

MODUL AJAR
FARMAKOTERAPI
SISTEM SARAF PUSAT
(STROKE)



OLEH ADAM M. RAMADHAN, S.FARM., M.SC., APT

Kata Pengantar

Assalamualaikum wr wb

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT karena atas karunia dan petunjuknya penyusunan modul ajar dengan judul Farmakoterapi sistem saraf pusat (Stroke) ini dapat diselesaikan dengan baik. Pertama-tama perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih atas kepercayaan kepada saya.

Modul ajar ini berisikan gambaran tentang perkembangan terapi sistem saraf pusat (stroke) didunia kesehatan terkini yang berkaitan dengan proses pembelajaran di Prodi S1 Farmasi dan S1 Fakultas Farmasi Klinis FF Unmul serta didalam modul ini juga disertakan evaluasi-nya.

Sekali lagi kami mengucapkan terima kasih atas terbit modul ajar ini. Semoga modul ajar ini bisa memberikan kebermanfaatan dalam proses pembelajaran.

Samarinda, 2 November 2021

Penulis

Adam M. Ramadhan, S.Farm., M.Sc., Apt

DAFTAR ISI

Halaman Depan	i
Kata pengantar.....	ii
Tujuan Pembelajaran.....	1
Stroke	1
a. Definisi Stroke	1
b. Klasifikasi.....	1
c. Etiologi.....	3
d. Patofisiologi.....	3
e. Derajat stroke.....	7
f. Farmakoterapi stroke.....	8
Evaluasi.....	16
Daftar Pustaka.....	17

1. Tujuan pembelajaran

Mahasiswa memahami konsep pengobatan rasional sehingga pemberian obat efektif pada kondisi stroke iskemik maupun hemoragik.

2. Stroke

a. Definisi stroke

Stroke didefinisikan oleh World Health Organization sebagai sindrom klinis yang terdiri dari tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fokal (atau global dalam kasus koma) fungsi otak yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular (Chugh, 2019). Stroke ditandai sebagai defisit neurologis yang dikaitkan dengan cedera fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan karena penyebab vaskular, termasuk infark serebral, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid. Stroke merupakan penyebab utama dari cacat dan kematian di seluruh dunia (Sacco et al., 2013)

b. Klasifikasi stroke

Klasifikasi stroke dibagi menjadi 2 yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik

1) Stroke iskemik

Stroke iskemik adalah kondisi akibat dari kurangnya aliran darah ke otak. Berbagai jenis stroke iskemik mungkin disebabkan oleh gumpalan darah atau trombus yang menghalangi aliran darah ke bagian otak (stroke trombotik) dan gumpalan yang bergerak dari tempat lain di tubuh, biasanya di jantung yang berjalan ke otak (stroke emboli). Pada stroke trombotik, trombus dapat terbentuk di arteri yang terkena aterosklerosis. Aterosklerosis adalah suatu kondisi di mana lapisan arteri menjadi menebal dan menyempit oleh plak. Saat plak menumpuk di arteri, darah mengalir lebih lambat dan kurang lancar, menyebabkan pembekuan. Pembuluh darah yang menyempit oleh aterosklerosis lebih mungkin tersumbat oleh gumpalan, menghentikan aliran darah. Pada stroke emboli, gumpalan tersebut kemudian menyumbat arteri yang menuju atau di otak. Stroke emboli terjadi ketika sepotong gumpalan yang disebut embolus terlepas dan dibawa oleh aliran darah ke otak, di mana arteri yang lebih besar bercabang menjadi pembuluh yang lebih kecil. Bekuan darah mencapai titik di mana ia tidak bisa pergi lebih jauh. Kemudian bekuan menjadi terjepit, menyumbat arteri serebral kecil dan memotong suplai darah ke otak (Torpy et al., 2010).

2) Stroke hemoragik

Stroke hemoragik adalah kondisi kerusakan akibat pendarahan ke dalam atau di sekitar otak (Torpy et al., 2010). Stroke hemoragik terjadi karena pendarahan ke dalam otak akibat pecahnya pembuluh darah. Stroke hemoragik dapat dibagi lagi menjadi *intracerebral hemorrhage* (ICH) dan *subarachnoid hemorrhage* (SAH). ICH mengalami pendarahan di parenkim otak, dan SAH mengalami pendarahan ke dalam ruang subarachnoid. Stroke hemoragik memiliki morbiditas yang parah dan mortalitas yang tinggi (Chen et al., 2014). Stroke hemoragik juga bertanggung jawab atas kerusakan jaringan otak yang parah dan tidak fatal yang dapat membuat individu lumpuh atau lemah, dengan kesulitan berbicara, menelan, berpikir dengan benar, atau melakukan aktivitas sehari-hari (Torpy et al., 2010)

2.1 Stroke iskemik

c. Klasifikasi

Klasifikasi stroke berdasarkan durasi atau waktu terjadinya adalah sebagai berikut :

1. Transient iskemik attack (TIA)

TIA disebut juga mini stroke merupakan disfungsi neurologis sementara yang disebabkan karena hilangnya aliran darah ke otak atau sumsum tulang belakang tanpa infark akut dan gejala neurologis dapat pulih dalam waktu 24 jam.

