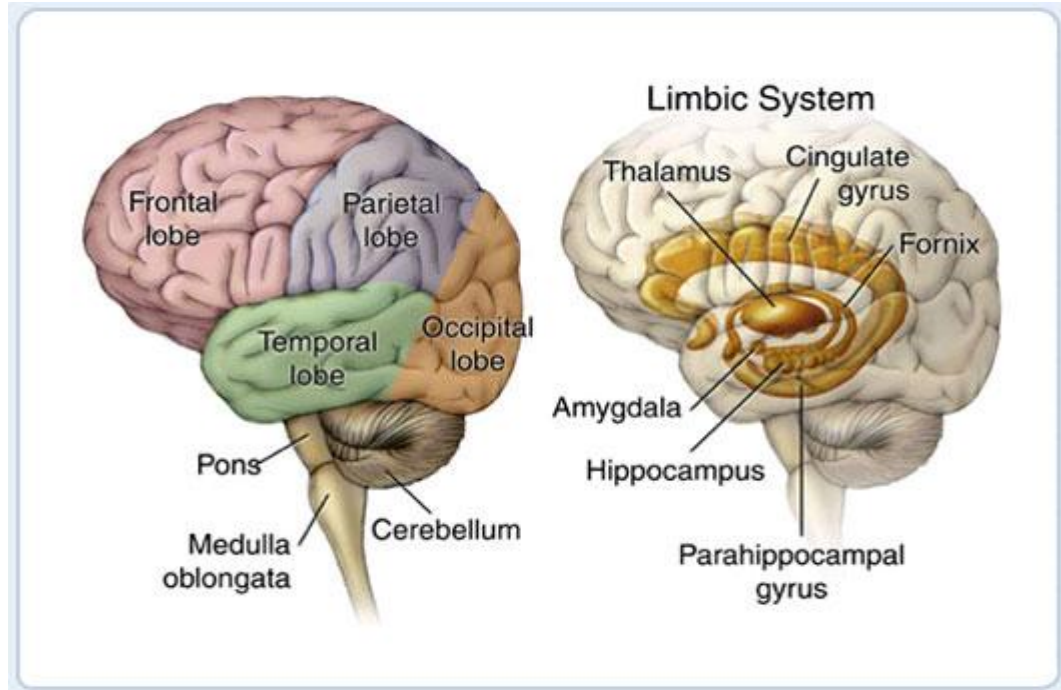


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi dan Fisiologi Otak



**Gambar 2. 1** Anatomi otak (Michaeli, 2012)

Otak terletak dalam rongga cranium , terdiri atas semua bagian system saraf pusat (SSP) diatas korda spinalis. Secara anatomis terdiri dari cerebrum cerebellum, brainstem, dan limbic system (Derrickson & Tortora, 2013). Otak merupakan organ yang sangat mudah beradaptasi meskipun neuron-neuron telah di otak mati tidak mengalami regenerasi, kemampuan adaptif atau plastisitas pada otak dalam situasi tertentu bagian-bagian otak mengambil alih fungsi dari bagian-bagian yang rusak. Otak belajar kemampuan baru, dan ini merupakan mekanisme paling penting dalam pemulihan stroke ( Feign, 2006).

Secara garis besar, sistem saraf dibagi menjadi 2, yaitu sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Sistem saraf pusat (SSP) terbentuk oleh otak dan medulla spinalis. Sistem saraf disisi luar SSP disebut sistem saraf tepi (SST). Fungsi dari SST adalah menghantarkan informasi bolak balik antara SSP dengan bagian tubuh lainnya (Noback dkk, 2005).

Otak merupakan bagian utama dari sistem saraf, dengan komponen bagiannya adalah:

1) Cerebrum

Bagian otak yang terbesar yang terdiri dari sepasang hemisfer kanan dan kiri dan tersusun dari korteks. Korteks ditandai dengan sulkus (celah) dan girus (Ganong, 2003).

Cerebrum dibagi menjadi beberapa lobus, yaitu:

a) Lobus Frontalis

Lobus frontalis berperan sebagai pusat fungsi intelektual yang lebih tinggi, seperti kemampuan berpikir abstrak dan nalar, bicara (area broca di hemisfer kiri), pusat penghidu, dan emosi. Bagian ini mengandung pusat pengontrolan gerakan volunter di gyrus presentralis (area motorik primer) dan terdapat area asosiasi motorik (area premotor). Pada lobus ini terdapat daerah broca yang mengatur ekspresi bicara, lobus ini juga mengatur gerakan sadar, perilaku sosial, berbicara, motivasi dan inisiatif (Purves dkk, 2004).

b) Lobus Temporalis

Mencakup bagian korteks serebrum yang berjalan ke bawah dari fisura laterali dan sebelah posterior dari fisura parieto-okspitalis (White, 2008). Lobus ini berfungsi untuk mengatur daya ingat verbal, visual, pendengaran dan berperan dlm pembentukan dan perkembangan emosi.

c) Lobus parietalis

Lobus parietalis merupakan daerah pusat kesadaran sensorik di gyrus postsentralis (area sensorik primer) untuk rasa raba dan pendengaran (White, 2008).

d) Lobus oksipitalis

Lobus Oksipitalis berfungsi untuk pusat penglihatan dan area asosiasi penglihatan: menginterpretasi dan memproses rangsang penglihatan dari nervus optikus dan mengasosiasikan rangsang ini dengan informasi saraf lain & memori (White, 2008).

#### e) Lobus Limbik

Lobus limbik berfungsi untuk mengatur emosi manusia, memori emosi dan bersama hipotalamus menimbulkan perubahan melalui pengendalian atas susunan endokrin dan susunan otonom (White, 2008).

#### 2) Cerebellum

Cerebellum adalah struktur kompleks yang mengandung lebih banyak neuron dibandingkan otak secara keseluruhan. Memiliki peran koordinasi yang penting dalam fungsi motorik yang didasarkan pada informasi somatosensori yang diterima, inputnya 40 kali lebih banyak dibandingkan output. Cerebellum merupakan pusat koordinasi untuk keseimbangan dan tonus otot. Mengendalikan kontraksi otot-otot volunter secara optimal (Purves, 2004).

#### 3) Brainstem

Berfungsi mengatur seluruh proses kehidupan yang mendasar. Berhubungan dengan diensefalon di atasnya dan medulla spinalis di bawahnya. Struktur-struktur fungsional batang otak yang penting adalah jaras ascenden dan descenden traktus longitudinalis antara medulla spinalis dan bagian-bagian otak, anyaman sel saraf dan 12 pasang saraf cranial.

### **2.1.1 Anatomi Peredaran Darah Otak**

Darah mengangkut zat asam, makanan dan substansi lainnya yang diperlukan bagi fungsi jaringan hidup yang baik. Kebutuhan otak sangat mendesak dan vital, sehingga aliran darah yang konstan harus terus dipertahankan. Suplai darah arteri ke otak merupakan suatu jalinan pembuluh-pembuluh darah yang bercabang-cabang, berhubungan erat satu dengan yang lain sehingga dapat menjamin suplai darah yang adekuat untuk sel (Wilson, *et al.*, 2002).

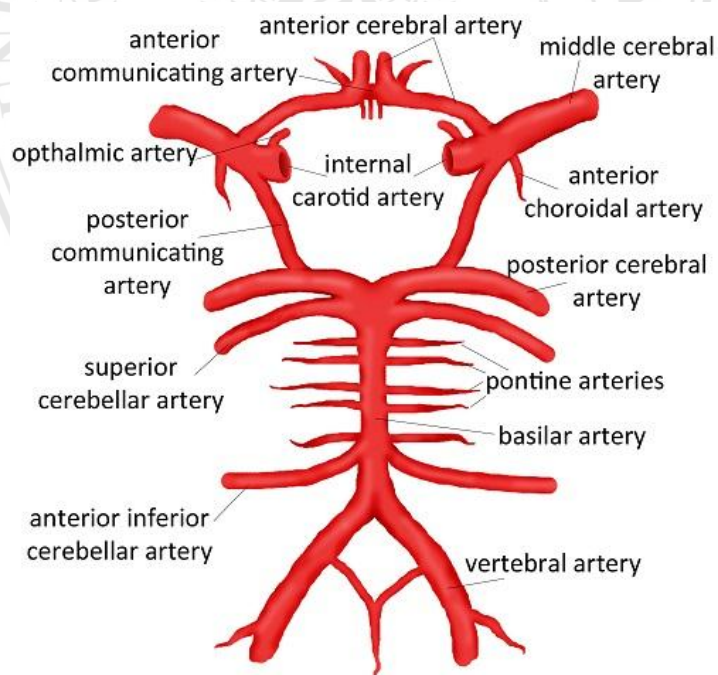
#### 1) Peredaran Darah Arteri

Suplai darah ini dijamin oleh dua pasang arteri, yaitu arteri vertebralis dan arteri karotis interna, yang bercabang dan beranastomosis membentuk *circulus willisi*. Arteri karotis interna dan eksterna bercabang dari arteri karotis komunis yang berakhir pada arteri serebri anterior dan arteri serebri medial. Di dekat akhir arteri karotis interna, dari pembuluh darah ini keluar arteri *communicans posterior* yang bersatu ke arah kaudal dengan arteri serebri posterior. Arteri serebri anterior

saling berhubungan melalui arteri communicans anterior. Arteri vertebralis kiri dan kanan berasal dari arteria subklavia sisi yang sama. Arteri subklavia kanan merupakan cabang dari arteria inominata, sedangkan arteri subklavia kiri merupakan cabang langsung dari aorta. Arteri vertebralis memasuki tengkorak melalui foramen magnum, setinggi perbatasan pons dan medula oblongata. Kedua arteri ini bersatu membentuk arteri basilaris (Wilson, et al., 2002).

## 2) Peredaran Darah Vena

Aliran darah vena dari otak terutama ke dalam sinus-sinus duramater, suatu saluran pembuluh darah yang terdapat di dalam struktur duramater. Sinus-sinus duramater tidak mempunyai katup dan sebagian besar berbentuk triangular. Sebagian besar vena cortex superficial mengalir ke dalam sinus longitudinalis superior yang berada di medial. Dua buah vena cortex yang utama adalah vena anastomotica magna yang mengalir ke dalam sinus longitudinalis superior dan vena anastomotica parva yang mengalir ke dalam sinus transversus. Vena-vena serebri profunda memperoleh aliran darah dari basal ganglia (Wilson, *et al.*, 2002).



**Gambar 2. 2** Circulus Willisi (Swaramuslim, 2009)

## 2.2 Definisi Stroke

Stroke merupakan istilah yang menggambarkan serangan mendadak pada fokal neurologi defisit yang berlangsung paling tidak 24 jam dan terjadi akibat gangguan pembuluh darah. Stroke dibagi menjadi dua, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik (Susan C. Fagan, Dipiro *et al.*, 2012). Stroke adalah sindrom klinis yang awal timbulnya mendadak, progresi cepat, berupa defisit neurologis fokal dan atau global yang berlangsung 24 jam atau lebih atau langsung menimbulkan kematian dan semata-mata disebabkan oleh gangguan peredaran otak (Markus, 2012).

Stroke berawal dari kejadian defisit serebral yang berlangsung cepat dalam jangka waktu 24 jam, dan menyebabkan kematian dengan gejala yang terjadi pada sistem vascular atau biasa disebut sebagai *Transient Ischemic Attack* (TIA). TIA adalah fokal deficit neurologis iskemik yang berlangsung kurang dari 24 jam (Brust, 2012). Stroke terjadi jika pembuluh darah yang kaya oksigen dan nutrisi ke otak terblokir oleh gumpalan atau semburan (ruptur). Bila itu terjadi, bagian otak tidak bias mendapatkan darah ( oksigen dan nutrisi ) yang dibutuhkannya, sehingga sel otak mati (AHA, 2015).

## 2.3 Epidemiologi Stroke Iskemik

Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat, dibawah penyakit kardiovaskuler dan kanker (Ivanov *et al.*, 2015). Secara global, 15 juta orang terserang stroke setiap tahunnya, sepertiga meninggal dan sisanya mengalami kecacatan permanen (Stroke forum, 2015). Di *American Heart Assosiation* menyatakan bahwa stroke merupakan penyebab kematian nomor 5 yang menewaskan hamper 130.000 orang per tahun (AHA, 2015). Berdasarkan laporan World Health Organisation (WHO), pada tahun 1999 diperkirakan 5,54 juta orang meninggal akibat stroke. Jumlah ini merupakan 9,5% dari seluruh kematian di dunia. Selain itu stroke juga merupakan penyebab kecacatan nomor satu di dunia. Pada tahun 1999, 59 juta orang mengalami kecacatan akibat stroke. Jumlah ini merupakan 3,5% dari seluruh pasien cacat. Proyeksi hingga tahun 2020 nanti menunjukkan bahwa setiap tahun, 61 juta orang akan mengalami kecacatan akibat stroke. Dinyatakan pula bahwa

sebagian besar (lebih dari 80%) pasien yang mengalami kematian dan kecacatan akibat stroke tinggal di negara yang sedang berkembang. Jika ditinjau dari segi psikologik dan sosioekonomi penyakit tersebut merupakan masalah besar (Bahrudin, 2013).

