

BAB 2

PENDAHULUAN

2.1 STROKE

Penyakit stroke dapat melibatkan serangan yang mendadak yaitu *defisit neurologis fokal* (gangguan saraf) yang dapat berlangsung setidaknya selama 24 jam dan dianggap berasal dari pembuluh darah. Serangan iskemik transien (TIA) adalah *defisit neurologis* iskemik fokal yang dapat berlangsung kurang dari waktu 24 jam dan biasanya kurang dari waktu 30 menit (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Berdasarkan etiologinya stroke diklasifikasikan yaitu sebagai stroke iskemik (87%) dan stroke hemoragik (13%). Stroke iskemik diakibatkan oleh oklusi arteri serebral yaitu kemungkinan terjadi *trombotik atau aterosklerotik* sebesar 50%, kemungkinan terjadi *embolik* sebesar 25% dan kemungkinan terjadi *oklusi mikroartrik* sebesar 25%). Sedangkan stroke hemoragik terutama diakibatkan oleh pecahnya suatu pembuluh darah spontan (Wittenauer & Smith, 2012).

2.2 ETIOLOGI STROKE

Stroke hemoragik termasuk perdarahan *subaraknoid* (SAH) dan perdarahan *intracerebral* (ICH). SAH terjadi ketika darah memasuki ruang *subarachnoid* (tempat cairan *serebrospinal* disimpan) karena trauma, pecahnya aneurisma intrakranial, atau pecahnya malformasi arteriovenosa (AVM). Sebaliknya, ICH terjadi ketika pembuluh darah pecah di dalam parenkim otak itu sendiri, menghasilkan pembentukan *hematoma*. Pendarahan tersebut sering kali dikaitkan dengan penyebab tekanan darah tinggi dan kadang-kadang dikaitkan dengan efek samping pengobatan *antitrombotik* atau *trombolitik*. Stroke hemoragik, meskipun lebih jarang, secara signifikan lebih mematikan daripada stroke iskemik, dengan tingkat fatalitas kasus 30 hari sebesar 46,5% dibandingkan dengan 9% hingga 23% pada stroke iskemik (Dipiro et al., 2017).

Stroke iskemik disebabkan terjadinya pembentukan sebagian gumpalan darah pada dinding pembuluh darah atau diakibatkan terjadinya fenomena *embolik*, yang mengakibatkan penyumbatan *arteri serebral*. Faktor penyebab sebagian besar kasus penyakit stroke iskemik yaitu *Aterosklerosis*, Emboli dapat timbul dari arteri intrakranial atau ekstrakranial (termasuk lengkung aorta) seperti halnya pada 20% dari semua stroke iskemik dan jantung. *Emboli kardiogenik* diduga telah terjadi jika pasien mengalami *fibrilasi atrium* yang bersamaan, penyakit jantung *valvular*, atau kondisi jantung lainnya yang dapat menyebabkan pembentukan bekuan darah. Membedakan antara emboli jantung dan penyebab lain dari stroke iskemik adalah penting dalam menentukan farmakoterapi jangka panjang pada pasien tertentu (Dipiro et al., 2017).

2.3 KLASIFIKASI STROKE

Stroke iskemik adalah perkembangan yang mendadak dari *defisit neurologis fokal* yang terjadi karena pasokan darah yang menuju ke otak tidak memadai ke area otak. Paling sering, ini disebabkan oleh *oklusi arteri trombotik* atau *emboli* yang menyebabkan *infark serebral*. Terjadinya oklusi trombotik ketika trombus terbentuk di dalam arteri di otak. *Embolisme* mengacu pada gumpalan yang berasal dari luar otak di mana gumpalan gumpalan terlepas dan dibawa ke otak (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

Sedangkan pada stroke hemoragik adalah diakibatkan oleh pendarahan ke otak dan ruang lain yang ada didalam sistem saraf pusat dan termasuk juga kejadian pendarahan *subaraknoid*, pendarahan *intraserebral*, dan *hematoma subdural*. *Subarachnoid hemorrhage* (SAH) disebabkan oleh pendarahan tiba-tiba ke dalam ruang antara lapisan dalam dan lapisan tengah meninges, paling sering disebabkan oleh trauma atau pecahnya aneurisma serebral atau malformasi arteri-vena (AVM). *Intracerebral hemorrhage* (ICH) adalah perdarahan langsung ke parenkim otak, seringkali sebagai akibat dari hipertensi kronis yang tidak terkontrol. Hematoma *subdural* terjadi akibat

perdarahan di bawah dura yang menutupi otak dan paling sering terjadi akibat trauma kepala (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

2.4 FAKTOR RESIKO

Faktor-faktor risiko untuk stroke dapat dibagi lagi menjadi tidak dapat dimodifikasi, dimodifikasi, dan berpotensi dimodifikasi. Selain itu, faktor risiko dapat didokumentasikan dengan baik atau kurang didokumentasikan dengan baik. Faktor risiko utama stroke tercantum pada Tabel 2.1. Rekomendasi untuk pengurangan faktor risiko secara agresif menargetkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan didokumentasikan dengan baik, bahkan pada individu dengan risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, ras, jenis kelamin, berat badan lahir rendah, dan faktor genetik. Risiko seseorang mengalami stroke meningkat secara substansial seiring bertambahnya usia, dengan dua kali lipat risiko untuk setiap dekade yang lebih tua dari 55 tahun. Orang Afrika-Amerika, Kepulauan Asia-Pasifik, dan Hispanik mengalami tingkat kematian yang lebih tinggi daripada rekan-rekan mereka yang berkulit putih. Pria berisiko lebih tinggi terkena stroke daripada wanita di usia yang lebih muda, tetapi wanita yang menderita stroke lebih mungkin meninggal karenanya (Dipiro et al., 2017).