2. *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND)

RIND adalah gangguan neurologis yang membutuhkan waktu lebih dari 24 jam untuk pulih

3. *Stroke in Evolution*

Stroke in Evolution dapat didefinisikan sebagai stroke yang sedang berjalan adatau gejala yang terkait memburuk seiring waktunya

4. *Completed Stroke*

Completed Stroke dapat didefinisikan sebagai kondisi di mana tanda dan gejala neurologis tetap stabil selama lebih dari 24 jam

c. Etiologi

Etiologi stroke iskemik disebabkan oleh peristiwa trombotik atau emboli yang menyebabkan penurunan aliran darah ke otak. Dalam peristiwa trombotik, aliran darah ke otak terhalang di dalam pembuluh darah karena disfungsi di dalam pembuluh itu sendiri, biasanya akibat penyakit aterosklerotik, diseksi arteri, displasia fibromuskular, atau kondisi inflamasi. Dalam kejadian emboli, puing-puing dari tempat lain di tubuh menghalangi aliran darah melalui pembuluh yang terkena (Hui et al., 2020)

d. Patofisiologi

Penyakit stroke iskemik terutama disebabkan oleh trombosis, emboli, dan hipoperfusi fokal, yang semuanya dapat menyebabkan penurunan atau gangguan aliran darah otak (CBF) yang memengaruhi fungsi neurologis. Karena otak menerima 20% dari curah jantung saat istirahat, otak sangat sensitif terhadap iskemia, sehingga bahkan periode iskemia singkat ke neuron dapat memicu rangkaian peristiwa kompleks yang dapat mengakibatkan kerusakan otak permanen. Patofisiologi stroke sangat kompleks dan melibatkan banyak proses, termasuk: kegagalan energi, eksitotoksisitas, stres oksidatif, gangguan *Blood Brain Barrier* (BBB), inflamasi, nekrosis atau apoptosis (Guo et al., 2013).

1. Kegagalan energi

Kegagalan mitokondria menyebabkan penurunan cadangan energi. Hal ini menyebabkan penurunan energi dapat memicu kematian sel karena apoptosis. Iskemia juga menyebabkan hilangnya kalium dan ATP, yang berperan dalam pertukaran energi. Sebagian besar stroke iskemik biasanya tidak menyebabkan oklusi total suplai darah, namun oklusi parsial untuk waktu yang lama dan dapat menyebabkan efek berbahaya karena penurunan gradien ion dan produk sampingan (seperti asam laktat, ion hidrogen) dari metabolisme anaerob (Mir et al., 2014).

2. Eksitotoksisitas

Sebagian besar kerusakan saraf akibat iskemia dimediasi oleh akumulasi berlebihan asam amino eksitatorik, yang menyebabkan peningkatan toksik pada kalsium intraseluler. Meskipun ini adalah respon pertahanan intrinsik untuk melindungi dari iskemia dengan mengaktifkan reaksi terhadap stres sel yang parah, peningkatan kalsium intraseluler ini mengaktifkan beberapa jalur

pensinyalan, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel (Woodruff *et al.*, 2011). Setelah pengurangan atau penghentian aliran darah otak, ion $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ yang bergantung pada energi dihambat karena produksi ATP yang berkurang, mengakibatkan turbulensi banyak ion, termasuk Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} . Ion-ion ini juga dapat terganggu oleh stimulasi berlebihan dari *l-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA), *N-methyl-d-aspartic acid* (NMDA) *-type glutamate receptors*, yang semuanya adalah reseptor glutamat, neurotransmitter eksitatori utama di otak. Kemudian sel-sel ini menjadi terdepolarisasi, yang menyebabkan lebih banyak masuknya Ca^{2+} dan lebih banyak pelepasan glutamat. Masuknya banyak ion dapat menyebabkan pembengkakan sel akut. Ion Ca^{2+} yang masuk ke dalam sel memicu jalur apoptosis intrinsik dan dengan demikian berakhir pada kematian sel (Guo *et al.*, 2013).

3. Stress oksidatif

Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan seluler (Guo *et al.*, 2013). Radikal bebas adalah molekul yang sangat reaktif dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Radikal bebas dapat bereaksi dengan DNA, protein, dan lipid, menyebabkan berbagai tingkat kerusakan dan disfungsi. Banyak pengamatan eksperimental dan klinis telah menunjukkan peningkatan pembentukan radikal bebas pada semua bentuk cedera stroke (Woodruff *et al.*, 2011). Radikal bebas antara lain anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH), hidrogen peroksida (H_2O_2), nitrat oksida (NO) dan sebagainya (Guo *et al.*, 2013). Selama stroke iskemik, anion superoksida dihasilkan melalui beberapa cara, termasuk proses transpor elektron mitokondria, sistem xantin oksidase (XO) yang dianggap sebagai sumber utama untuk pembentukan radikal bebas oksigen dalam iskemia dan reperfusi, dan metabolisme asam arakidonat (AA) melalui jalur siklooksigenase (COX). H_2O_2 terbentuk dari anion superoksida dan merupakan sumber OH. NO dihasilkan dari L-arginin oleh sintase oksida nitrat (NOS) yang bergantung pada Ca^{2+} . NO dapat bereaksi dengan anion superoksida untuk menghasilkan peroksinitrit (ONOO^-), spesies oksigen lain yang sangat beracun. Stres oksidatif dapat meningkatkan Ca^{2+} , mengganggu integritas mitokondria dari sitokrom C yang selalu dilepaskan untuk memicu

apoptosis, menyebabkan berbagai tingkat kerusakan, yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel (Guo *et al.*, 2013)