Sekitar 4,5 juta orang meninggal akibat stroke setiap tahun. Kurang lebih 80% dari semua penyakit stroke adalah jenis stroke iskemik akut yang dihasilkan oleh oklusi trombotik atau embolik dari arteri serebral. Sisanya disebabkan oleh pendarahan intraserebral atau subarachnoid (Alawneh, 2010). *American Heart Assosiation* memperkirakan prevalensi *Cardiovascular Disease* adalah 4,3% dan sekitar 2,7% warga Asia-Pasifik mengalami stroke. Pada tahun 2009, terdapat 3.639 orang meninggal karena stroke. Di Malaysia, Departemen Kesehatan menyatakan stroke merupakan penyebab paling umum kematian pada tahun 2009, 8,4% dari total kematian di Kementerian Kesehatan (AHA, 2015).

Berdasarkan diagnosis kesehatan (Nakes) di Indonesia penderita stroke pada tahun 2013 diperkirakan sebanyak 1.236.825 orang (7,0%), sedangkan gejala diperkirakan sebanyak 2.137.941 orang (12,1%). Prevalensi penyakit stroke di Indonesia meningkat seiring bertambahnya umur. Kasus stroke tertinggi terjadi pada kelompok usia  $\geq 75$  tahun (43,1%) dan terendah pada kelompok usia 15-24 tahun (0,2%). Prevalensi stroke berdasarkan jenis kelamin laki-laki (7,1%) dan perempuan (6,8%) (Riskesdas, 2013). Prevalensi stroke di Indonesia diperkirakan meningkat menjadi 25-30 per mil pada tahun 2020. Peningkatan tersebut dapat dipengaruhi oleh gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, pola makan tidak baik, kurangnya olahraga, dan kesadaran terhadap cek kesehatan yang rendah (KEMENKES RI, 2013).

## 2.4 Klasifikasi Stroke

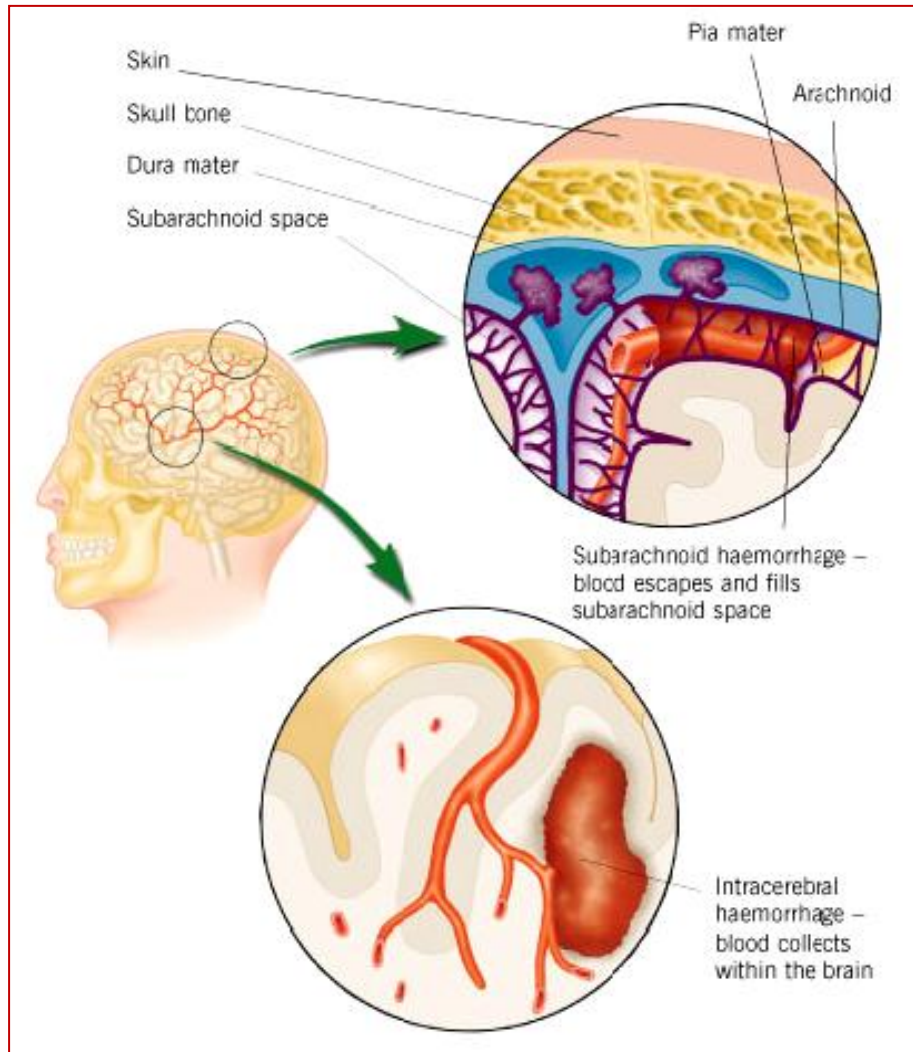
Kurang lebih 80% dari semua penyakit stroke adalah stroke iskemik akut yang dihasilkan oleh oklusi trombotik atau embolik dari arteri serebral. Sekitar 20% disebabkan oleh pendarahan intraserebral atau subarachnoid (Alawneh, 2010).

Klasifikasi penyakit stroke terdiri dari beberapa kategori, diantaranya: berdasarkan kelainan patologis, secara garis besar stroke dibagi dalam dua tipe, yaitu: *ischemic stroke* atau *infark* atau *non-hemorrhagic stroke* dimana stroke

yang disebabkan oleh gumpalan atau penyumbatan arteri yang menuju ke otak yang sebelumnya mengalami proses aterosklerosis. Stroke iskemik terdiri dari tiga macam, yaitu: stroke infark embolik, stroke infark trombotik dan stroke hipoperfusi. Tipe kedua adalah *hemorrhagic stroke* yang disebabkan karena adanya kerusakan dari pembuluh darah di otak. Pendarahan dapat disebabkan oleh lamanya tekanan darah tinggi dan aneurisma otak. Ada dua jenis stroke hemorage, yaitu stroke subaraknoid dan stroke intraserebral (Arifianto, 2014).

## 2.5 Etiologi Stroke

Stroke dapat berupa stroke iskemik (87%) dan stroke perdarahan (13%). Stroke *hemorage* meliputi perdarahan intraserebral, perdarahan subarachnoid, dan hematoma subdural. Perdarahan intraserebral ini terjadi karena pecahnya pembuluh darah sehingga mengakibatkan hematoma pada daerah parenkim otak. Perdarahan subarchnoid terjadi bila darah memasuki area arachnoid (tempat cairan serebrospinal) baik karena trauma, pecahnya aneurisma intracranial, maupun pecahnya arterivenosa yang cacat. Sebaliknya, stroke iskemik terjadi bila pembuluh darah pecah dalam parenkim otak, menyebabkan pembentukan hematoma. Jenis perdarahan ini sangat sering dikaitkan dengan tekanan darah yang tidak terkontrol dan jarang antitrombolitik. Hematoma subdural menjelaskan terkumpulnya darah dibawah area dura (melapisi otak) dan sering disebabkan oleh trauma. Stroke *hemorage* lebih letal dua kali sampai enam kali daripada stroke iskemik (Fagans and Hess, 2014).

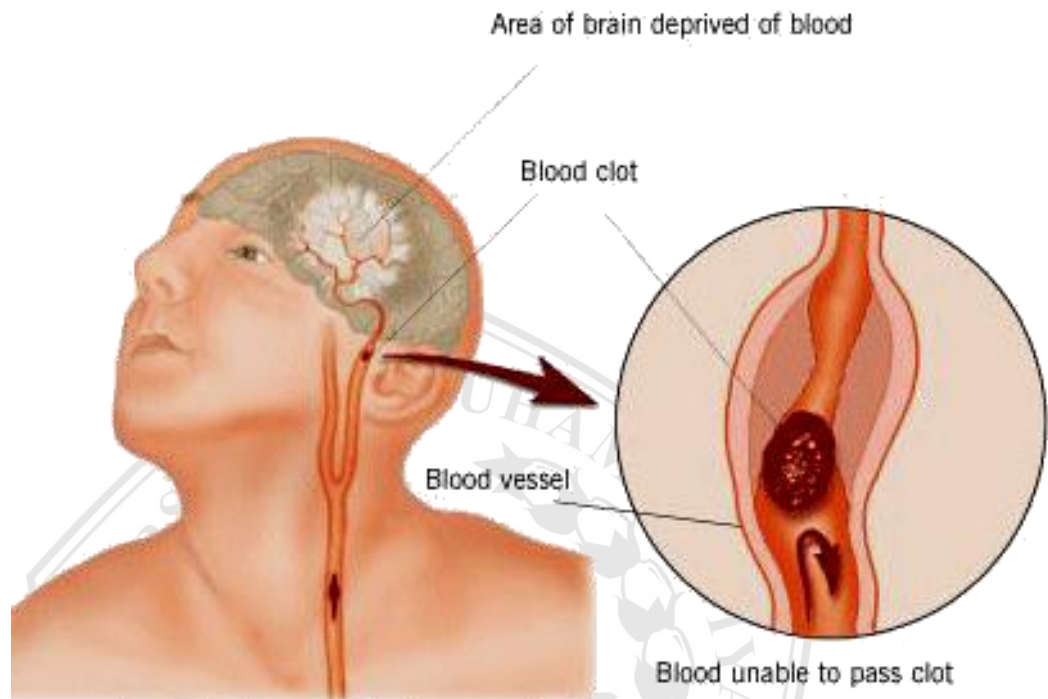


**Gambar 2. 3** Stroke Hemorage (Ikawati, 2009).

Stroke iskemik terjadi akibat penyumbatan (trombotik atau embolik) pembuluh darah arteri otak. Penyumbatan pembuluh darah dapat mengganggu aliran darah ke bagian tertentu otak, sehingga terjadi deficit neurologis yang disebabkan oleh hilangnya fungsi yang dikendalikan oleh bagian otak tersebut (Winkler, 2009). Thrombus arteri dapat disebabkan oleh satu atau lebih penyebab, antara lain abnormalitas dinding pembuluh darah (penyakit degeneratif, inflamasi atau trauma) yang tersusun dari endotel menyebabkan aktivasi platelet dan terjadi pelekatan pelekatan platelet membentuk bekuan fibrin. Bekuan fibrin ini akan menghambat bahkan membuntu jalur darah sehingga dapat menyebabkan infark jaringan yang berkembang menjadi stroke iskemik. Emboli bisa timbul baik dari intra atau ekstrakranial (termasuk arkus aorta), atau seperti pada 20% kasus stroke iskemik berasal dari jantung. Emboli kardiogenik terjadi jika pasien



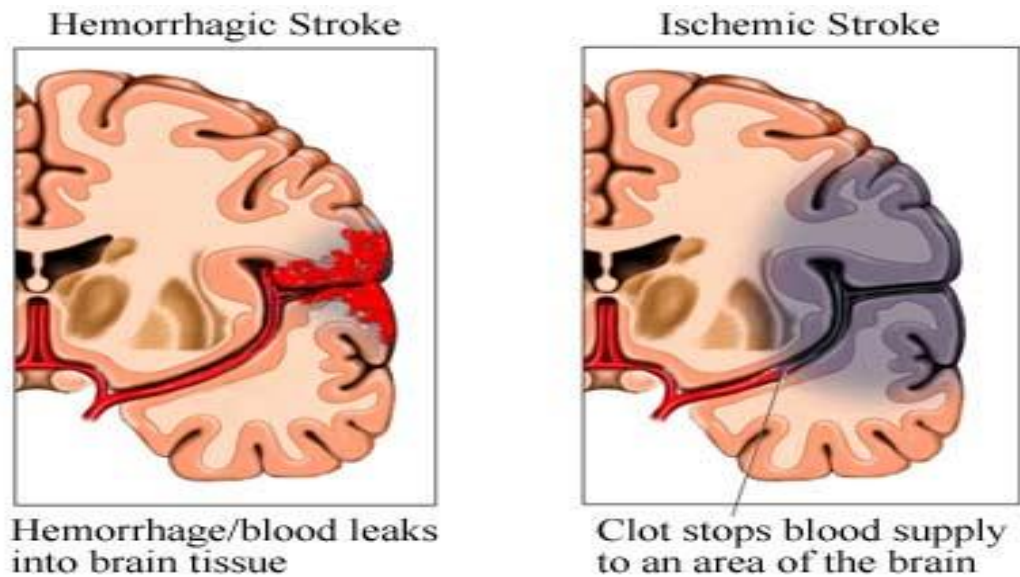
memiliki fibrilasi atrium (denyut jantung tidak teratur), kelainan katup jantung atau kondisi lain dari jantung yang dapat menyebabkan gumpalan (Fagan dan Hess, 2014; Ginsberg, 2008; Rohkamm, 2004).



