

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Stroke**

Stroke adalah gangguan neurologis yang disebabkan oleh masalah vaskular seperti infark serebral atau perdarahan, yang dapat menimbulkan gejala pusing, gangguan keseimbangan, dan kesulitan berjalan pada pasien. Terapi rehabilitasi vestibular (VRT) melibatkan berbagai latihan yang bertujuan untuk meningkatkan keseimbangan, kemampuan berjalan, serta stabilitas pandangan pada pasien stroke dengan cara memengaruhi sistem vestibular dan memperbaiki keseimbangan dinamis. Teknologi realitas virtual (VR) dapat mendukung peningkatan keseimbangan dan kemampuan berjalan pasien stroke melalui simulasi lingkungan virtual (Sana *et al.*, 2023). Stroke adalah kondisi medis serius yang mengancam jiwa, di mana aliran darah yang terganggu ke otak menyebabkan kematian sel dan merupakan masalah kesehatan utama bagi masyarakat global di seluruh dunia. Biasanya, stroke terjadi karena adanya gumpalan darah yang menghalangi suplai darah ke bagian otak tertentu, menyebabkan kerusakan atau kematian jaringan otak. Stroke sering berdampak negatif pada kualitas hidup pasien, serta perkembangan sosial dan ekonomi keluarga pasien, bahkan menambah beban ekonomi suatu negara. Meskipun stroke dapat terjadi pada semua usia, kondisi ini dapat dicegah dan dikendalikan (Dwilaksono *et al.*, 2023).

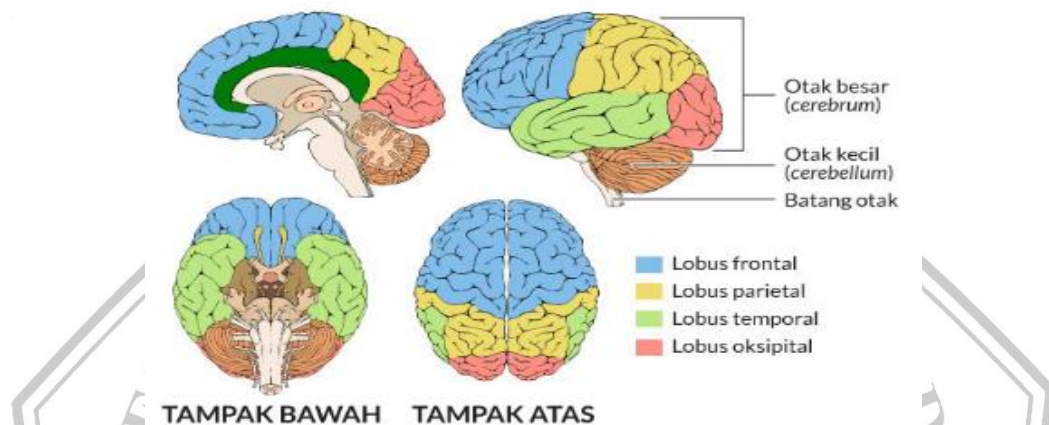
Stroke iskemik merupakan penyakit yang paling banyak ditemukan pada seluruh kejadian stroke. Beberapa gangguan pada daerah neurobehavior akibat stroke iskemik umumnya berupa depresi dan hal ini sering dikenal sebagai depresi pasca-stroke atau Post Stroke Depression (PSD) (Heri *et al.*, 2019). Stroke iskemik terjadi ketika aliran darah ke otak terhambat oleh aterosklerosis atau gumpalan darah yang menyumbat pembuluh darah tertentu. Pada kondisi ini, penyumbatan aliran darah terjadi di sepanjang arteri yang membawa darah menuju otak (Aditya Prayoga & Rasyid, 2022).

#### **2.2 Anatomi dan Vaskularisasi Otak**

Otak merupakan pusat dari pengendalian seluruh tubuh oleh karena itu otak adalah bagian orang tubuh yang paling penting. Otak terbagi menjadi 4 bagian utama yaitu (Dewi & Fitraneti, 2024) :

a) Otak Besar (*Cerebrum*)

Otak besar terletak di bagian atas tengkorak dan mencakup dua pertiga dari total massa otak. Bagian luarnya dilapisi oleh korteks serebral. Otak ini berperan dalam berbagai fungsi, mulai dari proses kognitif dasar seperti berpikir dan mengingat hingga tugas yang lebih kompleks seperti memahami bahasa, merasakan sentuhan, mengukur kecerdasan, dan membentuk kepribadian seseorang (Dewi & Fitraneti, 2024).



**Gambar 2. 1** Anatomi Otak (Hoffman, M. WebMD, 2019)

Cerebrum terdiri dari dua belahan otak (*hemisphere*) yaitu, *hemisphere* kanan mengontrol tubuh bagian kiri dan berperan dalam komunikasi, emosi, interaksi sosial, serta ekspresi intuitif. Sementara itu, *hemisphere* kiri mengontrol tubuh bagian kanan dan berfungsi sebagai pusat syaraf kecerdasan seperti logika, penalaran, serta kemampuan membaca dan menulis. Setiap belahan otak terbagi menjadi empat lobus dengan fungsi berbeda. Lobus frontal mengatur gerakan, pemecahan masalah, kreativitas, evaluasi, serta kontrol impuls seksual dan emosi. Lobus parietal berperan dalam persepsi sensorik, seperti rasa sakit, tekanan, dan emosi. Lobus temporal, yang terletak di bagian bawah cerebrum, berfungsi dalam berpikir dan mengingat. Sementara itu, lobus oksipital, yang berada di bagian belakang otak, bertanggung jawab atas pemrosesan visual. (Dewi & Fitraneti, 2024).

b) Otak Kecil (*Cerebellum*)

Otak kecil adalah bagian terbesar di otak belakang, terletak di depan cerebellum dan di belakang lobus oksipital. Struktur ini berfungsi dalam mengatur gerakan, menjaga keseimbangan, dan mempertahankan postur

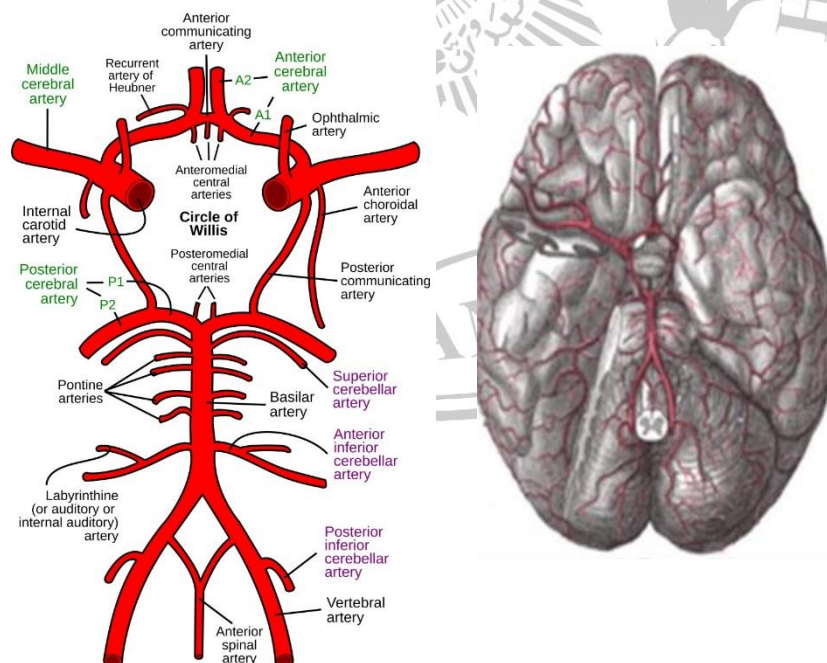
tubuh yang baik. Selain itu, otak kecil juga berperan dalam meningkatkan keterampilan motorik. Oleh karena itu, gangguan pada otak kecil dapat menyebabkan gerakan tubuh menjadi tidak terkoordinasi (Dewi & Fitraneti, 2024).

c) Batang Otak (*Brainstem*)

Batang otak terletak di pangkal leher dan memanjang hingga dasar tengkorak. Struktur ini memiliki peran penting dalam mengatur detak jantung, tekanan darah, pernapasan, fungsi pencernaan, serta tingkat kesadaran

d) Sistem Limbik (*Limbic System*)

Sistem limbik berperan dalam mengatur dan mengoordinasikan berbagai aktivitas otak dan terdiri dari beberapa struktur utama yaitu, Hipokampus (membantu dalam menyimpan dan mengolah memori jangka panjang), Amigdala (berperan dalam mengatur emosi seperti ketakutan, kecemasan, dan kemarahan), Hipotalamus (mengendalikan berbagai respons tubuh, seperti rasa lapar, haus, suhu tubuh, dan pola tidur), Talamus (berfungsi sebagai pusat penyaringan informasi sensorik sebelum diteruskan ke bagian otak lainnya), dan girus singulat (membantu dalam mengelola emosi dan membuat keputusan) (Dewi & Fitraneti, 2024).

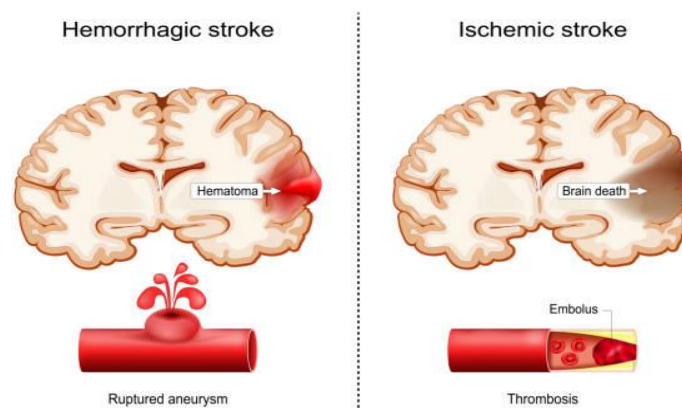


**Gambar 2. 2** Vaskularisasi Otak (Nasution *et al*, 2023)

Darah mengalir ke otak melalui dua arteri karotis dan dua arteri vertebralis. Arteri karotis interna masuk ke rongga tengkorak melalui canalis caroticus, melewati sinus cavernosus, lalu bercabang menjadi arteri yang menyuplai nervus optikus dan retina. Arteri ini kemudian bercabang menjadi arteri cerebri anterior dan arteri cerebri media, yang masing-masing memberikan suplai darah ke bagian sentral dan lateral otak. Arteri cerebri anterior menyuplai korteks frontal, bagian tengah parietal, corpus callosum, dan nucleus caudatus, sedangkan arteri cerebri media mengalirkan darah ke korteks lobus frontal, parietal, dan temporal. Sementara itu, sistem vertebral terbentuk dari arteri vertebralis kanan dan kiri, yang berasal dari arteri subklavia. Arteri vertebralis menyuplai darah ke batang otak dan bagian atas medula spinalis. Arteri ini memiliki tiga cabang utama yang akhirnya bergabung menjadi arteri basilaris di area pons dan bercabang lagi menjadi arteri cerebri posterior di tingkat mesencephalon. Arteri basilaris menyuplai darah ke pons, sementara arteri cerebri posterior mengalirkan darah ke lobus temporal, lobus oksipital, bagian kepala interna, thalamus, hipokampus, corpus geniculatum, corpus mamillare, plexus choroideus, serta bagian atas batang otak (Dewi & Fitraneti, 2024).

