila tekanan darahnya diturunkan sampai 50 mm/Hg. sedangkan pada normotensi terjadi perubahan sedikit, bila tekanan darahnya diturunkan sampai 40 mm/Hg.

Bertambahnya resistensi vaskular pembuluh darah otak akibat hipertensi menahun, adalah penyebab utama kepekaan terhadap iskemi otak pada tikus dengan hipertensi^(17,18). Pada penurunan tekanan darah di bawah batas autoregulasi, 50% dari tikus hipertensi menunjukkan lesi otak iskemik, sedangkan pada tikus normotensi hanya 1 dari 6 tikus menunjukkan kelainan⁽¹⁸⁾.

Tekanan darah yang naik mendadak (hipertensi akut) dan sangat tinggi dapat menyebabkan fenomena sosis atau tasbih (*sausage or bead-string phenomenon*) dan dilatasi paksa (*forced dilatation*). Tekanan darah tinggi ini menerobos respon vaso-konstriktor (*break-through phenomenon*) dan menyebabkan robekan pada sawar darah-otak dengan pembentukan edema (edema hidrostatis). Pada keadaan ini autoregulasi tak bekerja lagi dan ADO mengikuti secara pasif tekanan perfusi⁽¹⁹⁾.

HIPERTENSI MENAHUN

Pada hipertensi menahun terdapat 2 perubahan pembuluh darah arterial otak :

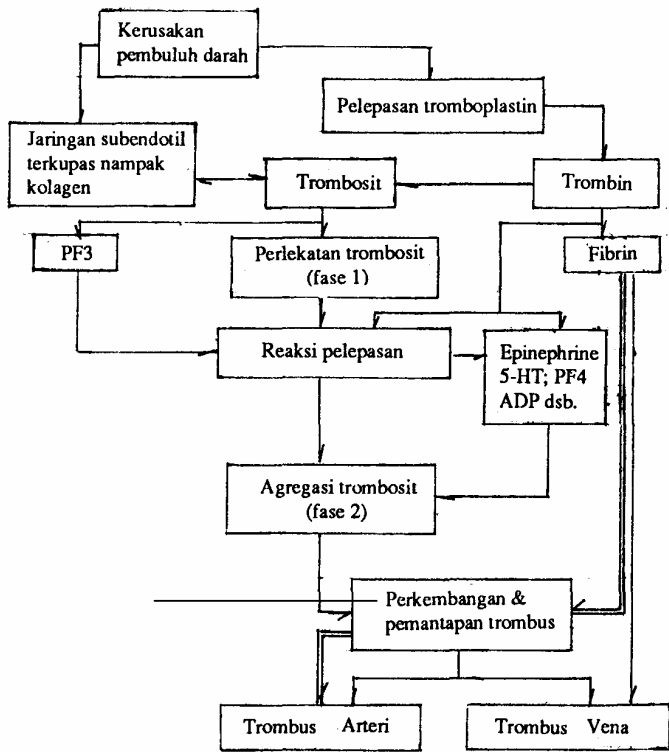
I. Bertambah hebatnya aterosklerosis dan timbulnya stroke trombotik

Hipertensi mempercepat permulaan dan menambah hebatnya aterosklerosis. Stenosis pembuluh darah servikal, sirkulus Wilisii dan batang utama arteri intrakranial lebih sering terdapat pada hipertensi dari pada normotensi⁽²⁰⁾. Pembuluh darah arteri kecil 300–500 μ m, misalnya arteri penetrasi dari kapsula interna, ganglia basalis dan pons hanya terkena pada hipertensi menahun. Pada basis otak, arteri kecil ini terkena tekanan darah tinggi akibat letaknya tegak lurus pada batang utamanya⁽²⁰⁾.

Peranan trombosit dan faktor-faktor koagulasi pada pembentukan trombus^(4,21)

Hipertensi menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah dan pelepasan kolagen. Endotel yang terkelupas, menyebabkan membran basal bermuatan positif dan menarik trombosit yang bermuatan negatif, sehingga terjadi agregasi trombosit (**bagan 1**). Selain itu terdapat pelepasan trombokinas dan

faktor XII (faktor kontak) sehingga terbentuk fibrin melalui kaskade faktor koagulasi. Trombosit yang beragregasi bersamaan dengan fibrin yang terbentuk menyebabkan gumpalan darah stabil (*stabilisation of haemostatic plaque*).



Bagan 1. Peranan trombosit pada pembentukan trombus⁽²¹⁾.

Penyebab paling lazim pada pembentukan trombus adalah⁽²²⁾:

1. Perubahan aterosklerosis di dinding pembuluh darah (turbulensi di atas stenosis vaskular).
2. Lesi endotel di dekat bifurkasio pembuluh darah (krisis hipertensi, trauma dan sebagainya).
3. Nekrosis dinding pembuluh darah, hipertensi dan arteritis (jarang)

Daerah pembentukan trombus, dalam urutan frekuensi terbanyak adalah sebagai berikut⁽²²⁾:

1. Arteri karotis interna (langsung setelah bifurkasio karotis komunis)
2. Arteri serebri media
3. Arteri vertebralis

Perjalanan histologis pada infark otak⁽²²⁾:

- 1) 0–6 jam : stadium inaktivitas fungsional dengan kemungkinan sembuh total.
- 2) 6–12 jam : stadium inaktivitas fungsional, dengan kemungkinan sembuh parsial.

Pada penutupan akibat emboli kerusakan sel mulai setelah 4–6 jam (eosinofili dari sitoplasma, piknosis).

Tabel 1. Kejadian patofisiologik pada infark otak (akibat gangguan auto regulasi ADO dan kontrol neurogen dari pembuluh darah)⁽²²⁾

Pembuluh darah otak	Metabolisme otak
Timbulnya nekrosis	Gangguan hipoksik reversibel dan metabolisme & fungsi sel saraf (4 – 6 jam)
Lesi jaringan ireversibel	ATP ↓ → ADP ↑ Pelepasan neurotransmitter ↑ Pelepasan noradrenalin/dopamin ↑
Penekanan pembuluh darah kapilar ↑ Pembentukan edema	Retensi cairan intraselular Aktivitas transpor membran selular ↓ Influx Ca ⁺⁺ dan Na ⁺ / Efflux K ⁺
↓ Gangguan sawar darah-otak	Aktivasi Ca ⁺⁺ dari membran set Fosfolipase ↑
↓ aliran darah Menurunnya kapiler "Steal-phenomena" (hypercapnia) Vasoparalisis (daerah infark) ↑ Akumulasi laktat ↑ Viskositas darah meningkat	Pelepasan asam lemak bebas ↑ Sintesis leukotrin ↑ Tromboksan & prostaglandin ↑ Membubumya eritrosit ↑ Agregasi trombosit ↑

Pada penutupan akibat trombolisis yang timbul secara perlahan, kerusakan mulai setelah 8–12 jam.