Tabel 2.1 Faktor Risiko untuk Stroke Iskemik

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi atau penanda risiko
Umur
Berat badan lahir rendah
Ras
Faktor genetik
Dapat dimodifikasi, didokumentasikan dengan baik
Merokok
Hipertensi
Diabetes

Stenosis carotid asimtomatik

Dislipidemia

Fibrilasi atrium

Penyakit sel sabit

Diet yang buruk

Kegemukan

Ketidakaktifan fisik

Penyakit jantung lainnya (penyakit jantung coroner, gagal jantung, penyakit arteri perifer)

Berpotensi dimodifikasi, kurang terdokumentasi dengan baik

Migrain

Sindrom metabolic

Penyalahgunaan narkoba dan alcohol

Perdangan dan Infeksi

Lipoprotein Tinggi

Homocysteinemia

Gangguan pernapasan saat tidur

Faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi dan terdokumentasi dengan baik antara lain hipertensi, merokok, diabetes, *fibrilasi atrium*, dan dislipidemia. Hipertensi adalah yang paling umum, mempengaruhi hampir satu dari tiga orang dewasa di Amerika Serikat. Penyakit jantung merupakan faktor risiko kedua yang sangat penting untuk stroke. Pasien dengan penyakit arteri koroner, gagal jantung *kongestif*, *hipertrofi ventrikel* kiri, dan terutama *atrial fibrilasi* berisiko lebih tinggi mengalami stroke. Faktanya, kehadiran *fibrilasi atrium* adalah salah satu faktor risiko paling potensial untuk stroke iskemik, dengan tingkat stroke dari 5% hingga 20% per tahun tergantung pada kondisi komorbiditas pasien. Faktor risiko lain yang diketahui untuk *aterosklerosis* juga diketahui menempatkan pasien pada risiko stroke. Diabetes mellitus, *dislipidemia*, dan merokok disebut keadaan *aterogenik* yang menyebabkan penyakit *serebrovaskular* dan stroke iskemik (Dipiro et al., 2017).

2.5 STROKE ISKEMIK

2.5.1 Definisi Stroke Iskemik

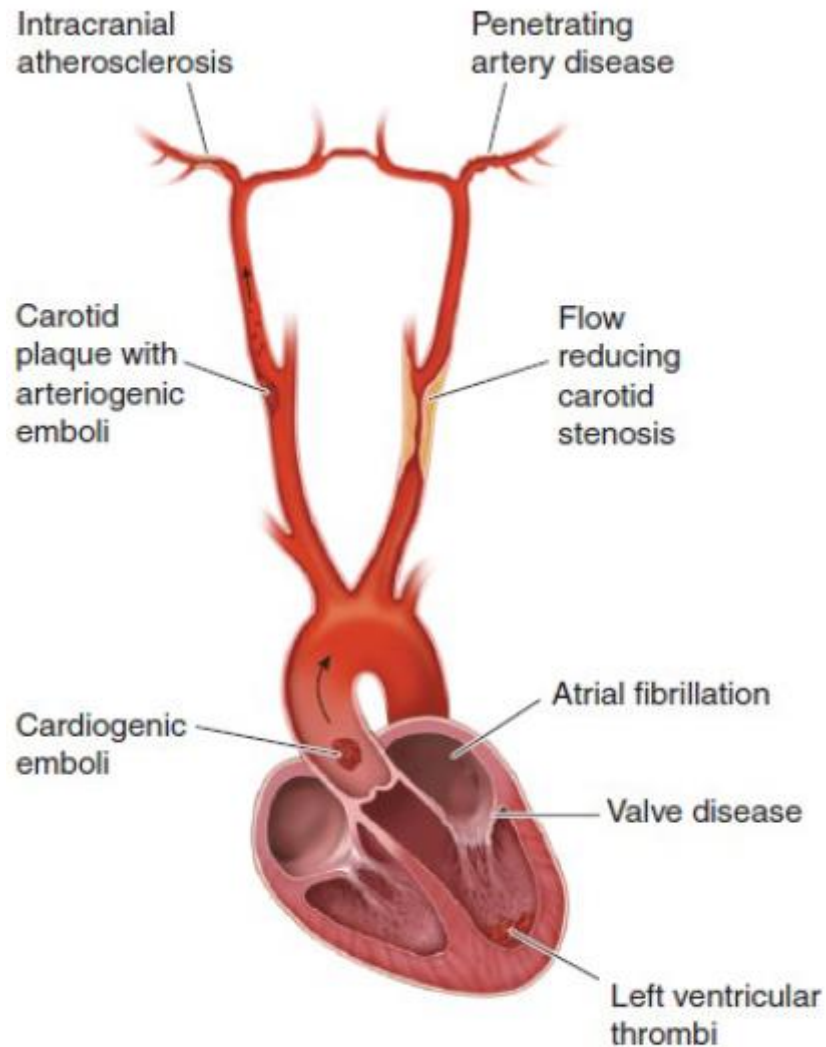
Stroke iskemik adalah jenis stroke yang paling umum, mewakili sekitar 85% dari semua stroke. Pasien stroke iskemik biasanya akan mengalami onset tiba-tiba kelemahan, mati rasa, kehilangan penglihatan, diplopia, disartria, gangguan gaya berjalan, *vertigo*, afasia, atau tingkat kesadaran yang terganggu. Lokasi stroke akan menentukan pola gejala mana yang terjadi. Stroke iskemik biasanya melibatkan tidak adanya fungsi (Alway, D., & Cole, 2009).

2.5.2 Patofisiologi Stroke Iskemik

Mekanisme patofisiologis stroke iskemik dapat dilihat pada Gambar. 2.1. Aliran darah otak normal rata-rata 50 mL / 100 g per menit, dan ini akan dipertahankan melalui berbagai tekanan darah (tekanan arteri rata-rata 50-150 mm Hg) dengan proses yang disebut autoregulasi otak. Pembuluh darah otak yang melebar dan menyempit adalah sebagai respons terhadap perubahan tekanan darah, tetapi proses ini dapat terganggu oleh adanya aterosklerosis, hipertensi kronis, dan cedera akut, seperti stroke. *Oklusi arteri* dapat menyebabkan penurunan parah pada aliran darah otak yang mengarah ke infark. Jaringan yang iskemik tetapi mempertahankan integritas membran disebut sebagai isumbemik penumbra karena biasanya mengelilingi inti *infark*. *Penumbra* ini berpotensi diselamatkan melalui intervensi terapeutik dan dinilai segera sebelum intervensi *endovaskular* dengan *stent retriever* (Dipiro et al., 2017).

Patofisiologi stroke iskemik. Diagram yang mengilustrasikan tiga mekanisme utama yang mendasari stroke iskemik termasuk penyumbatan pembuluh intrakranial oleh embolus yang muncul dari tempat yang jauh (misalnya, emboli kardiogenik), *thrombosis in situ* pembuluh intrakranial, biasanya mempengaruhi arteri penetrasi kecil,

dan *hipoperfusi* yang disebabkan oleh stenosis pembatas aliran dari arteri ekstrakranial utama (Dipiro et al., 2017).