### 2.3 Klasifikasi Stroke

Secara umum, stroke dibagi menjadi dua jenis: stroke hemoragik dan non-hemoragik (iskemik). Stroke hemoragik terjadi akibat pecahnya pembuluh darah yang mengganggu aliran darah normal dan menyebabkan kerusakan pada otak. Sedangkan stroke non-hemoragik disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah yang menghambat aliran darah ke otak, baik sebagian maupun keseluruhan (Nopia & Huzaifah, 2020).



**Gambar 2. 3** Perbedaan Stroke Hemorage dan Stroke Iskemik ([www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com), 2024)

a) Stroke Hemorage

Stroke hemoragik terjadi akibat pecahnya pembuluh darah di otak, yang menyebabkan darah menggenangi jaringan otak dan menimbulkan gejala neurologis mendadak, sering disertai sakit kepala parah. Kondisi ini biasanya dipicu oleh hipertensi, yang merupakan faktor risiko utama stroke hemoragik pada pria dan wanita (Setiawan *et al*, 2021)

b) Stroke Iskemik

Stroke iskemik adalah gangguan neurologis yang terjadi akibat infark di otak, sumsum tulang belakang, atau retina yang bersifat fokal. Infark ini disebabkan oleh penyumbatan arteri serebral yang bisa bersifat trombotik, embolik, atau lakunar. Stroke iskemik dipengaruhi oleh faktor-faktor yang tidak dapat diubah serta faktor-faktor yang bisa diubah. Penanganan yang tepat dan cepat sangat penting untuk mencapai hasil fungsional yang optimal (Togu *et al.*, 2021)

#### **2.4 Etiologi Stroke Iskemik**

Stroke iskemik terjadi karena penyumbatan aliran darah ke otak yang disebabkan oleh peristiwa trombotik atau embolik. Dalam trombotik, trombus atau bekuan darah terbentuk di pembuluh yang biasanya disebabkan oleh aterosklerosis atau kondisi inflamasi. Sedangkan dalam embolik, sumbatan berasal dari bagian tubuh lain, sering kali dari jantung. Etiologi stroke dapat dibagi menjadi beberapa kategori:

- a) Kardioemboli: Penyumbatan disebabkan oleh emboli dari jantung, dengan risiko tinggi atau sedang tergantung pada sumber embolinya.
- b) Aterosklerosis arteri besar: Terjadi akibat penyempitan atau penyumbatan arteri utama di otak, sering kali memunculkan gejala seperti afasia atau gangguan fungsi motorik.
- c) Oklusi pembuluh darah kecil: Biasanya diklasifikasikan sebagai infark lakuna, lebih sering terjadi pada penderita hipertensi atau diabetes.
- d) Etiologi tidak diketahui: Penyebab stroke sulit ditentukan meskipun telah melalui evaluasi ekstensif.
- e) Etiologi lain yang sudah ditentukan: Stroke disebabkan oleh kondisi non-aterosklerotik atau gangguan koagulasi yang jarang (Hui *et al*, 2024).

## 2.5 Epidemiologi Stroke Iskemik

Saat ini, terdapat sekitar 7,2 juta penyintas stroke di Amerika Serikat. Orang Afrika-Amerika memiliki tingkat stroke yang 1,5 kali lipat dibandingkan dengan orang kulit putih dan dibagian tenggara Amerika Serikat memiliki tingkat kematian stroke 30% hingga 40% lebih tinggi daripada rata-rata nasional. Terakhir, angka kematian akibat stroke hemoragik tidak mengalami penurunan dalam dekade terakhir, dengan tingkat kematian dalam 30 hari tetap sekitar 46% (Ryan & Nestor, 2020)

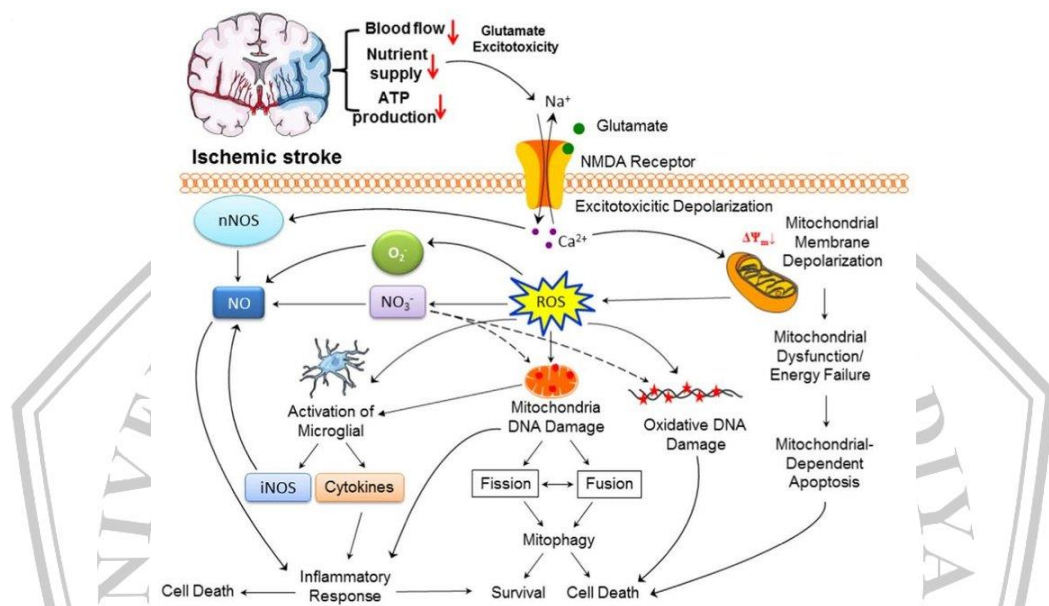
Menurut World Stroke Organization (2022) secara global, lebih dari 12,2 juta atau satu dari empat orang di atas usia 25 akan mengalami stroke atau lebih dari 101 juta orang yang hidup saat ini, lebih dari 7,6 juta atau 62% stroke iskemik baru setiap tahun. Lebih dari 28% dari semua kejadian stroke adalah perdarahan intraserebral, 1,2 juta perdarahan subarachnoid. Sekitar 795.000 orang di Amerika Serikat menderita stroke baru atau berulang. Sekitar 610.000 di antaranya adalah stroke pertama kali, sementara 185.000 adalah stroke berulang. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2018), diketahui prevalensi ketergantungan total sebesar 13,9%, stroke berat 9,4 %, stroke sedang 7,1% dan stroke ringan 33,3%. 3 provinsi dengan prevalensi stroke (permil) tertinggi di Indonesia provinsi Maluku 14,7%, Sulawesi Utara 12% dan terendah provinsi Papua sebesar 4,1 %. Kelompok umur dengan kejadian stroke tertinggi adalah 75 tahun ke atas (50,2%), sedangkan kelompok umur dengan kejadian terendah adalah 15 sampai 24 tahun (0,6%). Pria dan wanita memiliki tingkat prevalensi stroke yang sama, masing-masing 11% dan 10% (10,95) (Dwilaksono *et al.*, 2023).

## 2.6 Patofisiologi Stroke Iskemik

### a) Patofisiologi pada jaringan parenkim otak

Stroke iskemik akut terjadi akibat penyumbatan pembuluh darah, yang menyebabkan hipoksia dan penurunan produksi ATP. Kondisi ini mengganggu keseimbangan ion di membran sel, sehingga terjadi depolarisasi dan masuknya ion natrium serta kalsium ke dalam sel, menyebabkan edema sitotoksik. Area yang terkena iskemia terbagi menjadi inti infark, di mana neuron mati dalam hitungan menit akibat aliran darah yang sangat rendah (<10 mL/100 g jaringan/menit), dan penumbra iskemik, yaitu area dengan aliran darah yang masih memungkinkan neuron bertahan untuk beberapa jam (<25 mL/100 g jaringan/menit). Pada tingkat

seluler, iskemia memicu cascade iskemik, yang ditandai dengan kegagalan transport ion, akumulasi kalsium berlebih, dan pelepasan glutamat yang mengaktifkan reseptor eksitatorik, memperparah kerusakan neuron. Kalsium berlebih juga mengaktifkan enzim perusak yang merusak membran sel dan struktur neuron. Selain itu, proses ini menghasilkan radikal bebas, asam arakidonat, dan nitrit oksida, yang semakin memperburuk kerusakan jaringan otak (Riani Prabaningtyas & Erdana Putra, 2021).