4. Inflamasi

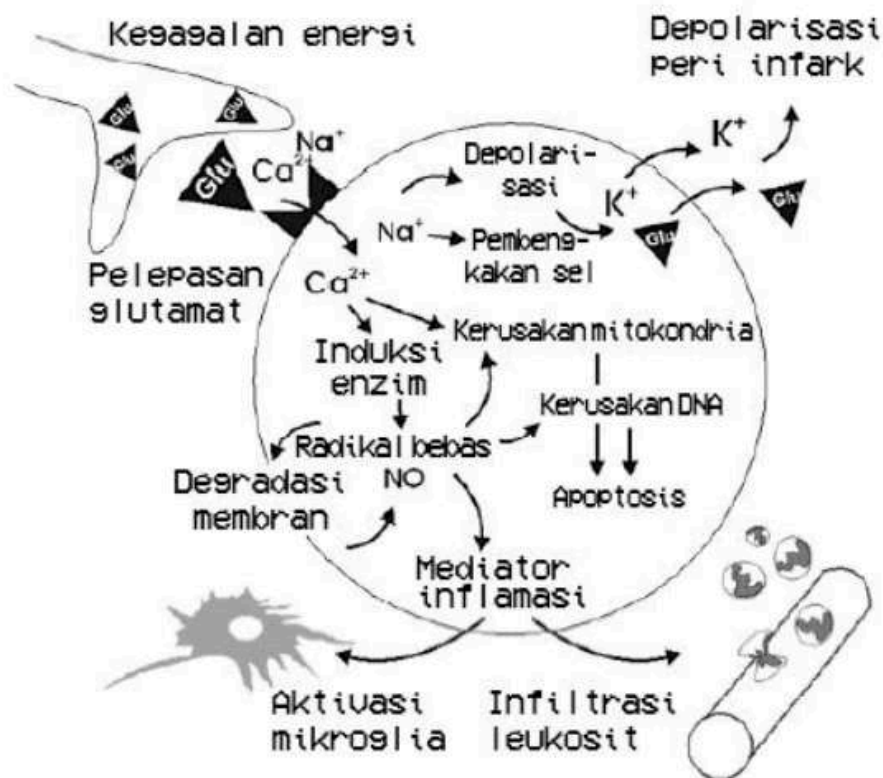
Beberapa jenis sel berkontribusi pada peradangan pasca iskemik, termasuk sel endotel, astrosit, mikroglia, dan neuron (Guo *et al.*, 2013). Peran utama dalam peradangan otak setelah stroke dikaitkan dengan mikroglia, terutama di daerah kerusakan penumbra. Mikroglia yang teraktivasi menghasilkan banyak sitokin proinflamasi, serta metabolit dan enzim toksik. Selain sel mikroglial, astrosit juga memiliki peran penting dalam radang otak akibat stroke. Sel-sel ini dapat menghasilkan sitokin proinflamasi dan faktor pelindung saraf, seperti eritropoietin, TGF β 1, dan metalotionin-2 (Woodruff *et al.*, 2011).

5. Gangguan Blood Brain Barrier (BBB)

Gangguan *blood-brain barrier* (BBB) pada stroke iskemik akut bervariasi dari 15 hingga 66%. Radikal bebas dan inflamasi berkontribusi terhadap kerusakan BBB pada iskemia akut dan cedera reperfusi. Protease dalam jaringan otak meliputi MMP (*matrix metalloproteinase*) dan protease serin sangat penting dalam pemecahan matriks ekstraseluler di sekitar pembuluh darah otak dan neuron, dan aksinya mengarah pada penghancuran BBB, edema otak, perdarahan, dan kematian sel. Jadi, MMP dianggap sebagai faktor yang menyebabkan kerusakan BBB. Pada stroke iskemik, selain reaksi pro inflamasi, radikal bebas juga dapat mempengaruhi aktivitas MMPs baik secara langsung maupun tidak langsung (Guo *et al.*, 2013). Ada dua fase dalam gangguan BBB, pertama gangguan awal BBB kemungkinan besar dimediasi oleh fungsi sel endotel yang berubah. Kedua gangguan lanjut juga dimediasi oleh ROS melalui aktivasi MMP yang mengganggu integritas dinding pembuluh darah, meningkatkan permeabilitas BBB. Gangguan BBB menyebabkan pembengkakan jaringan sehingga meningkatkan tekanan hidrostatik jaringan regional. Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa gangguan primer pada BBB yang mengakibatkan pembengkakan jaringan dapat menyebabkan penyempitan struktur vaskular yaitu, vena, sehingga menurunkan tekanan perfusi serebral (Rodrigo *et al.*, 2013).

