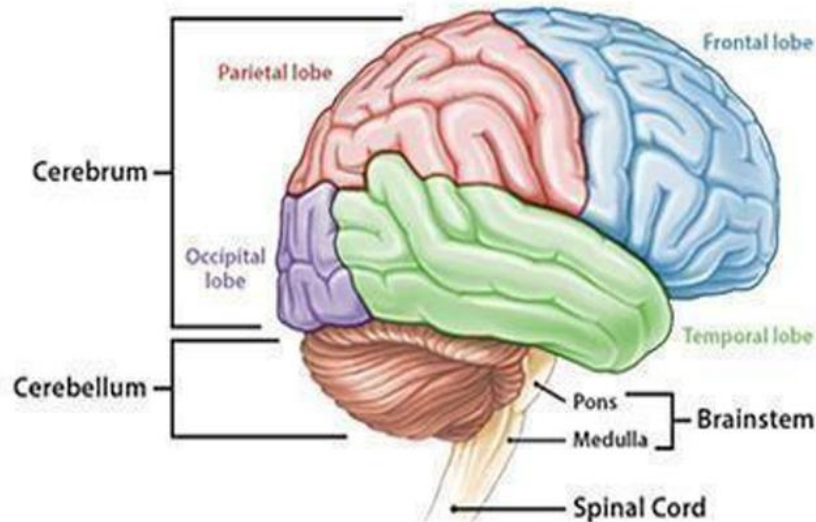


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Otak



Gambar 2. 1. Anatomi Otak (Maldonado & Alsayouri, 2023)

Otak adalah organ jaringan saraf yang mengatur respons tubuh, mencakup gerakan, indra, emosi, bahasa, berpikir, dan memori, serta terdiri atas tiga bagian utama, yaitu: otak besar (cerebrum), otak kecil (cerebellum), batang otak (brainstem) (Maldonado & Alsayouri, 2023).

2.1.1 Otak Besar (Cerebrum)

Otak besar mengatur fungsi motorik dan sensorik, perilaku sadar maupun bawah sadar, emosi, kecerdasan, dan memori. Belahan kiri berperan dalam kemampuan berbicara dan berpikir abstrak, sedangkan belahan kanan dalam pemikiran spasial. Karena neuron motorik dan sensorik menyilang di batang otak, sisi kanan otak mengendalikan tubuh bagian kiri, dan sebaliknya. Neuron sensorik menyampaikan rangsangan ke talamus, sementara hipotalamus mengatur rasa lapar, haus, dan tidur. Otak besar terdiri atas empat lobus, yaitu lobus frontal, lobus parietal, lobus temporal, serta lobus oksipital (Maldonado & Alsayouri, 2023).

2.1.2 Otak Kecil (Cerebellum)

Otak kecil berfungsi mengatur koordinasi gerakan sadar dengan menerima informasi sensorik dari otak dan sumsum tulang belakang

untuk meningkatkan ketepatan aktivitas motorik. Selain itu, otak kecil turut berperan dalam fungsi kognitif seperti perhatian, bahasa, emosi positif, dan memori terhadap rasa takut (Maldonado & Alsayouri, 2023).

2.1.3 Batang Otak (Brainstem)

Batang otak berperan sebagai penghubung antara serebrum, serebelum, dan sumsum tulang belakang, serta mengendalikan fungsi otonom seperti pernapasan, detak jantung, suhu tubuh, pencernaan, dan refleks dasar. Struktur ini terdiri atas materi putih dan abu-abu; materi putih mengandung serabut saraf yang menyalurkan impuls motorik dari korteks serebral serta membawa informasi sensorik dari sumsum tulang belakang menuju otak (Maldonado & Alsayouri, 2023).

2.2 Definisi Penyakit Stroke

Stroke merupakan penyakit yang menakutkan dalam masyarakat, selain penyakit jantung dan kanker. Ketiga penyakit ini merupakan penyebab kematian yang paling utama di dunia. Selain dampaknya terhadap kematian, efek stroke yang ditakuti juga adalah terjadinya kecacatan pada penderitanya (Presley, 2019). Menurut WHO, Stroke adalah masalah pada otak yang ditandai dengan gejala klinis yang berlangsung lebih dari 24 jam dan bisa berujung pada kematian. Stroke adalah salah satu penyakit yang mempengaruhi sistem saraf dan sering terjadi, terutama pada orang dewasa hingga orang yang lebih tua. Penyakit ini sangat darurat dan merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kecacatan serta kematian (Murphy & Werring, 2020).

2.3 Epidemiologi Penyakit Stroke

Stroke merupakan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Sebuah penelitian pada tahun 2010 menunjukkan bahwa stroke menyebabkan 5,5 juta kematian secara global, atau setara dengan satu dari setiap sepuluh kematian. Diperkirakan sekitar 12,2 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke setiap tahunnya. Dari jumlah tersebut, lebih dari 16% kasus stroke mengenai populasi usia 15-49 tahun dan lebih dari 62% pada usia di bawah 70 tahun. Setiap tahunnya, 47% stroke terjadi pada laki-laki dan 53% pada perempuan. Angka

kematian stroke secara global per tahunnya dilaporkan sebesar 6,5 juta orang (Dewi & Fitraneti, 2024). Di negara-negara berkembang, termasuk kawasan Asia, stroke menjadi salah satu penyebab utama kematian. Data dari *South East Asian Medical Information Centre (SEAMIC)* menunjukkan bahwa Indonesia menempati posisi tertinggi untuk angka kematian akibat stroke, disusul berturut-turut oleh Filipina, Singapura, Brunei Darussalam, Malaysia, dan Thailand (Adnyana *et al.*, 2023)

Di Asia Tenggara sendiri, prevalensi stroke iskemik adalah sebanyak 70%. Menurut data *American Heart Association (AHA)* tahun 2021, prevalensi global stroke iskemik pada tahun 2019 mencapai 77,2 juta kasus, dengan Asia Tenggara mencatat tingkat prevalensi tertinggi. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2018) menyatakan bahwa prevalensi penyakit stroke di Indonesia 10,9% per 1000 penduduk. Pada provinsi Jawa Timur, penyakit stroke yang berdasarkan diagnosa dan gejala di masyarakat prevalensinya 0,8 per 1000 penduduk. Prevalensi stroke di Kota Surabaya tidak jauh berbeda dari angka prevalensi di Jawa Timur, dengan tingkat sebesar 0,7% per 1.000 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

2.4 Klasifikasi Penyakit Stroke

Menurut Davenport dan Dennis, secara garis besar stroke dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi ketika aliran darah ke suatu bagian otak terblokir atau menurun, sehingga jaringan otak tidak memperoleh pasokan oksigen dan nutrisi yang diperlukan. Kondisi ini menyebabkan sel-sel otak mulai mengalami kematian dalam beberapa menit. Jenis stroke lainnya adalah stroke hemoragik, yang terjadi akibat kebocoran atau pecahnya pembuluh darah di otak sehingga menimbulkan perdarahan *intracerebral* (Sener & Keser, 2022).

2.4.1 Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebut juga dengan stroke tanpa perdarahan merupakan kondisi tersumbatnya pembuluh darah yang menyebabkan aliran darah ke otak sebagian atau keseluruhan terhenti. Stroke iskemik terjadi akibat terganggunya sel neuron dan glia karena kekurangan darah akibat sumbatan arteri yang menuju otak atau perfusi otak yang inadkuat

(Dewi & Fitraneti, 2024). Stroke iskemik didefinisikan sebagai kumpulan gejala defisit neurologis yang muncul secara tiba-tiba, baik bersifat fokal maupun global, akibat gangguan fungsi otak akut. Kondisi ini terjadi karena berkurangnya atau terhentinya aliran darah pada parenkim otak, retina, atau medula spinalis yang disebabkan oleh obstruksi atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, dan diagnosis nya ditegakkan melalui pemeriksaan pencitraan serta temuan patologi (Dewi & Fitraneti, 2024).

2.4.2 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik terjadi pada otak yang mengalami kebocoran atau pecahnya pembuluh darah yang ada di dalam otak, sehingga darah menggenangi atau menutupi ruang-ruang jaringan sel di dalam otak. Penyakit stroke hemoragik bisa terjadi melalui beberapa cara. Stroke hemoragik yang berhubungan dengan penyakit tekanan darah tinggi terjadi pada bagian dalam otak yang mendapatkan aliran darah dari arteri penetrasi, seperti di area *ganglia basalis* (50%), *lobus serebral* (10% hingga 20%), *talamus* (15%), *pons* dan batang otak (10% hingga 20%), serta *serebelum* (10%). Stroke lobaris yang terjadi pada orang tua biasanya terkait dengan *amyloid angiopathy serebral*. Stroke hemoragik umumnya didahului oleh penyakit hipertensi. Selain diakibatkan oleh hipertensi, stroke hemoragik juga bisa diakibatkan oleh tumor intrakranial, penyakit moyamoya, gangguan pembekuan darah, leukimia, serta dipengaruhi juga oleh usia, jenis kelamin, ras/suku, dan faktor genetik (Setiawan, 2021).

2.5 Etiologi Penyakit Stroke Iskemik

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang terjadi akibat tersumbatnya aliran darah ke otak oleh bekuan atau obstruksi pada pembuluh darah. Kondisi ini dapat disebabkan oleh terbentuknya trombus di dalam pembuluh darah otak atau oleh emboli, yaitu bekuan darah dari luar otak yang terbawa aliran darah hingga menyumbat pembuluh otak. Gangguan aliran darah tersebut menghambat pasokan oksigen dan glukosa ke jaringan otak, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel-sel otak akibat suplai darah yang

tidak memadai. Gangguan aliran darah menyebabkan kerusakan sel neuron dan glia, sehingga neuron berhenti berfungsi. Jika berlanjut, sel saraf akan mengalami nekrosis dan perubahan otak yang bersifat permanen (Dewi & Fitraneti, 2024). Mekanisme penyebab terjadinya stroke iskemik berdasarkan American Stroke Association 2018 adalah sebagai berikut:

2.5.1 Trombosis Serebral

Obstruksi akibat trombus terjadi ketika gumpalan darah terbentuk di pembuluh darah otak, sehingga menghambat aliran darah menuju jaringan serebral. Aterosklerosis merupakan penyebab utama trombosis dan sering menimbulkan sumbatan pada arteri karotis interna, arteri serebri, atau cabangnya. Proses ini diawali oleh kerusakan endotel, yang memicu adhesi trombosit dan pembentukan trombus hingga menutup lumen pembuluh darah (Dewi & Fitraneti, 2024).

2.5.2 Emboli Serebral

Obstruksi akibat emboli terjadi ketika gumpalan darah yang terbentuk di organ lain, seperti jantung atau arteri besar leher dan dada, terlepas dan terbawa ke otak, kemudian menyumbat pembuluh darah kecil. Kondisi ini sering berkaitan dengan gangguan irama jantung, seperti fibrilasi atrium, yang meningkatkan risiko terbentuknya emboli kardiogenik (Dewi & Fitraneti, 2024).

2.7 Manifestasi Klinis Penyakit Stroke

Otak adalah organ yang sangat kompleks yang mengendalikan berbagai fungsi tubuh. Jika stroke terjadi dan aliran darah tidak dapat mencapai wilayah yang mengontrol fungsi tubuh tertentu, bagian tubuh itu tidak akan berfungsi sebagaimana mestinya. Stroke yang menyerang bagian belakang otak, kemungkinan terjadi kecacatan yang melibatkan penglihatan (ASA, 2020). Dampak stroke dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk lokasi terjadinya sumbatan dan luas jaringan otak yang terkena. Karena setiap sisi otak mengendalikan sisi tubuh yang berlawanan, maka stroke pada satu sisi otak akan menimbulkan gangguan neurologis pada sisi tubuh yang berlawanan. Sebagai contoh, apabila stroke terjadi pada sisi kanan otak, maka sisi kiri tubuh dan sisi kiri wajah akan terdampak, yang dapat menimbulkan berbagai gejala seperti kelumpuhan pada sisi kiri tubuh, gangguan penglihatan, perilaku yang cenderung impulsif, serta gangguan memori. Sebaliknya, apabila stroke mengenai sisi kiri otak, maka sisi kanan tubuh akan terpengaruh, dengan manifestasi klinis berupa kelumpuhan pada sisi kanan tubuh, gangguan bicara atau bahasa, perilaku yang lebih lambat dan berhati-hati, serta gangguan memori (ASA, 2020).

