

616. 81
PUT
h el

TESIS



**HUBUNGAN ANTARA KERUSAKAN OTAK PADA
STROKE AKUT DENGAN PENINGKATAN
CREATINE PHOSPHOKINASE**

Oleh :

Yunanto Harjono Putro

Pembimbing :

Dr. Dodik Tugasworo Sp.S

Dr. MI Widiastuti Sp.S(K) MSc.

**BAGIAN/ SMF ILMU PENYAKIT SARAF
FK UNDIP/ RSUP Dr. KARIADI
SEMARANG
2004**

LEMBAR PENGESAHAN

Menyetujui Pembimbing



Dr. Dodik Tugasworo Sp.S
NIP 140 242 198



Dr. M.I. Widiastuti Samekto Sp.S(K) MSc.
NIP 130 345 805

Mengetahui

Ketua Bagian/ SMF I.P. Saraf
FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi

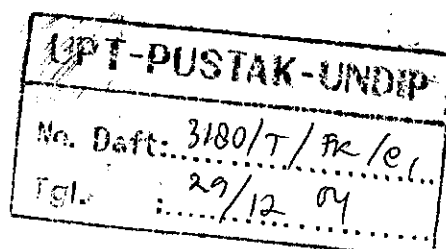


Dr. M. Noerjanto Sp.S(K)
NIP. 130 350 524

Ketua Program Studi I.P. Saraf
FK UNDIP



DR. Dr. Bambang Hartono Sp.S(K)
NIP. 130 701 411



KATA PENGANTAR

Segala puji, hormat dan syukur kami persembahkan ke hadirat Tuhan Allah Yang Maha Kasih, yang telah melimpahkan berkat dan karuniaNya sehingga kami dimampukan untuk menyelesaikan seluruh tugas dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Ilmu Penyakit Saraf, khususnya dalam penyusunan tesis ini.

Tesis dengan judul “Hubungan Antara Kerusakan Otak pada Stroke Akut dengan Peningkatan Creatine Phosphokinase” ini merupakan karya akhir yang menggenapi semua tugas pendidikan spesialis saraf di FK UNDIP. Walaupun masih terdapat kekurangan, kami tetap berharap agar sedikit ataupun banyak tesis ini dapat bermanfaat bagi pendidikan, penelitian, ataupun pelayanan.

Pada kesempatan ini kami menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua guru yang kami kasihi dan juga mengasihi kami, yang telah memberikan bimbingan dalam menjalani pendidikan ini.

Pertama kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat Bapak Dr. M. Noerjanto Sp.S(K) sebagai Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan dan tuntunan dalam menempuh pendidikan spesialis.

Kepada yang terhormat Bapak DR. Dr. Bambang Hartono SP.S(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP, yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama mengikuti pendidikan spesialis, serta selalu mendorong agar kami dapat berprestasi dengan baik.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati Sp.S(K) sebagai Sekretaris Program Studi yang telah memberikan bantuan, bimbingan, dan perhatian dalam melaksanakan pendidikan spesialis.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. MI Widiastuti Sp.S(K) MSc. sebagai Pembimbing Penelitian Karya Akhir, yang dengan sabar, tidak mengenal jemu dan lelah selalu membimbing serta mengarahkan kami, sehingga dapat menyelesaikan tesis ini. Beliau yang selalu membuat sesuatu yang sulit menjadi lebih sederhana, sehingga kami menjadi lebih dapat memahaminya.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Dodik Tugasworo Sp.S sebagai Pembimbing Penelitian Karya Akhir, yang telah memberikan ide dan pemikiran serta membimbing dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada yang terhormat Bapak Ibu guru kami, Bapak Dr. Soedomo Hadinoto Sp.S(K), Bapak Dr. Setiawan Sp.S(K), Bapak Dr. RB Wirawan Sp.S(K), Bapak Dr. M. N. Jenie Sp.S(K), Bapak Dr. Amin Husni Sp.S(K), Bapak Dr. Soetedjo Sp.S(K), Bapak Dr. Y. Mardi Yanto Sp.S(K), Ibu Dr. Dani Rahmawati Sp.S, BapakDr. Aris Catur Bintoro Sp.S, Ibu Dr. Retnaningsih Sp.S, yang telah membagikan ilmu, membimbing, dan memotifasi kami selama pendidikan spesialis ini.

Kepada yang terhormat Bapak Dekan FK UNDIP Prof. Dr. Kabulrahman Sp.KK, dan Bapak Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. Gatot Suharto Mkes (MMR), yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk belajar di FK UNDIP dan RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kepada semua rekan residen yang kami cintai, dan semua perawat/karyawan dalam lingkungan bangsal, poliklinik, dan neurofisiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah mendukung kami selama ini.

Kami juga berterima kasih kepada kedua orang tua kami yang sangat kami hormati dan kasihi, Bapak/ Ibu Mudjihardjono yang selalu menguatkan dan mendokan kami. Kepada istri yang sangat kami kasihi, dan juga mengasihi kami, Esther Kusumawati, yang selalu mendoakan dan selalu berjalan bersama dalam suka dan duka, serta untuk anak kami tercinta Yobel Prabuadji Haryokencono yang menjadi kekuatan, semangat dan suka cita hidup kami dalam menjalani semuanya ini.

Ucapan terima kasih juga kami berikan kepada para pasien dan semua pihak yang telah membantu ataupun mendukung kami untuk mencapai semuanya ini.

Kami menyadari adanya kekurangan ataupun keterbatasan kami selama mengikuti pendidikan spesialis, dan juga dalam penyelesaian tesis ini, oleh karena itu kami memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak, apabila terdapat kesalahan dalam bertutur kata, bersikap, dan bertingkah laku.

Akhirnya, kiranya kasih karunia dan damai sejahtera dari Tuhan Allah selalu bersama kita sekarang dan selamanya.

Semarang, Mei 2004

Dr. Yunanto Harjono Putro

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	vi
ABSTRAK.....	viii
I. JUDUL PENELITIAN	1
II. PENDAHULUAN.....	1
II.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
II.2. Rumusan Masalah	2
II.3. Tujuan Penelitian.....	2
II.4. Manfaat penelitian.....	2
III. TINJAUAN PUSTAKA	3
III.1. Anatomi dan Fisiologi Otak.....	3
III.2. Metabolisme Sel Otak.....	5
III.3. Stroke	5
III.4. Patofisiologi Stroke Non Hemoragik.....	7
III.5. Patofisiologi Stroke Hemoragik.....	10
III.6. Creatine Phosphokinase	11
III.7. Patogenesis Kerusakan Sel.....	13
III.8. Patogenesis Kematian Neuron pada Stroke	15
III.9. Kerangka Teori.....	18

III.10. Kerangka Konsep.....	19
III.11. Hipotesis.....	20
IV. METODOLOGI PENELITIAN	21
IV.1. Rancangan Penelitian.....	21
IV.2. Waktu Penelitian.....	21
IV.3. Rancang Bangun Penelitian.....	21
IV.4. Populasi dan Jumlah Sampel	22
IV.5. Batasan Operasional.....	24
IV.6. Variabel Penelitian.....	27
IV.7. Alur Penelitian	29
IV.8. Pengumpulan Data.....	30
IV.9. Prosedur Penelitian	31
IV.10. Analisis Data.....	31
IV.11. Jadwal Penelitian	32
V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
V.1. Karakteristik Umum.....	33
V.2. Karakteristik Klinis	35
V.3. Hubungan Antara Kerusakan Otak dengan Peningkatan Creatine Phosphokinase.....	41
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	45
VI.1. Kesimpulan.....	45
VI.2. Saran	45
VII. DAFTAR PUSTAKA.....	46

HUBUNGAN ANTARA KERUSAKAN OTAK PADA STROKE AKUT DENGAN PENINGKATAN CREATINE PHOSPHOKINASE

Abstrak

Latar Belakang : Stroke merupakan penyebab kematian ketiga, dan penyebab kecacatan tertinggi. Penyakit ini dibedakan dalam dua jenis, yaitu stroke non hemoragik dan stroke hemoragik . Stroke menyebabkan gangguan penyediaan energi dari otak, sehingga timbul kerusakan ataupun kematian sel- sel otak. Keadaan tersebut menyebabkan pelepasan enzim *creatine phosphokinase* (CPK) dari neuron ataupun astrosit otak, sehingga menimbulkan peningkatan nilai CPK dalam cairan serebrospinal maupun serum darah.

Tujuan Penelitian : Untuk membuktikan adanya peningkatan CPK pada stroke akut, dan untuk mengetahui adanya hubungan antara peningkatan CPK dengan derajat kerusakan otak pada stroke akut.

Metode : Rancangan penelitian *cross sectional*, dengan jumlah sampel 66 pasien stroke. Uji statistik *Spearman* untuk menilai hubungan antara kerusakan otak (skor NIHSS dan volume hematoma) dengan peningkatan nilai CPK.

Hasil : Didapatkan hubungan yang bermakna antara skor NIHSS dengan peningkatan nilai CPK (koefisien korelasi 0,33; $P=0,027$), dan volume hematoma dengan peningkatan nilai CPK (koefisien korelasi 0,730 ; $P=0,000$).

Kesimpulan : Terjadi peningkatan CPK pada stroke akut. Terdapat hubungan yang bermakna antara kerusakan otak pada stroke akut dengan peningkatan CPK. Kerusakan otak pada stroke hemoragik mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan peningkatan nilai CPK daripada kerusakan otak pada stroke non hemoragik.

Kata kunci : stroke akut – kerusakan otak – CPK

I. JUDUL PENELITIAN : HUBUNGAN ANTARA KERUSAKAN OTAK PADA STROKE AKUT DENGAN PENINGKATAN CREATINE PHOSPHOKINASE

II. PENDAHULUAN

II. 1. Latar Belakang Penelitian

Stroke adalah penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat, dan menyebabkan kecacatan jangka panjang. Kejadian stroke adalah 500.000 tiap tahun, dan 30 % diantaranya berakhir dengan meninggal dunia. Pada tahun 1998 di Amerika Serikat tercatat lebih dari 1.000.000 pasien keluar dari rumah sakit dengan diagnosis stroke. Biaya total perawatan untuk stroke diperkirakan mencapai lebih dari 45 milyar dollar setiap tahun, dan 17 milyar dollar disebabkan kehilangan produktifitas kerja.^{1,2} Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234/ 100.000 penduduk (survey di Bogor oleh Misbach, 2001). Insidensi di pedesaan lebih rendah daripada di perkotaan. Jumlah penderita stroke yang meninggal lebih banyak dari pada yang tetap hidup, karena fasilitas kesehatan di Indonesia yang masih kurang memadai.³

Penyakit ini dapat terjadi pada setiap kelompok umur, tetapi lebih sering terjadi pada orang tua dengan angka kematian meningkat dua kali lipat tiap 10 tahun, antara umur 55-85 tahun. Pengklasifikasian stroke adalah menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Hampir 85 % merupakan stroke iskemik, dan 15 % adalah stroke hemoragik.²

Creatine phosphokinase (CPK) atau *creatine kinase* (CK) adalah enzim yang berfungsi memelihara kadar *adenosine triphosphate* (ATP) jaringan untuk

mencukupi kebutuhan energi. Enzim CPK banyak terdapat di otot (CKMM), jantung (CKMB), dan otak (CKBB), serta sangat esensial untuk menjaga homeostasis jaringan tersebut. Pada saat kadar CPK meningkat, biasanya mengindikasikan adanya cedera atau kerusakan pada salah satu atau lebih dari ketiga jaringan tersebut.^{4,5}

Creatine kinase BB (CKBB) terutama terdapat pada neuron dan astrosit dari jaringan otak. Adanya beberapa proses destruksi pada otak menyebabkan CPK otak (CKBB) keluar ke cairan ekstraseluler. Penelitian menunjukkan CKBB serum dan cairan serebrospinal dapat dipergunakan sebagai penanda kerusakan sistem saraf pusat (SSP).⁶ Dengan demikian timbul pertanyaan apakah perubahan atau peningkatan CPK serum juga terjadi pada stroke akut, dan apakah terdapat hubungan antara peningkatan CPK tersebut dengan kerusakan otak pada stroke akut.

II. 2. Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi peningkatan CPK pada pasien stroke akut.
2. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan CPK dengan kerusakan otak pada stroke akut.

II. 3. Tujuan Penelitian

1. Untuk membuktikan adanya peningkatan CPK pada pasien stroke akut.
2. Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan CPK dengan derajat kerusakan otak pada stroke akut.