Source: J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th Edition, www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Gambar 2.1 Mekanisme patofisiologi stroke iskemik

Penipisan fosfat berenergi tinggi disebabkan kurangnya penyediaan nutrisi pada sel iskemik (misalnya, *adenosin trifosfat* [ATP]) dan akumulasi kalium ekstraseluler, natrium intraseluler, dan air menyebabkan terjadinya pembengkakan sel dan akhirnya terjadi lisis. Peningkatan kalsium intraseluler yang mengikuti hasil dalam aktivasi

lipase, protease, dan endonuklease dan pelepasan asam lemak bebas dari *fosfolipid* membran. Selain itu, ada pelepasan asam amino rangsang, seperti *glutamat dan aspartat*, yang melanggengkan kerusakan saraf dan akumulasi asam lemak bebas, termasuk asam arakidonat, dan menghasilkan pembentukan *prostaglandin, leukotrien*, dan radikal bebas. Pada iskemia, besarnya produksi radikal bebas melebihi sistem pembilasan normal, meninggalkan molekul-molekul reaktif ini untuk menyerang membran sel dan berkontribusi pada *asidosis intraseluler* yang meningkat. Semua peristiwa ini terjadi dalam 2 hingga 3 jam dari awal iskemia dan berkontribusi pada kematian sel pamungkas (Dipiro et al., 2017).

Target selanjutnya untuk intervensi dalam proses patofisiologis yang terlibat setelah iskemia serebral termasuk peradangan dan *apoptosis*, atau kematian sel yang terprogram, terjadi beberapa jam setelah penghinaan akut dan dapat mengganggu pemulihan dan perbaikan jaringan otak (Dipiro et al., 2017).

2.5.3 Penatalaksanaan Stroke Iskemik

2.5.3.1 Terapi Non Farmakologi

Stroke iskemik akut: Dekompresi bedah kadang-kadang diperlukan untuk mengurangi tekanan intrakranial. Pendekatan yang dilakukan tim interprofesional mencakup rehabilitasi dini yang dapat untuk mengurangi kecacatan jangka panjang. *Endarterektomi karotid* dan *stenting* untuk pencegahan sekunder, mungkin efektif dalam mengurangi kejadian stroke dan kekambuhan pada pasien (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Sebuah meta-analisis baru-baru ini telah selesai yang menggabungkan uji klinis untuk mengevaluasi 6.092 pasien. *Endarterektomi karotid* telah terbukti bermanfaat untuk mencegah stroke *ipsilateral* pada pasien dengan *stenosis arteri*

karotis simptomatik sebesar 70% atau lebih dan direkomendasikan pada pasien ini. Pada pasien dengan *stenosis simptomatik* 50% hingga 69%, pengurangan risiko yang sedang terlihat pada uji klinis. Untuk semua pasien dengan stenosis 50% sampai 69% serta stroke yang baru ini, *endarterektomi karotid* dikatakan sesuai. Pada pasien lain, faktor risiko bedah dan keterampilan ahli bedah harus dipertimbangkan sebelum operasi. Pasien harus memiliki, minimal, harapan hidup 5 tahun, dan risiko bedah stroke dan kematian harus kurang dari 6%. *Endarterektomi karotid* kurang bermanfaat untuk *stenosis karotis simptomatik* karena kurang dari 50% dan tidak boleh dipertimbangkan pada pasien (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

Ada data yang menunjukkan bahwa pasien dengan *stenosis arteri karotis asimptomatik* 60% atau lebih mendapat manfaat dari *endarterektomi karotid* jika dilakukan oleh ahli bedah yang berkualifikasi dengan tingkat komplikasi rendah (kurang dari 3%). Pada saat ini, ada banyak kontroversi mengenai bagaimana informasi ini dapat diterapkan pada praktik klinis. Sebuah tinjauan saat ini merekomendasikan mempertimbangkan *endarterektomi karotid* pada pasien dengan stenosis arteri karotis 60% hingga 99% yang berusia antara 40 dan 75 tahun jika ada harapan hidup 5 tahun dan risiko operasi rendah (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

Angioplasti karotis dengan atau tanpa pemasangan stent biasanya terbatas pada pasien yang refrakter terhadap terapi medis dan bukan kandidat bedah. Percobaan klinis saat ini sedang berlangsung untuk lebih menentukan peran *angioplasti*

karotid pada pasien *simtomatik* dan *asimptomatik* (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

2.5.3.2 Terapi Farmakologi

Keberhasilan penanganan stroke iskemik akut saat ini didasarkan pada dua strategi rekanalisasi pembuluh darah: agen antiplatelet dan trombolisis. Karena kebanyakan stroke disebabkan oleh *oklusi tromboemboli* dari *arteri intrakranial*, restorasi atau peningkatan perfusi ke area iskemik adalah strategi terapi utama. Konsep "*iskemik penumbra*", jaringan otak yang berpotensi dapat dipulihkan, memungkinkan intervensi dini untuk meningkatkan gejala neurologis, dan mengurangi kecacatan fungsional setelah serangan. Ada banyak strategi yang disarankan untuk pengobatan stroke akut, tetapi aspirin oral dan rt-PA intravena adalah satu-satunya dua obat yang saat ini direkomendasikan untuk pengobatan stroke akut (Wittenauer & Smith, 2012).

Terapi farmakologi stroke iskemik menurut Dipiro *et al* (2015), menjelaskan Alteplase (t-PA, aktivator *plasminogen* jaringan) yang dimulai dalam 4,5 jam setelah onset gejala mengurangi kecacatan akibat stroke iskemik. Ketaatan pada protokol ketat sangat penting untuk mencapai hasil positif: (1) mengaktifkan tim stroke; (2) obati sedini mungkin dalam waktu 4,5 jam setelah onset; (3) dapatkan CT scan untuk menyingkirkan perdarahan; (4) memenuhi semua kriteria inklusi dan tidak ada pengecualian (Tabel 2.2); (5) berikan alteplase 0,9 mg / kg (maksimum 90 mg) infus IV selama 1 jam, dengan 10% diberikan sebagai bolus awal selama 1 menit; (6) hindari pengobatan antiplatelet dan antikoagulan selama 24 jam; dan (7) monitoring pasien dengan cermat dan seksama

untuk peningkatan tekanan darah, respons, dan pendarahan (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Tabel 2.2 Rekomendasi Farmakoterapi pada Stroke Iskemik berdasarkan Evidence Based Medicine

	Recomendation	Evidence ²
Acute treatment	Alteplase 0,9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h in select patients within 3 h of onset	IA
	Alteplase 0,9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h between 3 and 4,5 h of onset	IB
	Aspirin 160-325 mg daily started within 48 h of onset	IA
Secondary prevention		
Noncardioembolic	Antiplatelet therapy	IA
	Aspirin 50-325 mg daily	IA
	Clopidogrel 75 mg daily	IIa B
	Aspirin 25 mg + extended-release dipyridamole 200 mg twice daily	IB
Cardioembolic (esp. atrial fibrillation)	Vitamin K antagonist (INR=2,5)	IA
	Dabigatran 150 mg twice daily	IIB
Atherosclerosis	Intense statin therapy	IB
All patients	BP reduction	IA

Bp, blood pressure; INR, international normalized ratio.