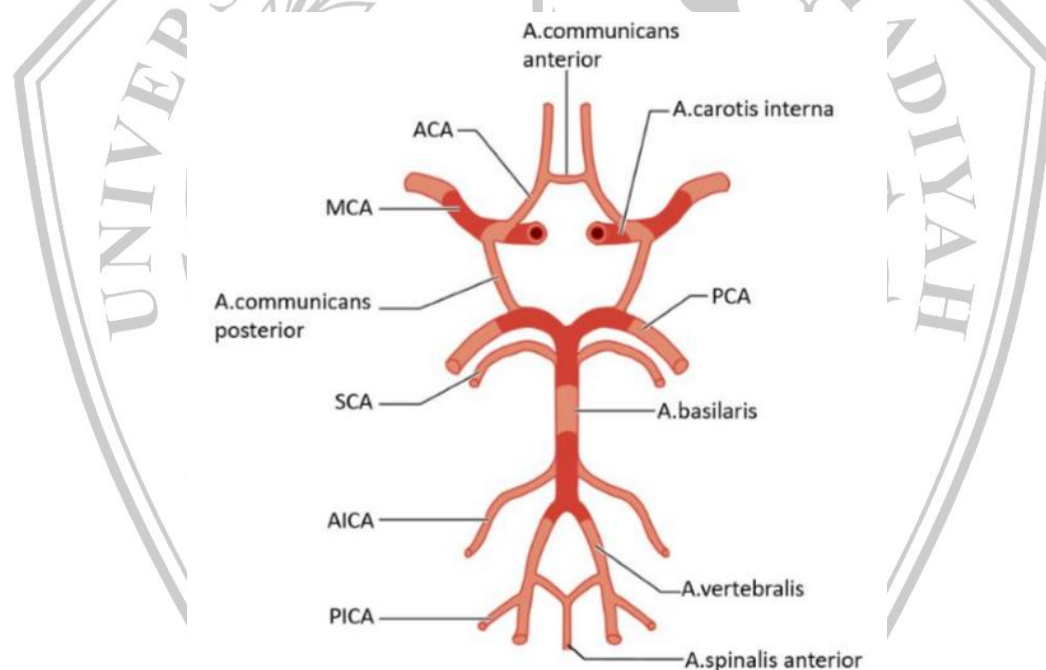


**Gambar 2.4** Cascade iskemik pada sel neuron setelah terjadi stroke. (Yang *et al.*, 2018)

Stroke iskemik terjadi akibat berkurangnya aliran darah ke otak, yang menyebabkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi serta gangguan produksi ATP dalam sel saraf. Kekurangan ATP ini mengganggu fungsi pompa ion, sehingga glutamat terakumulasi di sinapsis dan berikatan dengan reseptor NMDA. Aktivasi reseptor ini menyebabkan masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  dalam jumlah besar, yang kemudian memicu depolarisasi membran sel saraf secara berlebihan. Akibatnya, mitokondria mengalami disfungsi, yang berujung pada depolarisasi membrannya dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS ini menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA dan protein, yang mempercepat kematian sel saraf. Selain itu, enzim nitric oxide synthase (nNOS dan iNOS) menghasilkan nitric oxide (NO) dalam jumlah besar, yang dapat bereaksi dengan anion superoksida ( $\text{O}_2^-$ ) membentuk peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), suatu senyawa sangat toksik yang memperburuk kerusakan sel. Aktivasi sel mikroglia juga terjadi, yang mengarah

pada pelepasan sitokin proinflamasi yang memicu respon imun dan memperburuk peradangan di jaringan otak yang terkena stroke. Jika kerusakan sel semakin parah, proses nekrosis dapat terjadi akibat stres oksidatif yang berlebihan, sementara sebagian sel mengalami apoptosis yang dimediasi oleh pelepasan sitokrom C dari mitokondria dan aktivasi jalur kaspase. Secara keseluruhan, patofisiologi stroke iskemik melibatkan serangkaian mekanisme yang saling berhubungan, termasuk gangguan metabolisme ATP, eksitotoksitas akibat glutamat, disfungsi mitokondria, produksi ROS yang berlebihan, serta respons inflamasi yang berkontribusi terhadap kematian sel saraf. Pemahaman mengenai mekanisme ini sangat penting dalam penelitian farmasi, terutama dalam pengembangan terapi neuroprotektif yang bertujuan untuk mencegah atau meminimalkan kerusakan otak akibat stroke iskemik (Riani Prabaningtyas & Erdana Putra, 2021)..

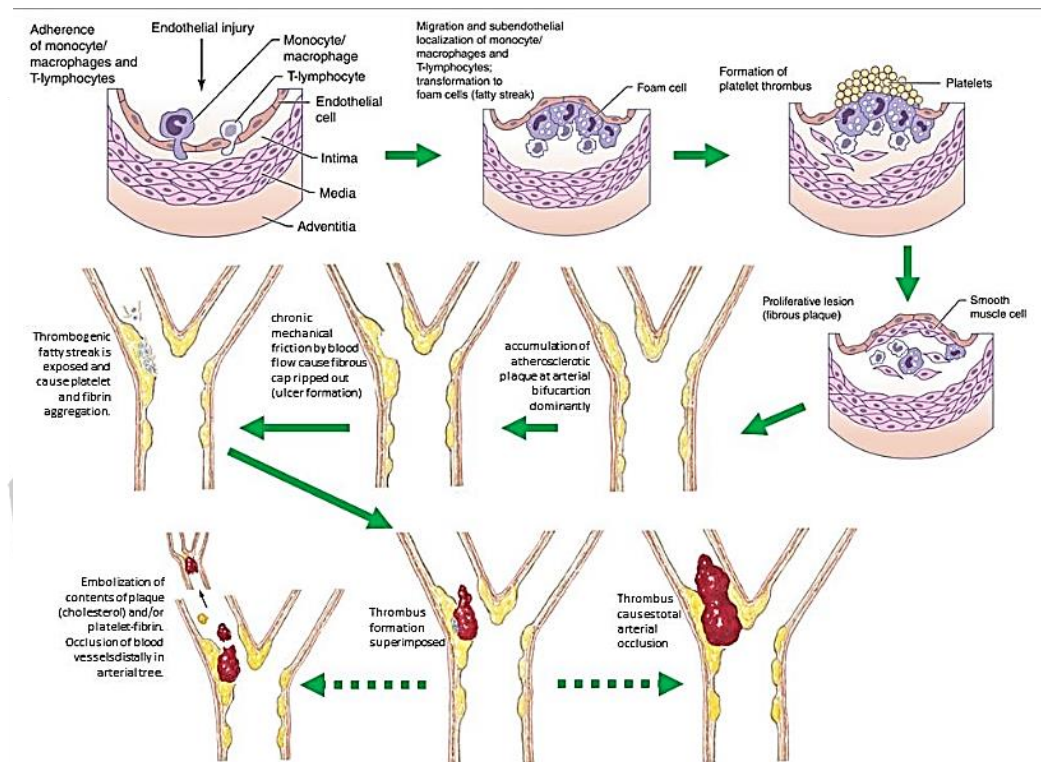
#### b) Patofisiologi pada pembuluh darah



**Gambar 2. 5** Letak predileksi atherosklerotik (area merah gelap) (Prabaningtyas & Putra, 2021)

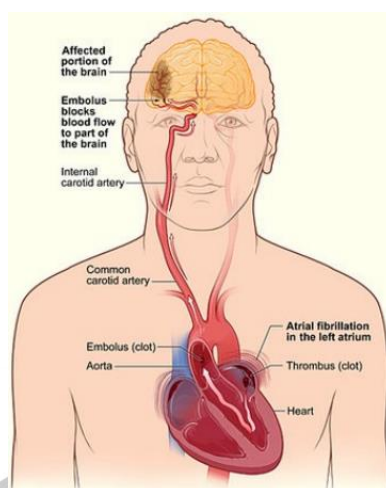
Aterosklerosis pada arteri besar ekstrakranial di leher dan arteri kecil intrakranial merupakan penyebab utama iskemia fokal serebral, dengan lokasi predileksi di arteri karotis komunis, bifurkasi arteri karotis, arteri karotis interna, arteri serebri media (MCA), arteri vertebralis, dan arteri basilaris. Patogenesis aterosklerosis yang menyebabkan stroke iskemik belum sepenuhnya dipahami, tetapi disfungsi sel endotel diyakini sebagai faktor utama. Zat toksik seperti nikotin

dalam rokok dapat merusak tunica intima arteri, memicu pembentukan plak aterosklerotik yang terdiri dari lemak, kolesterol, protein, kalsium, dan sel imun. Proses inflamasi menyebabkan monosit berubah menjadi makrofag, yang kemudian menelan kolesterol dan membentuk foam cell, awal mula lesi aterosklerotik yang disebut *fatty streak*.



**Gambar 2. 6** Patofisiologi stroke dari disfungsi endote akibat paparan zat iritan pada dinding arteril, proses aterosklerotik, pembentukan trombus hingga terjadi oklusi total arteri karena sumbatan thrombosis atau emboli (Aminoff, 2015; Krueger, 2014)

Seiring waktu, proliferasi sel otot polos dari tunica media ke tunica intima membentuk fibrous cap yang menutupi plak. Namun, plak kecil lebih rentan terhadap ruptur karena lapisan fibrous cap-nya tipis dan lemah. Ketika fibrous cap pecah, fatty streak yang trombogenik terekspos ke aliran darah, memicu kaskade koagulasi yang menyebabkan trombosis. Dalam hitungan menit, arteri dapat tersumbat oleh trombus atau embolus yang berpindah ke arteri distal. Faktor risiko utama yang mempercepat proses ini meliputi hipertensi, kadar kolesterol LDL yang tinggi, dan diabetes mellitus, yang semuanya berkontribusi terhadap peningkatan risiko stroke iskemik (Riani Prabaningtyas & Erdana Putra, 2021).



**Gambar 2. 7** Kardioemboli menuju otak (W. Tyler Ketchabaw, 2022).

Stroke iskemik yang berasal dari kardioemboli biasanya merupakan bentuk stroke iskemik yang paling serius. Walaupun ukuran emboli jantung dapat bervariasi, emboli yang dihasilkan dari stasis darah di ruang jantung kiri cenderung berukuran besar. Emboli tersebut dapat mengakibatkan penyumbatan pada pembuluh darah besar, seperti arteri serebral tengah (MCA) dan arteri basilaris, yang berpotensi menyebabkan stroke yang parah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi. Selain itu, emboli ini juga memiliki kemungkinan untuk menyebabkan kekambuhan stroke yang lebih tinggi. Emboli dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk stasis darah di ruang jantung kiri yang abnormal dan mengalami pembesaran struktural, seperti pada aneurisma ventrikel kiri yang dapat menyebabkan pembentukan trombus. Selain itu, emboli juga bisa disebabkan oleh pelepasan material dari katup yang mengalami degenerasi kalsifikasi atau masuknya embolus dari sirkulasi vena ke arteri (emboli paradoks) akibat adanya pirau jantung dari kanan ke kiri, seperti yang terjadi pada Patent Foramen Ovale (PFO) (Ibrahim dan Murr, 2022).