- 3) 12–24 jam : stadium inaktivitas fungsional; kesembuhan total mungkin bila iskemi hanya parsial.
- 4) 24–36 jam (hari 1–2) : stadium permulaan infark.
- 5) 48–72 jam (hari 2–3) : tanda-tanda pasti dari infark otak.

Terdapat edema substansi putih, CT-scan positif, tanda-tanda kenaikan tekanan intrakranial, hemiasi transtentorial dan penekanan batang otak.

- 6) Hari 4 : Terdapat makrofag yang mengandung lemak (*fat-granule cells*) dalam infark, proliferasi dan hipertrofi astroglia pada tepi infark.
- 7) Hari 7–10 : Membuburnya infark (encephalomalacia), edema mulai berkurang, proliferasi vaskular pada tepi infark.
- 8) Setelah beberapa bulan : Infark berubah menjadi kista; dinding glia pada tepi kista, penimbunan makrofag.

Atas dasar tersebut obat-obatan hams diberikan sedini mungkin, kurang dari 6 jam, agar kesembuhan dapat sempurna.

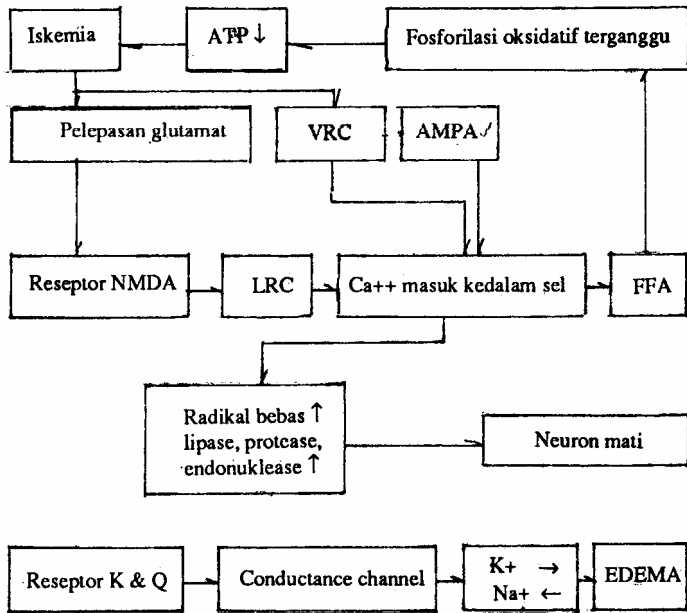
Kejadian-kejadian di dalam neuron pada iskemi otak timbul dalam waktu singkat sekali. Atas dasar ini Scheinberg⁽²³⁾ menganjurkan pengobatan *stroke* sedini mungkin (paling baik dalam kurun waktu 1 jam) sama seperti pada serangan jantung. Sampai saat ini pengobatan *stroke* iskemik kurang memuaskan disebabkan pemberian pengobatan terlambat^(24,25).

II. Lesi spesifik pada arteri intraserebral dengan diameter kecil

Ada dua jenis lesi arteri intraserebral pada hipertensi menengah :

A. Lipohialinosis = (Hypertensive arteriolosclerosis)^(20,26).

Proses patologi-anatominya mengenai pembuluh darah



Penjelasan :

- ATP = adenosin trifosfat NMFDA = N-methyl D-aspartat
- AMPA = a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksasol-propionat
- Ca++ = kalsium
- FFA = asam lemak bebas
- K = kainate
- Q = quisqualate
- LRC = ligand regulated calcium channel
- VRC = voltage-regulated calcium channel

Bagan 2. Kejadian-kejadian dalam neuron pada iskemia otak (Djoenaidi, 1992)⁽²⁸⁾

dengan penampang 50-200 mikron. Pada pemeriksaan patologis terdapat : destruksi mural, penebalan fokal pembuluh darah, makrofag lemak atau sel busa (*foam cell*), penutupan trombotik, ekstrasvasasi hemoragik dan penumpukan fibrinoid. Semua ini dapat menyebabkan infark lakunar (*etat lacunaire*).

Infark lakunar ini disebabkan oleh hipertensi menahun dan tak ada hubungan dengan penyakit pembuluh darah arteri ekstrakranial, emboli otak atau diabetes. Penampang infark lakunar bervariasi antara 0.5-15 mm (paling lazim 2-4 mm). Paling sering terdapat di nukleus lentikularis, terutama putamen, diikuti oleh pons, talamus dan nukleus kaudatus, jarang pada substansia putih otak. Lakun ini tak terdapat di kortek, jarang di serebelum dan tak pernah ada di medula oblongata dan sumsum tulang.

Lakun ini sering berhubungan dengan perdarahan dan infark : perdarahan terdapat pada 35% dan infark 26%. Infark lakunar terdapat pada 10-20 persen dari semua *stroke*⁽²⁷⁾.

Ada 4 jenis *stroke* lakunar (**tabel 2**)⁽²⁶⁾

Tabel 2. Jenis stroke lakunar

Nama	Sisi lesi	Jalur terkena	Gejala klinis
Hemiparesis motorik murni <i>Stroke</i> sensorik murni Ataksia homolateral dan paresis krural Disartria dan tangan kaku	Kapsula intema atau pons Talamus Kapsula intema atau korona radiata Pont	Tr. kortikobulbar, kortikospinal Lemniskus medial, Tr. spinotalamikus Tr. kortikopontin dan tr. kortikospinal Tr. kortikobulbar dan kortikospinal	Kelumpuhan wajah, lengan, tungkai Rasa tebal, hilangnya rasa sensorik pada wajah, lengan, tubuh, tungkai Kelemahan tungkai, ataksia lengan, tungkai Disartria, paresis N. VII + XII sentral, ataksia lengan

Keterangan : Tr = traktus

B. Aneurisma Milier (Charcot Bouchard)

Perdarahan intraserebral primer (non traumatik) (P.I.S.) sering disebabkan oleh pecahnya mikroaneurisma dari Charcot Bouchard yang mengenai pembuluh darah penetrasi (perforasi) kecil dengan penampang antara 100-300 mikron. Hipertensi menahun adalah penyebab terbentuknya mikroaneurisma ini^(29,30).

Pecahnya pembuluh darah yang mengalami lipohialinosis dan nekrosis fibrinoid adalah penyebab dari PIS, diikuti oleh pecahnya arteri sekunder pada bagian distal dari hematoma yang membesar dengan cara kaskade (*cascade or avalanche fashion*)^(29,30).

