

Stroke - Masa Kini dan Masa Yang Akan Datang

Djoenaidi Widjaja

Guru Besar Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Pada era pembangunan dan globalisasi seperti sekarang ini sumber daya manusia adalah unsur pokok. *Stroke* adalah salah satu penyakit yang menyebabkan kematian, kecacatan fisik dan mental. Lebih dari 50 persen dari penderita yang masuk rumah sakit di bangsal Lab. Ilmu Penyakit Saraf/RSUD Dr. Soetomo pada tahun 1993 di Surabaya disebabkan oleh *stroke*.

DEFINISI STROKE:

Pada *stroke* terdapat tanda-tanda klinik yang berkembang secara cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global tanpa penyebab lain kecuali sebab vaskulan. Gejala ini berlangsung 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian. Tak termasuk dalam definisi ini serangan gangguan peredaran darah otak sepiptas (GPDOS atau *transient ischemic attack* = TIA), dan perdarahan atau infark yang disebabkan oleh radang atau tumor⁽¹⁾.

Secara sederhana *stroke* dibagi dalam *stroke* non-hemoragik (non-H) dan hemoragik (H). Yang non-hemoragik dibagi dalam emboli otak dan trombosis otak, sedangkan yang hemoragik dibagi dalam perdarahan intraserebral (PIS) dan perdarahan subaraknoidal (PSA).

EPIDEMIOLOGI STROKE:

Di Amerika Serikat tiap tahun 500.000 orang mendapat serangan *stroke* baru atau kambuh lagi dan kira-kira sepertiga meninggal. Prevalensi total *stroke* diperkirakan 5-8 per 1000 penduduk diatas usia 25 tahun⁽³⁾.

Insiden *stroke* dari penderita yang masuk rumah sakit di bangsal Lab. Ilmu Penyakit Saraf/RSUD Dr. Soetomo pada tahun 1993, 60,7 persen disebabkan oleh *stroke* non-H sedangkan 36,6 persen oleh karena *stroke*-H. *Stroke* trombotik paling banyak terdapat (58,3%), disusul oleh perdarahan intraserebral (PIS) (35,6%). Emboli dan perdarahan subaraknoidal hanya sedikit sekali 2,4

dan 1 persen. Laki-laki (63,5%) lebih banyak terkena dari pada wanita (36,5%). Usia kurang dari 45 tahun lebih jarang terkena (15,9%) dan pada usia lebih dari 45 tahun (84,1%).

Kematian dan seluruh *stroke* (32,1%) adalah nomer dua setelah meningo-ensefalitis (59,5%). Dari semua penderita *stroke* 50% dan PIS meninggal, sedangkan pada PSA dan emboli kira-kira 40% meninggal. Penyebab *stroke* paling banyak karena hipertensi (81,7%) dan diabetes mellitus (66,7%). Anamnesis adanya hipertensi hanya terdapat pada 66,7% kasus. Hipertensi yang terdapat pada waktu masuk rumah sakit kebanyakan hipertensi-reaktip, yang terjadi karena pelepasan katekolamin dan *neurotransmitter* yang menyebabkan kenaikan tekanan darah. Pada trombosis serebri 54,5% menderita hipertensi stadium II, sedangkan pada PIS 66,4% menderita hipertensi stadium III dan IV. Anamnesis gangguan peredaran darah sepiptas (47,4%) (GPDOS) hanya terdapat pada trombosis serebri. Pada emboli, PIS dan PSA tak terdapat riwayat GPDOS sebelumnya. Pada *stroke* emboli 86,7% disebabkan oleh fibrilasi atrial dan infark jantung lama, selebihnya tak diketahui penyebabnya.

PANDANGAN BARU PENCEGAHAN DAN PENG-OBATAN STROKE MASA KINI

A. PENCEGAHAN PRIMER: MENEGAH PEMBENTUKAN ATEROMA.

Hipotesis Oksidasi dan LDL (Low Density Lipoprotein)

LDL oksidatif (*oxidized low density lipoprotein*) yang dimodifikasi oleh tubuh penting untuk patogenesis aterosklerosis. Peroksidasi lipid ini mulai dari *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang terdapat pada fosfolipid dipermukaan LDL. LDL yang teroksidasi ini (Ox-LDL) merangsang monosit untuk

mengekskresi interleukin-1, yang selanjutnya merangsang proliferasi sel otot polos. Ox-LDL ini juga imunogenik dan terdapat antibodi terhadap epitop dan Ox-LDL. Ox-LDL mengganggu juga vasorelaksasi dan nitrik oksida. Hasil senyawa Ox-LDL seperti oksisterol sangat toksis terhadap sel endotel dan dapat mematahkan integritas endotel⁽⁴⁾.

Untuk menghambat terjadinya Ox-LDL dapat dilakukan dengan pemberian vitamin E, beta-karoten dan vitamin C atau mengurangi PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) dan LDL dengan cara pemberian asam oleik (minyak zaitun) atau asam linolenik alfa yang terdapat dalam biji-bijian. Pada binatang percobaan diberikan *probucol* (obat antikolesterol dan anti-oksidan)⁽⁴⁾. Beta karoten khasiatnya masih dipertanyakan. Vitamin E diperlukan dalam dosis tinggi 1,2 g/hari agar LDL jenuh. Teh hitam dan anggur merah mengandung polifenol yang dapat menghambat pembentukan Ox-LDL⁽⁵⁾. Diet vegetaris terdiri atas kacang-kacangan dan rendah lemak, mengandung banyak asam linolenik alfa. Di kalangan orang Jepang dan orang negara Laut Tengah yang makan banyak asam linolenik alfa, ikan, sayur dan buah-buahan, angka kematian penyakit jantung koroner (PJK) paling rendah⁽⁶⁾. Memakan ikan lebih dari 20 g/hari dapat mencegah *stroke* trombotik. Ikan mengandung n-3 *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), seperti asam eikosapentanoik dan asam dokosaheksanoik yang dapat mengurangi pembentukan tromboksan-A₂ dan mengurangi agregasi trombosit. Asam eikosapentanoik diubah menjadi tromboksan-A₃ dan menambah sintesis prostaglandin I₃ yang mempunyai sifat antitrombotik⁽⁷⁾.

