

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke

1. Definisi

Stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global, dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler (PERDOSSI, 2011). Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi fokal pembuluh darah otak yang menyebabkan turunnya suplai oksigen dan glukosa ke bagian otak yang mengalami oklusi (Hacke dkk., 2003).

2. Epidemiologi

Insiden stroke bervariasi di berbagai negara di Eropa, diperkirakan terdapat 100-200 kasus stroke baru per 10.000 penduduk per tahun (Hacke dkk., 2003). Di Amerika diperkirakan terdapat lebih dari 700.000 insiden stroke per tahun, yang menyebabkan lebih dari 160.000 kematian per tahun, dengan 4,8 juta penderita stroke yang bertahan hidup (Goldstein dkk., 2006). Insiden stroke pada pria lebih tinggi daripada wanita, pada usia muda, namun tidak pada usia tua. (Véronique dkk., 2012).

Di Indonesia, menurut data Yayasan Stroke Indonesia (YASTROKI) diperkirakan setiap tahun terjadi 500.000 penduduk terkena serangan stroke,

maupun berat. Berdasarkan penelitian Machfoed, diperoleh hasil bahwa dari 1.397 pasien stroke terdapat 808 pria, 589 wanita, dan 1.001 orang dengan stroke iskemik (Machfoed, 2003).

3. Faktor Resiko

Faktor resiko untuk terjadinya stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan kemungkinannya untuk dimodifikasi atau tidak (*non modifiable*, *modifiable*, atau *potentially modifiable*) dan bukti yang kuat (*well documented* atau *less well documented*) (Goldstein, 2006).

a. *Non modifiable risk factors* :

- (1) Usia
- (2) Jenis kelamin
- (3) Berat badan lahir rendah
- (4) Ras / etnis
- (5) Genetik

b. *Modifiable riks factors* :

Well – documented and modifiable risk factors

- (1) Hipertensi
- (2) Paparan asap rokok
- (3) Diabetes
- (4) Atrial fibrilasi dan beberapa faktor jantung tertentu
- (5) Dislipidemia
- (6) Stenosis arteri karotis
- (7) *Sickle cell disease*

- (8) Terapi hormonal pasca menopause
- (9) Diet yang buruk
- (10) Inaktivitas fisik
- (11) Obesitas

Less well – documented and modifiable risk factors

- (1) Sindroma metabolik
- (2) Penyalahgunaan alkohol
- (3) Penggunaan kontrasepsi oral
- (4) *Sleep – disordered breathing*
- (5) Nyeri kepala migren
- (6) *Hyperhomosisteinemia*
- (7) Peningkatan lipoproteinemia
- (8) *Hypercoagulability*
- (9) Inflamasi
- (10) Infeksi

4. Patofisiologi

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi gangguan aliran darah ke otak. Secara umum, apabila aliran darah ke jaringan otak terputus selama 15 sampai 20 menit, akan terjadi infark atau kematian jaringan. Proses patologik yang mendasari mungkin salah satu dari berbagai proses yang terjadi di

- a. Keadaan penyakit pada pembuluh darah itu sendiri, seperti aterosklerosis dan trombosis, robeknya dinding pembuluh darah, atau peradangan.
- b. Berkurangnya perfusi akibat gangguan status aliran darah, misalnya syok hiperviskositas darah.
- c. Gangguan aliran darah akibat bekuan atau embolus infeksi yang berasal dari jantung atau pembuluh ekstrakranium.
- d. Ruptur vaskular di dalam jaringan otak atau ruang subaraknoid.