**Gambar 2. 4** Stroke Iskemik (Ikawati,2009)

## 2.6 Klasifikasi Stroke

Berdasarkan data *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2012 stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik merupakan stroke yang paling sering terjadi yaitu sebanyak 87% dan stroke hemoragik sebanyak 13%.



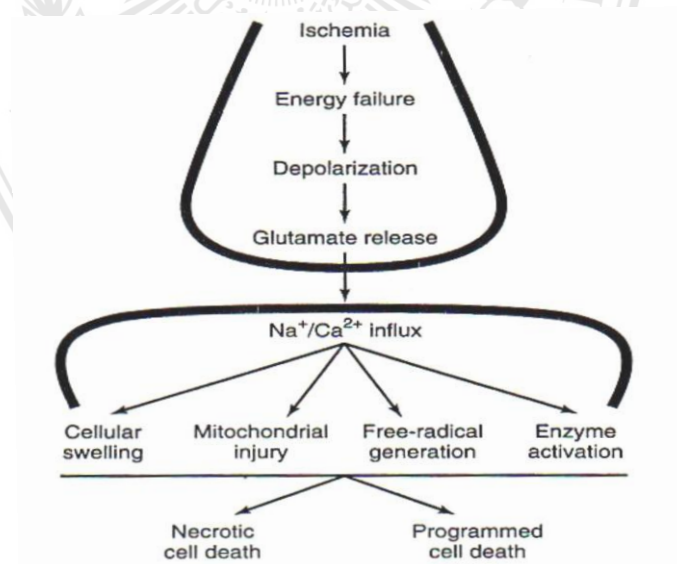
**Gambar 2. 5** Klasifikasi Stroke (Sharon L et al, 2011)

### 2.6.1 Patofisiologi Stroke Iskemik

Penyakit stroke iskemik terutama disebabkan oleh trombus, emboli dan hipoperfusi. Stroke iskemik dapat bermanifestasi dalam bentuk stroke trombotik (tipe pembuluh besar dan pembuluh kecil), stroke emboli (dengan atau tanpa pengaruh jantung dan atau faktor arteri), hipoperfusi sistemik (Zona Perbatasan stroke). Terlepas dari penyebabnya, pasokan pembuluh darah ke otak terganggu merupakan kejadian utama di sebagian besar dari stroke akut (85-90%). Trombus disebabkan oleh kerusakan pada endotel pembuluh darah baik di pembuluh darah besar maupun pembuluh darah lakunar. Cadangan pernapasan rendah dan ketergantungan lengkap pada metabolisme aerobik menyebabkan jaringan otak sangat rentan terhadap efek iskemia. Tingkat keparahan umumnya diamati di bagian yang terkena dampak dari otak, karena adanya sirkulasi kolateral. Bagian dari parenkim otak (inti) mengalami kematian langsung, sementara mungkin hanya sebagian terluka dengan potensi memulihkan (penumbra) (Dep, 2009). Iskemia berkembang dengan cepat setelah penurunan aliran darah. Neuron pusat daerah *hypoperfuse* akan kehilangan fungsi yang berkembang menjadi cedera irreversible dalam hitungan menit. Neuron di tepi wilayah yang terkena dampak secara fungsional terganggu namun bisa diselamatkan. Wilayah pusat disebut sebagai umbra, dan daerah sekitar adalah penumbra (Schmitz, 2008).

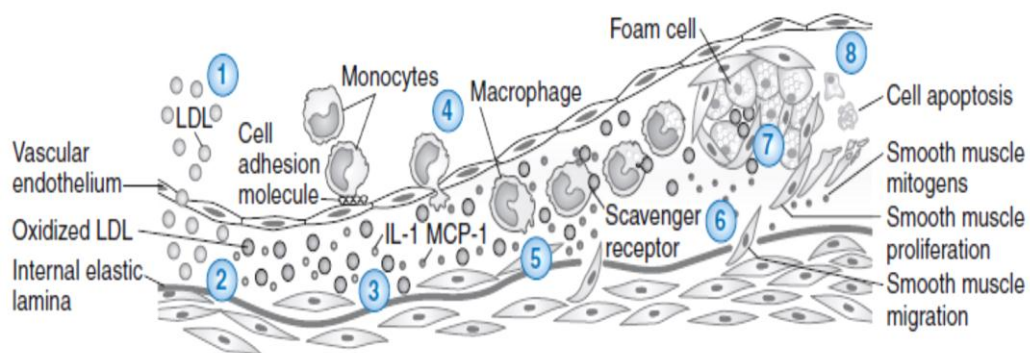
Aliran darah serebral normal rata-rata 50 mL/100g/menit, dan ini dipertahankan melalui tekanan darah (rata-rata tekanan arteri dari 50 sampai 150 mmHg) oleh proses yang disebut autoregulasi cerebral. Pembuluh darah otak akan melebar dan menyempit sebagai respon terhadap perubahan tekanan darah, tetapi proses ini terganggu oleh aterosklerosis, hipertensi kronis, dan cedera akut seperti dan ketika CBF (*Cerebral Blood Flow*) menurun di bawah 20mL/100g/menit maka iskemia dapat terjadi, dan ketika pengurangan lebih lanjut di bawah 12mL/100g/menit bertahan, kerusakan permanen otak yang disebut infark (Fagan and Hess, 2014).

Adanya stenosis arteri dapat menyebabkan terjadinya turbulensi aliran darah. Energi yang diperlukan untuk menjalankan kegiatan neuronal dan disimpan di otak dalam bentuk glukosa dan glikogen yang digunakan untuk persediaan pemakaian selama 1 menit. Bila tidak ada aliran darah lebih dari 30 detik maka gambaran Electro Cardio Gram akan mendatar, dan jika lebih dari 2 menit aktifitas jaringan otak akan berhenti, bila lebih dari 5 menit maka terjadi kerusakan jaringan otak, dan jika lebih dari 9 menit manusia dapat meninggal (Wijaya, 2003).



**Gambar 2. 6** Mekanisme terjadinya infark serebral (Aminoff et al, 2005).

Arterosklerosis merupakan radang pada pembuluh darah yang disebabkan penumpukan plak ateromatosis. Proses peradangan yang terjadi pada dinding pembuluh darah terjadi dengan beberapa fase. Pada fase awal terjadi disfungsi endotel sehingga memungkinkan senyawa yang terdapat di dalam plasma darah seperti LDL dapat menembus dan mengendap pada ruang subendotel akibat peningkatan permeabilitas. Endapan itu perlahan mengecilkan penampang pembuluh darah dalam rentang waktu tertentu. Keberadaan makrofag di arteri intima memiliki peran sangat penting pada perkembangan arterosklerosis, yaitu melakukan sekresi beragam sitokin dengan mempercepat patogenesis. Arterosklerosis merupakan senyawa asam lemak bebas yang terdiri dari *foam cell*, sejenis makrofag yang kaya lipid, disebut ateroma. Ateroma akan berkembang menjadi plak *fibrous* yang terdiri dari lipid yang tertutup oleh sel otot halus dan kolagen. Proses penutupan mula-mula berjalan lambat, namun dengan penumpukan keping darah dan fibrin, proses ini akan berkembang lebih cepat seiring dengan mekanisme fibrotik yang bergantung pada trombosis. Arterosklerosis dapat menimbulkan bermacam-macam manifestasi klinik dengan cara menyempitkan lumen pembuluh darah dan mengakibatkan insufisiensi aliran darah, oklusi mendadak pembuluh darah karena terjadinya trombus atau peredaran darah aterom, atau menyebabkan dinding pembuluh menjadi lemah dan terjadi aneurisma yang kemudian dapat robek (Francis and Pierce, 2011). Aterosklerosis mempengaruhi berbagai daerah sirkulasi istimewa dan memiliki manifestasi klinis yang berbeda yang tergantung pada hambatan aliran darah tertentu yang terkena dampak. Salah satunya yaitu aterosklerosis pada arteri yang memasok darah ke sistem saraf pusat yang menimbulkan stroke dan TIA (Longo *et al*, 2012).



**Gambar 2. 7** Diagram evolusi plak aterosklerosis (Libby, 2002)

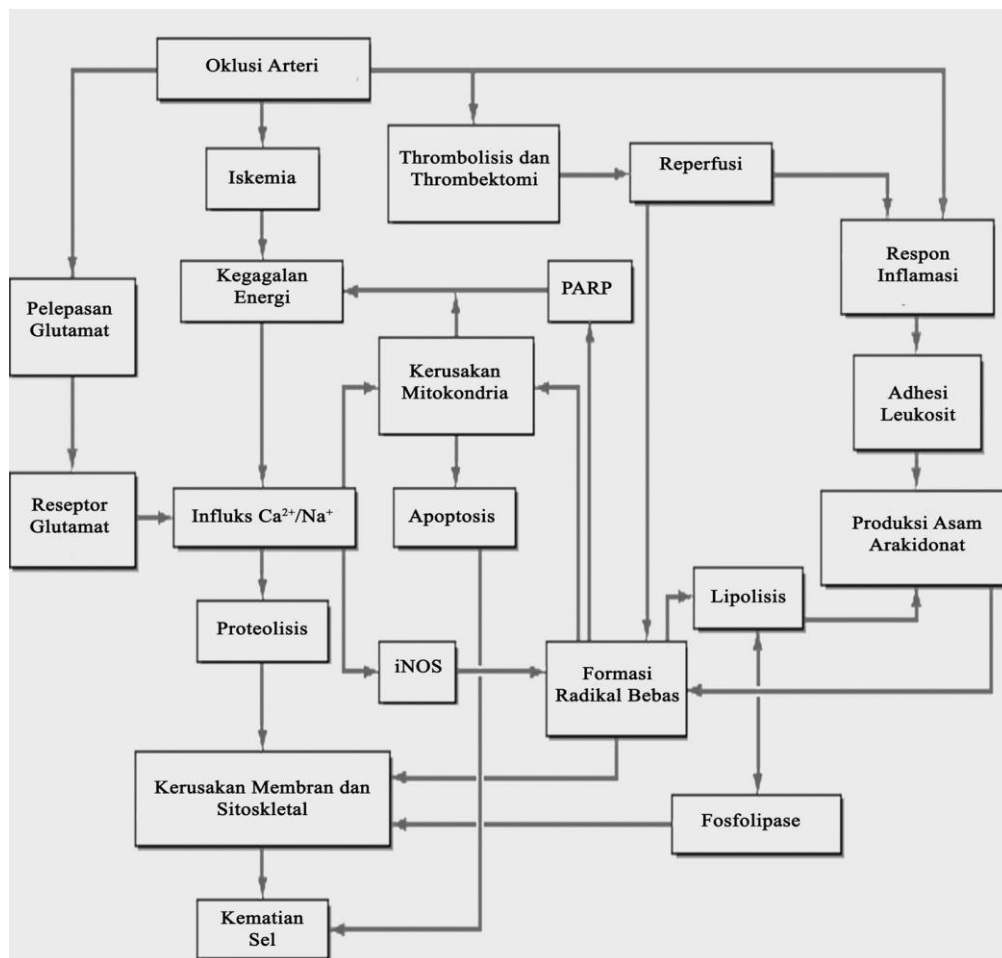
Trombosis biasanya terjadi pada carotid internal, cerebral tengah atau arteri basilar. Thrombosis merupakan pembentukan bekuan darah arteri yang bertahan cukup lama untuk menyebabkan iskemik pada jaringan otak yang disuplai oleh pembuluh darah yang terkena. Trombosis dipicu oleh patologi di lokal endotelium seperti plak arterosklerosis yang memicu terjadinya protrombotik (Maas and Safdieh, 2009). Seorang penelitian menyatakan bahwa risiko terjadinya stroke iskemik meningkat pada pengamatan individu dengan fibrinogen  $\geq 8.79 \mu\text{mol/L}$  dibandingkan dengan fibrinogen  $< 7.03 \mu\text{mol/L}$ , hal ini menunjukkan bahwa fibrinogen secara independen berpengaruh terhadap terjadinya stroke iskemik (Guo *et al.*, 2013).

Tromboemboli terjadi cepat setelah plak arterosklerosis pecah. Trombosit kemudian terbentuk dengan cepat di dinding pembuluh darah melalui glikoprotein trombosit (GP) IA/IIA dan GP IB/IX dengan agregat pada monolayer melalui ikatan antara fibrinogen dengan GP IIB/IIIA kemudian mengaktifkan trombosit. Trombosit adalah sumber nitrogen oksida (NO), defisiensi ini dihasilkan dari bioaktif NO yang merupakan vasodilator yang efektif memberikan kontribusi untuk progresifitas trombosis dengan menambah aktifitas trombosit, meningkatkan VSMC proliferasi dan migrasi, dan berpartisipasi dalam neovaskularisasi. Pengaktifan trombosit melepaskan adenosine difosfat (ADP) dan tromboksan A<sub>2</sub> dengan aktivasi kaskade pembekuan. Arterotrombus menghalangi trombus berkembang atau menghambat aliran darah dalam pembuluh darah. Arterotrombus sklerotik merupakan sumber emboli, dan merupakan mekanisme patofisiologi utama dari stroke iskemik. Terutama dari karotis penyakit arteri atau berasal dari jantung. Pecahnya plak ateromatosa → adesi trombosit → trombus → halangan aliran darah dan sumber emboli (Hossmann and Hess, 2014).