Trans-fatty Acids (TFA)

TFA yang berasal dari hidrogenasi parsial dan minyak tak jenuh (margarin), merusak reseptor lipoprotein dan menyebabkan hiperkolesterolemia, aterogenesis, gemuk dan resisten terhadap insulin. ini timbul bila kita mengkonsumsi lebih dari 10 gram TFA. Margarin dari Eropa Utara dan Amerika Serikat yang dibuat dengan cara hidrogenasi minyak tak jenuh tipat ganda (*polyunsaturated*) mengandung banyak TFA sedangkan diet negara Laut Tengah berasal dari minyak tak jenuh tunggal (*monounsaturated*) (minyak lobak) mengandung sedikit TFA dan tinggi asam linolenik alfa. PJK ternyata terdapat lebih banyak di negara Eropa Utara dan Amerika Serikat dan pada di negara Laut Tengah^(8,9). Penyelidikan terakhir mengatakan bahwa *transfatty acid* tak menambah kematian mendadak karena serangan PJK⁽¹⁰⁾.

B. PENCEGAHAN SEKUNDER: MENGHAMBAT FAKTOR-FAKTOR RISIKO STROKE

Hipertensi

Hipertensi sistolik (*isolated systolic hypertension*), hipertensi diastolik dan gabungan hipertensi sistolik dan diastolik adalah faktor risiko dari semua macam *stroke*, baik *stroke* iskemik maupun hemoragik. Pada hipertensi, risiko relatif *stroke* adalah 1,5 sampai 2 kali⁽¹¹⁾. *Stroke* pada hipertensi dapat mengenai pembuluh besar (aterotrombotik) atau pembuluh darah kecil dalam bentuk *stroke* lakunar, dan penyakit Binswanger (*subcor-*

tical arteriosclerotic encephalopathy) atau PIS akibat pecahnya mikroaneurisma dan Charcot Bouchard⁽¹²⁾. Hipertensi maligna dapat menyebabkan timbulnya ensefalopati hipotensif, infark otak, PIS dan PSA⁽¹³⁾. Penurunan tekanan darah diastolik 5-6 mmHg selama 5 tahun dapat menurunkan risiko *stroke* 38% dan risiko PJK 16%. Penurunan tekanan darah sistolik 5 mmHg dapat menurunkan kematian *stroke* 14% dan 9% kematian jantung koroner⁽¹⁵⁾.

Diabetes mellitus (DM)

DM merupakan faktor risiko untuk *stroke* iskemik dari pembuluh besar, akan tetapi masih diragukan pada pembuluh darah kecil. Dengan mengontrol DM, insiden *stroke* tidak berkurang, akan tetapi bila sudah terjadi *stroke* dengan mengontrol hiperglikemia dapat mengurangi kerusakan otak waktu *stroke* akut⁽¹⁵⁾. Hiperglikemia menyebabkan kurangnya pembentukan AIP (adenosin trifosfat) serta berkurangnya Na-K-ATPase, akibatnya konsentrasi Na dalam set meningkat sehingga timbul pembengkakan set serta pelepasan glutamat karena depolarisasi membran sel. Petepasan glutamat menyebabkan masuknya kalsium dalam set sehingga menyebabkan kematian sel tersebut⁽¹⁶⁾. DM mengganggu secara menahun autoregulasi otak, sehingga penderita DM sangat peka terhadap tekanan perfusi dan juga terhadap timbulnya *stroke* progresif⁽¹⁷⁾.

Merokok sigaret

Merokok sigaret juga merupakan faktor risiko untuk *stroke* iskemik⁽¹⁵⁾, PSA^(18,19,20), dan aneurisma aorta abdominal⁽²¹⁾. Pria atau wanita yang merokok lebih dari 20 batang sehari mempunyai risiko relatif PSA aneurisma 7,3 dan 2,1 dibandingkan dengan pria dan wanita yang tak merokok⁽²²⁾. Merokok sigaret menaikkan fibrinogen darah, menambah agregasi trombosit, menaikkan hematokrit dan viskositas darah, hubungan dengan *stroke* iskemik⁽²⁴⁾. Rokok dengan hipertensi hubungan dengan PSA. Kadar serum kotinin berhubungan dengan kecepatan pertumbuhan aneurisma⁽²¹⁾.

Penyakit jantung

Penyakit jantung adalah faktor risiko penting untuk terjadinya *stroke* iskemik melalui emboli. Faktor risiko mayor misalnya fibrilasi atrial, stenosis mitral, katup jantung prostetik, infarkjantung baru, trombus ventrikel kiri (terutama bila bergerak atau menonjol), miksoma atrial, endokarditis infeksi, kardiomiopati yang melebar (*dilated cardiomyopathy*) (iskemik dan non-iskemik), endokarditis marantik⁽²³⁾.

Gangguan Peredaran Darah Otak Sementara (GPDOS = TIA (*transient ischemic attack*))

GPDOS adalah defisit neurologik fokal atau retina sepiatas akibat penyakit pembuluh darah yang sembuh total dalam 1 jam dan jarang lebih dari 24 jam. GPDOS sistem karotis berlangsung 14 menit dan sistem ventebro-basilan detapan menit⁽²³⁾, GPDOS terdapat pada 25-50% sebelum infark atero-trombotik, akan tetapi hanya 11-30% dan *stroke* kardio-embolik dan 11-14% dan infark takunar Risiko timbulnya *stroke* pada GPDOS 24-29% dalam 5 tahun, 12-13 persen waktu satu tahun dan 4-8% pada bulan pertama. Risiko *stroke* meningkat 13-16 kali dalam tahun pertama dan kira-kira 7 kali dalam 5 tahun⁽²³⁾.

Alkohol

Peminum berat (> 40 gram alkohol/24 jam) menambah risiko PSA aneurismal (wanita lebih dari pria) terutama bila merokok sigaret. Lebih banyak minum alkohol lebih banyak pula risikonya⁽²²⁾.

Alkohol berlebihan menambah agregasi trombosit, mengaktivasi kaskade koagulasi, hematokrit dan viskositas darah meningkat. Waktu abstinensia timbul *rebound thrombocytosis* dengan gangguan ritme jantung (*holiday heart syndrome*)^(15,23,24). Anggur merah yang diminum dalam jumlah banyak di Perancis mengandung anti-oksidan dan dapat mengurangi PJK, akan tetapi sirosis hepatis terdapat lebih banyak (*French paradox*) (Criqui, 1994). Sebaliknya minum alkohol dalam jumlah sedikit (<40 gram/24 jam) menambah HDL kolesterol dan mengurangi risiko PJK⁽²³⁾.

