BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah meningkatnya tekanan sistolik dan tekanan diastolik pada seorang diatas nilai yang telah ditentukan (Kadir, 2018). Hipertensi didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah sistolik ≥ 120 mmHg atau diastolik ≥ 80 mmHg. Sekitar 80 – 95% merupakan hipertensi esensial yang berarti tidak ada penyebab spesifik. Kondisi ini umumnya jarang menimbulkan gejala dan sering tidak disadari, sehingga dapat menimbulkan morbiditas lain seperti gagal jantung kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, stroke, gagal ginjal stadium akhir, atau bahkan kematian (Adrian, 2019).

2.2 Klasifikasi Hipertensi

Tabel 2.1 Klasifikasi hipertensi (JNC-8).

Kategori Tekanan Darah	Tekanan Darah sistolik		Tekanan Darah Diastolik
Normal	< 120 mmHg	dan	< 80 mmHg
Prehipertensi	120-139 mmHg	atau	< 80-89 mmHg
Tingkat 1	140-159 mmHg	atau	90-99 mmHg
Tingkat 2	≥ 160 mmHg	atau	≥ 100 mmHg

Begitu banyak definisi mengenai hipertensi, dari perspektif klinis definisi yang dianggap paling pas: hipertensi adalah level Takanan Darah (TD) dimana pengobatan untuk menurunkan TD menjadi lebih rendah dibandingkan level tersebut akan memberikan manfaat klinis yang sangat signifikan. Level TD yang dimaksud disini akan sangat bervariasi antar satu individu dengan individu yang lainnya tergantung faktor risiko kardiovaskular absolut yang dimiliki. Merujuk pada kondisi ini maka ditetapkan ambang batas TD secara absolut kapan memulai terapi farmakologi dan target kendali TD yang optimal.

Sebagaian besar guideline hipertensi merekomendasikan tatalaksana farmakologi pada pasien dengan TD ≥140/90 mmHg yang belum mencapai target TD yang diinginkan dengan modifikasi gaya hidup. JNC VIII

merekomendasikan khusus untuk usia >60 tahun ambang batas TD memulai terapi adalah >150/90 mmHg. Beberapa bukti menunjukkan bahwa pengobatan tekanan darah >160/100 mmHg dapat menurunkan kejadian stroke, infrak jantung, gagal jantung dan kematian. Terbukti bahwa terapi tekanan darah > 140/90 mmHg khususnya pada pasien yang berisiko tinggi sangat bermanfaat. Hal yang berbeda didapat pada JNC-8 yang menyatakan bahwa batas inisiasi terapi adalah 140/90 mmHg untuk dewasa umur < 60 tahun tetapi merekomendasikan batasan yang lebih rendah yaitu pada usia > 60 tahun (Kandarini, 2017).

2.3 Golongan Obat Antihipertensi

2.3.1 *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI)

Obat golongan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) bekerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga bekerja dengan menghambat aktivitas saraf simpatis dengan menurunkan pelepasan noradrenalin, menghambat pelepasan endotelin, meningkatkan produksi substansi vasodilatasi seperti NO, bradikinin, prostaglandin dan menurunkan retensi sodium dengan menghambat produksi aldosteron. Efek samping yang mungkin terjadi adalah batuk batuk, skin rash, hiperkalemia. Hepatotoksik. glikosuria dan proteinuria merupakan efek samping yang jarang. Contoh golongan ACEI adalah captopril, enlapril dan Lisinopril (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2.3.2 *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB)

Golongan obat Angiotensin Receptor Blocker (ARB) menyebabkan vasodilatasi, peningkatan ekskresi Na+ dan cairan (mengurangi volume plasma), menurunkan hipertrofi vaskular sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Efek samping yang dapat muncul meliputi pusing, sakit kepala, diare, hiperkalemia, rash, batuk-batuk (lebih kurang dibanding ACE-inhibitor), abnormal taste sensation (metallic taste). Contoh golongan ARB adalah candesartan, losartan dan valsartan (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2.3.3 *Beta Blocker*

Golongan obat beta bloker bekerja dengan mengurangi isi sekuncup jantung, selain itu juga menurunkan aliran simpatik dari system syaraf pusat (SSP) dan menghambat pelepasan renin dari ginjal sehingga mengurangi sekresi aldosteron. Efek samping meliputi kelelahan, insomnia, halusinasi, menurunkan libido dan menyebabkan impotensi. Contoh golongan beta bloker adalah atenolol dan metoprolol (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2.3.4 *Calcium Canal Bloker* (CCB)

