

Algoritma *stroke* Gajah Mada

Penyusunan dan validasi untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark

Rusdi Lamsudin

Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Gajah Mada/
RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Rusdi Lamsudin - *Gajah Mada Stroke Algorithm - Development and validity for distinguishing intracerebral hemorrhagic stroke with acute ischemic stroke or infarction stroke.*

A prospective study on 229 acute stroke patients was conducted to develop a Gajah Mada Stroke Algorithm (GMSA). This algorithm was proposed as a clinical strategy for distinguishing intracerebral haemorrhage from acute ischaemic or infarction stroke after onset of stroke in 3 hospitals in Yogyakarta from 16th December 1989 until 15th November 1991. The following investigations have been made: (a) interobserver reliability for questionnaire and clinical examination of stroke patients, (b) interobserver reliability in the interpretation of CT-Scans of stroke patients, (c) validity of every clinical symptom against CT-Scans to define intracerebral haemorrhagic stroke, and (d) validity of seven multiple parallel tests against CT-Scans to define intracerebral haemorrhagic stroke. The GMSA was developed by one of seven multiparallel tests which has the highest validity. A multivariate statistical analysis and validate study showed that decreasing consciousness, headache, and Babinski's reflex at the onset are significantly related to intracerebral haemorrhagic stroke. This study showed that the GMSA was reliable and valid for distinguishing intracerebral haemorrhagic stroke from acute ischaemic or infarction stroke.

Key words: Gajah Mada stroke algorithm - diagnostic test - intracerebral haemorrhagic stroke

ABSTRAK

Rusdi Lamsudin - *Algoritma Stroke Gajah Mada. Penyusunan dan validasi untuk membedakan stroke perdarahan intraserebral dengan stroke iskemik akut atau stroke infark*

Suatu penelitian prospektif dilakukan pada 229 penderita *stroke* akut untuk membuat Algoritma *Stroke* Gajah Mada (ASGM) sebagai suatu strategi klinik untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark dari 16 Desember 1989 sampai dengan 15 November 1991. Termasuk dalam investigasi tersebut adalah: (a) reliabilitas penilaian pemeriksaan CT-Scan dari penderita *stroke*, (c) validitas untuk setiap gejala klinis untuk menentukan *stroke*, perdarahan intraserebral dengan CT-Scan. ASGM ditentukan dari salah satu hasil validitas tes multiparalel yang tertinggi. Dari analisis multivariabel dan uji validisasi menunjukkan penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan refleks Babinski pada waktu saat serangan signifikan berhubungan dengan *stroke* perdarahan intraserebral. Penelitian ini menunjukkan ASGM adalah reliabel dan valid untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut *stroke* atau *stroke* infark.

(B.I.Ked. Vol. 28, No. 4:181-187, Desember 1996)

PENGANTAR

Penegakan diagnosis, penentuan jenis patologi *stroke*, dan pengobatan yang tepat berperan

menurunkan angka mortalitas *stroke*¹. Banyak penelitian membuktikan bahwa pasien yang segera datang ke rumah sakit dengan diagnosis jenis patologik *stroke* yang segera ditegakkan dalam waktu yang singkat, dengan pemberian terapi yang tepat dapat menyelamatkan penderita *stroke* dari kematian dan cacat tubuh²⁻⁸.

Rusdi Lamsudin, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Gajah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.

Manajemen *stroke* yang rasional harus berdasarkan pengetahuan jenis patologi *stroke*. Dengan dimulainya pemeriksaan *CT-Scan* kepala pada penderita *stroke* dengan mudah dan aman, dapat dibedakan jenis patologi *stroke*, yaitu antara *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik atau infark pada fase akut *stroke* dengan cepat dan akurat⁹.

Di Indonesia hanya sebagian kecil saja rumah sakit yang mempunyai peralatan *CT-Scan* dan terbatas pula pada kota-kota besar. Walaupun peralatan pemeriksaan *CT-Scan* di rumah sakit sudah tersedia, baru pada 32,6% saja dari 1053 penderita *stroke* di Yogyakarta dilakukan pemeriksaan dengan *CT-Scan* kepala karena keterbatasan biaya dari penderita¹⁰.

