

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke

1. Definisi

Stroke adalah suatu kondisi penyakit yang disebabkan oleh terhentinya aliran darah yang mensuplai otak secara tiba-tiba, baik karena adanya sumbatan maupun pecahnya pembuluh darah di otak sehingga terjadi perdarahan ke dalam otak (WHO, 2012). Stroke merupakan penyakit yang disebabkan oleh keadaan iskemik atau hemoragik yang biasanya diawali oleh adanya lesi atau perlukaan pada pembuluh darah arteri. Disebut stroke iskemik karena terdapat sumbatan pada pembuluh darah, dan disebut stroke hemoragik disebabkan karena adanya perdarahan intrakranial (Dinata *et al.*, 2015).

Stroke merupakan salah satu penyakit yang mudah terkena bagi pasien lansia karena pada lansia terjadi perubahan fisik yang salah satunya dapat menyebabkan hipertensi dan dapat menyebabkan pecahnya pembuluh darah di otak. Pada lansia terjadinya pembuluh darah otak yang pecah diakibatkan karena adanya penyumbatan dinding pembuluh darah yang sudah rapuh (*aneurisma*). Kerapuhan pembuluh darah disebabkan karena faktor usia (degeneratif), dimana dinding pembuluh darah mengeras karena tertimbunnya plak dan akan semakin parah jika disertai dengan gejala tekanan darah tinggi (Raharjo & Tuti, 2015).

2. Faktor Risiko

Faktor resiko stroke diklasifikasikan menjadi 3 bagian berdasarkan potensi yang dapat dimodifikasi dan kekuatan pembuktiannya, yaitu:

- a. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain: usia, jenis kelamin, ras, riwayat keluarga, berat badan saat lahir yang rendah.
- b. Faktor resiko utama yang dapat dimodifikasi, antara lain: hipertensi (penyebab utama stroke iskemik di dunia), atrial fibrilasi, penyakit kardiovaskuler yang lain, diabetes, dislipedemi, paparan asap rokok, alkohol, faktor gaya hidup (obesitas, kurang bergerak, dan kurang baiknya distribusi lemak tubuh).
- c. Faktor resiko yang berpotensi dapat dimodifikasi, antara lain: metabolic syndrom, penyalahgunaan obat dan alkohol, penggunaan kontrasepsi oral, migrain, dan faktor inflamasi (fibrinogen dapat meningkatkan resiko (Ikawati, 2014).

3. Etiologi

Penyebab stroke ada 2 macam, yaitu karena adanya sumbatan di pembuluh darah (trombus) dan adanya pembuluh darah yang pecah (hemoragik) (Mahmudah, 2016). Stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan pada aliran darah yang menuju ke otak karena adanya penyempitan atau sumbatan oleh arteri yang menuju ke otak atau arteri yang di dalam otak. Stroke iskemik disebabkan karena adanya penyumbatan trombus (trombosis), emboli, hipoperfusi sitemik, obliterasi arteri luminal, dan kongesti vena (Noviyanti, 2013).

Stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang mensuplai otak, sehingga terjadi perdarahan yang langsung menuju ke parenkim otak. Perdarahan disebabkan karena adanya kebocoran dari arteri intrasebral akibat hipertensi kronis. Efek dari hematoma dapat mengakibatkan kerusakan yang terjadi di daerah sekitar otak yang mengalami perdarahan (Noviyanti, 2013).

4. Patofisiologi

a. Stroke iskemik

Stroke iskemik terjadi karena adanya oklusi atau penyempitan aliran darah ke otak dimana otak membutuhkan oksigen dan glukosa sebagai sumber energi. Aliran darah otak atau *Cerebral Blood Flow* (CBF) dijaga pada kecepatan kontan antara 50-150 mmHg.