Etiologi PIS kebanyakan oleh karena hipertensi (24.9-68.5%), disusul oleh aneurisma (6.2-37.7%), AVM (3-10%), tumor otak yang tumbuh cepat (primer atau metastasis) (1.5-11%), diskrasia darah (1.2-13%)⁽³¹⁾. Dengan adanya *CT-scan* dan MRI (*magnetic resonance imaging*) ditemukan bahwa PIS dapat timbul oleh sebab lain, antara lain: hawa dingin; pencabutan gigi dan operasi neuralgia trigeminus; setelah infark emboli, setelah endarterektomi karotis, setelah operasi defek jantung kongenital, endokarditis lenta, migren, tromboflebitis serebral, arteritis/periarteritis nodosa, eklampsia, terapi elektrolysis dan ensefalopati toksik⁽³¹⁾.

Pada tahun 1990 PIS merupakan 39.4% dari semua *stroke* yang masuk rumah sakit di bangsal Lab./UPF Ilmu Penyakit Saraf/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Angka kematiannya 57.1% dan terdapat kecenderungan kenaikan angka kejadian PIS dari 22.7% pada tahun 1986 menjadi 39.4% pada tahun 1990.

Tempat predileksi PIS akibat hipertensi adalah putamino-kapsular (basal ganglia), talamus, pons dan serebelum. Putamen (40%), lobar (22%), talamus (15%), serebelum (8%) dan nukleus kaudatus (7%)⁽³¹⁾.

Gejala dan tanda-tanda dari macam-macam bentuk *stroke* dapat dilihat pada **tabel 3**.

SISTIM SKOR

Untuk memudahkan diagnosis differensial *stroke* hemoragik dan non-hemoragik digunakan sistim skor (sistim skor ini digunakan pada daerah dimana *CT-scan* tak terdapat) seperti tersebut di bawah ini (**tabel 3**). Kedua macam *stroke* ini perlu dibedakan karena prognosis dan pengobatannya berlainan⁽⁸⁾.

Tabel 3. Gejala dan tanda-tanda macam-macam stroke

Signs and Symptoms	S A.H	LC.H	Cerebral thrombosis	Cerebral emboli
Proceeding hA	None	Very rare	Frequent	Very rare
Onset	Abrupt (1-2 min.)	Sudden (min. -hrs)	More gradual	Sudden (seconds-min.)
Time of onset	During the day (activity)	During the day (activity)	During the night, esp. 2-5 A.M. (or at rest)	During the day (activity)
Headache	Very severe & sudden	Severe	Mild/absent	Mild/absent
Vomiting at onset	Frequent	Frequent	Uncommon except in brainstem lesion	Uncommon
Hypertension	Not usually	Almost +	Frequent	Absent
Heart disease (heart failure, atrial fibrillation)	None	Supervenes as the patient's condition progressively worsen	Rare	Common
Consciousness	May be lost momentarily	Usually lost	May be lost	May be lost
Neck stiffness	Invariably present	Rare	Absent	Absent
Hemiparesis	Frequently absent	Frequent from onset	Frequent from onset	Frequent from onset
Padaological reflexes	May be present	Immediately	After 24-48 hrs	After 12-24 hrs
Deviation of eyes	Never at onset	May be present	May be present	May be present
Speech disturbances	Very rare	Frequent	Frequent	Frequent
Cerebrospinal fluid	Usually bloodstained	Frequently bloodstained	Usually dear	Usually dear
Subhyaloid hemorrhage	May be present	Uncommon	Absent	Absent

Keterangan :

SAH = subarachnoid haemorrhage ICH = intracerebral haemorrhage

TIA = transient ischemic attack Min = minute

Hrs. = hours Esp. = especially

1) Skor Guy's Hospital⁽³²⁾ (tabel 4)

Skor dari tiap penderita didapat dengan cara menambah atau mengurangi konstan 12.6 dari skor macam-macam variabel klinik.

Tabel 4. Guy's Hospital Score (1985)⁽³²⁾

Gejala/Tanda Klinis	Skor
Derajat kesadaran 24 jam setelah MRS:	
Mengantuk	+ 7.3
Tak dapat dibangunkan	+ 14.6
Babinski bilateral	+ 7.1
Permulaan serangan	
Sakit kepala dalam 2 jam setelah serangan atau kaku kuduk	+ 21.9
Tekanan darah diastolik setelah 24 jam	+(Tekanan darah diastolik x 0.17)
Penyakit katup aorta/mitral	
Gagal jantung	- 4.3
Kardiomiopati	- 4.3
Fillrilasi atrial	- 4.3
Rasio kardio-toraks > 0.5 (pada X-foto toraks)	- 4.3

Infark jantung (dalam 6 bulan)	- 4.3
Angina, klaudikasio atau diabetes	- 3.7
TIA atau stroke sebelumnya	- 6.7
Anamnesis adanya hipertensi	- 4.1

Skor<+25 menunjukkan infark (*stroke non-hemoragik*) dan bila skor > -5 termasuk perdarahan (*stroke hemoragik*). Skor+14 adalah titik dengan kemungkinan infark dan perdarahan 0.5, sedangkan bila skor < +4 kemungkinan perdarahan kurang dari 0.10. Sensitivitas (rumah sakit Oxford dan London) untuk diagnosis *stroke* hemoragik adalah 81-88% dan untuk *stroke* nonhemoragik (infark) 70%-78%. Ketepatan keseluruhannya 78-82%.

2) Skor Stroke (Djoenaidi,1988)⁽³³⁾

Tabel 5. Skor stroke hemoragik dan non-hemoragik⁽³¹⁾

Tanda/Gejala	Skor
T.I.A. sebelum serangan	1
Permulaan serangan	6.5
Sangat mendadak (1-2 menit)	
Mendadak (beberapa menit - 1 jam)	6.5
Pelan-pelan (beberapa jam)	1
Waktu serangan	6.5
Waktu kerja (aktivitas)	
Waktu istirahat/duduk/tidur	1
Waktu bangun tidur	1
Sakit kepala waktu serangan	10
Sangat hebat	
Hebat	7.5
Ringan	1
Tak ada	0
Muntah	10
Langsung habis serangan	
Mendadak (beberapa menit - jam)	7.5
Pelan-pelan (1 hari atau lebih)	1
Tak ada	0
Kesadaran	10
Hilang waktu serangan (langsung)	
Hilang mendadak (beberapa menit - jam)	10
Hilang pelan-pelan (1 hari atau lebih)	1
Hilang sementara kemudian sadar pula (sepintas)	1
Tak ada	0
Tekanan darah	7.5
Waktu serangan sangat tinggi (> 200/110)	
Waktu MRS sangat tinggi (> 200/110)	7.5
Waktu serangan tinggi (> 140/110 - < 200/110)	1
Waktu MRS tinggi (> 140/110 - < 200/110)	1
Tekanan darah tinggi tak terkontrol	7.5
Tanda rangsangan selaput otak	10
Kaku kuduk hebat	
Kaki' kuduk ringan	5
Tak ada	0
Fundus okuli	1
Perdarahan subhyaloid	
Perdarahan retina (flame shaped)	7.5
Normal	0
Pupil	0
Isokor	
Anisokor	5
Pinpoint kanan dan	10
Midriasis kanan dan kiri	10
Kecil + reaksi lambat	10
Kecil + reaktif	10
Skor Total :	

Bila skor >= 20 termasuk *stroke* hemoragik, skor < 20 termasuk *stroke* non-hemoragik.

