PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIA PADA ANAK DENGAN SICKLE CELL DISEASE

Nella Harisa Noviani, Paryono, Pernodjo Dahlan
Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Korespondensi: nellaharisa@gmail.com

ABSTRAK

Stroke pada anak relatif lebih jarang dijumpai bila dibanding dengan pada orang dewasa. Meskipun mekanisme dari stroke iskemia pada anak dan dewasa adalah sama namun perbedaan yang paling mendasar dari keduanya adalah bahwa faktor risiko stroke pada anak sangat beragam. Pada pasien dewasa, faktor risiko vaskular (hipertensi, diabetes, merokok, dislipidemia) yang dikenal dengan faktor klasik dapat ditemukan secara jelas. Tidak demikian dengan penyebab stroke pada anak, di mana dilaporkan yang paling sering adalah penyakit jantung kongenital serta kelainan hematologi.

Sickle Cell Disease (SCD) adalah salah satu penyebab paling umum dari stroke pada anak, di mana anak dengan SCD berpotensi 300 kali lebih tinggi daripada anak tanpa SCD. Angka rekurensi cukup tinggi dan dapat mencapai 20%, bahkan pada kasus dengan faktor risiko multipel, angka rekurensi mencapai 42%.

Hemoglobin S sebagai dasar patologis pada SCD ternyata bukan hanya menyebabkan perubahan membran eritrosit *sickle* menjadi kaku sehingga membuat sel darah ini sulit melewati pembuluh-pembuluh darah terutama yang kecil dan mengakibatkan vasooklusi. Namun juga menjadikan eritrosit menjadi lebih mudah pecah (hemolisis) dan memperparah kondisi dengan adanya deplesi *nitric oxide* (NO) dan *arginine* sebagai akibat lepasnya sel plasma bebas intravaskular. Rangkaian proses kompleks tersebut diikuti dengan injuri endotel akibat hipoksia, peningkatan stres oksidatif, adhesi abnormal dari *sickle* eritrosit ke endotel, dan peradangan yang disebabkan oleh kondisi *reperfusion injury*.

Kata Kunci: stroke pada anak, *sickle cell disease*, vasooklusi, hemolisis.

PATHOPHYSIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE

Nella Harisa Noviani, Paryono, Pernodjo Dahlan
Neurology Division of Medical Faculty University of Gadjah Mada Yogyakarta

Corresspondence: nellaharisa@gmail.com

ABSTRACT

Stroke in children is relatively rare when compared with adults. Although the mechanism of ischemic stroke in children and adults is the same but the most fundamental difference from the two is that the risk factors for stroke in children is very diverse. In adult patients, vascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, dyslipidemia), known as the classic factors can be found clearly. Not so with the causes of stroke in children, which is reportedly the most frequent congenital heart disease and hematologic abnormalities.

Sickle Cell Disease (SCD) is one of the most common causes of stroke in children, where children with SCD potentially 300 times higher than children without SCD. Recurrence rate is quite high and may reach 20%, even in cases with multiple risk factors, recurrence rate reaches 42%.

Hemoglobin S as basic pathological in SCD was not the only cause changes in erythrocyte membranes become rigid sickle cells that make it difficult to pass through blood vessels, especially small and results in vaso occlusion. But also makes it easier rupture of the erythrocytes (hemolysis) and aggravate the condition with the depletion of nitric oxide (NO) and arginine as a result of the release of intravascular free plasma cells. The complex series of processes followed by endothelial injury due to hypoxia, increased oxidative stress, abnormal adhesion of sickle erythrocytes to endothelial, and inflammation caused by reperfusion injury conditions.