Plasma fibrinogen

Fibrinogen secara fungsional adalah ikatan (*ligand*) penting dan glikoprotein IIB/IIIA untuk terbentuknya agregasi trombosit. Fibrinogen plasma yang tinggi hubungan dengan konsentrasi aktivitas trombosit yang meningkat pada trombotosis arterial⁽²⁶⁾.

Stres psikis berat

Stres psikis berat termasuk risiko bermakna untuk timbulnya *stroke*⁽²⁷⁾. Stres menyebabkan peningkatan katekolamin dan pelepasan asam lemak bebas dari timbunan jaringan lemak di badan serta mengganggu pompa kalsium⁽²⁸⁾.

Kontraseptif estrogen tinggi

Kontraseptif estrogen tinggi dapat diganti dengan estrogen rendah untuk mengurangi risiko *stroke*. Sebaliknya penggunaan estrogen pada postmenopause mengurangi risiko *stroke* dan PJK⁽²⁴⁾.

Mendengkur

Pendengkur dengan apneu tidur obstruktif (*obstructive sleep apnei*) adalah faktor risiko PJK dan *stroke*. ini sering terdapat pada laki-laki setengah tua yang gemuk. Terdapat pada empat persen pria dan dua persen wanita^(29,30,31).

Antibodi antikardiolipin

Antibodi antikardiolipin adalah antibodi terhadap fosfolipid yang berhubungan dengan *stroke* iskemik, trombotosis vena dan kematian fetus⁽³²⁾.

Dislipidemia

Kolesterol: Pada umumnya dikatakan bahwa tak ada hubungan bermakna antara kolesterol plasma dan risiko *stroke*, hanya *The Copenhagen City Heart Study* mengatakan bahwa kolesterol berhubungan dengan risiko *stroke*-non hemoragik, bila kolesterol lebih dari 8 mmol/l (310 mg persen)⁽³³⁾.

HDL Kolesterol: Pada umumnya dikatakan bahwa terdapat hubungan terbalik antara HDL kolesterol dan risiko *stroke*. Hanya *Framingham study* mengatakan tak ada efek protektif dan HDL kolesterol yang tinggi untuk *stroke* iskemik⁽³³⁾.

LDL Kolesterol: LDL kolesterol adalah faktor risiko yang penting untuk timbulnya Aterosklerosis dan secara tak langsung mempengaruhi *stroke* iskemik

Trigliserida: Terdapat pertentangan pendapat. Penyelidikan terbaru mengatakan bahwa trigliserida postprandial yang tinggi hubungan dengan Aterosklerosis dan arteria karotis eksterna⁽³⁴⁾.

Lp(a): Lp(a) terdiri atas LDL dan Apo (a) yang mirip plasminogen, sehingga peningkatan kadar Lp(a) dalam plasma dapat meningkatkan aktivitas aterogenik maupun trombotik. Ia mengganggu proses fibrinolisis dengan cara menghambat aktivitas plasminogen, merangsang proliferasi sel-sel otot polos melalui penghambatan terbentuknya TGF (*transforming growth factor*) dan menyebabkan disfungsi endotel.

Inaktivitas fisik, sosio-ekonomi rendah, obesitas, cuaca, musim, letak geografis, dislipidemia (kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserida, Lp(a)), hiperurisemia, hipotiroidism mempengaruhi timbulnya *stroke* secara tak langsung. Usia, jenis kelamin, ras, faktor-faktor familial adalah faktor risiko yang tak dapat dipengaruhi. Predisposisi heredo-familial terhadap *stroke* adalah genetik, akan tetapi pada beberapa famili kepekaan genetiknya adalah terhadap faktor-faktornya (seperti hipertensi, penyakit jantung) yang dapat diobati^(24,35).

C. PENGOBATAN GPDOS (TIA)

1) Obat-Obat Antiagregasi Trombosit (antiplatelet)

Aspirin (A = *acidum acetylo-salicylicum*)

ASA menghambat secara ireversibel siklooksigenase, dengan cara ini pembentukan tromboksan-A2 berkurang dan agregasi trombosit dihambat. Tetapi ASA menghambat juga prostasiklin yang mempunyai sifat vasodilator dan antiagregasi trombosit. ASA menghambat juga jalur lipoksigenase seperti lekotrin yang mempunyai sifat vasokonstriksi serta lain-lain metabolit seperti asam 1 5-hidro-peroksi-ekosa-tetranoik (15-HPETE) dan asam 15-hidroksi-ekosa-tetranoik (15-HETE) yang mempunyai khasiat antiagregasi trombosit⁽³⁶⁾.

Dosis ASA berkisar antara 30 mg - 1300 mg. Di Jepang dipakai dosis 1 X 81 mg ASA. Helgason dkk⁽³⁶⁾ (1994) mengatakan bahwa dosis ASA harus disesuaikan dengan efek antiagregasi trombosit, karena beberapa penderita kebal terhadap ASA dan dosis ASA berubah dari waktu ke waktu untuk seseorang. ASA dosis rendah (< 2 mg/kg berat badan/hari) membutuhkan waktu beberapa hari untuk mencapai efek antiagregasi trombosit yang maksimum. Atas dasar ini pada keadaan darurat, misalnya pada miokard akut atau GPDOS, ASA harus diberikan dalam dosis lebih tinggi misalnya 1 X 300-325 mg dan diteruskan dengan dosis pemeliharaan 1 X 75-100 mg ASA/hari⁽³⁷⁾.

Lama pemberian ASA tak terdapat di kepustakaan. Di Jepang diberikan beberapa tahun sampai 30-40 tahun tanpa adanya penyulit samping⁽³⁸⁾.

Dipiridamol

Dipiridamol tak mempunyai khasiat untuk GPDOS dan *stroke* iskemik. Gabungan antara ASA dan dipiridamol tak ada bedanya dengan ASA saja⁽³⁹⁾.

Tikiopidin

Di hati tiklopidin menghasilkan suatu metabolit yang menghambat reseptor ADP dan dengan cara ini menghambat pula pengikatan fibrinogen dengan glikoprotein IIB/IIIA sehingga agregasi trombosit terganggu⁽⁴⁰⁾.

Tiklopidin khasiatnya hampir sama dengan ASA, akan tetapi

efek sampingnya lebih banyak (antara lain netropeni / agranulositosis, diare). Tiklopidin hanya diberikan pada penderita GPDOS yang tak tahan ASA⁽⁴¹⁾. Dosisnya 2 X 250 mg. Untuk mencegah efek samping di Jepang diberikan 1 X 200 mg⁽³⁸⁾.