²Classes of evidence: I, evidence or general agreement that is useful and effective; II, conflicting evidence about usefulness; IIa, weight of evidence in favor of the treatment; IIb, usefulness less well established.

Levels of evidence: A, multiple randomized clinical trials; B, a single randomized trial or nonrandomized studies; C, expert consensus or case studies.

(DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Aspirin 160 hingga 325 mg / hari dimulai antara 24 dan 48 jam setelah selesainya alteplase juga mengurangi kematian dan kecacatan jangka panjang. Pencegahan sekunder stroke iskemik: Gunakan terapi antiplatelet pada stroke non-kardioemboli. Aspirin, clopidogrel, dan dipyridamole plus-rilis yang diperpanjang semuanya adalah agen lini pertama (lihat Tabel 2.1). Terapi Cilostazol juga merupakan salah satu agen lini pertama, akan tetapi penggunaannya harus dibatasi oleh kurangnya data yang akurat. Batasi kombinasi clopidogrel dan

ASA untuk memilih pasien dengan riwayat Myocardial Infraction baru-baru ini atau stenosis intrakranial dan hanya dengan ASA dosis ultra rendah untuk meminimalkan risiko perdarahan. Antikoagulasi oral direkomendasikan untuk fibrilasi atrium dan sumber emboli jantung. Antagonis vitamin K (warfarin) adalah lini pertama, tetapi antikoagulan oral lainnya (misalnya, dabigatran) mungkin direkomendasikan untuk beberapa pasien (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Pengobatan peningkatan TD setelah stroke iskemik mengurangi risiko kekambuhan stroke. Pedoman pengobatan merekomendasikan pengurangan TD pada pasien dengan stroke atau TIA setelah periode akut (7 hari pertama) (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Statin mengurangi risiko stroke sekitar 30% pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan peningkatan lipid plasma. Obat untuk pasien stroke iskemik, terlepas dari kolesterol dasar yaitu dengan terapi statin yang intensitas tinggi untuk mencapai target pengurangan setidaknya 50% pada LDL untuk pencegahan stroke sekunder (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Terapi heparin yang berat dengan molekul rendah atau heparin tak terfraksi subkutan pada dosis rendah (5000 unit tiga kali sehari) dapat direkomendasikan sebagai pencegahan trombotik vena dalam pada pasien rawat inap di rumah sakit dengan pergerakan yang menurun akibat penyakit stroke dan harus digunakan dalam semua kecuali stroke yang paling kecil (DiPiro J.T., Wells B.G., 2015).

Pada buku *Pharmacotherapy Principles and Practice* yang dibuat oleh (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., &

Schwinghammer, 2008), menjelaskan terapi farmakologi pencegahan stroke iskemik yaitu:

a. Aspirin

Dalam meta-analisis baru-baru ini termasuk 144.051 pasien dengan MI sebelumnya, MI akut, TIA atau stroke sebelumnya, dan stroke akut, serta yang berisiko tinggi, aspirin ditemukan mengurangi risiko stroke berulang sekitar 25%. Aspirin biasanya dianggap sebagai agen pencegahan sekunder lini pertama untuk stroke iskemik dan mengurangi risiko stroke berikutnya sekitar 25% pada pria dan wanita dengan serangan iskemik transien atau stroke sebelumnya. Berbagai dosis telah digunakan (30 hingga 1500 mg per hari); Namun, aspirin salut enterik 325 mg per oral sekali sehari adalah rejimen yang paling banyak digunakan dan direkomendasikan. Untuk pencegahan stroke iskemik sekunder, FDA telah menyetujui dosis 50 hingga 325 mg. Pada mereka yang gagal dengan terapi aspirin, meningkatkan dosis aspirin setiap hari atau beralih ke clopidogrel atau kombinasi dipyridamole plus aspirin yang diperpanjang merupakan pilihan. Clopidogrel adalah alternatif yang masuk akal jika aspirin tidak ditoleransi, dan dapat dianggap sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan penyakit arteri perifer. Efek buruk dari aspirin termasuk intoleransi gastrointestinal, perdarahan gastrointestinal, dan reaksi hipersensitivitas (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

b. Heparin

Heparin intravena telah umum digunakan dalam terapi stroke akut; Namun, tidak ada percobaan yang

dirancang secara memadai telah dilakukan untuk menetapkan kemanjuran dan keamanannya. Pedoman pengobatan stroke iskemik akut saat ini tidak merekomendasikan antikoagulasi rutin dan mendesak dengan heparin atau heparin berat molekul rendah (*LMWHs*) karena kurangnya manfaat yang terbukti dalam meningkatkan fungsi neurologis dan risiko perdarahan intrakranial. Heparin dapat mencegah stroke berulang dini pada pasien dengan atherothrombosis kapal besar atau mereka yang dianggap berisiko tinggi terkena stroke berulang (mis., Stroke kardioembolik); Namun, studi lebih lanjut diperlukan. Komplikasi utama heparin termasuk evolusi stroke iskemik menjadi stroke hemoragik, perdarahan, dan *trombositopenia*. Terjadinya sakit kepala parah dan perubahan status mental dapat mengindikasikan perdarahan intraserebral. Tanda-tanda pendarahan termasuk memar yang mudah; *hematemesis*; tinja positif *guaiac*; hitam, bangku kering; pembentukan *hematoma*; *hematuria*; gusi berdarah; dan mimisan. Jumlah hemoglobin, hematokrit, dan trombosit harus diperoleh setidaknya setiap 3 hari untuk mendeteksi perdarahan dan trombositopenia (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

c. Warfarin

Warfarin belum diteliti secara adekuat pada stroke non-kardioembolik, tetapi sering direkomendasikan pada pasien setelah agen antiplatelet gagal. Satu studi retrospektif kecil menunjukkan bahwa warfarin lebih baik daripada aspirin. 30 Uji klinis terbaru belum

