

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Stroke**

##### **2.1.1 Definisi stroke**

Stroke merupakan penyakit yang dapat terjadi karena adanya kerusakan otak atau disfungsi neurologis baik sebagian atau menyeluruh yang dapat berlangsung selama  $\geq 24$  jam. Stroke merupakan penyakit serebrovaskular dan termasuk kedalam golongan penyakit tidak menular (PTM) (Kemenkes RI, 2019).

Stroke adalah penyakit gangguan syaraf atau neurologi yang dapat menyerang seseorang secara cepat dan tiba-tiba karena terganggunya aliran darah menuju otak. Gangguan aliran darah tersebut dapat disebabkan oleh dua faktor utama seperti penyumbatan di pembuluh darah atau pecahnya pembuluh darah. Akibat aliran darah yang terganggu, fungsi otak juga dapat terganggu karena suplai darah ke bagian otak tertentu terhambat dan terputus (Sari *et al.*, 2021).

##### **2.1.2 Klasifikasi stroke**

Stroke dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik dengan kasus stroke iskemik mencapai 87%, dan kasus stroke hemoragik sebesar 13% (DiPiro *et al.*, 2020).

##### **1. Stroke iskemik**

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang dapat disebabkan oleh oklusi dalam arteri serebral atau emboli. Aterosklerosis arteri besar (intrakranial atau ekstrakranial), serta kerusakan arteri kecil juga dapat menimbulkan stroke iskemik. Stroke iskemik dapat terjadi sekitar 25% pada pasien dengan fibrilasi atrium, penyakit katup jantung, atau masalah jantung protrombogenik lainnya. Penyebab umum terjadinya stroke iskemik dapat disebabkan karena penyakit aterosklerosis arteri

besar, penyakit arteri kecil, dan kardioemboli (DiPiro *et al.*, 2020).

## 2. Stroke hemoragik

Stroke hemoragik merupakan jenis stroke yang dapat terjadi karena perdarahan, meliputi perdarahan subarachnoid (SAH) dan perdarahan intraserebral (ICH). Perdarahan subarachnoid (SAH) dapat terjadi karena trauma ketika darah memasuki ruang subarachnoid, pecahnya aneurisma intraserebral, atau pecahnya malformasi arteriovenosa (AVM). Perdarahan intraserebral (ICH) dapat terjadi ketika terdapat perdarahan di parenkim otak, dengan pembentukan hematoma di dalam otak. Salah satu faktor penyebab paling umum terjadinya perdarahan intraserebral (ICH) adalah hipertensi yang tidak terkontrol. Stroke hemoragik memiliki angka persentase kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan stroke iskemik yaitu 50% untuk stroke hemoragik dan 25% untuk stroke iskemik (DiPiro *et al.*, 2020).

### 2.1.3 Faktor risiko stroke iskemik

Tujuan utama dalam manajemen jangka panjang stroke iskemik melibatkan pencegahan primer (pencegahan stroke pertama) dan pencegahan stroke berulang melalui pengurangan dan modifikasi faktor risiko. Faktor risiko stroke dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi, faktor risiko yang berpotensi dapat dimodifikasi, dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (Marie A *et al.*, 2022).

#### 1. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi (faktor risiko paling penting), penyakit jantung, fibrilasi atrium (penyebab stroke yang paling penting dan dapat diobati), penyakit katup jantung, pembesaran atrium kiri, kelainan struktural seperti aneurisma septum atrium, infark miokard akut, serangan iskemik transien atau stroke sebelumnya (faktor risiko

independen utama), diabetes (faktor risiko independen), dislipidemia, stenosis karotis asimtomatik, penggunaan kontrasepsi oral (dengan kandungan estrogen > 50 mcg), terapi hormon pasca menopause, penyakit sel sabit, faktor gaya hidup, merokok, penggunaan alkohol berlebihan, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, diet, kokain dan penggunaan narkoba intravena, serta status sosial ekonomi yang rendah (Marie A *et al.*, 2022).

## 2. Faktor risiko yang berpotensi dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang berpotensi dapat dimodifikasi meliputi peningkatan hematokrit, sindrom metabolik, hiperhomosisteinemia, migrain (risiko tidak jelas), dan gangguan pernapasan tidur (yaitu, sleep apnea) (Marie A *et al.*, 2022).