Keywords: *stroke in children, sickle cell disease, vasoocclusion, hemolysis.*

PENDAHULUAN

Stroke pada anak cukup jarang, namun penting dikenali karena diagnosis banding dan komplikasinya yang cukup luas. Stroke pada anak memiliki faktor risiko yang berbeda dengan dewasa. Penelitian awal pada populasi Amerika Utara antara tahun 1965-1974 menemukan angka insiden 0,63 per 100.000 anak/tahun. Angka tersebut jauh lebih kecil dibanding beberapa penelitian terakhir, hal tersebut sangat mungkin karena minimnya modalitas imaging dalam mendiagnosis stroke.¹ Pada beberapa studi yang menggunakan MRI sebagai modalitas imaging di tahun 1999 didapatkan data lebih dari 20% anak dengan SCD dijumpai 'silent infarction' cerebral terutama pada watershed area di lobus frontal. Silent infarction berhubungan dengan gangguan kognitif dan risiko rekurensi lebih lanjut.^{1,3}

Sampai saat ini, mekanisme Sickle cell disease (SCD) hingga menyebabkan stroke masih belum jelas. Namun, diyakini bahwa hal tersebut akibat vaskulopati yang terjadi pada bagian distal pembuluh darah arteri akibat deformitas dari sickle cell yang dikenal dengan proses polymerization.² Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari lebih detail tentang patofisiologi dari Sickle Cell Disease (SCD) yang mengakibatkan stroke iskemia pada anak.

DISKUSI

Stroke pada anak didefinisikan sebagai manifestasi klinis dan radiologi stroke, dengan bukti radiologis infark atau perdarahan serebral. Stroke pada anak dapat dikategorikan menjadi: 1) stroke neonatal yang meliputi stroke prenatal, perinatal, dan neonatal (sampai dengan bulan pertama kehidupan), dan 2) stroke non-

neonatal atau stroke anak (di atas usia 1 tahun).^{3,4}

Selain penyakit jantung, *sickle cell disease* yang merupakan kelainan sel darah merah, menjadi salah satu faktor risiko tersering penyebab stroke yang umum pada anak. Insidensi *sickle cell disease* adalah 0,13% pada bayi kurang dari 1 tahun, dan meningkat sampai dengan 1% pada anak 2-5 tahun, di mana angka kejadian stroke pada penderita penyakit *sickle cell* adalah 280 kali lipat dibanding populasi umum.⁵ Stroke pada penyakit *sickle cell* terjadi karena vaskulopati pada bagian distal arteri karotis interna, dan bagian proksimal arteri serebri media serta arteri serebri anterior.^{5,6}

Penyakit Sickle Cell

Sickle cell disease adalah kelainan darah terutama dalam bentuk anemia yang disebabkan oleh cacat pada sickle hemoglobin (HbS) pada sel darah merah, yang disebut dengan istilah *hemoglobinopathy*. Berdasarkan kasus yang telah dijumpai, SCD yang merupakan kelainan bentuk eritrosit pada penyakit sel sabit dan *thalassemia* merupakan hemoglobinopati yang paling sering dijumpai.^{4,7}

Proses polimerisasi pada HbS yang telah terdeoksigenasi adalah dasar mekanisme abnormalitas dari membran eritrosit sehingga membentuk eritrosit *sickle*, yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi termasuk kondisi iskemia, yang terjadi melalui beberapa proses. Peranan HbS sebagai hemoglobin abnormal berkontribusi dalam hal peningkatan permeabilitas membran eritrosit yang kaitannya dengan kebocoran membran, produksi fosfolipid abnormal yang menyebabkan adhesi eritrosit pada endotel, peningkatan densitas membran eritrosit sehingga membuat membran kehilangan elastisitas dan mudah pecah, serta peningkatan

viskositas sehingga menambah kekentalan yang mengakibatkan gangguan dari aliran darah.^{7,8}

Beberapa mekanisme berkontribusi dalam patofisiologi dari SCD. Secara garis besar ditemukan dua kondisi yang berperan penting yaitu penyumbatan pembuluh darah (vasooklusi) beserta disfungsi endotel yang disebabkan dan kondisi hemolisis intravaskular yang berhubungan dengan rendahnya bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) dan arginine, peningkatan aktivitas arginase, produksi superoksida, stres oksidatif.⁹

