

Penatalaksanaan Farmakologi Stroke Iskemik Akut

Stroke merupakan suatu kondisi gangguan fungsi sistem saraf pusat baik fokal maupun global yang cepat dan bertahan lebih dari 24 jam dengan risiko yang fatal hingga kematian.¹ Menurut data dari *the atlas of heart disease and stroke* tahun 2004, stroke juga merupakan penyebab kematian terbanyak nomor 2 di dunia (usia > 60 tahun) dan nomor 5 (usia 15-59 tahun).^{2,3} Selain itu stroke juga salah satu penyebab terjadinya kecacatan permanen dan juga dampak sosial bagi keluarga dan orang di sekitarnya.³ Penyebab dari stroke adalah adanya sumbatan pada pembuluh darah di otak sehingga terjadi gangguan suplai darah ke otak yang dapat menyebabkan kematian/iskemik saraf otak, dimana apabila tidak dilakukan penatalaksanaan yang cepat dan tepat dapat berdampak pada kematian saraf otak secara permanen.⁴ Dengan melihat tingginya risiko akibat serangan stroke maka proses pencegahan memiliki peranan sangat penting, namun bagi yang sedang mengalami serangan stroke akut penatalaksanaan yang cepat dan tepat juga tidak kalah pentingnya mengingat stroke memiliki risiko kecacatan dan kematian yang cukup tinggi.

Penatalaksanaan stroke yang akan kita bahas pada artikel kali ini berfokus farmakologi pada stroke iskemik akut, dimana stroke iskemik merupakan salah satu stroke yang banyak terjadi dibandingkan dengan stroke perdarahan (88% vs 12%). Dengan melihat penyebab terjadinya stroke maka tujuan penatalaksanaan stroke adalah untuk mengembalikan aliran darah pada otak yang tersumbat dengan cepat, mengurangi angka kematian, mencegah terjadinya sumbatan ulang dan kejadian keterulangan stroke pada masa mendatang.^{4,5} Berikut akan dibahas pilihan terapi yang digunakan untuk penatalaksanaan stroke iskemik.

1. Fibrinolitik/trombolitik (rtPA/ recombinant tissue plasminogen activator) intravena

Golongan obat ini digunakan sebagai terapi reperfusi untuk mengembalikan perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase dan reteplase, namun yang tersedia di Indonesia hingga saat ini hanya alteplase.⁶ Obat ini bekerja memecah trombus dengan mengaktifasi plasminogen yang terikat pada fibrin.⁷ Efek samping yang sering terjadi adalah risiko perdarahan seperti pada intrakranial atau saluran cerna; serta angioedema.⁸ Kriteria pasien yang dapat menggunakan obat ini berdasarkan rentang waktu dari onset gejala stroke dapat dilihat pada tabel 1 (onset gejala <3 jam) dan 2 (onset gejala 3-4,5 jam). Waktu memegang

peranan penting dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut dengan fibrinolitik. Beberapa penelitian yang ada menunjukkan bahwa rentang waktu terbaik untuk dapat diberikan terapi fibrinolitik yang dapat memberikan manfaat perbaikan fungsional otak dan juga terhadap angka kematian adalah <3 jam dan rentang 3-4,5 jam setelah onset gejala.^{5,9} Pada pasien yang menggunakan terapi ini usahakan untuk menghindari penggunaan bersama obat antikoagulan dan antiplatelet dalam 24 jam pertama setelah terapi untuk menghindari risiko perdarahan.⁹ Aturan penggunaan alteplase dapat dilihat pada tabel 3.

2. Antikoagulan

Unfractionated heparin (UFH) dan *lower molecular weight heparin* (LMWH) termasuk dalam golongan obat ini. Obat golongan ini seringkali juga diresepkan untuk pasien stroke dengan harapan dapat mencegah terjadinya kembali stroke emboli, namun hingga saat ini literatur yang mendukung pemberian antikoagulan untuk pasien stroke iskemik masih terbatas dan belum kuat. Salah satu meta-analisis yang membandingkan LMWH dan aspirin menunjukkan LMWH dapat menurunkan risiko terjadinya tromboembolisme vena dan peningkatan risiko perdarahan, namun memiliki efek yang tidak signifikan terhadap

Tabel 1 Kriteria Indikasi dan Kontraindikasi Pasien Stroke Iskemik Akut yang Dapat Menggunakan rtPA dalam 3 jam Setelah Onset Gejala.⁹