6. Apoptosis

Ada dua bentuk kematian sel, nekrosis dan apoptosis. Pada cedera iskemik, banyak sel otak mengalami apoptosis (Guo *et al.*, 2013) Apoptosis disebabkan oleh ketidakseimbangan antara sinyal proapoptosis dan anti-apoptosis (Rodrigo *et al.*, 2013). Mekanisme *caspase-dependent* penting untuk aktivasi apoptosis, termasuk jalur intrinsik, yang dimulai dengan pelepasan sitokrom C dari mitokondria dan menghasilkan aktivasi caspase-3; dan jalur ekstrinsik, dipicu oleh aktivasi reseptor kematian permukaan sel dan mengakibatkan aktivasi caspase-8 (Guo *et al.*, 2013). Selanjutnya, caspase-8 mengaktifkan caspase-3 yang menyebabkan kerusakan DNA dan kematian sel (Rodrigo *et al.*, 2013)



Gambar 2.1 Kaskade iskemik

e. Derajat stroke

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah salah satu pengukuran yang paling umum digunakan untuk tingkat keparahan stroke awal

dan respons terhadap pengobatan, terutama dalam keadaan akut, dan memiliki banyak keuntungan (Marsh *et al.*, 2015). NIHSS merupakan alat yang divalidasi untuk memprediksi hasil stroke. Saat ini, skor NIHSS digunakan secara rutin untuk menilai stroke keparahan di sebagian besar pusat stroke (Fischer *et al.*, 2005). NIHSS mengukur fungsi neurologis pada pasien dengan tanda dan gejala stroke. NIHSS menilai keparahan stroke yang dilihat dari 11 aspek yaitu tingkat kesadaran, gerak bola mata, penglihatan, kelumpuhan wajah, fungsi motorik (lengan), fungsi motorik (kaki), ataksia, sensorik, bahasa, artikulasi, dan inatensi (Willian, *et al.*, 2019) Unsur-unsur tersebut dijumlahkan untuk memberikan penilaian keseluruhan tentang keparahan stroke, dengan skor mulai dari 0 hingga 42. Keparahan stroke saat onset telah dikaitkan dengan kematian, kecacatan fungsional, lama rawat inap, dan pemulihan. Skor total NIHSS awal sangat memprediksi hasil setelah stroke iskemik (IS) (Sucharew *et al.*, 2013)

NIHSS memiliki keunggulan karena penilaiannya lebih mudah serta lebih cepat untuk dilakukan, dapat memprediksi outcome pasien baik untuk jangka panjang maupun jangka pendek. Selain itu, NIHSS merupakan instrumen yang sah digunakan di seluruh dunia untuk menilai derajat keparahan pasien stroke (Prayoga *et al.*, 2016). Namun, NIHSS juga memiliki kekurangan yaitu NIHSS bukanlah pengganti untuk pemeriksaan neurologis yang komprehensif saat mempertimbangkan lokalisasi lesi atau dampak defisit halus. Hal ini disebabkan oleh sifat skalanya yang sangat kasar. NIHSS dapat merepresentasikan ukuran infark untuk lesi sirkulasi posterior dan hemisfer kanan, membuatnya kurang sensitif terhadap perubahan yang lebih ringan dalam domain seperti gerakan jari distal atau kognisi yang dapat dampak signifikan pada *outcome* (Marsh *et al.*, 2015).

Tabel 2.1 Derajat keparahan stroke

No	Skor	Derajat keparahan stroke
1	0	Tidak ada gejala stroke
2	1-4	Stroke minor
3	5-15	Stroke sedang
4	16-20	Stroke sedang sampai berat
5	21-42	Stroke berat

f. Farmakoterapi Stroke

a) Farmakoterapi stroke iskemik

Obat yang ditujukan terhadap satu target molekuler mungkin tidak efektif dalam mengobati kematian sel saraf yang terkait dengan stroke. Oleh karena itu, ada kebutuhan penting untuk terapi pencegahan yang efektif, dan perawatan kritis dini pada pasien stroke (Kikuchi *et al.*, 2012).

TABLE 13-1 Recommendations for Pharmacotherapy of Ischemic Stroke		
	Recommendation	Evidence^a
Acute treatment	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h in select patients within 3 h of onset	IA
	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h between 3 and 4.5 h of onset	IB
	Aspirin 160–325 mg daily started within 48 h of onset	IA
Secondary prevention		
Noncardioembolic	Antiplatelet therapy	IA
	Aspirin 50–325 mg daily	IA
	Clopidogrel 75 mg daily	Ila B
	Aspirin 25 mg + extended-release dipyridamole 200 mg twice daily	IB
Cardioembolic (esp. atrial fibrillation)	Vitamin K antagonist (INR = 2.5)	IA
	Dabigatran 150 mg twice daily	2B
Atherosclerosis	Intense statin therapy	IB
All patients	BP reduction	IA

BP, blood pressure; INR, international normalized ratio.

^aClasses of evidence: I, evidence or general agreement that treatment is useful and effective; II, conflicting evidence about usefulness; Ila, weight of evidence in favor of the treatment; I Ib, usefulness less well established.