## 3. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia (> 55 tahun), jenis kelamin (laki-laki lebih banyak mengidap stroke iskemik dibandingkan dengan perempuan pada usia yang lebih tua, perempuan memiliki insiden stroke yang lebih tinggi karena memiliki umur yang lebih panjang, dan perempuan memiliki peningkatan risiko kematian akibat stroke), ras dan etnis (Penduduk asli Indian Amerika, Alaska, Afrika-Amerika, Asia/Kepulauan Pasifik, Hispanik), kecenderungan genetik, dan berat badan lahir rendah (Marie A *et al.*, 2022).

### 2.1.4 Patofisiologi stroke iskemik

Stroke iskemik terjadi akibat gangguan suplai darah ke otak, yang dapat disebabkan oleh pembentukan trombus atau emboli. Hilangnya aliran darah ke jaringan otak mengakibatkan hipoperfusi, hipoksia, dan akhirnya kematian sel (Marie A *et al.*, 2022). Stroke iskemik merupakan manifestasi dari defisit neurologis yang disebabkan oleh oklusi arteri serebral dan menyebabkan penurunan aliran darah ke otak. Oklusi arteri umumnya disebabkan oleh emboli

arteri-ke-arteri, sumber emboli jantung, atau oleh perubahan pembuluh darah yang menyebabkan oklusi arteri serebral. Aliran darah serebral (otak) dipertahankan pada tingkat rata-rata 50 mL/100 g per menit pada berbagai tekanan darah (tekanan arteri rata-rata 50-150 mmHg) melalui proses yang disebut autoregulasi serebral. Proses ini memungkinkan pembuluh darah otak melebar atau menyempit sebagai respons terhadap perubahan tekanan darah. Namun, autoregulasi ini dapat terganggu oleh aterosklerosis, hipertensi kronis, atau cedera akut seperti stroke. Ketika oklusi arteri menyebabkan penurunan aliran darah ke otak, dapat terjadi infark serebral. Pada area inti infark terdapat jaringan iskemik yang masih mampu mempertahankan integritas membrannya, yang dikenal sebagai penumbra iskemik. Penumbra ini merupakan wilayah jaringan otak yang masih memiliki potensi untuk diselamatkan jika segera dilakukan intervensi farmakologis atau endovaskular pada kondisi stroke iskemik akut (DiPiro *et al.*, 2020).

Kurangnya suplai oksigen di jaringan iskemik mengakibatkan penurunan adenosin trifosfat (ATP) dan peningkatan laktat akibat metabolisme anaerobik, yang menyebabkan akumulasi natrium dan air intraseluler, sehingga memicu edema sitotoksik dan lisis sel. Selain itu, kalsium yang masuk ke dalam sel mengaktifkan lipase dan protease, yang memecah protein serta melepaskan asam lemak bebas dari membran sel. Asam amino eksitatori, seperti glutamat dan aspartat, juga dilepaskan dalam jaringan iskemik, yang dapat memperburuk kerusakan saraf dan memicu produksi prostaglandin, leukotrien, serta spesies oksigen reaktif yang bersifat merusak. Proses ini berlangsung dalam 2 hingga 3 jam setelah iskemia dimulai, yang akhirnya menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel (DiPiro *et al.*, 2020).

### **2.1.5 Manifestasi klinik stroke iskemik**

Stroke iskemik secara klinis ditandai oleh disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark lokal pada otak, sumsum tulang belakang, atau retina. Jika terjadi sindrom iskemik arteri dengan gejala sementara yang berlangsung kurang dari 24 jam dan tanpa adanya bukti infark, kondisi ini disebut serangan iskemik transien (TIA). Pengambilan riwayat medis yang rinci sangat penting untuk menentukan sifat timbulnya gejala serta durasi disfungsi neurologis. Lokasi cedera di sistem saraf pusat (SSP) dan keterkaitannya dengan distribusi arteri tertentu di otak diidentifikasi melalui pemeriksaan neurologis dan dikonfirmasi menggunakan pencitraan seperti CT scan dan MRI. Pencitraan vaskular menggunakan CTA dapat membantu dokter dalam mengidentifikasi penyebab stroke dan mengevaluasi kebutuhan intervensi mekanis yang mendesak (DiPiro *et al.*, 2020).