Indikasi	Kontraindikasi	Kontraindikasi relatif*
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis stroke iskemik dengan gangguan neurologis yang terukur • Usia ≥ 18 tahun 	<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat stroke atau trauma kepala dalam 3 bulan terakhir • Adanya gejala perdarahan subaraknoid • Riwayat pengambilan sampel darah pada arteri yang tidak terkompresi dalam 7 hari terakhir • Riwayat perdarahan intrakranial • Neoplasma intrakranial, malformasi arteriovena, atau aneurisma • Riwayat operasi intrakranial atau intraspinal dalam jangka waktu dekat • Tekanan darah sistolik >185 mmHg atau diastolik >110 mmHg • Perdarahan internal aktif • Trombosit < 100.000/mm³ • Riwayat penggunaan heparin dalam 48 jam, dengan adanya peningkatan aPTT lebih dari angka normal • Menggunakan antikoagulan dengan INR >1,7 atau PT >15 detik • Menggunakan <i>direct thrombin inhibitor</i> atau <i>direct factor Xa inhibitor</i> dengan peningkatan parameter laboratorium seperti (aPTT, INR, trombosit, ECT, TT) • Gula darah < 50mg/dL • CT menunjukkan infark multilobar 	<ul style="list-style-type: none"> • Perbaikan gejala stroke yang cepat • Kehamilan • Kejang • Operasi besar atau trauma dalam 14 hari terakhir • Riwayat perdarahan pada saluran cerna atau saluran kencing dalam 21 hari terakhir • Riwayat infark miokard dalam 3 bulan terakhir

*memerlukan pertimbangan *risk to benefit* untuk pemberian fibrinolitik pada pasien dengan kondisi tersebut. aPTT (*activated partial thromboplastin time*); CT (*computed tomography*); ECT (*ecarin clotting time*), PT (*partial thromboplastin*); INR (*international normalized ratio*); rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*); TT (*thrombin time*)

Tabel 2 Kriteria Tambahan Indikasi Dan Kontraindikasi Pasien Stroke Iskemik Akut yang Dapat Menggunakan rtPA dalam Rentang 3 – 4,5 Jam Setelah Onset Gejala.⁹

Indikasi	Kontraindikasi relatif*
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis stroke iskemik dengan gangguan neurologis yang terukur 	<ul style="list-style-type: none"> • Usia > 80 tahun • Stroke berat (NHSS>25) • Menggunakan antikoagulan oral tanpa memperhatikan nilai INRnya • Riwayat stroke iskemik dan diabetes

*memerlukan pertimbangan *risk to benefit* untuk pemberian fibrinolitik pada pasien dengan kondisi tersebut. INR (*international normalized ratio*); NHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*); rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*)

Tabel 3 Aturan Penggunaan rtPA (alteplase)⁹

- Infus 0.9 mg/kg IV (maksimal dosis 90 mg) selama 60 menit, dengan 10% dosis diberikan bolus selama 1 menit.^{8,9}
- Untuk memudahkan proses monitoring pasien dirawat di ICU atau stroke unit
- Hentikan infus rtPA apabila pasien mengeluhkan nyeri kepala yang berat, hipertensi akut, mual, muntah atau terjadi perburukan pada pemeriksaan neurologis
- Monitor tekanan darah dan penilaian neurologis disarankan tiap 15 menit selama dan setelah terapi IV rtPA selama 2 jam, kemudian tiap 30 menit selama 6 jam, kemudian tiap jam selama 24 jam setelah terapi rtPA
- *Follow up* CT scan dan MRI scan 24 jam setelah terapi rtPA, tetapi sebelum memulai terapi antikoagulan atau antiplatelet

angka kematian, kejadian ulang stroke dan juga perbaikan fungsi saraf. Oleh karena itu antikoagulan tidak dapat menggantikan posisi dari aspirin untuk penggunaan rutin pada pasien stroke iskemik.⁹ Terapi antikoagulan dapat diberikan dalam 48 jam setelah onset gejala apabila digunakan untuk pencegahan kejadian tromboemboli pada pasien stroke yang memiliki keterbatasan mobilitas dan hindari penggunaannya dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik.⁵ Bukti yang ada terkait penggunaan antikoagulan sebagai pencegahan kejadian tromboembolik atau DVT (*deep vein thrombosis*) pada pasien stroke yang mengalami paralisis pada tubuh bagian bawah, dimana UFH dan LMWH memiliki efektifitas yang sama tapi juga perlu diperhatikan terkait risiko terjadinya perdarahan. Berdasarkan analisis efektifitas biaya LMWH lebih efektif dan risiko trombositopenia lebih kecil dibandingkan dengan UFH.⁹