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

1. Trombolisis

Terapi trombolitik dengan *tissue plasminogen activator* (tPA) merupakan terapi yang direkomendasikan oleh American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) dan European Stroke Organization (ESO) untuk pasien dengan stroke iskemik akut dengan kriteria yang memenuhi syarat (Rilianto, 2016). Terapi trombolitik intravena terdiri dari pemberian Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rtPA), pemberian agen trombolitik lain dan enzim defibrogenating. Pemberian rtPA

dapat meningkatkan perbaikan outcome dalam 3 bulan setelah serangan stroke apabila diberikan pada golden period yaitu dalam onset 3 jam. *Tissue plasminogen activator* (tPA) berfungsi mengkatalis konversi plasminogen menjadi plasmin, enzim utama yang terlibat dalam menghancurkan gumpalan darah. Dosis yang direkomendasikan adalah 0,9 mg alteplase / kg berat badan (maksimum 90 mg), 10% dari total dosis yang diberikan sebagai bolus IV awal dan sisanya sebagai infus IV selama 60 menit (berdasarkan kriteria studi NINDS. Perdarahan intrakranial adalah komplikasi utama yang terkait dengan trombolisis, dan faktor yang meningkatkan risiko perdarahan termasuk bertambahnya usia, tekanan darah tinggi, diabetes dan keparahan stroke (Zaheer *et al.*, 2011). Terapi trombolitik ini dapat mengurangi kecatatan sedang hingga berat (Rilianto, 2016). Penggunaan rtPA harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat menimbulkan resiko perdarahan. Agen trombolitik yang lain seperti streptokinase, tenecteplase, reteplase, urokinase, anistreplase dan staphylokinase masih perlu dikaji secara luas.

TABLE 13-2**Inclusion and Exclusion Criteria for Alteplase Use in Acute Ischemic Stroke****Inclusion Criteria (all YES boxes must be checked before treatment)****YES**

- Age ≥ 18 years
- Clinical diagnosis of ischemic stroke causing a measurable neurologic deficit
- Time of symptom onset well established to be < 4.5 h before treatment would begin

Exclusion Criteria (all NO boxes must be checked before treatment)**NO**

- Evidence of intracranial hemorrhage on noncontrast head CT
- Only minor or rapidly improving stroke symptoms
- High clinical suspicion of SAH even with normal CT
- Active internal bleeding (eg, GI/GU bleeding within 21 days)
- Known bleeding diathesis, including, but not limited to, platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$ ($< 100 \times 10^{12}/\text{L}$)
- Patient has received heparin within 48 h and had an elevated aPTT
- Recent use of anticoagulant (eg, warfarin) and elevated PT (> 15 s)/INR
- Intracranial surgery, serious head trauma, or previous stroke within 3 months
- Major surgery or serious trauma within 14 days
- Recent arterial puncture at noncompressible site
- Lumbar puncture within 7 days
- History of intracranial hemorrhage, AVM, or aneurysm
- Witnessed seizure at stroke onset
- Recent acute myocardial infarction
- SBP > 185 mm Hg or DBP > 110 mm Hg at time of treatment

Additional exclusion criteria if within 3–4.5 h of onset:

- Age > 80 years
- Current treatment with oral anticoagulants
- NIH stroke scale > 25 (severe stroke)
- History of both stroke and diabetes

^aPTT, activated partial thromboplastin time; AVM, arteriovenous malformation; CT, computed tomography; DBP, diastolic blood pressure; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary; INR, international normalized ratio; NIH, National Institutes of Health; PT, prothrombin time; SAH, subarachnoid hemorrhage; SBP, systolic blood pressure.

2. Antikoagulan

Antikoagulan adalah agen yang menghambat kaskade koagulasi (Fedan, 2016). Antikoagulan sering diresepkan untuk pasien dengan stroke yang baru terjadi dalam upaya mencegah stroke berulang dini dan meningkatkan *outcome neurological*. Antikoagulan yang dapat digunakan

adalah warfarin, heparin atau *Low Molecul Weight Heparin* (LMWH). Pemberian warfarin sangat dianjurkan untuk pasien dengan disfungsi ventrikel kiri dan fibrilasi atrium karena telah terbukti bahwa fibrilasi atrium dikaitkan dengan insiden kejadian kardioemboli yang relatif tinggi termasuk stroke. Warfarin dapat menurunkan risiko stroke pada pasien dengan fibrilasi atrium (Shahpouri et al., 2012). Pemberian LMWH setelah stroke iskemik akut tidak bermanfaat. Namun, beberapa ahli masih dengan risiko tinggi terjadi reembolisasi, diseksi arteri atau stenosis berat arteri karotis sebelum pembedahan (PERDOSSI, 2011). Sebuah *systematic review* tahun 2002 menilai efektivitas antikoagulan dibandingkan dengan agen antiplatelet pada stroke iskemik akut. Peninjau menyimpulkan bahwa antikoagulan tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan agen antiplatelet dan mereka merekomendasikan bahwa agen antiplatelet menjadi agen antitrombotik pilihan pertama (Shahpouri et al., 2012). Antikoagulasi tidak direkomendasikan pada pasien dengan stroke akut sedang hingga berat karena dapat meningkatkan risiko komplikasi perdarahan intracranial (PERDOSSI, 2011).