Mekanisme Adhesi

Abnormalitas dari sel darah merah pada SCD membentuk eritrosit *sickle* saat HbS abnormal terdeoksigenasi, cenderung untuk melekat (adhesi) ke endotel, sehingga aliran dalam pembuluh darah mengalami turbulensi aliran tinggi. Adhesi berulang pada endotel menyebabkan cedera endotel yang selanjutnya mengakibatkan hiperplasia tunika intimal dan penyempitan lumen pembuluh darah. Adhesi sel *sickle* pada endotel vaskuler juga merupakan faktor penting penyebab vasooklusi. Keadaan ini biasanya ditemukan pada pembuluh darah beraliran tinggi seperti pembuluh darah otak. Pada beberapa penelitian menemukan bahwa venula paska kapiler adalah daerah adhesi eritrosit dengan endotel yang sering ditemukan.^{6,10}

Terdapat dua proses pada adhesi yang menjadi pemicu oklusi yaitu adhesi dari eritrosit *sickle* yang dapat merusak/merubah bentuk eritrosit dan densitas membran eritrosit tinggi di venula paska kapiler yang selanjutnya diikuti oleh terperangkapnya dari eritrosit *sickle* hingga menyebabkan oklusi pembuluh darah. Saat eritrosit *sickle* tersebut terperangkap, kondisi berikutnya adalah proses polimerisasi

cepat dari HbS dan terjadi lagi proses *sickling* dari eritrosit yang akibatnya adalah oklusi total dari pembuluh darah.²³ Dengan demikian, adhesi dari eritrosit *sickle* dapat menyebabkan penurunan drastis dari diameter lumen pembuluh darah dan aliran darah lokal sehingga menjadikan waktu transit dari eritrosit lebih panjang, terjebaknya eritrosit *sickle*, proses *sickling*, dan selanjutnya vasooklusi.¹¹

Adhesi dari sel darah merah berhubungan dengan peningkatan stres radikal bebas sebagai respons dari cedera endotel, di mana terjadi hiperplasi tunika intima dan kejadian protrombotik. Abnormalitas adhesi dari eritrosit *sickle* ke endotel melibatkan reseptor, dan berkorelasi kuat dengan klinis keparahan nyeri. Perubahan membran pada sel darah merah yang terpapar reseptor adhesif dan atau *phosphatidylserine* (PS), yang mendukung interaksi dari sel darah merah dan endotel, dan menjadikannya rentan untuk berpindah dan dipecah oleh enzim seperti *secretory phospholipase A2* (sPLA2) yang membangkitkan mediator lipid seperti *lysophospholipids* dan *fatty acid*, dan melepaskan enzim *cytosolic* termasuk arginase.^{11,12}

Mekanisme Inflamasi Endotel

Inflamasi memainkan peranan penting pada patofisiologi SCD dalam proses cedera pembuluh darah. Mediator inflamasi, seperti molekul adhesi seluler, sitokin, leukotrienes (LTs) dan faktor nuklear (NF) adalah target potensial terapeutik pada SCD. Sebagai tambahan, eritrosit *sickle* ini akan meningkatkan *endothelin 1* dan produksi *platelet derived growth hormon*. Keduanya berperan dalam vasokonstriksi, faktor mitogen untuk fibroblas dan *smooth muscle cells*. Pada waktu bersamaan, hipoksia kronis meningkatkan sekresi *vascular endothelial derived growth hormon*

yang nantinya menyebabkan infiltrasi *smooth muscle cell* serta remodeling dari struktur pembuluh darah.¹³ Polimorfonuklear neutrofil (PMN) adalah salah satu sel yang terlibat dalam mekanisme ini. Hiperleukositosis hampir selalu terjadi pada SCD dan peningkatan PMN adalah kondisi tersering. Kemunculan leukosit *adherent* pada pembuluh darah paska kapiler membuat sirkulasi menjadi lambat yang merupakan penyebab dari vasooklusi.^{13,14}