II. 4. Manfaat Penelitian

1. Membantu memperkirakan derajat kerusakan otak
2. Membantu memperkirakan prognosis penyakit

III. TINJAUAN PUSTAKA

III. 1. Anatomi dan Fisiologi Otak

Dalam keadaan fisiologis, otak yang beratnya 1200-1400 gram (2 % dari berat badan) memerlukan sekitar 17-20 % dari curah jantung, yang membawa oksigen 600 cc (20 % dari oksigen yang diperlukan seluruh tubuh), dan glukosa 100 mg tiap menitnya. Jadi jumlah darah yang mengalir ke otak adalah 50-60 cc/ 100 gram otak/ menit.⁷

Fungsi optimal dari otak sangat bergantung pada aliran darah ke otak tersebut. Dari sejumlah darah yang diperlukan otak tersebut, 80 % dibawa melalui arteri karotis interna kanan kiri, sedangkan 20 % sisanya dibawa oleh arteri basilaris. Ketiganya bersama-sama membentuk *sirkulus Willisii* yang merupakan sirkulasi kolateral. Darah mengalir dan masuk melalui anyaman pembuluh darah kapiler, yang mengantar oksigen dan glukosa ke otak, serta mengangkut hasil pembuangan metabolik seluler.⁸

Aliran darah otak dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu⁹ :

1. Faktor ekstrinsik

a. Tekanan darah sistemik.

 Dalam keadaan normal naik turunnya tekanan darah tidak mempengaruhi aliran darah otak (ADO), karena adanya *autoregulasi*.

b. Diameter pembuluh darah

c. Kualitas darah, yang meliputi:

 - viskositas darah

- eritrosit

- trombosit

2. Faktor intrinsik

a. Autoregulasi

b. Faktor biokimiawi

- karbondioksida

- oksigen

- ion H^+

- ion K^+

c. Sistem saraf otonom

Dari beberapa percobaan pada hewan dan manusia , ternyata derajat batas

ADO yang secara langsung berhubungan dengan fungsi otak yaitu ¹⁰ :

- Ambang fungsional, adalah batas ADO (50-60 cc/ 100 gram otak/ menit), yang bila tidak terpenuhi akan menyebabkan terhentinya fungsi neuronal, tetapi integritas sel-sel saraf masih utuh.
- Ambang aktifitas listrik otak (*threshold of brain electrical activity*), adalah batas ADO (15 cc/ 100 gram otak/ menit), yang bila tidak tercapai akan menyebabkan aktifitas listrik neuronal terhenti, berarti sebagian struktur intrasel telah berada dalam proses desintegrasi.
- Ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*), yaitu batas ADO yang bila tidak terpenuhi akan menyebabkan kerusakan total sel-sel otak.

III. 2. Metabolisme Sel Otak ^{9,11,12}

Otak mengkonsumsi 15 % dari energi yang dihasilkan tubuh. Sumber energi yang dibutuhkan otak adalah glukosa. Glukosa bila dioksidasi akan dipecah menjadi $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Secara fisiologis 90 % glukosa mengalami oksidasi secara komplit, hanya 10 % yang diubah menjadi piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob adalah 38 mol *adenosyn tryphosphat* (ATP) per mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob hanya dihasilkan 2 mol ATP per mol glukosa.

Sebagian besar energi dipergunakan neuron untuk memelihara *gradien ionik* yang sangat penting bagi konduksi dan sinaptik. Gradien ionik terpelihara dengan berjalannya pompa natrium yang mengeluarkan natrium dan kalsium ke ruang ekstraseluler, dan di intraseluler kadar natrium 5-15 kali lebih kecil dibandingkan ekstraseluler. Ion kalsium berperan dalam perangsangan membran dan dalam pengaturan resistensi pembuluh darah serebral pada tingkat prekapiler. Demikian juga ion kalsium mengambil bagian dalam patogenesis vasospasme.

Selain memelihara gradien ionik beberapa energi juga diperlukan untuk mendukung aktifitas sintesis dan katabolisme dalam neuron dan sel glia, sementara pada orang muda energi juga diperlukan bagi pertumbuhan. Otak tidak mempunyai cadangan energi, sehingga energi (dari hidrolisis ATP) hanya berasal dari fosforilasi oksidatif glukosa.

III. 3. Stroke

Definisi stroke menurut WHO (1986) adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-

gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih, atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.¹³ Dengan demikian stroke atau penyakit serebrovaskuler menunjuk pada beberapa abnormalitas atau kelainan dari otak yang diakibatkan oleh gangguan suplai darah. Proses-proses patologik yang mendasari gangguan tersebut meliputi oklusi lumen pembuluh darah oleh trombus atau embolus, ruptur pembuluh darah, beberapa lesi yang mengakibatkan perubahan-perubahan permeabilitas dinding pembuluh darah, dan peningkatan viskositas atau perubahan-perubahan lainnya pada kualitas darah.¹⁴

Banyak klasifikasi yang telah dibuat untuk memudahkan penggolongan penyakit serebrovaskuler, namun secara praktis menurut *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) tahun 1990 telah membagi stroke berdasarkan etiologinya sebagai berikut¹⁵:

1. Perdarahan serebral
2. Perdarahan subaraknoid
3. Perdarahan intrakranial oleh karena *arteriovenous malformation* (AVM)
4. Infark serebri

Infark serebri berdasarkan perjalanan klinisnya masih dapat dibagi menjadi:

1. *Transient Ischemic Attack* (TIA)
2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (RIND)
3. *Progressing Stroke* atau *Stroke in Evolution*
4. *Completed Stroke*

Dari beberapa jenis tersebut, dapat diringkas menjadi dua, yaitu stroke hemoragik dan stroke non hemoragik atau stroke iskemik/ infark.

III. 4. Patofisiologi Stroke Non Hemoragik

Pada stroke non hemoragik, penghentian aliran darah ke otak mengakibatkan terjadinya hipoperfusi jaringan, hipoksia, dan akhirnya kematian sel karena kegagalan produksi energi. Defisit neurologik yang terjadi mencerminkan atau berkaitan dengan lokasi dan ukuran infark atau fokus iskemik. Mekanisme utama yang menyebabkan perkembangan stroke infark adalah : atherotrombotik (trombosis), emboli, penyakit pembuluh darah kecil, dan iskemia global (stroke hipotensif). Mekanisme lain yang jarang terjadi meliputi koagulopati, vaskulitis, diseksi, dan trombosis vena.^{14,16,17}

III. 4. 1. Trombosis

Atherosklerosis adalah gambaran patologis paling sering dari obstruksi vaskuler yang menyebabkan stroke trombosis. Pada atherotrombotik, deposisi lipid menyebabkan pembentukan plak (*atherosclerotic plaque*). Plak atherosklerotik mengalami beberapa perubahan patologik seperti ulserasi, trombosis, kalsifikasi, dan perdarahan intraplak, tergantung pada struktur plak, komposisi, dan konsistensi. Pembentukan plak menyempitkan lumen pembuluh darah dan mengakibatkan turbulensi aliran darah yang melalui daerah stenosis. Turbulensi aliran darah dan perubahan-perubahan pada kecepatan aliran menyebabkan gangguan intima (*disruption intimal*) atau ruptur plak, yang keduanya mengaktifkan *clotting cascade*. Hal ini menyebabkan trombosit menjadi aktif dan menempel pada permukaan plak, yang akhirnya membentuk suatu *fibrin clot*. Sementara lumen pembuluh darah semakin mengalami oklusi, iskemia berkembang pada sebelah distal dari obstruksi, dan akhirnya dapat menyebabkan suatu infark jaringan.^{16,17}

Lokasi tersering dari oklusi trombotik adalah titik percabangan arteri serebral, khususnya pada distribusi dari arteri karotis interna. Penyebab lain dari trombosis yang jarang adalah polisitemia, *sickle cell anemia*, defisiensi protein C, displasia fibromuskuler dari arteri serebri, *prolonged vasoconstriction* dari gangguan nyeri kepala migrain.¹⁸

III. 4. 2. Emboli

Stroke emboli terjadi ketika trombus yang terlepas berjalan ke arah distal dan menyumbat pembuluh darah. Emboli dapat timbul dari jantung atau arteri ekstrakranial. Sumber emboli kardiogenik meliputi trombus valvular (stenosis mitralis, endokarditis), trombus mural (infark miokard, *atrial fibrillation/ AF*, kardiomiopati), dan miksoma atrial.^(16,18)

Selain fibrin, bekuan darah dan plak atheromatosa, material yang diketahui menjadi emboli adalah lemak, udara, tumor atau metastasis tumor, dan *bacterial clumps*.

Outcome neurologik dari stroke emboli tidak hanya tergantung pada daerah vaskuler yang terganggu, tetapi juga pada kemampuan embolus menyebabkan vasospasme sebagai suatu iritan vaskuler. Vasospasme cenderung terjadi pada pasien muda, kemungkinan karena pembuluh darah lebih lentur dan atherosklerotik lebih sedikit. Beberapa stroke emboli dapat mengalami perdarahan menjadi infark hemoragik.¹⁷

III. 4. 3. Penyakit Pembuluh Darah Kecil

Stroke iskemik dapat terjadi ketika mikroatheroma menyumbat orifisium arteri-arteri penetrans. Mekanisme lainnya berkaitan dengan lipohialinosis dimana

perubahan-perubahan patologik dalam tunika media dan adventisia arteri penetrans terjadi pada hipertensi kronik. Peninggian tekanan darah menyebabkan cedera endotel yang mengganggu sawar darah otak. Hal ini menyebabkan deposisi protein plasma dan akhirnya terjadi degenerasi otot polos tunika media. Otot polos diganti dengan serabut kolagen, yang menghambat elastisitas pembuluh darah, sehingga lumen menjadi menyempit, dan akhirnya mengaktifasi *clotting cascade*, dan menyebabkan trombosis. Infark yang terjadi disebut infark lakuner, dengan lesi berdiameter kurang dari 1,5 cm. Biasanya terjadi pada ganglia basalis, talamus, kapsula interna, dan basis pons. Selain hipertensi, infark lakuner dapat disebabkan oleh diabetes melitus.^{16,19}

III. 4. 4. Iskemia Global (Stroke Hipotensif)

Pengurangan yang sangat besar pada tekanan darah sistemik karena beberapa sebab mengakibatkan stroke hipotensif. Beberapa neuron lebih rentan mengalami iskemia. Neuron-neuron tersebut termasuk *pyramidal cell layer* dari hipokampus dan *Purkinje cell layer* dari korteks serebri. Substansia grisea serebri juga lebih mudah terkena. Glutamat yang banyak terdapat pada neuron-neuron ini menyebabkan mereka rentan terhadap iskemia global.

Iskemia global menyebabkan kerusakan luas pada area antara daerah vaskularisasi arteri serebri dan arteri serebeli, disebut *boundary zona* atau *watershed area*. Daerah yang disebut *the parietal-temporal-occipital triangle* pada hubungan antara arteri serebri anterior, media dan posterior, paling sering terkena. Iskemia global umumnya terjadi karena syok ireversibel (karena henti jantung), perdarahan sistemik yang masif, fibrilasi atrium yang berat.^{10,17}

III. 5. Patofisiologi Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik dibagi berdasarkan penyebabnya menjadi:

1. Perdarahan intraserebral (PIS) primer
2. Perdarahan intraserebral (PIS) sekunder
3. Perdarahan subarakhnoid (PSA)

PIS primer (perdarahan intraserebral hipertensif) disebabkan oleh hipertensi kronik yang menyebabkan vaskulopati serebral dengan akibat pecahnya pembuluh darah otak. Sedangkan PIS sekunder terjadi antara lain akibat anomali vaskuler kongenital, koagulopati, tumor otak, vaskulopati non hipertensif (amiloid serebral), vaskulitis, moya moya, post stroke iskemik, pemakaian obat-obat antikoagulan (fibrinolitik, simpatomimetik). PSA umumnya terjadi karena pecahnya aneurisma sakuler (80 % kasus). Penyebab PSA non traumatik lainnya adalah aneurisma fusiform, arteritis, neoplasma, dan pemakaian kokain yang berlebihan.¹⁰

Mekanisme perdarahan dapat terjadi melalui beberapa cara¹⁸. Pertama, karena perdarahan aneurisma, terdapatnya bagian lemah pada dinding arteri. Pada saat tertentu bagian tersebut meregang atau menggebu pada tekanan darah yang tinggi. *Ballooning aneurisma* dinding arteri ini dapat mengalami ruptur dan darah keluar ke ruang di sekitar sel-sel otak. Kedua, perdarahan terjadi ketika *plaque encrusted* dinding arteri menyebabkan elastisitas berkurang, dan dinding pembuluh darah menjadi rapuh dan tipis, sehingga mudah mengalami ruptur. Hipertensi meningkatkan resiko kerapuhan dinding arteri, dan menyebabkan darah keluar ke jaringan sekitar otak. Ketiga, perdarahan karena AVM. Pada AVM, pembuluh darah dan kapiler mengalami kekacauan dan tidak sempurna, memiliki dinding tipis,