Keadaan tersebut di atas tentu akan sangat merugikan penderita *stroke* karena diagnosis jenis patologisnya tidak ditegakkan dengan tepat dan pengobatan dini tidak dapat dilakukan. Oleh karena itu, perlu tes diagnostik pengganti yang akurasi mendekati akurasi pemeriksaan *CT-Scan* kepala.

Tes diagnostik pengganti tersebut harus lebih mudah, lebih cepat dilakukan, dan lebih murah dibandingkan dengan pemeriksaan *CT-Scan* kepala. Tentu saja dengan reliabilitas dan validitas yang tinggi.

Dengan ditemukan tes diagnostik pengganti tersebut, diharapkan mortalitas, cacat tubuh maupun mental akibat serangan *stroke* di Indonesia dapat ditekan.

Kepastian penentuan jenis patologi *stroke* secara lebih dini akan sangat penting artinya apabila akan diberikan obat-obat antikoagulasi, antiagregasi trombosit pada penderita *stroke* iskemik akut. Obat-obat tersebut tidak boleh diberikan kepada penderita *stroke* perdarahan intraserebral karena akan makin mempermudah terjadinya perdarahan dan akan memperburuk kondisi penderita.

Tujuan pengobatan *stroke* iskemik akut adalah untuk memperbaiki mikrosirkulasi otak. Usaha perbaikan mikrosirkulasi otak adalah dengan meningkatkan tekanan perfusi jaringan otak iskemik.

Perbaikan perfusi jaringan otak iskemik sangat ditentukan oleh jendela terapi (*therapeutic window*), yaitu satu periode waktu yang mengikuti serangan *stroke*. Pemberian terapi yang tepat pada waktu tersebut dapat mencegah kerusakan

sel-sel otak dan memperbaiki penyembuhan^{4,11}. Jendela terapi umumnya tidak lebih dari 12 jam setelah serangan *stroke*. Dengan kata lain pengobatan untuk perbaikan perfusi jaringan otak akan ada manfaatnya apabila diberikan dalam waktu 12 jam setelah serangan. Oleh sebab itu diagnosis *stroke* iskemik akut harus pula ditegakkan sedini mungkin.

Penelitian epidemiologis *stroke* dalam skala besar untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark dengan menggunakan *CT-Scan* kepala, akan membutuhkan biaya yang tidak sedikit. Untuk itu diperlukan alternatif lain untuk membedakan kedua jenis patologis *stroke* tersebut dengan biaya yang murah, mudah, dan aman.

Pernah dibuat skor untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral oleh Allen¹² dan Pongvarin *et al.*,¹³ namun skor itu mempunyai beberapa kelemahan. Kelemahan pertama adalah terlalu banyak gejala dan tanda klinis yang dipakai. Kelemahan kedua adalah untuk melakukan penghitungan skor-skor tidaklah mudah, memerlukan kalkulator, dan membutuhkan waktu yang relatif agak lama. Kelemahan yang ketiga adalah akurasi yang rendah setelah dilakukan validasi oleh beberapa peneliti¹⁴⁻¹⁵.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan suatu strategi klinik untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark dengan cepat, aman, murah, dan reliabel serta valid, yang dinamakan Algoritma *stroke* Gajah Mada.

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian ini adalah observasional-prospektif (*observational-prospective study*)¹⁶. Teknik pengambilan sampel adalah dengan cara berurutan (*consecutive sampling*). Jumlah sampel penelitian ini adalah sebanyak 229 penderita *stroke*, yang berasal dari RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Babarsari Yogyakarta. Penelitian berlangsung dari tanggal 16 Desember 1989 sampai dengan 15 November 1991.

Subyek yang termasuk dalam kriteria penelitian ialah (1) *stroke* perdarahan intraserebral semua umur, laki-laki, dan perempuan, (2) *stroke* iske-

mik akut atau *stroke* infark semua umur, laki-laki, dan perempuan.