3. Antiplatelet

Golongan obat ini sering digunakan pada pasien stroke untuk pencegahan stroke ulangan dengan mencegah terjadinya agregasi platelet. Aspirin merupakan salah satu antiplatelet yang direkomendasikan penggunaannya untuk pasien stroke. Penggunaan aspirin dengan *loading dose* 325mg dan dilanjutkan dengan dosis 75-100mg/hari dalam rentang 24-48 jam setelah gejala stroke. Penggunaannya tidak disarankan dalam 24 jam setelah terapi fibrinolitik.⁹ Sedangkan klopidogrel hingga saat ini masih belum memiliki bukti yang cukup kuat penggunaannya untuk stroke iskemik jika dibandingkan dengan aspirin. Pada salah satu kajian sistematis yang membandingkan terapi jangka panjang antiplatelet monoterapi (aspirin atau klopidogrel) dan kombinasi antiplatelet (aspirin dan klopidogrel) pada pasien stroke iskemik menunjukkan perbedaan yang tidak

signifikan dalam keterulangan stroke antara kombinasi dan aspirin tunggal [RR], 0.89 [95% CI, 0.78 to 1.01], klopidogrel tunggal (RR, 1.01 [CI, 0.93 to 1.08]), demikian juga dengan risiko perdarahan intrakranial yang tak berbeda bermakna namun lebih tinggi pada kombinasi aspirin dan klopidogrel (RR, 1.46 [CI, 1.17 to 1.82]), dengan demikian penggunaan antiplatelet tunggal efektif dengan risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan dengan kombinasi pada pasien dengan stroke iskemik.¹⁰ Oleh karena itu pada pedoman terapi stroke iskemik oleh *American Heart Association/American Stroke Association* tahun 2013 tidak direkomendasikan kombinasi antiplatelet karena masih belum kuatnya bukti dan masih merekomendasikan penggunaan antiplatelet tunggal dengan aspirin.

4. Antihipertensi

Peningkatan nilai tekanan darah pada pasien dengan stroke iskemik akut merupakan suatu hal yang wajar dan umumnya tekanan darah akan kembali turun setelah serangan stroke iskemik akut. Peningkatan tekanan darah ini tidak sepenuhnya merugikan karena peningkatan tersebut justru dapat menguntungkan pasien karena dapat memperbaiki perfusi darah ke jaringan yang mengalami iskemik, namun perlu diingat peningkatan tekanan darah tersebut juga dapat menimbulkan risiko perburukan edema dan risiko perdarahan pada stroke iskemik. Oleh karena itu seringkali pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut, penurunan tekanan darah tidak menjadi prioritas awal terapi dalam 24 jam pertama setelah onset gejala stroke, kecuali tekanan darah pasien >220/120 mmHg atau apabila ada kondisi penyakit penyerta tertentu yang menunjukkan keuntungan dengan menurunkan tekanan darah, hal ini dikarenakan peningkatan tekanan darah yang ekstrim juga dapat berisiko terjadinya

ensefalopati, komplikasi jantung dan juga insufisiensi ginjal.⁹ Salah satu penelitian menunjukkan bahwa setiap penurunan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk rumah sakit dengan tekanan darah sistolik ≤ 180 mmHg dan juga peningkatan tekanan darah 10 mmHg pada pasien stroke yang masuk dengan tekanan darah sistolik > 180 mmHg dalam 24 jam pertama setelah gejala stroke iskemik akut dapat berakibat pada perburukan fungsi neurologis (penurunan ≥ 1 poin pada *Canadian stroke scale* yang mengukur beberapa aspek seperti kesadaran dan fungsi motorik) dan *outcome* yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut.¹¹ Target penurunan tekanan darah pada pasien yang tidak menerima terapi rtPA adalah penurunan tekanan darah 15% selama 24 jam pertama setelah onset gejala stroke dengan disertai monitoring kondisi neurologis.⁹ Pilihan antihipertensi yang dapat digunakan pada pasien stroke iskemik akut dapat dilihat pada tabel 4, sedangkan setelah *post stroke* semua agen antihipertensi dapat digunakan dan untuk pilihannya disesuaikan dengan penyakit penyerta dan komplikasi masing-masing pasien.

5. Obat neuroprotektif

Golongan obat ini seringkali digunakan dengan alasan untuk menunda terjadinya infark pada bagian otak yang mengalami iskemik khususnya penumbra dan bukan untuk tujuan perbaikan reperfusi ke jaringan.⁹ Beberapa jenis obat yang sering digunakan seperti *citicoline*, *flunarizine*, statin, atau *pentoxifylline*. *Citicoline* merupakan salah satu obat yang menjadi kontroversi penggunaannya hingga saat ini untuk pasien dengan stroke iskemik, dimana penggunaan obat ini diharapkan dapat melindungi sel membran serta stabilisasi membran sehingga dapat mengurangi luas daerah infark. Namun menurut beberapa penelitian terbaru