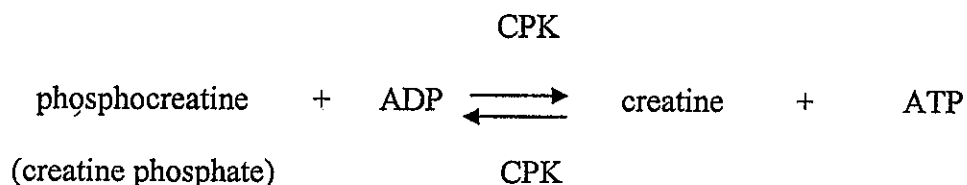
sehingga dapat mengalami ruptur. Perdarahan dari arteri otak yang mengalami ruptur dapat ke substansia otak atau ke berbagai ruang di sekitar otak.²⁰

Pada PIS, protein serum dari bekuan darah berpenetrasi ke sekitar substansia alba, menimbulkan inflamasi, diikuti oleh kerusakan *blood brain barrier* (BBB), yang mengakibatkan terjadinya edema.²¹ Jika perdarahan yang timbul kecil ukurannya, maka massa darah hanya dapat merasuk dan menyela di antara selaput akson substansia alba *dissecan splitting* tanpa merusaknya. Sedangkan pada perdarahan yang luas terjadi destruksi jaringan otak.^{10,22}

Stroke hemoragik menyebabkan kerusakan neuron-neuron otak melalui kompresi hematoma pada jaringan sekitar, efek toksik konstituen darah langsung pada neuron, dan timbulnya vasospasme. Adanya hipertensi dapat menambah progresifitas penyakit karena perdarahan ulang dan memperburuk edema otak.²⁰

III. 6. Creatine Phosphokinase

Creatine phosphokinase (CPK) mengkatalisis fosforilasi (transfer fosfat) dari *creatine phosphat* ke *adenosine diphosphate* (ADP) untuk menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP), menurut reaksi berikut :



Enzim CPK adalah molekul dimer, terdiri atas dua subunit, subunit B (brain) dan subunit M (muscle). Setiap subunit memiliki satu pusat aktif dan satu gugusan SH, serta dapat membentuk tiga isoenzim, yaitu CK 1 atau CKBB (tipe otak), CK 2 atau CKMB (tipe jantung), dan CK 3 atau CKMM (tipe otot).

Proses fisiologis yang fundamental pada organisme multiseluler adalah pemeliharaan konsentrasi oksigen intraseluler dan ATP yang sempurna, bagi pengaturan penggunaan dan penyediaan energi. Pada sel-sel eksitabel seperti sel otot, sel jantung, sel otak, dan sel saraf, dapat terjadi "ATP turn over rates" yang meningkat, karena beberapa kebutuhan penggunaan energi dalam jangka waktu sangat cepat. Meskipun demikian ATP harus tetap stabil dan terpelihara setinggi mungkin, untuk menjamin efisiensi energi bagi aktifitas seluler seperti kontraksi otot, motilitas sel, dan pengaturan pompa ion. *Homeostasis* ATP dan pemeliharaan konsentrasi ATP difasilitasi oleh dua sistem enzim utama, yang bekerja sangat cepat dan efisien, yaitu enzim CPK dan *adenylate kinase* (AK).^{4,23,24,25,26}

Walaupun CPK tersebar di berbagai jaringan tubuh, tetapi aktifitas CPK lebih banyak terdapat pada jaringan dengan permintaan energi yang tinggi dan berfluktuasi seperti otot, jantung, dan otak. Selain berperan dalam penyediaan energi untuk aktifitas seluler, CPK juga berperan dalam pengaktifan *mitochondrial permeability transitional pore* (MPTP), yang mengawali proses apoptosis.^{23,26,27}

Karena fungsi CPK mengatur pertukaran bolak-balik energi potensial tinggi ATP dari daerah penghasil energi ke daerah pengguna energi, sehingga enzim ini tampak meningkat pada beberapa keadaan dimana terjadi gangguan penyediaan energi, seperti serangan jantung, stroke, distrofia muskuler.^{5,26}

Creatine kinase BB (CKBB) dapat dijumpai pada jaringan otak, prostat, usus, paru, kandung kemih, uterus, plasenta, dan tiroid.^{23,24} Meskipun demikian konsentrasi dan aktifitas CKBB yang tertinggi terdapat pada neuron dan astrosit jaringan otak. Peningkatan CKBB tampak terjadi pada²⁸ : tumor otak, cedera otak,

perdarahan pada otak atau diseksi jaringan otak, otak yang mengalami pembedahan, kejang lama, dan stroke.

Pada berbagai proses destruksi jaringan otak menyebabkan CKBB keluar ke cairan ekstraseluler. Isoenzim otak dari CPK ini telah diteliti secara luas sebagai suatu penanda enzimatis potensial (*potential enzymatic marker*) dari cedera otak.^(6,24)

Penelitian Bell dkk menyatakan bahwa CKBB serum dan cairan serebrospinal (CSS) dapat dipergunakan sebagai *marker* bagi kerusakan SSP.⁶ Hasil pemeriksaan CKBB CSS sesegera mungkin dapat dipergunakan untuk menilai beratnya kerusakan otak dan menentukan prognosis trauma kepala.²⁹

III. 7. Patogenesis Kerusakan Sel

Cedera sel adalah perubahan pada struktur atau fungsi sel sebagai akibat dari beberapa stres yang melebihi kemampuan dari sel untuk mengkompensasi melalui mekanisme adaptasi fisiologis.³⁰ Sel-sel memberi respon terhadap stresor yang berpotensi menyebabkan cedera melalui dua cara^{30,31}:

1. Merubah struktur dan/ atau proses-proses biokimiawi dengan tujuan mencapai suatu *steady state* yang baru, dan memelihara fungsi fisiologis mendekati normal.
2. Mekanisme adaptasi gagal, sehingga sel mengalami cedera :
 - a. Apabila sel-sel yang mengalami cedera dapat kembali ke fungsi normal setelah stresor dihilangkan, disebut *reversibel*.
 - b. Apabila cedera cukup berat, sel tidak dapat kembali ke fungsi normal (*ireversibel*), dan akhirnya mati.

Perubahan-perubahan subseluler yang menyebabkan cedera

ireversibel meliputi:

- kerusakan mitokondria
- penurunan ATP sel
- peningkatan Ca^{++} sitoplasma
- ruptur lisosom
- ruptur membran sel

Manifestasi cedera sel dapat berupa ⁽³⁰⁾ :

1. Perubahan struktur adaptatif :
 - a. atropi
 - b. hipertropi
 - c. hiperplasi
 - d. metaplasia
 - e. displasi
2. Pembengkakan sel
3. Akumulasi intraselul
4. Kalsifikasi
5. Kebocoran enzim
6. Kematian sel: nekrosis, apoptosis

III. 7. 1. Apoptosis

Apoptosis dikenal sebagai *programmed cell death*. Sel-sel diprogram untuk mengalami *suicide action*. Apoptosis adalah suatu proses fisiologis normal yang dirancang untuk mengeliminasi fungsi-fungsi abnormal yang tidak diinginkan.

Bentuk ini memainkan peranan penting pada perkembangan embrio dan proses penuaan. Tetapi bagaimanapun juga apoptosis dapat menjadi proses patologis yang diinduksi oleh cedera sel.^{30,31}

III. 7. 2. Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan setelah terjadinya cedera. Degenerasi sel dapat menjadi nekrosis apabila cedera persisten. Apabila cedera berat dan respon adaptasi sel tidak dapat berjalan, terjadi kematian sel. Nekrosis yang disebabkan oleh karena iskemia atau anoksia disebut infark. Infark dapat disebabkan oleh karena blokade dari suatu arteri, misalnya pada serangan jantung, stroke.^{30,31}

III. 8. Patogenesis Kematian Neuron pada Stroke

Pada stroke non hemoragik (SNH), iskemia disebabkan oleh oklusi pembuluh darah oleh trombus atau embolus, peningkatan viskositas, atau perubahan pada kualitas darah. Adanya proses tersebut menyebabkan terjadinya iskemia, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan kematian neuron, dan timbulnya defisit neurologik.

Stroke hemoragik (SH) menimbulkan hematoma yang mengakibatkan kompresi mikrosirkulasi neuron-neuron perihematoma, sehingga mengalami iskemia. Hematoma juga dapat meningkatkan tekanan intrakranial, yang menekan struktur otak secara menyeluruh, lalu terjadi iskemia global. Selain itu pada SH terjadi vasokonstriksi yang merupakan respon untuk mengurangi perdarahan. Vasokonstriksi terjadi karena dilepaskannya zat-zat yang bersifat vasokonstriktif (serotonin, prostaglandin). Adanya influks kalsium (Ca) dalam sel otot polos pembuluh darah juga mengakibatkan vasokonstriksi. Vasokonstriksi atau

vasospasme mengakibatkan iskemia daerah otak yang divaskularisasi oleh pembuluh darah tersebut.^{10,18,20}

Dengan demikian dapat diketahui bahwa kematian neuron karena SH maupun SNH terjadi melalui proses iskemia. Proses iskemia akan menghambat penyediaan glukosa, oksigen, dan bahan makanan lain ke sel otak. Hal tersebut akan menghambat mitokondria dalam menghasilkan ATP, dan penyediaan energi menjadi tidak adekuat.³²

Penyediaan energi yang tidak adekuat menimbulkan gangguan gradien ionik. Gangguan ini menyebabkan influks Na^+ , Cl^- dan air ke dalam sel, sehingga timbul edema sitotoksik. Terjadi juga influks Ca^{++} yang mengakibatkan cedera sel ireversibel. Metabolisme anaerob terjadi untuk mengkompensasi kekurangan oksigen dan penyediaan energi. Proses anaerob ini menimbulkan akumulasi asam laktat dan ion H^+ yang membahayakan neuron.³³

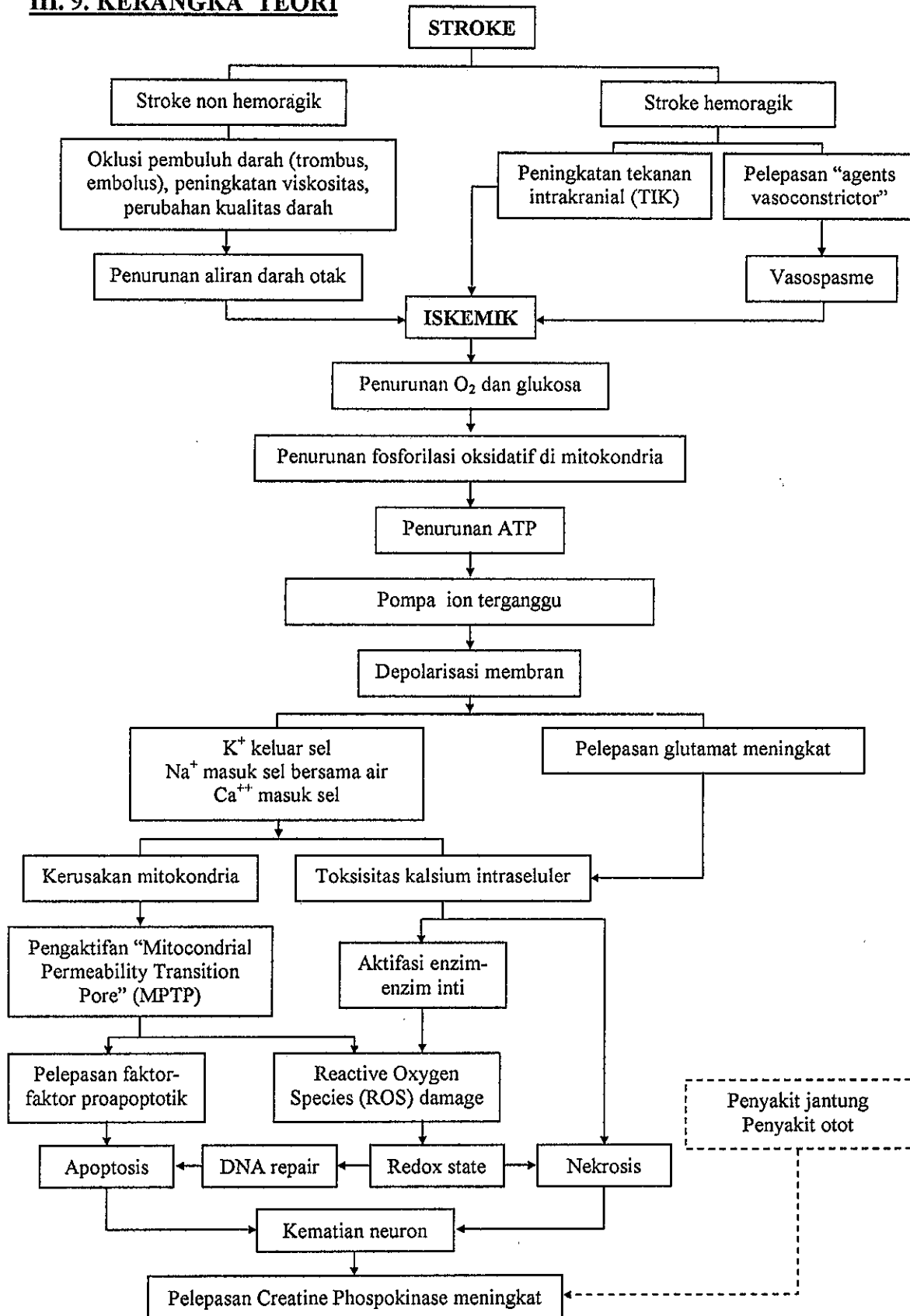
Gangguan gradien ionik yang menimbulkan depolarisasi membran sel akan merangsang reseptor glutamat. Rangsangan yang berlebihan menyebabkan semakin bertambahnya Ca dan natrium dalam neuron. Masuknya Ca ke dalam neuron dapat mengaktifkan enzim inti (protein kinase-C, calmodulin-dependent-protein kinase II, phospholipase, oxyde synthase, phosphatase, endonuclease), dan mengaktifkan berbagai proses yang menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), serta gangguan mitokondria atau pengaktifan *mitochondrial permeability transport pore* (MPTP). Pengaktifan MPTP menyebabkan pelepasan faktor-faktor proapoptotik (*procaspases, caspase activator, caspase independent factors*), yang mengakibatkan