menemukan antikoagulasi oral pada pasien tanpa fibrilasi atrium atau stenosis karotid yang lebih baik daripada terapi antiplatelet. Pada sebagian besar pasien tanpa atrial fibrilasi, terapi antiplatelet direkomendasikan daripada warfarin. Pada pasien dengan atrial fibrillation, antikoagulasi jangka panjang dengan warfarin direkomendasikan dan efektif dalam pencegahan stroke primer dan sekunder (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

d. Ticlopidine

Ticlopidine sedikit lebih bermanfaat dalam pencegahan stroke daripada aspirin pada pria dan wanita. Dosis yang dianjurkan adalah 250 mg per oral dua kali sehari. Ticlopidine mahal, dan efek sampingnya termasuk penekanan sumsum tulang, ruam, diare, dan peningkatan kadar kolesterol. Neutropenia terlihat pada sekitar 2% pasien. *Trombotik thrombocytopenic purpura* (TTP) terjadi pada 1 dari setiap 2000 hingga 4000 pasien yang diobati dengan ticlopidine. Untuk alasan ini, pemantauan jumlah sel darah lengkap diperlukan setiap 2 minggu selama 3 bulan pertama terapi. *Ticlopidin* adalah alternatif pada pasien yang tidak dapat mentolerir atau yang gagal terapi aspirin; Namun, karena pemantauan laboratorium yang mahal diperlukan dan profil efek samping, banyak dokter memilih agen alternatif seperti clopidogrel atau aspirin / dipyridamole rilis lama (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

e. Clopidogrel

Clopidogrel sedikit lebih efektif daripada aspirin dengan pengurangan risiko relatif 7,3% lebih dari yang diberikan oleh aspirin. Dosis biasa adalah 75 mg oral diminum setiap hari. Clopidogrel memiliki insiden diare dan neutropenia yang jauh lebih rendah daripada ticlopidine, dan pemantauan laboratorium biasanya tidak diperlukan. Ada 11 laporan kasus TTP terjadi sekunder untuk clopidogrel, dengan mayoritas terjadi dalam 2 minggu pertama terapi. Saat ini, clopidogrel lebih disukai daripada ticlopidine; Namun, dokter perlu menyadari bahwa ada potensi untuk pengembangan TTP. Clopidogrel mungkin lebih disukai sebagai monoterapi; dalam uji coba MATCH, aspirin dosis rendah plus terapi kombinasi clopidogrel dibandingkan dengan clopidogrel saja tidak menunjukkan manfaat yang signifikan. Percobaan ini menemukan bahwa penambahan aspirin meningkatkan risiko perdarahan mayor. Namun, tidak ada perbedaan dalam risiko perdarahan antara aspirin dan clopidogrel sebagai monoterapi, dan biaya clopidogrel secara signifikan lebih tinggi daripada biaya aspirin (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

f. Extended-Release (ER) Dipyridamole plus Immediate-Release (IR) Aspirin

Terapi kombinasi dengan dipyridamole pelepasan-lama plus aspirin pelepasan-langsung lebih efektif daripada pengobatan saja dalam *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS2). Dalam studi ini, pasien menerima plasebo, aspirin 25 mg dua kali sehari, ER dipyridamole 200 mg dua kali sehari, atau kombinasi kedua agen. Agen individu menghasilkan pengurangan

risiko 18,1% dengan aspirin dan 16,3% dengan ER dipyridamole, sedangkan kombinasi tersebut menghasilkan pengurangan risiko 37%. Sakit kepala dan diare adalah efek samping umum dari dipyridamole, sementara perdarahan lebih sering terjadi pada kelompok perlakuan yang menerima aspirin. Ini adalah studi pertama yang menunjukkan bahwa terapi antiplatelet kombinasi memiliki efek aditif terhadap masing-masing agen saja. Formulasi yang tersedia saat ini adalah produk kombinasi yang mengandung 25 mg aspirin dan 200 mg ER dipyridamole. Agen ini bukan pilihan bagi pasien yang tidak toleran terhadap aspirin; Namun, ini mungkin berguna pada pasien yang gagal dengan clopidogrel atau monoterapi aspirin. Percobaan lebih lanjut sedang dilakukan untuk membandingkan kombinasi ini dengan masing-masing komponen individu pada dosis penuh. Uji coba yang membandingkan kombinasi ini dengan agen antiplatelet lainnya juga diperlukan (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

g. Tatalaksana Tekanan Darah

Menurunkan tekanan darah pada pasien yang hipertensi telah terbukti mengurangi risiko relatif stroke, baik iskemik dan hemoragik, sebesar 35% hingga 45%. Juga, semakin banyak tekanan darah diturunkan, semakin besar pengurangan risiko stroke. Semua pasien harus dimonitor dan dikontrol tekanan darahnya sesuai dengan pedoman saat ini untuk manajemen tekanan darah. Namun, tidak ada satu agen pun yang terbukti lebih bermanfaat daripada yang lain untuk mencegah

stroke (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

Tabel 2.3 Rekomendasi untuk Farmakoterapi dari Stroke Iskemik

	Primary Agents	Alternatives
Acute Treatment	t-PA 0,9 mg/kg IV (maximum 90 mg) over 1 hour in selected patients within 3 hours of onset Aspirin 160-325 mg daily started within 48 hours of onset	t-PA (various doses) intra-arterially up to 6 hours after onset in selected patients
Secindary Prevention	Aspirin 50-325 mg daily Clopidogrel 75 mg daily Aspirin 25 mg + extended- release dipyridamole 200 mg twice daily	Ticlopidine 250 mg twice daily
Cardioembolic All	Warfarin (INR 2-3) ACE-I + diuretic or ARB; blood pressure lowering: Perindopril 2-8 mg daily Indapamide 1,25-5 mg daily; Statin therapy	

(Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008)

Hipertensi adalah faktor risiko penting untuk stroke; Namun, belum jelas apakah menurunkan BP mengurangi kejadian stroke iskemik sekunder. Dalam percobaan PROGRESS, ditunjukkan bahwa pengurangan tekanan darah menggunakan angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) perindopril saja menghasilkan pengurangan 28% pada stroke berulang dibandingkan dengan plasebo. Dengan penambahan indapamide diuretik ke perindopril, penurunan 43% dalam kekambuhan stroke terlihat. Pada pasien yang tidak hipertensi juga dapat terjadi penurunan kejadian stroke ini. Pada pasien dengan riwayat stroke atau TIA sebelumnya, *Joint National Committee on Prevention,*