3. Antiplatelet

Antiplatelet adalah obat yang banyak digunakan untuk mencegah aktivasi platelet dan agregasi, menghambat pembentukan trombus arteri yang dapat berkontribusi pada perkembangan infark miokard dan stroke (Bain, 2018). Terapi antiplatelet telah terbukti mengurangi risiko stroke berulang pada pasien yang pernah mengalami stroke iskemik nonkardiembolik atau serangan iskemik transien. *American Heart Association/American Stroke Association* dan *American College of Chest Physicians* telah menerbitkan pedoman yang memberikan rekomendasi tentang terapi antiplatelet untuk pencegahan sekunder dari stroke iskemik. Antiplatelet yang paling umum digunakan yaitu aspirin, clopidogrel, dan aspirin/*extended-release dipyridamole* (Hansen, 2020)

a) Aspirin

Aspirin adalah agen terapeutik yang paling umum digunakan dalam pencegahan kejadian iskemik vascular (Macchi et al., 2005). Aspirin dimediasi oleh asetilasi ireversibel enzim siklooksigenase (COX). COX memiliki dua isoform yaitu COX - 1 dan COX-2. Aspirin secara selektif

menghambat COX-1 melalui COX-2 Tindakan antitrombotik aspirin terutama disebabkan oleh penghambatan platelet COX-1, yang mencegah sintesis tromboksan A₂. COX-2 diinduksi oleh rangsangan inflamasi dan menghasilkan produksi prostaglandin yang berkontribusi pada respons inflamasi. Penghambatan akan meningkatkan agregasi platelet; namun, COX-2 pada dasarnya tetap tidak terpengaruh pada dosis aspirin yang kurang dari atau sama dengan 300 mg (Nappi et al., 2002) Aspirin, 50 sampai 325 mg setiap hari, direkomendasikan sebagai terapi awal untuk mencegah stroke iskemik berulang. Manfaatnya sama untuk setiap dosis, tetapi profil efek sampingnya sangat bervariasi. Reaksi merugikan utama adalah perdarahan gastrointestinal, yang meningkat dengan peningkatan dosis harian.(Oza et al., 2017)

b) Clopidogrel

Clopidogrel adalah golongan antagonis P₂Y₁₂ yang saat ini paling banyak digunakan sebagai agen antitrombotik. Direkomendasikan dalam pedoman klinis terkini untuk pencegahan kejadian trombotik lebih lanjut setelah sindrom koroner akut dan stroke iskemik. Mekanisme clopidogrel yaitu menghambat aktivitas platelet yang dimediasi oleh reseptor adenosin difosfat (ADP) ke reseptor platelet P₂Y₁₂ dan aktivasi kompleks glikoprotein GPIIb / IIIa yang dimediasi oleh ADP, sehingga menghambat agregasi platelet (Wijeyaratne dan Stan, 2011). Monoterapi clopidogrel, 75 mg setiap hari, direkomendasikan untuk pencegahan sekunder stroke dan juga dapat digunakan pada pasien yang alergi terhadap aspirin. Studi perbandingan menunjukkan bahwa pasien yang memakai monoterapi clopidogrel, monoterapi aspirin, atau aspirin/ dipyridamole memiliki tingkat kejadian stroke berulang yang serupa dan TIA. Clopidogrel dianggap seaman aspirin dengan peristiwa perdarahan yang lebih sedikit (Oza et al., 2017)

c) Kombinasi aspirin dan clopidogrel

Studi yang dilakukan The CHANCE (*Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events*) menunjukkan aspirin ditambah clopidogrel dalam waktu 24 jam stroke iskemik minor atau TIA dan berlanjut hingga 21 hari dapat mencegah stroke berulang. (Wang et al., 2015). Kombinasi aspirin plus clopidogrel tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka panjang (lebih dari dua hingga tiga tahun) karena risiko

perdarahan meningkat. Dua uji coba membandingkan aspirin ditambah clopidogrel dengan masing-masing terapi saja tidak menunjukkan peningkatan stroke berulang atau tingkat TIA, dan kombinasi tersebut meningkatkan kejadian perdarahan (Oza et al., 2017). Manfaat *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) dilakukan pada pasien dengan stroke nondisabling (SAMMPRIS), NIHSS rendah, atau tidak ada stroke akut. Pasien-pasien ini tidak memiliki atau volume infark kecil dan, oleh karena itu, risiko konversi hemoragik relatif rendah. Penggunaan DAPT pada pasien dengan NIHSS tinggi atau infark besar lebih berisiko dan tidak disarankan (Dong et al., 2020)

d) Dipiridamol

Dipyridamole sendiri merupakan agen antiplatelet yang relatif lemah. Formulasi *extended-release* dari dipyridamole dikombinasikan dengan aspirin dosis rendah, digunakan untuk pencegahan stroke pada pasien dengan *transient ischemic attack* (TIA) (Jaffer dan Jeffrey, 2018). Pada studi yang dilakukan Sacco et al (2008), dipyridamole *plus* aspirin dibandingkan dengan aspirin atau dipiridamol saja, atau dengan plasebo, pada pasien dengan stroke iskemik atau TIA. Kombinasi tersebut mengurangi risiko stroke sebesar 22,1% dibandingkan dengan aspirin saja dan sebesar 24,4% dibandingkan dengan dipiridamol saja. Dalam uji coba kedua, para peneliti membandingkan dipyridamole plus aspirin dengan aspirin saja untuk pencegahan sekunder pada pasien dengan stroke iskemik. Kematian vaskular, stroke, atau infark miokard terjadi pada 13% pasien yang diberi terapi kombinasi dan pada 16% pasien yang diobati dengan aspirin saja. Aspirin/dipyridamole, 25 mg/200 mg dua kali sehari, diindikasikan untuk terapi awal setelah TIA atau stroke iskemik untuk pencegahan stroke berulang (Oza et al., 2017). Karena dipyridamole memiliki efek vasodilatasi, harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit arteri coroner (Jaffer dan Jeffrey, 2018).

