

BAB I

PENGANTAR

A. LATAR BELAKANG

Penyakit Neurologi yang sangat serius pada dewasa ini adalah stroke. Stroke banyak dijumpai pada golongan usia menengah keatas, dimana seseorang berada pada puncak karier. Insidensi dapat dijumpai di negara maju atau di negara berkembang dan mempunyai angka kematian yang tinggi. Prevalensi terjadinya stroke meningkat dengan bertambahnya umur, selain itu stroke juga merupakan penyebab kecacatan fisik utama usia 50 tahun.¹ Di Cina dan Jepang stroke merupakan penyebab kematian utama dibanding penyakit lainnya, sedangkan di belahan Amerika Utara dan belahan Negara Eropa merupakan penyebab kematian ketiga dan insidensinya tidak menampakkan adanya penurunan dari tahun ke tahun.²

Di Indonesia pada masa sekarang ini laju tranmisi diberbagai bidang, misalnya sosial, ekonomi, demokrasi, epidemiologi penyakit dan pola hidup, akibatnya morbiditas dan mortalitas meningkat diikuti meningkatnya cacat fisik dan mental akibat stroke. Angka kematian akibat stroke semakin tinggi dan termasuk 10 besar penyakit rawat inap di RSUP dr. Sutomo. Surabaya.³

Insidensi Stroke meningkat dengan bertambahnya usia, sehingga diperkirakan bahwa dengan usia harapan hidup bertambah jumlah kasus stroke akan bertambah

besar. Hal ini dapat dimengerti bila diingat, bahwa faktor-faktor resiko lebih sering ditemukan pada usia lanjut. Selain sering menyebabkan kematian, Stroke adalah penyebab utama invaliditas sehingga ditinjau dari segi psikologik dan sosioekonomi penyakit tersebut merupakan masalah besar.⁴

Sebagai masalah kesehatan masyarakat, stroke merupakan penyebab kecacatan manusia yang akan menjadi beban bagi penderita, keluarga dan masyarakat. Usaha untuk mengurangi keadaan ini, perlu dilakukan yaitu dengan usaha-usaha antara lain promosi dan pengetahuan patofisiologi stroke iskhernik akut. Hal ini perlu karena dengan mengetahui patofisiologi stroke iskhernik akut maka dapat merencanakan pengobatan berdasarkan patofisiologi, bahkan sekarang sedang dikembangkan obat-obat berdasarkan patofisiologi stroke iskhernik akut.⁵

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Definisi

Menurut kriteria *World Health Organization (WHO)*⁶ tahun 1986. Stroke didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran darah otak. Termasuk disini perdarahan subarachnoid, perdarahan intraserebral dan infark serebral. Tidak termasuk disini adalah gangguan peredaran darah otak sepintas, tumor otak atau stroke sekunder oleh karena trauma.

Stroke digunakan untuk menamakan sindrom hemiparesis atau hemiparalisis akibat lesi vaskuler yang bisa bangkit dalam beberapa detik maupun hari, tergantung pada jenis penyakit yang menjadi kausanya. Daerah otak yang tidak berfungsi lagi bisa disebabkan karena secara tiba-tiba tidak manerima jatah darah lagi karena arteri yang memperdarahi daerah tersebut putus atau tersumbat. Penyumbatan itu bisa terjadi secara mendadak, secara berangsur-angsur ataupun tiba-tiba namun berlangsung hanya sebentar.⁷

Iskhemi adalah defisiensi darah pada suatu bagian, akibat konstiksi fungsional atau obstruksi aktual pembuluh darah.⁸ Stroke Iskhemik akut adalah gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis baik

kematian, yang disebabkan oleh konstriksi fungsional atau obstruksi aktual pembuluh darah.⁹