Subyek yang tidak termasuk dalam kriteria penelitian ialah (1) *stroke* perdarahan subaraknoid dan (2) *stroke* sekunder yang disebabkan oleh karena trauma atau tumor otak, dan (3) gangguan peredaran otak sepintas.

Variabel yang diteliti meliputi (1) *stroke* (diagnosis klinis), (2) *stroke* perdarahan intraserebral (diagnosis klinis), (3) *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark (diagnosis klinis), (4) *stroke* perdarahan intraserebral (diagnosis *CT-Scan* kepala), (5) *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark (diagnosis *CT-Scan* kepala), (6) hemidefisit motorik, (7) penurunan kesadaran yang terdiri dari koma, stupor, dan somnolen, (8) kesadaran normal, (9) nyeri kepala pada saat serangan dan setelah serangan, (10) muntah pada saat serangan dan setelah serangan, (11) riwayat hipertensi, (12) riwayat penyakit jantung, (13) riwayat penyakit kencing manis, (14) aktivitas fisik, (15) hipertensi waktu pemeriksaan pada saat serangan *stroke*, dan (16) refleks Babinski.

Analisis data penelitian ini terdiri dari 6 tahapan.

Tahap pertama adalah menghitung reliabilitas instrumen formulir A (kuesioner dan pemeriksaan fisik) dan reliabilitas instrumen B (hasil bacaan *CT-Scan* kepala).

Reliabilitas kuesioner (anamnesis) dan pemeriksaan klinis penderita *stroke* dilakukan dengan penghitungan kesepakatan pengamatan (*inter-observer agreement*) dari 2 orang dokter spesialis saraf tentang keluhan nyeri kepala dan muntah sesaat sebelum, sewaktu dan setelah serangan *stroke*, penurunan kesadaran, riwayat hipertensi, riwayat penyakit jantung, riwayat kencing manis, aktivitas fisik sebelum serangan *stroke*, hipertensi waktu pemeriksaan dan diagnosis klinis jenis patologi *stroke*.

Reliabilitas pembacaan hasil *CT-Scan* kepala dilakukan dengan penghitungan kesepakatan pengamatan dari 2 orang dokter spesialis radiologi tentang pembacaan hasil pemeriksaan *CT-Scan* kepala penderita *stroke*.

Tahap kedua adalah menghitung sensitivitas, spesifisitas, akurasi, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kecenderungan positif, dan rasio kecenderungan negatif dari masing-masing variabel yang dapat membedakan *stroke* perdarahan

intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark.

Tahap ketiga adalah menghitung kebermaknaan hubungan masing-masing variabel tersebut dengan *stroke* perdarahan intraserebral.

Tahap keempat adalah menghitung sensitivitas, spesifisitas, akurasi, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kecenderungan positif, dan rasio kecenderungan negatif dari tes ganda-parallel yang dapat membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark. Tes ganda-parallel terdiri dari variabel yang signifikan ada hubungannya dengan *stroke* perdarahan intraserebral waktu penyusunan Algoritma *stroke* Gajah Mada.

Tahap kelima adalah menghitung kebermaknaan hubungan masing-masing kelompok variabel yang ada dalam Algoritma *stroke* Gajah Mada dengan *stroke* perdarahan intraserebral.

Tahap keenam adalah menghitung rasio kecenderungan positif untuk masing-masing kelompok variabel yang ada dalam Algoritma *stroke* Gajah Mada untuk menentukan valid atau tidaknya Algoritma *stroke* Gajah Mada tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis tahap pertama

Nilai *Kappa* yang dipakai sebagai patokan untuk menentukan reliabilitas (kekuatan kesepakatan) suatu tes diagnostik adalah antara 0,61 sampai dengan 1 seperti yang dianjurkan oleh Landis dan Koch¹⁷.

Reliabilitas kuesioner dan pemeriksaan klinis penderita *stroke* tinggi (nilai *Kappa* antara 0,89 dengan 1) dan bermakna secara statistik ($p < 0,00001$). Dengan demikian, kuesioner dan pemeriksaan klinis penderita *stroke* dapat dipercaya dan diandalkan untuk dipakai pada penelitian ini.