## **2.2 Terapi Pengobatan Stroke Iskemik**

Stroke iskemik terjadi akibat tersumbatnya pembuluh darah di otak, yang mengganggu suplai darah ke otak dan dapat menyebabkan kerusakan atau kematian jaringan saraf otak. Pengobatan untuk gangguan serebrovaskular akut dan kronis harus dilakukan secara menyeluruh, cepat dan tepat, jika tidak ditangani dengan cepat dan tepat, kondisi ini dapat mengakibatkan kerusakan saraf otak yang permanen (Sokolova *et al.*, 2021).

Tujuan jangka pendek dalam pengobatan stroke iskemik akut meliputi upaya untuk mengurangi kerusakan otak sekunder dengan memulihkan dan menjaga perfusi yang memadai ke area otak yang mengalami iskemia ringan, serta melindungi wilayah tersebut dari dampak iskemia lebih lanjut (perlindungan saraf). Sementara itu, tujuan jangka panjang pengobatan mencakup pencegahan stroke berulang dengan mengurangi dan memodifikasi faktor risiko, serta menggunakan perawatan yang tepat dan berkelanjutan (Marie A *et al.*, 2022).

### 2.2.1 Penatalaksanaan stroke iskemik

Terapi utama untuk pengobatan stroke iskemik melibatkan penggunaan agen antitrombotik seperti antiplatelet, obat trombolitik, obat penurun tekanan darah, dan agen neuroprotektan.

#### 1. Terapi antiplatelet

Antiplatelet membantu dengan mengurangi luas kerusakan jaringan otak akibat iskemia serta menekan kemungkinan stroke iskemik berulang hingga 25%. Terapi ini menjadi langkah penting dalam penanganan dini stroke untuk mengoptimalkan pemulihan pasien (Mutiarasari, 2019). Terapi antiplatelet yang digunakan umumnya aspirin dan clopidogrel. Pasien dengan pengobatan ganda menggunakan aspirin dan clopidogrel dimulai dalam waktu 24 jam setelah timbulnya gejala dan dilanjutkan selama 21 hari mengurangi risiko stroke berikutnya (Marie A *et al.*, 2022).

#### 2. Trombolitik/Fibrinolitik

Golongan obat fibrinolitik digunakan sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase dan reteplase. Reperfusi farmakologis dini (dimulai kurang dari 4,5 jam sejak timbulnya gejala) dengan alteplase IV telah terbukti meningkatkan kemampuan fungsional setelah stroke iskemik dibandingkan dengan tanpa intervensi. Obat ini bekerja memecah trombus dengan mengaktivasi plasminogen yang terikat pada fibrin (DiPiro *et al.*, 2020).

Pemberian fibrinolitik secara intravena antara 3 dan 4,5 jam setelah onset serangan stroke telah terbukti efektif dan dimasukkan ke dalam pedoman rekomendasi oleh Amerika Stroke Association (rekomendasi kelas I, bukti ilmiah level B) dan European Stroke Organisation (rekomendasi kelas I, bukti ilmiah level A) (Mutiarasari, 2019).

### 3. Antihipertensi

Penanganan hipertensi pada pasien stroke penting untuk mencegah terjadinya stroke berulang dan menghindari komplikasi vaskular lainnya. Penatalaksanaan hipertensi yang kurang tepat dalam situasi darurat neurovaskular akut dapat meningkatkan risiko kerusakan pada otak dan saraf. Diltiazem dan amlodipin, yang termasuk dalam golongan Calcium Channel Blocker (CCB), sering menjadi pilihan utama dalam terapi untuk pasien stroke iskemik dibandingkan dengan obat-obatan lain. Terapi antihipertensi untuk pasien stroke iskemik dapat dilakukan dengan monoterapi atau kombinasi dua, tiga, bahkan hingga empat obat antihipertensi. Namun, penggunaan kombinasi obat harus dilakukan secara tepat. Pemberian obat dari kelas yang sama dapat meningkatkan risiko efek samping dan menyebabkan ketidakefisienan dalam biaya pengobatan pasien (Juwita *et al.*, 2018).