2. Klasifikasi

Secara umum berdasarkan penyebabnya stroke dibagi menjadi dua kelompok

1. Stroke hemorhagik meliputi 30-40% dari kasus stroke
2. Stroke nonhemorhagik meliputi 60-70% dari kasus stroke¹⁰

Lamsudin¹¹ membagi stroke secara klinis menjadi tiga kelompok

1. Stroke Ischemik/embolik
2. Stroke Infark /Trombolik
3. Stroke Perdarahan

3. Epidemiologi

Di Indonesia insidensi stroke menunjukkan peningkatan. Walaupun belum ada penelitian epidemiologi yang sempurna, Survei Kesehatan Rumah Tangga melaporkan bahwa proporsi stroke di rumah sakit-rumah sakit di 27 propinsi di Indonesia antara tahun 1984 sampai dengan tahun 1986 meningkat, yaitu 0,72 per 100 penderita pada tahun 1984, naik menjadi 0,89 per 100 penderita pada tahun 1985 dan 0,96 per 100 penderita pada tahun 1986.¹² Seperti di RS dr. Karyadi, Semarang, Stroke merupakan 50% dari penyakit neurologi yang dirawat. Sementara di RSUP Sardito Yogyakarta, kasus stroke mencapai 40% di bagian neurologi.¹³

Martono dan Lamsudin¹⁴ melaporkan 1053 penderita stroke dari total 58.685 penderita yang dirawat (1,79 per 100 penderita) di 5 rumah sakit Yogyakarta, antara 1 Januari 1991 sampai 31 Desember 1991 adalah sebagai berikut: (1) Angka insidensi stroke adalah 84,66 per 100.000 penduduk. (1053 penderita stroke dari 1.243.400 total penduduk usia diatas 30 tahun). (2) Angka insidensi stroke wanita adalah 62,10 per 100.000 penduduk. (410 penderita stroke dari 660.200 total penduduk wanita usia di atas 30 tahun), lelaki adalah 110,25 per 100.000 penduduk (643 penderita dari 583.200 lelaki usia diatas 30 tahun), (3) Angka insidensi kelompok umur 30-50 tahun adalah 27,36 per 100.000 penduduk, kelompok umur 70 tahun adalah 182,09 per 100.000 penduduk, (4) Proporsi stroke menurut jenis patologis adalah 74% stroke infark, 24% stroke perdarahan intra serebral dan 2% stroke perdarahan subarachnoid.

Permanawati dan Lamsudin¹⁵ melaporkan penelitiannya tentang mortalitas stroke di RSUP dr. Sardjito adalah sebagai berikut, Bahwa dari 665 penderita stroke yang dirawat selama tahun 1986-1989, 77% adalah menderita hipertensi, meninggal 28% (187 penderita). Penyebab utama kematian selama minggu pertama perawatan adalah herniasi tentorial (70%) diikuti dengan kelainan jantung (6%), sepsis (7%), pneumonia (20%), dan tidak ketahui sebabnya (15%). Pada tahun 1989 stroke sebagai penyebab kematian nomor 5 di RSUP dr. Sardjito.

Basuki dan Lamsudin¹⁶ melaporkan penelitian mortalitas stroke di 5 rumah sakit Yogyakarta adalah menanggapi pertanyaan apakah stroke merupakan penyebab kematian nomor 1000

penderita stroke yang dirawat sejak 1 Januari 1991 sampai dengan 31 Desember 1991, meninggal dunia sebanyak 28,3% . Hasil ini tidak banyak berbeda dari laporan mortalitas di negara-negara maju, yaitu antara 25%- 30%.¹⁷

4. Anatomi dan Fisiologi Peredaran Darah Otak

Kebutuhan suplai darah ke otak berasal dari 4 pembuluh darah besar, antara lain arteri karotis interna dan arteri vertebralis kanan dan kiri yang bersatu menjadi arteri basilaris.¹⁸

Pada kondisi normal aliran darah ke otak ialah 50-60 ml per 100 gram jaringan permenit. Jadi jumlah darah untuk seluruh otak yang beratnya antara 1200-1400 gram adalah 700-800 ml permenit. Volume ini merupakan 17% dari output jantung. Dalam keadaan normal, 2/3 kebutuhan ini disuplai oleh arteri karotis interna.¹⁹

Untuk memenuhi semua suplai darah tersebut terdapat beberapa faktor yang menentukan yaitu jantung, pembuluh darah besar, arteriola yang meregulasi serta mendistribusikan darah serta mengatur tekanan perfusi jaringan kapiler dan vena. Secara umum fisiologi peredaran darah otak tergantung oleh tiga faktor, yaitu²⁰

a. Faktor Intrinsik, meliputi

Auto regulasi arteri serebral, Pembuluh darah otak mempunyai kemampuan menyesuaikan diameter pada kondisi tekanan perfusi tertentu. Pada tekanan intrakranial yang relatif tinggi, diameter pembuluh darah otak akan mengecil

