

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Hasil Penelitian Terdahulu

Hasil Penelitian Terdahulu	Persamaan	Perbedaan
<p>Judul : Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Neuroprotektif pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi (Permatasari <i>et al.</i>, 2021).                      Hasil : Penggunaan obat neuroprotektif pada pasien stroke iskemik terdapat ketidakrasionalan pada 8 pasien tersebar pada indikator tepat pasien, tepat dosis dan tepat frekuensi pemberian obat</p>	<p>Obat yang digunakan</p>	<p>Metode penelitian  Waktu pengambilan data  Tempat penelitian</p>
<p>Judul : Kajian Efektivitas Pengobatan pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSUD Nunukan (Tahir, Rija'i and Indriyanti, 2021).                      Hasil : Penggunaan obat yang sering digunakan yaitu antiplatelet yaitu aspirin 80 mg (28,57%) terapi kombinasi pirasetam dan sitikolin (59%) dan terapi tambahan untuk penyakit penyerta.</p>	<p>Metode penelitian</p>	<p>Tempat penelitian</p>

## 2.2 Landasan Teori Stroke Iskemik

### 2.2.1 Pengertian

Stroke atau *cerebrovaskuler* (CVA) adalah gangguan pendarahan ke otak yang dapat menyebabkan disfungsi otak dan dapat menyebabkan kematian apabila kerusakan terus bertambah besar. Kematian sel saraf mampu membuat terhentinya fungsi otak dan kurangnya suplai darah menuju otak (Smeltzer and Bare, 2015).

Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan karena adanya penyumbatan pada pembuluh darah ke otak sehingga terganggunya pasokan oksigen dan nutrisi. Penyebab penyumbatan disebabkan oleh menebalnya lemak yang melapisi pembuluh darah yang kerap disebut aterosklerosis (Powers *et al.*, 2019).

### 2.2.2 Epidemiologi

Prevalensi stroke menurut Riskesdas tahun 2013 di Indonesia sebesar 7,0% dimana provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu Sulawesi Tenggara sebesar 18,8% dan prevalensi terendah di Papua sebesar 2,3% (Riskesdas, 2013). Menurut Riskesdas tahun 2018 prevalensi stroke di Indonesia adalah 10,9%. Provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu Kalimantan Timur sebesar 14,7% sedangkan prevalensi terendah sebesar 4,1% di Papua (Riskesdas, 2018). Provinsi Kalimantan Timur mengalami peningkatan sebesar 7% dari tahun 2013 sebesar 7,7%. Sedangkan Provinsi Papua tetap menjadi Provinsi dengan prevalensi terendah dengan kenaikan 1,8%.

Apabila dilihat berdasarkan kelompok umur, prevalensi stroke bertambah seiring dengan bertambahnya usia. Berdasarkan Riskesdas tahun 2013 kelompok umur 55-64, 65-74 dan 75+ tahun masing-masing sebesar 24,0%, 33,2% dan 43,1%. Sementara apabila dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2017 dengan kelompok umur yang sama masing-masing sebesar 32,4%, 45,3%, dan 50,2%.

### 2.2.3 Etiologi

Penyebab terjadi stroke iskemik dikarenakan adanya penyumbatan darah di otak sehingga otak kekurangan suplai darah (Powers *et al.*, 2019). Sumbatan pada otak disebabkan karena terbentuknya trombus akibat lemak yang tertimbun di pembuluh darah arteri karotis, pembuluh kecil atau pembuluh darah sedang arteri serebri. Lemak atau plak terbentuk di pembuluh darah kemudian terbawa di pembuluh darah otak. Timbunan plak membuat dinding pembuluh darah menebal dan kaku yang menyebabkan terganggunya aliran darah. Faktor yang menyebabkan penyumbatan ini bisa dikarenakan adanya luka kecil akibat kondisi tekanan darah yang tinggi, konsumsi makanan tinggi kolesterol dan merokok (Farida and Amalia, 2009).

Stroke iskemik dapat terjadi karena trombosis atau embolisasi pada pembuluh darah otak sehingga terjadi penyumbatan aliran darah menuju otak. Penyumbatan aliran darah di otak menyebabkan sel-sel otak kekurangan substrat hal ini yang dinamakan iskemik. Apabila iskemik terjadi akan terjadi defisit glukosa dalam otak dan mampu melakukan metabolisme anaerob (Shah, 2009).

