

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah suatu penyakit yang melibatkan defisit neurologis fokal secara mendadak yang berlangsung setidaknya 24 jam dan diduga berasal dari gangguan yang terjadi pada pembuluh darah (Fagan and Hess, 2015). Stroke bisa terjadi ketika suplai darah yang ke bagian otak mendadak terganggu atau ketika pembuluh darah di otak pecah, sehingga darah mengalir ke sekitar sel-sel otak. Sel-sel otak akan mati ketika mereka tidak menerima oksigen dan nutrisi dari darah. Gejala stroke antara lain mati rasa atau kelemahan tiba-tiba, terutama di satu sisi tubuh; mendadak kebingungan atau kesulitan berbicara dan kesulitan memahami pembicaraan; kesulitan melihat secara tiba-tiba di satu atau kedua mata; susah untuk berjalan, pusing, atau kehilangan keseimbangan, sakit kepala parah tanpa penyebab yang diketahui. Ada dua bentuk stroke yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) (NINDS).

Berdasarkan semua stroke yang merupakan mayor stroke adalah stroke iskemik (87%) disebabkan oleh pembentukan trombus lokal atau emboli yang menyumbat arteri serebral dan minor stroke yaitu stroke hemoragik (13%) yang termasuk perdarahan intraserebral, hematoma subdural dan juga perdarahan subarachnoid (Fagan and Hess, 2015). 87% dari semua stroke adalah stroke iskemik. Penyebab stroke iskemik oleh pembentukan trombus lokal atau emboli yang menyumbat arteri serebral. Aterosklerosis, khususnya pembuluh darah otak, merupakan faktor penyebab pada kebanyakan kasus stroke iskemik, meskipun 30% belum diketahui secara pasti. Emboli dapat timbul dari intrakranial atau ekstrakranial arteri. Selain itu 20% dari stroke iskemik adalah masalah

jantung. Plak yang terbentuk dari aterosklerosis dapat pecah sehingga mengakibatkan pembentukan kolagen, agregasi trombosit, dan juga pembentukan trombus atau gumpalan. Gumpalan tersebut dapat menyebabkan oklusi lokal atau terlepas dan bisa mengalir ke arah distal, sehingga bisa menutup pembuluh darah otak. Pembentukan trombus dan emboli dapat menyebabkan oklusi arteri, menurunkan aliran darah serebral, menyebabkan iskemia dan akhirnya infark distal ke oklusi (Fagan and Hess, 2015).

American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics menyatakan bahwa lebih dari 795.000 orang di Amerika Serikat mengalami stroke baru atau berulang (iskemik atau hemoragik). Sekitar 610.000 di antaranya merupakan stroke iskemik dan 185.000 merupakan stroke hemoragik. Pada tahun 2013, 1 dari setiap 20 kematian di Amerika Serikat penyebabnya adalah stroke. Dan diketahui bahwa Sekitar 10% stroke terjadi pada orang yang berusia 18 hingga 50 tahun.

Berdasarkan data di Indonesia angka kematian karena stroke dilihat dari umur adalah sebesar 14,2% (umur 45-54 tahun), 32,4% (umur 55-64 tahun), 45,3% (umur 65-74 tahun), dan 50,2% (umur diatas 75 tahun). Prevalensi penderita stroke pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan yaitu sebesar 11,0% pada laki-laki dan pada perempuan 10,9%, dengan kejadian 12,6% di perkotaan dan 8,8% di perdesaan. Sehingga dapat dilihat bahwa stroke menyerang usia produktif dan usia lanjut yang berpotensi menimbulkan masalah baru dalam pembangunan kesehatan secara nasional dikemudian hari. Prevalensi stroke di provinsi Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun yaitu 10,9% dengan prevalensi tertinggi terdapat di Provinsi Kalimantan Timur 14,7% dan terendah terdapat di Provinsi Papua sebesar 4,1% (Riskesdas, 2018).

Tujuan dari pengobatan stroke yaitu untuk mengurangi cedera neuron yang sedang berlangsung dan menurunkan angka kematian serta kecacatan jangka panjang, dan juga untuk mencegah serangan stroke berulang. Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) (2011) penatalaksanaan pada pasien stroke iskemik yaitu meliputi pemeriksaan fisik umum, pengendalian kejang, pengendalian suhu tubuh, dan melakukan pemeriksaan penunjang. Tatalaksana pengobatan pada stroke iskemik akut antara lain, antikoagulan untuk mencegah timbulnya stroke berulang, fibrinolitik/trombolitik (rtPA/*recombinant tissue plasminogen activator*) untuk terapi perfusi darah yang terhambat pada serangan stroke akut, antiplatelet (aspirin, clopidogrel) untuk pencegahan stroke ulang dengan mencegah terjadinya agregasi platelet, neuroprotektan (citicoline, piracetam) untuk mempertahankan fungsi jaringan, dan antihipertensi (ACE-I, CCB, ARB) obat golongan ini untuk penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik. Terapi Farmakologi stroke iskemik akut fibrinolitik/trombolitik (rtPA/*recombinant tissue plasminogen activator*) yang disarankan adalah Alteplase (Fagan and Hess, 2015). Terapi fibrinolitik terbagi dalam dua kategori yaitu: fibrinolitik spesifik (alteplase, tenecteplase dan reteplase) dan fibrinolitik non-spesifik (streptokinase) (Robbie, 2012). Kriteria pasien yang bisa mendapatkan terapi fibrinolitik antara lain (AHA, 2018) :

- Pasien stroke iskemik dengan onset kurang dari 4,5 jam
- Usia 18-80 tahun, Usia >80 tahun hanya direkomendasikan apabila onset ≤ 3 jam
- Pasien dengan presentasi *National Institutes of Health Stroke Scale* [NIHSS] ≤ 25)
- Tekanan Darah < 185/110 mmHg

- Pasien dengan hasil *brain imaging* yang tidak menunjukkan adanya *bleeding*

Berdasarkan *guideline* penatalaksanaan yang dirumuskan *American Heart Association* pada tahun 2018, fibrinolitik/trombolitik selain Alteplase Intravena terdapat Tenecteplase yang memiliki efektivitas hampir sama. Tenecteplase Intravena (IV) telah dibandingkan dengan Alteplase hingga 6 jam setelah onset stroke pada pengujian superioritas; Tenecteplase sama amannya, namun masih belum diketahui apakah lebih efektif dari Alteplase. Dalam uji coba terbesar dengan 1100 subjek yang dilakukan oleh William J. Powers dkk tahun 2018 (*American Heart Association* 2018), Tenecteplase dengan dosis 0,4 mg/kg belum ditemukan unggul namun memiliki profil efektivitas dan keamanan yang mirip dengan Alteplase di populasi (AHA, 2018). Sifat farmakodinamik dan farmakokinetik hasil dari tenecteplase memiliki afinitas lebih tinggi untuk gumpalan yang kaya fibrin, lebih kuat dan lebih cepat dalam memecahkan gumpalan/trombus daripada Alteplase (Ryan and Nestor, 2020).

Menurut penelitian Huang pada tahun 2015 yang mempublikasikan hasil penelitiannya dengan metode uji coba acak yang membandingkan Tenecteplase 0,25 mg/kg dengan Alteplase untuk pasien dengan dugaan stroke iskemik akut pada 4,5 jam setelah timbulnya gejala. Pasien yang terdaftar sebanyak 104, dengan pembagian 52 pasien disetiap kelompok Tenecteplase dan 52 pasien di kelompok Alteplase tidak ada perbedaan antara kelompok sehubungan dengan hasil utama "persentase perbaikan pada penumbra", 68% pada masing-masing kelompok, namun dilihat dari hasil perbaikan neurologis pada 24 jam hasil Tenecteplase lebih baik (40% vs 24%) dan persentase hasil perbaikan neurologis pada 90 hari Tenecteplase juga lebih tinggi (28% vs 20%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Campbell pada tahun 2018 mengenai Tenecteplase *versus*

Alteplase sebelum Trombektomi pada pasien stroke iskemik dengan sampel 202 pasien dibagi 2 kelompok yaitu 101 pemberian Tenecteplase dan 101 Alteplase, ditunjukkan hasil dari penelitian tersebut dalam kelompok Tenecteplase ada 10 kematian dan ada 18 kematian di kelompok Alteplase. Menurut penelitian tersebut dapat dilihat bahwa Tenecteplase dapat mengurangi angka kematian dibanding Alteplase (Campbell, 2018). Tenecteplase merupakan tPA mutan yang direkayasa secara genetik dan dikembangkan untuk meningkatkan rekanalisasi di atas Alteplase melalui afinitas yang lebih tinggi mengikat fibrin, resistensi yang lebih besar terhadap inaktivasi oleh *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), gangguan hemostasis yang lebih sedikit, dan waktu paruh plasma bebas yang lebih lama, Frekuensi pemberian Tenecteplase bolus IV tunggal (Coutts, 2018).

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan kajian literatur mengenai efektivitas dan keamanan Tenecteplase pada pasien stroke iskemik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kajian literatur efektivitas penggunaan Tenecteplase dengan melihat skor NIHSS, skor MRS rekanalisasi, dan perbaikan reperfusi pada pasien stroke iskemik.
2. Bagaimana kajian literatur profil keamanan obat Tenecteplase dengan melihat efek samping pendarahan pada pasien stroke iskemik.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk melakukan kajian literatur efektivitas dengan melihat skor NIHSS, skor MRS, rekanalisasi, perbaikan reperfusi dan keamanan dengan melihat efek samping pendarahan obat Tenecteplase pada pasien stroke iskemik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Pasien

Dengan hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi yang berarti terhadap penyakit stroke iskemik sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien.

2. Bagi Fakultas

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para mahasiswa dan dosen, serta dapat dimanfaatkan untuk sumber informasi yang bisa dikembangkan pada penelitian berikutnya.

3. Bagi Penyelenggara Kesehatan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran pengobatan pada pasien, sehingga dapat merencanakan pengambilan keputusan dalam pengobatan dengan melihat efektivitas dan keamanan Tenecteplase pada pasien stroke iskemik. Dengan demikian diharapkan derajat masyarakat bisa semakin meningkat.

4. Bagi Peneliti

Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan tentang pengobatan pada dunia farmasi dengan melaksanakan *literature review* terkait efektivitas dan keamanan Tenecteplase pada pasien stroke iskemik.