Ginkgo biloba

Ekstrak dari daun ginkgo biloba (EGb 761) mempunyai sifat antagonis terhadap *platelet activating factor* (PAF) dan dengan ini mempunyai efek antiagregasi trombosit, penghancur radikal bebas dan merangsang relaksasi pembuluh darah yang kontraksi. Di Jerman hanya diberikan untuk insufisiensi serebral ringan dan sedang, klaudikasio intermiten, pengobatan tambahan untuk tuli karena sindrom servikal. Pada demensia tak ada gunanya⁽³⁹⁾. *Antibodi monoklonal terhadap reseptor glikoprotein IIb/IIIa dari trombosit*

Trombi yang resisten terhadap ASA dan heparin sering terdapat pada tempat-tempat endarterektomi. Pemberian infus antibodi monoklonal terhadap reseptor glikoprotein IIb/IIIa dari trombosit dapat mencegah agregasi trombosit dengan cara pencegahan ikatan reseptor trombosit dengan fibrinogen atau faktor von Willebrand. Bahaya penyulit perdarahan lebih banyak^(42,43).

2) Obat Antikoagulasi dan Trombolisis

Urokinase, streptokinase, aktivator plasminogen jaringan (tpa = *tissue plasminogen activator*) sering menyebabkan perdarahan otak atau infark hemoragik, oleh karena itu jarang digunakan⁽³⁹⁾.

3) Pembedahan

Bypass ekstrakranial-intrakranial sekarang tak dikerjakan lagi, karena tak ada gunanya⁽³⁹⁾.

NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)⁽⁶⁷⁾ dan ECST (*European Carotid Surgical Trial*)⁽⁶⁸⁾ menganjurkan endarterektomi pada stenosis karotis 70-99%. Dengan cara ini terdapat pengurangan *stroke* fatal 3-6 kali. Sayangnya cara pengukuran stenosisnya berlainan, 70% stenosis NASCET sama dengan 82% stenosis ECST. Maka diusulkan untuk memakai cara metode karotis komunis (*CC method*). Arteria karotis komunis diambil sebagai patokan, karena pembuluh darah ini relatif bebas dari atheroma. [(D-A) : D X 100% stenosis; D = diameter arteria karotis komunis; A = diameter stenosis yang paling sempit dari arteria karotis interna]⁽⁴⁴⁾.

D. PENATALAKSANAAN UMUM PADA STROKE^(39,45)

Cairan dan balans elektrolit harus dipertahankan. Hiponatremia menyebabkan edema otak.

Saluran pernafasan harus bebas dari kuncup semenit yang baik harus dipertahankan.

Cegah timbulnya dekubitus dengan bolak balik badan tiap 2-3 jam.

Kejang-kejang harus cepat diatasi. Jangan beri infus glukosa oleh karena timbul asidosis laktat dan memperburuk keadaan.

Tekanan darah:

Pada orang sehat, aliran darah ke otak (ADO) dipertahankan konstan oleh autoregulasi antara 55 dan 125 mmHg [tekanan

arterial sistemik rata-rata = tekanan diastolik + (sistolik - diastolik) / 3]. Kapasitas mengatur ADO ini berkurang pada usia lanjut.

Pada penderita hipertensi menahun autoregulasi berawal pada tekanan darah sistemik yang lebih tinggi (bergeser ke kanan) dan di bawah tekanan darah ini terdapat hubungan langsung antara ADO dan tekanan arterial rata-rata.

Pada *stroke* iskemik pengaturan autoregulasi ADO terganggu. Perfusi pada daerah iskemik *penumbra* (jaringan otak sekitar infark dengan aliran darah kurang akan tetapi metabolisme energi masih utuh) mengikuti tekanan sistemik arterial. Naiknya tekanan darah pada awal *stroke* iskemik (reflek Cushing) adalah reaksi penyesuaian untuk mempertahankan ADO yang cukup ke daerah penumbra. Atas dasar ini tekanan darah tak boleh diturunkan pada awal *stroke* iskemik. Tekanan darah yang naik biasanya turun sendiri setelah beberapa hari dan setelah 10 hari tekanan darah normal kembali.

Pada PIS dengan tekanan darah sangat tinggi (tekanan sistolik > 200 mm Hg, tekanan diastolik > 120 mm Hg) harus diturunkan sedini mungkin, untuk membatasi pembentukan edema vasogenik akibat robeknya sawar darah-otak pada daerah iskemia sekitar perdarahan⁽⁴⁶⁾. Di Inggris obat tekanan darah yang digunakan adalah vasodilator oral yang bekerja cepat dan singkat, seperti nifedipin sublingual atau melalui pipa nasogastrik bila terdapat kesukaran menelan. Natrium nitroprusid tak digunakan lagi karena ia menaikkan ADO dan tekanan intrakranial sehingga menambah edema otak⁽¹³⁾. Sekarang digunakan ACE-inhibitor (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) atau penghambat reseptor alfa, oleh karena batas bawah dan autoregulasi kembali ke kiri⁽¹³⁾.

Ensefalopati hipertensif jarang terdapat. Tekanan darah yang naik mendadak sangat tinggi menyebabkan fenomena sosis atau tasbih (*sausage or bead string phenomenon*) dan dilatasi arterial paksa (*forced arterial dilatation*) yang melampaui respon konstiksi (*breakthrough of autoregulation*) sehingga sawar darah-otak rusak dengan pembocoran fokal cairan melalui dinding arteri yang sudah terentang berlebihan serta pembentukan edema otak (edema hidrostatik). Pada keadaan ini autoregulasi tidak bekerja lagi dan ADO mengikuti secara pasif tekanan perfusi. Dalam hal ini tekanan darah harus segera diturunkan akan tetapi tak boleh melebihi 40 persen dari tensi semula untuk mencegah hipoperfusi otak⁽⁴⁵⁾.

E. PENGOBATAN MEDISINAL STROKE ISKEMIK

Pengobatan *stroke* trombotik harus diberikan kurang dari 3 jam (*reperfusion window*); bukan 6 jam, karena kegagalan metabolik terjadi dalam waktu 3-4 jam bila aliran darah ke daerah terkena tak diperbaiki serta infark otak dan edema otak timbul 2 jam (maksimal 3 jam) setelah penutupan darah otak^(47,48).