### 2.2.4 Patofisiologi

Stroke dapat diartikan serangan neurologis secara mendadak akibat terhambatnya perfusi aliran darah menuju otak. Pembuluh darah menuju otak dikelola berdasarkan letak yaitu di anterior terdapat dua karotis interna dan di posterior pada lingkaran willis terdapat dua arteri vertebralis. Stroke dibagi menjadi 2 yaitu stroke iskemik yang disebabkan karena jumlah darah dan oksigen ke otak tidak memadai dan stroke hemoragik disebabkan karena pendarahan atau adanya pembuluh darah yang pecah.

Sekitar 85% pasien stroke yang mengalami stroke iskemik. Kondisi stroke iskemik dibagi menjadi 2 yaitu kondisi trombotik dan emboli. Kondisi trombotik terjadi karena aterosklerosis yang membuat pembuluh darah menjadi sempit. Timbunan plak terus menurus akan menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan membentuk gumpalan. Sedangkan

kondisi emboli terjadi ketika penurunan aliran darah menuju otak yang diakibatkan stress berat dan nekrosis yang disertai membran plasma yang rusak, membengkaknya organel dan adanya kebocoran isi sel ke dalam ruang ekstraseluler (Broughton, Reutens and Sobey, 2009).

Stroke hemoragik dengan prevalensi 10-15% dari semua stroke dan insiden kematian cukup tinggi. Tekanan di jaringan otak dan cedera menyebabkan pembuluh darah pecah. Stroke hemoragik diklasifikasikan dua kondisi yaitu intraserebral dan subarachnoid. Pembuluh darah pecah lalu menyebabkan akumulasi abnormal darah dalam otak hal ini merupakan kondisi intraserebral. Sedangkan subarachnoid terjadi penumpukan di subarachnoid otak akibat cedera kepala atau aneurisma serebral (Aronowski and Zhao, 2011).

### **2.2.5 Gejala dan Tanda**

Stroke terjadi secara spontan dan secara cepat. Penting kita mengetahui tanda dan gejala stroke agar pasien mendapatkan pertolongan pertama. Berikut merupakan gejala dan tanda stroke (Indrawati, Sari and Catur Setia Dewi, 2016):

- a. Mati rasa pada semua sisi atau satu sisi tubuh
- b. Penglihatan berputar disertai mual dan muntah
- c. Kesulitan berbicara, mulut tertarik ke salah satu sisi
- d. Gangguan orientasi waktu, ruang dan personal
- e. Kehilangan keseimbangan sehingga mudah jatuh

Berdasarkan gejala dan tanda yang ada dapat memperkirakan letak terjadinya kerusakan yang terjadi seperti:

- a. Kelemahan otot berlawanan dengan sumber gangguan pada otak
- b. Kehilangan keseimbangan terjadi gangguan pada cerebellum.

Umumnya stroke iskemik terjadi saat pasien sedang tidur atau istirahat.

### **2.2.6 Klasifikasi**

Stroke iskemik adalah terganggunya sistem saraf pusat karena kurangnya pasokan oksigen dan nutrisi pada otak. Menurut AHA/ASA

tahun 2013, stroke iskemik merupakan disfungsi sistem saraf karena terjadinya infark cerebral, retinal dan spinal. Penyebab stroke iskemik karena adanya aterosklerosis pada arteri cerebri.

Berikut adalah klasifikasi stroke iskemik berdasarkan perjalanan klinis:

1. *Transient Ischemic Attack (TIA)*

Serangan sementara dalam waktu < 24 jam yang mengakibatkan gangguan aliran darah menuju otak karena emboli dan trombosis

2. *Reversible Ischemic Neurological Deficit (RIND)*

Gangguan neurologis yang datang dan hilang dalam kurun waktu > 24 jam hingga 21 hari

3. *Stroke in Evolution*

Disebut sebagai stroke progresif karena seiring berjalannya waktu semakin berat gejala neurologis

4. *Completed Stroke*

Gangguan neurologis yang mutlak dan tidak berkembang lagi.