5. Tanda dan Gejala

Gejala dan tanda stroke iskemik dapat berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, kognitif sesuai daerah pendarahan arteri yang mengalami penyumbatan. Klasifikasi menurut *The Oxfordshire Community Stroke Classification* (atau klasifikasi Bamford) tahun 1992 mengelompokkan stroke iskemik dalam 4 kategori. Dari kategori tersebut dapat diketahui volume infark (ukuran stroke), daerah teritorial vaskuler yang memungkinkan terlibat dan mekanisme yang mendasari serta kemungkinan prognosis

Tabel 1. Klasifikasi Stroke Iskemik menurut Bamford tahun 1992

Sindroma	TACS 15%	PACS 35%	LACS 25%	PACS 25%
Gambaran klinis	1. Defisit motoris/sensoris meliputi 2/3 wajah, ekstremitas atas dan bawah 2. Disfungsi korteks (<i>afasia, apraksia, neglek</i>) 3. <i>Hemianopia</i>	1. 2/3 gambaran TACS 2. Disfungsi korteks saja 3. Defisit motoris/sensoris lebih terbatas daripada LACS	1. Defisit motoris/sensoris meliputi 2/3 wajah, ekstremitas atas dan bawah 2. <i>Hemiparesis ataksik</i> tanpa <i>hemianopia</i> atau 3. Disfungsi korteks	1. Paresis saraf kranial dengan defisit motorik/sensorik kontralateral 2. Defisit motoris/sensoris bilateral 3. Defisit lapang pandang terisolasi 4. Gangguan gerak mata terkonjugasi 5. Gangguan <i>serebeler</i> tanpa defisit motoris/sensoris <i>ipsilateral</i>
Mekanisme	Emboli 70-80%	Emboli 70-80%	Gangguan pembuluh darah kecil	Trombosis <i>in-situ</i> 80% Emboli 20%
Prognosis (dalam 1 tahun)	60% meninggal (40% dalam 30 hari) 35% dependen <5% independen	15% meninggal (5% dalam 30 hari) 30% dependen 55% independen	10% meninggal (5% dalam 30 hari) 30% dependen 60% independen	20% meninggal (<10% dalam 30 hari) 20% dependen 60% independen

KeteranganTACS : *Total Anterior Circulation Syndrome*PACS : *Partial Anterior Circulation Syndromes*LACS : *Lacunar Syndromes*POCS : *Posterior Circulation Syndrome*

6. Penatalaksanaan Stroke

Berdasarkan pedoman Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2007 penatalaksanaan stroke iskemik pertama dapat dilakukan dengan meletakkan kepala pasien pada posisi 30⁰, kepala dan dada pada satu bidang, ubah posisi tidur setiap 2 jam, jika didapatkan gangguan

menelan atau kesadaran menurun, dianiurkan melalui selang nasogastrik

Kadar gula darah >150 mg% harus dikoreksi sampai batas gula darah sewaktu 150 mg% dengan insulin *drip* intravena kontinyu selama 2-3 hari pertama. Hipoglikemia (kadar gula darah <60 mg% atau <80 mg% dengan gejala) diatasi segera dengan dekstrosa 40% i.v sampai kembali normal dan harus dicari penyebabnya. Nyeri kepala atau mual dan muntah diatasi dengan pemberian obat-obatan sesuai gejala. Tekanan darah tidak perlu segera diturunkan, kecuali bila tekanan sistolik ≥ 220 mmHg, diastolik ≥ 120 mmHg, *Mean Arterial Blood Pressure* (MAP) ≥ 130 mmHg (pada 2 kali pengukuran dengan selang waktu 30 menit), atau didapatkan infark miokard akut, gagal jantung kongestif serta gagal ginjal. Penurunan tekanan darah maksimal adalah 20%, dan obat yang direkomendasikan adalah natrium nitroprusid, penyekat reseptor alfa-beta, penyekat ACE, atau antagonis kalsium (PERDOSSI, 2007).

Jika terjadi hipotensi, yaitu tekanan sistolik ≤ 90 mm Hg, diastolik ≤ 70 mmHg, diberi NaCl 0,9% 250 mL selama 1 jam, dilanjutkan 500 mL selama 4 jam dan 500 mL selama 8 jam atau sampai hipotensi dapat diatasi. Jika belum terkoreksi, yaitu tekanan darah sistolik masih <90 mmHg, dapat diberi dopamin 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ sampai tekanan darah sistolik ≥ 110 mmHg. Jika kejang, diberi diazepam 5-20 mg i.v pelan-pelan selama 3 menit, maksimal 100 mg perhari; dilanjutkan pemberian antikonvulsan peroral (fenitoin, karbamazepin). Jika kejang muncul setelah 2 minggu, diberikan antikonvulsan peroral jangka panjang (PERDOSSI 2007).