Penurunan tekanan darah sistemik sampai 50 mmHg masih dapat berlalu tanpa menimbulkan gangguan sirkulasi serebral. Tetapi jika tekanan darah sistemik turun sampai dibawah 50 mmHg, autoregulasi serebral itu tidak mampu lagi memelihara Cerebral Blood Flow (CBF) yang dapat memenuhi kebutuhan metabolisme cerebral.²² Batas atas yang masih dapat ditanggulangi autoregulasinya adalah 200 mmHg sistolik dan 110-120 mmHg untuk diastolik.²² Jika tekanan darah sistemik lebih tinggi dari batas tersebut maka autoregulasi yang mengadakan vasokonstriksi dapat berlalu secara ekstrim, sehingga timbul vasospasmus.²³ Dengan kata lain autoregulasi bekerja aktif pada tekanan darah antara 50-200 mmHg, apabila tekanan darah tersebut terlampaui, fungsi autoregulasi akan hilang. Aliran darah otak akan dipengaruhi langsung oleh tekanan darah sistemik.

Faktor Biokimiawi, yang paling jelas mempengaruhi aliran darah otak adalah CO₂, O₂ dan PH darah. Kenaikan CO₂ dalam darah akan menyebabkan dilatasi pembuluh darah, resistensi pembuluh darah akan turun sehingga terjadi kenaikan cerebral blood flow. Sebaliknya CO₂ dalam darah turun, cerebral blood flow akan turun dan resistensi dinding pembuluh darah naik. Penurunan O₂ arterial hingga tingkat hipoksia akan menyebabkan vasodilatasi sehingga cerebral blood flow akan turun.²⁰

Keadaan keseimbangan asam basa dalam darah juga mempengaruhi cerebral blood flow, dalam keadaan asam akan terjadi kenaikan cerebral blood flow, hal ini tidak berhubungan dengan naiknya kadar CO₂ dalam darah. Secara umum kadar CO₂

dalam darah lebih berpengaruh dalam mengatur cerebral blood flow daripada PH

darah, pendapat lain mengatakan bahwa keadaan PH intraselular dari otot polos arteriola merupakan faktor penting untuk mengontrol tonus vasomotor.²¹ Dalam usaha terapeutik semua tindakan perawatan ditujukan pada penyelamatan neuron-neuron di daerah yang udem. Di Daerah yang udem, autoregulasi serebral terganggu. Selain itu edema juga memperbesar resistensi intrakranial.²⁴

Kontraksi pembuluh autonom, Tonus pembuluh darah dipengaruhi oleh sistem autonom, sistem parasimpatis dan beta adrenergis untuk vasodilasi, sedangkan alpha simpatis adrenergis untuk vasokonstriksi.¹⁹

b. Faktor Ektrinsik

Darah yang mengalir kedalam suatu organ tergantung pada tekanan darah yang menyiram organ tersebut dan tekanan yang dimiliki organ tersebut. Tekanan darah yang menyiram organ dikenal sebagai tekanan perfusi sedangkan tahanan organ yang bersangkutan dinamakan resistensi jaringan.

Jumlah darah yang mengalir ke otak (CBF), maka tekanan perfusinya sama dengan selisih antara tekanan darah arterial sistemik dan tekanan vena serebral. Dalam keadaan normal tekanan cerebral adalah 5 mmHg. Apabila tekanan intrakranial besar maka CBF akan menurun. Sebaliknya CBF akan menjadi lebih besar jika resistensi intrakranium menurun. Faktor-faktor ekstrinsik yang berpengaruh terhadap sirkulasi serebral adalah : Tekanan darah sistemik, kemampuan jantung untuk memompa darah ke sirkulasi sistemik, kualitas yang menentukan viskositasnya.²⁵

c. Faktor Organik

Faktor organik yang mempengaruhi aliran darah otak adalah viscositas darah, dinding pembuluh darah otak, keadaan diluar pembuluh darah dan pengaturan aliran darah otak regional.²⁶

5. Patofisiologi Stroke Ischemik Akut

Iskhemi otak adalah berkurangnya aliran darah ke otak, sehingga terjadi kekurangan persediaan oksigen dan glukosa serta zat-zat lain yang penting untuk kehidupan sel-sel otak dan berkurangnya pembuangan CO₂ dan asam laktat.^{4,25}