Aliran darah ke otak dapat dipengaruhi oleh keadaan pembuluh darah. Apabila pembuluh darah menyempit akibat stenosis atau atheroma atau tersumbat oleh trombus atau embolus maka aliran darah ke otak terganggu. Jika viskositas darah meningkat, polisitemia akan menyebabkan aliran darah ke otak lebih lambat. Oksigenasi otak akan menurun yang diakibatkan oleh anemia berat.

Jika CBF tersumbat secara parsial, maka di daerah sekitarnya akan mengalami kekurangan oksigen, daerah tersebut dinamakan daerah iskemik. Karena tidak adanya oksigen dan nutrisi dapat menyebabkan terjadinya infark otak, kematian neuron, glia, dan vaskular (Ikra, 2015).

b. Stroke hemoragik

Perdarahan intrakranial terdiri dari perdarahan di parenkim otak dan perdarahan subaraknoid. Kejadian yang disebabkan oleh perdarahan intrakranial kurang lebih adalah stroke hemoragik, dimana masing-masing adalah perdarahan subaraknoid dan perdarahan intraserebral.

Perdarahan intraserebral terjadi karena pecahnya mikroaneurisma (*Berry aneurysm*) akibat hipertensi maligna. Hipertensi kronik menyebabkan pembuluh arteriola yang berdiameter 100-400 mikrometer mengalami perubahan patologi pada dinding pembuluh darah tersebut berupa degenerasi lipohialinosis, nekrosis fibrinoid serta timbulnya aneurisma.

Mayoritas pada kejadian peningkatan tekanan darah secara tiba-tiba menyebabkan pecahnya *penetrating* arteri. Efek penekanan pada arteriola dan pembuluh kapiler disebabkan karena keluarnya darah dari pembuluh darah kecil, sehingga membuat pembuluh ini menjadi pecah. Yang dapat mengakibatkan volume perdarahan semakin besar.

Perdarahan subaraknoid (PSA) disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah disekitar permukaan otak, sehingga terjadi ekstrasvasi darah ke ruang subaraknoid. Perdarahan subaraknoid disebabkan oleh rupturnya aneurisma sakular atau perdarahan dari *arteriovenous malformation* (AVM) (Ikra, 2015).

5. Klasifikasi

Berdasarkan klasifikasi *American Heart Association*, terdapat dua macam tipe stroke:

1) Stroke iskemik

Stroke iskemik disebut juga dengan oklusif (sumbatan), adalah stroke yang disebabkan karena adanya penyumbatan pembuluh darah. Stroke iskemik dapat terjadi akibat penurunan atau berhentinya sirkulasi darah sehingga neuron-neuron tidak mendapatkan substrat yang dibutuhkan. Akibat otak kekurangan pasokan glukosa (substrat energi yang utama) maka efek iskemik terjadi secara cepat (Ikawati, 2014).

2) Stroke hemoragik

Stroke hemoragik adalah stroke yang disebabkan karena perdarahan intrakranial. Stroke hemoragik terdiri dari:

a. Hemoragik subarachnoid

Terjadi ketika darah memasuki daerah *subarachnoid* (daerah yang mengelilingi otak dan spinal cord) berhubungan dengan trauma, pecahnya aneurism intrakranial, atau *rupture of an arteriovenous malformation* (AVM).

b. Hemoragik intraserebral

Merupakan perdarahan yang terjadi secara langsung di parenkim otak yang membentuk sebuah hematoma. Mekanisme yang terjadi adalah bocornya arteri intraserebral kecil yang rusak akibat hipertensi kronis, *bleeding diatheses*, *iatrogenic anticoagulation*,

cerebral amyloidosis, dan penyalahgunaan kokain. Tipe ini sering terjadi berhubungan dengan tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol dan kadang karena pemberian terapi antitrombotik atau terapi trombolitik.

c. Hemoragik subdural

Pada stroke hemoragik subdural, darah yang terkumpul akibat perdarahan di bagian subdural dapat menarik air (karena osmosis) dan menyebabkan perluasan area. Perluasan tersebut dapat menekan jaringan otak dan menyebabkan perdarahan baru akibat robeknya pembuluh darah (Ikawati, 2014).