Jika didapatkan tekanan intrakranial meningkat, diberi manitol bolus intravena 0,25 sampai 1 g/kgBB per 30 menit, dan jika dicurigai fenomena *rebound* atau keadaan umum memburuk, dilanjutkan 0,25 g/kgBB per 30 menit setiap 6 jam selama 3-5 hari. Harus dilakukan pemantauan osmolalitas (<320 mmol) sebagai alternatif, dapat diberikan larutan hipertonik (NaCl 3%) atau furosemid. Terapi khusus ditujukan untuk reperfusi dengan pemberian antiplatelet seperti aspirin dan antikoagulan, atau yang dianjurkan dengan trombolitik rt-PA (*recombinant tissue Plasminogen Activator*). Dapat juga diberi agen neuroproteksi, yaitu sitikolin atau pirasetam (jika didapatkan afasia) (PERDOSSI, 2007).

B. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik adalah suatu respon tubuh yang mengimplikasikan adanya cedera pada struktur saraf. Sifat nyeri yang timbul biasanya lebih persisten atau menetap dan sulit diobati karena sistem saraf somatosensori menjadi hipersensitif secara kronis. Hipersensitif saraf khususnya pada nyeri *post stroke* dimungkinkan melalui tiga mekanisme, yakni peningkatan aktivasi dari reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dalam dorsal horn, pengurangan hambatan GABA-ergik dan

C. Nyeri *Post Stroke*

Nyeri *Central Post Stroke* (CPSP) adalah sindrom nyeri neuropatik yang dapat terjadi pasca cedera serebrovaskular. Sindrom ini ditandai dengan nyeri dan kelainan sensorik pada bagian tubuh sesuai dengan wilayah otak yang cedera karena lesi serebrovaskular (Klit dkk., 2009).

Nyeri tersebut memiliki tingkatan ringan, *moderate* dan *severe*. Karakteristik nyeri yang timbul dapat terasa seperti terbakar, sakit, nyeri pedih, menusuk, mengoyak dan mempengaruhi kualitas hidup pasien (Boivie, 1999). Seringkali rasa sakit ini jadi lebih buruk dengan adanya sentuhan, memindahkan atau menempatkan bagian tubuh yang mengalami stroke pada air. Stroke sering menyerang *thalamus*, oleh sebab itu terkadang nyeri ini disebut juga sindrom nyeri Talamik. Gejalanya dapat timbul beberapa hari, minggu atau bulan pasca stroke terjadi (*National Stroke Foundation*, 2012).

Penderita stroke mengalami dua jenis nyeri:

1. Nyeri lokal

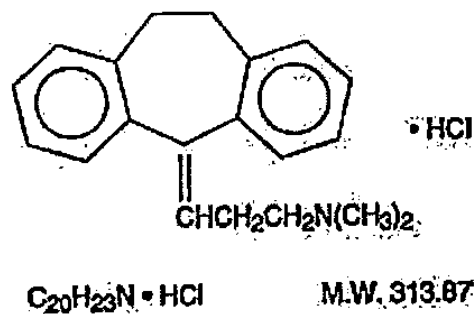
Nyeri lokal atau " mekanik " merupakan hasil dari kerusakan pada otot atau jaringan lunak lain dan biasanya dirasakan pada sendi. Sering kali nyeri berasal dari posisi yang tidak biasa dari sendi akibat kekejangan atau kekakuan otot secara umum dari penderita stroke. Nyeri pada bahu adalah nyeri yang paling umum dirasakan penderita stroke. Salah satu alasannya karena sendi bahu sangat rentan terhadap cedera. Nyeri ini biasanya akan

lain yang tinggi. Kelumpuhan, kejang-kejang, diabetes, lesi serebrovaskular dan kelainan sensorik merupakan faktor risiko lainnya.