Pengobatan Stroke Trombotik

1) Memperbaiki Perfusi Otak

Vasodilator: misalnya papaverin, prostasiklin dan

karbondioksida. Pengobatan ini tak digunakan lagi karena tak menambah aliran darah ke daerah iskemik akan tetapi mencuri darah ke daerah vasoaktif yang normal (*intracerebral steal phenomenon*).

Menurunkan viskositas darah. hemodilusi isovolemik/hipervolemik, Pentoksifilin hasilnyakurang memuaskan. Obat-obat trombolitik (streptokinase, urokinase, aktivator plasminogen jaringan) dan obat menurunkan fibrinogen [Ancrod = SVATE-3 (snake venom anti thrombotic enzyme 3) bisaular dan *Malayan pit viper = Agkistrodon rhodostoma*] dapat menyebabkan perdarahan intraserebral atau infark hemoragik. Obat penghambat agregasi trombosit tak berguna untuk *stroke* trombotik.

2) Mengurangi Kebutuhan Energi Otak

Dosis tinggi barbiturat: khasiatnya tak dapat dibuktikan. Hipotermi dapat menimbulkan penyulit jantung dan lain-lain organ. Berhubung *hipotermi* dapat merusak otak maka dianjurkan untuk menurunkan suhu badan sampai normal pada *stroke*.

3) Menghambat Masuknya Ion Kalsium ke Dalam Sel

Flunarizin (*calcium channel overload blocker*) tak berguna pada *stroke* akut. Nikardipin (*dihydropyridine calcium channel blocker*) sering memperjelek keadaan *stroke* karena hipotensi. Nimodipin (*calcium entry blocker* yang larut dalam lemak) khasiatnya untuk *stroke* iskemik diragukan, walaupun beberapa penulis yakin berguna bila diberikan kurang dari 6 jam dengan injektor otomatis. Efek sitoprotektip dari nimodipin terbatas sekali, oleh karena ia mencegah masuknya kalsium ke dalam sel hanya melalui saluran kalsium yang peka terhadap voltase, akan tetapi tidak melalui saluran agonisnya. Ia bekerja pada saluran kalsium tipe L (*L-type voltage-dependent calcium channel antagonist*) dan tipe L ini jarang terdapat di otak. Gangliosida GM/ memacu fungsi Na⁺, K⁺, ATP-ase dan adenilsiklase dan dapat memacu kesembuhan otak iskemik. GMI menghambat protein kinase C dan mengikat calmodulin, yang sebaliknya menghambat nitrik oksida sintase⁽⁵⁰⁾. Obat ini sekarang ditarik dari peredaran karena efek samping polineuropati yang menyerupai sindrom Guillain-Barré.

4) Menghambat Aktivitas Reseptor NMDA/AMPA

Obat-obat antagonis reseptor NMDA (N-metil-D-aspartat) dan AMPA (â-amino-3-hidroksi-5metil-4-isoksasolpropionat) masih dalam taraf penyelidikan. Gabungan hipotermi dan antagonis NMDA lebih baik daripada antagonis NMDA saja. Obat antagonis reseptor AMPA lebih baik dari pada antagonis reseptor NMDA pada nekrosis iskemi selektip dan neuron hipokampus dan infark neokortikal.

5) Nitrik Oksida (NO)

NO mempunyai peranan timbal balik pada kerusakan otak iskemi. Pada satu sisi NO adalah vasodilator kuat yang berguna pada fase akut dan iskemi otak dengan cara menambah aliran darah ke daerah iskemi. Pada sisi lain, NO pada konsentrasi yang tinggi menghambat enzim mitokondria dan menyebabkan pembentukan peroksinitrit yang sangat toksik.

Sintesis NO dan L-arginin dapat dihambat oleh analog L-arginin. Pada binatang percobaan hasil pengobatan analog L-arginin

pada *stroke* iskemik masih bertentangan.

6) Penghancur Radikal Bebas

Tirilazad mesylate (21 -aminosteroid) adalah penghambat kuat peroksidase lipid. Khasiatnya pada binatang percobaan masih bertentangan.

7) Aktivator Metabolik

Tak ada bukti bahwa kodergoknin, piracetam, nicergolin, piritinol dan sebagainya berguna untuk *stroke* akut. CDP-kolin digunakan di Jepang untuk pasca-*stroke*.

8) Mencegah Edema Otak

Kegunaan gliserol untuk *stroke* masih diragukan, hanya ada satu makalah yang mengatakan gliserol berguna.

Steroid dosis rendah atau tinggi tak ada gunanya dan dapat berbahaya pada neuron iskemik.

Pada pemakaian mannitol harus dipantau fungsi ginjal dan serum osmolalitas antara 300-320 mOsm. Penggunaan jangka panjang dapat mengganggu elektrolit, edema otak dan kejang-kejang.

Furosemid menghambat pembentukan cairan serebrospinal dan dapat mengurangi edema vasogenik.

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.

Albumin: pemberian infus isovolemik dengan albumin hiperosmolal berguna untuk edema iskemik.

Pengobatan Stroke Embolik dan Pencegahannya:

Dengan ekokardiografi transesofageal (TEE) dapat ditemukan 46% kelainan jantung dibandingkan dengan ekokardiografi transtorakal (TTE)⁽⁵¹⁾.

1) Antikoagulansia

Pemberian antikoagulansia untuk *stroke* kardio-embolik dipertentangkan. Bila pada CT-scan terlihat infark hebat, peningkatan kontras dan infark hemoragik kecil, tak boleh diberi antikoagulansia⁽⁵²⁾.

2) Fibrilasi atrial non-rematik tanpa *stroke*

Untuk penderita kurang dari 75 tahun tanpa faktor risiko *stroke* sebaiknya diberi ASA. Untuk penderita yang lebih muda dengan faktor risiko dianjurkan pemberian antikoagulansia dengan warfanin. Untuk penderita lebih dari 75 tahun sebaiknya jangan diberi antikoagulansia karena risiko perdarahan besar sekali^(54,55).

3) Trombosis ventrikel kiri

30-35% infark miokard anterior menunjukkan penyulit pembentukan trombus ventrikel dan ini dapat dikurangi sampai kira-kira 15% dengan pengobatan dini dosis tinggi hepanin. Bahaya penyulit perdarahan 25%. Pengobatan dengan antiagregasi trombosit tak ada gunanya⁽⁵⁶⁾.