Pada umumnya stroke iskhemi disebabkan oleh penyumbatan arteri otak akibat aterosklerosis pembuluh-pembuluh darah intra atau ekstrakranium. Embolus berasal dari sarang ateromatus di arteri karotis interna atau arteri vertebralis dan dari jantung. Beratnya iskhemi tergantung pada beratnya penyempitan atau penyumbatan arteri dan ada tidaknya aliran darah kolateral distal dari obstruksi.¹⁹⁻²⁰

Efektifitas aliran darah kolateral tergantung pada jumlah dan besarnya pembuluh-pembuluh darah, dan juga dipengaruhi oleh tekanan darah serta kadar CO₂ dalam darah arteri. Pada stroke iskhemi terdapat infark di tengah daerah yang terkena iskhemi dikelilingi oleh daerah dimana neuron-neuron tidak dapat berfungsi karena kekurangan aliran darah, namun dalam jangka beberapa jam setelah terjadi serangan stroke masih dapat diselamatkan. Oleh karena itu dalam penanggulangan penderita stroke sangat penting melibatkan integrasi terapanik sesuai keadaan.

perbaikan aliran darah dan tindakan-tindakan neuroproteksi agar neuron-neuron di daerah penumbra dapat diselamatkan dan daerah infark tidak meluas.²⁷

Iskhemi suatu daerah otak mempunyai berbagai akibat bagi jaringan otak. Kurangnya persediaan oksigen dan glukosa akan menyebabkan berkurangnya pembuatan adenosin trifosfat dan kreatin fosfat, yakni sumber-sumber energi penting bagi lancarnya fungsi membran sel. Bila fungsi membran sel terganggu, K^+ keluar dari dan Na^+ masuk ke dalam sel, sehingga timbul udem sel saraf otak yang disebut *edema sitotoksik*. Selain itu terjadi pelepasan secara berlebihan neurotransmitter eksitatorik (asam amino eksitatorik), yakni Glutamat. Sebagai reaksi reseptor-reseptor glutamat membuka saluran-saluran yang dapat dilalui oleh Ca^{2+} dan Na^+ , sehingga terjadi peningkatan-peningkatan kadar Ca^{2+} dan Na^+ dalam sel dengan akibat kerusakan dan kematian sel Neuron. Kadar berlebihan Ca^{2+} pada gilirannya akan mencetuskan pelepasan glutamat, sehingga makin banyak neuron akan terkena proses toksik yang dahsyat ini.²⁸

Proses pelepasan glutamat berlebihan dalam kepustakaan dikenal sebagai *Glutamat Cascade*. Neuron-neuron mengalami nekrose, iskhemi bertambah, makin banyak neuron akan musnah dan terjadilah infark otak. Sebagai akibat kekurangan oksigen pada daerah iskhemi metabolisme oksidatif akan terhenti dan terjadi glikolisis anaerobik yang menghasilkan asam laktat. Keadaan tersebut serta pembuangan CO_2 yang terhambat menyebabkan asidosis jaringan dan vasodilatasi.