Tabel 4 Pilihan Obat Antihipertensi Dan Tekanan Darah Pada Stroke Iskemik Akut⁹

Pilihan Obat	Tekanan Darah
<p>Pasien dapat menerima rtPA namun tekanan darah > 185/110 mmHg, maka pilihan terapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol 10-20 mg IV selama 1-2 menit, dapat diulang 1 kali, atau • Nikardipin 5 mg/jam IV, titrasi sampai 2,5 mg/jam tiap 5-15 menit, maksimum 15 mg/jam; setelah tercapai target maka dapat disesuaikan sesuai nilai tekanan darah. 	<ul style="list-style-type: none"> • Apabila tekanan darah tidak tercapai $\leq 185/110$ mmHg, maka jangan berikan rtPA
<p>Pasien sudah mendapat rtPA, namun tekanan darah sistolik >180-230 mmHg atau diastolik >105-120 mmHg, maka pilihan terapi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labetalol 10 mg IV, kemudian infus IV kontinu 2-8 mg/menit, atau • Nikardipin 5 mg/jam IV, titrasi sampai 2,5 mg/jam tiap 5-15 menit, maksimum 15 mg/jam. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tekanan darah selama dan setelah rtPA $\leq 180/105$ mmHg, monitor tiap 15 menit selama 2 jam dari dimulainya rtPA, lalu tiap 30 menit selama 6 jam dan kemudian tiap jam selama 16 jam

termasuk *ICTUS trial* menunjukkan bahwa penambahan *citicoline* tidak memberikan manfaat dibandingkan dengan plasebo.¹² Penggunaan *flunarizine* juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pasien stroke berdasarkan penelitian terdahulu dan belum ada data penelitian terbaru terkait efektifitasnya pada stroke iskemik.⁹ Demikian juga halnya dengan penggunaan golongan statin berdasarkan salah satu kajian sistematis menunjukkan belum adanya bukti yang cukup kuat terkait efektifitasnya pada stroke iskemik.¹³ Namun pada pasien yang sudah menggunakan statin sebelumnya, statin sebaiknya tetap dilanjutkan dan tidak ditunda penggunaannya. Salah satu penelitian pada pasien stroke iskemik yang sudah menggunakan statin sebelumnya dan statin dihentikan saat terjadi stroke iskemik akut selama 3 hari meningkatkan risiko kematian 4,7 kali lebih tinggi dalam 3 bulan ke depan.^{9,14} Oleh sebab itu pedoman terapi yang ada menyatakan bahwa statin dapat dilanjutkan penggunaannya pada pasien stroke iskemik akut yang sudah menggunakan statin sebelumnya.⁹ Penggunaan *pentoxifylline* yang tergolong *methylxanthine* berdasarkan salah satu kajian sistematis belum menunjukkan bukti yang kuat terkait efektifitas maupun keamanannya pada pasien stroke iskemik.¹⁵

Prinsip penatalaksanaan farmakologi stroke iskemik akut adalah untuk segera memperbaiki perfusi darah ke bagian otak

yang mengalami iskemik serta mengurangi risiko terjadinya serangan ulang stroke pada masa mendatang hingga dapat mengurangi terjadinya risiko kecacatan dan kematian akibat serangan stroke iskemik. Oleh sebab itu sangat penting untuk memilih terapi obat secara tepat dan cepat dengan mempertimbangkan efektifitas dan keamanan bagi penggunaannya.

Ditulis oleh :

Bobby Presley, S.Farm., M.Farm-Klin., Apt.

Kepustakaan

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: national clinical guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). London: Royal College of Physicians (UK); 2008.
2. World Stroke Organization. World stroke campaign [Internet]. 2012 [cited 2014 June 6]. Available from: <http://www.world-stroke.org/advocacy/world-stroke-campaign>
3. World Health Organization. The atlas of heart disease and stroke. 2014 [cited 2014 June 6]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
4. Welty TE. Cerebrovascular disorders. In: Aldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo, Jacobson PA, Kradjan WA, et al. Koda-kimble & young's applied therapeutics the clinical use of the drugs tenth edition. Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins, a Wolter Kluwer business. 2013
5. Lansberg MG¹, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical

- Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e601S-36S.
6. Ping NH, Lim C, Evaria, Jonelle M. Mims edisi bahasa Indonesia edisi 14. Jakarta: Kelompok Gramedia. 2013
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology international edition. McGrawHill Lange. 2012
8. Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, 2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013 Mar;44(3):870-947.
10. Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, Hu B. The efficacy and adverse reaction of bleeding of clopidogrel plus aspirin as compared to aspirin alone after stroke or TIA: a systematic review. PLoS One. 2013 Jun 20;8(6):e65754.
11. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. Stroke. 2004 Feb;35(2):520-6.
12. Dávalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al; International citicoline trial on acute stroke trial investigators (ICTUS). Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet.2012;380:349-57.
13. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;(8):CD007551.
14. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodríguez-Yáñez M, García-Gil M, Leira R, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. Neurology. 2007 Aug 28;69(9):904-10.
15. Bath PM¹, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD000162.