Golongan obat calcium canal bloker (CCB) memiliki efek vasodilatasi, memperlambat laju jantung dan menurunkan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan tekanan darah. Efek samping yang mungkin timbul adalah pusing, bradikardi, flushing, sakit kepala, peningkatan SGOP dan SGPT, dan gatal gatal juga pernah dilaporkan. Contoh golongan CCB adalah nifedipine, amlodipine dan diltiazem (Yulanda & Lisiswanti, 2017). *Calsium Channel Blockers* atau sering dikenal Kalsium Antagonis mekanisme kerjanya adalah mencegah atau mengeblok kalsium masuk ke dalam dinding pembuluh darah. Kalsium diperlukan otot untuk melakukan kontraksi, jika pemasukan kalsium ke dalam sel-sel otot diblok, maka otot tersebut tidak dapat melakukan kontraksi sehingga pembuluh darah akan melebar dan mengakibatkan tekanan darah akan menurun (Nafiroh *et al*., 2021).

2.3.5 *Diuretic*

Golongan obat Thiazid *diuretic* bekerja dengan meningkatkan ekskresi air dan Na+ melalui ginjal yang menyebabkan berkurangnya preload dan menurunkan cardiac output. Selain itu, berkurangnya konsentrasi Na+ dalam darah menyebabkan sensitivitas adrenoreseptor–alfa terhadap katekolamin menurun, sehingga Terjadi vasodilatasi atau resistensi perifer menurun. Efek samping yang mungkin timbum meliputi peningkatan asam urat, gula darah, gangguan profil lipid dan hiponatremia.Contoh golongan Thiazid *diuretic* adalah hidroclorotiazid dan indapamide (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2.4 Definisi Stroke

Stroke atau CVA (*Cerebro vascular accident*) merupakan penyakit atau gangguan fungsional otak berupa kelumpuhan saraf (*deficit neurologic*)

akibat terhambatnya aliran darah ke otak. Secara sederhana stroke didefinisikan sebagai penyakit otak akibat terhentinya suplai darah menuju otak, karena adanya sumbatan atau pendarahan (Wahyuni, 2019). Stroke merupakan penyakit atau gangguan fungsional otak berupa defisit neurologis. Kerusakan neurologis tersebut dapat disebabkan oleh adanya sumbatan total atau persial pada satu atau lebih pembuluh darah serebral sehingga menghambat aliran darah ke otak (Octasari *et al*., 2020)

2.5 Klasifikasi Stroke

Secara garis besar, stroke di bagi menjadi dua yaitu Stroke Hemoragik (Pendarahan) dan Stroke Iskemik (Sumbatan):

2.5.1 Stroke Hemoragik (Pendarahan)

Stroke hemoragik terjadi apabila adanya perdarahan akibat pecahnya pembuluh darah di otak sehingga menyebabkan kerusakan otak dan gangguan fungsi saraf. Stroke jenis hemoragik ini paling bahaya karena dapat menimbulkan kerusakan yang luas akibat genangan darah di otak (Selvirawati *et al*., 2020)

2.5.2 Stroke Iskemik (Sumbatan)

Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungi atau kerusakan jaringan otak akibat terhambatnya aliran darah menuju otak yang mengakibatkan sel saraf dan sel lainnya mengalami gangguan, karena terhentinya suplai oksigen yang dibawah oleh darah. Stroke iskemik terjadi karena adanya kejadian yang menyebabkan aliran darah menjadi menurun atau terhenti sama sekali pada area tertentu di otak, akibat adanya penyumbatan trombosis atau embolisis. (Wahyuni, 2019).

2.6 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan oleh kekurangan darah dan pasokan oksigen ke otak, Iskemik berkontribusi sekitar 85% korban pada pasien stroke, dengan sisanya karena perdarahan intraserebral. Iskemik menghasilkan trombotik dan embolik di otak. Dalam trombosis, aliran darah dipengaruhi oleh

penyempitan pembuluh darah karena aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan, menyebabkan stroke trombotik. Dalam stroke embolic, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan emboli; aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel yang tidak tepat waktu (nekrosis). Hasil dari iskemia yang berkepanjangan adalah kematian sel serebral. Jumlah aliran normal yang cukup untuk memenuhi kebutuhan energi dari jaringan serebral adalah 60 ml/100g/menit. Jika jaringan tersebut mendapatkan perfusi dibawah 10 ml/100g/menit, maka kegagalan membran sel akan berakibat pada cedera otak dengan derajat keparahan dan irreversibilitas yang sejalan dengan durasi iskemia (Basyir *et al*., 2021)

2.7 Klasifikasi Stroke Iskemik

2.7.1 Trombosis serebri

Stroke trombotik yaitu stroke yang disebabkan karena adanya penyumbatan lumen pembuluh darah otak karena trombus yang makin lama makin menebal, sehingga aliran darah menjadi tidak lancar. Penurunan aliran darah ini menyebabkan iskemia. Trombosis serebri adalah obstruksi aliran darah yang terjadi pada proses oklusi satu atau lebih pembuluh darah lokal.