Reliabilitas pembacaan hasil *CT-Scan* kepala penderita tinggi (nilai *Kappa* = 1) dan bermakna secara statistik ($p < 00001$). Dengan demikian, hasil pembacaan *CT-Scan* kepala dapat dipercaya dan diandalkan pada penelitian ini. Pengukuran reliabilitas pembacaan hasil *CT-Scan* kepala pernah pula dilakukan oleh Shinar *et al*¹⁸, dengan nilai *Kappa* = 0,90.

Hasil analisis tahap kedua

Hasil penghitungan sensitivitas, spesifisitas, akurasi, dan rasio kecenderungan positif masing-masing variabel terhadap *CT-Scan* kepala untuk menentukan *stroke* perdarahan intraserebral adalah bervariasi (TABEL 1).

TABEL 1. - Distribusi nilai sensitivitas, spesifisitas, akurasi, dan rasio kecenderungan positif menurut variabel penentu *stroke* perdarahan intraserebral.

Variabel	Sensi- tivitas (%)	spesi- fisitas (%)	akurasi (%)	rasio ke- cende- rungan positif
Penurunan kesadaran	70	96	87	17,4
Nyeri kepala	66,3	97,3	86,5	24,7
Muntah	45	97,3	79	16,8
Aktivitas fisik	21,3	98	71,2	10,5
Riwayat hipertensi	95	16,1	43,7	1,1
Riwayat penyakit jantung	2,5	91,9	60,7	0,6
Riwayat kencing manis	8,7	85,9	60,7	0,6
Hipertensi waktu pemeriksaan	72,5	51	58,5	1,5
Refleks Babinski	72,5	75,2	74,2	2,9

Hasil analisis tahap ketiga

Dari analisis regresi logistik (multivariabel), terlihat hubungan yang bermakna antara *stroke* perdarahan intraserebral dengan penurunan kesadaran, nyeri kepala, hipertensi waktu pemeriksaan dan refleksi Babinski positif (TABEL 2).

TABEL 2. - Kebermaknaan hubungan antara penurunan kesadaran, nyeri kepala, hipertensi waktu diperiksa dan refleksi Babinski dengan *stroke* perdarahan intraserebral (analisis multivariabel).

Variabel	B	S.E.	Exp (B)	p-value
Penurunan kesadaran	3,7585	0,6504	42,8839	0,000001
Nyeri kepala	4,2182	0,7240	67,9112	0,000001
Refleks Babinski	1,5386	0,5508	4,6579	0,01
Hipertensi waktu pemeriksaan	1,1863	0,5874	3,2750	0,05

B = koefisien regresi

S.E. = standard error dari B

Exp (B) = tingkat signifikansi

Hasil analisis tahap keempat

Dari 3 tes ganda-paralel yang dilakukan, tes ganda-paralel yang berisi variabel penurunan kesadaran, nyeri kepala dan refleksi Babinski mempunyai sensitivitas (95%), spesifisitas (71,8%), akurasi (79,9%), nilai duga positif (64,4%), nilai duga negatif (97,3%), dan rasio kecenderungan

positif (3,36) tertinggi terhadap pemeriksaan *CT-Scan* kepala, dibandingkan dengan tes ganda-paralel lainnya.

Penurunan kesadaran diperoleh dari serentetan penyelidikan anatomi dan fisiologi substansia retikularis yang mengandung lintasan asendens aspesifik difus¹⁹. Lintasan asendens aspesifik difus ini menyampaikan impuls asendens ke semua sel di seluruh korteks serebri. Lintasan ini tersusun dari sel-sel kecil dengan juluran-juluran yang pendek-pendek yang merupakan unsur selular dari substansia retikularis sepanjang medula spinalis dan batang otak. Mereka menyusun lintasan asendens multisinaptik yang berakhir di nuklei intralaminare talami. Substansia retikularis dan nuklei intralaminare talami adalah bagian dari *reticular activating system (RAS)*.