6. Tanda dan gejala

Tanda dan gejala yang dialami oleh pasien stroke diantaranya adalah (Ikawati, 2014) :

Tanda :

- 1) Disfungsi neurologik lebih dari satu (*multiple*), dan penurunan fungsi tersebut bersifat spesifik ditentukan oleh daerah di otak yang terkena.
- 2) *Hemi* atau *monoparesis* (kelumpuhan separuh tubuh).
- 3) Vertigo dan penglihatan yang kabur (*double vision*).
- 4) *Aphasia* (kesulitan berbicara atau memahami pembicaraan).
- 5) *Dysarthria* (kesulitan melafalkan ucapan dengan jelas), penurunan lapang-pandang visual, dan perubahan tingkat kesadaran.

Gejala :

- 1) Mati rasa (*paresthesia*).
- 2) Kelumpuhan (*hemiparesis*) secara tiba-tiba pada bagian lengan, kaki, wajah, yang sering terjadi pada separuh bagian tubuh.
- 3) Kesulitan dalam berjalan, kehilangan keseimbangan atau koordinasi.
- 4) Kesulitan berbicara atau memahami pembicaraan (*aphasia*).
- 5) Sakit kepala yang parah tanpa sebab, lemah bahkan tidak sadar.

7. Diagnosis

Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia 1999 mengatakan bahwa diagnosis pada penderita stroke dapat ditegakkan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

a. Anamnesis

Anamnesis dapat dilakukan oleh penderita sendiri dan keluarga yang mengerti tentang penyakit yang diderita. Anamnesis dilakukan dengan mengetahui riwayat perjalanan penyakit, misalnya waktu kejadian, adanya penyakit lain, faktor-faktor risiko stroke.

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang dapat dilakukan antara lain: pemeriksaan fisik secara umum (pemeriksaan tingkat kesadaran, suhu, denyut nadi, anemia, paru dan jantung), pemeriksaan neurologis dan neurovaskuler.

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang dilakukan dengan menggunakan teknologi kedokteran yang dapat membedakan antara stroke hemoragik dan stroke iskemik diantaranya: *Computerized Tomograph Scanning* (CT Scan), *Cerebral angiografi*, *Elektroensefalografi* (EEG), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Elektrokardiografi* (EKG), pemeriksaan laboratorium dan lainnya (Sirait, 2008).

8. Tatalaksana Terapi

a. Tujuan terapi

- 1) Mengurangi kerusakan neurologi, mortalitas, dan disabilitas jangka panjang.
- 2) Mencegah komplikasi sekunder immobilitas dan disfungsi neurologi.
- 3) Mencegah kekambuhan stroke.

b. Sasaran terapi

Memperbaiki aliran pembuluh darah otak.

c. Strategi Terapi

Terapi yang diberikan berdasarkan jenis strokenya dan waktu terapinya (Ikawati, 2014).

1) Jenis stroke

Pada stroke hemoragik, terapi diberikan berdasarkan latar belakang pada setiap kasus hemoragiknya. Sedangkan pada fase akut stroke iskemik, terapi dilakukan dengan merestorasi aliran

darah otak dengan menghilangkan sumbatan (*clots*), dan menghentikan kerusakan seluler yang berkaitan dengan iskemik/hipoksia.

2) Waktu terapi

Pada fase akut, *therapeutic window* berkisar antara 12 – 24 jam dengan *golden period* berkisar antara 3 – 6 jam, jika dalam rentang waktu tersebut dapat segera dilakukan tindakan maka daerah di sekitar otak yang mengalami iskemik dapat diatasi.