Ketepatan diagnostik dengan sistim skor ini 91.3% untuk *stroke* hemoragik, sedangkan pada *stroke* non-hemoragik 82.4%. Ketepatan diagnostik seluruhnya 87.5%⁽³⁾.

3) Skor Siriraj Hospital (Poungvarin, 1991)⁽³⁶⁾

Tabel 6. Siriraj Hospital Score⁽³⁶⁾

<p>Versi orisinal : = (0.80 X kesadaran) + (0.66 X muntah) + (0.66 X sakit kepala) + (0.33 X tekanan darah diastolik - (0.99 X atheroma) - 3.71</p> <p>Versi disederhanakan : = (2.5 X kesadaran) + (2 X muntah) + (2 X sakit kepala) + (0.1 X tekanan darah diastolik) - (3 X atheroma) - 12</p> <p>Kesadaran : sadar = 0; mengantuk, stupor = 1; semikoma, koma = 2 Muntah : tidak = 0; ya = 1 Sakit kepala dalam 2 jam : tidak = 0; ya = 1 Tanda-tanda ateroma : tidak ada = 0; 1 atau lebih tanda stemma = 1 (anamnesis diabetes; angina; klaudikasio intermiten) Tanda meningeal, tanda Babinski, anamnesis hipertensi, <i>stroke</i> sebelumnya, dan penyakit jantung diberi skor 1 Skor > 1 perdarahan otak; skor < -1 infark otak : Sensitivitas untuk perdarahan (skor > 1) : 89.3% (confidence interval 83.9 - 94.8%) Sensitivitas untuk infark (skor < -1) : 93.2% (confidence interval 85.8 - 100.6%) Ketepatan diagnostik : 90.3%</p>
--

HIPERTENSI AKUT

Tekanan darah yang naik mendadak dan sangat tinggi dapat menyebabkan fenomena sosis atau tasbih (*sausage or bead-string phenomenon*) dan dilatasi paksa (*forced arterial dilatation*). Tekanan darah yang mendadak tinggi ini menerobos respon vasokonstriksi (*breakthrough of autoregulation*) dan menyebabkan rusaknya sawar darah-otak dengan pembocoran fokal dari cairan melalui dinding dari arteri yang sudah terentang berlebihan (*overstretched and dilated arteries*) serta pembentukan edema otak (edema hidrostatik)^(4,20,31). Pada keadaan ini autoregulasi tidak bekerja lagi, ADO mengikuti secara pasif tekanan perfusi⁽¹⁹⁾ dan timbul ensefalopati hipertensif.

Lesi arteri yang khas adalah nekrosis lapisan media otot dengan penimbunan butir darah merah dan adanya zat merah muda pada pengecatan dengan eosin. Ini dinamakan nekrosis hialin atau fibrinoid.

Pada orang dewasa jarang timbul ensefalopati hipertensif bila tekanan darah kurang dari 250/150 mm/Hg, kecuali bila sebelumnya normotensi⁽³⁴⁾. Ensefalopati hipertensif dapat timbul jiaada semua umur antara neonatus sampai usia lanjut, akan tetapi paling lazim antara 20–40 tahun⁽³⁴⁾, sedangkan PIS akibat hipertensi terdapat antara umur 51–70 tahun⁽³⁰⁾ atau rata-rata umur 55 tahun⁽³⁵⁾.

Ensefalopati hipertensif dapat terjadi pada penyakit ginjal akut (*acute glomerular nephritis*); toksemia gravidarum; vaskulitis disseminata (misalnya poliarteritis nodosa); rangsangan autonomik sekunder pada kandung seni atau distensi gastrointestinal; *rebound hypertension* dengan kenaikan berlebihan dari plasma katekolamin setelah penghentian mendadak dari obat klonidin dan lain-lain obat antihipertensi; makan makanan yang

mengandung tiramin bersamaan dengan obat penghambat monoamin oksidase (*MAO inhibitor*). Pada anak-anak ensefalopati hipertensif timbul pada stenosis arteri renalis; trombosis atau koarktasi aorta; trauma terma^(20,34).

Diagnosis banding antara PIS akibat hipertensi dan ensefalopati hipertensif dapat dilihat pada **tabel 7**.

Tabel 7. Diagnosis banding PIS (akibat hpertensi) dan ensefalopati hi pertensif⁽³¹⁾

	PIS Hppertensif	Ensefalopati Hppereensif
Defisit neurologik unifokal	+	±
Hipertensi hebat & akut	±	+
Cairan serebrospinal	berdarah (80-90%)	jemih
CT-scan	Hematoma (densitas 80 HU)	edema otak difus atau iskemi
Isotope brainscan	abnormal	normal
Echoensefalografi	shift garis tengah	normal
Permulaan	mendadak	normal
Kelainan pupil	sering +	-

Keterangan :

HU = Hounsfield Unit

PENATALAKSANAAN STROKE YANG BERHUBUNGAN DENGAN HIPERTENSI

I. STROKE TROMBOTIK

Umum :

Hukum 5 "No" dari Meier-Ruge⁽²²⁾ :

– No Antihypertensives

Menurunnya tekanan darah pada fase akut dari *stroke* trombotik dapat mengganggu aliran darah kolateral dan mempercepat timbulnya infark⁽²²⁾. Selain itu secara reflektoris terdapat kenaikan tekanan darah pada *stroke* akut (*Cushing reflex*) dan pada hipertensi menahun autoregulasi dari ADO bergeser Ice kanan, ke tekanan darah lebih tinggi. Penurunan tekanan darah tinggi yang menahun mengganggu ketahanan terhadap tekanan darah rendah dan memperburuk ADO (**gambar 1**).

Pada keadaan tertentu bila tekanan darah harus diturunkan, sebaiknya ditunggu setelah hari ke 3, dimana infark sudah mapan (lihat stadia perjalanan perubahan histologis pada infark otak⁽²²⁾). Dosis antihypertensi dikurangi setelah hari ke 3; oleh karena tekanan darah turun setelah hari-hari tersebut (*Cushing reflex*)⁽³⁷⁾. Penulis menganjurkan sebaiknya penurunan tekanan darah setelah fase akut selesai ialah setelah 7–10 hari, pada saat edema otak telah hilang.