F. STROKE HEMORAGIK

PERDARAHAN SUBARAKNOID ANEURISMAL (PSA)⁽⁵⁷⁾

Prevalensi aneurisma yang belum pecah 0.5-1 persen dari

penduduk Amerika Serikat (atau kira-kira 2 juta orang). Pecahnya aneurisma diperkirakan 1-2 persen.

PSA termasuk kedaruratan medik. Timbulnya mendadak sekali, biasanya dengan sakit kepala hebat sekali (*thunderclap*), disertai hilangnya kesadaran sebentar, mual, muntah dan defisit neurologik fokal atau kaku kuduk. Diagnosis dalam 24 jam setelah serangan adalah dengan CT-scan tanpa kontras pada 92% kasus. Bila CT-scan negatif dapat dilakukan pungsi lumbal. MRI kurang diminati. Angiografi selektip adalah pilihan pertama untuk mendiagnosis aneurisma. MRA (*magnetic resonance angiography*) dan CT-scan dengan kontras kurang disenangi. TCD (*transcranial doppler ultrasonography*) dilakukan untuk mendiagnosis vasospasme, akan tetapi ahli bedah lebih percaya pada angiografi serebral.

Penatalaksanaan PSA aneurismal

Istirahat total.

Pengobatan antifibrinolitik (*tranexamic acid* atau *epsilon aminocaproic acid*) hanya diberikan pada penderita tanpa vasospasme atau persiapan operasi. Antifibrinolitik dapat menimbulkan defisit neurologik fokal.

Untuk mencegah vasospasme dapat diberikan nimodipin per oral atau pro infus, atau tirilazad mesylate dalam 72 jam dan diteruskan selama 8-10 hari, setelah 3 bulan angka kematian berkurang 43 persen, dan vasospasme 28%⁽⁴⁸⁾.

Angioplasti transluminal dianjurkan pada bila pengobatan konvensional tak berhasil.

Antikonvulsan diberikan sebagai profilaksis karena pada pecah ulang sering diikuti oleh kejang.

Pada hidrosefalus akut (obstruktif) dianjurkan ventriku-lostomi. *Ventriculo-peritoneal shunt* sementara atau permanen dilakukan pada hidrosefalus kronis (komunikans).

Penyulit hiponatremia dapat diberikan fludrokortison atau infus cairan isotonik. Perlu dipantau tekanan vena sentral, tekanan kapiler paru-paru (*pulmonary capillary wedge pressure*), balans cairan dan berat badan.

Operasi aneurisma dilakukan kurang dari 3 hari sebelum timbulnya vasospasme.

PERDARAHAN INTRASEREBRAL (PIS) PRIMER SPONTAN (PIS)^(49,58)

PIS merupakan sepuluh persen dari semua *stroke*. Biasanya tak didahului gangguan peredaran otak sepiantas (GPDOS). Sakit kepala, muntah-muntah dan penurunan kesadaran adalah gejala utamanya. Tempat perdarahan di putamen (35%), lobar (30%), serebelum (15%), talamus (10%), pons (5%) dan nukleus kaudatus (5%). Mesensefalon dan medulla jarang sekali terkena. Diagnosis terbaik dengan CT-scan. Angiografi diperlukan untuk PIS tanpa hipertensi, perdarahan lobar, multipel dan atipikal.

Penatalaksanaan

Pengobatan Medikal

Tekanan darah diturunkan bila tekanan sistolik > 200 mm/

Hg, penurunan tekanan darah tak boleh melebihi 40 persen, agar autoregulasi aliran darah ke otak (ADO) tak terganggu. Sebaiknya dipilih obat ACE *inhibitor* atau penghambat reseptor alfa, karena kurve autoregulasi bergeser ke kiri lagi dan penurunan tekanan darah tak mempengaruhi ADO.

Obat-obat antifibrinolitik diberikan hanya pada PIS karena aneurisma yang pecah, dengan catatan dapat menimbulkan infark otak.

Hiperventilasi dan obat-obat hiperosmolar seperti manitol dianjurkan untuk mengobati edema otak. Pemberian manitol sebaiknya diberikan setelah 4-6 jam pada waktu hematoma menggumpal. Kortikosteroid dan barbiturat tak dianjurkan. Obat antikonvulsan diberikan sebagai profilaksis, bila PIS terletak di korteks atau subkortikal. Percobaan di Lab./UPF Ilmu Penyakit Saraf IRSUD Dr. Soetomo, Surabaya, menunjukkan tak ada perbedaan bermakna pada pemberian nimodipin dan pengobatan konservatif⁽⁵⁹⁾.

Prognosis PIS tergantung pada tingkat kesadaran (pada koma atau stupor, angka kematian 70-100%); tempat lesi (perdarahan pons, talamus, mesensefalon prognosis buruk); volume perdarahan (volume perdarahan ≤ 30 ml 5% meninggal, 30-50 ml 35% meninggal dan > 50 ml diikuti oleh 85% kematian); penampang hematoma (penampang < 3 cm di putamen, lobar biasanya sembuh sendiri).

Tindakan Bedah

Aspirasi stereotaksik memberi hasil fungsional lebih baik untuk perdarahan ringan atau sedang (stadium II dan III). Pada perdarahan besar (stadium IVa = semikoma tanpa herniasi) tindakan langsung lebih baik dari pada aspirasi stereotaksik⁽⁵⁸⁾. Pengobatan AVM (*arterio-venous malformation*) intrakranial dengan cara bedah mikro atau bedah radiologis dengan pisau gamma (*gamma knife radiosurgery*) pada AVM dengan diameter kurang dari 3 cm⁽⁶⁰⁾.

Perbaikan gejala setelah pemberian oksigen hiperbarik adalah indikasi untuk operasi. Demikian juga bila pada pemberian manitol atau gliserol terdapat perbaikan SSEP (*somatosensory evoked potential*) dan BAEP (*brainstem auditory evoked potential*) merupakan indikasi untuk operasi. Dianjurkan dioperasi secepat mungkin, kurang dari enam jam⁽⁵⁸⁾. Bila tak dapat dioperasi sedini mungkin, dianjurkan operasi pada hari ke 5-15 saat badai vegetatif mulai mereda⁽⁴⁵⁾.

STROKE PADA MASA YANG AKAN DATANG

Walaupun terdapat kemajuan pesat dalam *neuroimaging*, akan tetapi penilaian klinis pertama, seperti pemeriksaan neurologik dan anamnesis cermat masih tetap sebagai pemandu utama untuk penilaian tepat dan rencana pengobatan.