2.8 Tanda dan Gejala Penyakit Stroke Iskemik

Gejala yang mengarah kepada diagnose stroke antara lain hemiparise, gangguan sensorik salah satu tubuh, hemianopia atau buta mendadak, diploopia, vertigo, afasia, disfagia, distria, ataksia, kejang atau penurunan kesadaran terjadi secara mendadak. Serangan stroke mendadak bisa terjadi kepada seseorang yang beresiko tinggi stroke kapan saja dan dimana saja, salah satu yang sering terjadi yaitu serangan stroke ketika korban sedang berada di rumah. Pada sebagian besar (95%) pasien stroke telah merasakan keluhan sejak dari rumah atau sebelum masuk rumah sakit (pre hospital) (Susanti *et al.*, 2023). Tanda-tanda klinis stroke juga bisa berbeda-beda; misalnya, stroke iskemik biasanya ditandai dengan kelemahan atau kelumpuhan separuh tubuh, hilangnya kepekaan secara tiba-tiba, bicara tidak jelas, kesulitan penglihatan, mulut tidak simetris, masalah ingatan, dan sakit kepala yang menyiksa. Hal ini mungkin juga menyebabkan vertigo, namun perdarahan intraserebral dan

subarachnoid menyebabkan tanda-tanda klinis stroke hemoragik (Aulyra Familah *et al.*, 2024).

2.9 Faktor Resiko Penyakit Stroke

Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Stroke (PNPK 2019) pengendalian faktor-faktor risiko sangat penting. Pencegahan stroke pada pasien dilakukan dengan cara mengoptimalkan pengendalian faktor risiko. Faktor risiko pada penyakit stroke iskemik ada yang dapat dimodifikasi dan ada yang tidak dapat dimodifikasi.

2.9.1 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

a) Penyakit kardiovaskular

Risiko stroke meningkat pada orang dengan riwayat penyakit aterosklerotik, seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung dan klaudikasio intermiten. Penyakit jantung merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya stroke. Jantung berperan sebagai pusat pengatur aliran darah dalam tubuh. Apabila fungsi jantung mengalami gangguan, maka aliran darah ke seluruh tubuh, termasuk ke otak, juga akan terpengaruh. Upaya pencegahan stroke pada individu dengan faktor risiko tersebut dapat dilakukan melalui pemberian antiplatelet (Elmukhsinur, 2021).

b) Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya stroke dan merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya stroke. Semakin tinggi tekanan darah, semakin besar pula kemungkinan seseorang mengalami stroke. Tekanan darah yang meningkat menyebabkan gangguan aliran darah, termasuk penyempitan pembuluh darah yang menuju otak. Akibat berkurangnya aliran darah tersebut, pasokan oksigen dan glukosa ke otak menurun, sehingga dalam jangka waktu tertentu dapat menyebabkan kerusakan hingga kematian jaringan otak (Elmukhsinur, 2021).

c) Merokok

Setiap pasien perlu ditanyakan mengenai kebiasaan merokok. Pasien dianjurkan untuk menghentikan kebiasaan tersebut mengingat bukti epidemiologis menunjukkan bahwa merokok meningkatkan risiko terjadinya stroke iskemik maupun perdarahan subaraknoid. Beberapa hal yang perlu diketahui terkait rokok:

- 1) Merokok menyebabkan peningkatan koagulabilitas darah, viskositas darah, kadar fibrinogen, mendorong agregasi platelet, meningkatkan tekanan darah, meningkatkan hematokrit, menurunkan kolesterol HDL dan meningkatkan kolesterol LDL.
- 2) Berhenti merokok dapat memperbaiki fungsi endotel.
- 3) Perokok pasif berisiko sama dengan perokok aktif (Elmukhsinur, 2021).

d) Diabetes

Diabetes merupakan kondisi yang dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke. Oleh karena itu, pemeriksaan gula darah secara rutin sangat dianjurkan. Pengendalian kadar gula darah dilakukan melalui perubahan gaya hidup serta terapi farmakologis. Pada pasien dengan diabetes, disarankan untuk menjaga tekanan darah tetap terkontrol (target 130/80 mmHg sesuai JNC 8) serta mengatasi dislipidemia. Penatalaksanaan hipertensi pada pasien diabetes dapat menggunakan ACEI atau ARB, sedangkan dislipidemia dapat ditangani dengan pemberian statin (PNPK, 2019). Diabetes melitus atau kencing manis mempunyai risiko mengalami stroke. Pembuluh darah pada penderita diabetes melitus umumnya lebih kaku atau tidak lentur. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan atau penurunan kadar glukosa darah secara tiba-tiba sehingga dapat menyebabkan kematian otak (Elmukhsinur, 2021).

e) Dislipidemia

Dislipidemia merupakan penyebab stroke keempat terbanyak di Indonesia, terutama pada stroke iskemik. Pasien dislipidemia disarankan melakukan modifikasi gaya hidup dan diberikan inhibitor HMG-CoA *reductase* (statin), terlebih pada pasien berisiko tinggi seperti riwayat jantung koroner dan diabetes (PNPK, 2019). Peningkatan kadar kolesterol total dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) memiliki keterkaitan yang kuat dengan proses aterosklerosis. Tingginya kadar kolesterol LDL menjadi faktor risiko terjadinya stroke iskemik, dan nilai LDL yang melebihi 150 mg/dL dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya sumbatan pada pembuluh darah otak (Elmukhsinur, 2021).

f) Obesitas

Secara teori, obesitas atau kelebihan berat badan merupakan salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya stroke. Kondisi ini berhubungan dengan meningkatnya kadar lemak dan kolesterol dalam darah. Pada individu dengan obesitas, kadar LDL (*low-density lipoprotein*) umumnya lebih tinggi dibandingkan dengan kadar HDL (*high-density lipoprotein*) (Elmukhsinur, 2021).

2.9.2 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

a) Riwayat keluarga

Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke. Meskipun demikian, riwayat keluarga bukan merupakan faktor risiko independen yang secara langsung menyebabkan stroke. Seseorang yang memiliki anggota keluarga dengan riwayat stroke memiliki kemungkinan risiko yang lebih tinggi (Elmukhsinur, 2021).

b) Usia

Menurut Wahjoepramono dalam Wayunah dan Muhammad Saefullah menyatakan bahwa faktor umur menjadi faktor risiko dua kali lipat setelah umur ≥ 55 tahun. Menurut Pinzon stroke dapat terjadi

pada semua umur namun lebih dari 70% kasus stroke terjadi pada usia diatas 65 tahun. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa stroke tidak hanya terjadi pada kelompok usia lanjut, tetapi juga dapat dialami oleh individu yang belum memasuki usia lansia. Peningkatan jumlah kasus stroke seiring bertambahnya usia berkaitan dengan proses penuaan, di mana seluruh organ tubuh mengalami penurunan fungsi, termasuk pembuluh darah otak. Pada proses ini, pembuluh darah menjadi kurang elastis dan lapisan endotel terutama pada intima mengalami penebalan, sehingga diameter pembuluh darah menyempit dan menyebabkan penurunan aliran darah menuju otak (Elmukhsinur, 2021).

c) Jenis kelamin

Menurut Pinzon, stroke lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Kondisi ini disebabkan oleh tingginya angka kejadian faktor risiko stroke pada laki-laki, seperti hipertensi, serta dipengaruhi oleh gaya hidup dan faktor risiko lain, termasuk kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan dislipidemia (Elmukhsinur, 2021).

2.10 Diagnosis penyakit stroke

2.10.1 Anamnesis

Penentuan gejala stroke diawali dengan mengetahui waktu terakhir pasien berada dalam kondisi normal. Stroke dapat menimbulkan defisit neurologis global, misalnya penurunan kesadaran, serta defisit neurologis fokal yang muncul secara mendadak sesuai dengan area otak yang terdampak akibat sumbatan atau perdarahan. Gejala tersebut dapat berupa kelumpuhan pada satu sisi tubuh atau kedua sisi, gangguan gerak pada anggota tubuh tertentu, gangguan otot penggerak mata, kesulitan menelan, gangguan bicara, sakit kepala hebat, muntah, kejang, gangguan keseimbangan, gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, gangguan sensori somatik, gangguan gerak (movement disorder), serta gangguan fungsi kognitif seperti perhatian, memori, bahasa, visuospasial, fungsi eksekutif,

maupun perubahan perilaku. Riwayat faktor risiko vaskular perlu diperhatikan, termasuk riwayat stroke sebelumnya (iskemik atau hemoragik), hipertensi, dislipidemia, diabetes, sindrom metabolik, penyakit jantung (seperti gangguan irama atau kelainan katup), penyakit autoimun, serta temuan radiologis seperti cerebral microbleed. Penilaian juga mencakup kontrol rutin terhadap hipertensi dan diabetes untuk menilai respons terhadap pengobatan (Kurniawan *et al.*, 2023).

2.10.2 Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien stroke diawali dengan survei primer yang meliputi penilaian jalan napas, pernapasan, dan sirkulasi (airway, breathing, circulation), serta pemeriksaan tanda-tanda vital seperti tekanan darah, nadi (frekuensi dan keteraturannya), pola dan frekuensi napas termasuk penggunaan otot bantu pernapasan, saturasi oksigen, dan suhu tubuh. Setelah itu dilakukan pemeriksaan fisik umum dan pemeriksaan neurologis terfokus menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), yang mencakup penilaian tingkat kesadaran dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS), pemeriksaan pupil dan/atau adanya kelumpuhan saraf kranial, evaluasi kekuatan motorik, penilaian fungsi menelan, pemeriksaan defisit sensorik, serta identifikasi gangguan otonom. Selain itu, perlu dilakukan penilaian gangguan neurobehavior dan pemeriksaan funduskopi untuk mendeteksi adanya papiledema (Kurniawan *et al.*, 2023).

2.10.3 Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien Stroke Non Hemoragik menurut (Haryono, 2019) yaitu sebagai berikut:

a. *Computer Tomografi Scan* (CTScan)

Pemeriksaan CT Scan menggunakan serangkaian sinar-X untuk membuat gambar detail dari otak. CTScan dapat menunjukkan perdarahan, tumor, stroke dan kondisi lainnya.

Memperlihatkan secara spesifik letak edema, posisi hematoma, adanya jaringan otak yang infark atau iskemia, serta posisinya secara pasti. Pada stroke non hemoragik terlihat adanya infark.

b. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI memanfaatkan gelombang radio serta medan magnet yang kuat untuk menghasilkan gambar otak dengan detail tinggi. Pemeriksaan ini mampu mengidentifikasi jaringan otak yang mengalami kerusakan akibat stroke iskemik maupun perdarahan. Dibandingkan dengan CT-scan, MRI dianggap sebagai metode pencitraan yang lebih canggih.

c. *Ultrasonografi Doppler (USG Dopler)*

Ultrasonografi Doppler (USG Dopler) Mengidentifikasi penyakit arteriovena (masalah system arteri karotis /aliran darah /muncul plaque/arterosklerosis).

d. *Angiografi serebral*

Angiografi serebral menghasilkan visualisasi yang rinci mengenai arteri di otak dan leher. Pemeriksaan ini membantu mengidentifikasi penyebab spesifik stroke, seperti perdarahan arteriovenosa atau ruptur, serta menelusuri sumber perdarahan seperti aneurisma atau malformasi vaskular.

e. *Elektro Encephalo Graphy (EEG)*

Elektro encephalo Graphy (EEG) Mengidentifikasi masalah didasarkan pada gelombang otak atau mungkin memperlihatkan daerah lesi yang spesifik.

f. *Pemeriksaan foto thorax*

Pemeriksaan ini dapat menunjukkan kondisi jantung, termasuk adanya pembesaran ventrikel kiri yang menjadi salah satu indikator hipertensi kronis pada pasien stroke. Selain itu, pemeriksaan juga dapat menggambarkan pergeseran kelenjar pineal ke arah berlawanan akibat adanya massa yang berkembang.

g. Pungsi lumbal Pungsi

Lumbal dilakukan dengan memasukkan jarum ke dalam ruang subaraknoid untuk mengeluarkan CSS yang bertujuan untuk diagnostik atau pengobatan. Pemeriksaan pungsi lumbal menunjukkan adanya tekanan normal. Tekanan meningkat dan cairan yang mengandung darah menunjukkan adanya perdarahan.