Klasifikasi stroke iskemik berdasarkan sumbatan dibedakan menjadi 2 :

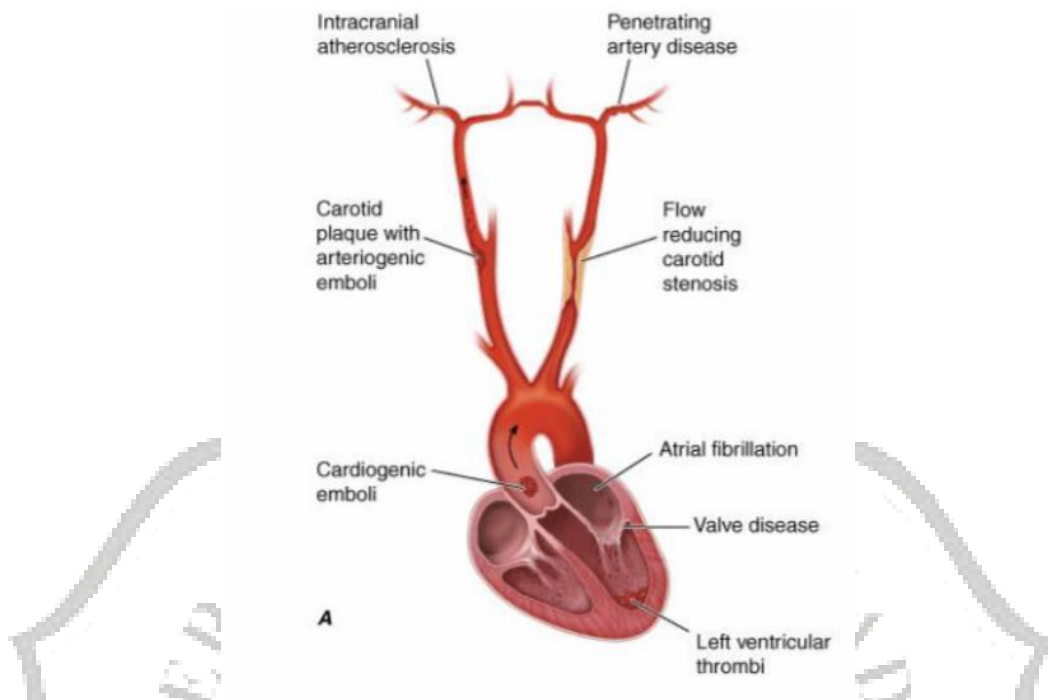
1. Trombosis

Jenis stroke trombosis terjadi karena penggumpalan darah pada pembuluh darah arteri yang menuju ke otak. Penyebab penggumpalan disebabkan plak arterosklerosis yang menghalangi aliran pembuluh darah arteri. Gumpalan darah atau trombus akan membentuk fibrin yang menyumbat pembuluh darah, ketika sirkulasi dalam otak terganggu akan menyebabkan kematian sel. Selain itu enzim fosfolipase akan memproduksi *Nitric Oxide* yang dipacu oleh mikroglia yang dapat merusak bahkan kematian sel.

2. Emboli

Terjadinya emboli di jantung dan pembuluh arteri besar. Dalam kasus embolisme kardiogenik terjadi ketika terhentinya aliran darah pada ventrikel dan atrium terlepasnya lokal klot dan berpindah menuju sirkulasi serebral. Hal ini membentuk trombus dan emboli

yang bisa mengganggu sirkulasi serebral dan menyebabkan iskemi.



Gambar 2. 1 Klasifikasi Stroke Iskemik (Kasper, Fauci and Longo, 2008)

### 2.2.7 Faktor Risiko

Menurut *American Heart Association* terdapat dua faktor risiko yaitu faktor yang dapat dimodifikasi yang terdiri dari merokok, hipertensi dan diabetes melitus sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi terdiri dari generik, umur, ras, dan jenis kelamin (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011).

#### 1. Faktor risiko dapat dimodifikasi

##### a. Merokok

Di Amerika Serikat kematian stroke yang disebabkan karena merokok mengalami peningkatan setelah terdapat penyesuaian dari 21.400 menjadi 17.800. Dalam hal tersebut risiko kematian akibat merokok terhadap stroke sekitar 12% hingga 14% (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011).

##### b. Hipertensi

Seseorang yang mengalami hipertensi dimana tekanan darah naik yang dapat menyebabkan pembuluh serebral kontraksi.