terjadinya proses apoptosis. Toksisitas oleh Ca intraseluler yang terus berlanjut serta terbentuknya ROS akan mengakibatkan nekrosis.^{32,33,34,35}

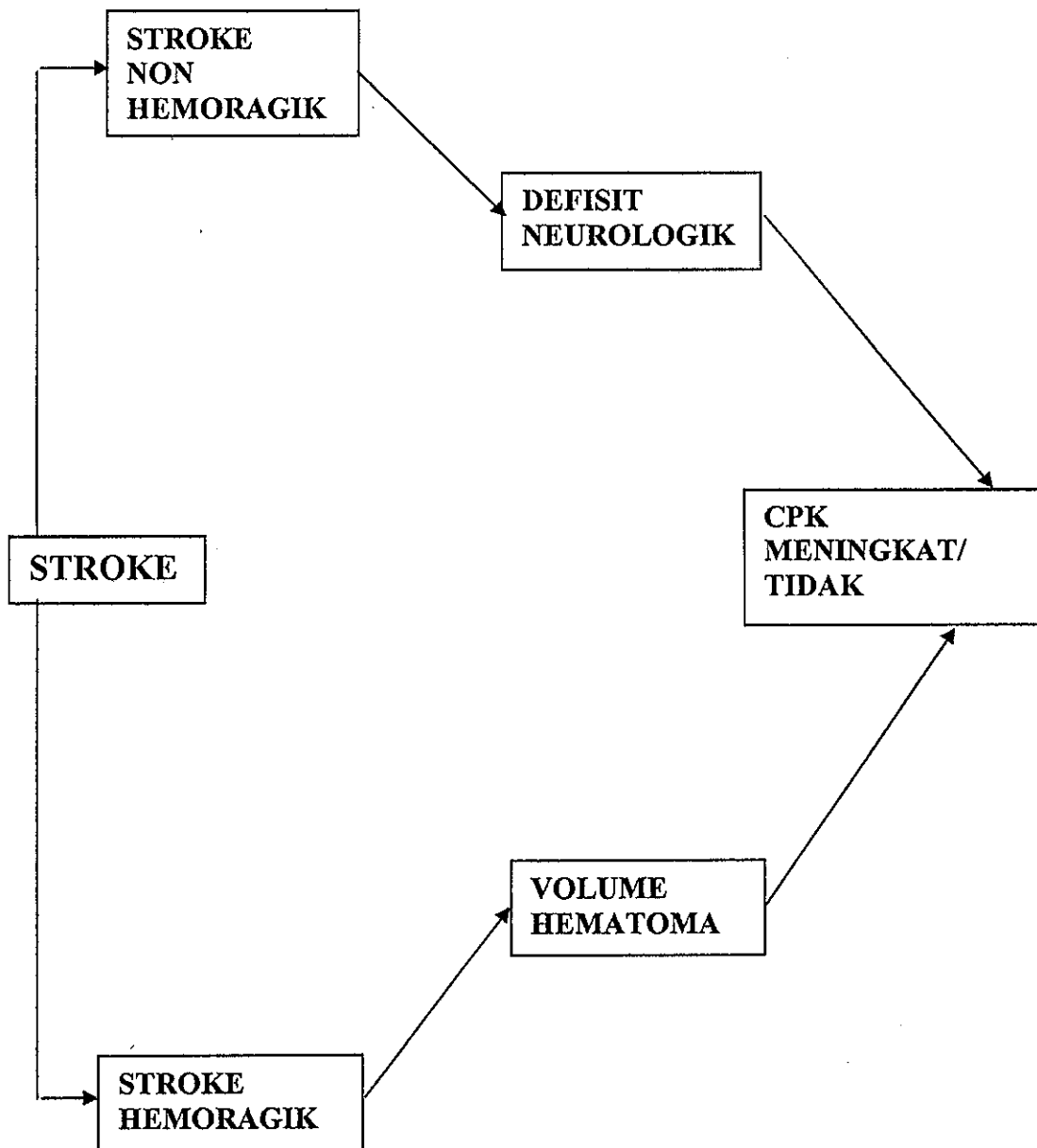
Kematian neuron otak karena iskemia dapat berupa suatu nekrosis maupun apoptosis. Pada penelitian lebih lanjut ternyata bahwa nekrosis dan apoptosis sering terjadi bersamaan, bahkan dalam satu sel. Proses mana yang akan terjadi tergantung kepada intensitas dari jejas iskemia, kemampuan sintesis ATP dan protein, serta umur sel yang bersangkutan.³²

Kematian sel mengakibatkan pelepasan molekul protein denaturasi dan enzim-enzim intrasel. Demikian juga pada kematian neuron terjadi pelepasan molekul-molekul protein denaturasi dan enzim intraseluler (misalnya CPK), sesuai dengan jumlah dan laju kematian jaringan, yang dapat diamati pada pemeriksaan darah dan cairan serebrospinal.^{24,30,32,34}

III. 9. KERANGKA TEORI



III. 10. KERANGKA KONSEP



III. 11. HIPOTESIS

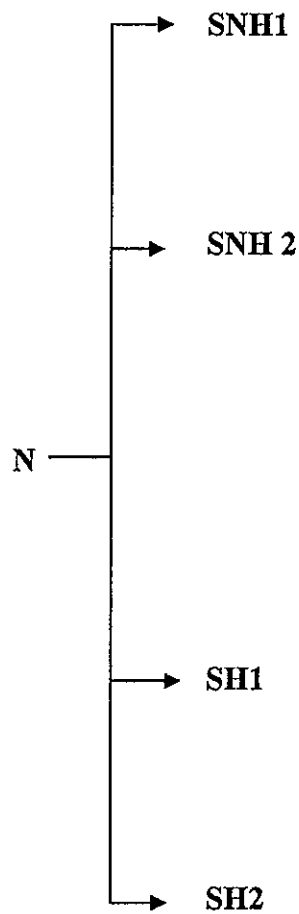
Berdasarkan rumusan masalah, kerangka teori dan kerangka konsep tersebut, disusun suatu hipotesis . Hipotesis dari penelitian ini adalah : Ada hubungan antara kerusakan otak pada stroke akut dengan peningkatan creatine phosphokinase.

IV. METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. Rancangan Penelitian : *cross sectional*

IV.2. Waktu Penelitian : April 2003 – September 2003

IV.3. Rancang Bangun Penelitian :



N : Pasien stroke yang dirawat di bangsal saraf RSUP Dr. Kariadi

SNH1 : Pasien stroke non hemoragik dengan peningkatan CPK

SNH2 : Pasien stroke non hemoragik tanpa peningkatan CPK

SH1 : Pasien stroke hemoragik dengan peningkatan CPK

SH2 : Pasien stroke hemoragik tanpa peningkatan CPK

IV.4. Populasi dan Jumlah Sampel

- Populasi

Semua pasien stroke (onset 3 hari atau kurang), laki-laki dan perempuan yang dirawat di bangsal saraf RSUP Dr. Kariadi.

- Kriteria inklusi

Semua pasien stroke (onset 3 hari atau kurang) yang dirawat di bangsal saraf RSUP Dr. Kariadi pada April 2003- September 2003.

- Kriteria eksklusi

1. Pasien stroke dengan penyakit jantung.
2. Pasien stroke dengan penyakit otot

- Sampel

Semua pasien stroke yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

- Jumlah sampel

Dengan menggunakan rumus dari *Lemeshow*³⁶ :

$$N = \frac{(Z_{1 - \alpha/2})^2 \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

N : jumlah sampel

$Z_{1 - \alpha/2}$: tingkat kepercayaan 90 % = 1,65

P : perkiraan proporsi populasi

d : tingkat kesalahan yang diperbolehkan 10 %

Berdasarkan rumus tersebut diperoleh :

$$\begin{aligned} N &= \frac{(1,65)^2 \times 0,42 \times 0,58}{(0,1)^2} \\ &= 66 \end{aligned}$$

IV.5. BATASAN OPERASIONAL

Variabel	Definisi operasional	Instrumen	Kategori
Stroke non hemoragik (SNH)	Stroke dengan pemeriksaan CT Scan tidak tampak gambaran hiperdens	CT Scan otak	ya / tidak
Stroke hemoragik (SH)	Stroke dengan pemeriksaan CT Scan tampak gambaran hiperdens	CT Scan otak	ya / tidak
Defisit neurologik	Derajat kesadaran, menjawab pertanyaan, mengikuti perintah, pergerakan mata konjungat horisontal, lapangan pandang, paresis wajah, motorik ekstremitas, ataksia ekstremitas, sensorik, bahasa terbaik, disartria, tidak ada atensi	<i>National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) form^{37,38}</i>	0-5 : sangat ringan 6-10 : ringan 11-15 : sedang 16-20 : berat > 20 : sangat berat
Volume hematoma	Jumlah perdarahan intraserebral, diukur dengan menggunakan rumus $(ABC)/2$ ³⁹ A: diameter terbesar dari lesi B : garis tegak lurus pada diameter tersebut C : jumlah potongan CT Scan dengan	CT Scan otak	< 30 mm ³ atau >30mm ³ ⁴⁰

	gambaran perdarahan	Pemeriksaan laboratorium CPK serum	meningkat / tidak meningkat
<p>Nilai CPK</p> <p>Serangan jantung</p>	<p>Konsentrasi CPK serum (Nilai normal: wanita 0-70 U/l; laki-laki 0-80 U/l)</p> <ol style="list-style-type: none"> Nyeri dada (substernal, prekordial, epigastrium) menjalar ke lengan kiri, rahang, lebih dari 30 menit; kualitas seperti ditekan, diremas, atau terasa berat, tidak menghilang dengan istirahat; dapat disertai palpitasi, sesak nafas, banyak keringat. Perubahan gambaran elektrokardiografi: gelombang T yang tinggi (hiperakut T) pada fase awal, elevasi segmen ST yang berbentuk konveks, T berubah menjadi negatif, perubahan kompleks QRS.⁴¹ 	<ol style="list-style-type: none"> Anamnesis(nyeri) Pemeriksaan klinis : nadi atau denyut jantung/ menit; frekuensi pernafasan/menit Pemeriksaan elektrokardiografi 	<p>ya / tidak</p>

Penyakit otot	Kelemahan, nyeri, dan atrofi otot tanpa tanda denervasi ⁴²	1. Anamnesis 2. Pemeriksaan klinik/ : neurologik : kekuatan otot, trofi, nyeri tekan	ya / tidak
Derajat kesadaran	Tingkat kesadaran dengan penilaian respon mata, motorik, dan verbal terhadap rangsang suara dan rangsang nyeri	Pemeriksaan dengan <i>Glasgow Coma Scale</i> ⁴³	0 - 15
Hipertensi	Tekanan darah sistolik ≥ 140 mm Hg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 85 mmHg ⁴⁴	Pemeriksaan tekanan darah (tensimeter merek NOVA)	ya / tidak
Diabetes melitus	Kadar gula darah puasa > 120 mg % dan atau kadar gula darah 2 jam <i>post prandial</i> > 180 mg % ⁴⁵	Pemeriksaan laboratorium gula darah puasa dan 2 jam <i>postprandial</i> .	ya / tidak
Dislipidemia	Kadar kolesterol serum > 200 mg %, dan atau trigliserid serum > 200 mg %, dan atau LDL > 200 mg % ⁴⁶	Pemeriksaan laboratorium kolesterol, trigliserid, dan LDL serum.	ya / tidak

IV. 6. VARIABEL PENELITIAN

1. STROKE NON HEMORAGIK

Stroke dengan pemeriksaan CT Scan tidak tampak gambaran hiperdens.