### 4. Neuroprotektan

Golongan obat neuroprotektan digunakan dengan tujuan utamanya yaitu untuk mencegah perkembangan mekanisme kematian saraf di jaringan otak iskemik. Beberapa jenis obat yang sering digunakan seperti sitikolin dan pirasetam. Beberapa neuroprotektan memiliki dampak positif pada perjalanan dan prognosis berbagai penyakit pembuluh darah otak. Namun, keberhasilan penggunaan obat-obat ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk bahan aktif, dosis, frekuensi pemberian, dan durasi penggunaan. Seringkali, dokter meresepkan dua atau tiga jenis neuroprotektif dalam satu terapi (Sokolova *et al.*, 2021).

#### 2.2.2 Terapi antiplatelet

Antiplatelet adalah obat yang bekerja dengan menghambat penggumpalan trombosit, sehingga mencegah pembentukan bekuan

darah (trombus), terutama di pembuluh darah arteri (DiPiro *et al.*, 2020). Penggunaan obat antiplatelet pada stroke iskemik dalam waktu 48 jam setelah timbulnya gejala stroke iskemik akut lebih kecil kemungkinannya untuk menderita stroke berulang dini, kematian, dan kecacatan. Terapi antiplatelet digunakan dengan dosis awal 160 hingga 325 mg direkomendasikan pada sebagian besar pasien dengan stroke iskemik akut dalam waktu 24 hingga 48 jam setelah timbulnya gejala stroke. Dosis antiplatelet kemudian dapat dikurangi menjadi 75 hingga 100 mg setiap hari untuk mengurangi komplikasi perdarahan (Mutiarasari, 2019). Terapi antiplatelet yang umumnya digunakan sebagai terapi tunggal maupun ganda adalah aspirin dan clopidogrel.

#### 1. Aspirin

Aspirin bekerja dengan cara menghambat enzim COX-1 dan COX-2 secara permanen, meskipun penghambatannya bersifat reversibel. Mekanisme ini mencegah agregasi platelet dengan menghalangi pembentukan thromboxane-A<sub>2</sub>, yang bergantung pada aktivitas enzim COX (Berliana, 2020). Sebagai agen antiplatelet, aspirin efektif digunakan dalam dosis 50-100 mg per hari. Dosis 75 mg per hari telah terbukti mampu menurunkan risiko terjadinya infark miokard akut, mencegah stroke berulang, serta mengurangi angka kematian pada pasien yang mengalami stroke. Efek samping penggunaan aspirin meliputi sakit kepala, ketidaknyamanan pada perut, mual, serta risiko perdarahan pada saluran pencernaan (Handayani & Dominica, 2018).

#### 2. Clopidogrel

Clopidogrel bekerja dengan menghambat komponen reseptor ADP tipe P2Y<sub>12</sub> pada trombosit. Sebagai obat antiplatelet, clopidogrel memiliki efektivitas yang baik dan sering digunakan pada pasien dengan TIA (transient ischemic attack) untuk mencegah terjadinya stroke (Wijaya, 2021). Dosis clopidogrel

yang umumnya digunakan untuk pengobatan stroke iskemik adalah 75 mg per hari (L. Sari *et al.*, 2019). Efek samping penggunaan clopidogrel yaitu menyebabkan perdarahan saluran cerna (Wijaya, 2021).

## **2.3 Efek Samping**

### **2.3.1 Definisi**

Efek samping obat adalah reaksi yang tidak diinginkan serta berpotensi merugikan yang timbul akibat penggunaan obat dalam dosis yang umum diberikan kepada manusia, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi. Istilah efek samping sering disebut sebagai *Adverse Drug Reaction* (ADR) karena mengacu pada dampak negatif yang ditimbulkan. Kemunculan ADR dapat mengharuskan penghentian penggunaan obat atau penyesuaian dosisnya (*Pharmacology Education*, 2019).

### **2.3.2 Efek samping pengobatan stroke iskemik**

Efek samping obat yang tidak diinginkan merupakan masalah yang dapat mempengaruhi kondisi pasien dan berkaitan dengan efektivitas pengobatan. Terapi antiplatelet yang digunakan sebagai pengobatan stroke iskemik berisiko memberikan efek samping obat yang tidak diinginkan seperti gangguan saluran pencernaan. Beberapa efek samping gangguan saluran pencernaan pada pengobatan dengan antiplatelet meliputi mual, muntah, nyeri perut, nyeri ulu hati, dan perdarahan saluran cerna atau tukak lambung (Kamaruddin *et al.*, 2022).