Penurunan tekanan darah pada hipertensi menahun harus pelan-pelan (berbulan-bulan) bertahap untuk menghindari terganggunya autoregulasi ADO⁽¹³⁾. Jangan gunakan obat antihipertensi dengan efek vasodilator otak misalnya hydralhzine, sodium nitroprusside, kalsium bloker, oleh karena mengganggu autoregulasi ADO dan menaikkan tekanan intrakranial^(8,13). Diasoksid tak mempunyai efek pada ADO dan autoregulasi ADO⁽⁰⁾. Alfa dan beta adrenergik bloker, ganglionik bloker dan penghambat ACE (*angiotensin-converting enzyme*

inhibitors) adalah obat antihipertensi paling baik, karena mempunyai pengaruh sedikit pada ADO dan menggeser autoregulasi ADO ke tekanan darah lebih rendah^(8,13).

– *No diuretics*

Diuretika menambah viskositas darah dan mengganggu aliran darah kolateral,

– *No dexamethasone*

Dexamethasone menambah disbalans elektrolit dan gangguan metabolisme lokal. Selain itu pada penyelidikan klinis, steroid dalam dosis rendah atau tinggi tak ada gunanya^(38,39,40) dan dapat berbahaya pada neuron iskemik⁽⁴¹⁾.

– *No glucose infusion*

Glukosa menambah laktat pada daerah iskemi. Asidosis laktat dapat mematikan neuron dengan cara menekan pernafasan mitokondria sehingga menghambat pembentukan ATP. pH jaringan yang rendah dapat memacu pembentukan radikal bebas dan peroksida lemak⁽²⁵⁾.

– *No anticoagulant 4 hours after onset of stroke*

Bahaya timbulnya infark hemoragik atau ensefaloragia.

Medikamentosa

Sampai saat ini tak ada obat-obatan yang memuaskan untuk pengobatan *stroke* akut.

Pemberian obat yang baru beredar di Indonesia: nimodipin suatu penghambat ion kalsium yang larut dalam lemak, sampai saat ini khasiatnya masih diragukan^(23,42,43), walaupun ada penulis yang mengatakan berguna bila diberikan kurang dari 6 jam dengan injektor otomatis⁽⁴⁴⁾. Nimodipin tak dianjurkan pada edema otak; pada binatang percobaan infark otak dan edema otak terjadi dalam kurun waktu 2 jam, maksimal dalam 3 jam⁽⁴⁵⁾. Selain itu nimodipin adalah vasodilator arterial otak yang hebat⁽²³⁾ sehingga dapat menimbulkan *intracerebral steal*. Kalsium bloker menaikkan tekanan intrakranial dan menurunkan tekanan perfusi otak (TPO), sehingga mengganggu autoregulasi aliran darah ke otak atau ke daerah iskemi^(8,46). Secara teori nimodipin tak dapat mencegah pelepasan glutamat secara besar-besaran ke dalam ruangan ekstraselular yang menimbulkan efek neurotoksik dengan cara mengaktivasi reseptor NMDA (N-metil-D-aspartat) dan menyebabkan masuknya kalsium ke dalam membran postsinaptik serta merusak mitokondria (lihat **bagan 2**). Jadi nimodipin tak dapat menghambat reseptor glutamat yang letaknya lebih awal dari reseptor kalsium, atas dasar ini nimodipin kurang bermanfaat.

Obat penghambat reseptor NMDA (MK-801 dan AP5) masih dalam taraf penyelidikan. Hasil pengobatan ini masih bertentangan. Gabungan hipotermi dan antagonis NMDA lebih baik dari pada NMDA saja^(47,48,49).

Obat antagonis reseptor AMPA (a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isosazolpropionat), misalnya NBQX (2,3-dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoksilbenso (F) quinoksalin) masih dalam taraf penyelidikan. Dikatakan bahwa obat antagonis reseptor AMPA lebih baik dari pada antagonis reseptor NMDA⁽⁵⁰⁾.

Mencegah edema otak

Gliserol: Kegunaan gliserol untuk *stroke* masih diragukan⁽⁵¹⁾, hanya ada satu makalah yang mengatakan gliserol berguna⁽⁵²⁾.

Mannitol: adalah penghancur radikal bebas, ia dapat mengurangi edema sitotoksik, memperbaiki mikro-sirkulasi, menstabilkan aliran darah kortikal dan pH otak intraselular pada *ischemic penumbra*, akan tetapi tidak pada daerah inti dari iskemia. Bahaya penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan gangguan elektrolit, edema otak (*rebound phenomenon*) dan kejang-kejang^(38,39).

Hiperventilasi: efek kerjanya cepat setelah 10–30 detik dan maksimum setelah 2–3 menit. Keburukannya: tekanan intrakranial kembali ke ambang semula setelah 12–18 menit atau 2–30 jam⁽⁵³⁾.

Albumin: pemberian infus isovolemik dengan albumin hiperosmolar berguna untuk edema iskemik⁽⁵⁴⁾.

Pengobatan medikamentosa *stroke* sampai saat ini kurang memuaskan⁽⁵⁵⁾. Ini disebabkan karena waktu optimal untuk pengobatan (*therapeutic window*) *stroke* sempit (hanya beberapa jam) dan penyebabnya multifaktor. Kegagalan metabolik terjadi dalam waktu 3-4 jam bila aliran darah ke daerah terkena tak diperbaiki⁽⁵⁶⁾ serta infark otak dan edema otak timbul 2 jam (maksimal 3 jam) setelah penutupan pembuluh darah otak⁽⁴⁵⁾. Atas dasar ini Scheinberg menganjurkan pengobatan *stroke* sedini mungkin (paling baik dalam kurun waktu 1 jam) sama seperti pada pengobatan serangan jantung⁽²³⁾.

II. PERDARAHAN INTRASEREBRAL PRIMER SPONTAN (PIS)

Medikamentosa

Antihipertensiva : Pandangan umum mengatakan bahwa tekanan darah harus segera diturunkan pada PIS akut⁽⁵⁷⁾, akan tetapi Powers⁽⁸⁾ pada tahun 1993 ini menganjurkan agar tekanan darah jangan diturunkan oleh karena pada PIS jarang timbul perdarahan ulang, selain itu tak ada hubungan antara naiknya tekanan darah waktu serangan dan perdarahan ulang. Bila tekanan darah diturunkan lebih dari 40% dari tekanan semula, maka akan timbul gejala-gejala hipoperfusi otak⁽⁵⁸⁾. Hayashi dan kawakawan⁽⁴⁾ menyelidiki pengaruh nifedipin, klorpromasin dan reserpin pada PIS dengan tekanan intrakranial meningkat 20-40 mm/Hg (kelompok I) dan > 40 mm/Hg (kelompok II). Hasilnya obat-obat tersebut di atas menurunkan tekanan darah rata-rata 18-20%, akan tetapi tekanan intrakranial dan tekanan perfusi otak (TPO) menurun 20-30% pada kelompok I dan 40-54% pada kelompok II. Dari penyelidikan ini diketahui bahaya menurunkan tekanan darah pada PIS dengan obat antihipertensiva dengan efek vasodilatasi. Sodium nitroprusside yang dikatakan obat tekanan darah yang terbaik untuk PIS⁽⁵⁷⁾ dibantah oleh Powers, berhubung obat ini adalah obat antihipertensiva dengan efek vasodilator⁽⁸⁾.