2. STROKE HEMORAGIK

Stroke dengan pemeriksaan CT Scan tampak gambaran hiperdens.

3. DEFISIT NEUROLOGIK

Derajat kesadaran, kemampuan menjawab pertanyaan, kemampuan mengikuti perintah, pergerakan mata konjugat horisontal, lapangan pandang, paresis wajah, motorik ekstremitas, ataksia ekstremitas, sensorik, kemampuan berbahasa terbaikk, disartria, tidak adanya atensi.^{37,38}

4. VOLUME HEMATOMA

Jumlah perdarahan intraserebral, diukur dengan menggunakan rumus

$(ABC)/2$

A : diameter terbesar dari lesi

B : garis tegak lurus pada diameter tersebut (diameter A)

C : jumlah potongan gambar CT Scan dengan gambaran perdarahan^{39,40}

5. NILAI CPK

Konsentrasi CPK serum (Nilai normal : wanita 0-70 U/l ; laki-laki :0- 80

U/l)

6. KELAINAN JANTUNG

Nyeri dada (substernal, prekordial, epigastrium) menjalar ke lengan kiri, rahang; lebih dari 30 menit; kualitas seperti ditekan, diremas, atau terasa

berat, tidak menghilang dengan istirahat; dapat disertai palpitasi, sesak nafas, banyak keringat.

Perubahan gambaran elektrokardiografi : gelombang T yang tinggi (hiperakut T) pada fase awal, elevasi segmen ST yang berbentuk konveks, T berubah menjadi negatif, perubahan kompleks QRS. ⁴¹

7. PENYAKIT OTOT

Kelemahan, nyeri, dan atrofi otot tanpa tanda denervasi. ⁴²

8. DERAJAT KESADARAN

Tingkat kesadaran dengan penilaian respon mata, motorik, dan verbal terhadap rangsang suara dan rangsang nyeri. ⁴³

9. HIPERTENSI

Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 85 mmHg. ⁴⁴

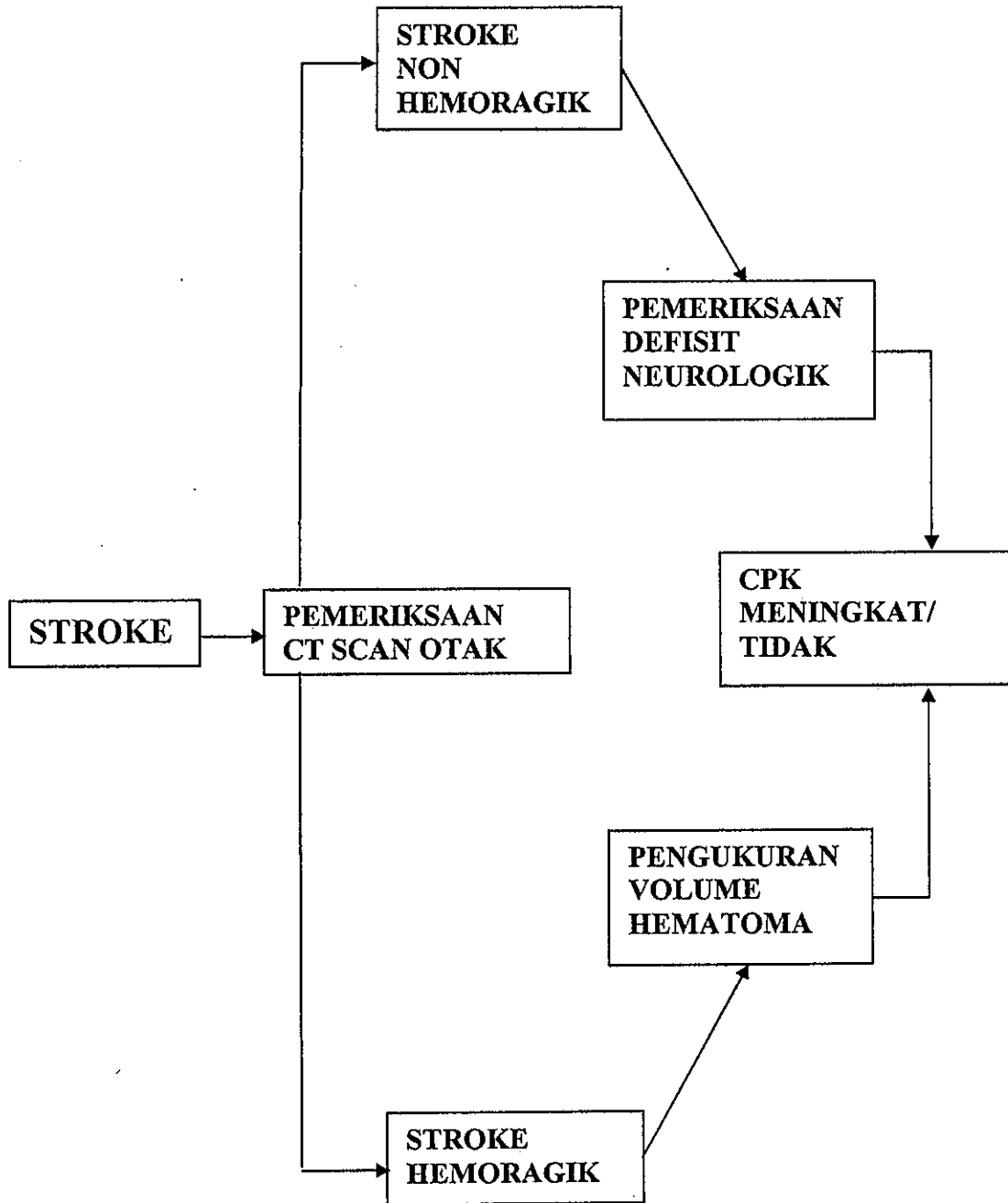
10. DIABETES MELITUS

Kadar gula darah puasa > 120 mg % dan atau kadar gula darah 2 jam post prandial > 180 mg % ⁴⁵

11. DISLIPIDEMIA

Kadar kolesterol serum > 200 mg %, dan atau trigliserid serum > 200 mg %, dan atau LDL serum > 130 mg % ⁴⁶

IV. 7. ALUR PENELITIAN



IV. 8. Pengumpulan Data

Data yang diperoleh adalah:

1. DATA UMUM

- a. Nama
- b. Umur
- c. Jenis kelamin
- d. Pekerjaan
- e. Status perkawinan
- f. Pekerjaan
- g. Alamat
- h. No. rekam medik

2. DATA KLINIK

- a. Keluhan utama
- b. Waktu datang ke rumah sakit
- c. Riwayat stroke sebelumnya
- d. Kesadaran (Glasgow Coma Scale)
- e. Tekanan darah (mmHg)
- f. Nadi (x/menit)
- g. Pernafasan (x/menit)
- h. Temperatur (°C)
- i. Penyakit jantung
- j. Penyakit otot

- k. Status neurologik (afasia, gangguan nn. Craniales, gangguan motorik, gangguan sensorik, gangguan vegetatif, gangguan ekstrapiramidal, gangguan koordinasi)
3. Data pemeriksaan penunjang
- a. CT Scan otak
 - b. Elektrokardiografi
 - c. Laboratorium : CPK serum

IV. 9. Prosedur Penelitian

1. Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan pemeriksaan CT Scan otak dengan pesawat CT Scan merek SIEMENS di bagian radiologi RSUP Dr. Kariadi. Hasil pemeriksaan dibaca oleh dokter spesialis radiologi, dan pada stroke hemoragik diukur volume hematoma.
2. Pasien stroke non hemoragik diperiksa defisit neurologik, dan dinilai dengan *National Institute of Health and Stroke Scale* (NIHSS).
3. Pemeriksaan CPK serum dilaksanakan sesegera mungkin (antara 4 jam sampai 3 hari dari onset), sesuai dengan standard laboratorium RSUP Dr. Kariadi.

IV. 10. ANALISIS DATA

Data yang diperoleh dikoding, ditabulasikan dan dianalisis. Dilakukan uji korelasi antara skor National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) dengan nilai CPK, dan antara volume hematoma dengan nilai CPK.

IV. 11. Jadwal Penelitian

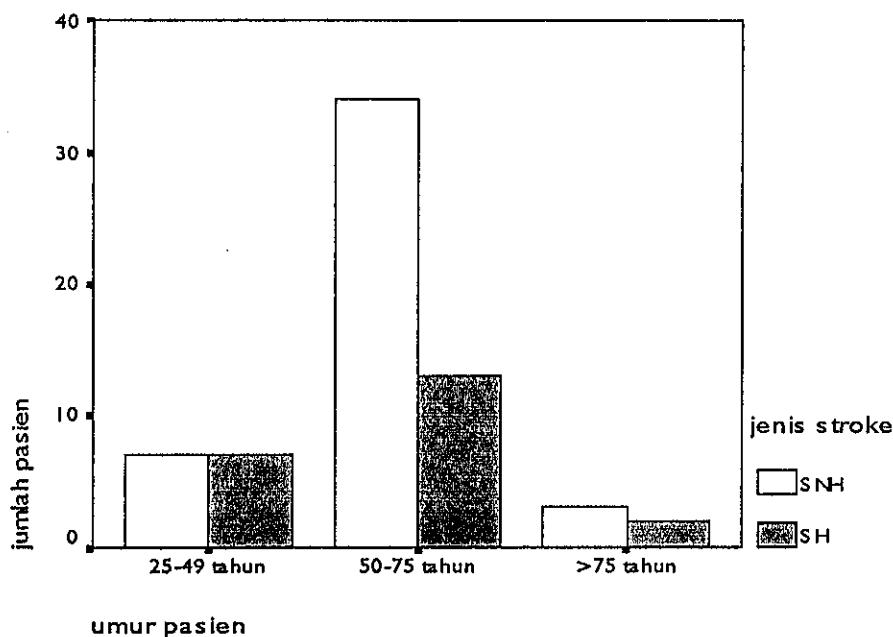
- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| - Penyusunan proposal penelitian | September 2002 – Februari 2003 |
| - Pengajuan proposal penelitian | Maret 2003 |
| - Pelaksanaan pengumpulan data | April 2003 – September 2003 |
| - Penelusuran kepustakaan | September 2002 – Desember 2003 |
| - Pengolahan data | Oktober 2003 – Desember 2003 |
| - Penyajian laporan penelitian | Januari 2004 |

V. HASIL DAN PEMBAHASAN

V.1. Karakteristik Umum

Dari penelitian yang dilakukan mulai bulan April 2003 sampai September 2003, didapatkan jumlah penderita stroke 66 orang, terdiri atas 44 orang (66,7 %) dengan stroke non hemoragik (SNH), dan 22 orang (33,3 %) dengan stroke hemoragik (SH). Komposisi prosentase penderita SNH dan SH ini hampir sama dengan yang dilaporkan oleh Djoenaidi Widjaja di Surabaya, yaitu 62,3 % SNH dan 37,7 % SH.⁴⁷ Sementara itu data stroke RSUP Dr. Kariadi menunjukkan prosentase penderita SNH 60,6 %, dan SH 39,4 %.⁴⁸ Sedangkan beberapa kepustakaan menyebutkan prosentase SNH berkisar antara 70 – 85 %, dan prosentase SH antara 15 – 30%.^{2,49,50}