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) merekomendasikan diuretik dan ACE-I (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

h. Terapi Statin

Statin mengurangi kejadian stroke di antara pasien yang berada di peningkatan risiko penyakit kardiovaskular melalui berbagai mekanisme termasuk menurunkan kolesterol total dan LDL. Baru-baru ini, studi Pencegahan Stroke oleh Pengurangan Agresif dalam Tingkat Kolesterol (SPARCL) menyelidiki apakah pemberian atorvastatin dosis tinggi (80 mg) dapat mengurangi stroke berulang. Ini adalah studi pertama yang secara khusus menyelidiki efek statin pada pasien dengan stroke sebelumnya atau transient ischemic attack (TIA) tetapi dengan kadar kolesterol normal dan tidak ada bukti penyakit jantung koroner. Hasil menunjukkan bahwa pengobatan dengan atorvastatin dengan dosis 80 mg per hari dikaitkan dengan pengurangan risiko relatif 16% untuk stroke berulang pada populasi ini (Alway, D., & Cole, 2009).

Hyperlipidemia belum jelas ditetapkan sebagai faktor risiko stroke, meskipun merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk penyakit jantung koroner. Studi terbaru menunjukkan bahwa penggunaan statin dapat mengurangi kejadian stroke pertama pada pasien berisiko tinggi (misal., Hipertensi, penyakit jantung koroner, atau diabetes) termasuk pasien dengan kadar lipid normal. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan pengurangan risiko 25% untuk stroke

fatal dan non-fatal dengan penggunaan statin. Pasien dengan riwayat MI, peningkatan kadar lipid, diabetes, dan faktor risiko lainnya dapat mengambil manfaat dari perawatan dengan agen penurun lemak; Namun, bahkan pasien dengan kadar lipid normal dapat mengambil manfaat dari perawatan (Chisholm-Burns, M. A., Wells, B. G., & Schwinghammer, 2008).

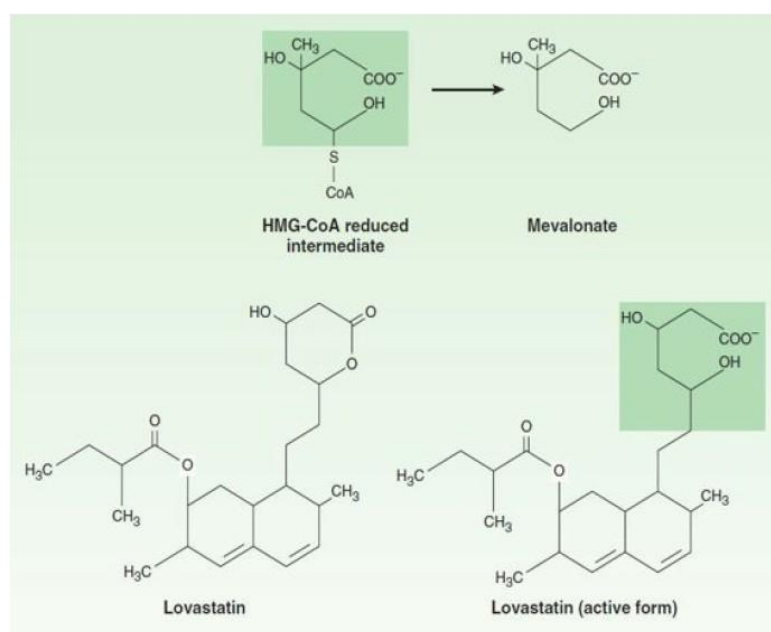
Terapi statin dengan memiliki efek penurunan lipid yang efektif dapat direkomendasikan untuk mengurangi risiko penyakit stroke dan penyakit kardiovaskuler pada pasien yang menderita stroke iskemik dan TIA yang juga disertai aterosklerosis, *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (LDL C) ≥ 100 mg/dl, dan tanpa menderita penyakit jantung coroner berdasarkan sumber AHA/ASA, *Class IIA, Level of evidence B*. Terapi dengan statin dapat direkomendasikan pada subjek dengan stroke non kardioemboli berdasarkan sumber AHA/ASA, *Class I, Level of evidence A*. Pada studi SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level*), terapi statin dengan atorvastatin akan mengurangi kejadian stroke berulang (HR 0,84; CI 0,71-0,99), sementara pada studi HEART protection, terapi simvastatin dapat mengurangi kejadian gangguan vaskuler pada pasien riwayat stroke, dan mengurangi penyakit stroke pada pasien dengan penyakit vaskuler lainnya (RR 0,76) (Misbach, 2011).

2.5.4 Tinjauan Terapi Golongan Statin Pada Stroke Iskemik

2.5.4.1 Struktur Kimia dan Farmakokinetika

Senyawa-senyawa ini adalah analog struktural dari HMG-CoA (3-hydroxy 3-methylglutaryl-coenzyme A, Gambar 2.2).

Lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin termasuk dalam kelas ini. Mereka paling efektif dalam mengurangi LDL. Efek lain terapi statin yaitu penurunan stres oksidatif dan peradangan vaskular dengan peningkatan stabilitas lesi aterosklerosis. Sudah menjadi praktik standar untuk memulai terapi inhibitor reduktase segera setelah sindrom koroner akut, terlepas dari tingkat lipid (Katzung BG, Masters SB, 2015).



Gambar 2.2 Penghambatan reduktase HMG-CoA (Katzung BG, Masters SB, 2015).

Lovastatin dan simvastatin adalah produk lakton yang tidak aktif yang dihidrolisis dalam saluran pencernaan menjadi turunan β -hidroksil aktif, sedangkan pravastatin memiliki cincin lakton aktif dan terbuka. Sedangkan pada terapi atorvastatin, fluvastatin, dan rosuvastatin adalah congener yang mengandung fluor yang aktif seperti yang diberikan. Penyerapan dosis yang dicerna inhibitor reduktase bervariasi dari 40% hingga 75% dengan pengecualian fluvastatin, yang hampir sepenuhnya diserap. Semua memiliki ekstraksi first-

pass yang tinggi oleh hati. Sebagian besar dosis yang diserap diekskresikan dalam empedu; 5–20% diekskresikan dalam urin. Waktu paruh plasma obat-obatan ini berkisar antara 1 hingga 3 jam kecuali untuk atorvastatin (14 jam), pitavastatin (12 jam), dan rosuvastatin (19 jam) (Katzung BG, Masters SB, 2015).