Tekanan darah yang terus menerus tinggi membuat lapisan otot pembuluh serebral mengalami hialinisasi yang berakibat diameter lumen tetap. Diameter lumen pembuluh darah yang tetap tidak dapat leluasa berkonstriksi dan berdilatasi dalam mengatasi fluktuasi. Apabila tekanan darah sistemik rendah maka akan menyebabkan kurangnya tekanan perfusi di otak sehingga dapat menyebabkan iskemik serebral. Dengan kondisi sebaliknya, jika tekanan darah tinggi maka diikuti kenaikan pada tekanan perfusi yang mengakibatkan edema dan memungkinkan terjadi pendarahan atau biasa dikenal dengan stroke hemoragik (PERDOSSI, 2011).

c. Diabetes Melitus

Diabetes melitus rentan pada kenaikan proaterogenik seperti kadar lipid tinggi dan hipertensi selain itu rentan pada aterosklerosis. Berdasarkan studi menyebutkan bahwa diabetes menjadi risiko stroke iskemik dari 1,8 kali menjadi 6 kali lipat. Menurut *Center for Disease Control and Prevention* memperkirakan prevalensi stroke dengan diabetes pada usia lebih dari 35 tahun sekitar 9% (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011).

2. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

a. Genetik

Sebuah studi kohord menyatakan penyakit stroke dari orang tua atau keluarga dapat meningkatkan risiko 30% stroke pada keturunannya. Faktor risiko ini dapat diminimalisir dengan perubahan budaya dan gaya hidup, heritabilitas faktor risiko stroke dan interaksi lingkungan dengan faktor genetik (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011). Menurut studi kohord bahwa stroke akan terjadi kembali pada keluarga dulunya terkena stroke. Dalam kandungan, janin kembar monozigot lebih berisiko terkena stroke 1,65 kali. Wanita lebih berpotensi terkena stroke dari riwayat keluarganya.

b. Umur

Seiring bertambah usia dapat meningkatkan risiko terkena stroke. Pada kelompok usia muda risiko terkena stroke rendah tapi memungkinkan terjadi apabila memiliki masalah kesehatan yang cukup serius. Rata-rata umur terkena stroke baik iskemik maupun hemoragik yaitu setelah 55 tahun (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011).

c. Ras

Menurut *Artherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), ras kulit hitam lebih risiko terkena stroke 38% dibandingkan ras kulit putih. Risiko tersebut setara dengan tingkat kematian ras kulit hitam karena prevalensi diabetes, hipertensi dan obesitas lebih tinggi. Berbeda halnya menurut *Study Strong Heart* (SHS) membandingkan antara Afrika-Amerika, Indian-Amerika dan ras kulit putih hasilnya Indian-Amerika lebih tinggi risiko terkena stroke. Penyebab tingginya stroke pada ras kulit hitam karena cIMT (*Increased Carotid Intima-Media Thickness*) yang tinggi (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011).

d. Jenis Kelamin

Pada usia tertentu pria lebih rentan terkena stroke. Namun pada wanita risiko stroke lebih tinggi saat umur 35-44 dan 85 tahun keatas. Risiko tersebut menjadi tinggi karena faktor kehamilan dan penggunaan pill kb pada wanita dan faktor adanya penyakit kardiovaskular pada pria (Larry B. Goldstein *et al.*, 2011). Pada usia menopause risiko meningkat karena adanya penurunan estrogen endogen 60% (Lisabeth and Bushnell, 2012).

### 2.2.8 Diagnosis Penyakit

Untuk mengetahui adanya stroke perlu adanya pemeriksaan neuroimaging dengan CT Scan dan MRI. Pemeriksaan dengan CT Scan ketika pasien masuk rumah sakit dalam waktu 24 jam. Hasil CT Scan keluar dalam waktu 1-3 jam setelah pemeriksaan apabila lesi luas seperti pada daerah kortikal atau ganglia basalis (Lindsay *et al.*, 2010).

Menggunakan MRI untuk mendeteksi stroke akan lebih cepat dan akurat karena memiliki resolusi lebih tinggi, gambaran abnormal dapat dilihat dalam waktu lebih singkat dan dapat menilai lesi). Apabila gambar abnormal terdapat keraguan maka pasien tetap diberikan terapi akut. Terdapat 4 cara dalam terapi pasien stroke iskemik akut yaitu pencegahan sekunder dengan menentukan etiologi, pemulihan dan rehabilitasi, mencegah kerusakan neurologis, dan melakukan terapi akut dan optimalisasi status neurologis (Uchino, Pary and Grotta, 2011).

### 2.2.9 Penatalaksanaan

Dalam penatalaksanaan stroke iskemik menggunakan neuroprotektan. Penggunaan obat neuroprotektan berfungsi untuk memperbaiki fungsi kognitif pada otak. Pada penderita stroke iskemik gangguan fungsi kognitif menurun sekitar 20-30% bahkan hingga 2 tahun pasca stroke. Obat neuroprotektan yang sering digunakan yaitu piracetam dan sitikolin. Kombinasi kedua obat tersebut telah dipelajari di *Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination* yang mengatakan kombinasi tersebut sudah terbukti secara kompatibel fisik, efek farmakologi dan biokimia yang dapat memperbaiki gejala stroke iskemik.