## 2.7 Faktor Risiko Stroke Iskemik

Faktor risiko untuk stroke iskemik dibedakan menjadi nonmodifikasi dan modifikasi, dengan beberapa faktor lebih terdokumentasi dibandingkan yang lain. Risiko stroke meningkat dua kali lipat setiap dekade setelah usia 55 tahun. Pria memiliki risiko lebih tinggi terkena stroke iskemik di usia muda, sementara wanita mengalami tingkat kematian dan risiko seumur hidup yang lebih tinggi secara keseluruhan. Kelompok demografis tertentu, seperti Afrika-Amerika, Pulau Asia-

Pasifik, dan individu Hispanik, memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi akibat stroke iskemik dibandingkan dengan Kaukasian. Rekomendasi pencegahan stroke iskemik menekankan pada pengelolaan agresif terhadap faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan terdokumentasi dengan baik (Ryan & Nestor, 2020). Faktor risiko yang bisa diubah (modifikasi) meliputi tekanan darah tinggi (hipertensi), diabetes, kadar lemak darah tinggi (dislipidemia), kurang bergerak, pola makan tidak sehat, dan stres. Sementara itu, faktor risiko yang tidak bisa diubah (nonmodifikasi) adalah riwayat keluarga, usia, dan jenis kelamin (Hisni *et al.*, 2022)

## 2.8 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik

Disfungsi aliran darah menuju otak dapat menyebabkan gejala pada pasien stroke iskemik dapat muncul sementara atau menetap. Gejala pada pasien stroke iskemik sangat beragam tergantung bagian pembuluh darah yang di bagi menjadi 2 sebagai berikut (Fadli Syamsuddin & Riyana Nur Ridwan Adam, 2023) :

a) Pada pembuluh darah karotis yaitu sumbatan pada aliran darah menuju otak bagian tengah (arteri selebri media) :

- Gangguan rasa atau sensai pada wajah di satu sisi wajah atau pada lengan kanan dan kiri
- Gangguan gerak berupa ketidakmampuan menggerakkan atau kekakuan pada ekstremitas (hemiparesis)
- Gangguan bicara atau afasia (tidak mampu mengeluarkan kalimat)
- Gangguan penglihatan, dapat berupa pandangan kabur (hemianopsia)
- Mata hanya melihat ke satu arah (deviasi conjugate)
- Penurunan kesadaran
- Penurunan daya ingat (propagnosia)
- Mulut menjadi miring atau bicara cadel (disartia)
- Separuh tubuh terasa mati rasa atau kehilangan kemampuan merasakan sentuhan.

Sumbatan pada aliran darah menuju otak bagian depan (arteri celebri anterior) :

- Gangguan gerak atau kelumpuhan pada salah satu tungkai, serta hilangnya sensai kecil
- Tidak mampu menahan buang air kecil dan tidak menyadari jika telah buang air kecil
- Kehilangan kesadaran secara mendadak

- Kesulitan dalam mengungkapkan perasaan
  - Sumbatan pada aliran darah menuju otak bagian belakang (arteri selebri posterior) :
  - Kesulitan memahami apa yang dilihat
  - Tidak mampu mengenali warna
  - Kebutaan atau penyempitan lapang pandang
  - Nyeri sponta
- b) Pada pembuluh darah verterobasilaris
- Gangguan pergerakan bola mata
  - Kedua kaki tidak dapat berdiri atau melemah
  - Vertigo
  - Nistagmus (gerakan mata yang berulang, berirama dan tidak disengaja)
  - Mual, muntah, dan gangguan menelan
  - Kesulitan berbicara dengan ucapan yang sulit dimengerti
  - Kehilangan pendengaran secara tiba-tiba

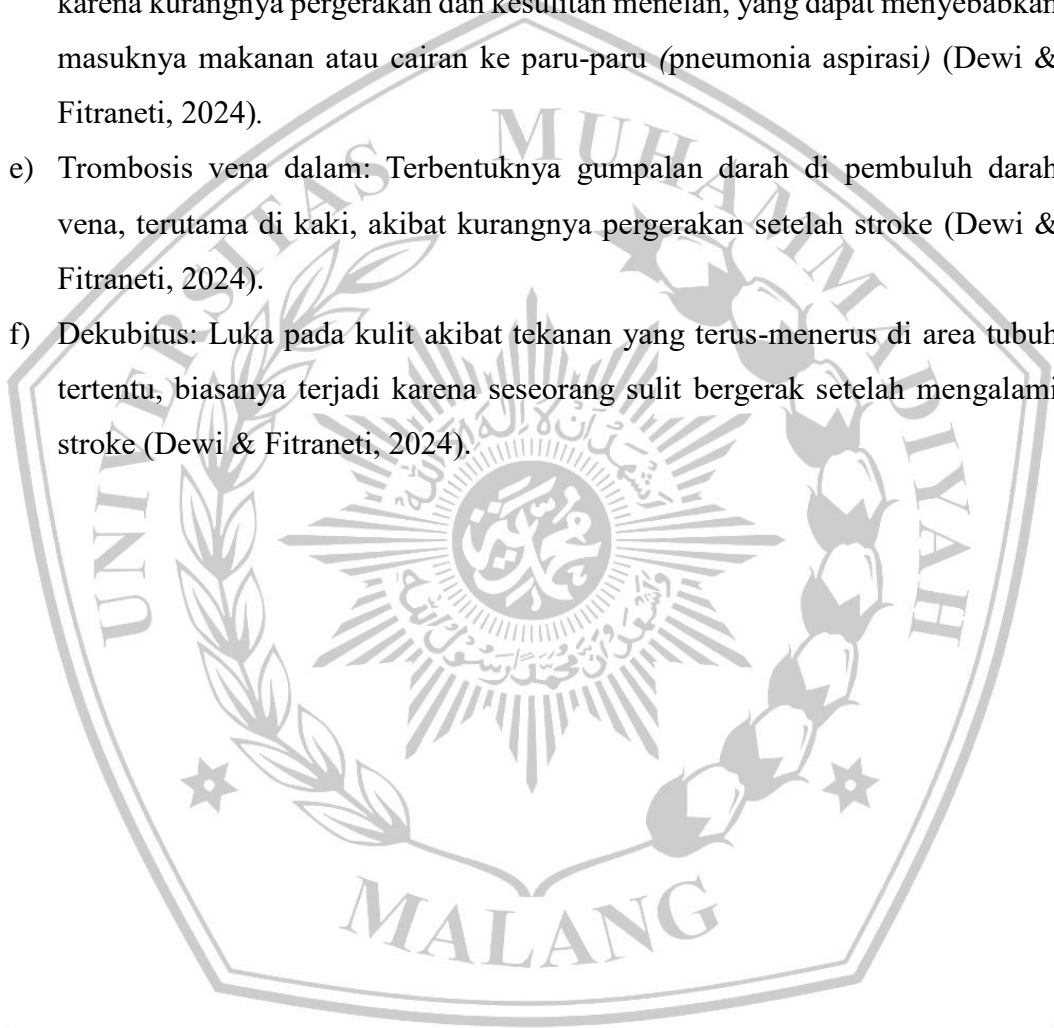
## 2.9 Diagnosa Stroke Iskemik

CT Scan Kepala adalah pemeriksaan penunjang penting dalam diagnosis stroke iskemik, yang menggunakan radiasi pengion untuk menggambarkan struktur dalam tengkorak dan jaringan lunak. Pemeriksaan ini membantu mendeteksi kelainan seperti hipoatenuasi parenkim, yang menunjukkan potensi iskemia akibat bekuan darah dalam arteri. Kualitas citra CT Scan sangat mempengaruhi akurasi diagnosis; oleh karena itu, penggunaan filter kernel dalam proses rekonstruksi citra menjadi krusial untuk meningkatkan kualitas gambar, mengurangi noise, dan menampilkan detail anatomi dengan lebih jelas. Dengan demikian, CT Scan dan optimisasi kualitas citra melalui filter kernel berkontribusi signifikan dalam diagnosis dan pengelolaan stroke iskemik (Idris & Fitriana, 2024).

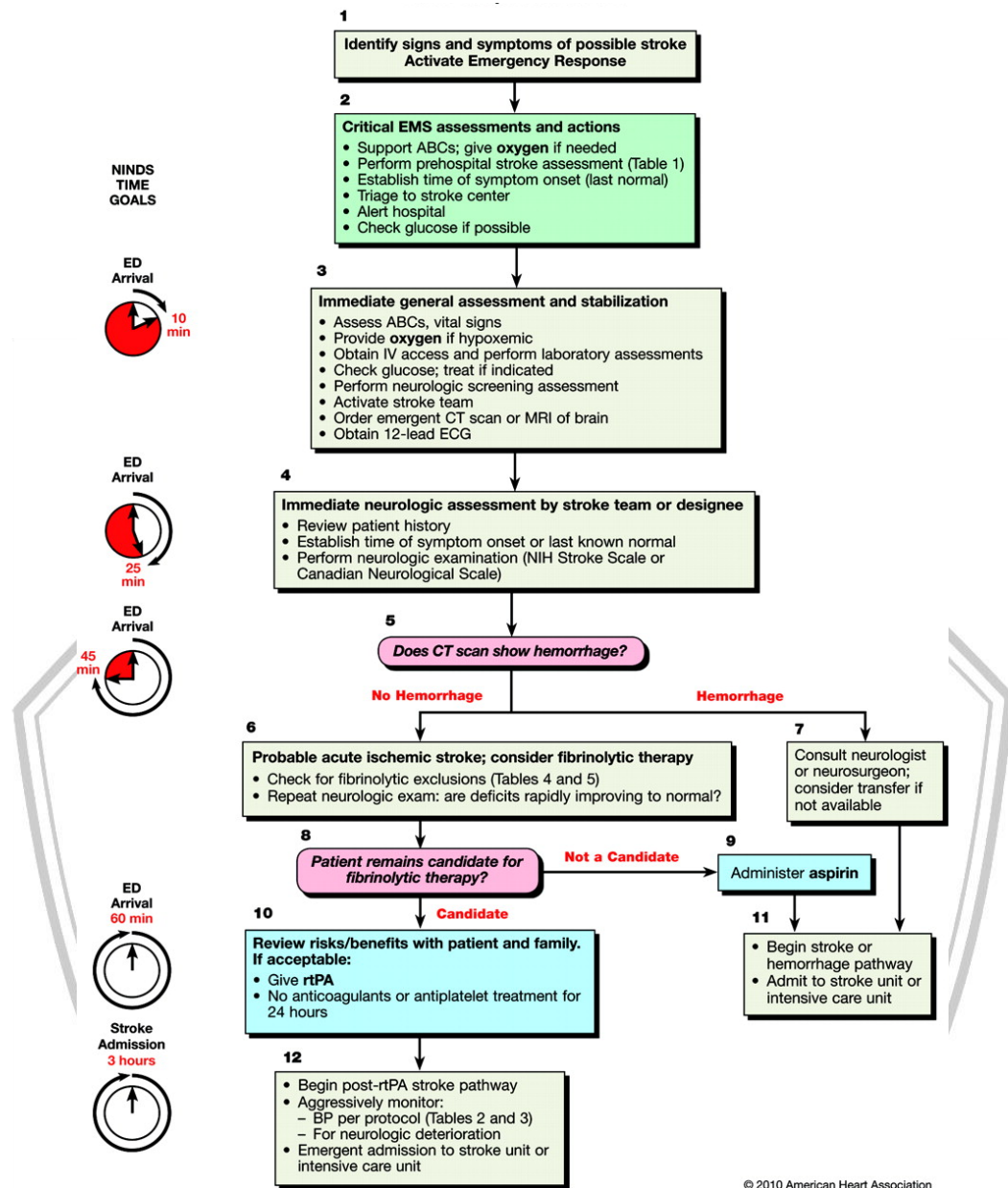
## 2.10 Komplikasi stroke iskemik

- a) Edema otak: Pembengkakan otak yang terjadi setelah stroke, biasanya disebabkan oleh sumbatan pada pembuluh darah otak (*trombosis serebri*). Kondisi ini meningkatkan tekanan di dalam tengkorak, memperparah kerusakan otak, dan dapat menyebabkan komplikasi serius seperti pergeseran jaringan otak (*herniasi otak*) (Dewi & Fitraneti, 2024).