Pada fase pencegahan sekunder (rehabilitasi), secara umum penggunaan obat dilakukan seumur hidup.

d. Terapi

1) Terapi pada Stroke Iskemik Akut

a) Terapi Non Farmakologi

(1) Pembedahan (*Surgical Intervention*)

Pembedahan yang dilakukan meliputi *carotid endarterectomy*, dan pembedahan lain. *Carotid endarterectomy* diindikasikan untuk pasien dengan stenosis lebih dari 70%. Tujuan pembedahan adalah untuk mencegah kekambuhan *Transient Ischemic Attack* (TIA) dengan menghilangkan sumber oklusi.

b) Terapi Farmakologi

(1) Terapi Suportif dan Terapi Komplikasi Akut

(a) Pernapasan, *ventilatory support* dan suplementasi oksigen. Tujuan terapi ini adalah untuk mencegah hipoksia dan potensi yang dapat memperburuk kerusakan otak

(b) Pemantauan temperatur

Diperlukan terapi yang dapat menurunkan temperatur tubuh pasien jika suhunya tinggi. Obat yang dapat digunakan antara lain, aspirin, ibuprofen dan parasetamol.

(c) Pemantauan tekanan darah arteri (hipertensi atau hipotensi)

Diperlukan pemberian cairan normal saline, apabila tekanan darah pasien terlalu rendah (<100/<70 mmHg). Jika pemberian normal saline kurang adekuat, maka dapat diberikan vasopresor (seperti dopamin). Diperlukan pemberian terapi pada pasien yang memiliki tekanan darah yang tinggi dengan obat antihipertensi yang sesuai dengan ketentuan.

(d) Pemantauan kadar gula darah (hipoglikemia atau hiperglikemia)

Untuk mengurangi risiko perkembangan stroke iskemik menjadi hemoragik, maka pada kondisi pasien yang hiperglikemi diberikan terapi dengan insulin atau obat yang lain (target terapi 80-140 mg/dl). Dan pada kondisi pasien hipoglikemi juga perlu diberikan terapi untuk mencegah kerusakan otak yang lebih parah.

(2) Terapi trombolitik

Terapi trombolitik dapat dilakukan melalui intravena dan intraarterial. Terapi trombolitik intravena terdiri dari pemberian *Recombinant Tissue Plasminogen Activator* (rtPA), agen trombolitik yang lain (seperti streptokinase, reteplase dan anistreplase yang masih perlu dikaji), dan enzim defibrogenating. Pemberian rtPA dapat meningkatkan perbaikan neurologi secara lengkap dalam 24 jam.

(3) Terapi antiplatelet

Tujuan terapi ini adalah untuk meningkatkan kecepatan rekanalisasi spontan dan perbaikan mikrovaskuler. Dapat diberikan secara oral maupun intravena. Pemberian antiplatelet secara oral dapat berupa agen tunggal maupun kombinasi. Contoh agen platelet oral

yaitu aspirin, klopido­grel, dipiridamol-aspirin (ASA), dan tiklopidin.

(4) Terapi antikoagulan

Terapi ini bertujuan untuk mencegah kekambuhan stroke secara dini dan meningkatkan outcome secara neurologis. Contoh agen antikoagulan adalah heparin dan warfarin (penggunaannya masih kontroversial).

2) Terapi pada stroke hemoragik

a) Terapi non farmakologi

(1) Pembedahan

Pembedahan dilakukan untuk lokasi perdarahan yang dekat dengan permukaan otak. Contoh pembedahan adalah *carotid endarterectomy* dan *carotid stening*.

b) Terapi farmakologi

(1) Terapi suportif

Terapi ini bertujuan untuk mengurangi edema di sekitar perdarahan, dengan memberikan infus manitol.

(2) Pemberian Vitamin K

Jika perdarahannya karena komplikasi akibat pemberian warfarin.

(3) Pemberian protamin

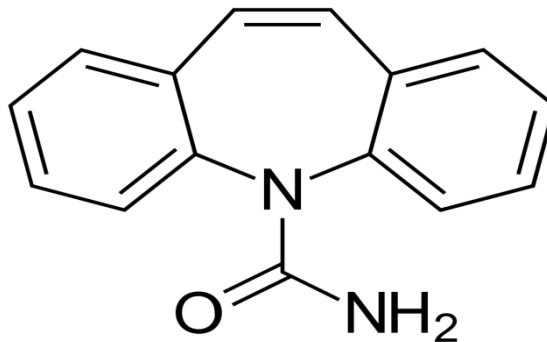
Jika perdarahannya akibat pemberian heparin.