#### 1. Sitikolin

Menurut *Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke* menjelaskan sitikolin termasuk pengobatan stroke iskemik yang dapat memberikan efek terapi dan terbukti keamanan serta diakui negara. Dosis sitikolin oral yaitu 500 mg, 1000 mg dan 2000 mg yang diberikan selama sehari dari awal gejala sudah terbukti mencapai efek terapi sekitar 1.372 pasien di Amerika Serikat melalui 4 clinical trial. Sitikolin berefek pada peningkatan fungsi *recovery* dan fungsi neurologis. Berdasarkan NIHHS dan indeks bathel menyatakan bahwa pemberian sitikolin pada pasien stroke meningkatkan fungsi neurologis lebih dibandingkan pasien plasebo masing-masing 33% dan 21%. Sitikolin pada stroke kronis pada masa pemulihan berfungsi sebagai

meningkatkan perlindungan syaraf karena adanya peningkatan uptake glutamat. Potensi neurotropik sitikolin memperbaiki fungsi kognitif (Alvarez-Sabin and Roman, 2011).

## 2. Piracetam

Piracetam memiliki efek terapi pada stroke iskemik, penyakit demensia dan gangguan kognitif dengan minim efek samping. Peran piracetam dapat mengobati depresi klinis, sebagai antikonvulsan, melindungi saraf dan metabolisme otak, dan memodulasi neuroplastisitas (Grossman, 2011).

Fungsi pada kognitif, saraf, dan vascular dalam dipengaruhi oleh piracetam tanpa fungsi stimulan dan sedatif. Reseptor dalam modulator alosterik positif pada piracetam yaitu reseptor AMPA (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) yang dapat memodulasi ion Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup> non spesifik pada eksitasi neuron. Penggunaan piracetam ini membuat aliran darah menjadi meningkat dan memperbaiki pasokan oksigen dengan peningkatan metabolisme ATP. Adanya reseptor muskarinik membuat peningkatan pada fungsi neurotransmitter asetilkolin dan aktivitas adenylate kinase yang berfungsi pada memperbaiki daya ingat (Doijad *et al.*, 2012).

Menurut study *Role of piracetam in cerebral palsy disease* mengatakan bahwa piracetam bekerja efektif pada pasien dengan gangguan neurologi seperti hipoksia. Dalam hal ini manfaat yang diberikan piracetam dalam meningkatkan fungsi motorik dan mental pada pasien dengan pelumpuhan otak. Dosis efektif piracetam 120/mg BB memberikan efek terapi maksimal apabila dibandingkan dengan dosis 40mg/kg BB, 80mg/kg BB dan plasebo (Doijad *et al.*, 2012).

### 2.2.10 Evaluasi Penggunaan Obat

Penggunaan obat yang rasional yaitu ketika penggunaannya sudah tepat dengan kriteria diantaranya tepat diagnosis, tepat indikasi, tepat lama pemberian, tepat obat, tepat cara pemakaian, tepat waktu pemberian, waspada efek samping dan tepat kondisi pasien

Menurut WHO kriteria obat yang rasional apabila memenuhi sebagai berikut :

1. Tepat Pasien

Penggunaan obat tepat pasien didasarkan pada kondisi pasien dan diagnosis serta tidak adanya kontraindikasi.

2. Tepat Indikasi

Pemberian obat disesuaikan dengan gejala dan keluhan pasien yang telah melalui pemeriksaan dokter.

3. Tepat Obat

Pemilihan obat dapat ditetapkan apabila sudah ditegakkannya diagnosis dokter dan juga mempertimbangkan kelas terapi, jenis obat serta harus memberikan efek terapi sesuai dengan penyakit yang dialami.

4. Tepat Dosis

Penetapan dosis yang sesuai berpengaruh pada lama terapi penyakit pasien. Kelebihan pemberian dosis akan menimbulkan efek samping bahkan toksisitas terlebih jika obat tersebut masuk dalam obat indeks terapi sempit. Sebaliknya apabila dosis yang diberikan kurang maka tidak tercapainya efek terapi yang diharapkan. Selain itu, obat yang dikatakan tepat dosis juga mencakup rute pemberian obat dan frekuensi obat selama 24 jam.