- b) Herniasi otak: Terjadi ketika tekanan dalam tengkorak meningkat terlalu tinggi, sehingga jaringan otak terdorong keluar dari posisinya, baik ke dalam tengkorak maupun melalui celah di tengkorak (Dewi & Fitraneti, 2024).
- c) Epilepsi post-stroke: Setelah stroke akibat penyumbatan pembuluh darah, bagian otak yang rusak bisa menjadi pemicu kejang, yang dapat terjadi segera setelah stroke atau berkembang di kemudian hari (Dewi & Fitraneti, 2024)
- d) Pneumonia: Infeksi paru-paru yang sering terjadi setelah stroke, biasanya karena kurangnya pergerakan dan kesulitan menelan, yang dapat menyebabkan masuknya makanan atau cairan ke paru-paru (pneumonia aspirasi) (Dewi & Fitraneti, 2024).
- e) Trombosis vena dalam: Terbentuknya gumpalan darah di pembuluh darah vena, terutama di kaki, akibat kurangnya pergerakan setelah stroke (Dewi & Fitraneti, 2024).
- f) Dekubitus: Luka pada kulit akibat tekanan yang terus-menerus di area tubuh tertentu, biasanya terjadi karena seseorang sulit bergerak setelah mengalami stroke (Dewi & Fitraneti, 2024).



## 2.11 Alogaritma Stroke



**Gambar 2. 8** Algoritma Tujuan penatalaksanaan pasien yang diduga terkena stroke (Jauch *et al.*, 2010)

## 2.12 Pemeriksaan Penunjang dan Pemeriksaan Laboratorium

- CT Scan + CT Angiografi/MRI + MRI otak
- EKG
- Doppler carotis
- Transcranial doppler
- TCB bubble contrast dan VMR
- Foto thorax
- Echocardiografi (TTE/TEE)

- h) DSA serebral
- i) Pemeriksaan laboratorium seperti hematologi rutin, gula darah sewaktu, fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), activated partial thrombin time (APTT), waktu prothrombin, INR, gula darah puasa, profil lipid, CRP, dan laju endap darah (Dewi & Fitraneti, 2024)

### 2.13 Tatalaksana Stroke Iskemik

Beberapa tatalaksana yang diberikan kepada pasien stroke iskemik meliputi :

#### a) Trombolitik

Terapi trombolisis merupakan salah satu pengobatan yang terbukti efektif dalam memperbaiki hasil klinis pada pasien stroke iskemik dengan cara melarutkan gumpalan darah yang menyumbat arteri. Semakin cepat aliran darah dapat dipulihkan, semakin sedikit jaringan penumbra yang berisiko berubah menjadi inti iskemik. Terapi trombolisis menunjukkan efikasi yang baik jika diberikan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Namun, terdapat risiko komplikasi penting, seperti perdarahan intrakranial, yang persentasenya dapat bervariasi antar populasi dalam berbagai studi di beberapa negara (Suengtaworn A *et al*, 2019).

*Recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) adalah obat trombolitik yang digunakan dalam terapi stroke iskemik akut untuk melarutkan trombus yang menyumbat aliran darah ke otak. Mekanisme kerja utama rtPA dimulai dengan pengikatan pada trombus melalui domain kringle 2, yang memiliki afinitas tinggi terhadap rantai lisin pada fibrin. Setelah berikatan, rtPA mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin melalui pemutusan ikatan arginin-valin. Plasmin kemudian memecah fibrin dalam trombus menjadi produk degradasi fibrin, sehingga trombus terurai, aliran darah kembali normal, dan suplai oksigen ke area yang terkena iskemia dapat pulih. Dengan pemulihan aliran darah, motorik ekstremitas pasien stroke dapat membaik karena area motorik otak kembali mendapat suplai darah yang memadai (Ramadhani *et al.*, 2023).

#### b) Antihipertensi

Hipertensi adalah kondisi di mana tekanan darah meningkat melebihi 140/90 mmHg. pada pasien stroke, terapi antihipertensi dianjurkan sebagai pencegahan sekunder untuk mencegah stroke berulang, mengurangi risiko edema otak, perdarahan, dan kerusakan vaskular lebih lanjut. Pemilihan obat antihipertensi didasarkan pada tingkat hipertensi dan penyakit penyerta pasien. Golongan obat

yang digunakan mencakup diuretika, ACE *inhibitor* (ACEI), *angiotensin receptor blocker* (ARB), dan *calcium channel blocker* (Octasari & Oktaviani, Anastasia, 2014). Obat-obatan ini dapat diberikan tunggal ataupun kombinasi sesuai indikasi (Saputra *et al.*, 2023).

Pada kondisi stroke iskemik, antihipertensi bekerja untuk menurunkan tekanan darah secara bertahap tanpa menyebabkan penurunan yang terlalu drastis, guna menghindari terjadinya perfusi otak yang tidak memadai. Terapi ini bertujuan menstabilkan tekanan darah, menjaga aliran darah otak, dan mengurangi risiko kerusakan pada pembuluh darah kecil. Beberapa jenis antihipertensi, seperti ACE *inhibitor*, *antagonis reseptor angiotensin* (ARB), dan penghambat kalsium, berperan dalam menstabilkan pembuluh darah serta meningkatkan fungsi endotel yang penting untuk mengurangi risiko komplikasi akibat hipertensi (Huang *et al.*, 2024).

Secara farmakokinetik, antihipertensi menjalani proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi yang memengaruhi efektivitasnya. Misalnya, ACE *inhibitor* seperti lisinopril dan ARB seperti valsartan memiliki bioavailabilitas yang memadai untuk memberikan efek stabilisasi tekanan darah yang bertahan lama. Obat-obat ini umumnya dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui ginjal. Waktu paruhnya penting dalam menjaga konsentrasi yang efektif dalam darah, sehingga pengaturan dosisnya perlu diperhatikan agar tidak menyebabkan hipotensi berlebihan.

Dalam farmakodinamiknya, antihipertensi bekerja dengan menghambat atau memodulasi mekanisme yang menyebabkan peningkatan tekanan darah. ACE *inhibitor* menghambat enzim pengubah angiotensin, yang menurunkan produksi angiotensin II sehingga mengurangi vasokonstriksi. ARB bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II, yang juga mengurangi vasokonstriksi dan retensi cairan. Sementara itu, penghambat kalsium mencegah aliran kalsium masuk ke dalam sel otot polos vaskular, mengurangi kontraksi pembuluh darah, dan menurunkan tekanan darah. Dengan mekanisme-mekanisme ini, pemberian terapi antihipertensi pada stroke iskemik harus dilakukan dengan hati-hati untuk menjaga aliran darah otak tetap adekuat dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Huang *et al.*, 2024).

### c) Antiplatelet

Antiplatelet adalah obat yang berfungsi menghambat proses agregasi trombosit, sehingga mencegah terbentuknya trombus di pembuluh darah. Obat ini memiliki manfaat yang signifikan dalam mencegah terjadinya stroke. Namun, penggunaan antiplatelet ganda tetap berisiko menimbulkan perdarahan (Megawati *et al.*, 2021). Obat yang menghambat fungsi platelet digunakan untuk menurunkan risiko terjadinya penyumbatan arteri pada pasien dengan aterosklerosis. Terdapat tiga jenis agen antiplatelet yang terbukti secara klinis, yaitu: 1) *inhibitor siklooksigenase-1* (COX-1), seperti aspirin; 2) antagonis reseptor adenosine 5'-diphosphate (ADP), seperti thienopyridine (ticlopidine dan clopidogrel); dan 3) antagonis glikoprotein IIb/IIIa, seperti abciximab, eptifibatide, dan tirofiban. Di antara berbagai jenis antiplatelet, aspirin dan clopidogrel sering digunakan untuk mengobati dan mencegah kekambuhan stroke iskemik, serta termasuk dalam daftar formularium nasional (Rakhmawati *et al.*, 2019).