(4) Pemberian asam traneksamat

Jika perdarahannya akibat dari komplikasi pemberian trombolitik.

B. Karbamazepin

1. Deskripsi



Gambar 1. Struktur Kimia Karbamazepin

Karbamazepin merupakan senyawa trisiklis yang mirip imipramin, selain bekerja sebagai antikonvulsi, juga berkhasiat sebagai antidepresif dan antidiuretik, mungkin berdasarkan peningkatan sekresi di hipofisis atau penghambatan perombakannya. Karbamazepin digunakan untuk epilepsi grand mal dan bentuk parsial, neuralgia trigeminus, depresi, dan diabetes insipidus (Tjay dan Rahardja, 2007).

2. Farmakokinetik

Karbamazepin diabsorpsi di gastrointestinal dengan kecepatan absorpsi obat yang berbeda-beda. Kadar puncak atau konsentrasi puncak plasma obat ini akan tercapai pada 6-8 jam setelah pemberian obat. Absorpsi obat ini akan lambat jika diberikan setelah makan (Adrian, 2009).

Distribusi karbamazepin lambat dan kira-kira volumenya 1 L/kg dan pengikatan proteinnya kurang lebih 70-80%. Metabolisme terjadi di hati yang kemudian dioksidasi menjadi metabolit epoksida yang bersifat antikonvulsan. Karbamazepin diekskresi di ginjal melalui urin sebanyak 72% dan diekskresi melalui feses sebanyak 28%. Waktu paruh dari ekskresi karbamazepin rata-rata 36 jam dari dosis tunggal per oral, kemudian menurun 20 jam setelah terapi lanjutan tergantung dari lama pengobatan (Adrian, 2009).

3. Farmakodinamik

Mekanisme kerja karbamazepin sama dengan fenitoin, yang bekerja dengan meningkatkan inaktivasi kanal Na^+ . Karbamazepin memiliki mekanisme aksi menurunkan kemampuan syaraf untuk menghantarkan muatan listrik (Ikawati, 2014). Karbamazepin mempunyai kemampuan untuk menekan kepekaan abnormal dari neuron-neuron di sistem syaraf dengan menghambat proses hiperaktivitas serta berperan dalam pencegahan sensitisasi sentral dan peningkatan inhibisi untuk mengurangi nyeri (Qiyam *et al.*, 2015).

Interaksi obat karbamazepin pada peningkatan kapasitas metabolik enzim hati dapat menyebabkan penurunan keadaan tetap konsentrasi karbamazepin dan meningkatkan laju metabolisme primidon, fenitoin, etuksimid, asam valproat, dan klonazepam. Obat antikonvulsan yang dapat menurunkan konsentrasi karbamazepin di dalam darah yaitu fenitoin dan fenobarbital (Adrian, 2009).

4. Dosis obat

Karbamazepin dapat digunakan untuk mengatasi gejala nyeri neuropatik dengan dosis awal pemberian karbamazepin pada nyeri neuropatik yaitu 100 mg/hari dan dosis pemeliharaan yaitu 200-400 mg 3x1 hari (Moulin *et al.*, 2014)

Karbamazepin biasa digunakan sebagai obat pilihan untuk kejang parsial. Obat ini efektif untuk anak dengan dosis 15-25 mg/kg/hari. Dosis harian dewasa 1 g atau bahkan 2 g dapat ditolerir. Dosis yang lebih tinggi diperoleh dengan pemberian dosis harian yang multiple (Katzung, 1998).