5. Tepat Rute Pemberian

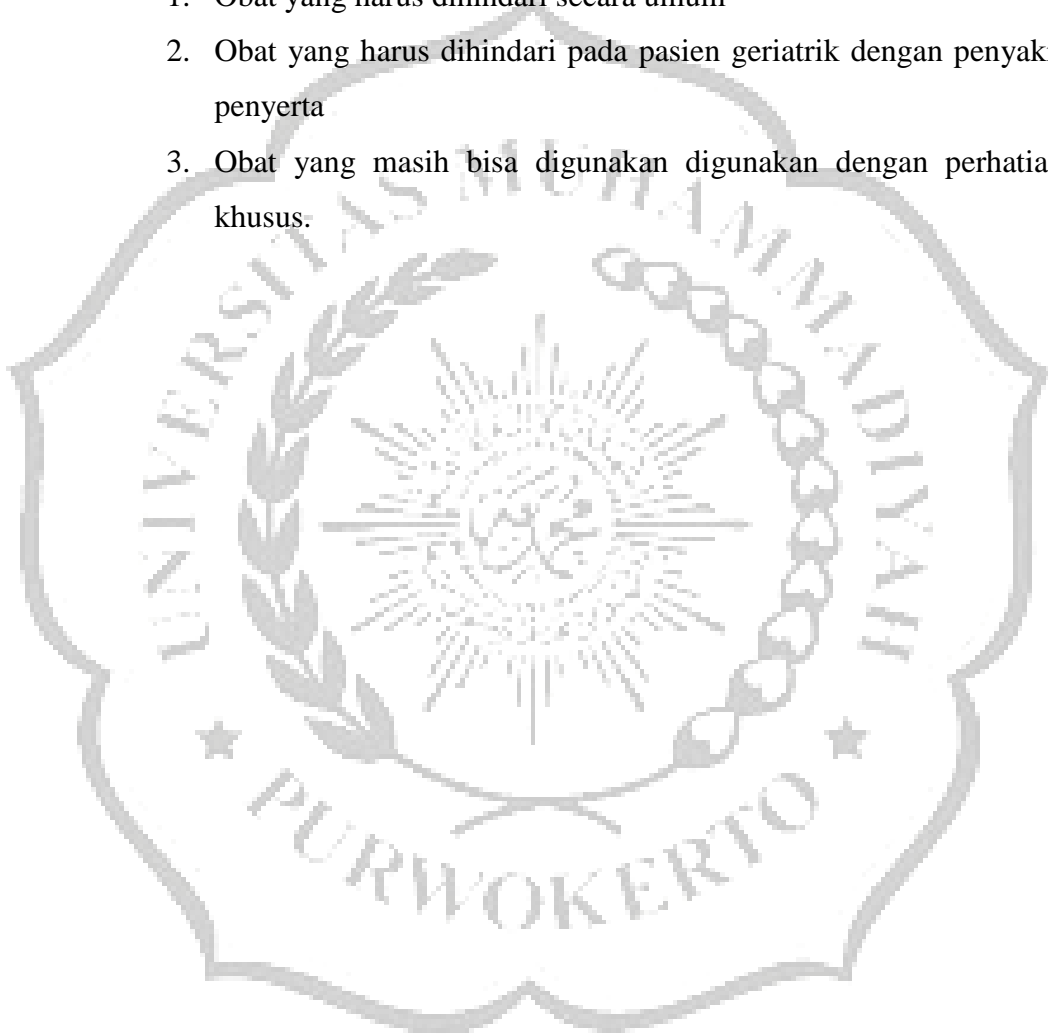
Pasien dikatakan tepat rute pemberian jika penggunaannya tepat dan sesuai dengan sediaannya.

### 2.2.11 Beers Criteria

Bertambahnya usia pasien akan menyebabkan penurunan fungsi organ yang berdampak pada masalah kesehatan. Pada pasien lansia memiliki penyakit lebih dari satu sehingga terapi yang diberikan lebih banyak atau polifarmasi (Anggriani, Lisni and Faujiah, 2016).

*Beers Criteria* dapat dikategorikan menjadi 3 yaitu :

1. Obat yang harus dihindari secara umum
2. Obat yang harus dihindari pada pasien geriatrik dengan penyakit penyerta
3. Obat yang masih bisa digunakan digunakan dengan perhatian khusus.



### 2.3 Kerangka Konsep