Melalui lintasan asendens aspesifik difus ini, seluruh korteks serebri kedua sisi menerima impuls aferen spesifik. Penurunan kesadaran akan terjadi jika korteks serebri kedua sisi tidak lagi menerima impuls aferen aspesifik. Semua gangguan yang dapat menimbulkan penurunan kesadaran dapat tercakup dalam gangguan di substansia retikularis bagian batang otak yang paling rostral dan gangguan difus pada kedua hemisferium.

Keberadaan hematoma pada *stroke* perdarahan intraserebral akan menyebabkan proses desak ruang (kompresi) dan destruksi pada substansia retikularis dari diensefalon (nuklei intralaminare) yang akan menyebabkan terjadinya penurunan kesadaran yang cepat sekali.

Keberadaan hematoma pada *stroke* perdarahan akan mengakibatkan terjadinya distensi, distorsi, deformasi dan peregangan dari struktur peka nyeri (*pain-sensitive structures*) di susunan saraf pusat^{20,21}. Menurut Chuseri²², apabila terjadi kerusakan saraf pusat, walaupun tidak ada rangsangan pada reseptor nyeri akan menyebabkan nyeri kepala. Biasanya nyeri tersebut terjadi spontan, eksplosif, hebat, difus dan seringkali terus-menerus dirasakan. Hal ini mungkin terjadi karena pada kerusakan saraf terjadi depolarisasi mendadak sehingga timbul aliran impuls saraf yang kuat dan lama serta difus terutama bila banyak daerah saraf yang rusak.

Refleks Babinski adalah suatu respons patologik yang merupakan suatu tanda yang mencirikan suatu lesi di traktus piramidalis. Mekanisme

refleks Babinski masih belum jelas¹⁹. Hematoma yang terjadi akibat *stroke* perdarahan merupakan lesi di traktus piramidalis. Refleks Babinski yang positif merupakan pertanda kuat adanya perdarahan di otak (*stroke* perdarahan intraserebri)^{9,12,13}.

Berdasarkan hasil tes ganda-paralel tersebut maka variabel penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan refleks Babinski dipakai untuk menyusun Algoritma *stroke* Gajah Mada untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark.

Algoritma ialah instruksi-instruksi selangkah demi selangkah untuk menyelesaikan suatu masalah. Algoritma klinik banyak digunakan untuk menentukan keputusan menegakkan diagnosis, pengobatan, dan prognosis (membuat keputusan klinik)²³. Dengan algoritma, proses menegakkan diagnosis dinyatakan dengan suatu serial keputusan "ya" atau "tidak".

Jika seorang penderita mempunyai gejala atau tanda (temuan), gejala atau tanda itu akan ditempatkan pada suatu kelompok (kelompok pertama). Jika gejala tersebut tidak ada, penderita akan ditempatkan pada kelompok kedua. Setiap kelompok yang dihasilkan dari titik keputusan "ya" atau "tidak", akan diurutkan lagi pada pertanyaan "ya" atau "tidak" terhadap temuan lainnya.

TABEL 2. - Kelompok variabel untuk membandingkan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark.

Kelompok variabel	Gejala dan tanda		
	penurunan kesadaran	nyeri kepala	Refleks Babinski
1	+	+	+
2	+	+	-
3	+	-	+
4	+	-	-
5	-	+	+
6	-	+	-
7	-	-	+
8	-	-	-

Tujuan proses algoritma ini ialah untuk menempatkan setiap penderita dalam suatu kelompok yang mempunyai proporsi penyakit tinggi atau rendah. Khususnya, temuan-temuan yang digunakan pada titik keputusan "ya" atau "tidak" ialah temuan-temuan yang membedakan antara penderita dengan suatu penyakit dengan penderita

tanpa penyakit pada titik tersebut dalam suatu proses menegakkan diagnosis.

Dari hasil Tes ganda-paralel yang berisi variabel penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan refleks Babinski, dapat diuraikan 8 kelompok variabel untuk membandingkan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark (hasil pemeriksaan *CT-Scan* kepala) (TABEL 2).