2. Nyeri sentral

Nyeri tipe sentral ini muncul sebagai akibat langsung dari adanya kerusakan di otak karena stroke. Setelah stroke, otak tidak memahami pesan normal yang dikirim dari tubuh sebagai respon terhadap sentuhan, kehangatan, dingin dan rangsangan lainnya. Sebaliknya, otak justru menterjemahkan rangsangan yang biasa sebagai sesuatu yang menyakitkan. Nyeri cenderung dirasakan pada salah satu bagian tubuh, biasanya tangan atau kaki yang mengalami stroke (*National Stroke Association, 2006*).

D. Amitriptilin



Gambar 1. Struktur kimia Amitriptilin

1. Tricyclic Antidepressants (TCAs)

Tricyclic antidepressants (TCAs) yang biasa digunakan di praktik sehari-hari adalah amin tersier (amitriptilin, doksepin) dan amin sekunder (desipramin, nortriptilin). Termasuk pada amin tersier, karena rumus kimia amitriptilin yang memiliki dua gugus metil (Arozal dkk., 2007). Amitriptilin merupakan antidepresan dengan efek sedatif yang bekerja dengan

2. Mekanisme Kerja

Amitriptilin bukanlah suatu *monoamine oksidase inhibitor* dan tidak bertindak secara primer menstimulasi sistem saraf pusat. Senyawa ini bekerja menghambat *reuptake* neurotransmitter norepinefrin dan serotonin. Secara farmakologi, keadaan ini mempotensiasi atau memperpanjang aktivitas neural norepinefrin dan serotonin dalam menghambat transmisi impuls nyeri (Charles, 2009 ; Anonim, 2010). Amitriptilin juga memblok kanal kalsium sehingga depolarisasi di dalam sel tidak terjadi, yang berhubungan dengan aktivitasnya sebagai antagonis NMDA (*N-methyl-D aspartic acid*) (Lavoie dkk., 1990) dimana diketahui bahwa nyeri juga ditransmisikan melalui reseptor NMDA di susunan saraf pusat.

3. Efek Samping

Faktor utama yang membatasi penggunaan TCA adalah efek sampingnya (Sindrup, 2005). Efek samping obat yang biasa dijumpai pada penggunaan amitriptilin antara lain:

- a. Mulut kering
- b. *Fatigue*
- c. *Dizziness*
- d. Sedasi
- e. Konstipasi
- f. Retensi urin
- g. Palpitasi
- h. Hipotensi ortostatik

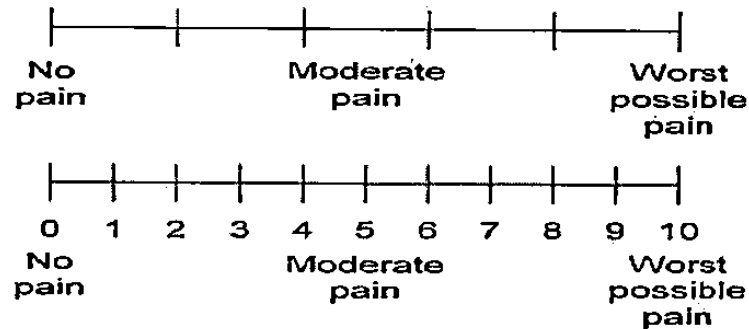
- i. Kenaikan berat badan
- j. Penglihatan kabur
- k. Pemanjangan QT (Charles, 2009)