Aspirin (asam asetilsalisilat) diserap dengan cepat dari lambung dan bagian atas usus halus melalui difusi pasif, mencapai kadar puncak dalam plasma sekitar 30-40 menit setelah pemberian dalam bentuk formulasi oral lepas cepat. Sediaan berlapis enterik (*enteric coated*) memerlukan waktu lebih lama, sekitar 3-4 jam, untuk mencapai kadar plasma puncak. Aspirin bekerja menghambat agregasi platelet melalui jalur tromboksan dengan menginhibisi enzim siklooksigenase-1 (COX-1) melalui proses asetilasi. Hal ini mengurangi produksi tromboksan A<sub>2</sub>, yang merupakan turunan prostaglandin dan berperan sebagai promotor agregasi platelet. Clopidogrel adalah turunan thienopyridine yang tidak hanya menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP, tetapi juga memiliki efek antiinflamasi. Sebagai prodrug, clopidogrel diaktifkan di hati setelah diserap di usus. Penyerapan ini dibatasi oleh protein P-glikoprotein yang dikodekan oleh gen ABCB1. Sebagian besar clopidogrel (sekitar 85%) diubah menjadi bentuk tidak aktif oleh enzim esterase, sedangkan sisanya diaktifkan oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Metabolit aktif clopidogrel berikatan secara permanen dengan reseptor P2Y<sub>12</sub>, menghambat aktivasi platelet yang dipicu ADP, dan mencegah agregasi platelet. Hambatan ini bersifat ireversibel, melibatkan reseptor ADP yang dikodekan oleh gen P2RY<sub>12</sub>, serta memblokir reseptor fibrinogen glikoprotein IIb/IIIa. Proses oksidasi oleh enzim CYP, terutama isoform CYP2C19 dan CYP3A4, sangat penting untuk

konversi clopidogrel menjadi bentuk aktifnya (Rakhmawati *et al.*, 2019).

d) Antikoagulan

Penggunaan antikoagulan oral (OAC) saat ini sangat disarankan sebagai terapi utama untuk pencegahan stroke primer dan sekunder pada pasien dengan fibrilasi atrium. Pasien dengan fibrilasi atrium yang memiliki risiko sedang hingga tinggi terhadap kejadian tromboemboli dapat memperoleh manfaat dari penggunaan antikoagulan jangka panjang (Abbas M., *et al.*, 2023) Warfarin adalah antagonis vitamin K, yang diperlukan untuk sintesis faktor II, VII, IX, X, serta protein C dan S. Faktor-faktor ini tidak aktif secara biologis tanpa karboksilasi asam glutamat. Karboksilasi ini membutuhkan reaksi reduksi yang diinduksi oleh vitamin K sebagai kofaktor. Sebagai antagonis vitamin K, warfarin mengurangi produksi faktor-faktor tersebut. Terapi antikoagulan dengan warfarin dapat dipertimbangkan untuk diberikan segera setelah serangan stroke iskemik kardioemboli. Warfarin juga dapat diberikan pada pasien yang berisiko mengalami kardioemboli, baik yang memiliki riwayat stroke iskemik atau tidak. Meskipun tidak ada pedoman standar untuk pemberian antikoagulan pada kondisi kardioemboli, terapi umumnya disesuaikan dengan kondisi komorbiditas yang menyebabkan kardioemboli. Terapi antikoagulan dalam kondisi ini bertujuan untuk mencegah perkembangan infark serta mencegah infark baru, bukan untuk memperbaiki kerusakan otak yang sudah terjadi. Terapi ini sebaiknya dilengkapi dengan terapi kausal, seperti pemberian obat antiaritmia pada pasien stroke iskemik kardioemboli dengan fibrilasi atrium.

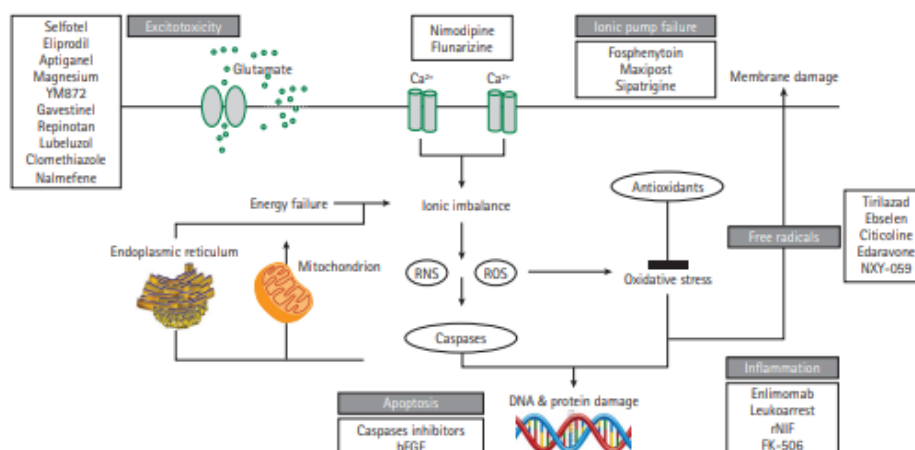
Durasi terapi warfarin pada pasien stroke iskemik kardioemboli juga bergantung pada kondisi komorbiditas. Pada pasien dengan fibrilasi atrium, warfarin diberikan selama 3-4 minggu sebelum kardioversi dan diteruskan hingga 3-4 minggu setelah irama sinus tercapai. Sedangkan pada pasien dengan katup prostetik, terapi antikoagulan oral biasanya diberikan seumur hidup. Warfarin adalah antikoagulan jangka panjang yang efektif untuk mencegah kekambuhan stroke iskemik kardioemboli. Terapi warfarin dimulai segera pada infark kecil atau sedang, namun jika infark luas atau pasien mengalami hipertensi yang tidak terkontrol, pemberian warfarin ditunda hingga 2 minggu karena infark yang luas berisiko berkembang menjadi perdarahan dan hipertensi meningkatkan risiko perdarahan intrakranial. Pasien yang belum mendapat terapi warfarin dapat diberikan antiplatelet seperti aspirin hingga terapi warfarin aman untuk diberikan.

Dosis awal warfarin adalah 4-5 mg/hari, dan dosis pemeliharaan harus disesuaikan berdasarkan pemantauan rutin waktu protrombin. Waktu protrombin dipengaruhi oleh tiga faktor yang bergantung pada vitamin K (II, VII, IX), serta reagen tromboplastin yang digunakan. Oleh karena itu, waktu protrombin distandardisasi dengan indeks INR (International Normalized Ratio). Pemantauan INR dilakukan setiap hari sejak pasien mulai mengonsumsi warfarin hingga INR mencapai rentang 2,0-3,0 selama minimal 2 hari. Selanjutnya, INR diperiksa 2-3 kali seminggu selama 1-2 minggu, dan jika pasien stabil, pemeriksaan dilakukan setiap 4-6 minggu. Jika dosis perlu disesuaikan, pemantauan INR akan dilakukan lebih sering hingga tercapai kestabilan. Perubahan pola makan, konsumsi alkohol, atau obat-obatan tertentu dapat memengaruhi INR karena interaksi dengan warfarin (Roveny, 2015).

e) Neuroprotektan

Stroke dapat menyebabkan gangguan fisik dan disabilitas, mengakibatkan ketidakmampuan bagian tubuh berfungsi normal akibat kerusakan sel-sel otak. Kerusakan ini dapat menimbulkan kecacatan pada fungsi sensorik, motorik, dan kognitif, termasuk kelainan dalam persepsi, perhatian, bahasa, memori, emosi, dan fungsi eksekutif. Gangguan kognitif yang muncul setelah stroke dapat diatasi dengan penggunaan obat neuroprotektif, yang bertujuan mengurangi kerusakan saraf akibat serangan stroke iskemik (Dita *et al.*, 2021).

Salah satu mekanisme utama dari neuroprotektan adalah melawan stres oksidatif yang dihasilkan selama iskemia. Oksidatif dan nitrosatif stres di otak menghasilkan radikal bebas yang merusak, seperti peroksinitrit, yang mengakibatkan kerusakan pada lipid, protein, dan DNA. Beberapa neuroprotektan bekerja sebagai antioksidan untuk menetralkan radikal bebas ini. Stroke memicu pelepasan glutamat yang berlebihan, menyebabkan eksitotoksisitas, yaitu kondisi ketika neuron mengalami kematian akibat stimulasi yang berlebihan. Beberapa agen neuroprotektan, seperti Neu2000, bekerja dengan menghambat reseptor NMDA untuk mengurangi eksitotoksisitas. Neuroprotektan juga bertujuan untuk mengurangi peradangan yang disebabkan oleh reaksi imun yang berlebihan setelah stroke. Hal ini dilakukan dengan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi dan aktivitas sel mikroglia yang dapat memperburuk kerusakan jaringan.



**Gambar 2. 9** Mekanisme Neuroproteksi bekerja dengan kerusakan dalam stroke iskemik (Chamorro, 2018)

Gambar ini menjelaskan mekanisme iskemik dalam stroke akut serta peran neuroprotektan yang diuji pada uji klinis fase 2 dan 3. Salah satu mekanisme utama adalah eksitotoksisitas, yang terjadi ketika sel saraf melepaskan glutamat dalam jumlah besar akibat iskemia. Glutamat ini berinteraksi dengan reseptor NMDA dan memicu aliran masuk ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) yang berlebihan ke dalam neuron. Beberapa agen neuroprotektan, seperti selfotel, eliprodil, aptiganel, magnesium, YM872, dan lainnya, bertujuan menghambat proses eksitotoksisitas ini. Selain itu, iskemia juga menyebabkan kegagalan pompa ion yang mengakibatkan ketidakseimbangan ion dan akumulasi kalsium, yang dapat merusak membran sel. Neuroprotektan seperti fosfenitoin, maxipost, dan sipatrigine bertujuan menstabilkan pompa ion ini. Selanjutnya, pembentukan radikal bebas akibat stres oksidatif menyebabkan kerusakan pada DNA dan protein sel. Untuk mengatasi ini, neuroprotektan seperti tirilazad, ebselen, citicholine, edaravone, dan NXY-059 digunakan sebagai antioksidan untuk mengurangi dampak radikal bebas. Selain itu, kurangnya energi dalam sel memicu aktivasi caspase, enzim yang berperan dalam apoptosis atau kematian sel terprogram. Agen seperti inhibitor caspase dan bFGF diteliti untuk mengurangi proses apoptosis ini. Terakhir, stroke iskemik memicu respon imun berlebihan yang menyebabkan peradangan. Untuk mengendalikan peradangan ini, neuroprotektan seperti enlimomab, leukArrest, rNIF, dan FK-506 digunakan untuk menekan respon peradangan tersebut (Chamorro, 2018).

Contoh agen neuroprotektan dari penelitian (Chamorro, 2018) yaitu uric acid (UA) adalah antioksidan yang kuat dan berpotensi melindungi jaringan otak dengan

menetralkan peroksinitrit. Penelitian menunjukkan bahwa asam urat dapat mengurangi volume infark dan meningkatkan pemulihan pada model hewan serta telah diuji dalam kombinasi dengan terapi trombolitik pada manusia. Neu2000 adalah agen ini memiliki aktivitas ganda, yaitu sebagai antioksidan dan antagonis reseptor NMDA, yang bertujuan mengurangi eksitotoksisitas tanpa menghambat terlalu banyak kalsium, sehingga dapat mengurangi risiko apoptosis neuron akibat iskemia. Edaravone adalah antioksidan yang sudah digunakan dalam praktik klinis, terutama di Jepang, untuk mengurangi stres oksidatif pada stroke. Ini adalah contoh neuroprotektan yang menargetkan radikal bebas dalam sel-sel otak iskemik (Chamorro, 2018).