2.5.4.2 Mekanisme Kerja Obat Golongan Statin

Terapi golongan statin ini dapat menghambat secara kompetitif koenzim HMG-CoA reductase, yaitu suatu enzim yang berperan pada sintesis kolesterol, terutama dalam hati. Hasil dari penghambatan enzim tersebut menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol seluler yang sementara, kemudian mengaktifkan kaskade sinyal seluler dan berpuncak pada aktivasi protein pengikat elemen regulasi sterol (SREBP), yakni suatu faktor transkripsi yang dapat mengatur ekspresi gen yang mengkode reseptor *low density lipoprotein* (LDL). Apabila ekspresi reseptor LDL yang meningkat, maka akan semakin meningkat pula LDL plasma, sehingga kadar kolesterol LDL dalam plasma akan meningkat. Sekitar 70% reseptor LDL diekspresikan oleh hepatosit dan disambut diekspresikan oleh berbagai sel di dalam tubuh (Dewi & Merry, 2017).

Statin juga selain sensitif terhadap reseptor LDL, dapat meningkatkan kadar HDL dan produksi Apolipoprotein AI (apo AI). Dengan efek terapi golongan statin yang dapat menghambat HMG-CoA reduktase menunjukkan adanya peningkatan aktivitas dari *reseptor peroksisom-proliferator aktivator-alfa* (PPAR α), seperti fibrat, untuk mensintesis apo AI di hati yang dapat meningkatkan prekursor HDL. Cara lain, statin mereduksi aktivitas CETP (*Cholesterol Ester Transfer*

Protein). Dengan adanya penghambatan aktivitas tersebut juga akan menaikkan kadar HDL 3-15%, hal tersebut menunjukkan terapi golongan statin dapat direkomendasikan dibandingkan dengan penggunaan terapi obat golongan lain (Dewi & Merry, 2017).

2.5.4.3 Indikasi Golongan Statin

Dewi dan Merry (2017) menjelaskan bahwa terapi obat golongan statin bermanfaat dapat menurunkan risiko mortalitas dan memberikan status fungsional yang lebih baik setelah mendapat serangan stroke. Hal tersebut dikarenakan adanya suatu efek pleiotropik dari statin. Efek pleiotropik statin tersebut dapat meningkatkan fungsi endotel melalui penambahan produksi oksida nitrit dan anti oksidan serta efek antikoagulan. Dengan adanya efek pleiotropik ini dianggap dapat meningkatkan hasil setelah penggunaan statin dapat terjadi. Selain efek itu juga obat golongan statin memiliki efek yang lain yaitu efek immunomodulator yang dianggap dapat meningkatkan outcome setelah stroke iskemik akut (Dewi & Merry, 2017).

2.5.4.4 Kontra-indikasi Golongan Statin

Risiko akan miopati diperbesar bila digunakan bersamaan dengan obat yang menghambat enzim *cytochrome P450* (CYP 3A4) dengan efek meningkatkan kadar plasma, terutama pada dosis agak tinggi (di atas 20 mg simvastatin atau atorvastatin). Contoh obat yang apabila digunakan bersamaan dapat menghambat enzim *cytochrome P450* (CYP 3A4) yaitu misalkan ketokonazol dan itrakonazol, diltiazem dan verapamil, eritromisin dan klaritromisin, serta penghambat protease, juga (sari) grapefruit. Pengecualian adalah

pravastatin yang perombakannya tidak melalui enzim CYP3A4 (Tjay, 2015).

Tidak dianjurkan menggunakannya untuk wanita hamil karena senyawa statin dapat mengakibatkan cacat pada bayi (bersifat teratogen) (Tjay, 2015).

2.5.4.5 Pemakaian Terapeutik dan Dosis

Inhibitor reduktase berguna sendirian atau dengan resin, niacin, atau ezetimibe dalam mengurangi kadar LDL. Wanita dengan hiperlipidemia yang sedang hamil, menyusui, atau kemungkinan hamil sebaiknya tidak diberikan obat-obat ini. Penggunaan pada anak-anak terbatas pada pasien tertentu dengan hiperkolesterolemia keluarga atau hiperlipidemia gabungan keluarga (Katzung BG, Masters SB, 2015).

Karena sintesis kolesterol terjadi terutama pada malam hari, reduktase inhibitor kecuali atorvastatin, rosuvastatin, dan pitavastatin harus diberikan pada malam hari. Penyerapan biasanya (dengan pengecualian pravastatin dan pitavastatin) dipengaruhi oleh makanan. Dosis harian lovastatin bervariasi dari 10 hingga 80 mg. Pravastatin hampir sama kuatnya dengan massa seperti lovastatin dengan dosis harian maksimum yang direkomendasikan 80 mg. Simvastatin dua kali lebih manjur dan diberikan dalam dosis 5–80 mg setiap hari. Karena peningkatan risiko miopati dengan dosis 80 mg / hari, FDA mengeluarkan label untuk dosis simvastatin dan Vytorin pada tahun 2011. Pitavastatin diberikan dalam dosis 1–4 mg setiap hari. Fluvastatin tampaknya kira-kira setengah kuatnya seperti lovastatin secara massal dan diberikan dalam dosis 10–80 mg setiap hari. Atorvastatin diberikan dalam dosis 10–80 mg / hari, dan rosuvastatin, obat yang sangat manjur

untuk hiperkolesterolemia berat, dengan dosis 5-40 mg / hari. Kurva dosis respons pravastatin dan terutama fluvastatin cenderung mendatar di bagian atas kisaran dosis pada pasien dengan hiperkolesterolemia sedang hingga berat. Statin yang lainnya agak linier (Katzung BG, Masters SB, 2015).

2.5.4.6 Efek Samping Golongan Statin

Efek samping yang ada pada golongan statin ini berupa gangguan ringan pada saluran cerna (nausea, obstipasi, flatulensi), adakalanya juga reaksi kulit dan rasa letih, nyeri kepala dan otot. Adanya efek samping nyeri pada otot serta serta kejang-kejang (*myopathy*) dapat terjadi, begitu pula gangguan mata dan fungsi hati (meningkatnya enzim *transaminase*) (Tjay, 2015).

Lebih serius yaitu efek melemahkan otot lurik akibat degradasi secara spontan dari jaringan ini, yang disebut rhabdomyolysis. Walaupun jarang terjadi, namun sangat membahayakan karena bisa fatal, terutama bila digunakan berkombinasi dengan fibrat atau nikotinat (Tjay, 2015).