4. Antihipertensi

Hipertensi dapat menyebabkan aterosklerosis, yang merupakan faktor risiko untuk stroke, sehingga pengobatan antihipertensi direkomendasikan untuk pencegahan stroke (Kikuchi, 2012). Menurunkan tekanan darah dapat menghasilkan penurunan risiko stroke yang lebih besar,

baik dalam pencegahan primer dan sekunder (Said dan Khaled, 2008). Golongan obat untuk pengendalian tekanan darah antara lain *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)*, *angiotensin receptor blockers (ARB)*, *beta-blocker*, *calcium channel blocker*, atau diuretic (Bangalore *et al.*, 2014). Meskipun secara luas disepakati bahwa pengobatan tekanan darah tinggi penting untuk pencegahan stroke, terdapat kontroversi yang substansial mengenai pengobatan tekanan darah dalam pengelolaan stroke iskemik akut. Alasan teoritis untuk menurunkan tekanan darah termasuk mengurangi pembentukan edema otak, mengurangi risiko transformasi hemoragik dari infark, mencegah kerusakan pembuluh darah lebih lanjut, dan mencegah stroke berulang. Namun, pengobatan agresif untuk tekanan darah tinggi dapat merugikan karena penurunan sekunder perfusi di area iskemia, yang dapat memperluas ukuran infark (Said dan Khaled, 2008).

5. Antihiperlipidemia

Hiperlipid dapat menyebabkan aterosklerosis yang merupakan faktor risiko utama untuk stroke sehingga pengobatan dengan statin (penghambat HMG-CoA reduktase) dan asam lemak omega-3 direkomendasikan untuk pencegahan stroke. Efek pencegahan dari perawatan semacam itu terhadap stroke telah diteliti dalam banyak penelitian seperti atorvastatin. Efek menguntungkan dari atorvastatin dapat mencegah stroke, atorvastatin mungkin merupakan statin yang paling efektif. Namun, tidak ada penurunan signifikan dalam kejadian stroke yang ditemukan dalam beberapa studi klinis atorvastatin (Kikuchi, 2012).

6. Neuroprotektan

Pada stroke akut terjadi depolarisasi membran neuronal dan pelepasan neurotransmitter eksitatori sehingga menimbulkan cascade patofisiologi dan menyebabkan kerusakan sel hingga kematian. Sehingga pemberian terapi neuroprotektan berperan untuk mengurangi cedera otak selama stroke akut (Bang, 2017). Neuroprotektan merupakan salah satu terapi untuk mengurangi terjadinya kerusakan sel karena terhambatnya aliran darah ke otak. Obat neuroprotektan yang umum digunakan yaitu citicoline dan piracetam (Praja *et al.*, 2013). Pada studi yang dilakukan Mehta *et al.* (2019) menemukan bahwa obat neuroprotektif citicoline, edaravone, dan

cerebrolysin efektif dalam meningkatkan *outcome* fungsional pasien dengan stroke iskemik yang melibatkan wilayah MCA selama 90 hari.

b) Farmakoterapi stroke hemoragik

1) Pembedahan

Pembedahan (Surgical Intervention), contoh pembedahan nya adalah carotid endarterectomy dan carotid stenting. Pembedahan hanya efektif bila lokasi perdarahan dekat dengan permukaan otak.

2) Infus manitol

Terapi suportif dengan infus manitol bertujuan untuk mengurangi edema disekitar perdarahan.

3) Pemberian Vit K

Pemberian Vit K dan fresh frozen plasma jika perdarahannya karena komplikasi pemberian warfarin.

4) Pemberian protamin

Pemberian protamin jika perdarahannya akibat pemberian heparin

5) Pemberian asam traneksamat

Pemberian asam traneksamat jika perdarahannya akibat komplikasi pemberian trombolitik

c) Monitoring stroke akut dirumah sakit

	Treatment	Parameter(s)	Frequency
Ischemic stroke	Alteplase	BP, neurologic function, bleeding	Every 15 min × 1 h; every 0.5 h × 6 h; every 1 h × 17 h; every shift after
	Aspirin	Bleeding	Daily
	Clopidogrel	Bleeding	Daily
	ERDP/ASA	Headache, bleeding	Daily
	Warfarin	Bleeding, INR, Hb/Hct	INR daily × 3 days; weekly until stable; monthly
	Dabigatran	Bleeding	Daily
Hemorrhagic stroke		BP, neurologic function, ICP	Every 2 h in ICU
	Nimodipine (for SAH)	BP, neurologic function, fluid status	Every 2 h in ICU
All patients		Temperature, CBC Pain (calf or chest) Electrolytes and ECG	Temperature every 8 h; CBC daily Every 8 h Up to daily
	Heparins for DVT prophylaxis	Bleeding, platelets	Bleeding daily, platelets if suspected thrombocytopenia

BP, blood pressure; CBC, complete blood cell count; DVT, deep vein thrombosis; ECG, electrocardiogram; ERDP/ASA, extended-release dipyridamole plus aspirin; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; ICP, intracranial pressure; ICU, intensive care unit; INR, international normalized ratio; SAH, subarachnoid hemorrhage.