Mekanisme Reperfusion Injury

Hal penting lainnya yang mengikuti kondisi inflamasi adalah *reperfusion injury*. Kondisi ini disebabkan oleh pasokan kembali dari molekul oksigen dengan segala konsekuensinya, yang akan adalah menghasilkan oksidan yang terjadi setelah episode iskemia. Kejadian vasooklusi melibatkan penyumbatan dari vaskular *bed* rangkaian jaringan pembuluh darah yang bersifat sementara melalui rheologi abnormal eritrosit, *sickling* intravaskular, dan adhesi eritrosit.^{8,13,15} Proses iskemia yang terjadi berulang-ulang dan secara acak akan mempengaruhi fungsi endotel pembuluh darah dan berkontribusi pada kerusakan organ lain. Kejadian reperfusion tersebut akan menghasilkan status proinflamasi pada SCD. *Reperfusion injury* melibatkan leukosit akibat disfungsi jaringan bagi organ-organ penting termasuk jantung, otot rangka, paru-paru, usus, dan kulit. Pada SCD, peningkatan interaksi leukosit-endotel setelah reperfusion dapat secara signifikan berpengaruh terhadap waktu transit mikrovaskular dari eritrosit *sickle*. Dengan demikian, peningkatan leukosit di mikrosirkulasi akan meningkatkan HbS polimerisasi, *sickling* eritrosit, dan oklusi pembuluh darah.^{12,14,15}

Endotel adalah target awal yang dominan pada *reperfusion injury*,

karena relatif kaya akan *xanthine oxidase*, meskipun cedera reperfusion tidak terbatas pada sel endotel. Aktivasi neutrofil umumnya dianggap penting untuk cedera reperfusion. Selain pembentukan hidrogen peroksida (H₂O₂), radikal hidroksil yang sangat toksik (OH⁻) dapat dibentuk dengan adanya Fe (besi). *Sickling* intravaskular, adhesi eritrosit, dan vasooklusi sementara (*transient*) cenderung menyebabkan cedera endotel pada SCD. Manifestasi lain dari cedera vaskular pada SCD adalah adanya “*sloughed-off*” sel endotel dalam sirkulasi perifer.¹⁶

Peranan Platelet

Kondisi patologis pembuluh darah pada SCD merupakan dasar mekanisme terjadinya iskemia. Endotel pembuluh darah yang normal bersifat anti-trombosis. Hal ini disebabkan adanya glikoprotein dan proteoglikan yang melapisi sel endotel serta adanya protasiklin (PGI₂) pada endotel yang bersifat vasodilator dan inhibitor agregasi trombosit. Endotel yang mengalami kerusakan akan menyebabkan darah berhubungan langsung dengan serat-serat kolagen pembuluh darah dan merangsang agregasi trombosit serta pengeluaran bahan-bahan granula trombosit dan bahan-bahan dari makrofag yang mengandung lemak.^{14,17}

Sewaktu kontak dengan matriks ekstraseluler yaitu kolagen, proteoglikan, fibronektin dan glikoprotein adhesif lain, platelet akan mengalami reaksi meliputi adhesi platelet, perubahan bentuk dan sekresi serta agregasi platelet. Adhesi platelet adalah menempelnya platelet pada jaringan sub-endotel. Mekanisme ini dimulai dengan adanya pembuluh darah yang luka (disfungsi endotel). Adhesi platelet ke subendotel terjadi melalui interaksi antara glikoprotein trombosit Ib dengan *von Willebrand factor* (vWF). Paparan glikoprotein yang berikatan dengan

fibrinogen dan wVF mengakibatkan agregasi platelet.¹⁸

Platelet pada manusia telah diketahui mempunyai sejumlah reseptor pada permukaannya yang dapat dipacu oleh berbagai senyawa agonis dalam sirkulasi (misalnya thrombin dan tromboksan A) yang menyebabkan perubahan-perubahan bentuk seperti pembentukan pseudopodia. Agregasi platelet mula-mula dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh platelet dan kemudian melekat pada sub endotel. Agregasi yang terbentuk disebut agregasi primer dan bersifat reversibel. Platelet pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi sekunder yang irreversibel.^{13,16}