2.5.5 Obat Golongan Statin

Obat untuk terapi golongan statin ini terbagi menjadi yaitu ***Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, dan Simvastatin***. Obat-obatan golongan statin tersebut dianggap obat yang paling efektif dibandingkan obat-obat hypolipidemia yang lainnya untuk menurunkan kadar kolesterol-LDL, akan tetapi kurang efektif khasiatnya dibandingkan dengan fibrat dalam menurunkan trigliserida (BPOM RI (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia), 2014).

2.6 PEDOMAN PENGENDALIAN STROKE ISKEMIK

2.6.1 Pedoman Pengendalian Dislipidemia 2019 Berdasarkan PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia)

Tabel 2.4 Target terapi menurut panduan NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program*)

Kelompok Risiko	Target Primer = K-LDL	Mulai terapi statin	Target sekunder = Non-HDL (bila kadar TG $\geq$ 200)
Very high	<70	$\geq$ 70	>100
High- PVK atau risiko yang disamakan PKV	<100	$\geq$ 100	<130
Moderately High- non OKV namun $\geq$ 2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun <10%	<130	$\geq$ 130	<160
Moderate- non PJK dengan $\geq$ 2 faktor risiko atau risiko PKV dalam 10 tahun <10%	<130	$\geq$ 160	<160
Lower- non PKV dengan $\leq$ 1 faktor risiko	<160	$\geq$ 190	<190

(Arsana et al., 2019)

Tabel 2.5 Klasifikasi Statin menurut ACC (*American College of Cardiology*) / AHA (*American Heart Association*) berdasarkan kemampuan menurunkan K-LDL

Terapi statin High intensity	Terapi statin moderate intensity	Terapi statin low intensity
Memiliki rerata kemampuan menurunkan K-LDL $\geq$ 50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan K-LDL 30% - <50%	Memiliki rerata kemampuan menurunkan kolesterol LDL < 30%
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg (2x1) Pitavastatin 1-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

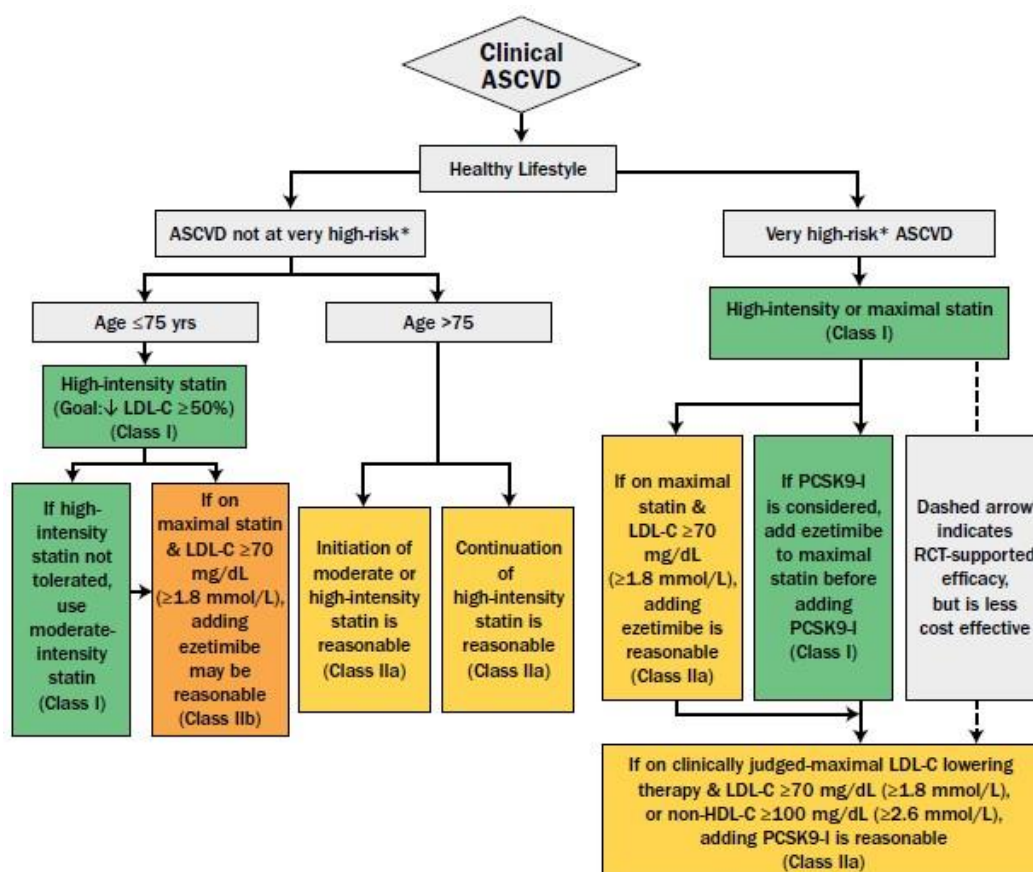
(Arsana et al., 2019)

Tabel 2.6 Rangkuman rekomendasi terapi statin dari ACC (*American College of Cardiology*) / AHA (*American Heart Association*) 2013

Kelompok Pasien yang memerlukan terapi statin			
Secara klinik sudah terbukti mengalami PJK	Kadar K-LDL $\geq$ 190 mg/dl	Diabetes, Umur 40-75 tahun	Prediksi PKV dalam 10 tahun $\geq 7,5\%$, umur 40-75 tahun
High intensity (umur ≤ 75)	High intensity	Moderate intensity	Moderate – high intensity
Moderate (>75 tahun) atau jika tidak memungkinkan high intensity	Moderate jika tidak memungkinkan high intensity	High jika prediksi PKV dalam 10 tahun $\geq 7,5\%$	

(Arsana et al., 2019)

2.6.2 Pedoman 2018 tentang Manajemen Kolesterol Darah Berdasarkan *American College of Cardiology*



Gambar 2.3 Pencegahan Sekunder pada Pasien dengan ASCVD Klinis
(Grundy et al., 2019)

Tabel 2.7 Terapi Statin Tinggi, Sedang, dan Intensitas Rendah

	High-Intensity	Moderate-Intensity	Low-Intensity
LDL-C Lowering	$\geq 50\%$	30% to 49%	$< 30\%$
Statins	Atorvastatin (40 mg ⁺⁺) 80 mg Rosuvastatin	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20-40 mg	Simvastatin 10 mg
	-	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BUD Pitavastatin 1-4 mg	Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg

(Grundy et al., 2019)