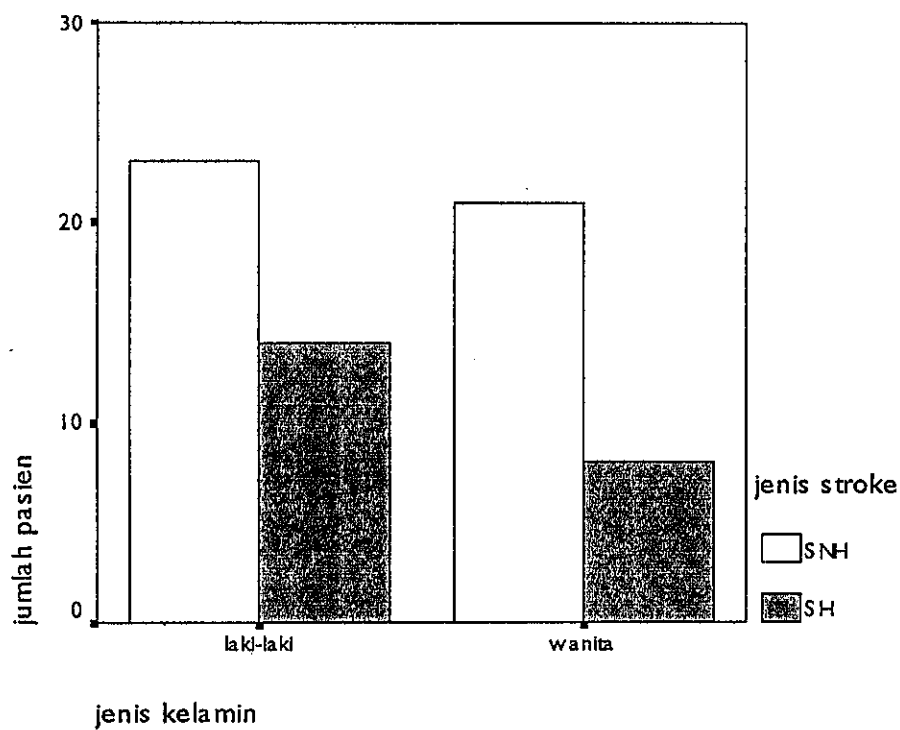
Distribusi penderita stroke menurut umur menunjukkan umur 50 – 75 tahun merupakan yang terbanyak, yaitu 47 orang (71,2 %) seperti tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Distribusi penderita stroke menurut umur dan jenis stroke

Hasil ini serupa dengan laporan profil pasien stroke yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang pada tahun 1992, yaitu umur 50 – 75 tahun merupakan umur dengan prosentase jumlah pasien stroke tertinggi, yaitu 71,1 %. Hipertensi sebagai faktor resiko utama dari stroke juga lebih prevalen pada golongan umur lanjut. Selain itu dengan bertambahnya usia, kejadian aterosklerosis berperan utama untuk timbulnya penyakit trombotik dan embolik.⁵¹

Pada gambar 2 terlihat bahwa jumlah penderita stroke laki-laki, yaitu sebanyak 37 orang (56,1 %) lebih besar daripada wanita (29 orang; 43,9 %).

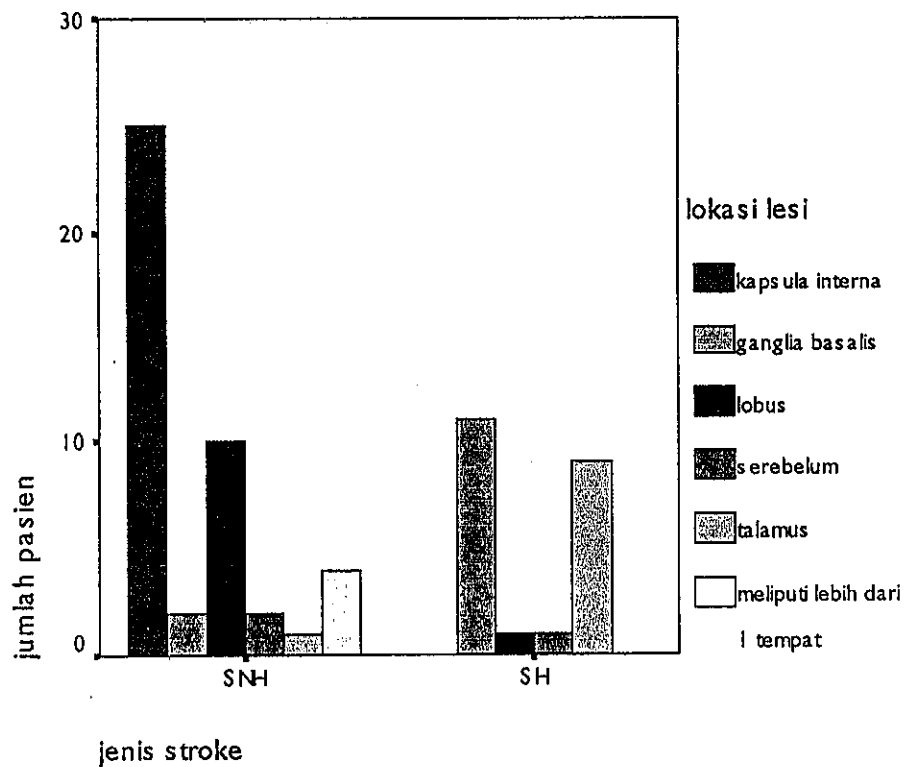


Gambar 2. Distribusi penderita stroke menurut jenis kelamin dan jenis stroke

Jumlah penderita stroke laki-laki yang lebih besar ini sama dengan penelitian oleh Sudomo (1992).⁵¹ Hal ini mungkin disebabkan karena faktor stresor psikososial dan pekerjaan. Laki-laki umumnya bekerja dan menjadi tumpuan hidup keluarga, sehingga relatif lebih berat menerima stresor dari kondisi tersebut.

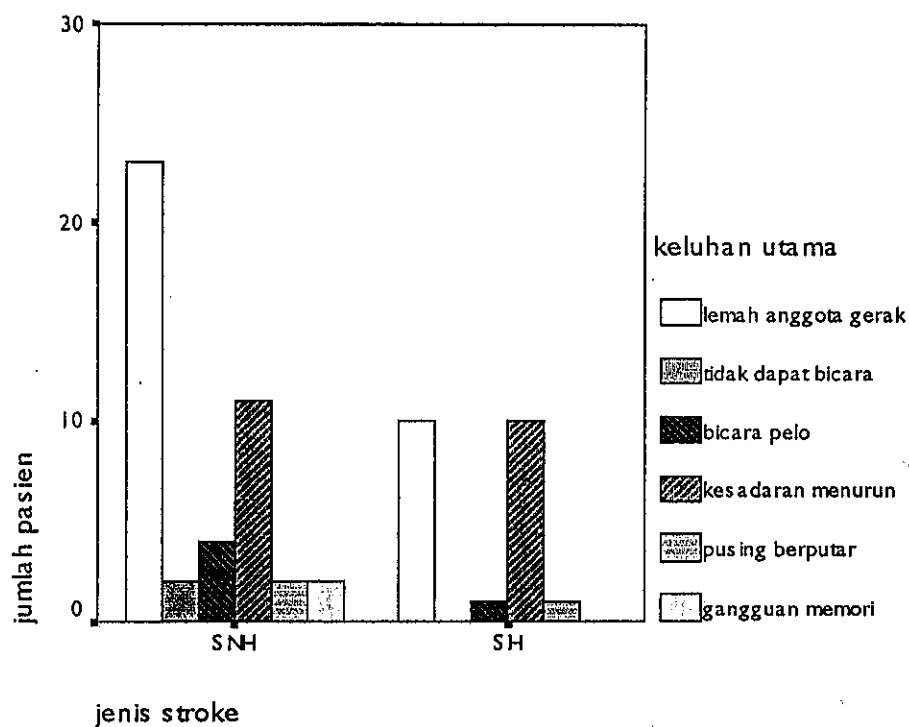
V.2. Karakteristik Klinis

Lokasi lesi yang terbanyak pada penelitian ini adalah di kapsula interna sebanyak 25 kasus (37,9 %), diikuti oleh ganglia basalis sebanyak 13 kasus (19,7 %), seperti dapat dilihat pada gambar 3. Telah diketahui bahwa kapsula interna dan ganglia basalis divaskularisasi oleh cabang arteri serebri media, yaitu arteri lentikulostriata. Pembuluh darah ini memang merupakan pembuluh darah yang paling sering terlibat dalam kejadian stroke. Arteri lentikulostriata mempunyai diameter kecil, dan mengalami percabangan dari arteri serebri media dengan sudut yang tajam. Padahal arteri serebri media berdiameter besar, mempunyai tekanan aliran darah yang cepat dan tinggi, sehingga arteri lentikulostriata ini rentan untuk mengalami gangguan. Pembuluh darah tersebut dapat mengalami ruptur (terjadi perdarahan intraserebral), atau mengalami oklusi (terjadi infark serebri). Karena merupakan “end arteries”, dan regio yang disuplai tidak memiliki kolateral aliran darah yang berarti, apabila timbul oklusi akan menimbulkan suatu sindroma stroke yang khas.⁵²



Gambar 3. Distribusi penderita stroke menurut lokasi lesi dan jenis stroke

Gambar 4 memperlihatkan adanya 6 macam keluhan utama atau gejala klinis yang menyebabkan penderita stroke dibawa ke rumah sakit. Kelemahan anggota gerak yang merupakan gangguan motorik adalah yang terbanyak, yaitu 32 kasus (48,5 %). Dari 6 macam keluhan utama tersebut tampak gangguan motorik merupakan gejala klinis yang dominan. Dominannya gejala motorik pada penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Misbach pada tahun 1995-1997 yang menyatakan juga bahwa gangguan motorik merupakan gejala atau tanda klinis yang paling sering dijumpai pada pasien stroke.¹⁰

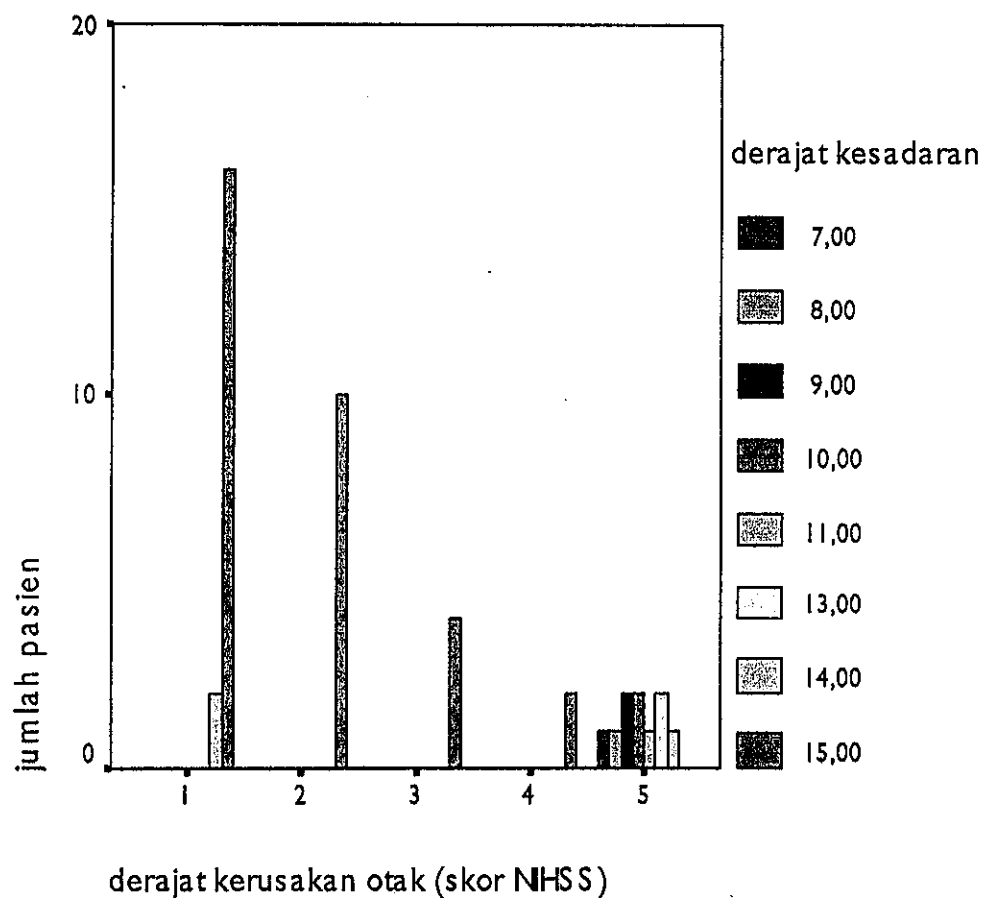


Gambar 4. Distribusi penderita stroke menurut keluhan utama dan jenis stroke

Tingginya keluhan kelemahan anggota gerak ini berhubungan dengan lokasi lesi yang terbanyak yaitu di kapsula interna, yang divaskularisasi oleh arteri lentikulostriata. Salah satu gejala utama dari stroke karena keterlibatan arteri ini adalah gangguan motorik berupa hemiparesis kontralateral.^{52,53}