Hasil analisis tahap kelima

Dari TABEL 3, dapat dihitung kebermaknaan hubungan antara masing-masing kelompok variabel dengan jenis patologi *stroke*. Terlihat adanya hubungan bermakna antara kelompok variabel 1, variabel 2, variabel 3, variabel 4, variabel 5, dan variabel 6 dengan *stroke* perdarahan intraserebral. Terlihat pula hubungan bermakna antara kelompok variabel 7 dan variabel 8 dengan *stroke* iskemik atau infark (χ^2 Mantel Haenszel = 149,2; $p < 0,000001$).

TABEL 3. - Distribusi kelompok variabel 1, variabel 2, variabel 3, variabel 4, variabel 5, variabel 6, variabel 7 dan variabel 8 menurut jenis patologi *stroke* (hasil pemeriksaan *CT-Scan* kepala) dan rasio kecenderungan positif pada 229 subyek penelitian.

Kelompok variabel	Jenis patologis <i>stroke</i> (hasil pemeriksaan <i>CT-Scan</i> kepala)		rasio kecenderungan positif
	<i>stroke</i> perdarahan intraserebri (N)	<i>stroke</i> iskemik akut atau infark (N)	
1	14	1	26,06
2	20	2	18,62
3	12	1	22,35
4	10	2	9,31
5	10	0	∞
6	9	1	16,76
7	1	19	0,12
8	4	123	0,06
Jumlah	80	149	

(χ^2 Mantel Haenszel = 149,2; $p < 0,000001$).

Hasil analisis tahap keenam

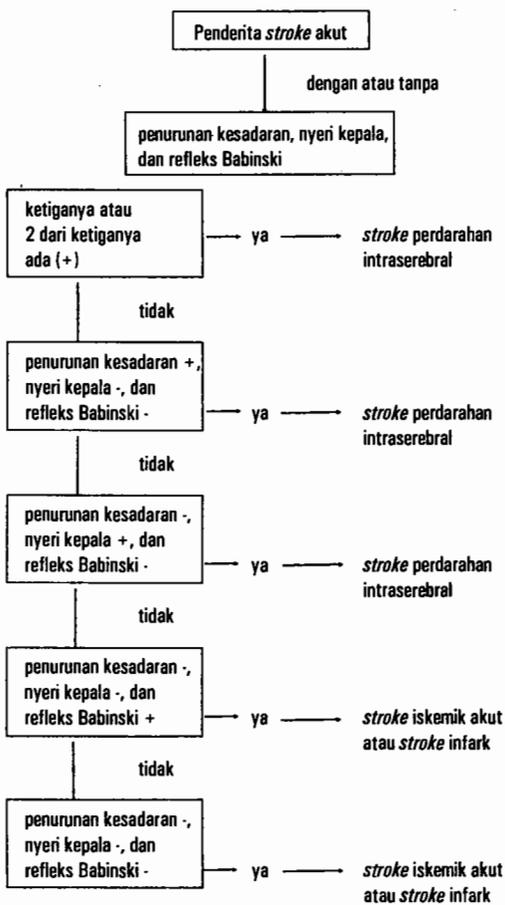
Dari TABEL 3, dapat dihitung rasio kecenderungan positif masing-masing kelompok untuk menyusun Algoritma *stroke* Gajah Mada.

Validitas suatu tes diagnostik saat ini tidak saja ditentukan oleh pengukuran sensitivitas, spesifisitas, dan nilai duga positif, tetapi yang lebih penting ditentukan oleh rasio kecen-

derungan positif. Angka Rasio kecenderungan positif yang dipakai untuk menentukan validitas suatu tes diagnostik adalah sama atau lebih dari 10^{24} .

Pada penelitian ini (lihat TABEL 3) terbukti rasio kecenderungan positif kelompok variabel 1 s.d. kelompok variabel 6 adalah lebih dari 10. Dengan demikian, validitas penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan refleks Babinski adalah tinggi, sehingga dapat diandalkan.

Algoritma *stroke* Gajah Mada disusun atas dasar hasil perhitungan rasio kecenderungan masing-masing kelompok variabel (GAMBAR 1).



GAMBAR 1. – Algoritma *stroke* Gajah Mada (terpakai)

KESIMPULAN

Penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan refleks Babinski adalah variabel-variabel yang telah diuji reliabilitas dan validitasnya: secara statistik dapat dipakai untuk menyusun Algoritma *stroke* Gajah Mada sebagai suatu strategi klinik untuk

membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark.