2.7.2 Emboli serebri

Infark iskemik dapat diakibatkan oleh emboli yang timbul dari lesi ateromatus yang terletak pada pembuluh yang lebih distal. Gumpalan-gumpalan kecil dapat terlepas dari trombus yang lebih besar dan dibawa ke tempat-tempat lain dalam aliran darah. Bila embolus mencapai arteri yang terlalu sempit untuk dilewati dan menjadi tersumbat, aliran darah fragmen distal akan terhenti, mengakibatkan infark jaringan otak distal karena kurangnya nutrisi dan oksigen. Emboli merupakan 32% dari penyebab strokenon hemoragik (Wijaya, 2013).

2.8 Faktor Resiko Stroke Iskemik

Faktor risiko yang memicu tingginya angka kejadian stroke iskemik dapat dibedakan menjadi dua yaitu faktor tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi.

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, ras, gender, genetik, dan riwayat *Transient Ischemic Attack* atau stroke sebelumnya (Wahyuni, 2019).

1) Usia

Risiko terkena stroke iskemik meningkat sejak usia 45 tahun dan semakin bertambahnya umur seseorang, risiko terjadinya stroke akan semakin meningkat, hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan elastisitas arteri sehingga pembuluh darah akan berangsur-angsur menyempit (PERDOSSI, 2019).

2) Ras

Orang kulit hitam, Hispanik Amerika, Cina, dan Jepang memiliki insiden stroke yang lebih tinggi dibandingkan orang dengan kulit putih (Manurung *et al.*, 2015).

3) Gender

Menurut studi *Global Burden of Desease*, menunjukkan kejadian stroke iskemik pada laki-laki lebih besar daripada perempuan (Feigin, *et al*., 2017).

4) Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu risiko stroke di kemudian hari. Untuk memperkirakan adanya faktor genetik penyebab stroke dapat dilakukan anamnesis riwayat keluarga pasien stroke (PERDOSSI, 2019).

b. Faktor yang dapat dimodifikasi berupa hipertensi, merokok, penyakit jantung, diabetes, obesitas, alkohol dan hiperlipidemia (Wahyuni, 2019)

1) Hipertensi

Hipertensi dapat menjadi penyebab utama stroke. Hal ini dikarenakan hipertensi dapat mempercepat terjadinya proses aterosklerosis akibat

plaque yang mengakibatkan kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah. Plaque ini kemudian dapat pecah sehingga terbentuk trombus. Trombus ini dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah dan dapat berkembang menjadi emboli yang ikut masuk ke dalam aliran darah menuju sistem serebrovaskuler (Rahayu, 2016).

2) Merokok

Setiap pasien perlu ditanyakan apakah merokok atau tidak. Pasien disarankan untuk berhenti merokok mengingat bukti epidemiologi yang menunjukkan rokok berisiko menyebabkan stroke iskemik dan perdarahan subarachnoid. Strategi penghentian merokok yang dapat dilakukan diantaranya konseling, penggunaan pengganti nikotin atau pemakaian obat oral untuk berhenti merokok. Beberapa hal yang perlu diketahui terkait rokok :

a) Merokok menyebabkan peningkatan koagulabilitas darah, viskositas darah, kadar fibrinogen, mendorong agregasi platelet, meningkatkan tekanan darah, meningkatkan hematokrit, menurunkan kolesterol HDL dan meningkatkan kolesterol LDL.
b) Berhenti merokok dapat memperbaiki fungsi endotel.
c) Perokok pasif berisiko sama dengan perokok aktif (PERDOSSI, 2019).