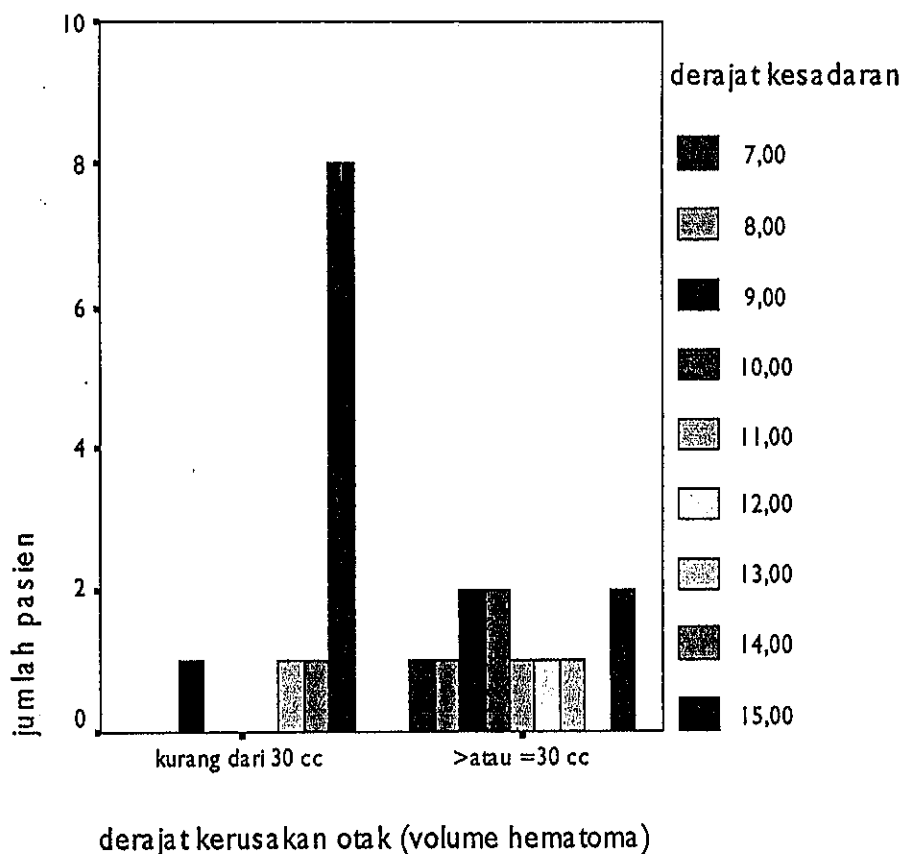
Setelah kelemahan anggota gerak, kesadaran menurun merupakan gejala klinis yang juga banyak dijumpai, baik pada penderita SNH maupun SH. Walaupun jumlah penderita dengan kesadaran menurun lebih banyak pada kelompok SNH, namun demikian rerata derajat kesadaran (berdasarkan nilai Glasgow Coma Scale/ GCS) pada kelompok SH, yaitu 12,5 ternyata lebih rendah daripada kelompok SNH (13,9). Pada kelompok SNH, kesadaran menurun banyak dijumpai pada lesi yang meliputi lebih dari 1 lokasi.

Dari gambar 5 terlihat rerata derajat kesadaran lebih rendah pada kelompok penderita dengan kerusakan jaringan otak yang lebih luas, yaitu kelompok dengan nilai NIHSS yang lebih tinggi (pada SNH).



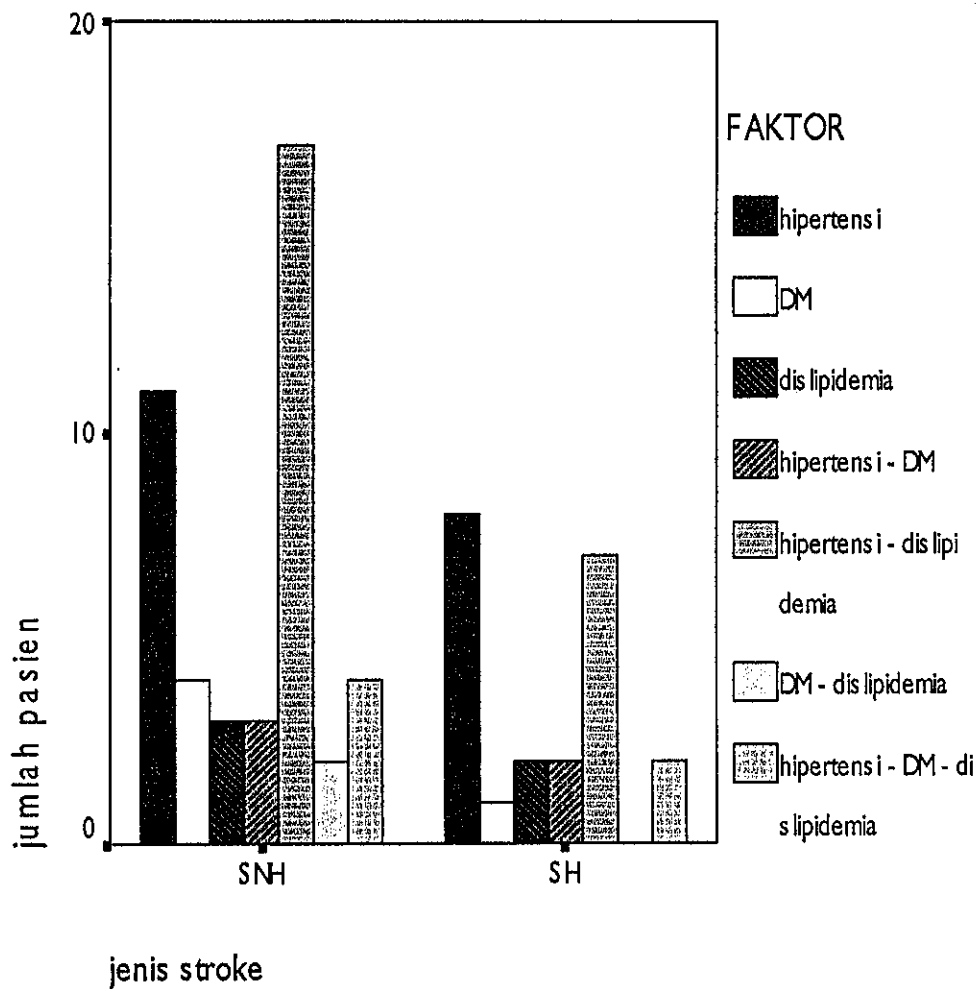
Gambar 5. Distribusi derajat kesadaran (GCS) pada penderita SNH menurut derajat kerusakan otak (skor NIHSS)

Demikian pula pada SH, dimana rerata derajat kesadaran lebih rendah pada kelompok dengan volume hematoma lebih atau sama dengan 30 cc, seperti tampak pada gambar 6.



Gambar 6. Distribusi derajat kesadaran (GCS) pada penderita SH menurut derajat kerusakan otak (volume hematoma)

Hipertensi merupakan faktor resiko yang paling sering dijumpai pada penelitian ini, baik pada SNH maupun SH seperti tampak pada gambar 7. Namun demikian rerata tekanan darah sistolik (165,5 mmHg) dan tekanan darah diastolik (105,0 mmHg) pada kelompok SH lebih tinggi daripada rerata tekanan darah sistolik (162,6 mmHg) dan tekanan darah diastolik (97,3 mmHg) pada kelompok SNH.



Gambar 7. Distribusi penderita stroke menurut faktor resiko dan jenis stroke

Hasil laporan penelitian pola klinis stroke di Indonesia (1995-1997) juga menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor resiko tersering dari stroke.¹⁰ Telah diketahui bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor resiko mayor dari stroke, berhubungan sangat erat dengan kejadian stroke, bahkan dikatakan bahwa pengendalian hipertensi merupakan cara yang paling efektif dalam mengurangi resiko stroke.^{2,14,16}

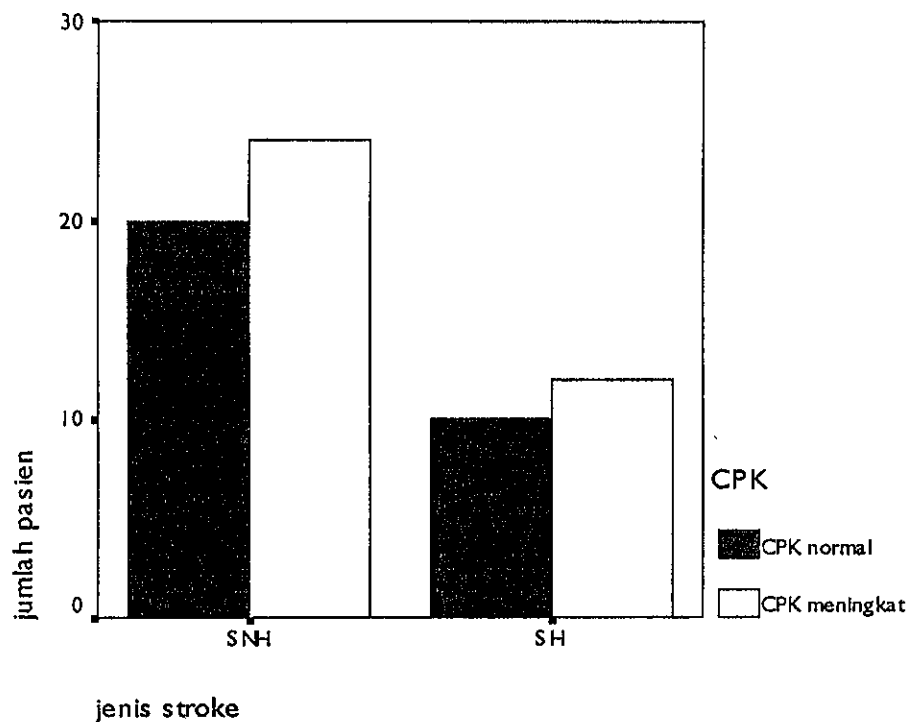
Hipertensi menyebabkan disfungsi endotel dan aterosklerosis, yang selanjutnya dapat menimbulkan manifestasi aterotrombotik berupa stroke non hemoragik. Demikian juga hipertensi dapat menyebabkan lipohialinosis, nekrosis fibrinoid, dan timbulnya aneurisma tipe *Bouchard*, yang selanjutnya dapat mengakibatkan terjadinya stroke hemoragik. Jadi hipertensi merupakan faktor resiko bagi stroke non hemoragik maupun stroke hemoragik.^{10,53,54}

Sementara itu DM dan dislipidemia lebih banyak dijumpai pada penderita SNH. Hal ini disebabkan karena DM dan dislipidemia menyebabkan atherosklerosis pembuluh darah serebral, dan juga menyebabkan abnormalitas hemorheologi (meningkatnya hematokrit, berkurangnya deformabilitas sel-sel eritrosit dan leukosit, meningkatnya viskositas), yang akhirnya dapat menimbulkan gangguan vaskularisasi serebral.⁵¹

Kombinasi faktor resiko hipertensi dan dislipidemia juga banyak dijumpai pada penelitian ini. Adanya dislipidemia pada hipertensi merupakan unsur yang meningkatkan kerusakan pembuluh darah ataupun atherosklerosis, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya SNH maupun SH.^{54,55}

V. 3. Hubungan Antara Kerusakan Otak dengan Peningkatan Nilai CPK

Dari gambar 8 terlihat bahwa jumlah penderita stroke, baik SNH maupun SH yang mengalami peningkatan nilai CPK lebih banyak daripada penderita stroke yang tidak mengalami peningkatan CPK (CPK normal).



Gambar 8. Distribusi penderita stroke menurut nilai CPK dan jenis stroke

Dengan uji statistik *Spearman*, didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara skor NIHSS dengan peningkatan nilai CPK (koefisien korelasi 0,33 ; $P = 0,027$). Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan otak yang terjadi pada SNH akut berhubungan dengan peningkatan nilai CPK, semakin besar kerusakan otak, maka akan semakin tinggi peningkatan nilai CPK.

Penghitungan statistik dengan uji *Spearman* juga memperlihatkan hubungan yang bermakna antara volume hematoma dengan peningkatan nilai CPK (koefisien korelasi 0,730 ; $P = 0,000$). Dengan demikian kerusakan otak yang terjadi pada saat SH akut berhubungan dengan peningkatan nilai CPK, semakin besar kerusakan otak, maka akan semakin tinggi peningkatan nilai CPK.