Mekanisme ketiga stroke iskemik merupakan hipoperfusi sistemik. Beberapa proses yang dapat menyebabkan hipoperfusi sistemik antara lain infark miokard dan aritmia yang paling banyak dipelajari dan menjadi serangan jantung. Daerah otak di tepi paling distal dari pohon arteri dalam arteri serebri cenderung terpengaruh. Hipotensi berat dapat meniru pola iskemik yang sama, terutama

dalam konteks stenosis signifikan dari karotis atau internal arteri dan dapat menyebabkan unilateral DAS iskemik (Maas and Safdieh, 2009).

Penurunan dalam penyedia nutrisi ke sel iskemik menyebabkan berkurangnya fosfat seperti *Adenosine Triphosphate* (ATP) yang diperlukan untuk menjaga ketahanan membrane. Selanjutnya, kalsium ekstraseluler terakumulasi dan pada saat yang bersamaan, natrium dan air tertahan menyebabkan sel mengembang dan lisis. Ketidak seimbangan elektrolit juga menyebabkan depolarisasi sel dan masuknya kalsium ke dalam sel. Peningkatan kalsium intraseluler mengakibatkan aktivasi lipase, protease, dan endonukleat dan pelepasan asam lemak bebas dari membrane fosfolipid. Depolarisasi neuron mengakibatkan pengeluaran asam amino seperti glutamate dan aspartat yang menyebabkan kerusakan saraf ketika dikeluarkan secara berlebihan. Akumulasi dari asam bebas, termasuk asam arachidonat menyebabkan pembentukan prostaglandin, leukotrin, dan radikal bebas. Meningkatnya produksi radikal bebas menyebabkan terjadinya asidosis intraseluler. Peristiwa ini terjadi dalam waktu 2 sampai 3 jam dari onset iskemi dan berkontribusi pada kematian sel. Target untuk intervensi dalam proses patofisiologis setelah iskemia serebral termasuk masuknya sel-sel inflamasi aktif dan inisiasi apoptosis atau sel mati dapat mengganggu pemulihan dan perbaikan jaringan otak ( Fagan and Hess, 2014).



**Gambar 2. 8** Langkah-langkah utama kaskade iskemia serebral (Smith, 2013)

## 2.6.2 Patofisiologi Stroke Hemorage

Stroke *hemorage* disebabkan oleh pendarahan ke dalam jaringan otak atau pendarahan ke dalam ruang subarachnoid yaitu ruang sempit antara permukaan otak dan lapisan jaringan yang menutupi otak (*hemoragia subarachnoid*) (Yuyun, 2015). Stroke hemorage meliputi perdarahan intraserebral, perdarahan subarachnoid dan hematoma subdural (Fagan and Hess, 2014).

*Perdarahan intracerebral* (ICH) merupakan proses yang dinamis dan kompleks yang melibatkan beberapa tahap berbeda, salah satunya adalah perdarahan yang terus muncul dan berkembang selama beberapa jam setelah timbulnya gejala. Perdarahan intraserebral diakibatkan oleh pecahnya pembuluh darah intraserebral sehingga darah keluar dari pembuluh darah dan kemudian masuk dalam jaringan otak. Perdarahan subarachnoid terjadi bila darah memasuki area arachnoid (tempat cairan serebrospinal) baik karena trauma, pecahnya

aneuresmia intracranial, maupun pecahnya arterivenosa yang cacat. Hematoma subdural menjelaskan terkumpulnya darah dibawah area dura (melapisi otak) dan sering disebabkan oleh trauma. Stroke *hemorage* lebih letal dua kali sampai enam kali dari pada stroke iskemik (Fagans and Hess, 2014).

Patofisiologi stroke *hemorage* berbeda dengan stroke iskemik. Namun, darah dalam parenkim otak menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitarnya melalui efek mekanik menghasilkan *massa* dan neurotoksisitas dari komponen darah dan produk degradasi tersebut. Sekitar 30% dari perdarahan intraserebral terus membesar selama 24 jam pertama, paling cepat dalam waktu 4 jam, dan volume prediktor yang paling penting dari hasil perdarahan yang terlepas dari lokasi. Perdarahan dengan volume >60 mL berhubungan dengan 71% kematian pada 15 hari dan 93% kematian pada 30 hari. Sebagian besar kematian dini stroke *hemorage* (hingga 50% pada 30 hari) disebabkan oleh peningkatan mendadak tekanan intrakranial yang dapat menyebabkan herniasi dan kematian (Dipiro *et al.*, 2012).

## **2.7 Faktor Risiko Stroke**

Faktor risiko stroke adalah faktor-faktor yang menjadi penyebab atau yang mendasari terjadinya stroke pada masing-masing individu. Berdasarkan AHA guidelines tahun 2011, menerangkan bahwa faktor resiko stroke diklasifikasikan menjadi 2 yaitu : faktor resiko yang tidak dapat diubah dan faktor resiko yang bisa diubah (Goldstein *et al*, 2011).

### **2.7.1 Faktor Risiko Dapat Diubah**

#### **A. Hipertensi**

Hipertensi merupakan faktor resiko terpenting untuk semua tipe stroke. Peningkatan resiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah. Walaupun tidak ada nilai pasti kolerasi antara peningkatan tekanan darah dengan resiko stroke, diperkirakan resiko stroke meningkat 1,6 kali setiap peningkatan 10 mmHg tekanan sistolik dan sekitar 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah. Apabila hipertensi tidak diturunkan pada saat serangan stroke akut dapat mengakibatkan edema otak, namun berdasarkan penelitian Chamorro menunjukkan bahwa perbaikan sempurna pada stroke



iskemik dipermudah oleh adanya penurunan tekanan darah yang cukup ketika edem otak berkembang sehingga menghasilkan tekanan perfusi serebral (PERDOSSI, 2011). Bila pasien telah memiliki riwayat hipertensi maka dapat dilakukan pendekatan farmakologi dengan agen anti hipertensi (Fahimfar, 2012).

### **B. Diabetes Mellitus**

Orang dengan diabetes mellitus lebih rentan terhadap arterosklerosis dan peningkatan prevalensi proaterogenik, terutama hipertensi dan lipid darah yang abnormal. Berdasarkan studi *case control* pada pasien stroke dan studi epidemiologi prospektif telah menginformasikan bahwa diabetes dapat meningkatkan risiko stroke iskemik dengan risiko relative mulai dari 1,8 kali lipat menjadi hampir 6 kali lipat. Modifikasi faktor risiko dapat dilakukan dengan pemberian statin, derivat fibrat, atau antiplatelet. Hal tersebut secara tidak langsung dapat mengurangi faktor risiko terjadinya stroke dengan penurunan hipertensi akibat stroke (Goldstein *et al*, 2011).

### **C. Dislipidemia**

Peningkatan kadar lipid pada tubuh merupakan bagian dari beberapa faktor risiko terjadinya stroke iskemik. Kadar lipid mempengaruhi terjadinya plak arterosklerosis sehingga dapat menjadi faktor risiko terjadinya stroke iskemik (Furie *et al.*, 2011). Berdasarkan NCEP *guideline* diberikan terapi statin untuk menurunkan kadar kolesterol tubuh, dan atau diberikan terapi turunan fibrat (Mandal, 2013).

### **D. Obesitas**

Obesitas dapat meningkatkan kejadian stroke terutama bila disertai dengan dislipidemia dan atau hipertensi, melalui proses aterosklerosis. Obesitas dapat menyebabkan terjadinya stroke lewat efek snoring atau mendengkur dan sleep apnea, karena terhentinya suplai oksigen secara mendadak di otak. Obesitas juga membuat seseorang cenderung mempunyai tekanan darah tinggi, meningkatkan risiko terjadinya penyakit diabetes, juga meningkatkan produk sampingan metabolisme yang berlebihan yaitu oksidan/ radikal bebas. Hal tersebut karena umumnya porsi makan orang gemuk akan lebih banyak (Junaidi, 2011). Berdasarkan NCEP *guideline* diberikan terapi statin untuk menurunkan kadar kolesterol tubuh dan atau diberikan turunan fibrat (Mandal, 2013).

### **E. Merokok**

Merokok merupakan salah satu faktor resiko terjadinya stroke dikarenakan merokok dapat meningkatkan tekanan darah, nadi, kerja otot jantung, dan menurunkan kemampuan arterial. Sehingga perokok aktif maupun perokok pasif beresiko terjadinya arterosklerosis. Secara tidak langsung dapat menjadi faktor resiko terjadinya stroke iskemik dengan pembentukan arterosklerosis maupun stroke *hemorage* dengan peningkatan tekanan darah. Tingkat kematian penyakit stroke karena merokok di Amerika Serikat pertahunnya diperkirakan sekitar 21.400 (tanpa ada penyesuaian untuk factor resiko ), dan 17.800 (seteah ada penyesuaian), ini menunjukkan bahwa rokok memberikan kontribusi terjadinya stroke yang berakhir dengan kematian sekitar 12% sampai 14% (Goldstein, 2011). Pendekatan non-farmakologi yang dapat dilakukan yaitu dengan mengurangi intensitas merokok bagi perokok aktif atau menjauhi asap rokok bagi perokok pasif (National Stroke Association, 2013).

### **F. Stress**

Pengaruh yang dapat ditimbulkan oleh faktor stress pada proses arterosklerosis adalah melalui peningkatan pengeluaran hormon kewaspadaan oleh tubuh. Stress jika tidak dikontrol dengan baik akan menimbulkan kesan pada tubuh adanya keadaan bahaya sehingga direspon oleh tubuh secara berlebihan dengan mengeluarkan hormone-hormon yang membuat tubuh waspada seperti kortisol, katekolamin, epinefrin, dan adrenalin. Dengan dikeluarkannya adrenalin atau hormone kewaspadaan lainnya secara berlebihan maka akan berefek pada peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Hal ini bila terlalu keras dan sering dapat merusak dinding pembuluh darah dan menyebablan terbentuknya plak (Junaedi, 2011).

### **G. Alkohol**

Mengonsumsi alkohol mempunyai sisi yang bertolak belakang, yaitu efek menguntungkan dan merugikan. Apabila mengonsumsi sedikit alkohol secara merata setiap hari maka akan mengurangi kejadian stroke dengan jalan meningkatkan kadar HDL dalam darah. Akan tetapi, bila mengonsumsi alkohol berlebihan maka akan meningkatkan resiko stroke. Alkohol oleh tubuh dipersepsi sebagai racun. Akibatnya bahan lain yang masuk kedalam tubuh seperti

karbohidrat dan lemak yang bersirkulasi dalam darah harus menunggu giliran sampai proses pembuangan alkohol pada kadar normal selesai dilakukan (Junaedi, 2011)

### **2.7.2 Faktor Risiko Tidak Dapat Diubah**

#### **A. Usia**

Stroke meningkat seiring bertambahnya usia dipengaruhi oleh perubahan alamiah dalam tubuh yang mempengaruhi jantung, pembuluh darah dan hormon. Pada sebuah penelitian multivarian lainnya juga ditemukan korelasi peningkatan usia dengan penyakit serebrovaskular yang independen dengan iskemik dari pada dengan perdarahan (Gofir, 2009; Goldstein, *et al.*, 2006). Proses tersebut diawali dengan kondisi elastisitas arteri akan berkurang sehingga pembuluh darah menyempit dan menjadi kaku. Selain itu, pada usia lanjut sensitivitas pengatur tekanan darah yaitu reflex baroreseptor mulai berkurang. Hal ini mengakibatkan resiko hipertensi dan arterosklerosis meningkat sehingga banyak ditemukan resiko stroke iskemik meningkat dua kali lipat tiap dekade setelah umur 55 tahun (Junaidi, 2011).

#### **B. Jenis Kelamin**

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat diubah. Penggunaan kontrasepsi oral dan kehamilan dapat meningkatkan faktor resiko stroke pada perempuan (Goldstein *et al.*, 2011). Kejadian abnormalitas homeostasis sebagai salah satu faktor pencetus stroke juga dipengaruhi oleh defisiensi hormone esterogen. Hal ini menjadi salah satu faktor yang melatar belakangi kejadian peningkatan kasus stroke pada perempuan (Junaidi, 2011). Faktor meningkat pada pasien perempuan saat masa transisi menopause. Pada masa transisi tersebut banyak terjadi masalah kardiovaskuler yang diakibatkan oleh penurunan konsentrasi esterogen endogen sebanyak 60%. Penurunan kadar esterogen menyebabkan penurunan katabolisme LDL dan HDL hepatic sehingga menyebabkan resiko terjadinya arterosklerosis (Lisabeth dan Bushnell, 2012).