3. Evaluasi

Seorang pasien Laki-laki, usia 60 tahun dibawa ke Rumah Sakit segera dengan penurunan kesadaran (GCS = 9), tekanan darah 180/90 mmHg, dari hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan LDL 170 mg/dL, kolesterol 220 mg/dL, HDL 50 mg/dL, TG 210 mg/dL serta nefrotoksik. Hasil diagnosa dokter, pasien menderita Stroke iskemik. Obat yang sudah diberikan alteplase, aspirin dan gemfibrozil. Selesaikan kasus tersebut dengan metode SOAP ?

4. Daftar Pustaka

1. Bain, Amie. 2018. Antiplatelet Use in Practice. *British Journal of Cardiac Nursing* 13 (6): 272-278.
2. Bang, Oh Young. 2017. Neuroprotective Strategies for Acute Ischemic Stroke: Recent Progress and Future Perspectives. *Precision and Future Medicine* 1 (3): 115-121.
3. Chugh, Chandril. 2019. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-Reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 23(Suppl2): S140.
4. Dipiro, T Josep., Wells., Barbara, Dipiro, Cecily., Schwinghammer, L. Tery. 9th. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Mc Graw Hill Education.
5. Fedan, Jeffrey S. 2016. *Thrombosis-Embolism: Elsevier Inc* 1-11.
6. Guo, Yiwang., Pengyue Li, Qingli Guo, Kexin Shang, Dan Yan, Shouying Du, dan Yang Lu. 2013. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke—a Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(6), 1097-1105.
7. Hansen, Cory. 2020. Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *US Pharm* 45(1)
8. Hui, Channing, Prasanna Tadi, dan Laryssa Patti. 2020. *Ischemic stroke*. StatPearls.: StatPearls Publishing
9. Jaffer, Iqbal H. dan Jeffrey I. Weitz. 2018. *Antithrombotic Drugs*. Hematology. Elsevier, 2168-2188.
10. Kikuchi, Kiyoshi, Hisaaki Uchikado, Motohiro Morioka, Yoshinaka Murai, dan Eiichiro Tanaka. 2012, *Clinical Neuroprotective Drugs for Treatment and Prevention of Stroke*. *International Journal of Molecular Sciences* 13(6): 7739-7761.
11. Marsh, E. B., Lawrence, E., Gottesman, R. F., dan Llinas, R. H. 2016. The NIH Stroke Scale has Limited Utility in Accurate Daily Monitoring of Neurologic Status. *The Neurohospitalist*, 6(3), 97-101.
12. Mir, Manzoor A., Raid S. Al-Baradie, dan Malik D. Alhussainawi. 2014. *Pathophysiology of Strokes*. *Recent Advances in Stroke Therapeutics*

13. Prayoga, Muhamad, Ani Rusnani Fibriani, dan Nining Lestari. 2016. Perbedaan Tingkat Defisit Neurologis pada Stroke Iskemik Lesi Hemisfer Kiri dan Kanan. *Biomedika* 8(2)
14. Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2011. *Guideline Stroke Tahun 2011*. Pokdi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI): Jakarta
15. Rodrigo, R., Fernández-Gajardo, R., Gutiérrez, R., Manuel Matamala, J., Carrasco, R., Miranda-Merchak, A., dan Feuerhake, W. 2013. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 12(5), 698-714.
16. Rilianto, Beny. 2016. Terapi Trombolitik Intravena untuk Stroke Iskemik Akut-Hambatannya di Negara Berkembang. *Cermin Dunia Kedokteran*, 43(12), 946-951.
17. Sacco, R. L., Diener, H. C., Yusuf, S., Cotton, D., Ôunpuu, S., Lawton, W. A., Palesch Y., Martin R. H., Albers G. W., Bath P., Bornstein, N., dan Chan., B., et al. 2008. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *New England Journal of Medicine*, 359(12), 1238-1251.
18. Sucharew, H., Khoury, J., Moomaw, C. J., Alwell, K., Kissela, B. M., Belagaje, S., Adeoye O., Khatri P., Woo D., Flaherty M. L., Ferioli S., Heitsch L., Broderick J., dan Kleindorfer D. 2013. Profiles of the National Institutes
19. Torpy, Janet M., Alison E. Burke, dan Richard M. Glass. 2010. Hemorrhagic stroke. *JAMA* 303(22): 2312-2312.
20. Woodruff, Trent M, John Thundyil, Sung-Chun Tang, Christopher G Sobey, Stephen M Taylor, dan Thiruma V Arumugam. 2011. Pathophysiology, Treatment, And Animal and Cellular Models of Human Ischemic Stroke. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 11.