Neuroprotektan menghadapi beberapa keterbatasan dalam penggunaannya pada terapi stroke iskemik. Salah satu tantangan utama adalah kesulitan akses ke area otak yang terkena iskemia, terutama karena adanya penghalang darah otak (blood-brain barrier atau BBB) dan aliran darah yang terganggu di mikrosirkulasi. Selain itu, efektivitas neuroprotektan sangat bergantung pada waktu pemberian, di mana obat harus diberikan pada waktu optimal setelah stroke terjadi untuk mencapai efek perlindungan maksimal. Tantangan lainnya adalah kompatibilitas neuroprotektan dengan terapi reperfusi, seperti trombolisis atau trombektomi. Untuk mencapai hasil terbaik, neuroprotektan sering kali harus digunakan bersamaan dengan terapi reperfusi, karena pemulihan aliran darah membantu distribusi obat ke area yang terkena iskemia (Chamorro, 2018).

Neuroprotektan berperan penting dalam mencegah kerusakan lebih lanjut dan mendukung pemulihan otak setelah stroke iskemik, terutama melalui terapi medan elektromagnetik berdenyut atau Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF). Neuroprotektan ini menekan peradangan dengan mengaktifkan reseptor adenosin A2A, yang memiliki efek anti-inflamasi, sehingga mengurangi jumlah mikroglia dan sitokin peradangan di area kerusakan. Selain itu, neuroprotektan mencegah kematian sel otak di area penumbra dengan menghambat apoptosis, menjaga struktur jaringan yang masih sehat, dan mendukung pemulihan fungsi otak. Neuroprotektan juga mengurangi pembentukan radikal bebas yang merusak sel-sel otak akibat hipoksia, melindungi dari kerusakan oksidatif lebih lanjut. Selain itu, terapi PEMF terbukti membantu mengurangi volume lesi pada otak, menunjukkan perbaikan jaringan yang rusak dan mendukung pemeliharaan jaringan yang ada.

Efek ini juga meningkatkan pemulihan motorik dan kognitif, yang terlihat dari peningkatan skor pemulihan seperti Barthel Index dan NIH Stroke Scale pada pasien stroke iskemik. Secara keseluruhan, neuroprotektan melalui terapi PEMF melindungi sel-sel otak, mengurangi peradangan dan radikal bebas, mencegah kematian sel, serta mempercepat pemulihan jaringan dan fungsi otak (Capone *et al.*, 2024).

f) Antidislipidemia

Dislipidemia adalah kondisi di mana tubuh mengalami gangguan metabolisme lipid. Gangguan ini ditandai oleh kadar lipid atau lipoprotein dalam darah yang tidak normal, seperti penurunan HDL dan sedikit peningkatan LDL. Obat golongan statin merupakan terapi utama untuk menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah. Selain itu, statin juga digunakan sebagai pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular. Pada pasien dengan risiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular, statin efektif dalam mengurangi angka morbiditas dan mortalitas. Obat ini juga memiliki kemampuan untuk memperlambat perkembangan plak aterosklerotik, sehingga dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Efektivitas statin telah dibuktikan melalui beberapa uji klinis acak (RCT), seperti Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) dan Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) (Udin & Kholifah, 2021). Obat dalam golongan statin meliputi atorvastatin, lovastatin, pravastatin, dan simvastatin, serta kelompok fibrat dan niasin. Mekanisme kerja statin adalah dengan menghambat kompetitif enzim HMG-CoA reductase, yang berperan penting dalam sintesis kolesterol di hati (Fiqrianto, Agus *et al.*, 2023).

Simvastatin dan atorvastatin merupakan dua statin yang paling banyak diteliti dan dianggap sangat efektif untuk terapi dan pencegahan penyakit kardiovaskular serta stroke. Atorvastatin memiliki keunggulan dalam menurunkan kadar kolesterol LDL dibandingkan dengan statin lainnya. Obat ini sering digunakan karena terbukti efektif menurunkan kadar LDL dan risiko penyakit kardiovaskular. Keunggulan atorvastatin juga terletak pada waktu paruh eliminasi yang panjang, yaitu sekitar 13 jam, serta khasiat yang lebih kuat dengan dosis 20 mg/hari. Simvastatin bekerja dengan menghambat enzim HMG-CoA reductase, yang mendorong peningkatan reseptor LDL di hati. Hal ini meningkatkan penyerapan LDL oleh hati, sehingga

menurunkan kadar LDL dalam plasma. Khasiat simvastatin terlihat signifikan setelah 2 minggu penggunaan, dengan efek maksimal tercapai dalam 1 bulan. Dengan dosis 10 mg per hari, simvastatin mampu menurunkan kadar LDL hingga 27%. Meski efektif, potensi penurunan LDL simvastatin lebih rendah dibandingkan atorvastatin dengan dosis 20 mg (Fiquianto, Agus *et al.*, 2023).

g) Antihiperqlikemia

Menjaga kondisi normogliqemia merupakan salah satu aspek penting dalam penanganan stroke. Kadar glukosa darah perlu segera dikendalikan dalam kisaran 100-150 mg/dL. Bagi pasien diabetes melitus, dianjurkan menetapkan target kadar glukosa darah antara 100-200 mg/dL. Oleh karena itu, pemberian terapi antihiperqlikemia diperlukan pada pasien dengan stroke iskemik. Terapi insulin digunakan untuk mengontrol hiperqlikemia pada pasien stroke ini dengan cara menurunkan kadar glukosa darah. Insulin bekerja dengan merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan tubuh, khususnya otot dan hati, sekaligus menghambat produksi glukosa di hati. Pada terapi intensif, kadar glukosa dijaga dalam rentang yang lebih ketat (80–130 mg/dL), sedangkan pada terapi standar rentangnya lebih luas (80–179 mg/dL) (Torbey *et al.*, 2022).

Dari segi farmakodinamik, insulin diharapkan dapat mengurangi glukosa darah yang berlebihan, sehingga menurunkan risiko komplikasi dan memperbaiki hasil fungsional neurologis pada pasien stroke. Namun, dalam penelitian ini, terapi insulin intensif tidak menunjukkan perbaikan signifikan dalam hasil fungsional pasien setelah 90 hari jika dibandingkan dengan terapi standar, meskipun terdapat perbedaan rata-rata konsentrasi glukosa sebesar 61 mg/dL antara kedua kelompok (Torbey *et al.*, 2022).

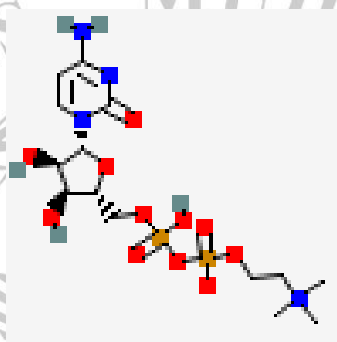
Dalam aspek farmakokinetik, insulin pada terapi intensif diberikan secara intravena selama 72 jam dengan pemantauan ketat setiap jam. Sementara itu, pada terapi standar, insulin diberikan secara subkutan empat kali sehari dengan pemantauan glukosa setiap tiga jam. Penyesuaian dosis insulin yang sering diperlukan dalam terapi intensif bertujuan untuk mencapai target kadar glukosa yang diinginkan, terutama karena variabilitas kadar glukosa darah dapat mempengaruhi hasil klinis, terutama pada pasien dengan hiperqlikemia yang tidak terdiagnosis sebelumnya. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun terapi insulin intensif dapat lebih efektif mengontrol kadar glukosa darah,

tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam outcome fungsional pasien stroke setelah 90 hari antara terapi intensif dan terapi standar (Torbey *et al.*, 2022).

## 2.14 Neuroprotektan

Pemulihan stroke iskemik dapat melibatkan terapi neuroprotektif, yang bertujuan untuk mencegah kematian sel saraf pada area otak yang terdampak iskemia. Beberapa jenis terapi neuroprotektif menunjukkan manfaat dalam meningkatkan prognosis pada gangguan neurovaskular. Keberhasilan terapi ini bergantung pada berbagai faktor, termasuk jenis bahan aktif, dosis, frekuensi, dan durasi penggunaannya (Fatihah, 2023). Di Indonesia, pirasetam dan citicholine adalah neuroprotektif yang sering digunakan dalam terapi ini (Dita *et al.*, 2021).

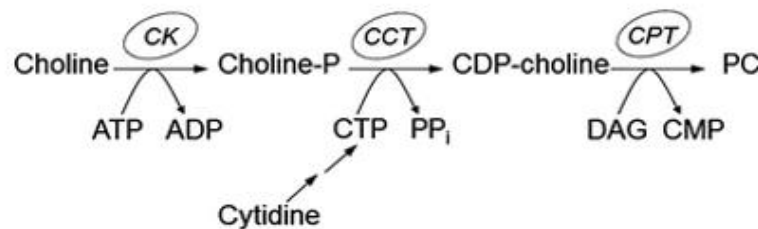
### a) Citicholine



**Gambar 2. 10** Struktur Citicholine (C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>) Sumber: Pubchem

Citicholine (cytidine-5'-diphosphocholine atau CDP-choline) adalah senyawa alami endogen yang berperan dalam biosintesis fosfatidylcholine. Senyawa ini terdiri dari dua komponen esensial, yaitu cytidine dan choline, yang merupakan fosfolipid struktural pada membran sel. Kerusakan membran sel dan gangguan metabolisme fosfolipid dapat memengaruhi patofisiologi iskemia serebral. Citicholine berfungsi sebagai pelindung saraf dengan kemampuan meningkatkan sintesis fosfatidylcholine, penting untuk memperbaiki kerusakan jaringan saraf otak. Farmakodinamik citicholine yakni, memiliki jendela terapeutik yang luas, bekerja di berbagai tahap biokimia pada kaskade iskemik stroke akut. Efeknya mencakup stabilisasi membran sel, penghambatan apoptosis, dan stimulasi proses regeneratif seperti angiogenesis dan neurogenesis. Citicholine juga menghambat pelepasan glutamat dan asam lemak bebas, mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, dan meningkatkan produksi neurotransmitter. Keseluruhan, citicholine membantu pemulihan saraf dan fungsi motorik melalui peningkatan sinaptogenesis dan neuroplastisitas (Purwandityo, Ayuningtyas *et al.*, 2023)

Farmakokinetik citicholine yakni, menunjukkan profil kadar puncak biphasic yang berarti memiliki dua puncak kadar. Hal ini terjadi karena citicholine mengalami hidrolisis di dinding usus, menghasilkan kolin dan sitidin. Setelah diabsorpsi, kedua komponen ini digunakan dalam berbagai jalur biosintesis, melintasi sawar darah-otak, dan kemudian disintesis kembali menjadi citicholine melalui bantuan enzim cytidin triphosphat phosphocolin transferase dengan menggunakan cytidin triphosphat atau monophosphat. Citicholine kemudian diekskresikan melalui sistem pernapasan dan urin waktu paruh eliminasi sekitar 3-6 jam (Praja, Dini *et al.*, 2013). Citicholine, baik dalam bentuk oral maupun parenteral, dapat digunakan sebagai terapi neuroprotektif pada pasien stroke iskemik akut, dengan dosis 500 mg dua kali sehari selama enam minggu. Citicholine bekerja dengan meningkatkan aktivitas mitokondria ATPase dan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase pada membran sel, menghambat enzim fosfolipase A<sub>2</sub>, serta mempercepat penyerapan kembali edema serebral. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa citicholine secara signifikan dapat mengurangi risiko kematian dan kecacatan pada pasien stroke iskemik (Dávalos *et al.*, 2012).