Untuk membuktikan bahwa Algoritma *stroke* Gajah Mada dapat dipakai untuk membedakan *stroke* perdarahan intraserebral dengan *stroke* iskemik akut atau *stroke* infark, perlu dilakukan uji validitas Algoritma *stroke* Gajah Mada pada populasi *stroke* lain.

KEPUSTAKAAN

- Hachinski V, Norris JW. The acute stroke. Philadelphia: FA Davis Company, 1985.
- Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, et al. Pentoxifylline in acute non-hemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1988;19: 716-22.
- Collins RC, Dobkin BH, Choi DW. Selective vulnerability of the brain: New insight into pathophysiology of stroke. *Ann Intern Med* 1988;110: 992-1000.
- Fiescho C, Agentino C, Lenzi GL. Clinical instrumental evaluation of patients with ischaemic stroke within first six hours, *J Neurol Sci* 1989;91:311-22.
- Koller M, Haenny P, Hess K, Weniger D, Zangger P. Adjust hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1429-34.
- Hacke W, Hennerici M, Gelmers HJ, Krammer G. Cerebral ischaemia. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
- Strand T. Evaluation of long term outcome and safety after hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 1992;23:657-62.
- Mohr JP, Orgogozo JM, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers JH, Martinez-Vila E, et al. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. Preprint cerebrovascular diseases. Basel: Karger AG, 1994.
- Sandcock PAG, Allen CMC, Corston RW, Harrison MJG, Warlow CP. Clinical diagnosis of intra-cranial haemorrhage using Guy's hospital score. *BMJ* 1985; 291:1675-77.
- Addinar I, Musfiroh S, Wibowo S, Lamsudin R. Profil penggunaan CT-Scan kepala penderita *stroke* pada 5 rumah Sakit tahun 1991 di Yogyakarta. Dipresentasikan pada KONAS II IDASI, Bandung, 11 Juli 1993.
- Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra. Injury thresholds and the therapeutic window for acute stroke (editorial). *Ann Neurol* 1994;36:553-54.
- Allen CMC. Clinical diagnosis of the acute stroke syndrome. *Quartely J Med* 1983;208:515-23.
- Poungvarin N, Viriyaveyakul A, Komoltri Ch. Siriraj *stroke* score and validation study to distinguish supratentorial intracerebral haemorrhage from infarction. *BMJ* 1991;302:1565-67.
- Weir CJ, Murray GD, Adams FG, Muir KW, Less KR. Poor accuracy of stroke scoring systems for differential clinical diagnosis of intracranial haemorrhage and infarction. *Lancet* 1994;344: 999-1002.
- Hawkins GC, Bonita R, Broad JB, Anderson NE. Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate

- stroke* subtypes in population-based studies. *Stroke* 1995;26:1338-42.
16. Hulley SB, Cumming SR. Designing clinical research. An epidemiologic approach. Baltimore; Williams & Wilkins, 1988.
 17. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33: 159-74.
 18. Shinar D, Gross CR, Hier DB, Caplan LR, Mohr JP, Price TR, et al. Interobserver reliability in the interpretation of computed tomographic scans of *stroke* patients. *Arch Neurol* 1987;44:149-55.
 19. Mardjono M, Sidharta P. Neurologi klinis dasar, cetakan ketiga. Jakarta; PT Dian Rakyat, 1978.
 20. Dalessio DJ. Mechanisms of headache. In: Friedman, P, editor. Symposium on headache and related pain syndromes. *Med Clin North Am* 1978;3:429-42.
 21. Lance JW. Mechanism and management of headache, 3rd ed. London; Butterworths, 1978.
 22. Chuseri ACh. Anatomi dan fisiologi nyeri. Dipresentasikan dalam simposium nyeri FK UGM, Yogyakarta, 28 November 1987.
 23. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Morton K. Medical decision making. 1st ed. London: Butterworths, 1988.
 24. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature, III. How to use an article about a diagnostic test, B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 9:703-707.