

PROCEEDING BOOK

PKU Muhammadiyah — UMY Teaching Hospital Gamping, Yogyakarta”

One Day *Seminar* : **STROKE**

Emergency Threatment and
Post Stroke Rehabilitation

PROCEEDING BOOK

“ Saturday, March 7th, 2015
PKU Muhammadiyah — UMY Teaching Hospital
Gamping, Yogyakarta”





dr. Mirza Sanjaya

Ketua Panitia *Continuing Medical Education (CME) XXXIX*

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah hirabbil'alamin pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, tak lupa shalawat serta salam kita haturkan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW, Keluarga, Sahabat serta Pengikutnya hingga akhir zaman sehingga *proceeding book* ini bisa terbit tepat pada waktunya dalam acara *One Day Seminar Stroke*. Saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak termasuk seluruh panitia yang sudah bekerja keras dalam pembuatan *proceeding book* ini dan juga kepada narasumber dan peserta *call for paper* yang telah mengumpulkan abstrak penelitiannya. *Proceeding book* ini dicetak dalam rangka acara *One Day Seminar Stroke* yang diselenggarakan oleh *Continuing Medical Education (CME) FKIK UMY ke-39* bekerjasama dengan *Taskforce for Initiative Cardiovascular and Cancer Center (TICC) FKIK UMY*, sekaligus memperingati Milad FKIK UMY ke-22 dan Milad RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta ke-92.

Proceeding book ini, selain berisi tentang materi-materi seminar yang disampaikan oleh narasumber pada saat acara *One Day Seminar Stroke*, juga memuat beberapa abstrak penelitian ilmiah. Abstrak penelitian ilmiah yang dimuat tidak hanya membahas tentang stroke yang merupakan tema utama dalam seminar dan *proceeding book* ini, tetapi juga memuat abstrak penelitian-penelitian ilmiah yang *up to date*, diharapkan agar kita semua selalu terbuka terhadap ilmu-ilmu terkini. Penyakit Stroke yang diambil sebagai tema utama dalam seminar ini berkaitan dengan meningkatnya jumlah penderita stroke yang terlambat untuk ditangani secara komprehensif akibat kurangnya pengenalan secara dini dari tanda-tanda awal penyakit tersebut sampai manajemen yang bisa dilakukan di luar rumah sakit terutama oleh keluarga penderita. Stroke merupakan salah satu penyakit *neurovaskular* yang memerlukan manajemen komprehensif dan holistik dalam penatalaksanaannya sehingga diperlukan peran serta atau kolaborasi, dimulai dari keluarga di rumah sampai tenaga kesehatan yang meliputi dokter, perawat, apoteker serta fisioterapist. Hal ini dilakukan supaya segala keterbatasan yang dialami oleh penderita stroke dapat dikurangi seminimal mungkin dengan adanya kolaborasi dari semua pihak tersebut.

Pada akhirnya saya berharap *proceeding book* yang diterbitkan dalam acara *One Day Seminar Stroke* yang diadakan *CME ke-39 FKIK UMY* kali ini bisa memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi kita semua. Aamiin.

Wabillahitaufik Walhidayah.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Yogyakarta, 07 Maret 2015

dr. Mirza Sanjaya





dr. Supriyatiningasih, M.Kes., Sp.OG

Ketua *Taskforce for Initiative Cardiovascular and Cancer Center*
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Assalamualaikum. Wr. Wb.

Selamat datang di acara seminar kita dengan tema **“*One Day Stroke : Emergency Treatment and Post Stroke Rehabilitation*”**. Seminar kali ini adalah kolaborasi dari Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang diselenggarakan oleh TICC (*Taskforce for Initiative Cardiovascular and Cancer Center*) dan CME (*Continuing Medical Education*) XXXIX dalam rangka milad bersama Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta dengan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dan sumpah serta pelantikan dokter Angkatan XLIII.

Melalui seminar ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan wawasan mengenai pentingnya pertolongan pertama pada kasus stroke di UGD dan rehabilitasi post stroke yang bisa dilaksanakan oleh kolaborasi antara dokter umum, perawat, dan fisioterapis.

Keunggulan seminar ini adalah adanya kompetisi *Call paper*, dimana peserta berasal dari institusi manapun dapat berpartisipasi untuk mengirimkan makalah penelitian sesuai dengan tema seminar dan akan dinilai oleh juri-juri yang ahli di bidangnya.

Semoga bermanfaat dan selamat mengikuti seminar ini.