3) Jantung

Penderita penyakit jantung koroner mengalami sehingga dapat mengakibatkan emboli/gumpalan darah ikut terbawa dalam aliran darah menuju ke otak. Kondisi ini berpeluang untuk terjadi penyumbatan pada pembuluh darah otak dan berdampak pada kematian sel otak yang berakhir pada stroke iskemik (Rahayu, 2016). Risiko stroke meningkat pada orang dengan riwayat penyakit aterosklerotik, seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung dan klaudikasio intermiten. Pencegahan stroke pada orang dengan faktor risiko tersebut dapat dilakukan dengan pemberian antiplatelet (PERDOSSI, 2019).

4) Diabetes

Diabetes meningkatkan risiko stroke. Oleh karena itu, sebaiknya dilakukan pemeriksaan gula darah teratur. Kontrol gula darah dilakukan dengan modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologi. Pada pasien diabetes disarankan untuk mengontrol tekanan darah (target 130/80 mmHg sesuai JNC 8) (PERDOSSI, 2019).

5) Obesitas

Pada individu dengan berat berlebih dan obesitas, penurunan BB (berat badan) direkomendasikan untuk menurunkan tekanan darah. Pada individu degan berat berlebih dan obesitas, penurunan BB dipandang cukup beralasan dapat menurunkan risiko stroke (PERDOSSI, 2019).

6) Alkohol

konsumsi alkohol secara berlebihan dapat mempengaruhi jumlah platelet sehingga mempengaruhi kekentalan dan penggumpalan darah, yang menjurus ke perdarahan di otak serta memperbesar risiko stroke iskemik (Susilawati & SK, 2018).

7) Hiperlipidemia

Hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan yang menunjukkan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dalam darah melebihi kadar normal, sehingga dapat mengakibatkan terbentuknya plaque pada pembuluh darah yang semakin lama akan semakin banyak dan menumpuk sehingga aliran darah menuju otak menjadi terganggu yang berakhir pada stroke iskemik (Rahayu, 2016).

2.9 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik

Manifestasi klinis secara umum dari stroke yaitu munculnya sakit kepala yang hebat, afasia (gangguan bahasa), hemiparesis (kelemahan otot pada salah satu sisi tubuh) dan *facial palsy* (kelemahan pada sebagian otot wajah). Manifestasi klinis yang timbul pada pasien stroke iskemik, yaitu muntah, disfagia, kebutaan monokuler, afasia/gangguan bahasa, gangguan sensorik dan motorik, hilangnya kesadaran, dan dapat mengganggu fungsi serebelar (Basyir *et al*., 2021).

2.10 Penatalaksanaan Stroke Iskemik

Penatalaksanaan terapi yang tepat dapat meningkatkan keberhasilan terapi dan meminimalkan resiko efek yang tidak dikehendaki. Penatalaksanaan terapi stroke iskemik bertujuan untuk mengembalikan aliran darah pada otak yang tersumbat dengan cepat, mengurangi angka kematian, mencegah terjadinya sumbatan ulang dan kejadian stroke berulang. Penatalaksanaan terapi pada stroke iskemik dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu secara non farmakologi dan farmakologi.

a. Secara non farmakologi dapat dilakukan dengan cara menjaga pola hidup, tidak merokok, dan mengkonsumsi alkohol.
b. Sedangkan terapi farmakologi stroke iskemik dapat dilakukan dengan pemberian obat-obat fibrinolitik, antiplatelet, antikoagulan, antineuroprotektif, statin dan antihipertensi.

2.10.1 Fibrinolitik/trombolitik (rtPA/ *recombinant tissue plasminogen activator*) intravena

Golongan obat ini digunakan sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase dan reteplase, namun yang tersedia di Indonesia hingga saat ini hanya alteplase. Obat ini bekerja memecah trombus dengan mengaktivasi plasminogen yang terikat pada fibrin. Efek samping yang sering terjadi adalah risiko pendarahan seperti pada intrakranial atau saluran cerna; serta angioedema. Kriteria pasien yang dapat menggunakan obat ini berdasarkan rentang waktu dari onset gejala stroke dapat dilihat pada tabel 1 (onset gejala <3 jam) dan 2 (onset gejala 3-4,5 jam). Waktu memegang peranan penting dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut dengan fibrinolitik. Beberapa penelitian yang ada menunjukkan bahwa rentang waktu terbaik untuk dapat di berikan terapi fibrinolitik yang dapat memberikan manfaat perbaikan fungsional otak dan juga terhadap angka kematian adalah <3 jam dan rentang 3-4,5 jam setelah onset gejala.5,9 Pada pasien yang menggunakan terapi ini usahakan untuk menghindari penggunaan bersama obat antikoagulan dan antiplatelet dalam 24 jam pertama setelah terapi untuk menghindari risiko perdarahan (Presley, 2013).