2.11 Komplikasi Penyakit Stroke

Berdasarkan (Powers *et al.*, 2019) Stroke dapat menimbulkan berbagai jenis komplikasi, dan sebagian besar di antaranya dapat berakibat fatal. Beberapa komplikasi yang berpotensi muncul, antara lain:

a. Edema

Edema otak merupakan pembengkakan pada jaringan otak yang muncul setelah terjadinya stroke, dan umumnya disebabkan oleh trombosis serebri. Kondisi ini menimbulkan peningkatan tekanan di dalam rongga tengkorak, yang dapat memperparah kerusakan jaringan otak serta meningkatkan risiko timbulnya komplikasi serius seperti herniasi otak.

b. Herniasi Otak

Herniasi otak terjadi ketika tekanan di dalam tengkorak meningkat secara berlebihan, sehingga jaringan otak terdorong keluar dari posisinya normal. Perpindahan ini dapat terjadi ke dalam bagian tengkorak lain atau melalui celah pada tengkorak, dan berpotensi menyebabkan gangguan fungsi vital otak.

c. Epilepsi Pasca-Stroke

Epilepsi pasca-stroke timbul akibat kerusakan jaringan otak setelah terjadinya trombosis serebri. Jaringan otak yang rusak dapat menjadi fokus epileptogenik, yaitu area yang memicu aktivitas listrik abnormal, sehingga menyebabkan kejang baik segera setelah stroke maupun dalam jangka waktu tertentu setelahnya.

d. Pneumonia

Pneumonia adalah masalah yang sering terjadi pada pasien stroke, dan ini disebabkan oleh kurangnya gerakan dan kesulitan saat menelan. Kondisi ini bisa menyebabkan aspirasi, yaitu ketika makanan atau minuman masuk ke saluran pernapasan, yang kemudian dapat menyebabkan infeksi paru-paru atau pneumonia aspirasi.

e. Trombosis Vena Dalam (*Deep Vein Thrombosis*)

Trombosis vena dalam adalah terbentuknya bekuan darah di pembuluh darah vena, terutama pada tungkai, akibat kurangnya pergerakan setelah stroke. Bekuan darah ini dapat berbahaya karena berpotensi berpindah ke organ vital seperti paru-paru dan menyebabkan emboli paru.

f. Dekubitus (Luka Tekan)

Dekubitus merupakan cedera pada kulit dan jaringan di bawahnya yang terjadi akibat tekanan yang berlangsung lama pada area tubuh tertentu karena kurangnya pergerakan. Kondisi ini sering muncul pada pasien stroke yang mengalami keterbatasan mobilitas, terutama pada bagian tubuh yang menopang beban seperti punggung, tumit, dan pinggul.

2.12 Skala Stroke

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan instrumen penilaian terstandar yang digunakan untuk mengukur tingkat defisit neurologis secara kuantitatif pada pasien stroke. Skala ini berfungsi sebagai alat evaluasi klinis untuk menilai derajat keparahan stroke, mendukung penentuan strategi terapi yang sesuai, serta memberikan estimasi terhadap luaran klinis pasien. Pedoman *National Stroke Foundation* menyarankan penggunaan NIHSS sebagai metode yang valid dalam menilai tingkat keparahan stroke pada pelayanan gawat darurat (Irsyam *et al.*, 2022). Walaupun instrumen ini terdiri atas penilaian neurologis yang rinci dengan skor total antara 0 sampai 42, hasil penilaiannya umumnya diklasifikasikan ke dalam lima kategori tingkat keparahan stroke. Pengelompokan tersebut

berfungsi untuk memudahkan penatalaksanaan klinis maupun penetapan diagnosis (Department of Health *et al.*, 2024).

Tabel 2.1 Nilai Skor NIHSS (Department of Health *et al.*, 2024)

Rentang Skor NIHSS	Tingkat Keparahan Stroke	Deskripsi
0	Tidak Ada Gejala Stroke	Fungsi neurologis normal.
1-4	Stroke Ringan	Gejalanya ringan; gangguan yang dialami seringkali minimal.
5-15	Stroke Sedang	Defisit neurologis yang nyata tetapi berpotensi dapat dipulihkan.
16-20	Stroke Sedang hingga Berat	Gangguan signifikan; risiko komplikasi lebih tinggi
21-42	Stroke Berat	Defisit neurologis yang luas: diagnosis buruk jika tidak segera ditangani

2.13 Hemostasis

Hemostasis merupakan proses fisiologis yang berperan dalam menghentikan perdarahan pada pembuluh darah yang mengalami cedera. Mekanisme ini berlangsung melalui empat tahapan utama, yaitu: (1) vasokonstriksi atau penyempitan pembuluh darah, (2) pembentukan sumbat trombosit awal, (3) aktivasi kaskade koagulasi, dan (4) pembentukan sumbat fibrin sebagai bekuan darah yang stabil (LaPelusa & Dave, 2023).

2.13.1 Vasokonstriksi atau Penyempitan Pembuluh Darah

Vasokonstriksi terjadi sekitar 30 menit setelah terjadinya cedera pada pembuluh darah, timbul respons spasme vaskular yang memicu vasokonstriksi. Pada area endotel yang mengalami kerusakan, komponen matriks ekstraseluler atau kolagen menjadi terekspos terhadap elemen-elemen darah (LaPelusa & Dave, 2023).

2.13.2 Pembentukan Sumbatan Trombosit

Ketika pembuluh darah rusak, kolagen terekspos dan memicu trombosit menempel dengan bantuan faktor *von Willebrand*. Trombosit yang melekat kemudian aktif, berubah bentuk, dan melepaskan zat-zat yang menarik trombosit lain. Trombosit yang teraktivasi ini saling menempel sehingga terbentuk sumbat trombosit primer yang menutupi area cedera (LaPelusa & Dave, 2023).

2.13.3 Aktivasi Kaskade Koagulasi

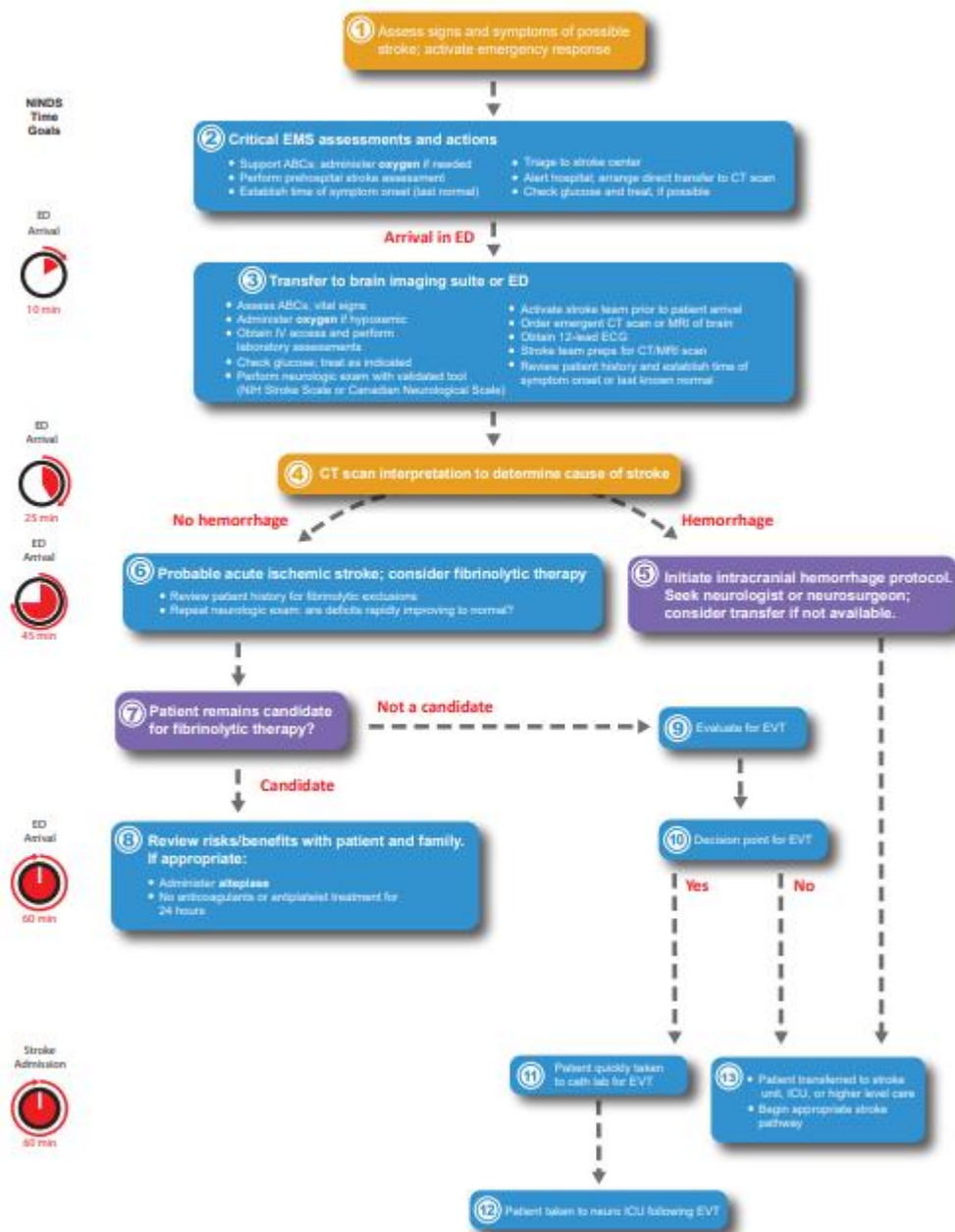
Proses hemostasis melalui koagulasi melibatkan rangkaian faktor pembekuan yang bekerja secara kompleks. Pada jalur intrinsik, faktor

yang terlibat meliputi faktor I, II, IX, X, XI, dan XII, yang masing-masing dikenal sebagai fibrinogen, protrombin, faktor Christmas, faktor Stuart-Prower, tromboplastin plasma, dan faktor Hageman. Jalur intrinsik dimulai ketika kolagen dari pembuluh darah yang rusak terpapar, sehingga mengaktifkan faktor XII. Aktivasi ini berlanjut secara berantai ke faktor XI, IX, dan akhirnya faktor X. Proses berurutan ini disebut kaskade karena setiap faktor yang aktif mempercepat aktivasi faktor berikutnya. Trombin yang terbentuk juga membantu memperkuat jalur ini. Meskipun jalur intrinsik panjang, faktor XII tidak terlalu penting dalam pembekuan. Pemeriksaan PTT digunakan untuk menilai jalur ini. Sementara itu, jalur ekstrinsik melibatkan faktor I, II, VII, dan X, dengan faktor VII disebut sebagai faktor stabil. Jalur ekstrinsik dimulai saat cedera pembuluh darah memicu pelepasan faktor jaringan, yang mengaktifkan faktor VII menjadi VIIa. Faktor VIIa kemudian mengaktifkan faktor X, dan pada tahap ini jalur ekstrinsik bertemu dengan jalur intrinsik. Pemeriksaan PT digunakan untuk menilai jalur ini (Chaudhry et al., 2025a).

2.13.4 Pembentukan Sumbatan Fibrin Sebagai Bekuan Darah

Pada tahap akhir koagulasi, fibrinogen diubah menjadi fibrin yang kemudian saling berikatan membentuk jaring fibrin yang kuat. Proses pengikatan silang ini dipercepat oleh faktor XIIIa sehingga terbentuk gumpalan yang stabil. Setelah itu, dalam fase penyelesaian, trombosit yang aktif mengerutkan gumpalan, lalu plasmin yang berasal dari plasminogen menghancurkan fibrin sehingga gumpalan larut dan aliran darah kembali normal (LaPelusa & Dave, 2023).