Semua *stroke* harus dianggap sebagai kedaruratan medik, semua penderita harus diobati sebelum 3-4 jam, dan semua penyelidikan sebelumnya yang dilakukan lebih dari 3 jam harus diulang lagi⁽⁶¹⁾.

Penyelidikan yang akan datang ditujukan pada *perinfarct penumbra* (jaringan otak sekitar infark dengan aliran darah

kurang akan tetapi metabolisme energi masih utuh), karena inti dari iskemi rusak (ireversibel) akibat kekurangan darah, sedangkan daerah sekitar inti iskemi masih reversibel. Kerusakan ini disebabkan karena pelepasan *neurotransmitter* glutamat, diikuti oleh masuknya natrium dan kalsium dalam jumlah besar sehingga sel mati⁽⁴⁸⁾. Hossmann (1994) mempelopori penyelidikan ini dengan mengatakan bahwa inti infark meluas ke sekitar infark (*periinfarct penumbra*) dengan cara depresi polarisasi berulang-ulang (*periinfarct spreading depression-like depolarization*) dan meluasnya depresi depolarisasi dapat dicegah dengan penghambat glutamat⁽⁶²⁾.

Penyelidikan dalam bidang biomolekular akan berkembang terus, untuk mengetahui *neurotransmitter* apa yang memacu pelepasan glutamat dan sebagainya. Dasar-dasar imunologi yang mempengaruhi *stroke* dikembangkan, seperti penggunaan antibodi monoklonal terhadap reseptor glukoprotein IIB/IIIA di permukaan trombosit⁽⁴²⁾.

Pengobatan dengan gen dan rekayasa genetika mulai dirintis, misalnya dengan teknik kateter memindahkan DNA asing ke dinding pembuluh darah yang mengalami Aterosklerosis. Mencegah restenosis setelah revaskularisasi dan angiogenesis⁽⁶³⁾. Pengobatan gen dengan sel somatik manusia (*somatic-cell human gene therapy* = SHGT) dengan insersi gen normal atau yang dimodifikasi ke sel somatik orang, untuk mengoreksi kelainan genetika (*enhancement engineering*)⁽⁶⁴⁾.

STROKE ADALAH MASALAH KESEHATAN NASIONAL

Dari pembicaraan di atas diketahui bahwa lebih dari 50% penderita *stroke* masuk rumah sakit di Lab. Ilmu Penyakit Saraf / RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan 32,1% meninggal.

Prevalensi total *stroke* diperkirakan 5-8 per 1000 penduduk diatas usia 25 tahun⁽³⁾. Jadi di Indonesia dengan 148 juta jiwa diperkirakan lebih dari 1 jutajawa terkena *stroke* dan pada tahun 2000 diperkirakan lebih dari 1,5 juta terkena *stroke*.

Dengan kemajuan dalam bidang kesehatan masyarakat, ilmu kedokteran dan sosial maka harapan panjang umur bertambah. Pertumbuhan penduduk lanjut usia (lansia) di Indonesia sangat tinggi, yakni dari 11,5 juta pada awal Pelita V menjadi 14,2 juta di akhir Pelita yang sama, maka masyarakat yang terkena *stroke* alcan bertambah banyak.

Berhubung jendela pengobatan (*therapeutic window*) sangat sempit (< 3 jam), maka *stroke* termasuk kedaruratan medik. Untuk mendeteksi dini *stroke* masyarakat perlu dididik melalui TV, radio, penyuluhan, poster-poster dan sebagainya. Pesan dasar harus sederhana ialah panggil segera petugas pelayanan medik darurat (PPMD). Jangan menunda pengobatan bila *stroke* sembuh lagi (GPDOS). Pendidikan dan latihan harus ditujukan pula pada PPMD dan dokter yang menangani *stroke*⁽²⁾.

Untuk mengurangi kecacatan dan kematian *stroke* kami menghimbau agar di Surabaya dibentuk unit *stroke*. Indredavik dan kawan-kawan (1991) mengatakan bahwa di unit *stroke* kematian *stroke* setelah 6 minggu 7,3%, sedangkan yang diobati di bangsal umum 17,3% meninggal dan kualitas hidup (kesembuhan fungsional) lebih baik pada penderita yang diobati di unit *stroke*⁽⁶⁵⁾. Termasuk dalam unit *stroke* ini ialah: unit

perawatan *stroke* akut, unit rehabilitasi *stroke* dan seksi perawatan terus menerus. Anggota-anggota dari regu *stroke* multidisipliner ini termasuk dokter ahli saraf, bedah saraf, geniatri, penyakit dalam, rehabilitasi; ahli fisioterapi; ahli terapi penerapan kenja (*occupational therapist*); ahli kemampuan bicara dan bahasa; perawat; pekerja sosial (*social worker*); ahli gizi; psikolog dan sebagainya⁽⁶⁰⁾.

KEPUSTAKAAN

1. WHO MONICA Project, Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. J Clin Epidemiol 1988; 41: 105-114
2. American Heart Association: Heart and *stroke* facts statistics, Dallas, Texas, 1992
3. Christie D. Prevalence of *stroke* and its sequellae. Med J Aust 1981; 8: 182-184
4. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994; 344: 793-795
5. Serafini M, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A. Red wine, tea and antioxidants. Lancet 1994; 344: 626
6. Lorgeril de M, Reaud S, Mamelle Net al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-1459
7. Keli SO, Feskens EJM, Kromhout D. Fish consumption and risk of *stroke*: The Zutphen Study. Stroke 1994; 25: 328-332
8. Goldstein MR. Mediterranean diet and coronary heart disease. Lancet 1994; 344: 276
9. Mann GV. Metabolic consequences of dietary trans-fatty acids. Lancet 1994; 343: 1268-1271
10. Roberts TL, Wood DA, Riemersma RA et al. Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. Lancet 1995; 345: 278-282
11. Adams H, Brott TG, Crowell RM et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic *stroke*. Stroke 1994; 25: 1901-1914
12. Strandgaard S and Paulson OB. Cerebrovascular consequences of hyper tension. Lancet 1994; 344: 519-521
13. Kaplan NM. Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994; 344: 1335-1338
14. Jackson R. Which hypertensive patients should be treated. Lancet 1994; 343: 496-497
15. Marmot MG, Elliot P, Shipley Ini et al. Alcohol and blood pressure: The intersalt study. Br Med J 1994; 308: 1263-1267.
16. Lipton SA, Rosenberg PA. Mechanisms of disease: Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. N Engl J Med 1994; 33 613-622
17. Stig-Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Effect of blood pressure and diabetes on *stroke* in progression. Lancet 1994; 344: 156- 159
18. Bell BA, Symon L. Smoking and subarachnoid hemorrhage. Br Med J 1979; 1: 577-578.
19. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Natural history, prognosis, and precursive factors in Framingham study. Neurology 1984; 34:847-854
20. Taha A, Ball KP, Illingworth RD. Smoking and subarachnoid hemorrhage. J R Soc Med 1982; 75: 332-335
21. MacSweeney STR, Ellis M, Worerell PC etal. Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. Lancet 1994; 344: 651-652
22. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1993; 24: 639-646
23. Feinberg WM, Albers GW, Barnett HJM et al. Guidelines for the management of transient chemic attacks. Stroke 1994; 25: 1320-1335
- Feldmann E. Intracerebral hemorrhage. Stroke 1991; 22: 684-691

24. WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. Stroke-1989. Recommendations on *stroke* prevention, diagnosis, and therapy. Stroke 1989; 20: 1407-1431
25. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? Lancet 1994 344: 1719-1723
26. Report of a Meeting of Physician and Scientists, University of Texas Health Science Center at Houston and Texas Heart Institute, Houston. Platelet activation and arterial thrombosis. Lancet 1994; 344: 991-994
27. Harmsen P, Rosengren A, Tsiopogianni A et al. Risk factors for *stroke* in middle-aged men in Gdteberg, Sweden. Stroke 1990; 21: 223-229
28. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. Lancet 1994; 343: 155-158.
29. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet 1994; 344: 653-655
30. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. Lancet 1994; 344: 643-645
31. Simonds AK. Sleep studies of respiratory function and home respiratory support. Brit Med J 1994; 309: 3 5-40
32. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group (APASS). Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies. Stroke 1993; 24: 1-120-1-123
33. Lindenström E, Boysen G and Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. Brit Med J 1994; 309: 11-15
34. Ryu JE, Howard G, Craven TE et al. Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. Stroke 1992; 23: 823-828
35. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Classification of cerebrovascular diseases 111. Stroke 1990; 21: 637-676
36. Helgason LM, Bolin KM, Hoff JA et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic *stroke*. Stroke 1994; 25: 2331-2336
37. Patrono D. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994; 330: 1287-1294
38. Komiya T, Kudo M, Urabe T, Mizuno Y. Compliance with antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease. Stroke 1994; 25: 2337-42.
39. Djoenaidi W. Dimensi baru penatalaksanaan gangguan peredaran darah otak septina dan *stroke* iskemik. Simposium Rehabilitasi Stroke, KONAS 11 Ikatan Dokter ahli Rehabilitasi Indonesia (IDARI). Semarang 29 September, 1991
40. Editorial. Left ventricular thrombosis and *stroke* following myocardial infarction. Lancet 1990; 335: 759-760
41. Gijn van J, Algra A. Ticlopidine, trials and torture. Stroke 1994; 25: 1097-1098
42. Epic investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330: 956-961
43. Harker LA. Platelet and vascular thrombosis. N Engl J Med 1994; 330: 1006-1007
44. Rothwell PM, Gibson Ri, Slattery J, Warlow CP. Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. Stroke 1994; 25: 2440-2444
45. Djoenaidi W. Hipertensi dan *stroke*. Cermin Dunia Kedokteran 1994; 95: 24-33
46. O'Connell JE and Gray C. Treating hypertension after *stroke*. Brit Med J 1994; 308: 1522-1523
47. Djoenaidi W. Pengobatan gangguan peredaran darah otak akut (*stroke*) atas dasar patofisiologi Neurologia 1992; 10: 19-22
48. Heros RC. *Stroke*: early pathophysiology and treatment. Summary of the fifth annual decade of the brain symposium. Stroke 1994; 25: 1877-1881
49. Djoenaidi W. Dasar biologik *stroke* iskemik. Simposium on *stroke* aphasia. Surabaya, 1 Oktober 1994, Plaza Boulevard-Plaza Surabaya
50. Dawson TM, Hung K, Dawson VL et al. Neuroprotective effects of gangliosides may involve inhibition of nitric oxide synthase. Ann Neurol 1995; 37: 115-118
51. Albers GW, Comess KA, DeRook FA et al. Transesophageal echocardiographic findings in *stroke* subtypes. Stroke 1994; 25: 23-28
52. Yatsu FM, Hart RG, Mohr JP and Grotta JC. Arterioagulation of embolic strokes of cardiac origin: an update. Neurology 1988; 38: 314-316
54. White HD. Aspirin or warfarin for non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1994; 343: 683
55. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994; 343: 687-691
56. Editorial. Ticlopidine. Lancet 1991; 337: 459-460
57. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 23 15-2328
58. Kanno T, Nagata J, Nomura K et al. New approaches in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke 1993; 24 (suppl 1): 1-96-1-100.
59. Djoenaidi W. Pengalaman pengobatan nimodipin pada *stroke* hemoragik di bangsal Lab .IUPF ilmu Penyakit Saraf/Dr.Soetomo, Surabaya. Perdossi (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia) di Bandung, 1993.
60. Linqvist M, Lindqvist C, Ericson K et al. Stereotaxic angiography in gamma knife radiosurgery of intracranial AVMs. A J N R 1992; 113: 1107-1114
61. Norris JW. Future of *stroke* management. Stroke 1991; 22: 1609
62. Hossmann K-A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann Neurol 1994; 36: 557-565
63. Isner JM, Feldman LJ. Gene therapy for arterial disease. Lancet 1994; 344: 1653-1654
65. Indredavik B, Bakke F, Solberg R et al. Benefit of a *stroke* unit: a randomized controlled trial. Stroke 1991; 22: 1026-1031
66. Dennis M, Langhorne P. So *stroke* units save lives: where do we go from here? Brit Med J 1994; 309: 1273-127764.
- *. Miller HI. Gene therapy for enhancement. Lancet 1994; 344:316-317
67. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325: 445-453
68. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) and with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 1991; 337: 1235-1243
69. Kleynen J, Knipschild P. Ginkgo Biloba. Lancet 1992; 340: 1136-1139.

Many men love in themselves what they hate in others
(Benzel Sternan)