2.10.2 Antiplatele

Golongan obat ini sering digunakan pada pasien stroke untuk pencegahan stroke ulangan dengan mencegah terjadinya agregasi platelet. Aspirin merupakan salah satu antiplatelet yang direkomendasikan penggunaannya untuk pasien stroke. Penggunaan aspirin dengan loading dose 325mg dan dilanjutkan dengan dosis 75- 100mg/hari dalam rentang 24-48 jam setelah gejala stroke. Penggunaannya tidak disarankan dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik. Sedangkan klopidogrel hingga saat ini masih belum memiliki bukti yang cukup kuat penggunaannya untuk stroke iskemik jika dibandingkan dengan aspirin. Pada salah satu kajian sistematis yang membandingkan terapi jangka panjang antiplatelet monoterapi (aspirin atau klopidogrel) dan kombinasi antiplatelet (aspirin dan klopidogrel) pada pasien stroke iskemik menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan dalam keterulangan stroke antara kombinasi dan aspirin tunggal [RR], 0.89 [95% CI, 0.78 to 1.01], klopidogrel tunggal (RR, 1.01 [CI, 0.93 to 1.08]), demikian juga dengan risiko pendarahan intrakranial yang tak berbeda bermakna namun lebih tinggi pada kombinasi aspirin dan klopidogrel (RR, 1.46 [CI, 1.17 to 1.82], dengan demikian penggunaan antiplatelet tunggal efektif dengan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi pada pasien dengan stroke iskemik. Oleh karena itu pada pedoman terapi stroke iskemik oleh *American Heart Association/American Stroke Association* tahun 2013 tidak direkomendasikan kombinasi antiplatelet karena masih belum kuatnya bukti dan masih merekomendasikan penggunaan antiplatelet tunggal dengan aspirin (Presley, 2013).

2.10.3 Antikoagulan

Unfractionated heparin (UFH) dan *lower molecular weight heparin* (LMWH) termasuk dalam golongan obat ini. Obat golongan ini seringkali juga diresepkan untuk pasien stroke dengan harapan dapat mencegah terjadinya kembali stroke emboli, namun hingga saat ini literatur yang mendukung pemberian antikoagulan untuk pasien stroke iskemik masih terbatas dan belum kuat. Salah satu meta-analisis yang membandingkan LMWH dan aspirin menunjukkan LMWH dapat menurunkan risiko

terjadinya tromboembolisme vena dan peningkatan risiko perdarahan, namun memiliki efek yang tidak signifikan terhadap angka kematian, kejadian ulang stroke dan juga perbaikan fungsi saraf. Oleh karena itu antikoagulan tidak dapat menggantikan posisi dari aspirin untuk penggunaan rutin pada pasien stroke iskemik. Terapi antikoagulan dapat diberikan dalam 48 jam setelah onset gejala apabila digunakan untuk pencegahan kejadian tromboemboli pada pasien stroke yang memiliki keterbatasan mobilitas dan hindari penggunaannya dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik. Bukti yang ada terkait penggunaan antikoagulan sebagai pencegahan kejadian tromboembolik atau DVT (*deep vein thrombosis*) pada pasien stroke yang mengalami paralisis pada tubuh bagian bawah, dimana UFH dan LMWH memiliki efektifitas yang sama tapi juga perlu diperhatikan terkait risiko terjadinya pendarahan. Berdasarkan analisis efektivitas biaya LMWH lebih efektif dan risiko trombositopenia lebih kecil dibandingkan dengan UFH (Presley, 2013).

2.10.4 Neuroprotektif

Golongan obat ini seringkali digunakan dengan alasan untuk menunda terjadinya infark pada bagian otak yang mengalami iskemik khususnya penumbra dan bukan untuk tujuan perbaikan reperfusi ke jaringan. Beberapa jenis obat yang sering digunakan seperti citicoline, flunarizine, statin, atau pentoxifylline. Citicoline merupakan salah satu obat yang menjadi kontroversi penggunaannya hingga saat ini untuk pasien dengan stroke iskemik, dimana penggunaan obat ini diharapkan dapat melindungi sel membran serta stabilisasi membran sehingga dapat mengurangi luas daerah infark. Namun menurut beberapa penelitian terbaru termasuk ICTUS trial menunjukkan bahwa penambahan citicoline tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan plasebo. Penggunaan flunarizine juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pasien stroke berdasarkan penelitian terdahulu dan belum ada data penelitian terbaru terkait efektifitasnya pada stroke iskemik. Demikian juga halnya dengan penggunaan golongan statin berdasarkan salah satu kajian sistematis menunjukkan belum adanya bukti yang cukup kuat terkait efektifitasnya pada stroke iskemik. Namun pada