Pembuluh-pembuluh darah melebar secara maksimal, arterioli terkonstriksi

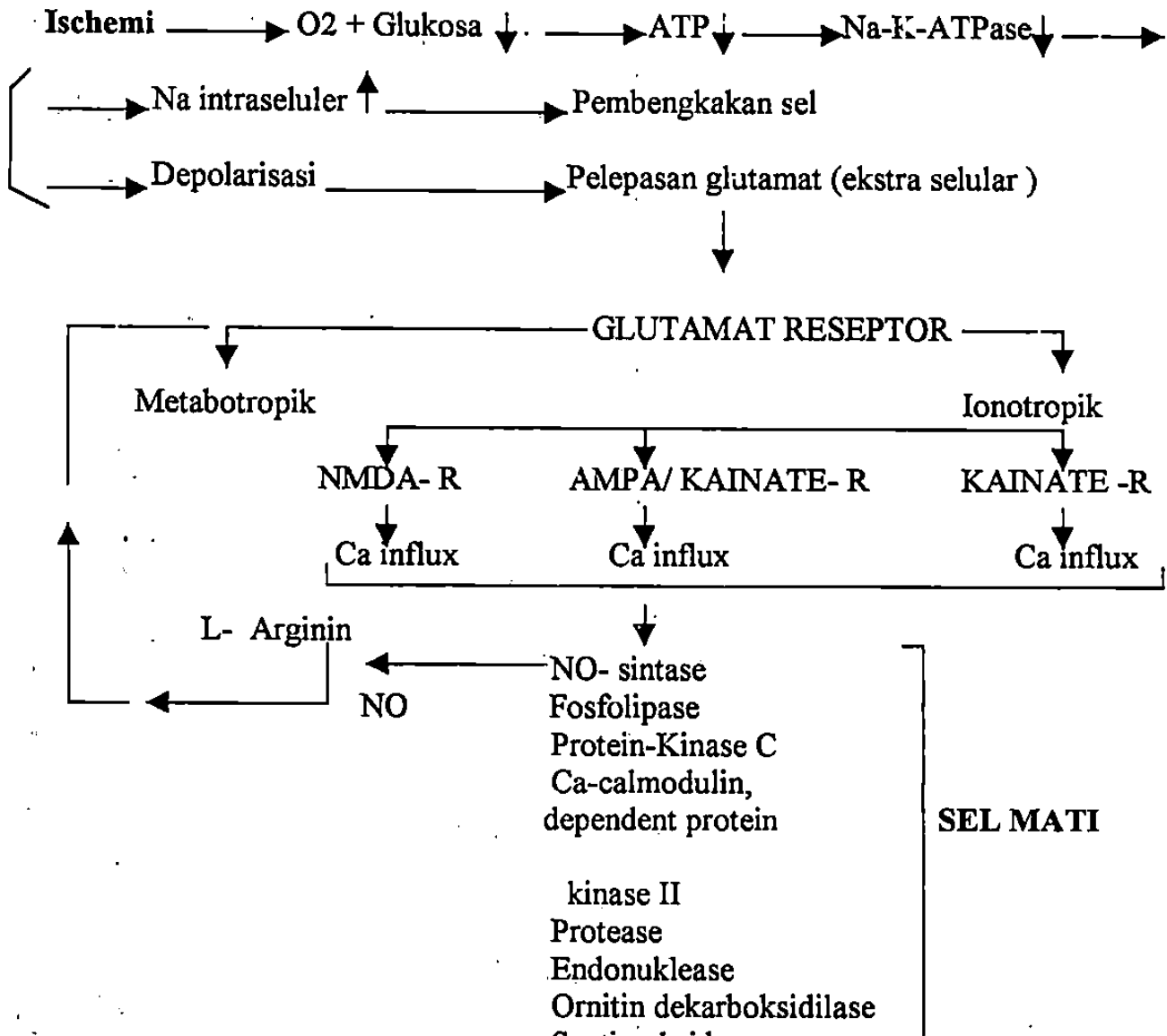
sehingga aliran darah otak akhirnya hanya mengikuti secara pasif perubahan-perubahan pada tekanan darah sistemik.^{4,25}

Ca^{2+} juga menggiatkan enzim-enzim yang merusak DNA, protein dan fosfolipid. Penghancuran fosfolipid berakibat terbentuknya asam arakhidonat. Kemudian apabila asam arakhidonat mengalami metabolisme maka akan timbul radikal-radikal bebas oksigen seperti superoksida yang dapat merusak membran sel.²⁹

Iskhemi otak juga akan mempengaruhi sawar darah otak. Dalam tahap dini iskhemi sawar darah otak masih utuh. Namun dalam tahap-tahap berikutnya jika iskhemi bertambah berat akan terjadi gangguan pada darah otak, permeabilitas kapiler meningkat dan plasma akan masuk ke jaringan otak dengan akibat edema, yakni yang disebut sebagai *edema vasogenik*.⁴

Rentetan peristiwa tersebut diatas, yakni dari permulaan berkurangnya aliran darah ke suatu daerah otak sampai terjadinya infark, berlangsung dalam waktu sangat singkat. Efek-efek metabolik sekunder akibat iskhemi dan reperfusi akan dapat memperburuk keadaan dan menimbulkan kerusakan ireversibel pada neuron-neuron. Intervensi terapeutik terutama untuk mengamankan daerah penumbra harus dilakukan dalam waktu kurang dari 3-6 jam setelah terjadi stroke.³⁰

Bagan 1. Proses kematian sel pada ischemi otak.³¹



6. Predisposisi Pembentukan Trombus.^{32,33,34}

Pengaruh-pengaruh yang merupakan predisposisi pembentukan trombus adalah (1) Jejas endotel (2) Stasis atau turbulensi (3) Hiperkoagulasi.