Peningkatan nilai CPK pada stroke akut tersebut dapat disebabkan karena beberapa proses berikut ini. Pada stroke akut terjadi kerusakan sel-sel otak yang menyebabkan kebocoran enzim CPK keluar sel. Selain itu dapat pula terjadi kematian sel-sel tersebut, diikuti sitolisis, yang juga mengakibatkan keluarnya enzim CPK. Sementara itu gangguan vaskuler yang terjadi pada stroke, di sisi lain menyebabkan respon peningkatan sintesis enzim CPK tersebut. Proses lain yang menimbulkan peningkatan nilai CPK adalah kerusakan sawar darah otak. Kondisi ini mengakibatkan masuknya aliran enzim CPK otak ke dalam sirkulasi darah.⁵⁶

Penelitian oleh Pfeifer dkk (1983) juga memperlihatkan adanya peningkatan nilai CKBB (CPK otak) pada cairan serebrospinal dari pasien-pasien dengan neoplasma dan meningoensefalitis. Pada neoplasma, pertumbuhan tumor akan menekan jaringan otak, mengganggu aliran darah dan cairan serebrospinal, yang selanjutnya merusak sel-sel otak tersebut. Tumor juga merusak sawar darah otak. Rusaknya jaringan otak dan sawar darah otak ini menyebabkan peninggian nilai CPK. Sedangkan pada meningoensefalitis, *microbial agent* atau toksin secara langsung merusak parenkim otak, dan menimbulkan kematian sel-sel otak. Terjadi pula gangguan aliran darah ke daerah otak tertentu (karena proses vaskulitis), sehingga terjadi iskemia atau bahkan infark otak. Kerusakan sawar darah otak juga sering timbul pada meningoensefalitis, yang bersama-sama kerusakan jaringan otak menyebabkan peningkatan nilai CPK.^{57,58,59}

Sementara itu Hans dkk (1983) juga melaporkan adanya korelasi antara tingginya CKBB cairan serebrospinal dengan buruknya *outcome*. Trauma kepala dapat menyebabkan timbulnya cedera akson difus, dan kerusakan sawar darah otak.

Padahal dalam akson juga terdapat banyak enzim CPK, karena itu terjadi pelepasan CPK dari akson yang rusak, serta keluarnya aliran CPK ke sirkulasi darah melalui sawar darah otak yang tersebut.^{24,29}

Dari berbagai penyebab kerusakan otak tersebut, baik neoplasma, meningoensefalitis, trauma, maupun stroke dapat menimbulkan peningkatan nilai CPK karena dua faktor. Yang pertama adalah kerusakan atau kematian neuron dan sel-sel penyokong saraf, sehingga terjadi pelepasan enzim CPK dari sel-sel tersebut. Faktor yang kedua adalah rusaknya sawar darah otak yang meningkatkan aliran enzim CPK ke dalam sirkulasi darah.

Pada penelitian ini didapatkan rerata nilai CPK pada kelompok SH (285,9) lebih tinggi dibandingkan rerata nilai CPK pada kelompok SNH (225,2). Selain itu tampak pula bahwa peningkatan nilai CPK mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan kerusakan otak pada penderita SH dibandingkan kerusakan otak pada pasien SNH. Berarti peningkatan nilai CPK terjadi lebih nyata pada SH daripada SNH. Kemungkinan ini disebabkan karena pada SH terjadi kerusakan sawar darah otak yang lebih besar daripada SNH, sehingga menyebabkan kebocoran enzim CPK ke aliran darah yang lebih banyak.

VI. KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1. Kesimpulan

1. Terjadi peningkatan CPK pada stroke akut.
2. Terdapat hubungan antara kerusakan otak pada stroke akut dengan peningkatan nilai CPK.
3. Kerusakan otak pada stroke hemoragik mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan peningkatan nilai CPK dibandingkan kerusakan otak pada stroke non hemoragik.

VI. 2. Saran

Perlunya dilakukan pemeriksaan CPK pada stroke akut untuk membantu menilai derajat kerusakan otak.

VII. DAFTAR PUSTAKA

1. Ginsberg MD, Bogousslavsky J, Aminoff MJ. Cerebrovascular Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Journal American Medical Association 1998: 280-4.
2. Morris DL, Schroeder EB. Stroke Epidemiology. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. <http://ferne.er.uic.edu/pdf/strokeepi0501.pdf>.
3. Misbach J. Management of Secondary Stroke Prevention. Simposium Update on The Management of Secondary Stroke Prevention & Neuropathic Pain. Jakarta. Tidak dipublikasikan, 2002.
4. Angelo S. CPK. www.penhealth.com/ency/article/003503.htm.
5. Cantwell JS. Mechanism of The Phosphotransferase, Creatine Kinase. www.mako.cgl.uscf.edu/babbittlab/john.html.
6. Bell RD, Khan M. Cerebrospinal Fluid Creatine Kinase BB Activity. Archives Neurology 1999; 56:11-2.
7. Chusid JG. Neuroanatomi Korelatif dan Neurologi Fungsional (Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology). Diterjemahkan oleh Hartono A. Yogyakarta. Gajah Mada University Press, 1987.
8. Hademenos GJ, Massoud TF. Biophysical Mechanism of Stroke. <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content.nw/full/28/10/2067/F8/2002>.
9. Jenie M, Yudiarto FL. Patofisiologi Stroke. Dalam: Stroke, Pengelolaan Mutakhir. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992.

10. Misbach J. Stroke: Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen. Jakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1999.
11. Cerebral Ischemia. [www.akronchildren.org/neuropathology/CHAPTER TWO.Html](http://www.akronchildren.org/neuropathology/CHAPTER%20TWO.html).
12. Hadinoto S. Pengelolaan Stroke. Dalam: Seminar Nasional Kesehatan. Semarang. Tidak dipublikasikan, 1999.
13. Kelompok Studi Serebrovaskuler & Neurogeriatri. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia. Edisi pertama. Jakarta. Tidak dipublikasikan, 1999.
14. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6thed. New York: Mc Graw Hill Companies, 1997.
15. Noerjanto M. Diagnosis Stroke. Dalam: Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. Semarang, 2000.
16. Skidmore CT, Katzan IL. Stroke, The Cleveland Clinic. www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/neurology/stroke/stroke1.pdf.
17. Shah S. Stroke Pathophysiology. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. www.ferne.er.uic.edu/pdf/pathophys0501.pdf.
18. Arnold JL. Stroke Ischemic. www.emedicine.com/EMERG/topic558.htm.
19. Fieschi C, Falcon A, Sacchetti, Toni D. Pathogenesis, Diagnosis and Epidemiology of Stroke. In: CNS Drugs. Adis International Limited, 1998.
20. Poerwadi T, Islam MS. Perdarahan Intracerebral dan Krisis Hipertensi. Dalam: PIT Perdossi. Padang, 2001.

21. Carhuapoma JR, Barker PB, Hanley DF, Wang P, Beauchamp NJ. Human Brain Hemorrhage: Quantification of Perihematoma Edema by Use of Diffusion-Weighted MR Imaging. *AmJ Neuroradiol* 2002 September; 23: 1322-26.
22. Jithoo R. Spontaneous Intraparenchymal Brain Haemorrhage. <http://neurosurgery.nu.ac.za/seminarweekrondir2.htm>.
23. Burtiz CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 302-8.
24. Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT. Neurotrauma. New York: McGraw Hill Health Professions Division, 1997: 580-88.
25. Gjedde A. The Relation Between Brain Function and cerebral Blood Flow and Metabolism. In: Betjer H. Cerebrovascular Disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 23-40.
26. The Creatine kinase (CK) System for Cellular Energetics. www.cell.biol.ethz.ch/struture/wallimann/research.html. 19k. 18Feb.2003.
27. Daouk RK, Ferrante RJ, Matthews RT, et al. Mitochondrial Creatine Kinase Substrates Modulate Mitochondrial Permeability Transition and Neuronal Cell Death. <http://www.wadsworth.org/albcon98/abstract/kaddurah.htm>.
28. Moran DT. CPK Isoenzymes. http://atoz.iqhealth.com/HealthAnswer/encyclopedia/HTML_files/1155.html.
29. Hans P, Born JD, Chapelle JP, Milbouw G. Creatine Kinase Isoenzymes in Severe Head Injury. *J Neurosurg* 1983 May 58(5): 689-92.

30. Curvey C. Cell Injury and Disease.
<http://link.springer.ny.com/link/service/journals/00701/bibs/1143s269.htm>.
31. Rayner DC. Cell Injury, Repair and Adaptation.
www.pharmacy.vialberta.ca/pharm380/cellinjuryrepairandadaptation.sept12pdf.
32. Cabana EM. Models of Cell Death. <http://www.mozcom.com/~emcdvm/path02.html>. 15k.
33. Suroto. Berbagai Aspek Biomolekuler dari Stroke Iskemik. Dalam: Management of Acute Stroke. Semarang. Badan Penerbit UNDIP, 2002.
34. Internet Stroke Center. Pathogenesis & Pathophysiology Cellular Injury During Ischemia from Acute Ischemic Stroke: New Concept oc Care.
www.strokecenter.org.
35. Fleuvy C, Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Cell Death Signalling.
www.genetique.uvsq.fr/apoptose/biblio9297.html.
36. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual. Geneva: WHO, 1991.
37. Adam H, Davis P, Torner J et al. NIH Stroke Scale Definitions.
<http://www.vh.org/Providers/ClinGuide/Stroke/Scaledef.html>.
38. Mann J. (EMED- L) tPA for Acute Ischemic Stroke.
http://www.ucsf.edu/its/litstserv/emed_1/1329.html.

39. Kothari RU, Brott T, Broderick JP. The ABC of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *STROKE* 1996; 27: 1304-5.
40. Hemphill JC, David C, Bonovich, et al. The ICH Score A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. <http://www.strokeaha.org>.
41. Sutikno, Suhardjono, Darmojo B. Nyeri pada Infark Miokard Akut. Dalam: Hadinoto S, Setiawan, Soetedjo. Nyeri. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1991.
42. Widiastuti MI. Miopati. Kumpulan Materi Perkuliahan Neurologi. Semarang. Tidak dipublikasikan, 2001.
43. Internet Stroke Center. Glasgow Coma Scale. www.strokecenter.org.
44. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003 May 289(19): 2560-70.
45. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Petunjuk Praktis Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2. Jakarta. PB PERKENI, 2003.
46. Suyono S. Pengobatan Dislipidemia pada Diabetik. Kumpulan Naskah Lengkap Kuliah Umum dan Simposium. Semarang. Badan Penerbit Undip, 1993.
47. Widjaja D. Perkembangan Mutakhir Patofisiologi Stroke dan Penanganan Stroke Iskemik. Dalam: Temu Regional Neurologi Jawa Tengah dan DIY XVI. Semarang, 1999.

48. Wirawan RB. Patofisiologi Stroke. Dalam: Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. Semarang, 2000.
49. Devinsky O, Feldmann E, Weinreb HJ, Wilterdrink JL. The Resident's Neurology Book. Philadelphia: FA Davis Company, 1997: 156-71.
50. Robertson L. Fundamentals of Stroke. [www.nursingceu.com/NCEU/courses/stroke/-91 k](http://www.nursingceu.com/NCEU/courses/stroke/-91k).
51. Hadinoto S. Profil Penyakit Serebrovaskuler Pasien yang Dirawat. Dalam: Hadinoto S, Setiawan, Soetedjo. Stroke Pengelolaan Mutakhir. Semarang. Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992.
52. Stroke Curriculum for Medical Students. The Blood Supply of The Brain Relating Vascular and Functional Anatomy. www.strokeassociation.org/downloadable/stroke/5169_ssm03_re.pdf.
53. Eusi. Epidemiology of Stroke. http://www.eusi.stroke.com/strokeprevention/sp_epidemiology.shtml.
54. Jannis J. Hypertension and Hypercholesterolemia as The Risk Factor of Stroke. Dalam: Kumpulan Makalah dan Abstrak Pertemuan Nasional Neurogeriatri Pertama. Jakarta. Perdossi, 2002.
55. Markum MS. Hipertensi, Dislipidemia, dan Atherosklerosis. Dalam: The 2nd Jakarta Nephrology and Hypertension Course JNHC 2002. Jakarta. JNHC, 2002.
56. Parakh N, Gupta HL, Jain A. Evaluation of Enzymes in Serum and Cerebrospinal Fluid in Cases of Stroke. Neurology India 2002 December: 518-19.

57. Pfeiffer FE, Homburger HA, Yanahigara T. Creatine Kinase BB Isoenzyme in CSF in Neurologic Diseases. Arch Neurol 1983 March; 40: 169-72.
58. Young GB. Impaired Consciousness Associated with Neoplasia. In: Young GB, Ropper AH, Bolton CF. Coma and Impaired Consciousness 1sted. New York: Mc Graw Hill Companies, 1998: 183-207.
59. Bolton CF. Infections of the Central Nervous System. In: Young GB, Ropper AH, Bolton CF. Coma and Impaired Consciousness 1st ed. New York: Mc Graw Hill Companies, 1998: 227-69.