pasien yang sudah menggunakan statin sebelumnya, statin sebaiknya tetap dilanjutkan dan tidak ditunda penggunaannya. Salah satu penelitian pada pasien stroke iskemik yang sudah menggunakan statin sebelumnya dan statin dihentikan saat terjadi stroke iskemik akut selama 3 hari meningkatkan risiko kematian 4,7 kali lebih tinggi dalam 3 bulan ke depan. Oleh sebab itu pedoman terapi yang ada menyatakan bahwa statin dapat dilanjutkan penggunaannya pada pasien stroke iskemik akut yang sudah menggunakan statin sebelumnya. Penggunaan pentoxifylline yang tergolong methylxanthine berdasarkan salah satu kajian sistematis belum menunjukkan bukti yang kuat terkait efektifitas maupun keamanannya pada pasien stroke iskemik (Presley, 2013).

2.10.5 Statin

Statin adalah salah satu kelas obat penurun lipid generasi terbaru, selain beberapa kelas dengan titik tangkap berbeda. Statin menghambat secara kompetitif koenzim HMG-CoA reduktase, yakni enzim yang berperan pada sintesis kolesterol, terutama dalam hati. Penghambatan enzim ini menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol seluler sementara, yang kemudian mengaktifkan kaskade sinyal seluler dan berpuncak pada aktivasi protein pengikat elemen regulasi sterol (SREBP), yaitu faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen yang mengkode reseptor *low density* lipoprotein (LDL). Ekspresi reseptor LDL yang meningkat akan meningkatkan pula penyerapan LDL plasma, sehingga kadar kolesterol LDL dalam plasma akan menurun,. Sekitar 70% reseptor LDL diekspresikan oleh hepatosit dan sisanya diekpresikan oleh berbagai sel di dalam tubuh. Beberapa guidelines merekomendasikan statin sebagai pengobatan farmakologi lini pertama untuk menurunkan kadar LDL pada pasien. Selain menurunkan LDL, statin terbukti bermanfaat dalam pencegahan primer maupun pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular, serta menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular bagi pasien yang memiliki faktor risiko tinggi. Beberapa *randomized clinical trial*, seperti *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL) dan *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Theraphy* (PROVE-IT), menunjukkan bahwa statin

menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular, di mana efek statin sendiri adalah menurunkan progresivitas dari pembentukan plak atherosklerotik. Penggunaan statin dengan segera menurunkan kadar lipid sehingga dapat meningkatkan outcome dan mengurangi risiko terjadinya stroke. Hal ini dikarenakan adanya efek pleiotropik dari statin. Efek pleiotropik statin antara lain meningkatkan fungsi endotel melalui penambahan produksi oksida nitrit dan anti oksidan serta efek antikoagulan. Melalui mekanisme inilah peningkatan outcome setelah penggunaan statin dapat terjadi. Selain efek yang disebut di atas ternyata terdapat efek statin yang lain, dimana statin juga memiliki efek imunnomodulator yang dianggap dapat meningkatkan outcome setelah stroke iskemik akut (Dewi & Merry, 2017).

2.10.6 Antihipertensi

Peningkatan nilai tekanan darah pada pasien dengan stroke iskemik akut merupakan suatu hal yang wajar dan umumnya tekanan darah akan kembali turun setelah serangan stroke iskemik akut. Peningkatan tekanan darah ini tidak sepenuhnya merugikan karena peningkatan tersebut justru dapat menguntungkan pasien karena dapat memperbaiki perfusi darah ke jaringan yang mengalami iskemik, namun perlu diingat peningkatan tekanan darah tersebut juga dapat menimbulkan risiko perburukan edema dan risiko perdarahan pada stroke iskemik. Oleh karena itu seringkali pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut, penurunan tekanan darah tidak menjadi prioritas awal terapi dalam 24 jam pertama setelah onset gejala stroke, kecuali tekanan darah pasien >220/120 mmHg atau apabila ada kondisi penyakit penyerta tertentu yang menunjukkan keuntungan dengan menurunkan tekanan darah, hal ini dikarenakan peningkatan tekanan darah yang ekstrim juga dapat berisiko terjadinya ensefalopati, komplikasi jantung dan juga insufisiensi ginjal. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk rumah sakit dengan tekanan darah sistolik ≤180 mmHg dan juga peningkatan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk dengan tekanan darah sistolik > 180 mmHg dalam 24 jam pertama setelah gejala stroke iskemik akut dapat berakibat pada perburukan fungsi neurologis (penurunan