#### **C. Keturunan Keluarga**

Orang yang hubungan darahnya dekat dengan yang telah mengalami stroke memiliki resiko stroke yang lebih tinggi. Pada sebuah studi kohort dinyatakan bahwa keluarga yang memiliki riwayat stroke maka memiliki resiko 30%

terjadinya stroke kembali (Mandal, 2013). Pada wanita yang memiliki orang tua dengan riwayat stroke, lebih memungkinkan terkena stroke dibandingkan dengan pria (Goldstein, 2011).

## 2.8 Gejala Klinis Stroke

Gejala klinis stroke adalah tanda-tanda dan kejadian yang muncul sebelum maupun sesudah terjadinya serangan stroke. Gejala dan tanda-tanda bervariasi tergantung pada ukuran dan wilayah vaskular. Pentingnya pengetahuan tentang gejala stroke tersebut bertujuan untuk memperbaiki kondisi pasien segera dan menyelamatkan nyawa penderita stroke lebih dini. Gejala stroke seringkali diketahui dengan 4 cara dan untuk memudahkan digunakan istilah FAST (*Facial movement, Arm movement Speech, Test all three*) (Misbach, 2011).

- *Face* – wajah menurun di satu sisi, tidak bisa tersenyum, mulut atau mata turun.
- *Arms* – orang yang diduga stroke kemungkinan tidak dapat mengangkat kedua lengan karena lengan melemah atau mati rasa pada satu tangan.
- *Speech* – cara bicaranya cadel atau mungkin tidak dapat berbicara sama sekali meskipun dalam keadaan sadar.
- *Time* – meminta pertolongan segera jika melihat gejala tersebut.

Semua gejala stroke tersebut terjadi secara mendadak sehingga perlu diperhatikan dan dicermati untuk mengenali terjadinya stroke dan menyelamatkan nyawa pasien lebih dini. Gejala cukup berat yang mengawali terjadinya stroke adalah TIA atau bisa disebut "*mini stroke*", TIA tersebut tidak menimbulkan kerusakan permanen pada struktur otak melainkan dapat beresiko lebih tinggi terhadap terjadinya stroke. TIA (*Transient Ischemic Attack*) memiliki tanda-tanda dan gejala yang sama seperti stroke. Namun, gejala TIA biasanya berlangsung kurang dari 1- 2 jam (meskipun mereka dapat berlangsung hingga 24 jam). Sebuah TIA dapat terjadi hanya sekali dalam seumur hidup seseorang atau lebih sering. Oleh karena itu diperlukan tindakan khusus ketika pasien mengalami TIA dan segera bawa pasien ke rumah sakit (Davis, 2015).

## 2.9 Penatalaksanaan Terapi Stroke

Prinsipnya pengobatan stroke didasarkan pada bagaimana stroke tersebut terjadi, disebabkan oleh penyumbatan pada aliran darah menuju otak atau disebabkan oleh perdarahan di area sekitar otak. Pendekatan awal untuk pasien stroke akut adalah dengan memastikan system pernafasan dan fungsi jantung. Gejala-gejala yang timbul harus dievaluasi untuk menentukan terapi reperfusi. Pasien dengan tekanan darah tinggi harus ditangani karena dapat berisiko menurunkan aliran darah yang dapat memperburuk gejala. Tekanan darah tersebut harus diturunkan jika  $>220/120\text{mmHg}$  atau terbukti adanya diseksi aorta, infark miokard akut, edema pulmonar atau ensefalopati hipertensi. Obat untuk menurunkan tekanan darah yang dapat dipakai antara lain obat-obat short acting secara parenteral seperti labetalol, nikardipin, dan nitroprusid. Kondisi pasien harus selalu dipantau untuk mencegah komplikasi memburuh (Fagan, 2008).

Satu-satunya yang disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) pengobatan untuk stroke iskemik adalah aktivator plasminogen jaringan tPA (*tissue Plasminogen Activator*), juga dikenal sebagai IV rtPA (*intravenous recombinant tissue Plasminogen Activator*), diberikan melalui infus di lengan). tPA bekerja dengan melarutkan bekuan dan meningkatkan aliran darah ke bagian otak yang kekurangan aliran darah. Jika diberikan dalam waktu 3 jam (dan sampai 4,5 jam pada pasien yang memenuhi syarat tertentu), tPA dapat meningkatkan kemungkinan pulih dari stroke. Sejumlah besar korban stroke tidak sampai ke rumah sakit di waktu untuk perawatan tPA; ini adalah mengapa begitu penting untuk mengidentifikasi stroke segera (Davis, 2015).

Pilihan pengobatan lain merupakan prosedur endovascular disebut thrombectomy mekanik, sangat dianjurkan, di mana dilatih dokter berusaha mengeluarkan bekuan darah besar dengan mengirimkan perangkat kabel-sangkar disebut retriever stent, ke lokasi pembuluh darah tersumbat di otak. Untuk menghilangkan bekuan otak, dokter benang kateter melalui arteri di pangkal paha sampai ke arteri yang tersumbat di otak. Stent terbuka dan meraih gumpalan, memungkinkan dokter untuk menghapus stent dengan gumpalan terjebak. Tabung hisap khusus juga dapat digunakan. Prosedur harus dilakukan dalam waktu enam jam dari gejala stroke akut, dan hanya setelah pasien menerima tPA (Davis, 2015).

## 2.10 Terapi Khusus Stroke

Tujuan terapi stroke akut, antara lain:

- A. Mengurangi progresifitas kerusakan neurologi dan mengurangi angka kematian.
- B. Mencegah komplikasi sekunder yaitu disfungsi neurologi dan imobilitas permanen.
- C. Mencegah stroke ulangan.

Terapi yang diberikan tergantung pada jenis stroke yang dialami (iskemik atau hemoragik) dan berdasarkan pada rentang waktu terapi (terapi pada fase akut dan terapi pencegahan sekunder atau rehabilitasi) (Fagan dan Hess, 2008).

### 2.10.1 Trombolitik

#### 2.10.1.1 rtPA (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator*)

Pemberian trombolitik dengan alteplase atau rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) secara IV telah disetujui oleh FDA pada tahun 1996 untuk terapi stroke iskemik akut dalam selang waktu 3 jam setelah onset, dengan dosis 0.9 mg/kg BB maksimal 90mg. Berfungsi untuk menghancurkan trombus (trombolisis). Sampai saat ini tetap menjadi satu-satunya pengobatan trombolitik yang disetujui FDA untuk stroke akut (Fitzsimmons & Lazzaro, 2012). Alteplase bekerja dengan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin sehingga memecah fibrin dan kemudian memecah adanya trombin, maka disebut selektif fibrin, hal inilah yang menjadikan alteplase lebih baik penggunaannya dibandingkan streptokinase (Harvey and Champe, 2013). Berdasarkan The NINDS rtPA Stroke Study, pemberian dilakukan dalam selang waktu 3 jam setelah onset dengan syarat gambaran CT scan kepala tidak menunjukkan adanya perdarahan, pasien tidak pernah mengalami trauma kepala maupun serangan stroke selama 3 bulan terakhir, dan tekanan sistolik < 185 mmhg serta diastolik < 110 mmhg. Pemakaian rtPA pada stroke iskemik akut dapat meningkatkan kejadian perdarahan intrakranial 3 kali lebih banyak dibanding tanpa rtPA. Tetapi hanya 6-7% kasus yang mengalami perdarahan intrakranial simptomatik. Untuk mencegah meningkatnya kejadian perdarahan intrakranial, kriteria dan prosedur pemberian harus dipatuhi dengan cermat dan hati-hati (Bahrudin, 2013).

Alteplase mutlak kontraindikasi pada kasus stroke hemorage dikarenakan efek penggunaannya pada pasien stroke hemorage akan meningkatkan resiko terjadinya perdarahan intraserebral dan juga terjadinya hematoma. Untuk itu sebelum digunakannya alteplase harus dilakukan MRI atau CT-scan terlebih dahulu untuk mengetahui jenis stroke yang dialami oleh pasien (Fugate and Rabinstein, 2015).

### **2.10.1.2 Streptokinase**

Streptokinase pada pasien stroke, digunakan setelah onset r-TPA terpenuhi, namun penggunaannya sangat sedikit karena efektifitasnya dalam menurunkan angka kematian sangat rendah. Namun dapat meningkatkan kualitas hidup pasien jika digunakan dalam jangka waktu 3 bulan (Alawneh *et al.*, 2011). Streptokinase memiliki cara kerja lebih kompleks dengan menghambat pengaktifan fibrin maupun fibrinogen dengan pembentukan kompleks streptokinase-plasminogen. Komplek inilah yang dapat beresiko terjadinya perdarahan (Harvey and Champe, 2013).

### **2.10.2 Antiplatelet**

Antiplatelet berfungsi untuk mencegah menggumpalnya trombosit darah dan mencegah terbentuknya trombus atau gumpalan darah yang dapat menyumbat lumen pembuluh darah. Obat ini terutama dapat digunakan pada pasien yang mengalami stroke iskemik atau TIA (Junaidi, 2011). *The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)* merekomendasikan pemberian terapi antiplatelet sebagai terapi pencegahan stroke iskemik sekunder. Aspirin, klopidogrel maupun kombinasi antara extended-release dipiridamol dan aspirin (ERDP-ASA) merupakan terapi antiplatelet yang direkomendasikan (Fagan dan Hess, 2008).

#### **2.10.2.1 Aspirin**

Aspirin merupakan pengobatan lini pertama yang direkomendasikan dan terbukti menurunkan angka kematian setelah stroke iskemik akut bila dimulai dalam waktu 48 jam dari onset. Terapi Aspirin juga secara sederhana mengurangi risiko kekambuhan stroke awal dan cacat jangka panjang. Aspirin menghambat sintesis tromboksan A<sub>2</sub> dengan asetilasi ireversibel enzim siklooksigenase.

Prostaglandin tromboksan A2 merupakan produk arakidonat yang menyebabkan trombosit untuk mengubah bentuk, melepaskan butiran mereka, dan agregat. Obat-obatan yang menentang jalur ini mengganggu agregasi platelet *in vitro* dan memperpanjang waktu perdarahan *in vivo*. Aspirin adalah prototipe golongan obat ini (Katzung, 2007). Semua pasien harus diobati dengan aspirin diawal setelah stroke iskemik akut kecuali mereka sedang dirawat dengan terapi trombolitik (Fitzsimmons & Lazzaro, 2012).

### **2.10.2.2 Clopidogrel**

Clopidogrel merupakan penghambat agregasi platelet dengan mengikat reseptor ADP irreversibel pada permukaan trombosit (Simon *et al*, 2009). Clopidogrel memiliki efek antiaggregatory trombosit unik, clopidogrel adalah inhibitor dari *Adenosine diphosphate* (ADP) pada jalur agregasi platelet dan menghambat rangsangan untuk agregasi platelet. Clopidogrel adalah prodrug *thienopyridine* dan perlu biotransformasi oleh hati untuk menjadi metabolit aktif. Bukti menunjukkan bahwa enzim yang bertanggung jawab untuk konversi adalah sitokrom P450 3A4 manusia (CYP3A4) dan bahwa efek platelet clopidogrel dapat berkurang pada pasien yang menerima agen yang menghambat enzim ini (Fagan, 2008).

### **2.10.2.3 Tiklopidin**

Tiklopidin merupakan antiplatelet yang penggunaannya hanya untuk pencegahan TIA dan stroke. Mekanisme kerjanya dengan cara menghambat ADP yang dapat menginduksi agregasi platelet, aktivitasnya berbeda dari asetosal. Pada Studi *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) menunjukkan bahwa tiklopidin secara signifikan mampu mengurangi resiko stroke hingga 33.5%. Pada studi *Ticlopidine Asetosal Stroke Study Group* (TASS), tiklopidin mengurangi resiko stroke sebesar 21%. Neutropenia terjadi skitar 1%- 2% pada pasien yang diberi tiklopidin baik pada penelitian CATS maupun TASS. Neutropenia berat (jumlah neutrofil absolut <450/mm<sup>3</sup>) biasanya muncul dalam 3 bulan pertama terapi dan kembali normal bila obat dihentikan. Tiklopidin lebih efektif dalam pencegahan sekunder dari stroke dan cenderung kurang menyebabkan perdarahan



GIT bila dibandingkan dengan asetosal. Namun, efek samping hematologi dan gastrointestinal sangat membatasi penggunaannya (Welty, 2009).

#### **2.10.2.4 Dipyridamol**

Dipyridamol adalah inhibitor *phosphodiesterase platelet* yang mempertahankan *cyclic adenosine monophosphate*, sehingga mencegah agregasi platelet (Bahrudin, 2013). Dipyridamol merupakan agen antiplatelet yang kurang efektif bila digunakan sebagai terapi tunggal, untuk itu biasanya dipyridamol dikombinasi dengan aspirin maupun warfarin (Harvey and Champe, 2013). Dipyridamol bekerja dengan menghambat aktivasi fosfodiesterase sehingga terjadi penumpukan adenosine dan mengakibatkan penurunan sintesa tromboksan. Apabila tromboksan tidak terbentuk maka tidak terjadi agregasi platelet (Vyasa *et al.*, 2013).