Jejas endotel. Merupakan suatu pengaruh yang menonjol pada trombogenesis, dan merupakan satu pengaruh yang dapat mengakibatkan pembentukan trombus. Hal ini diperkuat oleh sering timbulnya trombus dalam lapisan yang mengalami tukak pada aterosklerosis arteri yang parah, terutama pada aorta, pada tempat-tempat dimana terjadi jejas traumatik atau jejas peradangan di pembuluh darah; dan dalam ruang ruang jantung apabila terjadi jejas pada endokardium, yang terjadi pada infark miokardium, atau pada setiap bentuk miokarditis. Jejas mungkin bersifat ringan (merupakan tekanan hemodinamik hipertensi, racun bakteri, atau endotoksin), dan pengaruh yang merugikan seperti hemosistinuria, hiperkolesterolemia, dan penyerapan dari asap rokok sigaret yang merupakan penyebab kuat jejas endotel.³⁵

Stasis dan turbulensi. Merupakan perangkat yang berpengaruh besar terhadap trombogenik.³⁶ Pada aliran darah laminer yang normal semua elemen yang terbentuk dipisahkan dari permukaan endotel oleh darah plasmatik yang jernih.³⁷ Stasis dan turbulensi (1) merusak aliran laminer dan membiarkan trombosit bersinggungan dengan endotel; (2) mencegah pertautan faktor yang mempercepat pembekuan di bawah konsentrasi yang membahayakan; (3) perlambatan aliran faktor-faktor penghambat pembekuan; (4) mempermudah pembentukan agregasi trombosit dan

mulai fibrin, baik pada aliran lambat atau di daerah kantung stasis; (5) mempermudah hipoksia sel endotel dan jejas, mempermudah trombosit dan fibrin tertimbun dan mengurangi pelepasan tPA dan (6) turbulensi merupakan mekanisme tambahan untuk terjadinya jejas endotel. Stasis berperan penting pada aliran vena karena kecepatan aliran darah didalam vena yang lambat. Stasis dan turbulensi tidak meragukan lagi berperan pada pembentukan trombus di dalam dilatasi aneurisma, yang sudah merupakan tempat yang mudah untuk pembentukan trombosis karena adanya penyakit vaskular atau jejas endotel, misalnya aterosklerosis yang mengakibatkan aneurisma.

Hiperkoagulasi, dapat didefinisikan sebagai perubahan darah atau khususnya mekanisme pembekuan darah yang dalam beberapa hal merupakan predisposisi pembentukan trombus. Hal ini diperlihatkan dengan mudah pada uji tabung di laboratorium percobaan binatang, akan tetapi terbukti merupakan fenomena yang sukar dimengerti untuk diterapkan pada manusia. Hal ini tidak diragukan lagi pada diatesis trombotik pada banyak keadaan klinik pada sindrom nefrotik setelah trauma atau luka bakar yang parah, neoplasma ganas yang telah metastasis, stadium akhir kehamilan, adanya kegagalan jantung, dan khususnya pada penggunaan jangka panjang kontrasepsi oral.³⁸ Pada beberapa keadaan, contohnya kegagalan jantung atau setelah trauma, pengaruh lain seperti stasis atau kerusakan vaskular mungkin merupakan mekanisme yang terpenting. Akan tetapi sering trombosis pada penderita neoplasma ganas yang telah metastasis dan pada stadium akhir kehamilan.

neoplasma ganas yang telah metastasis dan pada stadium akhir kehamilan. Dan peningkatan frekuensi trombus vena dan arteri pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral, menunjukkan hiperkoagulabilitas karena mekanisme predisposisi. Akan tetapi sering, pada kebanyakan keadaan tersebut sukar ditetapkan dasar yang tepat hiperkoagulabilitas. Penggunaan kontrasepsi oral meningkatkan konsentrasi fibrinogen plasma, protombin, faktor VII, VIII dan , X akan menurunkan aktivitas fibrinolitik; hubungan penyebab dan akibat antara ketidaknormalan pada uji-uji laboratorium dan meningkatkan trombosis belum dapat dilakukan.³⁸ Pada penderita neoplasma ganas yang telah mengadakan metastasis, sekresi faktor-faktor trombogenik atau penyerapan hasil-hasil prokoagulan dari sel-sel tumor yang nekrotik telah ditetapkan sebagai dasar kecenderungan nekrosis.³⁹ Laporan yang diedarkan menunjukkan peningkatan jumlah trombosit dan meningkatkan daya rekat trombosit pada satu atau lebih kasus klinik, terutama pada hiperlipidemia. Secara ringkas, kecenderungan klinik dan beberapa laboratorium membuktikan peranan keadaan hiperkoagulabilitas pada trombogenesis terbaik secara hipotetik. Satu-satunya pengecualian yang berlaku umum ini adalah defisiensi antitrombin III dan protein C yang bersifat herediter.