2.14 Penatalaksanaan Penyakit Stroke Iskemik



Gambar 2.3. Algoritme Stroke (ACLS, 2025)

Penatalaksanaan awal pasien dengan dugaan stroke menekankan identifikasi cepat tanda dan gejala melalui pendekatan FAST, aktivasi sistem respons darurat, dan stabilisasi fungsi vital sejak fase pra-rumah sakit hingga di unit gawat darurat. Petugas *Emergency Medical Services* (EMS) perlu menilai status jalan napas, pernapasan, dan sirkulasi, menentukan waktu onset gejala, mempersiapkan transportasi ke pusat stroke, dan melakukan

pemeriksaan dasar termasuk kadar glukosa. Setelah tiba di rumah sakit, dalam kurun waktu 10 hingga 25 menit, dilakukan pemeriksaan vital, skrining hipoksemia, akses intravena, pemeriksaan penunjang laboratorium, CT-scan atau MRI emergensi, EKG, serta penilaian neurologis menggunakan NIHSS. Hasil pencitraan menjadi dasar diferensiasi antara stroke iskemik dan hemoragik untuk menentukan strategi terapeutik, termasuk pertimbangan terapi fibrinolitik apabila tidak ditemukan perdarahan dan tidak terdapat kontraindikasi absolut, atau konsultasi neurologi/neurosurgery jika terdapat perdarahan intrakranial. Evaluasi risiko dan manfaat fibrinolisis harus dilakukan bersama pasien dan keluarga sebelum pemberian rtPA, sedangkan jika tidak memenuhi kriteria fibrinolisis dapat diberikan asetosal dan dimulai jalur tata laksana stroke yang sesuai. Pasca-rtPA, pasien dirawat di unit stroke atau intensif dengan pemantauan ketat terhadap tekanan darah dan status neurologis guna mencegah komplikasi serta mendukung prognosis optimal (ACLS, 2025).

Penatalaksanaan yang optimal pada pasien stroke sangat berpengaruh terhadap proses pemulihan pasca-stroke serta dapat mengurangi tingkat kecacatan. Penanganan yang cepat mampu meminimalkan kerusakan otak akibat stroke. Efektivitas terapi akan lebih tinggi apabila stroke dapat dikenali dan didiagnosis dalam kurun waktu 4,5 jam sejak munculnya gejala awal (Kemenkes RI, 2019).

2.15 Terapi Farmakologi

2.15.1 Terapi trombolitik

Terapi intravena rtPA (Alteplase) untuk stroke iskemik harus diberikan dalam rentang waktu < 4,5 jam sejak onset, meskipun dalam kasus tertentu dapat diperpanjang hingga ≤ 6 jam. Dosis yang diberikan adalah 0,6-0,9 mg/kgBB dengan dosis maksimal 90 mg, di mana $\leq 10\%$ dari total dosis diberikan sebagai bolus inisial dalam 1 menit, dan sisanya diinfuskan selama 60 menit. Sebelum memulai terapi fibrinolitik, penting untuk menurunkan tekanan darah pasien hingga <185/110 mmHg dan mempertahankannya dengan aman menggunakan antihipertensi. Efek samping yang harus diwaspadai

selain perdarahan adalah angioedema yang berpotensi menyebabkan obstruksi jalan napas. Pemberian rtPA intravena tetap menjadi prioritas bagi pasien yang memenuhi kriteria trombolisis, bahkan jika pasien juga dipertimbangkan untuk terapi endovaskular. Terapi endovaskular harus dilakukan di pusat stroke yang memiliki fasilitas angiografi serebral yang memadai serta tenaga neurointervensi yang berpengalaman. Pada pasien yang mengalami kejang saat onset stroke, terapi dapat diberikan selama defisit neurologis yang muncul merupakan akibat langsung dari stroke, bukan disebabkan oleh fenomena pasca-iktal atau kejang yang berhubungan dengan epilepsi (PNPK, 2019).

2.15.2 Terapi Antikoagulan

Antikoagulan bekerja dengan menghambat faktor koagulasi (seperti faktor Xa atau trombin) sehingga pembentukan fibrin dan trombus berkurang. Pada stroke iskemik terutama karena emboli jantung, mekanisme ini mencegah terjadinya penyumbatan pembuluh otak dan menurunkan risiko kekambuhan (X. Wang *et al.*, 2021). Secara umum, pedoman klinis saat ini tidak merekomendasikan pemberian antikoagulan secara rutin dan segera pada fase akut stroke iskemik, baik untuk perbaikan keluaran neurologik maupun prevensi sekunder dini. Kontraindikasi mutlak diberlakukan untuk memulai terapi antikoagulan dalam 24 jam pasca-pemberian aktivator plasminogen jaringan rekombinan (rtPA) intravena. Prinsip keselamatan mengamankan bahwa inisiasi terapi antikoagulan hanya dapat dilakukan setelah konfirmasi pencitraan menyingkirkan adanya perdarahan intrakranial primer. Untuk kasus stroke kardio-emboli, seperti yang terkait dengan fibrilasi atrium, antikoagulan oral seperti warfarin, sebagai lini pertama dapat dipertimbangkan, namun inisiasinya ditunda, umumnya 4 hingga 14 hari setelah onset gejala, dan memerlukan pengawasan ketat kadar antikoagulan (INR) untuk memitigasi risiko perdarahan (PNPK, 2019).

Tabel 2.2 Obat Antikoagulan (Pp & Skp, 2015)

	Warfarin	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Mekanisme	Mengganggu sintesis faktor koagulasi terkait vitamin K	Menghambat faktor Xa	Menghambat trombin	Menghambat faktor Xa	Menghambat faktor Xa
Sediaan	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Pengaturan dosis	Tergantung INR individual	Sesuai CrCl	Sesuai CrCl, umur	Sesuai CrCl, berat badan, umur	Tidak perlu
Onset	36-72 jam	2-4 jam	0,5-2 jam	1-3 jam	1-3 jam
Waktu paruh	20-60 jam	9-13 jam	12-14 jam	8-15 jam	9-11 jam
Farmakokinetik	Tidak terprediksi, individual	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
Interaksi obat	CYP2C9, -3A4, -1A2	CYP 3A4, inhibitor p-gp	Inhibitor p-gp	CYP3A4	CYP3A4, inhibitor p-gp
Pemantauan	Dibutuhkan rutin	Tidak dibutuhkan rutin	Tidak dibutuhkan rutin	Tidak dibutuhkan rutin	Tidak dibutuhkan rutin
Eliminasi ginjal	80% / 65%	66%	80%	27%	40%
Antidotum	Vitamin K, FFP, PCC	PCC	PCC, antibodi eksperimental	PCC	PCC

INR= *International normalized ratio*; CrCl= *creatinine clearance*; CYP3A4= *cytochrome P450 3A4*; p-gp= *p-glycoprotein*; FFP= *fresh frozen plasma*; PCC= *prothrombin complex concentrates*

2.15.3 Terapi Neuroprotektan

Obat neuroprotektan merupakan salah satu pengobatan yang ditujukan untuk mengurangi kerusakan saraf akibat stroke iskemik. Gangguan kognitif dapat diatasi dengan obat neuroprotektan (Permatasari *et al.*, 2021).

Neuroprotektan yang umum digunakan adalah piracetam dan citicoline, baik tunggal maupun kombinasi. Piracetam mencoba untuk meningkatkan kemampuan eritrosit dalam pembuluh darah tanpa menyebabkan transformasi maupun fungsi eritrosit. Oleh karena itu parenkim otak iskemik akan pulih. Citicoline berupaya meningkatkan komponen utama sintesis membran sel, fosfatidilkolin yang meningkatkan perbaikan membran sel saraf (Diana *et al.*, 2020).

Tabel 2.3 Obat Neroprotektan (Schauss & Nakazaki, 2020)

Jenis Obat	Dosis
Citicoline	Anak-anak dan dewasa, dengan dosis oral hingga 1200 mg/hari pada anak-anak dan rentang terapeutik 500–2000 mg/hari pada dewasa.
piracetam	1,2-4,8 g per hari dalam 2-4 dosis terbagi. Pengobatan dapat dimulai dengan 4,8 g per hari, tergantung pada tingkat keparahan gejala.

2.15.4 Terapi Antihipertensi

Panduan klinis menekankan bahwa pengelolaan tekanan darah tinggi (hipertensi) pada stroke akut harus dilakukan dengan berhati-hati dan disesuaikan berdasarkan jenis stroke, pada stroke iskemik akut, penurunan segera hanya dilakukan jika terdapat komorbiditas kritis seperti diseksi aorta atau gagal jantung, jika tidak ada komorbid, tekanan darah diturunkan sekitar 15% dalam 24 jam bila sangat tinggi tekanan darah sistolik >220 mmHg atau tekanan darah diasdolik >120 mmHg, sementara pasien yang akan menerima trombolitik (rtPA) wajib mencapai tekanan darah sistolik <185 mmHg dan tekanan darah diastolik <110 mmHg, pada stroke perdarahan intraserebral, penurunan cepat hingga tekanan darah sistolik 140 mmHg dianggap aman dan berpotensi bermanfaat bagi pasien dengan TDS antara 150–220 mmHg. Kontrol tekanan darah yang intensif diperlukan jika TDS melebihi 220 mmHg atau tekanan arterial rerata (TAR) melebihi 150 mmHg. Untuk kasus Perdarahan Subaraknoid Aneurisme, pengendalian tekanan darah ditujukan untuk mencegah perdarahan ulang, dengan target umum tekanan darah sistolik 140-160 mmHg. Secara umum, agen antihipertensi intravena seperti labetalol, nikardipin, atau diltiazem menjadi pilihan utama; namun, hidralasin dan nitroprusid tidak direkomendasikan pada ICH karena berisiko meningkatkan tekanan intrakranial. Pertimbangan penurunan tekanan darah yang lebih signifikan adalah 15%-25% dalam jam pertama,

dapat diambil jika terdapat kondisi darurat yang mengancam organ vital lain (PNPK, 2019).

Tabel 2.4 Obat Antihipertensi (PNPK, 2019)

Golongan/Obat	Mekanisme kerja	Dosis	Keuntungan	Kerugian
ACE inhibitor				
Captopril	inhibitor kompetitif <i>angiotensin converting enzyme</i>	Inisial: 50 mg/hari per oral Rumatan: 150-200 mg/hari	Awitan 15-30 menit	Batuk, hiperkalemia
Lisinopril	Inhibitor kompetitif <i>angiotensin converting enzyme</i>	Inisial: 10 mg/hari per oral Rumatan: 40 mg/hari		Batuk, hipotensi
Enalapril	ACE inhibitor	0,625-1,25 mg IV selama 15 menit	Awitan <15 menit	Durasi lama (6 jam), disfungsi renal
Penyekat kanal kalsium				
Amlodipin	Penyekat kanal kalsium	Inisial: 2,5 mg/hari Rumatan: 10 mg/hari	Durasi kerja panjang (24 jam)	Edema paru
Nikardipin Diltiazem	Penyekat kanal kalsium	5 mg/jam IV, titrasi 2,5 mg/jam tiap 15 menit, sampai 15 mg/jam	Awitan cepat (1-5 menit), tidak terjadi rebound yang bermakna jika dihentikan Eliminasi tidak dipengaruhi oleh disfungsi hati atau renal, potensi	Takikardia atau bradikardia, hipotensi, durasi lama (4-6 jam)