#### **2.10.3 Antikoagulan**

Antikoagulan merupakan obat yang digunakan untuk mencegah terjadinya gumpalan darah dan embolisasi trombus. Antikoagulan terutama digunakan pada penderita stroke dengan kelainan jantung yang dapat menimbulkan embolus (Junaidi, 2011).

##### **2.10.3.1 Warfarin**

Bukti meta analisis menunjukkan bahwa warfarin efektif pada pencegahan primer stroke thromboembolik pada pasien dengan *atrium fibrillation* (AF) dengan penurunan resiko sebesar 68%. Sedangkan pencegahan stroke sekunder pada pasien dengan AF non rematik dan TIA atau stroke minor yang baru terjadi, warfarin lebih efektif dibanding aspirin dengan perbandingan 90 : 40 terhadap kejadian vaskular terutama stroke. Studi warfarin dibandingkan dengan aspirin untuk pencegahan serangan ulang iskemia serebral yang bukan berasal dari jantung dihentikan karena tingginya komplikasi perdarahan dengan warfarin (*warfarin aspirin recurrent stroke study*) dan tidak ada perbedaan yang bermakna efektivitas warfarin dan aspirin untuk pencegahan serangan ulang stroke iskemik pada pasien dengan stroke non kardioemboli (Bahrudin, 2013).

### 2.10.3.2 Heparinoid

Heparinoid atau *low molecular weight heparin* (LMWH) dapat diberikan pada terapi fase akut yang disebabkan oleh emboli, asalkan tekanan darah sistolik tidak lebih dari 180 mmHg masih bisa diberikan sampai 72 jam setelah onset terutama untuk infark yang luas. Dosis heparin dimulai dengan 5000 unit intravena bolus dan dilanjutkan 1000 unit/jam. Dosis heparin bervariasi tergantung pada berat badan pasien dengan lama pemberian 5-7 hari. Untuk mengatasi timbulnya trombositopeni, maka perlu dilakukan hitung platelet setiap hari. *Tromboplastin time* antara 2-2,5 menit saat masuk dan diperiksa paling tidak tiap 12 jam untuk melakukan penyesuaian dosis. Dapat juga diberikan coumarin, dicumarol (Junaidi, 2011).

### 2.10.4 Antihipertensi

Terapi antihipertensi pada stroke iskemik, hipertensi dikhawatirkan menjadi faktor resiko terjadinya stroke *hemorage* pada pasien sehingga harus diberikan antihipertensi, namun bila diberikan antihipertensi dikhawatirkan akan terjadi *exacerbate* dan iskemik serebral. Oleh karena itu ditetapkan terapi antihipertensi dapat diberikan pada kasus stroke iskemik apabila pasien mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >220 mmHg dan diastolik >120 mmHg dan penurunan tekanan darah tersebut harus diperhatikan dan dimonitoring dengan penurunan bertahap (Brust, 2012). Antihipertensi yang baik digunakan adalah labetalol dan nikardipin terkait mekanisme kerjanya yang tidak menyebabkan vasodilatasi serebral dan mempunyai efek penurunan tekanan darah secara bertahap (Brust, 2012).

#### 2.10.4.1 ACE Inhibitor

Untuk pasien dengan riwayat stroke sebelumnya atau penyakit kardiovaskular, pengobatan dengan obat antihipertensi, khususnya ACE inhibitor, mungkin bermanfaat bahkan tanpa adanya hipertensi yang jelas. Dalam *perindopril protection against recurrent stroke study* (PROGRESS), pasien normotensif menerima perindopril (ACE-inhibitor) dengan atau tanpa indapamide (diuretik) mengalami penurunan 28% pada kejadian stroke berulang dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo (Fitzsimmons & Lazzaro, 2012).

#### **2.10.4.2 CCB (*Calcium Canal Blocker*)**

Kalsium merupakan elemen penting untuk kontraksi semua otot sel. Kalsium bebas juga perlu untuk pembentukan impuls AV jantung. Kadar ion kalsium ekstrasel beberapa ribu kali lebih besar dibandingkan dengan kadar ion kalsium intrasel. Pada hal-hal tertentu seperti terjadinya rangsangan, dapat menyebabkan terjadinya depolarisasi membran sel yang menyebabkan terjadinya influx  $\text{Ca}^{2+}$  yang melintasi membran dan masuk ke intrasel. Antagonis kalsium menghambat pemasukan ion  $\text{Ca}^{2+}$  ke intrasel sehingga dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi miokard serta dinding pembuluh. Senyawa ini tidak mempengaruhi kadar ion  $\text{Ca}^{2+}$  di plasma (Tjay dan Raharja, 2010).

#### **2.10.4.3 ARB (*Angiotensin Reseptor Blocker*)**

Angiotensin reseptor bloker merupakan antagonis kompetitif dari angiotensin II pada reseptor AT1, yang menyebabkan penurunan resistensi perifer tanpa adanya reflek peningkatan denyut jantung dan menurunkan kadar aldosteron. ARB tidak menimbulkan efek bradikin yang menyebabkan munculnya efek samping batuk seperti pada penggunaan ACEI (Fagan dan Hess, 2008). Zat ini lebih efektif dibandingkan dengan ACEI karena jalur kedua melalui enzim *chymase* juga dihambat. Dengan demikian efek-efek angiotensin II diblokir seperti peningkatan tekanan darah, ekskresi kalium, retensi natrium dan air. Zat-zat ini menimbulkan vasodilatasi (terutama dari pembuluh nadi), penekanan aktivitas RAAS yaitu penurunan produksi aldosteron yang mengakibatkan bertambahnya ekskresi natrium dan air serta berkurangnya ekskresi kalium. Golongan ARB terdiri dari antara lain losartan, valsartan, irbesartan, candesartan dan olmesartan (Tjay dan Raharja, 2010).

#### **2.10.5 Antihiperlipidemia**

Banyak uji klinis yang menunjukkan pengurangan dari kejadian stroke dengan penggunaan obat penurun kolesterol. Seperti dalam kasus penyakit arteri koroner, tingkat low-density lipoprotein (LDL) kolesterol memiliki pengaruh paling besar terhadap kejadian stroke, selain itu peningkatan trigliserida juga dapat memberikan resiko (Ropper & samuels, 2009).

### 2.10.5.1 HMG Ko-A Reduktase Inhibitor

HMG Ko-A reduktase inhibitor adalah obat antihiperlipid yang sering digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat sintesa kolesterol dan mengurangi persediaannya dalam intraseluler. Penurunan kadar kolesterol intraseluler memicu sel untuk meningkatkan kadar reseptor *Low Dencity Lipoprotein* (LDL) sehingga terjadi peningkatan katabolisme LDL oleh adanya peningkatan ikatan reseptor LDL dengan LDL dan menghambat sirkulasi LDL (Harvey and Champe, 2013).

Simvastatin sebagai salah satu contoh dari HMG Ko-A reduktase inhibitor sering digunakan sebagai terapi antihiperlipid pada beberapa kasus penyakit jantung koroner seperti stroke (Calderon *et al.*, 2010). Pemilihan simvastatin didasarkan pada cara kerjanya yang baik dalam menurunkan LDL dan efek samping yang jarang terjadi dalam penggunaan simvastatin, namun efek samping yang serius seperti hepatotoksis dapat muncul pada penggunaan dosis tinggi (Varras., 2011).

### 2.10.5.2 Fibrat

Fibrat adalah antihiperlipid yang bekerja dengan menurunkan kadar serum triasilgliserol dan meningkatkan kadar *High Dencity Lipoprotein* (HDL). Contoh dari golongan fibrat ini adalah gemfibrozil dan fenofibrat, dimana fenofibrat lebih efektif terhadap penurunan kadar kolesterol plasma dan serum triasilgliserol (Rosenson, 2015). Golongan fibrat tersebut memiliki efek samping terhadap masalah pencernaan dengan nilai kejadian kurang lebih 5%, efek samping tersebut dapat berupa mual, muntah, alergi, lemah, dan depresi. Untuk mengurangi efek samping tersebut, gemfibrozil seringkali dikombinasi dengan simvastatin (Roy and Pahan, 2009). Penggunaan fibrat harus diperhatikan dengan penggunaan obat lain karena interaksinya yang sangat banyak terlebih penggunaan pada pasien lanjut usia. Interaksi fibrat disebabkan oleh metabolisme fibrat yang terjadi dalam hepar, sehingga menimbulkan banyak penyesuain dosis apabila penggunaan bersamaan dengan obat yang dimetabolisme dalam hepar (Shao, 2011).

### 2.10.5.3 Golongan Statin

Golongan statin paling sering digunakan karena dapat menurunkan trigliserida sekitar 7-30%, dan dapat menstabilkan plak (Goldszmidt and Caplan, 2013). Statin telah terbukti mengurangi risiko stroke sekitar 30% pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan Hyperlipidemia. Terapi statin adalah cara yang efektif untuk mengurangi risiko stroke dan harus dipertimbangkan pada semua pasien stroke iskemik (Dipiro *et al*, 2011). Salah satu golongan statin yang sering digunakan yakni atorvastatin yang memiliki dosis awal adalah 10 mg, dan maksimal adalah 80 mg per hari. Dosis awal yang biasa diberikan yaitu 10 sampai 20 mg atorvastatin sekali sehari pada malam hari, dan untuk pasien yang membutuhkan penurunan besar pada kadar lipid, atorvastatin dimulai pada dosis 40 mg sekali sehari pada malam hari (Sweetman, 2009).

### 2.10.6 Neuroprotektan

Upaya dari neuroprotektan untuk mencegah terjadinya atau meluasnya infark otak adalah dengan pemberian obat-obat neuroprotektan sesegera mungkin. Pada stroke iskemik terdapat daerah yang mengalami penurunan aliran darah otak regional yang dikenal sebagai penumbra, daerah ini apabila tidak segera diobati akan berakibat terjadinya perluasan kematian sel otak (infark otak) (PERDOSSI, 2011).

Seperti yang telah dijelaskan pada kaskade iskemik, keadaan iskemik akan menyebabkan pelepasan dari glutamat, suatu neurotransmitter perangsang alami (*excitatory amino acid*) yang bekerja sebagai neurotoksin endogen. EAA inilah yang menyebabkan berbagai kejadian molekular terkait iskemik, antara lain influks pasif ion  $Ca^{2+}$  dan *free radical scavenger* (Suroto, 2002).

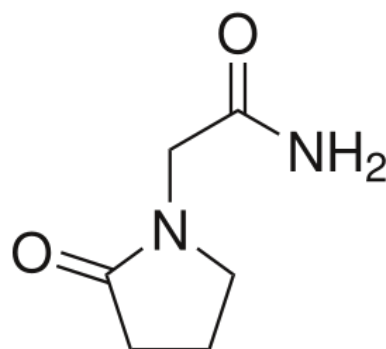
Neuroprotektan secara khusus didefinisikan sebagai "perlindungan neuron" dan digunakan untuk melindungi otak dalam sejumlah kondisi otak yang berbeda termasuk penyakit Parkinson, cedera otak traumatis dan stroke iskemik. Agen farmakologis seperti antitrombotik atau antiplatelet, dan trombolitik, juga dapat menghasilkan pelindung saraf, agen ini terutama menargetkan pembuluh darah otak disebut neuroprotektan ekstrinsik atau tidak langsung. Dalam kaskade ini, banyak target molekul farmakologi dapat dimodulasi untuk menghasilkan pelindung saraf. Beberapa peristiwa yang dapat ditargetkan oleh neuroprotektan

meliputi antara lain: rilis glutamat, aktivasi reseptor glutamate, excitotoxicity, masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel, disfungsi mitokondria, aktivasi beberapa enzim intraseluler, produksi radikal bebas, produksi oksida nitrat, apoptosis, dan inflamasi (Minnerup, 2012).

Neuroprotektan mempunyai potensi meningkatkan plastisitas otak endogen dan perbaikan, sehingga dapat mengurangi kerusakan otak akut karena terhambatnya aliran darah memasok oksigen dan meningkatkan pemulihan fungsional, bahkan ketika mereka diberikan beberapa jam setelah kejadian iskemik (Overgaard, 2014). Neuroprotektan yang sering dipakai dalam terapi stroke iskemik adalah sitikolin dan pirasetam (Praja, 2013). Pemberian neuroprotektan diharapkan dapat menurunkan angka kecacatan dan kematian pada pasien stroke iskemik (McEvoy, 2008).