7. Morfologi Trombus^{40,41}

Trombus dapat terjadi di semua tempat pada sistem kardiovaskular : ruang jantung, arteri, vena atau kapiler. Pada bekakatnya semua adalah bekak

yang berasal dari arteri termasuk jantung sedikit berbeda dengan trombus yang berasal dari vena. Trombus arteri atau jantung biasanya mulai dari tempat jejas endotel atau turbulensi, baik dari beberapa perlukaan atau karena percabangan pembuluh darah. Secara klasik trombus arteri bersifat kering, masa keabuan yang pada irisan biasanya tampak garis-garis abu-abu gelap dari suatu agregasi trombosit terpisah diantara lapisan-lapisan pucat dari koagulasi fibrin. Lapisan-lapisan tersebut disebut sebagai *garis Zahn*. Karena sebagian besar terdiri dari trombosit dan fibrin, *trombus arteri disebut trombus putih atau trombus konglutinasi*. Apabila trombus arteri berasal dari ruang jantung atau aorta, mereka biasanya memakai sebagian dinding sebagai struktur utama dan hal ini disebut sebagai *trombus mural*. Trombus mural juga timbul pada dilatasi abnormal dari arteri (aneurisma). Pada arteri yang lebih kecil daripada aorta, trombus biasanya cepat terbentuk sehingga membuntu lumen, keadaan demikian disebut *trombus aktif*. Setiap arteri dapat terkena, akan tetapi paling sering dan paling penting sesuai dengan frekuensi adalah a. serebri, a. koronaria, a. femoralis, a. iliaka, a. poplitea dan a. mesenterika. Istilah "*trombus*", tanpa memperhatikan bentuknya secara tidak langsung menyatakan bentuk oklusif.

Trombosis vena, juga disebut *flebotrombosis*, merupakan bentuk lain dari trombus oklusif. Pada kenyataannya, trombus sering membentuk silinder panjang lumen vena. Di daerah vena dengan aliran darah yang lebih lambat, seakan-akan terjadi koagulasi bila dilakukannya uji tahanan. Dengan demikian trombus lebih lama

campuran eritrosit dan karena itu disebut *trombus merah, koagulatif* atau *stasis*. Pada irisan lapisan-lapisan tipis tidak terbentuk dengan baik, tetapi tampak sabut-sabut fibrin.

Trombosis vena dan arteri bermacam-macam ukurannya. Trombus dapat berukuran kecil, tidak teratur, massa sferis yang kasar hingga berekor besar, struktur mirip ular yang terbentuk bila ekor yang panjang terbentuk di belakang kepala oklusinya. Pada sirkulasi arteri ekor terjadi berlawanan dengan aliran darah, yaitu mengarah ke jantung. Seringkali penyebaran ini meluas kepercabangan utama vaskular selanjutnya.

Daerah perlekatan kecil atau besar pada dinding pembuluh darah atau jantung merupakan sifat khas semua trombosis. Seringkali ikatan paling kuat ditempat asalnya, dan penyebaran ekornya terikat atau tidak terikat. Ikatan ekor yang terjadi di vena, lebih menyerupai fragmen embolus. Di sirkulasi arteri, embolisasi biasanya merupakan pelepasan seluruh ikatan atau hampir semua trombus.