Pada PIS gumpalan darah menekan jaringan otak sekitarnya dan menyebabkan iskemi. ADO pada daerah ini rendah sekali. Tekanan intrakranial yang meningkat, tambah merusak TPO serta ADO lokal dan pada tempat yang jauh (diaskisis). Perubahan tekanan darah sistemik mengganggu autoregulasi akibat iskemia dan vasodilatasi karena tekanan intrakranial meningkat. Jadi penurunan tekanan darah dapat mengganggu ADO serta

memburuknya iskemi dari jaringan otak sekitar hematoma⁽⁴⁷⁾.

Mencegah perdarahan ulang (obat-obat anti fibrinolisis):

Perdarahan ulang pada PIS jarang sekali terdapat, kecuali bila etiologinya aneurisma atau AVM. *Epsilon aminocaproic acid* (EACA) atau *tranexamic acid* dianjurkan hanya pada kasus PIS karena aneurisma yang pecah⁽⁵⁹⁾

Mencegah kejang :

Kejang-kejang timbul pada 10% dari PIS pada waktu permulaan atau pada 3 hari pertama setelah PIS. Kejang dapat menaikkan tekanan intrakranial, edema otak dan mengganggu kardiovaskular, maka pemberian obat antikonvulsan adalah layak sebagai profilaksis, terutama bila letaknya dekat korteks (misalnya perdarahan lobar)⁽³⁷⁾.

Mencegah tekanan intrakranial meningkat :

* Posisi kepala :

Pada semua penderita dengan tekanan intrakranial tinggi kepala harus ditinggikan 20-30°, dengan mengganjal bagian kepala dari tempat tidur^(30,38).

* Obat-obat hiperosmolar :

Mannitol: pemberian mannitol sebaiknya diberikan 4 jam setelah serangan PIS berhubung perdarahan intraserebral baru berhenti. Mannitol pelan-pelan dihentikan mulai dari hari ke 4 tergantung pada tingkat kesadaran. Harus dipantau osmolaritas serum, karena osmolaritas serum lebih dari 330 mempunyai efek inotropik negatif pada jantung⁽³⁷⁾ dan ensefalopatie⁽⁶⁰⁾, selain itu perlu dipantau serum elektrolit dan fungsi ginjal.

Kortikosteroid: tak dianjurkan pada PIS^(37,61,62)

Obat-obat neuroprotektif

Dikatakan bahwa nimodipin, suatu penghambat ion kalsium yang larut dalam lemak, mempunyai efek neuroprotektif. Ia berguna pada PIS dengan perdarahan kurang dari 60 ml, bila diberikan kurang dari 6 jam dengan injektor otomatis, kesadaran *Glasgow coma scale* lebih dari 10⁽⁴⁴⁾.

Pada binatang percobaan pemberian nimodipin sebelum terjadinya PIS tak ada gunanya⁽⁶³⁾. Percobaan di Lab./UPF Ilmu Penyakit Saraf/RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan tak ada perbedaan bermakna pada pemberian nimodipin dan pengobatan konservatif⁽²⁵⁾.

Menurut Caplan PIS yang kecil dengan penampang terbesar kurang dari 2 cm, tak perlu pengobatan sebab sembuh sendiri⁽⁵⁷⁾

Pada PIS dengan volume darah kurang dari 50 ml, 10% meninggal bila diobati secara konservatif⁽⁶⁴⁾.

Tindakan bedah

Hasil pembedahan tergantung dari : tingkat kesadaran; tempat lesi; penampang hematoma; volume darah; waktu yang tepat untuk operasi.

Tingkat kesadaran

Angka kematian pada kesadaran menurun (koma atau stupor) berkisar antara 70-100%⁽⁶⁴⁾. Penderita koma sebaiknya tak dioperasi, oleh karena dioperasi atau tidak dioperasi sama-sama meninggal. Penderita yang sadar atau somnolen tak perlu dioperasi, kecuali bila keadaan neurologik atau kesadarannya bertambah buruk⁽⁶⁵⁾.

Lain halnya dengan perdarahan serebellum, yang hasilnya kadang-kadang memuaskan walau kesadaran koma atau sopor. Kanno menganjurkan pada hematoma serebellum dan koma, pemberian mannitol dan pemeriksaan *somatosensory evoked potential* (SSEP). Bila SSEP bertambah baik setelah pemberian mannitol, maka hasil operasi memuaskan⁽⁶⁶⁾.

Tempat lesi

• Hematoma lobar

Hematoma lobar yang tak diikuti oleh tekanan intrakranial meningkat tak memerlukan operasi⁽³⁸⁾. Bila hematoma lobar diikuti oleh edema dan tekanan intrakranial meningkat dan cepat memburuk keadaan klinisnya, maka perlu operasi secepat mungkin^(37,67). Angiografi diperlukan berhubung banyaknya penyebab dari hematoma lobar⁽⁶⁷⁾.

• Hematoma kecil dan sedang di daerah putamen sembuh spontan. Bila hematoma lebih dari 3 cm, pengobatan pertama medisinal, akan tetapi bila defisit neurologik bertambah jelek atau kesadaran mengantuk perlu tindakan bedah⁽⁶¹⁾.

• Perdarahan talamus

Pada umumnya tak dioperasi, hanya ditujukan pada hidrosefalus dengan ventrikulo-peritoneal *shunt* darurat atau permanen⁽⁶⁷⁾. Operasi langsung pada perdarahan talamus sedikit gunanya⁽⁶¹⁾.

• Perdarahan pons

Perdarahan pons paling dramatis dan paling sulit diobati dari semua perdarahan⁽⁶⁷⁾. Perdarahan kecil sudah fatal dan operasi langsung sedikit gunanya⁽⁶¹⁾. Walaupun demikian ada laporan dengan kesembuhan spontan⁽⁶⁸⁾.

• Perdarahan mesensefalon

Perdarahan mesensefalon jarang dapat dioperasi dengan sukses⁽³⁷⁾. Operasi dilakukan bila keadaan neurologik bertambah buruk oleh karena perdarahan ulang atau hidrosefalus⁽⁶¹⁾.

• Perdarahan serebelum

Hasil operasi kadang-kadang sangat memuaskan walau penderita koma⁽³⁸⁾. Dengan pengobatan konservatif 71-73% meninggal, sedangkan dengan operasi angka kematian 36%⁽⁶⁴⁾.