Pemakaian neuroprotektor belum menunjukkan hasil yang efektif, hingga sampai saat ini belum dianjurkan (AHA/ASA, *Class III, Level of evidence A*). Namun, sitikolin sampai saat ini masih memberikan manfaat pada stroke akut. Penggunaan siticolin pada stroke iskemik akut dengan dosis  $2 \times 1000$  mg intravena 3 hari dan dilanjutkan dengan oral  $2 \times 1000$  mg selama 3 minggu dilakukan dalam penelitian ICTUS (*International Citicholin Trial in Acute Stroke, ongoing*). Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh PERDOSSI (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia) secara multisenter, pemberian Plasmin oral  $3 \times 500$  mg pada 66 pasien di 6 rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan efek positif pada penderita stroke akut berupa perbaikan motorik, skor MRS dan *Barthel index* (Misbach, 2011).

#### 2.6.10.1 Pirasetam



**Gambar 2. 9** Struktur Kimia Pirasetam (Sweetman, 2009)

Pirasetam merupakan agen inotropik yang berfungsi dalam aktifitas metabolik pada otak (Ricci *et al.*, 2012). Pirasetam diklasifikasikan sebagai obat nootropik dan digunakan pada terapi dementia, alzheimer, dan penyakit neurologi yang lain. Pirasetam mudah larut dalam air, memiliki inti pyrrolidon dengan struktur kimia seperti pyroglutamat. Berdasarkan struktur kimia pirasetam memiliki susunan nama 2-oxo-1-pyrrolidinacetamid (Doijad *et al.*, 2012).

Efek pirasetam pada daerah vaskular adalah meningkatkan aliran darah dan metabolisme glukosa di daerah yang terkena infark dan pada daerah penumbra sehingga dapat meningkatkan fungsi kognitif dalam berbahasa pada pasien stroke dengan aphasia. Berdasarkan studi metaanalisis menggunakan hewan sebagai model stroke dengan pengobatan pirasetam menunjukkan bahwa efek nootropik pada pirasetam menurunkan volume infark sebanyak 30,2% dan tidak memiliki efek pada obat nootropik yang lain (levetiracetam, oxiracetam and GVS-111). Sebuah analisis post-hoc dari *The Piracetam Acute Study* menyarankan bahwa pirasetam memiliki efek yang menguntungkan dalam pengobatan jika diberikan dalam rentang waktu 7 jam dari onset stroke. Studi pada 98 model hewan menunjukkan efek neuroprotektif pada serangan iskemik cerebral (Wheble *et al.*, 2008).

#### *Mekanisme Kerja*

Pirasetam mempengaruhi fungsi neuron, vaskular dan fungsi kognitif tanpa berperan sebagai sedatif atau stimulant. Pirasetam berperan sebagai modulator alosterik positif untuk reseptor AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). Hal ini diduga berperan dalam memodulasi kanal ion ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) tidak spesifik dalam eksitasi neuron. Pirasetam meningkatkan aliran darah, konsumsi oksigen dengan meningkatkan metabolisme ATP, meningkatkan aktifitas adenylate kinase dan meningkatkan fungsi neurotransmitter asetilkolin melalui reseptor muskarinik yang berperan dalam proses peningkatan daya ingat. Selain itu, pirasetam mungkin memiliki efek pada reseptor NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) yang berperan dalam proses pembelajaran dan memori. Pirasetam secara signifikan meningkatkan aliran darah dan diaktifkan memfasilitasi rehabilitasi post stroke aphasia pasien (Kessler *et al.*, 2000 ; Wheble *et al.*, 2008; Doijad *et al.*, 2012).

### *Farmakokinetika*

Piracetam bersifat *Water Soluble* dan hampir 100% diabsorpsi pada pemberian oral. Peak efek terlihat sekitar 1,5 jam setelah pemberian dan memiliki waktu paruh eliminasi 5-6 jam. Piracetam mudah melewati *blood brain barrier*, plasenta dan terdistribusi melalui air susu ibu. Piracetam diekskresi melalui urin secara utuh lebih dari 98% (Sweetman, 2009).

### *Dosis*

Penggunaan pada stroke untuk pemberian pertama 12 gram perinfus habis dalam 20 menit, dilanjutkan dengan 3 gram bolus intravena per 6 jam atau 12 gram/24 jam dengan drip kontinyu sampai dengan hari ke 4. Hari ke 5 sampai dengan akhir minggu ke 4 diberikan 4,8 gram 3 kali perhari peroral. Minggu ke 5 sampai 12 diberikan 2,4 gram 2 kali sehari peroral. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang, maka dosis harus dikurangi (PERDOSSI, 2011; Sweetman, 2009).

### *Stabilitas dan Penyimpanan*

Simpan pada suhu kamar dan kering. Lindungi dari cahaya (Sweetman, 2009).

### *Kontraindikasi*

Gangguan fungsi hati dan ginjal yang parah ( $Cr Cl < 20\text{mL/menit}$ ), pendarahan serebral, hamil dan menyusui (Muliawan, 2013). Ketika digunakan untuk mengobati mioklonus kortikal, piracetam kontraindikasi pada pasien dengan pendarahan otak, dan harus digunakan dengan hati-hati setelah operasi besar dan pada mereka dengan gangguan hemostatik atau pendarahan berat (Sweetman, 2009).

### *Peringatan dan atau Perhatian*

Piracetam tidak boleh diberikan kepada pasien dengan gangguan hati atau kerusakan ginjal yang parah; pengurangan dosis dianjurkan bagi mereka dengan ringan sampai sedang gangguan ginjal. Hindari penghentian secara mendadak terapi dengan piracetam pada pasien mioklonik karena risiko menginduksi kejang (Sweetman, 2009).



### Efek Samping

Piracetam dilaporkan untuk menghasilkan insomnia atau somnolen, berat badan, hiperkinesia, cemas, dan depresi. Efek lain yang dilaporkan merugikan termasuk gangguan pencernaan seperti sakit perut, diare, mual dan muntah, reaksi hipersensitivitas, ataksia, vertigo, kebingungan, halusinasi, angioedema, dan ruam (Sweetman, 2009).

### Interaksi

Dapat meningkatkan waktu protrombin pada pemakaian bersama dengan warfarin (Sweetman, 2009).

### Sediaan

**Tabel II. 1** Daftar Sediaan Obat Piracetam di Indonesia (MIMS, 2017)

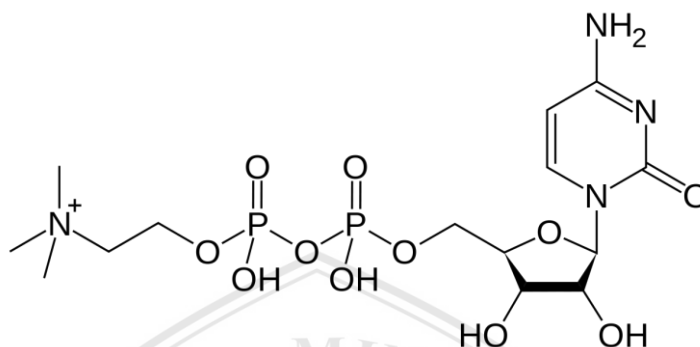
No	Nama dagang	Nama pabrik	Sediaan & Kandungan
1	Antikun	Interbat	<b>Kaps</b> 1200mg x 6 x 10. <b>Sir</b> 500mg/5mL x 100mL. <b>Amp</b> 1g/5mL x 5.
2	Benocetam	Bernofarm	<b>Kaps</b> 400mg x 10 x 10. <b>Kapl</b> 800mg x 10 x 10. 1200mg x10 x 10. <b>Lar infus</b> 200mg/mL x 60mL x 1. 1g/5mL x 5. 3g/15mL x 4.
3	Cetoros	Pharos	<b>Kapl</b> 1200mg x 50. <b>Amp</b> 3g/15mL x 4.
4	Ciclobrain	Coronet	<b>Kaps</b> 400mg x 10 x 10. <b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 10 x10.
5	Cytropil Gracia	Pharmindo	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 3 x 10. 1200mg x 3 x 10.
6	Ethopil	Ethica	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 10x6. 1200mg x 5 x 10. <b>Amp</b> 1g/5mL x 5mL x 10.

			3g/15mL x 15mL x 4.
7	Fepiram	Ferron	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 5 x 6. 1200mg x 5 x 6. <b>Amp</b> 3g/15mL x 4. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
8	Galtropil	Galenium	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 2x 10. 1200mg x 2 x 10.
9	Latropil	Lapi	<b>Kapl salut selaput</b> 400mg x 10 x10. 800mg x 5 x 6. 1200mg x 5 x 10. <b>Sir</b> 500mg/5mL x 100mL x 1.
10	Lutrotam	Danpac Pharma	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 5 x10. <b>Vial</b> 3g/15mL x 1. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
11	Mersitropil	Mersifarma TM	<b>Kaps</b> 400mg x 10 x 10. <b>Kapl</b> 800mg x 50. 1200mg x 30. <b>Sir</b> 500mg/5mL x 100mL x 1. <b>Amp</b> 3g/15mL x 4. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
12	Neurocet	Hexpharm Jaya	<b>Kapl</b> 800mg x 5 x 10. 1200mg x 5 x10.
13	Neurotam	Kalbe Farma	<b>Kaps</b> 400mg x 100. <b>Kapl</b> 800mg x 50. 1200mg x 5 x10. <b>Sir</b> 10% x 100mL x 1. <b>Amp</b> 1g/5mL x 10. 3g/15mL x 4. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
14	Noocephal	Pyridam	<b>Kaps</b> 400mg x 10 x 10. <b>Kapl</b> 800mg x 10 x 10. 1200mg x 50. <b>Sir</b> 200mg/5mL x 100mL x 1.
15	Noocetam	Tropica Masm Pharma	<b>Kapl</b> 1.2g x 50.

<b>16</b>	Nootrisol	Solas	<b>Kapl</b> 400mg x 10 x 10.
<b>17</b>	Nootropil	glaxoSmithKline Indonesia	<b>Inj</b> (Amp) 200mg/mL x 15mL x 4. (botol) 60mL x 1.
<b>18</b>	Notrotam	Landson	<b>Kapl salut selaput</b> 1200mg x 3 x 10. <b>Amp</b> 200mg/mL x 15mL x 4. <b>Lar infus</b> 200mg/mL x 60mL x 1.
<b>19</b>	Piracetam Novell	Novell Pharma	<b>Kapl</b> 800mg x 10 x 6. 1200mg x 10 x 10. <b>Lar infus</b> 200mg/mL x 60mL x 1.
<b>20</b>	Piracetam OGB Dexta	Dexta Medica	<b>Kaps</b> 400mg x 100. 800mg x 100. 1200mg x 100. <b>Amp</b> 1g/5mL x 10. 3g/15mL x 4. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
<b>21</b>	Piratrof	Novell Pharma	<b>Kaps</b> 800mg x 6 x 10. 1200mg x 6 x 10. <b>Amp</b> 1g/5mL x 12. 3g/15mL x4. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
<b>22</b>	Pratopril	Fahrenheit	<b>Kaps</b> 400mg x 100. 800mg x 60. <b>Sir</b> 10% x 100mL x 1. <b>Amp</b> 1g/5mL x 5. <b>Lar infus</b> 12g/60mL x 1.
<b>23</b>	Resibron	Ikapharmindo	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 6 x 10. 100mg x 5 x 10. <b>Amp</b> 200mg/mL x 15mL x 4.
<b>24</b>	Revolan	Sanbe	<b>Kaps</b> 400mg x 10 x 10. <b>Kapl salut selaput</b> 800mg x 5 x 10. <b>Amp</b> 1g/5mL x 10. 3g/15mL x 5.
<b>25</b>	Sevotam 800	Ifars	<b>Kapl salut selaput</b> 800mg x10

			x10.
26	Sotropil	Soho	<b>Kapl</b> 1200mg x 5 x 10. <b>Amp</b> 3g/15mL x 5.

### 2.10.6.2 Sitikolin



**Gambar 2. 10** Struktur Kimia Sitikolin (Sabin and Roman, 2013)

Sitikolin merupakan turunan senyawa *choline* dan *cystidine* yang berperan dalam biosintesis lesitin. Sitikolin berperan untuk meningkatkan aliran darah dan oksigen di otak untuk pengobatan gangguan serebrovaskular, parkinson, dan cedera kepala (Sweetman, 2009).

Sitikolin merupakan obat yang berpotensi meningkatkan perbaikan struktur endotel otak dan mengurangi kerusakan otak untuk memperbaiki fungsi neurologis. Sitikolin tetap efektif meskipun diberikan beberapa jam setelah serangan stroke iskemik (Overgaard, 2014). Sitikolin merupakan bentuk eksogen dari *cytidine-5- diphosphocholin* yang berperan penting dalam biosintesis membran fosfolipid, dimana membran fosfolipid tersebut terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan radikal bebas selama terjadinya serangan iskemik pada otak. Selain itu sitikolin juga berfungsi mengembalikan aktifitas ATP-ase yang berperan dalam menghambat aktivasi fosfolipase A2 (Sabin and Roman, 2013).