Apabila trombus berdiam diri di tempat dalam beberapa hari, akan mengalami *organisasi*. Istilah ini dipergunakan untuk pertumbuhan sel-sel otot polos endotel dan sel-sel mesenkhim ke dalam trombus fibrinosa. Pada saat trombus dihuni oleh sel-sel spindle, dan saluran-saluran kapiler terbentuk. Secara bersamaan permukaan trombus menutupi lapisan sel-sel mirip endotel. Saluran-saluran kapiler beranastomosis membentuk jalan trombus dari satu ujung trombus ke ujung lain di mana darah dapat mengalir, sehingga membentuk kembali kelangsungan lumen pembuluh darah

semula. Proses ini disebut *rekanalisasi* trombus. Pada cara ini trombus diubah menjadi massa jaringan ikat subendotel vaskular dan akhirnya menyatu ke dalam dinding pembuluh darah. Kadang-kadang, sebagai pengganti organisasi, pusat trombus mengalami pencernaan enzimatis menghasilkan suatu bahan yang disebut *pelunakan puriform*. Peristiwa ini merupakan refleksi pelepasan enzim lisosom yang berasal dari leukosit dan trombosit yang terjerat. Hal ini khususnya mudah pada trombus yang besar di dalam aneurisma, atau pada trombus mural dalam ruang jantung. Bila terjadi bakterimia, debris puriform ini merupakan media yang baik untuk pertumbuhan bakteri, yang dapat mengubah trombus menjadi massa septik atau nanah.

8. Nitrik oksida Dan Ischemia Otak

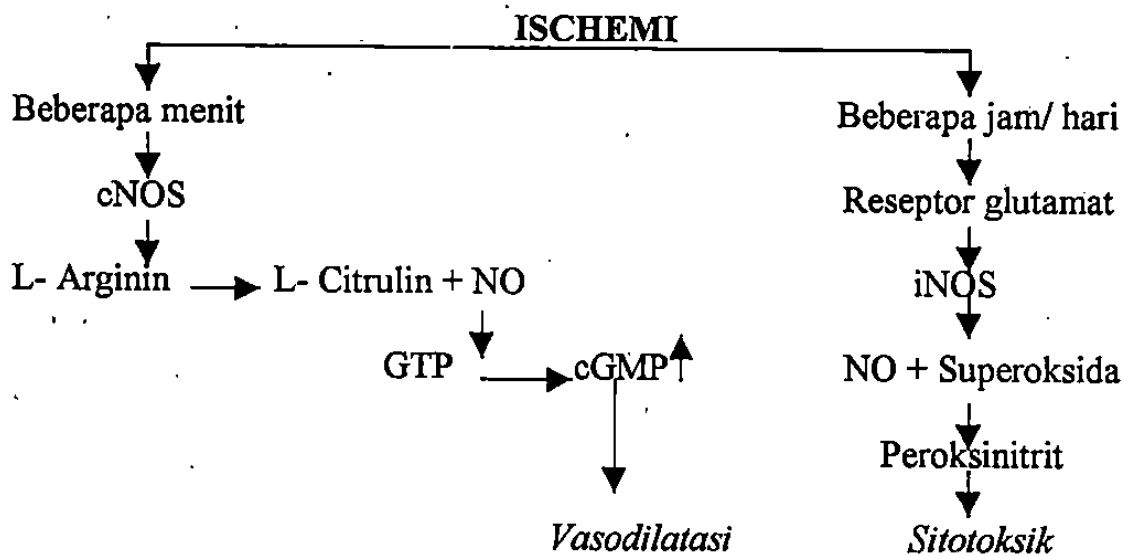
Dalam menit-menit atau jam-jam pertama pada ischemi otak, terdapat rangsangan pada sel generator dengan akibat kalsium dalam sel meningkat serta pembentukan nitrik oksida konstitutif.⁴²

Dengan perantaraan cNOS, L- arginin dirubah menjadi L- sitrulin dan Nitik-Oksida (NO). NO ini merubah guanasi trifosfat (GTP) menjadi siklik guanasi monofosfat (cGMP), yang belakangan ini mempunyai efek vasodilatasi yang kuat.^{42,43,44}

Beberapa jam atau hari setelah iskhemi, terbentuk iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase), sehingga terbentuklah NO dan konsentrasi NO yang berlebihan ini

adalah sitotoksik, baik secara langsung maupun setelah bergabung dengan superoksida anion untuk membentuk peroksida nitrit (super oksida anion terbentuk waktu ischemi sebentar).

Bagan 2. Peranan Nitrik Oksida waktu Ischemi Otak.



- cNOS = constitutive Nitric Oxide Synthase
- NO = Nitric Oxide
- GTP = Guanosine Tri Phosphate
- cGMP = cyclik Guanosin Mono Phosphat
- iNOS = inducible Nitric Oxide Synthase