Penampang hematoma

Pada umumnya penampang lebih dari 3 cm merupakan pedoman dilakukannya operasi, terutama bila letaknya di putamen, lobar dan serebelum^(64,67). Bila defisit neurologik cepat memburuk, kesadaran menurun dan terdapat tanda-tanda penekanan batang otak diperlukan operasi walau hematomanya kurang dari 3 cm⁽⁶⁷⁾. Pada perdarahan mesensefalon operasi jarang berhasil⁽⁶⁷⁾.

PIS kecil dengan penampang kurang dari 2 cm tak perlu pengobatan sebab sembuh sendiri. Pada PIS sedang dengan penampang 2-4 cm dianjurkan operasi bila terdapat tanda-tanda tekanan intrakranial meningkat. Dekompresi medikal dengan cara intubasi serta hiperventilasi buatan, serta pemberian mannitol. Pada PIS sangat besar (penampang lebih dari 4 cm) biasanya meninggal sebelum pemberian pengobatan⁽⁵⁷⁾.

Volume perdarahan

Pengobatan konservatif pada hematoma lebih dari 50 ml diikuti oleh 80-90% kematian^(38,64), sedangkan pengobatan non-bedah pada hematoma kecil berhubungan dengan 10% kematian⁽³⁸⁾. Atas dasar ini dianjurkan pembedahan pada hematoma

lebih dari 50 ml⁽³⁸⁾.

Saat pembedahan

Luessenshop menganjurkan operasi secepat mungkin 7 jam setelah serangan, jadi sebelum timbulnya edema otak⁽⁸⁹⁾. Kanno juga menganjurkan indikasi operasi kurang dari 6 jam⁽⁶⁶⁾.

Bila tak dapat dioperasi sedini mungkin, penulis lain menganjurkan operasi pada hari ke 5-15 dimana initial *vegetative storm* mulai mereda^(59,64).

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada stroke akut tekanan darah sebaiknya jangan diturunkan, berhubung autoregulasi aliran darah ke otak terganggu.

Pilihlah obat antihipertensi yang menggeser autoregulasi ke tekanan darah lebih rendah dan yang tak mengganggu autoregulasi aliran darah ke otak. Obat tekanan darah dengan efek vasodilatasi menaikkan tekanan intrakranial dan mengganggu tekanan perfusi otak dengan akibat autoregulasi-aliran darah ke otak terganggu.

Pengobatan stroke sebaiknya diberikan sedini mungkin pada jam-jam pertama.

KEPUSTAKAAN

1. National Center for Health Statistics. National Institutes of Health: Public Health Service, 1990.
2. Hodge. Change in causes of death in treated hypertension: *Am Heart J* 1967; 73: 441-30.
3. Lechner H, Bertha G. Transient ischaemic attacks. In: Meier-Ruge (ed). *Vascular brain disease in old age*. Basel, Karger, 1990, pp 97-133.
4. Djoenaidi W. Patofisiologi iskemia dan infark otak. Simposium Tata laksana/pengobatan gangguan pembuluh darah otak & metabolisme sel otak. Surabaya, 14 Januari, 1984.
5. Meyer IS, Desmukh VD, Welch KMA. Experimental studies concerned with the pathogenesis of cerebral ischaemia and infarction. In: Ross Russell RW (ed). *Cerebral arterial disease*. New York: Churchill Livingstone, 1976, pp 57-84.
6. Hossmann KA. Treatment of experimental cerebral ischaemia. *J Cereb Blood Flow* 1982; 2: 275-297.
7. Kappert A. Modern concept in the pharmacotherapy of arterial occlusive diseases. *Folia Angiologica Supplementa* 1981; 7: 11-12.
8. Powers WJ. Acute hypertension after stroke. *Neurology* 1993; 43: 461-7.
9. Meldrum BS. Concluding discussion on perfusion pressure. In: Brierley JB, Meldrum BS. *Brain hypoxia*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1971, p 306.
10. Grotta J, Ackerman R, Correia J et al. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982; 13: 296-301.
11. Thomas DJ. Whole blood viscosity and cerebral blood flow. *Stroke* 1982; 13: 285-6.
12. McHenry LC. Cerebral blood flow and metabolism. In: Harrison MJG, Dyken ML (eds). *Cerebral vascular diseases*. London: Butterworth, 1983, pp 67-85.
13. Paulson OB, Strandgaard S. The old brain's blood flow. In: Meier-Ruge W (ed). *Vascular brain diseases in old age*. Basel, Karger, 1990, pp 2-41.
14. Scremin OU, Sonnenschein RR, Rubinstein EH. Cholinergic cerebral vasodilatation: lack of involvement of cranial parasympathetic nerves. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1983; 3: 362-8.
15. Sadoshima S, Heisted DD. Regional cerebral blood flow during hypotension in normotensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats: Effect of sympathetic denervation. *Stroke* 1983; 14: 575-9.
16. Lassen NA, Paulson OB. Pathophysiology of cerebral apoplexy (stroke) with special regard to changes in regional cerebral blood flow. *Hartbulletin* 1975; 6: 92-95. 45.
17. Nekatomi Y, Fujishima M, Ishitsuka T et al. Effects of arterial hypotension in brain metabolism in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1981; 12: 356-359.
18. Barry DI, Strandgaard S, Graham DI et al. Cerebral blood flow in rats with renal and spontaneous hypertension: Resetting of the lower limit of autoregulation. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1982; 2: 347-353.
19. Vinal PE, Simeone FA. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1981; 2: 640-2.
20. Gautier IC. Cerebral ischaemia in hypertension. In: Ross Russell RW (ed). *Cerebral arterial diseases*. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1976, pp 181-209.
21. Djoenaidi W. Pencegahan dan pengobatan serangan iskemia otak septimas. *Cermin Dunia Kedokteran* 1980; 17: 26-34.
22. Meier-Ruge W. The pathophysiology of stroke, causes and mechanisms of cerebral infarction. In: Meier-Ruge W (ed). *Vascular brain disease in old age*. Basel, Karger, 1990, pp 43-95.
23. Scheinberg P. The biologic basis for treatment of acute stroke. *Neurology* 1991; 41: 1867-73.
24. Djoenaidi W. Dimensi ban' penatalaksanaan gangguan peredaran darah otak septimas dan stroke iskemik akut. *Konase II Ikatan Dokter Ahli Rehabilitasi Indonesia (IDARI)*. Semarang, 20 September 1991.
25. Djoenaidi W. Pengobatan gangguan peredaran darah otak akut (stroke) atas dasar patofisiologinya. *Neurona* 1991; 10: 19-22.
26. Djoenaidi W. Pengobatan medik pada penyakit pembuluh darah otak iskemik. Simposium CVD, Medan, 30 Juli 1984.
27. Dobkin BH. Heparin for lacunar stroke in progression. *Stroke* 1983; 14: 421-423.
28. Richardson A. Spontaneous intracerebral and cerebellar haemorrhage. In: Ross Russell RW (ed). *Cerebral arterial diseases*. Edinburgh, London, Churchill Livingstone, 1976, pp 210-30.
29. Kase CS, Mohr JP. General features of intracerebral haemorrhage. In: Bameu HIM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management Vol 1*, New York, Churchill Livingstone, 1986, pp 497-523.
30. Muller HR, Radu EW. Intracerebral haematoma. In: Harrison MJG, Dyken ML (eds). *Cerebral vascular disease*. London, Butterworths, 1983, pp 320-351.
31. Djoenaidi W. Perdarahan intraserebral primer (non-traumatik), patofisiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan. Simposium CVD, KONAS IDASI, Ujung Pandang, 1988.
32. Sandercock P, Allen CMC, Colston RN et al. Clinical diagnosis of intracranial haemorrhage using Guy's Hospital Score. *BMJ* 1985; 291: 1675-7.
33. Djoenaidi W. Sistem skor pada stroke. *KONAS IDASI, Ujung Pandang*, 29-31 Oktober 1988.
34. Gates PC, Bameu HJM, Vinters HV et al. Primary Ultra ventricular haemorrhage in adults. *Stroke* 1986; 17: 872-876.
35. Mutlu N, Berry RG, Alpers BJ. Massive cerebral haemorrhage, clinical and pathological correlations. *Arch Neurol* 1963; 8: 644-661.
36. Pongvarin A, Viriyavejakul A, Komontri C. Siriraj stroke score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991; 302: 1565-7.
37. Ropper AH. Cerebral haemorrhage. In: Johnson RT (ed). *Current therapy in neurologic disease-2*. Toronto, Philadelphia: BC Decker Inc, 1987, pp 163-5.
38. Grotta JC. Current medical and surgical therapy for cerebrovascular disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1505-1516.
39. Meyer FB, Sundt Jr TM, Yanagihara T, Anderson RE. Focal cerebral ischemia: Pathophysiologic mechanisms and rationale for future avenues of treatment. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 35-55.
40. Norris JW, Hachinski VC. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *BMJ* 1986; 292: 21-3.
41. Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischaemic injury to neurons: therapeutic implications. *Science* 1985; 229: 1397-1400.
42. Editor. Warning letter for Miles on Nimotop. *Scrip* 1992; 1700: 13.
43. Vermeulen M. De toepassing van calciumblokkeerders bij patiënten met cerebrovasculaire ziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2228-9.
44. Chandra B. A new form of management of stroke in diabetes. *The Asean Federation of Endocrine Societies. 6th. Congress, Jakarta, Indonesia, July 2-4, 1992*.
45. Norris JW. Future stroke management. *Stroke* 1991; 22: 1609.
46. Hayashi M, Kobayashi HI, Kawano H et al. Treatment of systemic hypertension and intracranial hypertension in cases of brain hemorrhage. *Stroke*