#### Mekanisme Kerja

Sitikolin bekerja memperbaiki membran sel dengan cara menambah sintesis *phosphatidylcholine* dan mengurangi kadar asam lemak bebas serta meningkatkan sintesis asetilkolin yang merupakan neurotransmitter yang penting untuk fungsi kognitif (Widjaja, 2002). Jalur metabolisme sitikolin terdiri dari tiga tahap yaitu (1) sintesis fosfolipid dari phosphorylcholine, (2) sintesis asetilkolin, (3) oksidasi sebagai pendonor gugus metil (Doijad *et al*, 2012). Sementara pada

tingkat vaskular sitikolin dapat meningkatkan aliran darah menuju ke otak, meningkatkan konsumsi O<sub>2</sub>, menurunkan resistensi vaskular, menurunkan pembentukan asam laktat, mempercepat pembentukan asetilkolin dan menghambat radikalasi asam lemak dalam keadaan iskemia (Baozier *et al.*, 2004).

Studi pada 1.372 pasien stroke iskemik akut yang diberikan sitikolin menunjukkan bahwa sitikolin memungkinkan untuk memulihkan kerusakan neuron setelah tiga bulan apabila diberikan dalam waktu 24 jam setelah serangan stroke (Davalos, 2002; Rao *et al* 2006).

#### *Farmakokinetik*

Sitikolin merupakan senyawa yang mudah larut dalam air dan memiliki bioavailabilitas lebih dari 90%. Absorpsi sitikolin untuk pemakaian oral baik dengan ekskresi kurang dari 1% melalui tinja. Kadar puncak terlihat dalam waktu 1 jam dan semakin besar setelah 24 jam pemakaian. Proses metabolisme terjadi pada hati dan terhidrolisis di dinding usus menjadi kolin dan cytidin. setelah diabsorpsi kedua zat tersebut digunakan untuk berbagai jalur biosintesis, melewati sawar darah otak yang kemudian di resintesis kembali menjadi sitikolin melalui cytidin triphosphat atau monophosphat oleh enzim cytidin triphosphat phosphocolin transferase. Sitikolin diekskresikan melalui saluran pernapasan dan saluran kencing. Sitikolin menunjukkan kadar puncak biphasik yaitu setelah puncak awal diikuti dengan penurunan konsentrasi selama 4-10 jam, dan kadar puncak kedua terlihat setelah 24 jam diikuti dengan proses eliminasi. Waktu paruh sitikolin 56 jam untuk ekskresi melalui pernapasan dan 71 jam melalui saluran kemih (Conant *et al*, 2004; Doijad *et al*, 2012).

#### *Dosis*

Diberikan dalam 24 jam sejak awal stroke. Penggunaan untuk stroke iskemik 250-1000mg/hari secara i.v dalam dosis terbagi 2-3 kali sehari selama 2-14 hari, untuk stroke hemoragik 150-200mg/hari secara i.v dalam dosis terbagi 2-3 kali sehari selama 2-14 hari. Secara peroral digunakan 200-600mg/hari dalam dosis terbagi (PERDOSSI, 2011; Sweetman, 2009).

### *Efek Samping Obat*

Tidak ada efek samping utama pada beberapa penelitian, sehingga dapat disimpulkan bahwa sitikolin aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada dosis yang umum digunakan (Putignano, 2012). Namun, efek samping seperti sakit kepala, menggigil, berkeringat, kejang otot, gangguan pada GI (*Gastrointestinal*) tremor/getar, dan/atau diare yang telah dilaporkan pada penelitian yang dilakukan Licata. Efek samping berkurang selama masa tindak lanjut (Licata, 2011)

**Tabel II. 2** Daftar Sediaan Obat Citicolin di Indonesia (MIMS, 2017)

No.	Nama Dagang	Nama Pabrik	Sediaan dan Kandungan
1	Beclov	Sanbe	Amp 125mg/2mL x 5.
2	Brainact	Kalbe Farma	<b>Tab</b> 500mg x 30. <b>Tab dispersibel oral</b> 500mg x 30. <b>Kapl</b> 1000mg/8mL x 30. <b>Sachet</b> 1000mg x 2g x 5.
3	Bralin	Bernofarm	<b>Tab</b> 500mg x 3 x 10. 1000mg x 3 x 10. <b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x5. 1000mg/8mL x 5.
4	Cercul	Phapros	<b>Amp</b> 125mg/mL x 2mL x 5.
5	Cetivar	Meprofarm	<b>Amp</b> 125mg/mL x 2mL x 5.
6	Cholinaar	Novell Pharma	<b>Kaps</b> 500mg x 30. <b>Amp</b> 250mg/2mL x 10. 500mg/4mL x5.
7	Cibren	Ethica	<b>Amp</b> 125mg/2mL x 5.
8	Citicholine	Hexapharm Jaya	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 1.
9	Sitikolin OGBDexa	Dexa Medica	<b>Amp</b> 100mg/2mL x 10. 250mg/2mL x 10.
10	Crolin	Corsa	<b>Amp</b> 125mg/2mL x 5.
11	Futalin	Futamed	<b>Tab</b> 500mg x 2 x 10.
12	Incelin	Interbat	<b>Tab</b> 500mg x 3 x 10. <b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL

			x5. 1000mg/8mL x 5.
<b>13</b>	Lancolin	Landson	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x 5.
<b>14</b>	Lancolin Tablet	Landson	<b>Tab</b> 500mg x 3 x 10.
<b>5</b>	Neuciti	Lapi	<b>Tab</b> 500mg x 5 x 6. <b>Vial</b> 250mg/2mL x 5.
<b>16</b>	Neulin	Ferron	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x5.
<b>17</b>	Neurolin	Fahrenheit	<b>Tab</b> 500mg x 30. <b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x 5.
<b>18</b>	Nicholin	Takeda	<b>Amp</b> 100mg x 2 mL x 5. 250mg x 2mL x 5.
<b>19</b>	Nicobrain	Coronet	<b>Tab</b> 500mg x 3 x 10. <b>Amp</b> 250mg/2mL x 2mL x 5.
<b>20</b>	Protecline	Promed	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 2mL x 5.
<b>21</b>	Recolin	Pyridam	<b>Kapl</b> 500mg x 30.
<b>2223</b>	RG-Choline	Kalbe Vision	<b>Kapl</b> 1 g x 30.
<b>24</b>	Serfac	Otto	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x5. 1000mg/8mL x 5.
<b>25</b>	Simciti	Simex	<b>Kapl salut selaput</b> 500mg x 5 x 6.
<b>26</b>	Soholin	Soho	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 5.
<b>27</b>	Soholin 500	Soho	<b>Tab salut selaput</b> 500mg x 5 x6.
<b>28</b>	Takelin	Mersifarma TM	<b>Amp</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x 5. 1000mg/8mL x 5.
<b>29</b>	Zeufor	Pharos	<b>Tab</b> 500mg x 3 x 10. <b>Vial</b> 250mg/2mL x 5. 500mg/4mL x 5. 1000mg/8mL x 5.

## **2.11 Penggunaan Neuroprotektan pada Stroke Iskemik**

### **2.11.1 Sitikolin**

Berdasarkan studi *The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives* menyatakan bahwa sitikolin mampu mempotensiasi neuroplastisitas dan merupakan prekursor alami sintesis fosfolipid atau lebih tepatnya berfungsi sebagai sumber kolin dalam jalur metabolisme biosintesis asetilkolin. Sitikolin merupakan neuroprotektan yang aman dan mampu meningkatkan pelindung endogen sehingga menjadi agen yang menjanjikan untuk meningkatkan fungsi kognitif, terutama yang berasal dari vaskular. Pada studi ini mengatakan bahwa untuk mengetahui hasil yang baik pada uji terapi sitikolin dibutuhkan waktu selama enam bulan. Pada studi *open label yang dilakukan* secara acak pada 347 pasien untuk mengetahui keamanan sitikolin dalam penggunaan jangka panjang dan kemungkinan keefektifan dalam mencegah penurunan kognitif pada pasien pasca stroke yang pertama kali atau pernah menderita stroke iskemik sebelumnya. Pada studi ini, 172 pasien menerima terapi sitikolin 1g/hari selama 12 bulan sedangkan 175 pasien sebagai kelompok kontrol. Semua pasien dievaluasi neuropsikologi pada bulan pertama, bulan keenam dan 1 tahun setelah stroke. Domain neurokognitif yang diteliti adalah perhatian, fungsi eksekutif, memori, bahasa, persepsi spasial, kecepatan motorik, dan orientasi temporal. Pasien yang diterapi dengan sitikolin menunjukkan hasil yang lebih baik dalam perhatian, fungsi eksekutif, dan orientasi temporal. Selain itu, kelompok sitikolin menunjukkan hasil fungsional yang lebih baik pada bulan ke-12. Dapat disimpulkan bahwa terapi dengan sitikolin selama 1 tahun pada pasien yang pertama kali atau pernah menderita stroke iskemik aman dan mungkin efektif dalam meningkatkan penurunan kognitif pasca stroke (Gareri, 2015).

### **2.11.2 Pirasetam**

Berdasarkan studi, *Pharmacological Cognitive Enhancers in Neuro-Psychiatry - A Critical Appraisal*, dikatakan bahwa Pirasetam adalah obat nootropik pertama yang sukses dipasarkan. Pirasetam memiliki mekanisme aksi yaitu dengan meningkatkan metabolisme otak dengan cara meningkatkan pemanfaatan aliran glukosa, darah dan oksigen, meningkatkan fosfolipid otak dan



fluiditas membrane sel, memperkuat densitas kolinergik muskarinik, NMDA & AMPA. Pada uji meta analisis pirasetam dengan menggunakan 19 percobaan secara *double-blind* dan menunjukkan manfaat yang signifikan pada pasien dengan beberapa jenis penyakit kognitif (Kumar, 2014). Berdasarkan studi, *Role of piracetam in cerebral palsy disease*, dikatakan bahwa pirasetam adalah obat nootropik yang memiliki efek terapi pada beberapa pasien dengan defisit neurologi terutama jika berada dalam keadaan hipoksia. Pirasetam hanya mempunyai sedikit efek samping, seperti ansietas, insomnia, using, agitasi, dan tremor. Studi ini dilakukan pada 40 pasien, yang terdiri dari 22 orang wanita dan 18 orang laki-laki yang didiagnosa dengan kelumpuhan otak (*Cerebral Palsy Disease*). Semua pasien dibagi menjadi 4 group yang masing-masing group terdiri dari 10 orang. Pada group A mendapatkan piracetam 40 mg/kg BB, group B mendapatkan pirasetam 80mg/kg BB, group C mendapatkan pirasetam 120mg/kgBB, dan group D sebagai kelompok kontrol. Penilaian didasarkan pada *clinical examination*, tes *intelligence quotient* (IQ) dan dianalisis dengan menggunakan *A one-way analysis of variance* (ANOVA). *Clinical examination* terdiri dari general examination yang dilakukan sebelum dan setiap bulan selama 6 bulan penelitian dan local examination yaitu penilaian fungsi motorik dan mental sebelum dan setiap bulan selama terapi. Tes *Intelligence Quotient* (IQ) dilakukan sebelum terapi dan setiap bulan pada tanggal yang sama di pagi hari selama 6 bulan terapi. Hasil studi menunjukkan bahwa pada group A terdapat peningkatan signifikan dalam aktifitas duduk, berdiri, dan berjalan, tetapi tidak signifikan pada aktifitas berbicara, group B terdapat peningkatan signifikan pada aktifitas berdiri, tetapi tidak saat berbicara dan berjalan, group C terdapat peningkatan saat duduk tetapi tidak saat berbicara, berdiri, dan berjalan. Group D tidak terdapat peningkatan fungsi motorik dan mental. Dosis pirasetam 120mg/kgBB/hari adalah dosis paling efektif untuk terapi kelumpuhan otak dan dosis paling baik untuk perbaikan fungsi mental dan perkembangan motorik, sedangkan pada dosis 40mg/kgBB/hari tidak ditemukan efek memperbaiki fungsi mental dan perkembangan motorik. Studi ini membuktikan bahwa pirasetam dapat digunakan untuk terapi pada *cerebral palsy disease* dalam peningkatan fungsi motorik dan mental (Elgandy et al, 2012).

Berdasarkan studi *Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination*, dikatakan bahwa kombinasi sitikolin dan pirasetam bisa menjadi keuntungan pada manajemen berbagai gangguan kognitif . Kombinasi tersebut masuk ke dalam cairan cerebrospinal otak dengan mudah karena dapat melintasi *blood brain barrier*. Sitikolin meningkatkan metabolisme otak dengan meningkatkan sintesis asetilkolin dan memulihkan fosfolipid di otak. Pirasetam mempengaruhi fungsi saraf dan pembuluh darah tanpa bertindak sebagai obat penenang atau stimulant. Sitikolin dan pirasetam merupakan salah satu kombinasi obat yang telah terbukti efek farmakologi, biokimia dan kompatibel secara fisik. Kombinasi ini memiliki efek terapi yang ditujukan pada gangguan koagulasi, *Alzheimer disease*, demensia, gejala iskemik stroke, dan trauma *craniocerebral* (Doijad *et al*, 2012).