**Gambar 2. 11** Efek pleiotropik dari citicholine dalam menangani stroke (Patel *et al.*, 2023)

Gambar 2.8 memberitahukan Citicholine memiliki efek pleiotropik dalam menangani stroke. Efek ini meliputi penghambatan pelepasan asam lemak bebas dan glutamat, penurunan jalur apoptosis, dan pengurangan pembentukan radikal bebas. Citicholine juga mendukung sintesis asam nukleat, protein, dan asetilkolin (ACh), meningkatkan pertumbuhan sinaptik dan neuroplastisitas, serta kemungkinan mengecilkan ukuran stroke dengan memperbaiki kinerja perilaku, kemampuan belajar, dan tugas memori (Patel *et al.*, 2023)

Beberapa penelitian dalam studi (CAISR) menunjukkan bahwa tidak ada agen neuroprotektor lain yang memiliki manfaat signifikan yang terkonfirmasi secara klinis atau efek positif dalam analisis subkelompok. Namun, citicholine adalah satu-satunya agen neuroprotektor yang konsisten menunjukkan manfaat

neuroprotektif dalam berbagai uji klinis. Penelitian oleh (Mazaheri dkk. 2018) mengungkapkan bahwa pemberian citicholine pada pasien stroke akut tidak memberikan efek yang signifikan dalam jangka pendek. Meski begitu, penggunaan citicholine dalam jangka panjang memiliki dampak positif yang signifikan terhadap pemulihan klinis pasien dengan stroke iskemik. Dosis citicholine yang diberikan secara berkepanjangan, yaitu 1000 mg per hari selama delapan minggu, terbukti dapat ditoleransi dengan sangat baik dan meningkatkan proses neurogenesis serta perbaikan saraf endogen. Pasien yang menerima terapi ini menunjukkan peningkatan respons intracortical yang terkait dengan transmisi kolinergik pasca stroke. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa pasien yang menjalani terapi citicholine memiliki perbaikan nilai fungsional dan pengurangan disabilitas neurologis yang lebih baik, diukur dengan mRS pada bulan ke-6 dan ke-12.

Dosis harian citicholine adalah 500-2000 mg/hari total durasi pengobatan adalah 3 minggu, dimulai dengan terapi IV selama 3 hari kemudian dilanjutkan terapi oral selama 3 minggu. Citicholine telah terbukti efektif dalam mencegah demensia, memperbaiki fungsi kognitif, dan meningkatkan prognosis setelah stroke, menjadikannya senyawa penting dalam pengobatan berbagai gangguan neurologis. Secara keseluruhan, terapi jangka panjang dengan citicholine aman dan efektif dalam memperbaiki fungsi kognitif dan meningkatkan pemulihan pasien setelah stroke sehingga efek samping sangat jarang terjadi dan dapat ditoleransi seperti sakit kepala, diare, dan mual atau muntah. (Purwandityo, Ayuningtyas *et al.*, 2023).

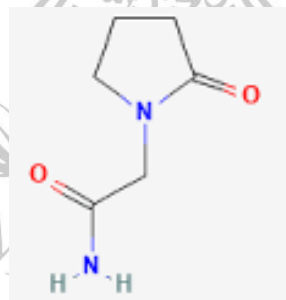
**Tabel II.1** Sediaan citicholine yang ada di Indonesia

Nama Dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis
Beclov	Injeksi	125mg	Paten
Brainact	Injeksi	2ml 250mg, 4ml 500mg, 8ml 1000mg	Paten
Brainolin	Kapsul dan injeksi	500mg dan 250mg/2 ml	Paten
Brinostar	Kapsul	500mg	Paten
Cetivar	Injeksi	125mg/ml	Paten
Citicholine	tablet	500mg	Paten

Tabel 1 (Lanjutan)

Nama Dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis
Cition	Tablet, kapsul dan injeksi cair	500mg, 1g, dan 250mg/ 2ml	Paten
Citicholine	Injeksi	125mg/mL	Generik
Cerecol	Sirup	500mg/5ml	Paten
Gralin 25 68	injeksi	500mg/4ml	Paten
Incelin	Tablet dan injeksi	500mg	Paten
Neuciti	Tablet dan injeksi	500mg dan 250mg/2ml	Paten
Neurolin	Tablet dan injeksi	500mg dan 250mg/2ml	Paten
Plegicol	Injeksi	125mg/ml	Paten
Simciti	Kapsul salut dan injeksi	500mg dan 125mg/ml	Paten

## b) Piracetam



Gambar 2. 12 Struktur Piracetam Sumber Pubchem

Piracetam atau 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamide merupakan terapi neuroprotektif lain yang diresepkan untuk kasus stroke iskemik, dengan manfaat dalam mengurangi kecemasan dan depresi pada pasien berkat efek psikosomatik yang positif. Sebagai nootropik, piracetam memiliki berbagai efek, termasuk pencegahan gangguan psikosomatik serta efek protektif dan normalisasi pada sistem saraf pusat (Sokolova *et al.*, 2021). Studi retrospektif di Taiwan menunjukkan bahwa piracetam dapat memperbaiki skor NIHSS pada pasien stroke

iskemik, terutama pada pasien berusia  $\geq 60$  tahun yang memiliki berat badan normal atau obesitas, hipertensi, dislipidemia, serta tanpa diabetes mellitus atau fibrilasi atrium sebagai komorbiditas (Chen *et al.*, 2019).

Mekanisme kerja piracetam melibatkan perubahan dalam proses metabolisme neuron, termasuk bioenergi dan peningkatan biosintesis protein. Piracetam mempengaruhi penggunaan oksigen ( $O_2$ ) dan metabolisme glukosa, baik dalam kondisi aerobik maupun anaerobik. Pada kondisi aerobik, piracetam meningkatkan penyerapan oksigen hingga sepertiga lebih banyak. Sementara dalam kondisi anaerobik, piracetam merangsang peningkatan glikolisis melalui aktivasi siklus pentosa-fosfat, menghasilkan NADPH sebagai sumber energi utama untuk metabolisme otak. Dalam kondisi hipoksia (kurangnya oksigen), sintesis ATP juga meningkat, dengan siklus ATP-cAMP dalam sel saraf menjadi lebih aktif. Meski begitu, proses anaerobik tidak dominan, karena kadar laktat tidak mengalami peningkatan (Sokolova *et al.*, 2021)

Piracetam bekerja dengan meningkatkan fluiditas membran sel saraf, yang memperbaiki fungsi sinaptik dan komunikasi antara neuron. Mekanisme kerja utamanya melibatkan peningkatan aktivitas neurotransmitter, seperti sistem kolinergik dan glutamatergik, serta memperbaiki fluiditas membran mitokondria, yang penting untuk metabolisme energi. Piracetam tidak hanya mendukung fungsi kognitif tanpa menyebabkan efek penenang atau stimulasi tetapi juga memberikan efek neuroprotektor dengan mengurangi produksi spesies oksigen reaktif (ROS), melindungi mitokondria, dan mencegah jalur kematian sel, baik yang bergantung maupun independen dari kaspase. Selain itu, piracetam mampu menurunkan respons inflamasi dengan mengurangi aktivasi astrocyte dan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (Sokolova *et al.*, 2021)

Secara farmakokinetik, piracetam cepat diserap setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas mendekati 100%, dan konsentrasi puncaknya dalam plasma tercapai antara 30 menit hingga 2 jam. Distribusinya luas ke berbagai jaringan tubuh, termasuk otak, dengan konsentrasi tertinggi di korteks serebral, striatum, dan hippocampus. Piracetam tidak dimetabolisme secara signifikan oleh hati, sehingga diekskresikan hampir sepenuhnya dalam bentuk tidak berubah melalui urin. Waktu paruh eliminasi berkisar 4-5 jam, tetapi dapat lebih panjang pada pasien lanjut usia atau mereka dengan gangguan fungsi ginjal. Dalam hal farmakodinamik, piracetam

meningkatkan komunikasi antar neuron dan mendukung aktivitas neuroplastik, memperbaiki fungsi kognitif, serta melindungi neuron dari kerusakan akibat stres oksidatif. Dosis harian piracetam adalah 1200-4800mg/hari dengan durasi pengobatan bervariasi tergantung pada respon klinis pasien dan rekomendasi dokter yang merawat. Efek samping Piracetam umumnya dapat ditoleransi dengan baik seperti gangguan pencernaan, mual atau muntah, dan gangguan tidur. Piracetam juga memiliki efek pada mikrosirkulasi otak, termasuk modifikasi aktivitas trombosit dan pengurangan kekakuan membran sel darah merah, yang mendukung aliran darah yang lebih baik, terutama dalam kondisi seperti stroke iskemik (Sokolova *et al.*, 2021).

**Tabel II.2** Sediaan piracetam yang ada di Indonesia

Nama Dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Jenis
Benocetam	Kapsul, kaplet, cairan	400mg/kaps, 800mg/kaps, 1200mg/kaplet, 1g atau 3g/ampul	Paten
Cytropil	Kapsul salut	800mg	Paten
Dexpira	Kapsul salut	800mg	Paten
Latropil	Kapsul salut	400mg	Paten
Noocetam	Kapsul salut	1,2g	Paten
Nootrisol	kapsul	400mg	Paten
Piracetam	Tablet dan cairan	400mg; 800mg; 120mg/tab dan 1g atau 3g/ampul	Generik
Pratropil	Kapsul, sirup, cairan	400mg/kaps, 500mg/5ml sirup dan 1g/5ml inj	Paten
Procetam	Tablet salut dan cairan	800mg ; 1200mg dan 200mg/ml inj	paten
Revolan	Kaplet, kapsul dan cairan	800mg; 1200mg/kapl, 400mg/kaps dan 200mg/ml inj	Paten
Rextam	Kapsul dan sirup	400mg; 800mg/kaps dan 500mg/5ml sirup	Paten
Sevotam	Kapsul salut	800mg	Paten