Mekanisme Hiperviskositas

Proses pemenuhan kebutuhan oksigen jaringan akan terganggu akibat peningkatan viskositas darah yang bisa terjadi tanpa melalui adhesi primer dan oklusi seperti pada proses yang telah dijelaskan sebelumnya di atas. Viskositas cairan didefinisikan sebagai resistensi dari cairan tersebut untuk mengalir di dalam pembuluh darah dan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti temperatur dan faktor intrinsik lainnya. Makin besar resistensi suatu zat cair untuk mengalir maka semakin besar viskositasnya. Viskositas darah ditentukan oleh hematokrit (dan leukocrit pada beberapa keadaan hiper-leukositik), viskositas plasma dan agregasi sel darah merah. Kemampuan sel-sel darah merah untuk berubah bentuk dan menyesuaikan aliran darah sangat mengurangi viskositas darah. Kelainan yang paling mendominasi dari proses hiperviskositas adalah faktor mekanik eritrosit yang pada umumnya terkait dengan anemia, yang memiliki efek lebih besar pada peningkatan viskositas darah

daripada mengganggu deformabilitas sel darah merah.^{15,18}

Kelainan klinis yang dijumpai dalam praktek akibat deformabilitas eritrosit jarang terjadi. Pada SCD, polimerisasi HbS saat kondisi deoksigenasi akan menyebabkan kondisi kekakuan membran, kehilangan elastisitas, mudah ruptur dan peningkatan daya adhesi antara sel darah lain bahkan endotel pembuluh darah yang keseluruhan tersebut akan menyebabkan kenaikan viskositas yang sangat signifikan. Komplikasi iskemia akan terjadi ke berbagai organ.^{12,18} Dua hal penting yang dianggap berkontribusi dalam kejadian iskemia. Pertama, peningkatan agregasi eritrosit secara langsung meningkatkan viskositas darah yang akan meningkatkan fibrinogen. Kedua, jika laju aliran berkurang untuk beberapa alasan tertentu (misalnya obstruksi pembuluh darah) maka viskositas akan meningkat secara lokal.^{13,15}

Hemolisis Intravaskular

Konsep lain dari penyebab komplikasi iskemia pada SCD adalah hemolisis yang disebabkan oleh polimerisasi HbS saat terdeoksigenasi dan berhubungan dengan dehidrasi sel serta peningkatan densitas dari membran eritrosit. Paradigma baru menetapkan hubungan bermakna antara hemolisis dengan disfungsi endotel pada SCD, thalasemia, dan semua kondisi hemolisis lainnya.¹⁶ Beberapa studi meneliti tentang abnormalitas membran dari eritrosit pada SCD, yang menyimpulkan bahwa adanya abnormalitas dari *phosphatidylserine* (PS) yaitu komponen fosfolipid membran yang disintesis oleh sel yang memegang peranan penting dalam proses pembuangan sel apoptosis dan kaskade pembekuan darah.^{16,17} Fosfolipid ini berperan pada perubahan kemampuan adhesi dari membran eritrosit SCD ke dinding

pembuluh darah. Kondisi ini juga menyebabkan peningkatan waktu stasis pada pembuluh darah serta meningkatkan aktivasi faktor koagulasi pada mikrosirkulasi.^{14,18}

Deplesi nitric oxide (NO)

Densitas, kekakuan, dan bentuk *sickle* dari eritrosit ini mengakibatkan beberapa hal yaitu berkurangnya elastisitas membran eritrosit sehingga kesulitan melewati mikrosirkulasi dan berkurangnya usia dari eritrosit tersebut sehingga yang terjadi adalah hemolisis yang tidak pada tempat semestinya (hemolisis intravaskular).^{11,12,13} Hemolisis pada SCD berhubungan erat dengan disfungsi endotel akibat deplesi *nitric oxide* (NO), deplesi arginine serta hiperkoagulasi dan vaskulopati.¹⁸

Siklus dari *sickle* yang berulang dan berlangsung kronis ini menyebabkan destruksi prematur dari sel darah merah tersebut dengan melepaskan hemoglobin dan besi reaktif. Produk dari hemolisis ini kemudian menjadi sebab utama dari stres oksidatif, dengan berbagai mekanisme di antaranya deplesi NO dengan aktivasi hemoglobin *scavenger*, *reactive oxygen species* (ROS), dan deplesi arginase.^{16,18}