4. Kontraindikasi

Amitriptilin dikontraindikasikan pada pasien yang telah menunjukkan hipersensitivitas sebelumnya. Amitriptilin tidak boleh diberikan bersamaan dengan *monoamine oxidase inhibitors* karena dikhawatirkan terjadi krisis *hyperpyretic*, kejang parah, dan kematian. Jika suatu saat *monoamine oksidase inhibitor* diperlukan untuk menggantikan terapi amitriptilin, minimal perlu diberi jeda 14 hari. Pada penggunaannya perlu dilakukan perhatian khusus seperti pada dosisnya yang ditingkatkan secara bertahap sampai respon optimum tercapai. Amitriptilin juga sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan cisapride karena memiliki potensi untuk meningkatkan interval QT dan peningkatan risiko aritmia. Obat ini tidak dianjurkan untuk digunakan selama fase pemulihan akut setelah infark miokard (Anonim, 2010).

E. *Visual Analog Scale (VAS)*

Visual Analog Scale (VAS) adalah garis horizontal dengan keterangan "tidak sakit" yang ditulis di ujung kiri dan "sakit yang tak tertahankan" yang ditulis pada ujung kanan. Garis horizontal ini memiliki serangkaian skala penilaian nyeri yang dimulai dengan angka 0 yang menunjukkan tidak ada nyeri sampai 10 dengan



Gambar 2. *Visual Analog Scale*

Skala penilaian nyeri dibagi menjadi 3 kategori tingkatan yaitu Nilai VAS 0 - <4 adalah nyeri ringan, nilai 4 - <7 nyeri sedang dan 7-10 adalah kategori nyeri berat (Raylene, 2008).

VAS telah banyak digunakan dalam studi kehidupan pasien untuk memperoleh informasi tentang aspek kesehatan mereka yang tidak dapat dengan mudah dinilai oleh pengamat. Salah satu aspek kesehatan yang dapat diukur dengan VAS adalah tingkat nyeri. Woodforde dan Merskey (1972) pertama kali menggunakan skala nyeri VAS dengan deskripsi ekstrem yakni "tidak ada rasa sakit sama sekali" dan "rasa sakitnya adalah seburuk mungkin yang bisa terjadi" pada pasien dengan berbagai kondisi. Selanjutnya, penelitian lain melaporkan penggunaan skala VAS untuk mengukur rasa sakit pada pasien yang menerima terapi farmakologis nyeri (Scott dkk., 1976 ; Jensen dkk., 1986).