≥ 1 poin pada Canadian stroke scale yang mengukur beberapa aspek seperti kesadaran dan fungsi motorik) dan outcome yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut. Target penurunan tekanan darah pada pasien yang tidak menerima terapi rtPA adalah penurunan tekanan darah 15% selama 24 jam pertama setelah onset gejala stroke dengan disertai monitoring kondisi neurologis, sedangkan setelah post stroke semua agen antihipertensi dapat digunakan dan untuk pilihannya disesuaikan dengan penyakit penyerta dan komplikasi masing-masing pasien (Presley, 2013).

2.11 Antihipertensi Pada Pasien Stroke Iskemik

Antihipertensi merupakan salah satu obat yang diberikan pada penanganan pasien stroke iskemik dengan hipertensi. Hipertensi merupakan faktor resiko utama setelah usia pada pria dan juga wanita. Bila tekanan darah meningkat cukup tinggi selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, akan menyebabkan hialinisasi pada lapisan otot pembuluh serebral. Akibatnya, diameter lumen pembuluh darah tersebut akan menjadi tetap. Hal ini menyebabkan pembuluh serebral tidak dapat berdilatasi atau berkonstriksi dengan bebas untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik. Bila terjadi penurunan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi ke jaringan otak tidak adekuat. Hal ini akan mengakibatkan iskemik serebral. Pada hipertensi kronis dapat terjadi mikroaneurisma dan hal tersebut merupakan salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotelial dari pembuluh darah yang akan mempercepat terjadinya aterosklerosis (Wahyuni, 2019)

Tabel 2.2 Obat antihipertensi pada stroke akut menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia

Golongan / Obat	Mekanisme	Dosis	Keuntungan	Kerugian
ACE inhibitors				
Captopril	Inhibitor kompetitif angiotensin converting enzyme	Inisial: 50 mg/hari per oral Rumatan: 150-200 mg/hari	Awitan 15-30 menit	Batuk, hiperkalemia
Lisinopril	Inhibitor kompetitif angiotensin converting enzym	Inisial: 10 mg/hari per oral Rumatan: 40 mg/har		Batuk, hipotensi
Enalapril	ACE inhibitor	0,625-1,25 mg IV selama 15 menit	Awitan <15 menit	Durasi lama (6 jam), disfungsi renal
Penyekat kanal kalsium				
Amlodipin	Penyekat kanal kalsium	Inisial: 2,5 mg/hari Rumatan: 10 mg/hari	Durasi kerja panjang (24 jam)	Edema paru
Nikardipin Diltiazem	Penyekat kanal kalsium	5 mg/jam IV, titrasi 2,5 mg/jam tiap 15 menit, sampai 15 mg/jam	Awitan cepat (1-5 menit), tidak terjadi rebound yang bermakna jika dihentikan Eliminasi tidak dipengaruhi oleh disfungsi hati atau renal, potensi Awitan cepat <1 menit,	takikardia atau bradikardia, hipotensi, durasi lama (4-6 jam)

Golongan / Obat	Mekanisme	Dosis	Keuntungan	Kerugian
			tidak terjadi rebound atau takhifilaksi	
Penghambat reseptor angiotensin				
Candesartan	Penghambat reseptor angiotensin II, menghambat vasokonstriksi	Inisial: 4 mg/hari Rumatan: 12-32 mg/hari		Kontraindikasi pada kehamilan
Penyekat beta				
Labetalol	Antagonis reseptor α1, β1, β2	10-20 mg IV selama 1-2 menit, dilanjutkan infus kontinyu 28 mg/menit	Awitan cepat (5-10 menit	Bradikardia, hipoglikemia, durasi lama (2-12 jam), gagal jantung kongestif, bronkospasme
Tiazid				
HCT	Inhibisi reabsorpsi natrium pada tubulus distal ginjal	12,5-50 mg per oral, sekali sehari	Ekonomis	Diuresis, deplesi elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia) Meningkatkan kadar gula darah
Vasodilator langsung				
Hidralasin	NO terkait dengan mobilisasi kalsium dalam otot polos	2,5-10 mg IV bolus (sampai 40 mg)		Serum-sickness like, drug-induced lupus, durasi lam (3-4 jam), awitan lambat (15-30 menit)