Deplesi Arginase

Hemolisis juga menyebabkan terlepasnya *arginase 1* dari eritrosit ke dalam plasma. Arginase memetabolisme plasma *arginine* menjadi *ornithine*, menurunkan substrat yang dibutuhkan untuk sintesis NO dan senyawa lainnya pada SCD.^{12,17} Deplesi kronis dari NO dan *arginine* mungkin juga berkontribusi pada status hiperkoagulasi pada penyakit hemolisis. Penelitian terdahulu menunjukkan hubungan antara derajat hemolisis dengan level dari aktivasi platelet dan faktor prokoagulan di dalam darah. Hal lain yang disebabkan dari deplesi NO ini adalah vasokonstriksi, vaskulopati,

hipertensi pulmonal, aktivasi dari molekul adhesi endotel seperti VCAM 1, aktivasi trombosit, dan produksi dari zat-zat vasokonstriktor.^{15,17}

Pada SCD terjadi disfungsi metabolisme *arginine* normal yang dengan berbagai mekanisme yang berkontribusi terhadap kerusakan endotel dan hipertensi pulmonal. Pada tahap lanjut (dewasa) dari SCD terjadi defisiensi *arginine* yang berada pada tahap menetap dan terjadi terus menerus, sedangkan pada anak-anak memiliki kondisi yang sama dengan normal namun akan berlanjut seiring bertambahnya usia dan dipengaruhi oleh kondisi-kondisi akut. Konsentrasi plasma *arginine* menurun secara signifikan pada anak dan dewasa pada kondisi krisis - vasooklusi dan *acute chest syndrome* (ACS), dan juga berhubungan dengan rendahnya level metabolisme NO. Dikatakan juga bahwa rendahnya bioavailabilitas *arginine* berhubungan dengan mortalitas dini pada SCD.^{11,18}

Mekanisme Hiperkoagulasi

Mekanisme lain dari kondisi iskemia pada SCD ini juga dikarenakan kelainan koagulasi. Meskipun multifaktorial, aktivasi koagulasi mungkin efek yang muncul dari deplesi NO. Membran eritrosit yang mengandung PS-*exposed* pada pasien SCD tampaknya memainkan peran penting dalam etiologi dari status hiperkoagulasi.^{10,14} Penelitian terbaru menunjukkan bahwa PS-*exposed* eritrosit dicetuskan hingga meningkat dua kali lipat dalam faktor jaringan ekspresi *in vivo*, di mana efek tersebut dianggap bukan karena interaksi fisik langsung dari sel-sel darah merah dengan endotel pada pasien dengan SCD, melainkan merupakan hasil dari peningkatan hemoglobin yang dilepaskan dan beredar pada proses hemolisis, menjembatani mekanisme hemolisis dan koagulasi.^{14,15}

Stroke Iskemia Sebagai Komplikasi SCD

Jaringan otak membutuhkan oksigen, glukosa, dan bahan penting lainnya dengan perfusi darah yang konstan sekitar 50-54 ml darah/100 g jaringan otak/menit. Sel otak yang kekurangan aliran darah otak (di bawah 15-20 ml darah/100 g jaringan otak/menit) akan menjadi iskemia. Terjadinya iskemia otak akan menimbulkan peningkatan ion-ion Na^+ dan Cl^- intraseluler serta K^+ ekstraseluler, menyebabkan depolarisasi neuronal sehingga akan terjadi pelepasan glutamat dan pembukaan saluran ion Ca^{++} . Glutamat merupakan neurotransmitter asam amino eksitatorik presinaptik yang pada keadaan fisiologis merupakan mediator transduksi sinyal antar sel. Glutamat berada di ekstraseluler tetapi tidak terdapat di sirkulasi. Aktivasi reseptor glutamat terutama tipe *N-methyl-D-aspartat* (NMDA) akan diikuti masuknya ion kalsium ke dalam sel (*Ca influx*).^{13,19}

Influks kalsium dan hilangnya homeostasis kalsium akan memperparah neuron lainnya. Rangkaian dari semua peristiwa tersebut dinamakan sebagai *excitotoxic glutamate toxicity*. Glutamat dapat juga bersifat toksis terhadap susunan saraf pusat melalui *transporter-mediated mechanism* yang dikenal sebagai toksisitas oksidatif glutamat yang mengakibatkan kematian sel melalui apoptosis dan nekrosis.^{12,13,19}

RINGKASAN

Stroke pada anak relatif lebih jarang dijumpai bila dibanding dengan pada orang dewasa. Kasus stroke yang terjadi pada neonatus, anak-anak dan dewasa muda hanya berjumlah kurang dari 5% dari seluruh kasus stroke dengan jenis stroke yang bervariasi sesuai dengan umur.

Sickle Cell Disease (SCD) adalah salah satu penyebab paling umum dari stroke pada anak, di mana anak dengan SCD berpotensi 300 kali lebih tinggi daripada anak tanpa SCD. Stroke iskemia pada SCD sering ditemukan pada anak usia 2-9 tahun, sedangkan stroke hemoragi ditemukan pada usia 20-29 tahun. Angka rekurensi cukup tinggi dan dapat mencapai 20%, bahkan pada kasus dengan faktor risiko multipel, angka rekurensi mencapai 42%.

Sampai saat ini mekanisme SCD hingga menyebabkan stroke masih belum jelas, namun diyakini bahwa hal tersebut akibat vaskulopati yang terjadi pada bagian distal pembuluh darah arteri akibat deformitas dari *sickle cell* yang dikenal dengan proses *polymerization*. SCD berkontribusi menyebabkan stroke iskemia melalui beberapa mekanisme di antaranya yaitu injuri endotel akibat hipoksia, peningkatan stres oksidatif, adhesi abnormal dari *sickle* eritrosit ke endotel, dan peradangan yang disebabkan oleh kondisi *reperfusion injury*.

Proses lain yang berperan dalam perubahan vaskular pada penderita SCD adalah hemolisis yang berlangsung kronis. Hemoglobin S ternyata bukan hanya menyebabkan perubahan membran eritrosit *sickle* menjadi kaku sehingga membuat sel darah ini sulit melewati pembuluh-pembuluh darah terutama yang kecil dan mengakibatkan vasooklusi. Namun juga menjadikan eritrosit menjadi lebih mudah pecah dan memperparah kondisi dengan adanya deplesi *nitric oxide* (NO) dan *arginine* sebagai akibat lepasnya sel plasma bebas intravaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, Hebbel RP, Vercellotti GM. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US

- estimates. *Stroke*. 2009;40(11):3415–3421.
2. Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U. Male predominance in childhood ischemic stroke : findings from the international pediatric stroke study. *Stroke*. 2009;40(1):52–57.
3. DeSchryver EL, Kappelle LJ, Jennekens. Prognosis of ischemic stroke in childhood : along term follow up study. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:313–318.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Stanton B, Geme J, Schor N. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. New York: McGraw-Hill Professional. 2011.
5. Adams RJ. Stroke prevention and treatment in sickle cell disease. *Arch Neurol*. 2001;58:565–568.
6. Fullerton HJ, Wu YW, Sidney S, Barnes PJ, Karin M. Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics*. 2007;111:495–501.
7. Glassberg J. Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2011;13:1–20.
8. Walters MC, Nienhuis AW, Vichinsky E. *Novel Therapeutic Approaches in Sickle Cell Disease*. 2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22780210>.
9. Hebbel RP, Osarogiagbon R. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation*. 2004;11:129–151.
10. Aslan M. Oxidant-mediated impairment of nitric oxide signaling in sickle cell disease mechanisms and consequences. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004;50:95–105.
11. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005;294:81–90.
12. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–1847.
13. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE. Cell free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nature medicine*. 2002;106:411–420.
14. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013;121(8):1276–1284.
15. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews*. 2007;21:37–47.
16. Wood KC, Hsu LL, Gladwin MT. Sickle cell disease vasculopathy: a state of nitric oxide resistance. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:1506–1528.
17. Kassim AA, DeBaun MR. Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med*. 2013;64:451–466.
18. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;162(1):3–14.
19. Setyopranoto I. *Odem Otak pada Pasien Stroke Iskemik Akut*. Yogyakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. 2012.