Golongan/Obat	Mekanisme kerja	Dosis	Keuntungan	Kerugian
			interaksi obat rendah, Awitan cepat <1 menit, tidak terjadi rebound atau takhifilaksis	
Penghambat reseptor angiotensin				
Candesartan	Penghambat reseptor angiotensin II, menghambat vasokonstriksi	Inisial: 4 mg/hari Rumatan: 12-32 mg/hari		Kontraindikasi pada kehamilan
Penyekat beta				
Labetalol	Antagonis reseptor α_1 , β_1 , β_2	10-20 mg IV selama 1-2 menit, dilanjutkan infus kontinyu 2-8 mg/menit	Awitan cepat (5-10 menit)	Bradikardia, hipoglikemia, durasi lama (2-12 jam), gagal jantung kongestif, bronkospasme
Tiazid				
HCT	Inhibisi reabsorpsi natrium pada tubulus distal ginjal	12,5-50 mg per oral, sekali sehari	Ekonomis	Diuresis, depleksi elektrolit (hipokalemia, hipomagnesiemia) Meningkatkan kadar gula darah
Vasodilator langsung				
Hidralasin	NO terkait dengan mobilisasi kalsium dalam otot polos	2,5-10 mg IV bolus (sampai 40 mg)		Serum-sickness like, drug-induced lupus, durasi lam (3-4 jam),

Golongan/Obat	Mekanisme kerja	Dosis	Keuntungan	Kerugian
				awitan lambat (15-30 menit)

2.15.5 Terapi Antiplatelet

Antiplatelet diberikan untuk menghambat agregasi trombosit dan mencegah terbentuknya trombus, terutama pada arteri dengan ruptur plak aterosklerotik. Pada hemostasis awal, trombosit beradhesi dan beragregasi di lokasi cedera, kemudian diikuti aktivasi kaskade koagulasi yang menghasilkan fibrin sebagai penstabil sumbat trombosit. Dengan demikian, agregasi trombosit dan koagulasi merupakan proses berkesinambungan, di mana pembentukan trombus diawali oleh trombosit dan diperkuat oleh pembentukan fibrin (Chaudhry *et al.*, 2025b). Mekanisme kerja obat antiplatelet terutama ditujukan pada fase awal hemostasis. Sebagai contoh, asetosal menghambat enzim siklooksigenase (COX-1) secara *irreversibel* sehingga menurunkan sintesis tromboksan A₂, yang pada akhirnya menghambat proses aktivasi maupun agregasi trombosit (Kemenkes RI, 2023).

Antiplatelet dan antikoagulan bekerja pada tahap hemostasis yang berbeda sehingga tidak saling menggantikan dalam pencegahan stroke iskemik. Antiplatelet menghambat aktivasi dan agregasi trombosit pada fase hemostasis primer, sedangkan antikoagulan menghambat faktor koagulasi seperti faktor Xa atau trombin pada fase sekunder sehingga pembentukan fibrin berkurang. Secara klinis, antiplatelet digunakan terutama pada stroke non-kardioembolik, sedangkan antikoagulan lebih efektif pada stroke kardioembolik misalnya akibat fibrilasi atrium (Pradhan *et al.*, 2025).

Pasien dengan stroke iskemik terapi yang direkomendasikan pada AHA/ASA, 2019 adalah penggunaan Asetosal dosis 160–325 mg dianjurkan dalam 24–48 jam setelah stroke iskemik akut, namun tidak menggantikan rtPA atau trombektomi. Pemberian asetosal pada periode tersebut terbukti menurunkan risiko stroke berulang dan

angka kematian secara signifikan tanpa meningkatkan kejadian stroke hemoragik (Kamarova et al., 2022a). Ticagrelor tidak disarankan pada stroke minor, sedangkan kombinasi asetosal dan klopidoogrel selama 21 hari efektif mencegah stroke sekunder. Antiplatelet intravena tidak direkomendasikan, dan klopidoogrel 75 mg dinilai lebih baik daripada asetosal 325 mg. Belum ada bukti manfaat tambahan kombinasi antiplatelet dan antikoagulan pada pasien dengan stroke iskemik, fibrilasi atrium, atau sindrom koroner (PNPK, 2019).

Tabel 2.5 Obat Antiplatelet (AHA, 2025)

Jenis Obat	Dosis
Asetosal	Dosis <i>Loading</i> : 150-300 mg po, diikuti Dosis Pemeliharaan: 75-100 mg (1x1) po
Klopidoogrel	Dosis <i>Loading</i> : 300-600 mg po, diikuti Dosis Pemeliharaan: 75 mg (1x1) po
Ticagrelor	Dosis <i>Loading</i> : 180 mg po, diikuti Dosis pemeliharaan: 90 mg atau 60 mg (2x1) po
Prasugrel	Dosis <i>Loading</i> : 60 mg po, diikuti Dosis Pemeliharaan: 10 mg (1x1) po atau 5 mg (1x1) po pada pasien berusia ≥ 75 tahun atau dengan BB

2.16 Terapi Non Farmakologi

2.16.1 *Range of Motion* (ROM)

Latihan Range of Motion (ROM) merupakan latihan pergerakan sendi yang memungkinkan kontraksi dan gerakan otot melalui aktivitas pasien dalam menggerakkan persendian secara aktif maupun pasif. Tujuan dari latihan ini adalah untuk menjaga atau meningkatkan kemampuan pergerakan sendi dengan baik dan maksimal, serta untuk menambah massa dan kekuatan otot. Pada penderita stroke, latihan ROM berfungsi untuk mencegah kekakuan sendi dan mempertahankan kelenturan anggota tubuh akibat gangguan atau gejala dari penyakit stroke (Ernawati, 2022).

2.16.2 Face Massage

Face massage merupakan latihan gerak wajah pasif yang dilakukan dengan memberikan tekanan lembut menggunakan jari-jari pada area wajah. Terapi ini tidak hanya bermanfaat untuk meningkatkan kesehatan kulit dan relaksasi fisiologis, tetapi juga dapat menstimulasi aktivitas otak, yang berdampak positif terhadap fungsi nervus facialis sehingga membantu memperbaiki kesimetrisan wajah pada pasien stroke yang mengalami *facial drooping* (Ernawati, 2022).

2.16.3 Terapi Bicara A,I,E,O

Latihan vokal merupakan terapi komunikasi untuk membantu penderita gangguan berbicara agar dapat berinteraksi secara normal. Salah satu bentuknya adalah latihan AIUEO, yang diberikan kepada pasien stroke dengan gangguan bicara akibat kerusakan pusat bahasa di otak kiri. Latihan ini melatih gerakan lidah, bibir, dan otot wajah guna membantu pemulihan kemampuan berbicara (Ernawati, 2022).

2.16.4 Swedish Massage

Swedish massage merupakan pijatan terapeutik yang bertujuan untuk melancarkan sirkulasi darah, mengurangi ketegangan otot, dan memberikan efek relaksasi melalui sentuhan tangan tanpa penggunaan obat. Terapi ini termasuk senam pasif yang membantu tubuh merasa rileks serta menurunkan tingkat stres pada klien (Ernawati, 2022).

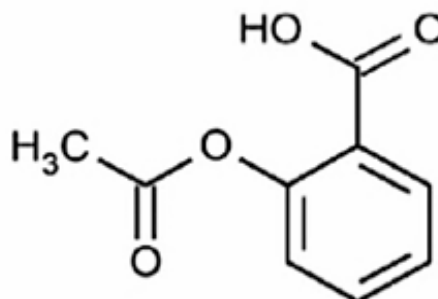
2.16.5 Latihan Menggenggam Bola Karet

Latihan menggenggam bola merupakan latihan gerak aktif asisif yang dilakukan melalui kontraksi otot dengan bantuan gaya luar, seperti dari terapis atau alat bantu. Tujuan latihan ini adalah untuk mempertahankan fungsi tubuh dan mencegah komplikasi akibat kelemahan ekstremitas atas. Penggunaan bola karet berfungsi sebagai media stimulasi untuk meningkatkan kekuatan otot dan kemampuan motorik pada pasien stroke yang mengalami kelemahan pada tangan (Ernawati, 2022).

2.17 Tinjauan Antiplatelet

2.17.1 Asetosal

a. Definisi



Gambar 2.4 Struktur Kimia Asetosal (Depkes RI, 2020)

Asetosal merupakan turunan salisilat yang disebut juga asam asetilsalisilat. Asetosal digunakan untuk terapi penyakit kardiovaskular, nteri, dan peradangan. Dosis Asetosal berbeda tergantung efek yang diberikan. Sebagai antiplatelet, dosis Asetosal adalah 75 mg, analgesik 325- 600 mg, dan antiinflamasi 1,2 gr (Tisa Angelia, 2020). Asam Asetilsalisilat dengan rumus molekul $C_9H_8O_4$ dengan BM 180,16, adalah senyawa yang tidak larut dalam air, tidak berbau, serta berwujud kristal padat pada suhu kamar. Asam asetilsalisilat memiliki tiga gugus fungsi yaitu hidroksil, asetil, dan ester. Mekanisme kerjanya yang dominan melalui transfer gugus asetil ke fungsi (-OH) dan amino (-NH₂) yang terdapat dalam makromolekul biologis. Asetosal berbeda dari turunan asam salisilat lainnya karena mengandung gugus asetil. Gugus asetil tersebut berfungsi menginaktivasi enzim siklooksigenase, sehingga obat ini digolongkan sebagai NSAID karena hambatannya terhadap siklooksigenase bersifat *irreversibel* (Kumar Dash *et al.*, 2020).

b. Mekanisme kerja

Target kerja Asetosal terletak pada siklooksigenase (COX) dan prostaglandin endoperoxidase synthase. Asetosal menghambat akses asam arakidonat ke tempat penempelan sehingga menyebabkan inhibisi COX-1 dan COX-2 (2). Enzim COX terlibat dalam sintesis prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Asetosal adalah obat antiinflamasi nonsteroid yang menonaktifkan secara ireversibel enzim COX (COX-1 dan COX-2). Asetosal mengurangi risiko serangan jantung dan stroke dengan mencegah gumpalan darah pada permukaan plak aterosklerosis yang pecah. Plak aterosklerosis berada di sepanjang pembuluh darah selama beberapa tahun sebagai respon cedera karena tekanan darah tinggi, kadar gula darah abnormal, kadar kolesterol darah tinggi, dan toksin yang ada pada tembakau rokok. Asetosal menghentikan platelet untuk membentuk gumpalan darah (Tisa Angelia, 2020).

c. Farmakokinetik

Asetosal diserap dengan cepat setelah menelan tablet non-enterik, tetapi hanya sekitar 70% tetap utuh sebagai asam asetilsalisilat karena hidrolisis pertama kali di hati. Dengan demikian, sirkulasi portal adalah tempat sebagian besar penghambatan trombosit terjadi. Asetosal cepat dihidrolisis menjadi asam salisilat saat masuk ke sirkulasi, yang merupakan metabolit lebih stabil dengan waktu paruh yang lebih lama. Dalam kasus formulasi berlapis atau tablet salut enterik, penyerapan asetosal tertunda dan tidak menentu. Jika ada makanan, penyerapan akan semakin tertunda dan berkurang. Menurut beberapa penelitian, formulasi asetosal berlapis tidak bioekuivalen dengan asetosal biasa. Selain itu, pada beberapa pasien yang mengonsumsi asetosal salut enterik dengan makanan, tidak dapat ditemukan kadar salisilat plasma (Angiolillo *et al.*, 2022).

d. Efek Samping

Asetosal dapat menimbulkan beberapa efek samping, diantaranya perdarahan, reaksi hipersensitivitas, dan kematian (Tisa Angelia, 2020).

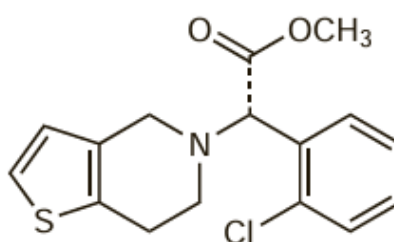
e. Kontraindikasi

Orang yang alergi terhadap ibuprofen sebaiknya tidak mengonsumsi asetosal karena terdapat reaktivitas silang. Asetosal meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal (GI) pada pasien yang sudah menderita penyakit tukak lambung atau maag. Pasien penderita asma harus berhati-hati jika mereka menderita asma atau 40 bronkospasme yang diketahui berhubungan dengan NSAID. Diatesis yang didapat, seperti pada kasus demam berdarah atau demam berdarah kuning, sebaiknya menghindari penggunaan asetosal. Hindari penggunaan asetosal pada anak yang menderita infeksi virus untuk menghindari sindrom *Reye*. Dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat *hemofilia* (Tisa Angelia, 2020)

2.17.2 Inhibitor P2Y12

2.17.2.1 Klopido­grel

a. Definisi



Gambar 2. 5 Struktur Kimia Klopido­grel (C Sweetman, 2009)

Klopido­grel Bisulfat mengandung, $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$, tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 101,5%, dihitung terhadap zat kering (Depkes RI, 2020).

b. Mekanisme Kerja

Klopidogrel bekerja sebagai penghambat non-reversibel reseptor P2Y₁₂, yaitu reseptor yang berperan dalam proses pengikatan adenosin difosfat pada trombosit. Pemblokiran reseptor tersebut mencegah aktivasi lanjutan kompleks reseptor glikoprotein 38 IIb/IIIa, sehingga mengurangi proses agregasi trombosit. Klopidogrel sendiri bersifat inert secara farmakologis dan memerlukan aktivasi melalui dua tahap metabolisme enzimatik yang melibatkan beberapa enzim CYP, seperti CYP2C19 dan CYP3A4. Variasi genetik pada enzim-enzim tersebut dapat memengaruhi respons individu terhadap terapi (Beavers *et al.*, 2025).

c. Farmakokinetik

Farmakokinetik obat ini menunjukkan bahwa absorpsi terjadi cepat namun tidak sempurna melalui saluran cerna, dengan waktu mencapai konsentrasi plasma puncak sekitar 45 menit. Obat berikatan kuat dengan protein plasma, yaitu 98% untuk obat induk dan 94% untuk turunan asam karboksilat. Metabolisme berlangsung luas di hati melalui hidrolisis oleh esterase yang menghasilkan turunan asam karboksilat tidak aktif, serta oleh enzim CYP450 terutama CYP2C19 melalui oksidasi untuk membentuk metabolit tiol aktif. Ekskresinya terjadi melalui urin (sekitar 50%) dan feses (sekitar 46%), dengan waktu paruh eliminasi sekitar 6 jam untuk obat induk, 0,5 jam untuk turunan tiol, dan 8 jam untuk turunan asam karboksilat (C. R. Lee *et al.*, 2022).

d. Efek Samping

Klopidogrel umumnya dapat menimbulkan efek samping ringan seperti diare, sakit perut, dan gangguan pencernaan, namun pada kasus yang jarang terjadi dapat muncul efek samping serius seperti batuk darah, adanya darah pada urine, feses, atau

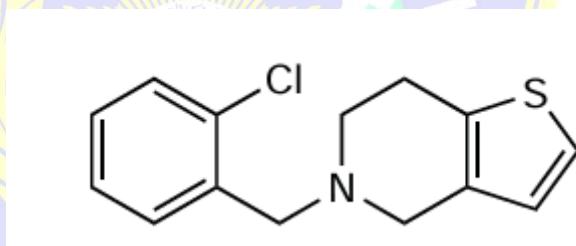
muntah, serta perubahan warna kulit dan mata menjadi kuning (C. R. Lee *et al.*, 2022).

e. Kontraindikasi

Perdarahan patologis aktif seperti tukak lambung atau perdarahan intrakranial dan gangguan hati berat merupakan kontraindikasi penggunaan antiplatelet karena meningkatkan risiko perdarahan serius. Pada perdarahan aktif, obat dapat memperburuk kehilangan darah, sedangkan pada gangguan hati berat terjadi gangguan koagulasi dan metabolisme obat yang memperbesar risiko perdarahan. Oleh karena itu, kondisi ini harus menjadi pertimbangan utama sebelum pemberian antiplatelet dengan evaluasi dan monitoring ketat demi menjaga efektivitas terapi dan keselamatan pasien (C. R. Lee *et al.*, 2022).

2.17.2.2 Ticlopidine

a. Definisi



Gambar 2.6 Struktur Kimia Ticlopidine (C Sweetman, 2009)

Ticlopidine merupakan obat antikoagulan yang digunakan untuk mencegah pembentukan gumpalan darah yang dapat membahayakan kesehatan. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet dan dapat diberikan sebagai terapi tunggal maupun dikombinasikan dengan obat lain. Ticlopidine tergolong dalam kelompok obat antiplatelet (Harmon, 2007).

b. Mekanisme Kerja

Ticlopidine merupakan agen antiplatelet golongan tienopiridin yang setelah dimetabolisme menghasilkan metabolit aktif tidak diketahui, bekerja secara *irreversibel* dengan

menghambat reseptor P2Y₁₂ *adenosin difosfat* (ADP). Mekanisme ini mengganggu pengikatan fibrinogen pada membran trombosit sehingga menghambat aktivasi reseptor GPIIb/IIIa, yang berakibat pada berkurangnya adhesi trombosit dan interaksi antartrombosit. Obat ini memiliki onset kerja sekitar 6 jam (Harmon, 2007).

c. Farmakokinetik

Ticlopidine diserap sekitar 80–90% setelah pemberian oral, dengan kadar puncak plasma tercapai dalam 1–3 jam. Obat ini dimetabolisme cepat dan ekstensif, dengan 85% dosis diekskresikan (hanya 2% dalam bentuk tidak berubah) dan memiliki setidaknya satu metabolit aktif. Waktu paruh eliminasi 24–33 jam, tetapi konsentrasi plasma menurun cepat dalam 4–12 jam, sehingga waktu paruh sebenarnya belum pasti. Belum ada penelitian farmakokinetik pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati (Saltiel & Ward, 1987).

d. Efek Samping

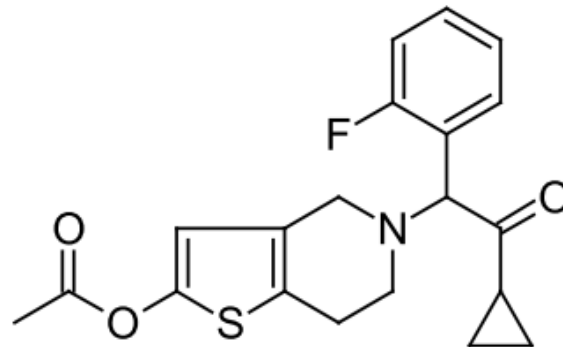
Sekitar 10–15% pasien yang memakai tiklopidin mengalami efek samping, terutama gangguan pencernaan dan ruam kulit. Kadang muncul perdarahan, gangguan darah (seperti neutropenia atau trombositopenia), serta kelainan hati. Obat ini juga dapat meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, dan VLDL tanpa memengaruhi HDL (Saltiel & Ward, 1987).

e. Kontraindikasi

Ticlopidine (hidroklorida ticlopidine) dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap obat ini, riwayat gangguan hematopoietik, gangguan hemostatik, perdarahan aktif seperti ulkus peptikum atau perdarahan intrakranial, serta pada penderita gangguan hati berat (Vaughan & Ontario, 2022).

2.17.2.3 Prasugrel

a. Definisi



Gambar 2.7 Struktur Kimia Prasugrel (Ahirrao et al., 2012)

Prasugrel adalah penghambat tienopiridin reseptor *adenosin difosfat* (ADP) (P2Y12) pada trombosit, dan digunakan sebagai antikoagulan untuk menurunkan risiko trombotik koroner berulang pada pasien yang menjalani intervensi selama sindrom koroner akut. Trombosit yang teraktivasi melepaskan ADP yang berikatan dengan reseptor trombosit ADP, menyebabkan aktivasi kompleks glikoprotein IIb/IIIa intraseluler yang memicu perlekatan dan agregasi trombosit. Agregasi trombosit berperan penting dalam pertumbuhan plak ateromatosa, yang dapat menyebabkan oklusi arteri koroner, serebral, dan perifer. Prasugrel merupakan penghambat reseptor P2Y12 yang ireversibel dan efeknya bertahan seumur hidup trombosit (7 hingga 10 hari) (NIH, 2020).

b. Mekanisme Kerja

Prasugrel termasuk dalam golongan tienopiridin, yaitu penghambat reseptor ADP seperti tiklopidin dan klopidoogrel. Obat-obatan dalam kelompok ini bekerja dengan menghambat reseptor P2Y12 secara permanen, sehingga mencegah penggumpalan trombosit. Dibandingkan dengan klopidoogrel, prasugrel bekerja lebih cepat, lebih stabil, dan lebih kuat dalam menghambat agregasi trombosit. Berdasarkan hasil studi analisis,

prasugrel terbukti lebih efektif dalam menurunkan kejadian iskemik, namun juga meningkatkan risiko perdarahan, sementara angka kematian keseluruhan tetap sama antara kedua obat tersebut (Varenhorst *et al.*, 2023).

c. Farmakokinetik

Prasugrel merupakan obat yang awalnya tidak aktif (*prodrug*) dan harus diubah di hati menjadi bentuk aktifnya. Proses ini melibatkan enzim-enzim hati seperti CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 (dalam jumlah kecil), serta CYP3A4. Setelah diubah, bentuk aktifnya yang disebut R-138727 bekerja dengan cara mengikat secara permanen reseptor P2Y12 pada trombosit. Akibatnya, reseptor tersebut tidak dapat lagi merespons ADP (*adenosin difosfat*), sehingga pembentukan dan penggumpalan trombosit berkurang. Obat ini diserap dengan cepat, dan kadar metabolit aktifnya mencapai puncak sekitar 30 menit setelah diminum. Waktu paruh metabolit aktifnya sekitar 7 jam, sedangkan 70% diekskresikan melalui urin dan 25% lewat feses. Prasugrel mulai bekerja dalam 30 menit dan mencapai kadar stabil setelah 3 hari penggunaan rutin. Setelah obat dihentikan, fungsi trombosit kembali normal dalam 5–9 hari, seiring terbentuknya trombosit baru (Varenhorst *et al.*, 2023).

d. Efek Samping

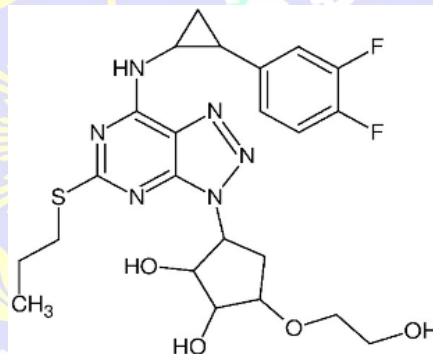
Efek samping yang paling umum adalah perdarahan, efek samping lainnya tidak umum, tetapi dapat meliputi sakit kepala, pusing, kelelahan, gangguan gastrointestinal, mual, artralgia, dan ruam. Efek samping yang jarang terjadi, tetapi lebih parah meliputi episode perdarahan mayor dan reaksi hipersensitivitas termasuk anafilaksis (NIH, 2020).

e. Kontraindikasi

Prasugrel tidak boleh digunakan pada pasien yang alergi terhadap komponennya, memiliki riwayat perdarahan patologis, TIA, atau stroke. Obat ini juga tidak disarankan untuk pasien berusia di atas 75 tahun karena risiko perdarahan yang tinggi. Penggunaan harus hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati berat, riwayat perdarahan saluran cerna, atau setelah operasi/trauma. Selain itu, prasugrel tidak boleh digunakan bersamaan dengan abrocitinib karena dapat meningkatkan risiko perdarahan serius, dan perlu dilakukan peninjauan obat lain yang digunakan untuk mencegah interaksi berbahaya (Varenhorst *et al.*, 2023).

2.17.2.4 Ticagrelor

a. Definisi



Gambar 2.8 Gambar Struktur Kimia Ticagrelor (Moritz & Geszke-Moritz, 2020)

Ticagrelor adalah penghambat reseptor trombosit P2Y₁₂ oral. Obat ini adalah yang pertama dari kelas kimia baru agen antiplatelet, siklopentiltriazolopirimidin, dan mengikat secara reversibel ke reseptor P2Y₁₂ untuk mencegah aktivasi trombosit yang dimediasi ADP dan menghambat agregasi trombosit (Herron & Bates, 2024).

b. Mekanisme Kerja

Ticagrelor bekerja dengan cara mengikat secara reversibel pada reseptor P2Y₁₂ yang terletak pada permukaan sel platelet. Dengan menghambat reseptor ini, ticagrelor mencegah aktivasi trombosit yang diinduksi oleh *adenosin trifosfat* (ATP), sehingga mengurangi risiko pembentukan pembekuan darah (Teng, 2015).

c. Farmakokinetik

Ticagrelor cepat diserap setelah pemberian oral dengan waktu mencapai konsentrasi plasma maksimum (t_{max}) sekitar 1,3–2 jam dan memiliki bioavailabilitas sekitar 36%. Setelah diserap, obat ini berikatan kuat dengan protein plasma sehingga memengaruhi distribusinya dalam tubuh. Berbeda dengan beberapa antiplatelet lain, ticagrelor tidak memerlukan aktivasi metabolik untuk menjadi aktif. Proses metabolisme utamanya berlangsung di hati melalui enzim CYP3A4 dan CYP3A5, menghasilkan metabolit aktif utama yaitu AR-C124910XX. Ekskresi ticagrelor terjadi terutama melalui feses (sekitar 58%) dan sebagian kecil melalui urin (sekitar 27%), dengan waktu paruh eliminasi berkisar antara 7,7 hingga 13,1 jam (Teng, 2015).

d. Efek Samping

Ticagrelor efektif menurunkan risiko iskemia, tetapi dapat meningkatkan risiko perdarahan yang menjadi efek samping utama, termasuk perdarahan hidung, subkutan, gastrointestinal, dan intracranial. Selain itu, ticagrelor juga dapat menyebabkan dispnea, jeda *ventrikel*, peningkatan asam urat, gangguan ginjal, dan PTT. Karena itu, penggunaan obat ini perlu disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien untuk mencegah efek samping serius. (Wei *et al.*, 2024).

e. Kontraindikasi

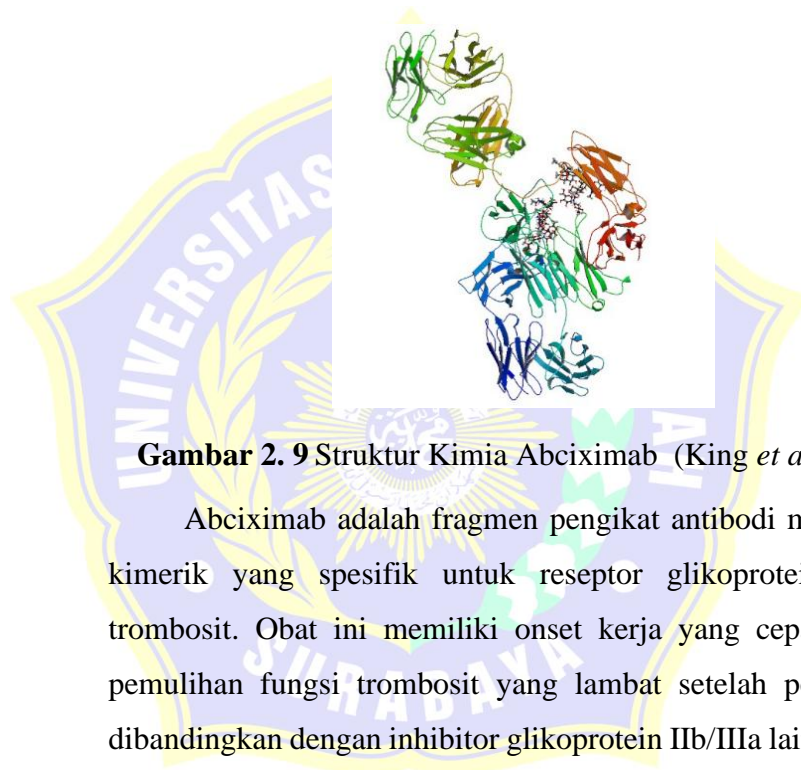
Ticagrelor dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap obat ini, perdarahan aktif seperti tukak

lambung, riwayat perdarahan intrakranial, serta gangguan hati sedang hingga berat karena dapat meningkatkan risiko efek samping serius. Penggunaan pada kondisi tersebut harus dihindari untuk mencegah komplikasi perdarahan dan gangguan metabolisme obat yang dapat membahayakan pasien (Juneja *et al.*, 2013).

2.17.3 Glicoprotein IIb/IIIa Inhibitor

2.17.3.1 Abciximab

a. Definisi



Gambar 2. 9 Struktur Kimia Abciximab (King *et al.*, 2016)

Abciximab adalah fragmen pengikat antibodi monoklonal kimerik yang spesifik untuk reseptor glikoprotein IIb/IIIa trombosit. Obat ini memiliki onset kerja yang cepat, dengan pemulihan fungsi trombosit yang lambat setelah penghentian dibandingkan dengan inhibitor glikoprotein IIb/IIIa lainnya. Obat ini memiliki waktu paruh 10-30 menit (Abuqayyas *et al.*, 2017). Abciximab juga merupakan obat pertama dari golongan antagonis reseptor GP IIb/IIIa yang terbukti efektif secara klinis (Hashemzadeh *et al.*, 2008).

b. Mekanisme Kerja

Abciximab bekerja dengan menghambat reseptor GP IIb/IIIa pada permukaan trombosit, sehingga mencegah fibrinogen menempel dan membentuk agregat trombosit yang berperan dalam proses pembekuan darah. Obat ini memiliki afinitas tinggi

terhadap reseptor tersebut, menjadikannya lebih efektif dibandingkan agen antiplatelet lainnya karena mampu menghambat agregasi trombosit secara langsung tanpa bergantung pada faktor perangsang. Mekanismenya melibatkan hambatan sterik atau perubahan konformasi pada rantai β reseptor, yang mencegah ligan berikatan dengan kantong pengikatnya dan pada akhirnya menghambat terbentuknya trombus (Hashemzadeh *et al.*, 2008).

c. Farmakokinetik

Abciximab adalah fragmen antibodi monoklonal kimerik yang cepat mengikat reseptor GP IIb/IIIa, vitronectin, dan Mac-1 pada trombosit. Pemberian dosis bolus diikuti infus selama 12 jam dapat menghambat lebih dari 80% reseptor dalam waktu sekitar 10 menit. Meskipun waktu paruhnya singkat (10–30 menit), efek penghambatannya bertahan hingga 48 jam karena sebagian molekul tetap menempel pada trombosit baru meski kadar obat dalam plasma menurun (Ibbotson *et al.*, 2013)

d. Efek Samping

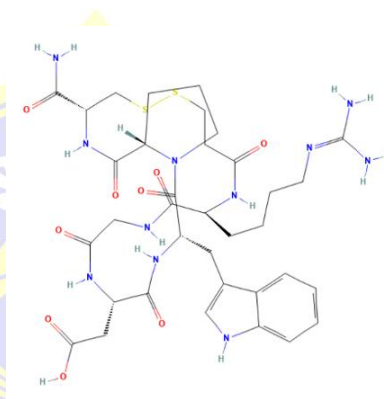
Efek samping abciximab meliputi perdarahan, trombositopenia akut, reaksi alergi akibat pembentukan antibodi anti-chimeric, serta hipotensi dan komplikasi vaskuler akibat penghambatan trombosit dan interaksi dengan heparin (Tamhane & Gurm, 2008).

e. Kontraindikasi

Abciximab tidak boleh digunakan pada pasien dengan perdarahan aktif, riwayat stroke berat, gangguan pembekuan, atau pascaoperasi/trauma berat baru-baru ini. Kontraindikasi juga mencakup adanya tumor otak, trombositopenia, alergi terhadap protein murine, dan penggunaan antikoagulan yang tidak terkontrol (Ibbotson *et al.*, 2013).

2.17.3.2 Eptifibatide

a. Definisi



Gambar 2. 10 Struktur Kimia Eptifibatide (PubChem, 2025a)

Eptifibatida adalah heptapeptida siklik yang berikatan dengan reseptor glikoprotein IIB/IIIa trombosit. Obat ini memiliki onset aksi yang cepat dan pembalikan fungsi trombosit yang cepat dengan waktu paruh 2,5 jam, yang dapat diperpanjang pada pasien dengan penyakit ginjal (Abuqayyas *et al.*, 2017)

b. Mekanisme Kerja

Pembentukan bekuan darah terjadi akibat pecahnya plak di pembuluh darah yang mengaktifkan trombosit dan reseptor GP IIB/IIIa untuk berikatan dengan fibrinogen membentuk sumbat darah. Eptifibatida, sebagai inhibitor GP IIB/IIIa, mencegah proses ini dengan meniru struktur KGD pada ligan alami dan berikatan kompetitif dengan reseptor, sehingga menghalangi fibrinogen dan faktor von Willebrand menempel. Dengan afinitas rendah dan onset kerja cepat, obat ini efektif menghambat

penggumpalan darah serta dapat memberikan efek tambahan melalui pemblokiran situs vitronectin (Bansal *et al.*, 2024).

c. Farmakokinetik

Eptifibatida adalah obat yang diberikan secara intravena (IV), yang berarti penyerapannya sempurna dan langsung masuk ke sistem tubuh. Obat ini bekerja sangat cepat menghambat agregasi trombosit dalam waktu 15 menit setelah bolus. Setelah pengobatan dihentikan, fungsi trombosit kembali normal dalam waktu 4 hingga 8 jam, sejalan dengan waktu paruh eliminasi plasmanya yang singkat, yaitu 2,5 jam. Waktu paruh yang singkat ini disebabkan oleh pemecahannya oleh enzim protease. Sekitar setengah dari obat dibersihkan dan dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal dalam bentuk obat utuh dan metabolit lain (Bansal *et al.*, 2024)

d. Efek Samping

Efek samping utama Eptifibatida adalah perdarahan ringan di area suntikan, namun obat ini dan Tirofiban lebih aman dibanding Abciximab karena efeknya cepat hilang. Efek serius yang jarang terjadi adalah trombositopenia mendadak pada awal terapi, yang biasanya membaik setelah obat dihentikan. Efek samping lain yang jarang meliputi penurunan tekanan darah, gagal jantung, dan gangguan irama jantung (Bansal *et al.*, 2024).

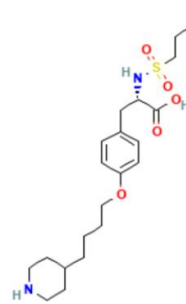
e. Kontraindikasi

Eptifibatida memiliki beberapa kontraindikasi karena risiko perdarahan yang tinggi. Kontraindikasi utama meliputi jumlah trombosit rendah di bawah, gagal ginjal parah dan riwayat perdarahan. Selain itu, obat ini tidak boleh diberikan pada pasien dengan hipertensi yang tinggi, riwayat kelainan perdarahan, atau riwayat operasi/trauma besar dalam waktu dekat. Meskipun merupakan obat Kategori B untuk kehamilan, penggunaannya

harus hati-hati, terutama pada ibu menyusui dan tidak direkomendasikan untuk anak-anak (Bansal *et al.*, 2024).

2.17.3.3 Tirofiban

a. Definisi



Gambar 2. 11 Struktur Kimia Tirofiban (PubChem, 2025b)

Tirofiban adalah obat yang sangat efektif digunakan untuk mengurangi risiko pembekuan darah pada pasien dengan kondisi jantung akut, khususnya Sindrom Koroner Akut (NSTE-ACS). Obat ini bekerja sebagai inhibitor GP IIb/IIIa yang sangat spesifik. Tirofiban secara langsung mencegah molekul perekat (seperti fibrinogen) menempel pada trombosit, sehingga secara efektif menghentikan penggumpalan trombosit dan mengurangi kejadian kardiovaskular trombotik (J. Wang & Zou, 2023)

b. Mekanisme Kerja

Tirofiban adalah obat turunan tirosin yang bekerja sebagai penghambat yang sangat spesifik dan kompetitif terhadap reseptor Glikoprotein (GP) IIb/IIIa pada permukaan trombosit-reseptor utama yang bertanggung jawab atas penggumpalan darah. Dengan menargetkan reseptor ini, Tirofiban secara efektif mencegah fibrinogen menempel, sehingga menghentikan trombosit saling berikatan silang dan pada akhirnya menggagalkan pembentukan gumpalan (Jiang *et al.*, 2025).

c. Farmakokinetik

Tirofiban adalah obat penghambat agregasi trombosit yang bekerja dengan memblokir reseptor GP IIb/IIIa pada trombosit, sehingga mencegah pengikatan fibrinogen dan faktor *von Willebrand* yang memicu penggumpalan darah. Obat ini memiliki waktu paruh sekitar 2 jam dengan efek yang berlangsung hingga 4 jam, dan diekskresikan terutama melalui urin (sekitar 65%) serta sebagian melalui feses. Tirofiban juga dapat dikeluarkan dari tubuh melalui proses dialysis atau cuci darah (Valgimigli & Cangiano, 2023).

d. Efek Samping

Efek samping obat ini berpusat pada risiko perdarahan dan masalah hematologi. Reaksi paling serius adalah Trombositopenia. Gejala umum perdarahan meliputi Anemia, perdarahan di mulut/gusi, mimisan, memar, dan pendarahan pascaoperasi. Selain itu, ada risiko efek pada jantung, hipersensitivitas parah, sakit kepala, dan keluhan seperti mual serta demam. Intinya, obat ini sangat berisiko menyebabkan komplikasi perdarahan sistemik (Jiang *et al.*, 2025).

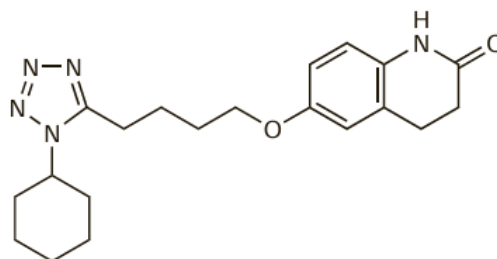
e. Kontraindikasi

Tirofiban dilarang untuk pasien dengan riwayat trombositopenia setelah terpapar obat ini, riwayat stroke (terutama hemoragik) dalam 30 hari, kondisi intrakranial berisiko tinggi (perdarahan, neoplasma, dll.), perdarahan aktif, hipertensi maligna, trauma operasi besar dalam 6 minggu, trombositopenia atau gangguan pembekuan, dan gagal hati (Jiang *et al.*, 2025).

2.17.4 Penghambat PDE3

2.17.4.1 Cilostazol

a. Definisi



Gambar 2.12 Struktur Kimia Cilostazol (C Sweetman, 2009)

Cilostazol adalah obat yang diindikasikan dalam pengobatan klaudikasio intermiten dan juga, meskipun sangat jarang, digunakan “*off-label*” sebagai bagian dari terapi antiplatelet rangkap tiga bersama dengan asetosal dan antagonis P2Y₁₂ (Antonijevic *et al.*, 2024).

b. Mekanisme Kerja

Cilostazol bekerja dengan cara menghambat *enzim fosfodiesterase III (PDE3)*, yaitu enzim yang berperan memecah senyawa cAMP dan cGMP di otot jantung serta otot polos pembuluh darah. Dengan menghambat PDE3, kadar cAMP di dalam sel meningkat, sehingga mengaktifkan protein kinase A (PKA). Peningkatan PKA ini dapat mencegah trombosit saling menempel (menghambat agregasi) dan menyebabkan pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) dengan mengendurkan otot polos pembuluh (S. W. Lee *et al.*, 2023).

c. Farmakokinetik

Cilostazol diserap setelah dosis oral dan penyerapan meningkat jika dikonsumsi bersamaan dengan makanan tinggi lemak. Cilostazol dimetabolisme secara luas di hati oleh isoenzim sitokrom P450, terutama CYP3A4 dan sebagian kecil CYP2C19, menjadi metabolit aktif maupun tidak aktif; metabolit ini sebagian besar diekskresikan melalui urin (74%) dan sisanya

melalui feses (20%). Metabolit aktif memiliki waktu paruh eliminasi tampak 11 hingga 13 jam. Cilostazol terikat pada protein sebesar 95 hingga 98% (C Sweetman, 2009)

d. Efek Samping

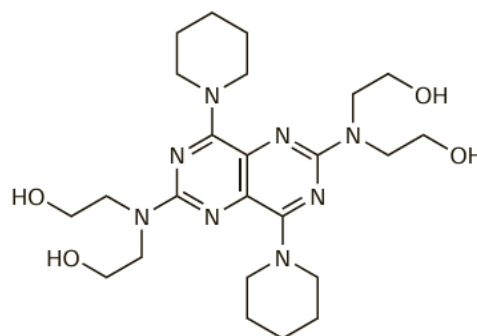
Efek Samping dari cilostazol meliputi sakit kepala, pusing, palpitasi, dan diare; edema, mual dan muntah, aritmia jantung lainnya, nyeri dada, rhinitis, ekimosis, dan ruam kulit juga telah dilaporkan. Toksisitas kardiovaskular telah dilaporkan pada studi hewan dengan cilostazol, dan penggunaan oral jangka panjang dari inhibitor fosfodiesterase lainnya (C Sweetman, 2009).

e. Kontraindikasi

Cilostazol dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami gagal jantung, baik yang ringan maupun yang berat. Obat ini dan zat yang dihasilkannya berfungsi sebagai penghambat enzim fosfodiesterase III. Obat dengan cara kerja yang sama telah terbukti dapat mengurangi harapan hidup pada pasien yang mengalami gagal jantung tingkat III hingga IV. Selain itu, cilostazol memiliki efek yang bisa melebarkan pembuluh darah, sehingga dapat menurunkan tekanan darah dan mengurangi aliran darah ke bagian tubuh yang sudah kekurangan pasokan darah, atau yang disebut daerah iskemik (S. W. Lee *et al.*, 2023).

2.17.4.2 Dipiridamol

a. Definisi



Gambar 2.13 Struktur Kimia Dipiridamol (C Sweetman, 2009)

Dipiridamol adalah agen antiplatelet yang umum digunakan untuk pencegahan stroke sekunder dan sebagai tambahan terapi warfarin pada pasien dengan katup jantung mekanis. Obat ini juga membantu dalam mengevaluasi penyakit arteri koroner selama uji stres farmakologis (Hassan & Patel, 2025).

b. Mekanisme Kerja

Dipiridamol bekerja dengan menghambat enzim fosfodiesterase dan adenosin deaminase, yang berperan dalam menguraikan cAMP dan cGMP menjadi bentuk non-sikliknya. Dengan terhambatnya enzim tersebut, kadar cAMP dan cGMP di dalam sel meningkat, sehingga mencegah penggumpalan trombosit dan terbentuknya trombus secara *reversibel*. Mekanisme ini menjadi dasar penggunaan dipiridamol dalam pencegahan tromboemboli pada pasien dengan katup jantung mekanis serta sebagai terapi pencegahan stroke berulang (Hassan & Patel, 2025).

c. Farmakokinetik

Dipiridamol diserap dengan cepat dari saluran cerna, mencapai kadar puncak dalam 2–2,5 jam. Obat ini memiliki volume distribusi 2–3 L/kg dan sangat terikat pada protein plasma (91–99%), sehingga memengaruhi kadar obat bebas dalam darah.

Metabolisme utamanya terjadi di hati, sementara ekskresinya terutama melalui feses dengan waktu paruh eliminasi sekitar 10–12 jam. Karena tidak dapat didialisis, hemodialisis tidak efektif untuk mengatasi overdosisnya (Hassan & Patel, 2025).

d. Efek Samping

Efek samping yang sering terjadi dari penggunaan dipiridamol termasuk nyeri di dada, gejala angina yang semakin parah, terutama saat diberikan melalui intravena, perubahan ritme jantung yang terlihat di EKG, serta sakit kepala dan pusing (Hassan & Patel, 2025).

e. Kontraindikasi

Berdasarkan label produk dipiridamole dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap obat tersebut (Hassan & Patel, 2025).

Obat antiplatelet dapat dikategorikan berdasarkan mekanisme kerja dalam menghambat proses aktivasi dan agregasi trombosit. Klasifikasi tersebut meliputi golongan penghambat enzim siklooksigenase (seperti asetosal) yang berfungsi menurunkan pembentukan tromboksan A₂, golongan penghambat reseptor ADP P2Y₁₂ (seperti klopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor) yang bekerja dengan menghambat aktivasi reseptor ADP pada permukaan trombosit, serta golongan antagonis glikoprotein IIb/IIIa (seperti abciximab, eptifibatide, dan tirofiban) yang mencegah terjadinya ikatan fibrinogen antar trombosit. Perbedaan mekanisme tersebut menjadikan tiap agen antiplatelet memiliki kontribusi terapeutik spesifik dalam upaya pencegahan primer maupun sekunder kejadian trombosis pada berbagai kondisi klinis. (Arockiam *et al.*, 2023).

Tabel 2.6 Obat Antiplatelet dalam Penggunaan Klinis
(ASA, 2020; DiPiro's, 2023; Kleindorfer *et al.*, 2021)

Obat dan rute pemberian	Mekanisme Kerja	Dosis	Waktu paruh	Onset Of Action
Asetosal <i>po</i>	Menghambat enzim COX dan agregasi trombosit secara ireversibel	300 mg <i>loading</i> , 75–100 mg Pemeliharaan	15–20 menit	<60min
Klopidogrel <i>po</i>	Menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP secara <i>ireversibel</i>	300–600 mg <i>loading</i> , 75 mg Pemeliharaan	6 jam setelah dosis oral tunggal 75 mg	2–8h
Prasugrel <i>po</i>	Menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP secara <i>ireversibel</i>	60 mg <i>loading</i> , 5–10 mg Pemeliharaan	7 jam (kisaran 2–15 jam)	30min–4h
Tiklopidin <i>po</i>	Menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP secara <i>ireversibel</i>	250 mg <i>loading</i> , 250 mg dua kali sehari Pemeliharaan	4–5 hari setelah penggunaan kronis 250 mg dua kali sehari	6 h
Cangrelor <i>iv</i>	Antagonis reseptor ADP <i>reversibel</i>	30 mcg per kg <i>loading dose</i> , 4 mcg per kg per <i>minute</i> <i>Maintenance</i>	3–6 menit	2min
Ticagrelor <i>po</i>	Menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP secara <i>reversibel</i>	180 mg <i>loading</i> , 90 mg BD Pemeliharaan	7–9 jam	30min–4h
Vorapaxar <i>po</i>	Antagonis reseptor trombin aktif (PAR-1)	2.08 mg Pemeliharaan	5–13 hari	<1week
Cilostazol <i>po</i>	Vasodilator, penghambatan PDE-3 dan agregasi trombosit	100 mg <i>orally</i> <i>twice daily</i> .	11 jam	2-4 weeks
Dipiridamol <i>po</i>	Penghambatan PDE-3 dan agregasi trombosit	<i>Modified release:</i> 200 mg <i>two times</i> <i>daily Immediate</i> <i>release:</i> 300 to 600 mg <i>in split doses</i>	10–19 jam	24min
Abciximab <i>iv</i>	Penghambatan agregasi trombosit glikoprotein IIb/IIIa dan pembentukan trombus	0.25 mg per kg <i>loading dose</i> , 0.125 mcg per kg per <i>minute</i> <i>Maintenance</i> 12 <i>hours</i>	10–30 menit	<10min
Eptifibatida <i>iv</i>	Penghambatan agregasi trombosit glikoprotein IIb/IIIa dan pembentukan trombus	180 mcg/kg double bolus <i>loading</i> ,	2,5 jam	<15min

Obat dan rute pemberian	Mekanisme Kerja	Dosis	Waktu paruh	Onset Of Action
		2 mcg/kg/min Pemeliharaan <18h		
Tirofiban iv	Penghambatan agregasi trombosit glikoprotein IIb/IIIa dan pembentukan trombus	25 mcg/kg <i>loading dose</i> , 0.15 mcg/kg/min Pemeliharaan <18h	2 jam	<10min