- 1988; 19: 314-321.
47. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW. Do NMDA antagonists prevent neuronal injury? Yes. Arch Neurol 1992; 49: 418-420.
 48. Clifford Rose J. Clinical diagnosis and therapy of stroke. In: Meier-Ruge (ed). Vascular brain diseases in old age. Basel, Karger, 1990, pp 135-175.
 49. Buchan AM. Do NMDA antagonists prevent neuronal injury? No. Arch Neurol 1992; 49: 420-421.
 50. Hachinsky V. NMDA antagonist protection from neuronal injury. Arch Neurol 1992; 47: 421.
 51. Nelligard B, Wieloch T. Postischemic blockage of AMPA but not NMDA receptors mitigates neuronal damage in the rat brain following transient severe cerebral ischaemia. J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: 2-11
 52. Sandercock P. Important new treatment for acute ischaemic stroke. BMJ 1987; 295: 1224-5.
 53. Bayer AJ, Paday MS, Newcombe R. Double blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. Lancet 1987; 1: 405-408.
 54. Prasetyo N, Djoenaidi W. Penatalaksanaan edema otak. Referat 1989.
 55. Allen CMC, Harrison MJG, Wade DT. The management of acute stroke. Tumbridge Wells, Kent, Castle House Publ Ltd, 1988. p 132.
 56. Sandercock P, Willems H. Medical treatment of acute ischaemic stroke. Lancet 1992; 339: 537-9.
 57. Editor. Treatment for stroke. Lancet 1991; 337: 1129-1130.
 58. Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. Lancet 1992; 339: 656-658.
 59. Dinsdale HB. Hypertensive encephalopathy. In: Bamett HIM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke: padaophysiology, diagnosis and management. Vol 2, New York, Churchill Livingstone, 1986: 869-874.
 60. Paillas JE, Alliez B. Surgical treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. J Neurosurg 1973; 39: 145-51.
 61. Fishman P A. Brain edema. In: Bamett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke: padaophysiology, diagnosis and management. Vol 1, New York, Churchill Livingstone, 1986, pp 119-126.
 62. Ojemann RG, Hems RC. Spontaneous brain haemorrhage. Stroke 1983; 14: 468-75.
 63. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A et al. Effects of deksamethasone in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. N Engl J Med 1987; 316: 1230-3.
 64. Teasdale G, Mendelow AD, Graham DI et al. Efficacy of nimodipine in cerebral ischaemia or haemorrhage. Stroke 1990; 21 (suppl IV): IV-13-IV-125.
 65. Regli F, Jeanmonod D. Ursachen, spontanverlauf and prognose der Himblutungen. Akt Neurol 1979; 6: 155-170.
 66. Marshall J. Should spontaneous cerebral haematomas be evacuated and if so when? In: Warlow C, Garfield J (eds). Dilemmas in the management of the neurologic patient. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984; pp 54-61.
 67. Kanno T. Intracerebral haematoma. Continuing Medical Education. Surabaya, 27 Agustus, 1988.
 68. Crowell RM, Ojemann RG. Spontaneous brain haemorrhage: Surgical considerations. In: Bamett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). Stroke: padaophysiology, diagnosis and management. Vol 2, New York, Churchill Livingstone, 1986, pp 1191-1206.
 69. Lawi E, Rothman S, Reches A. Primary porcine haemorrhage with complete recovery. Arch Neurol 1981; 38: 320.
 70. Luessenhop AJ, Shevlin WA, Ferrero AA et al. Surgical management of primary intracerebral haemorrhage. J Neurosurg 1967; 27: 419-427.
 71. Djoenaidi W. Pengalaman pengobatan nimodipine pada stroke hemoragik akut di bangsal Lab./UPF Ilmu Penyakit Saraf/Dr. Soetomo, Surabaya, 1993 (unpublished data).



*Zaman "Tempo Doeloe"
Kalau tangan anak
sudah dapat.....
memegang telinga!*



*Zaman sekarang
asal tangan ayah
sudah.....
masuk saku!*

1994