(PERDOSSI, 2019)

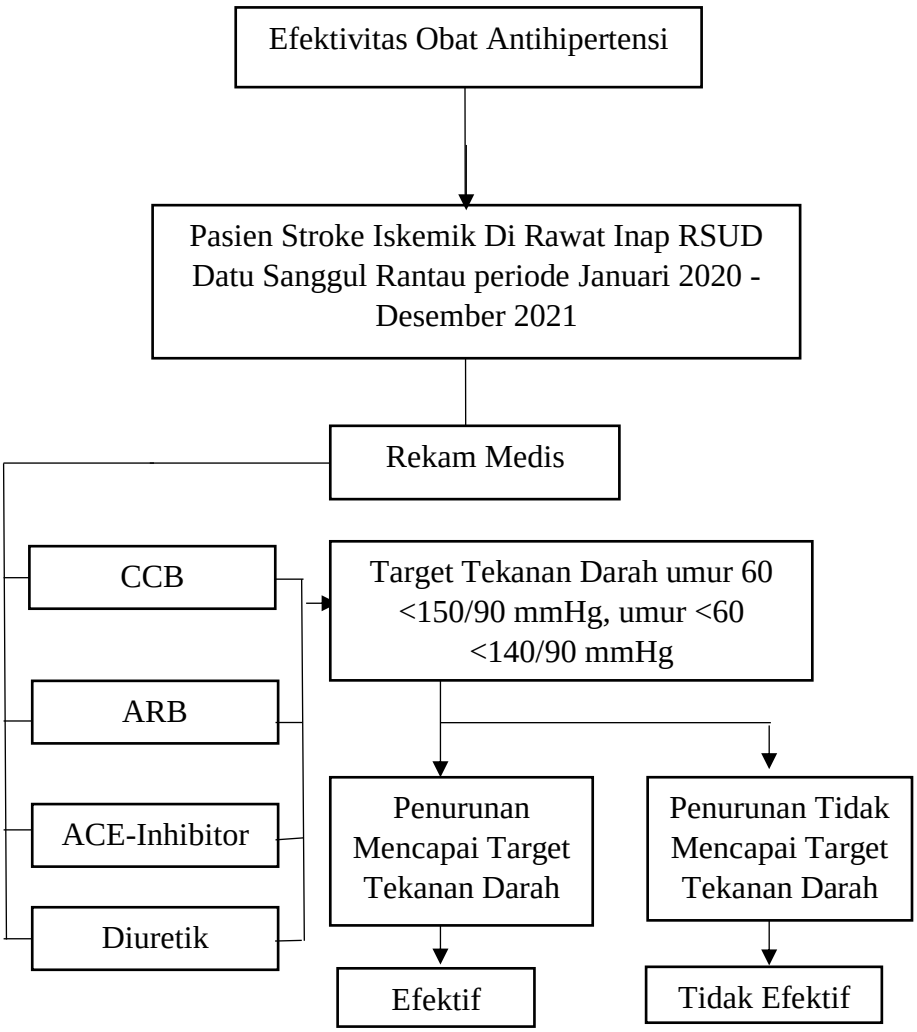
2.12 Manajemen Antihipertensi Untuk Terapi Stroke Iskemik

Penatalaksanaan hipertensi pada stroke iskemik Berdasarkan *guidelines* stroke tahun 2019 menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI):

a. Tekanan darah tidak perlu segera diturunkan, kecuali bila tekanan sistolik ≥220 mmHg, diastolik ≥120 mmHg. *Mean Arterial Blood Pressure* (MAP) ≥130 mmHg (pada dua kali pengukuran dengan selang waktu 30 menit), atau didapatkan infark miokard akut, gagal jantung kongestif serta gagal ginjal. Penurunan tekanan darah maksimal adalah 20% dan obat yang direkomendasikan antara lain: natrium nitropusid, penghambat reseptor alfa-beta, Penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE-Inhibitor) atau antagonis kalsium.

b. Apabila TDS >180 mmHg atau MAP >130 mmHg disertai dengan gejala dan tanda peningkatan tekanan intrakranial, dilakukan pemantauan tekanan intrakranial. Tekanan darah diturunkan dengan menggunakan obat antihipertensi intravena secara kontinu atau intermiten dengan pemantauan tekanan perfusi serebral ≥60 mmHg.

2.13 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep