BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi

Menurut WHO stroke iskemik adalah *sign* and *symptom* yang ditimbulkan oleh penyumbatan pembuluh darah otak sehingga terjadi suatu gangguan fungsi otak secara mendadak dan berlangsung selama 24 jam atau lebih (Arifianto, 2014; Maulida *et al*, 2018).

Stroke iskemik merupakan gangguan neurologis baik fokal maupun global akibat adanya gangguan berupa sumbatan pada pembuluh darah otak yang bersifat akut, mendadak, dan lebih dari 24 jam (Margono, 2011).

2.1.2 Epidemiologi

Di Amerika kasus stroke mencapai 700.000 kasus per tahunnya, dengan perbandingan kejadian stroke infark dan stroke perdarahan 6:1 (Margono, 2011). Berdasarkan data *South East Asia Medical Information Center* (SEAMIC) disebutkan bahwa Indonesia merupakan negara dengan angka kematian akibat stroke tertinggi yang kemudian diikuti oleh negara- negara lain seperti Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand (Dinata *et al*, 2013).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar yang telah dilakukan oleh Kemeterian Kesehatan Indonesia menunjukkan bahwa pada tahun 2007 dengan populasi sekitar 211 juta kejadian stroke di Indonesia sekitar 8,3 per mil penduduk yang berarti 1,7 juta penduduk didiagnosis stroke, sedangkan pada tahun 2013 sekitar 12,1 per mil penduduk, dengan Jawa Timur menempati stroke terdiagnosis nakes dan gejala tertinggi keempat (16 per mil) setelah Sulawesi Selatan (17,9 per mil), Yogyakarta (16,9 per mil), dan Sulawesi Tengah (16,6 per mil). Banyaknya faktor pencetus stroke yang berasal dari permasalahan kesehatan otak, saraf, vaskular menjadi sebab kematian yang utama di hampir seluruh Rumah Sakit di Indonesia (RISKESDAS, 2013).

Sedangkan di Jawa Timur stroke menempati urutan ketiga setelah diare dan diabetes mellitus dengan 6.575 kasus dari sepuluh besar kasus rawat inap

RSU Pemerintah Kelas B di Jawa Timur tahun 2012 (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2012).

2.1.3 Faktor Risiko

Menurut WHO, faktor risiko stroke dibagi menjadi dua, yaitu (Alchuriyah & Chatarina, 2016 ; Maulida *et al*, 2018):

1. Faktor risiko mayor:
   a. Dapat dimodifikasi:
      1. Hipertensi
      2. Merokok
      3. Inaktifitas
      4. Alkohol
      5. Obesitas
      6. Diabetes mellitus
   b. Tidak dapat dimodifikasi:
      1. Umur
      2. Jenis kelamin
   c. Lingkungan:
      1. Kurangnya akses terhadap terapi kesehatan
      2. Perokok pasif
2. Faktor risiko minor
   a. Hiperkolesterolemia
   b. Kelainan jantung (WHO, 2014)

Stroke tidak hanya terbatas pada kalangan lanjut usia, melainkan juga banyak ditemukan pada usia muda. Penyebab stroke pada usia muda sering disebabkan oleh kelainan pembuluh darah otak seperti *aneurisma intracranial*, *arteriovenosus malformation*, kelainan jantung bawaan, dan lainnya. Insiden stroke pada usia 30-40 tahun sekitar 0,3 per mil penduduk sedangkan pada usia 80- 90 tahun sekitar 30 per mil penduduk. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan sekitar 100 kali lipat dengan bertambahnya usia (Chrisna & Shanti, 2016).

2.1.4 Klasifikasi

2.1.4.1 Stroke Iskemik Berdasarkan Etiologi (Margono, 2011)

1. Stoke iskemik trombotik
2. Stroke iskemik emboli

2.1.4.2 Stroke Iskemik Berdasarkan Lokasi

Berdasarkan lokasi, iskemik dapat terjadi pada (Caplan, 2009):

1. Area sirkulasi anterior atau karotis (*arteri cerebri anterior* dan *arteri cerebri media)*
2. Area zona perbatasan (*watershed area*)
3. Area sirkulasi posterior (*vertebrobasilar*)

2.1.4.3 Stroke Iskemik Berdasarkan Klinis

Berdasarkan klinis, stroke iskemik dapat diklasifikasikan menjadi (Caplan, 2009):

1. Sindrom lakunar
2. Sindrom sirkulasi posterior
3. Sindrom sirkulasi anterior total
4. Sindrom sirkulasi anterior parsial

2.1.4.4 Stroke Berdasarkan Klasifikasi TOAST

Berdasarkan TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) stroke iskemik diklasifikasikan menjadi (Caplan, 2009):

1. Ateroskeloris arteri besar
2. Kardioembolisme
3. Penyakit arteri kecil
4. Etiologi lainnya
5. Etiologi tidak dapat ditentukan pada eksplorasi intensif

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala klinis yang muncul pada pasien stroke bergantung pada pembuluh darah yang terkena (Alfiyah, 2018). Gejala dapat berupa defisit pada motorik, sensorik, visual, bahasa, kognitif, dan keseimbangan (Freddy& Teguh, 2015). Menurut Misbach (2011), gejala stroke terkumpul dalam FAST, yaitu:

- *Facial movement*
- *Arms movement*

- *Speech*
- *Test all three*

Dimana dapat ditemukan kelainan atau penurunan fungsi motorik atau dan fungsi sensorik pada komponen yang telah disebutkan baik unilateral maupun bilateral (Alfiyah, 2018).

2.1.6 Patogenesis dan Patofisiologi

Gambar 2.1 Patogenesis Stroke Iskemik (Overgaad, 2014)

Patofisiologi iskemik atau infark otak diawali dengan perubahan pada dinding pembuluh darah oleh aterosklerosis. Hal ini menyebabkan lesi pada tunika intima endotel pembuluh darah sehingga mengganggu sifat normal dari pembuluh darah yaitu anti trombosis yang memicu agregasi platelet atau trombosit sehingga timbul *plaque*. *Plaque* ini menyebabkan suatu penyempitan pembuluh darah yang berakibat pada turunnya perfusi otak (Misbach, 2011; Price, 2015). Saat parenkim otak kekurangan O_2 untuk melakukan respirasi aerob maka akan mengganggu homeostasis ion-ion intraseluler dan ekstraseluler parenkim otak. Pelepasan glutamat meningkat akibat perpindahan ion kalium yang berlebihan ke ekstraseluler yang kemudian akan memicu kanal kalsium terbuka sehingga terjadi lonjakan influks kalsium intraseluler yang bersifat toksik. Toksik ini akan memicu beberapa hal, yaitu (Price, 2015):

1. Degradasi sel-sel otak secara perlahan akibat aktifnya enzim nuklease, protease, dan fosfolipase.

2. Sebagai kompensasi tubuh dalam memenuhi penurunan ATP akibat suatu iskemik, terjadilah respirasi anaerob dimana proses pemecahan ATP ini bagai pisau bermata dua bagi tubuh dengan aktifnya suatu enzim (enzim *xanthine dehidrogenase).* Enzim ini memicu pengeluaran *anion superoxyde* yaitu suatu antioksidan yang dapat berdampak pada kematian sel neuron.
3. Penumpukan ion kalsium di Sitoplasma memicu pelepasan mediator inflamasi seperti *nitric oxide* yang berikatan dengan *super oxyde* menjadi senyawa baru antioksidan berupa *free hydroxyl* yang tentunya dapat menambah kerusakan sel-sel neuron.
4. Juga memicu aktifnya enzim *conjugate nitric oxide sintase* (CNOS) yang memicu pelepasan glutamat kemudian terjadi penumpukan glutamat.

Rangkaian proses patologik tersebut akan berakhir pada kematian sel neuron regional ataupun global yang kemudian menimbulkan gangguan berupa penurunan bahkan hilangnya fungsi dari daerah otak tersebut baik berupa gangguan fungsi motorik, sensorik, otonom, dan lainnya (Misbach, 2011; Dwi, 2018).

2.1.7 Penegakan Diagnosa

Gambaran klinis stroke iskemik tergantung pada area otak yang mengalami iskemik. Gejala yang ditimbulkan oleh iskemik dapat berupa defisit fokal dan non fokal, di mana gejala fokal dapat berupa gejala sensorik, motorik, bahasa, kognitif, visual, dan vestibular sedangkan gejala nonfokal dapat berupa kelemahan secara menyeluruh, perubahan kesadaran, kepala terasa ringan, dan inkontinensia urin (Margono *et al*, 2012; Sitorus & Teguh, 2015).

Sebagai penunjang diagnosis dapat dilakukan pemeriksaan pencitraan pada otak yaitu CT *Scan* yang mana dianjurkan untuk dilakukan guna membedakan jenis stroke baik iskemik maupun hemoragik (Sitorus & Teguh, 2015). Akan tetapi CT *Scan* kurang peka untuk mendeteksi stroke iskemik ringan terutama pada tahap awal. Juga dapat dilakukan skoring yaitu skor siriraj di mana merupakan salah satu sarana diagnosa yang sederhana, reliabel dan aman terutama saat CT *Scan* tidak tersedia akan tetapi, skor ini cenderung tidak baik validitasnya

untuk mendiagnosa pasien stroke hemoragik (Hartanto, 2010). Berikut skor siriraj:

Tabel 2.1 Skor Siriraj (Sitohang, 2016)

(2,5 x kesadaran) + (2 x muuntah) + (2 x sakit kepala) + (0,1 x tekanan darah diastolik) – (3 x atheroma) – 12 =

- Kesadaran:
  - Sadar: 0
  - Mengantuk, stupor: 1
  - Semikoma, koma: 2
- Muntah:
  - Tidak: 0
  - Ya: 1
- Sakit kepala dalam 2 jam
  - Tidak: 0
  - Ya: 1
- Tanda-tanda atheroma (diabetes melitus, angina)
  - Tidak ada: 0
  - 1 atau lebih: 1

Interpretasi skor siriraj yaitu:

- skor < -1 = stroke nonhemoragik atau iskemik
- skor > 1 = stroke hemoragik

2.1.8 Terapi Stroke Iskemik

Perawatan stroke iskemik harus meliputi terapi umum (tekanan darah, kebutuhan cairan dan nutrisi, kebersihan fungsi eksresi dan rehabilitasi medis untuk mencegah dekubitus), terapi spesifik berdasarkan patofisiologi dan terapi komplikasi langsung berupa terjadinya herniasi akibat edema dan komplikasi tidak langsung seperti sepsis akibat imobilisasi lama. Berdasarkan patofisiologi terjadinya stroke iskemik ada beberapa jenis pengobatan, yaitu trombolisis dan revaskularisasi untuk melisis trombus dan menghilangkan hambatan aliran darah

ke otak. Antikoagulan atau antiplatelet untuk mencegah terjadinya trombus pada aliran darah kolateral, dan neuroprotektan untuk menghambat proses kerusakan neuroglia pada area penumbra (Margono, 2011).

t-PA (*tissue plasminogen activator*) intravena merupakan trombolisis yang digunakan untuk melisiskan trombus, t-PA merupakan katalisator konversi plasminogen menjadi plasmin sehingga meningkatkan kecepatan melisis fibrin yang menyumbat pembuluh darah otak. Terapi ini hanya ditetapkan pada onset kurang dari 3 jam, jika diberikan pada onset lebih dari 3 jam akan menyebabkan komplikasi perdarahan otak dan organ lain (Margono, 2011).

Antikoagulan atau antiplatelet adalah terapi terapi untuk mencegah terjadinya trombus pada arteri kolateral, antikoagulan dipergunakan untuk stroke emboli yang embolinya berasal dari jantung, mencegah emboli pada arteri kolateral tapi tidak bisa melisis trombus pada arteri yang terjadi sebelumnya. Antikoagulan yang bisa dipakai adalah (heparin atau warfarin). Pada kasus stombotik, untuk mencegah terjadinya trombus digunakan antiplatelet (aspirin, asetosal, clopidogrel, cilostastol dan dipiridamol) (Margono, 2011).

Untuk dosis aspirin yaitu ada dosis awal (150-300 mg) dan dosis pemeliharaan (75-100 mg setiap harinya untuk jangka panjang). Clopidrogel dengan dosis awal 1 x 300 mg/hari lalu dilanjutkan dosis pemeliharaan dengan 1 x 75 mg/hari. Dipiridamol yaitu dengan dosis 300-450 mg/hari dalam dosis terbagi, maksimal 600 mg/hari diberikan sebelum makan (Dwi, 2018).

2.2 Neuroprotektan

Neuroprotektan merupakan golongan obat yang bersifat neuroprotektif yaitu menghambat penyebaran kerusakan neuroglia pada penumbra akibat proses sitotoksik (Margono, 2011). Penumbra adalah daerah yang mengalami penurunan aliran darah, daerah ini harus segera ditangani untuk mencegah perluasan infark atau kematian sel otak. Terapi ini diberikan dalam upaya melindungi neuron otak dalam kondisi-kondisi tertentu seperti pada parkinson, cedera otak, dan stroke iskemik (Alfiyah, 2018). Neuroprotektan yang sering digunakan adalah piracetam dan citicolin baik dosis tunggal maupun kombinasi (Utami, 2016).

2.3 Citicolin

Gambar 2.2 Struktur Kimia Citicolin (Doijad *et al*, 2012)

Citicolin merupakan bentuk vitamin B kolin yang dapat ditemukan di seluruh jenis sel (Doijad, 2012). Citicolin berasal dari turunan senyawa *choline* dan *cystidine* yang memiliki peran dalam pembentukan lesitin (Alfiyah, 2018). Lesitin juga disebut dengan *phosphatidylcholine* (PC) yaitu suatu fosfolipid dengan kolin yang terikat pada pada gugus fosfat asam fosfatidat dengan ikatan ester, ini merupakan komponen utama dari membran sel yang terletak secara istimewa di permukaan membran plasma (Dorland, 2012).

2.3.1 Mekanisme Kerja

Saat terjadi stroke, membran fosfolipid tersebut terdegradasi menjadi asam lemak bebas dan radikal bebas. Pemberian citicolin dapat memperbaiki membran sel neuron dengan meningkatkan sintesis komponen utama membran sel yaitu *phosphatidylcholine* dan mengurangi kadar radikal bebas (Doijad *et al*, 2012; Ismail *et al*, 2017). Selain itu citicolin juga meningkatkan sintesis asetilkolin yang merupakan salah satu neurotransmitter penting dalam fungsi kognitif. sedangkan pada tingkat vaskular, citicolin dapat meningkatkan reperfusi jaringan otak, menyebabkan penurunan resistensi vaskular, serta turunnya pembentukan asam laktat dari respirasi anaerob jaringan sebagai bentuk kompensasi otak saat terjadi iskemi (Alfiyah, 2018). Dapat juga disimpulkan bahwa mekanisme kerja citicolin meliputi (Putignano *et al*, 2012):

- Mengaktifkan biosintesis fosfolipid membran neuron
- Meningkatkan metabolisme otak

- Meningkatkan norepinefrin dan dopamin yang merupakan neurotransmitter pada sistem saraf
- Melindungi aktivitas ATPase mitokondria dan kanal Natrium serta kalsium
- Menghambat aktiviasi fosfolipase A_2
- Meningkatkan reabsorbsi pada daerah yang mengalami edema serebral

Gambar 2.3 Mekanisme Kerja dan Sintesis Citicolin (Doijad *et al*, 2012)

2.3.2 Farmakokinetik

Citicolin adalah senyawa yang bersifat mudah larut dalam air dengan bioavailabilitas lebih dari 90% (Doijad *et al*, 2012). Bioavailabilitas merupakan derajat suatu obat atau substansi untuk tersedia pada jaringan target setelah pemberian (Dorland, 2012). Metabolisme citicolin terjadi di hati dan terhidrolisis menjadi kolin dan *cystidine* kemudian diabsorbsi yang digunakan untuk jalur biosintesis yang beragam. Kolin dan *cytidine* diubah kembali menjadi bentuk citicolin melalui *cytidin triphosphate* atau *monophosphate* dengan bantuan enzim *cytidin triphosphate phoshocoline transferase* agar dapat melewati atau menembus *Blood Brain Barrier*. Kemudian dikskresikan melalui saluran napas, saluran kemih dan kurang dari 1% melalui tinja. Citicolin memiliki kadar puncak bifasik dimana kadar puncak pertama akan tampak setelah 1 jam pemberian kemudian terjadi penurunan konsentrasi selama 4-10 jam yang diikuti oleh kadar pucak kedua setelah 24 jam pemberian. Waktu paruhnya mencapai 71 jam melalui

saluran kemih sedangkan melalui saluran napas mencapai 56 jam (Doijad *et al*, 2012).

2.3.3 Dosis

Pada stroke iskemik diberikan 24 jam setelah onset secara intravena 250-1000 mg yang terbagi menjadi 2-3x sehari selama 2-14 hari, sedangkan per-oral dengan dosis terbagi 200-600 mg/hari (Alfiyah, 2018)

2.3.4 Efek Samping

Pada dasarnya citicolin dengan dosis yang umum digunakan bersifat aman dan dapat ditoleransi dengan baik karena tidak didapatkan efek samping utama (Putignano *et al*, 2012). Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan dari penelitian yang dilakukan, namun ada efek samping lain seperti menggigil, berkeringat, nyeri kepala, gangguan *GastroIntestinal Tract*, tremor, diare yang kemudian gejala menurun dengan tindakan lanjut yang tepat (Licata, 2012).

2.4 Skala Kekuatan Otot MRC (*Medical Research Council*)

Tes kekuatan otot digunakan untuk mengevaluasi adanya masalah pada kelemahan otot, biasanya dilakukan pada pasien yang dicurigai memliki kelainan neurologis terutama pada pasien stroke, cedera kepala, cedera pada sumsum tulang belakang, neuropati, dan masalah neurologi lainnya. Skala yang sering digunakan adalah *Medical Research Council Manual Muscle Testing Scale*. Metode ini mencakup otot- otot pada *extremitas superior* dan *extremitas inferior*, dimana pasien akan diminta untuk melawan tahanan dari pemeriksa kemudian dilakukan *grading* serta membandingkan sisi tubuh kiri dan kanan pasien. Adapun otot-otot yang dilakukan pemeriksaan kekuatan otot terdiri dari M. Iliopsoas, M. Kuadriseps Femoris, M. Biseps Femoris, M. Gastroknemius, M. Tibialis Anterior, M. Deltoideus, M. Biseps Brachii, M. Triseps Brachii, M. Ekstensor Karpi Ulnaris, M. Karpi Radialis Longus, M. Fleksor Karpi Radialis da M. Fleksor Karpi Ulnaris (Naqvi & Andrew, 2018).

Nilai kekuatan otot dinilai berdasarkan skala MRC berkisar dari 0-5, berikut tingkatan kekuatan otot yang dimaksud (Naqvi & Andrew, 2018):

Tabel 2.2 Skala Otot MRC

Nilai	Interpretasi
0	Tidak ada kontraksi
1	Kontraksi (+), Perubahan posisi/ pergerakan (-)
2	Pergerakan aktif, Tidak dapat melawan gravitasi
3	Pergerakan aktif, mampu melawan gravitasi, tidak mampu melawan tahanan
4-	Pergerakan aktif, mampu melawan gravitasi, mampu melawan sedikit tahanan
4	Pergerakan aktif, mampu melawan gravitasi, mampu melawan tahanan sedang
4+	Pergerakan aktif, mampu melawan gravitasi, mampu melawan tahanan
5	Kekuatan otot normal

2.5 Hubungan Citicolin terhadap Perbaikan Motorik Stroke Iskemik

Adapun hubungan citicolin dan perbaikan motorik pada pasien stroke iskemik melalui dua mekanisme utama yaitu pertama citicolin memiliki efek pada tingkat vaskular dengan cara menurunkan resistensi vaskular sehingga membantu meningkatkan reperfusi jaringan otak dengan demikian akan meningkatkan respirasi aerob yang menghasilkan ATP dan menurunkan turunnya pembentukan asam laktat yang dapat menyebabkan peningkatan dari radikal bebas yang berdampak pada kematian sel neuron. Mekanisme ke dua dari citicolin yaitu dengan meningkatkan sintesis asetilkolin, dopamin dan norepinefrin yang merupakan neurotransmitter pada sistem saraf sehingga akan meningkatkan fungsi kognitif dan fungsi lainnya pada otak (doijad *et al*, 2012; Putignano *et al*, 2012; Ismail *et al*, 2017).