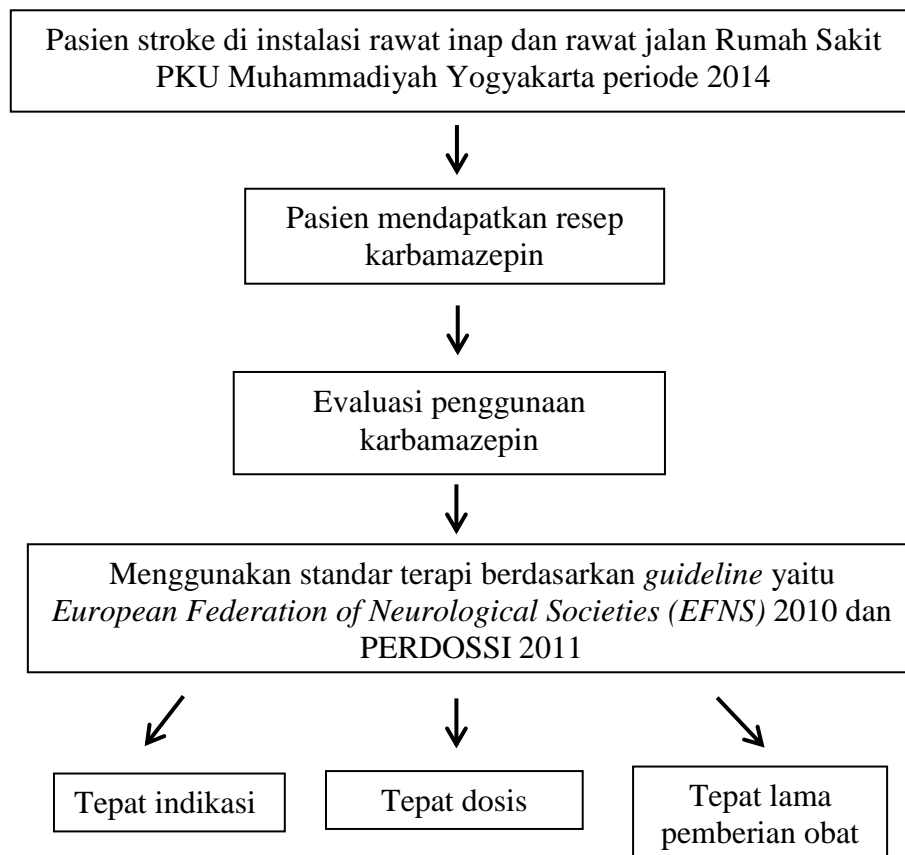
Karbamazepin digunakan untuk mengobati trigeminal neuralgia dengan dosis awal pada dewasa : 200 mg/hari dalam 2 dosis terbagi (tablet, *extended release tablet* atau *extended release capsules*) atau 4 dosis terbagi (suspensi oral) bersamaan dengan makanan, meningkat secara bertahap dengan penambahan 200 mg/hari sesuai kebutuhan. Dosis pemeliharaan: 400-800 mg/hari dalam 2 dosis terbagi (tablet, *extended release tablet* atau *extended release capsules*) atau 4 dosis terbagi (suspensi oral) dan dosis maksimum: 1200mg/hari (Aberg *et al.*, 2010).

5. Efek Samping

Efek samping yang terjadi pada penggunaan karbamazepin sebanyak 14,9%. Efek samping yang paling umum terjadi yaitu, gangguan pencernaan, mual, muntah, ataksia dan sedasi (Zeng *et al.*, 2010). Efek samping lainnya berupa anoreksia, demam, reaksi alergi berupa dermatitis, eosinofilia dan splenomegali. Karbamazepin dapat mengakibatkan

gangguan psikis dan gangguan pada darah seperti anemia aplastik dan agranulositosis (Putra *et al.*, 2011).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

D. Keterangan Empirik

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi penggunaan karbamazepin pada pasien stroke, yang dilihat berdasarkan ketepatan indikasi, dosis, dan lama pemberian obat. Beberapa aspek tersebut dinilai dengan melihat rekam medik pasien di tempat penelitian.