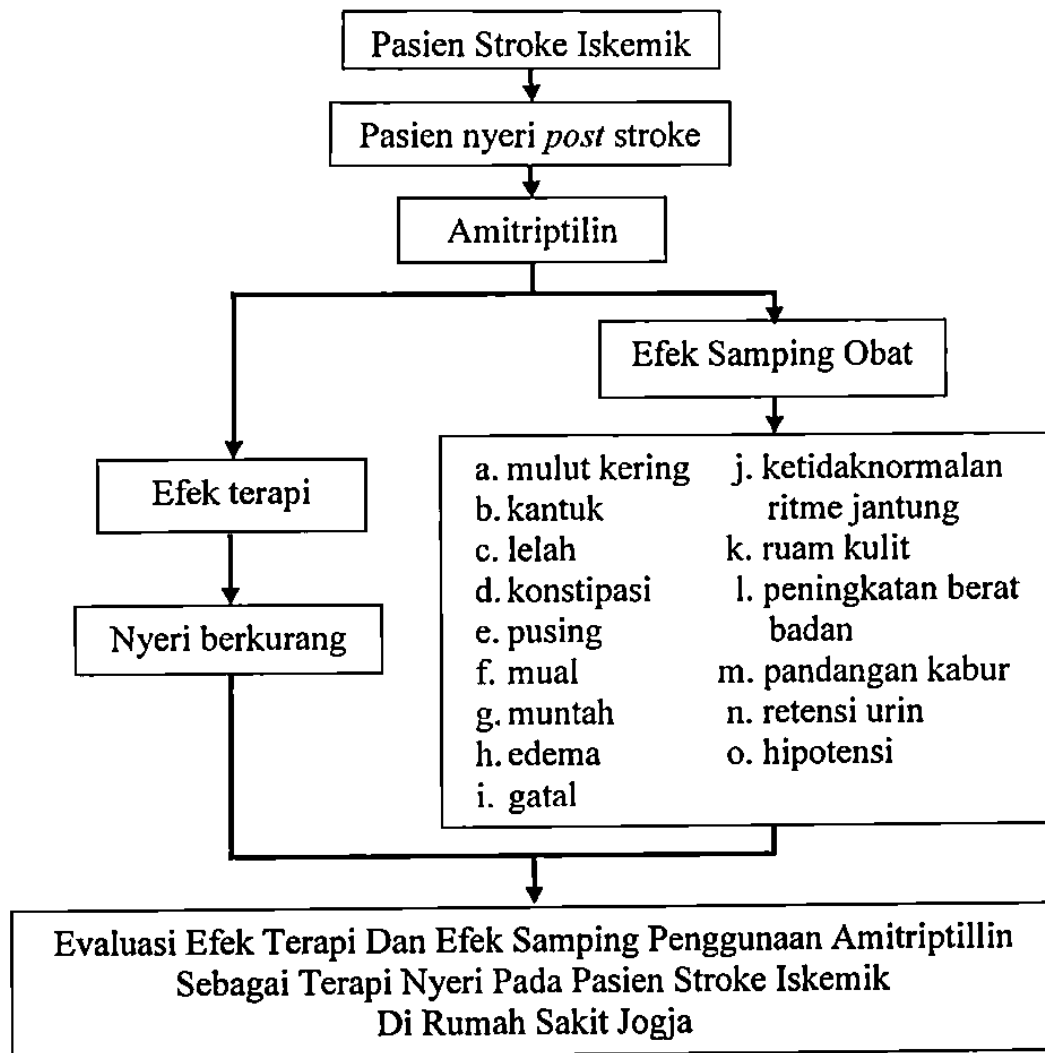
Kemampuan VAS untuk mendeteksi perubahan skala nyeri *pre* dan *post* terapi telah teruji seperti pada pasien dengan nyeri sendi kronis karena inflamasi atau degeneratif, VAS telah menunjukkan sensitivitas terhadap perubahan nyeri yang dinilai per jam untuk maksimal 4 jam dan mingguan hingga 4 minggu setelah terapi analgesik (Jensen dkk., 1975). Pada pasien dengan rheumatoid

arthritis, perubahan klinis signifikan minimal telah diperkirakan 1,1 poin pada skala 11-point (atau 11 poin pada skala 100 poin) (Wolfe dkk., 2007).

F. Kerangka Teori

Stroke iskemik memiliki persentase paling besar dalam kejadian stroke yaitu sebesar 80%, terbagi atas sub tipe stroke trombotik dan embolik yang dapat mengurangi sirkulasi atau kebutuhan darah di otak atau mengakibatkan kematian neuron yang diperlukan otak (Depkes RI, 2007). Salah satu gangguannya, *Central Post Stroke Pain* (CPSP) yakni sindrom nyeri neuropatik yang dapat terjadi pasca cedera serebrovaskular, ditandai dengan nyeri dan kelainan sensorik pada bagian tubuh sesuai dengan wilayah otak yang cedera karena lesi serebrovaskular (Klit dkk., 2009). TCA seperti amitriptilin atau nortriptilin dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama (Chen, 2009). Amitriptilin bekerja dengan menghambat *reuptake* norepinefrin dan serotonin di celah sinaps (Charles, 2009 ; Anonim, 2010), memblok kanal kalsium sehingga depolarisasi di dalam sel tidak terjadi, yang berhubungan dengan aktivitasnya sebagai antagonis NMDA (*N-methyl-D aspartic acid*) (Lavoie dkk., 1990). Namun, kegunaannya dibatasi oleh efek samping umumnya seperti mulut kering, mengantuk, sembelit, serta kasus

G. Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

H. Hipotesis

Amitriptilin memiliki efek terapi menurunkan skala nyeri yang diukur