Wassalamualaikum. Wr. Wb.

dr. Supriyatiningasih, M.Kes., Sp.OG

Ketua *Taskforce for Initiative Cardiovascular and Cancer Center*

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



dr. Ardi Pramono, M. Kes., Sp. An

Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr wb

Jumlah penderita stroke di Indonesia semakin meningkat. Data dari Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) jumlah penderita stroke di tahun 2007 usia 45-54 sekitar 8 persen, sedangkan pada tahun 2013 meningkat mencapai 10 persen. Selanjutnya jumlah penderita stroke usia 55-64 tahun pada Riskesdas 2007 sebanyak 15 persen, sedangkan pada Riskesdas 2013 mencapai 24 persen. Pada Riskesdas 2013 jumlah penderita stroke pada usia 15-24 tahun mencapai 0,2%. Jumlah ini menduduki peringkat ke 3 setelah penyakit jantung dan kanker.

Beberapa penyebab meningkatnya kasus stroke antara lain adalah perubahan gaya hidup berupa pola makan banyak lemak, paparan terhadap asap rokok, kurangnya aktivitas fisik serta akibat stres fisik maupun mental. Perubahan ini tentunya harus disikapi agar tidak semakin memperbanyak kasus stroke.

Pelayanan kesehatan primer pertama (PPK 1) merupakan garda depan penjaga kesehatan masyarakat agar terhindar dari serangan stroke. Upaya yang dapat ditempuh di PPK 1 antara lain berupa penyuluhan dan promosi kesehatan, sehingga dapat mengubah pola hidup di masyarakat yang lebih menjaga kesehatan.

Seminar Continuing Medical Education (CME) yang ke XXXIX ini sangat sesuai dengan kondisi masyarakat akhir akhir ini dalam mengurangi dan mencegah kejadian stroke serta gangguan vaskuler. Diharapkan dengan mengikuti seminar ini, akan menambah wawasan terutama kepada petugas kesehatan di PPK 1 (dokter umum, perawat dan petugas kesehatan lain) dalam mencegah dan menanggulangi stroke di tingkat pertama, sehingga tidak berlanjut kepada kondisi yang makin parah.

Selamat mengikuti seminar sampai selesai, mudah-mudahan dapat memberi manfaat.

Wassalamu'alaikum wr wb

Abstract
**Recent Evidence Based of Stroke Management:
Carotid Endarterectomy for Stroke Prevention
Indonesian Experience**



Prof. Dr.med. Rasjid Soeparwata, SpB, SpBTKV(K), SpB(K)V
Cardiothoracic and Vascular Surgeon, Division of Vascular and
Endovascular Surgery,
Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Cipto Mangunkusumo
General Hospital

Stroke is the third global leading cause of death after cancer and cardiac disease and also the number one cause of long life disability with narrow therapeutic windows for pharmacological reperfusion therapy. Furthermore, stroke is now first leading cause of death in Indonesia. According to recent studies, one in every 6 person is going to have stroke in their lifetime. The improvement of treating acute phase is accompanied by the fact that successful recanalization and subsequent reperfusion is not necessarily followed by brain tissue reperfusion. Recently, several mechanical recanalization methods were introduced in addition to thrombolytic therapy. Nevertheless, the evidence supporting these methods is still limited and further studies are needed to establish the role of such methods in treatment of stroke. Given the aforementioned facts, it seems preventive measure will be more favorable to provide better outcomes. One of the commonest underlying diseases of ischemic stroke is carotid stenosis. Therefore, it is important to correct the stenosis to prevent stroke. Two approaches are available for correcting stenosis in carotid artery: carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS).

Prompt evaluation and triage of patients with symptomatic carotid artery stenosis are essential to minimize the risk of early recurrent cerebrovascular events. Prospective studies have shown that the risk of ipsilateral stroke is high within the first 90 days, and especially within the first month, after TIA. Urgent initiation of treatment can reduce the risk by up to 80%. A recently developed scoring system ABCD score (age, blood pressure, clinical features, duration of TIA, and diabetes mellitus) could give a clue in estimating the short-term risk of ipsilateral stroke after TIA, as well as guiding the decision of intervention.

Based on The European Carotid Surgery Trial (ECST) and The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) in early 2000s, the indication of CEA is established for 70-90% stenosis. Then, based on VA Clinical Studies Program 309, CEA indication also established for moderate (>50%) stenosis. Currently, CEA also proven appropriate for some asymptomatic patients. A very large study (n = 1.719) published in 2012, named ACAS study which try to develop risk prediction model or scoring system for determining appropriateness of CEA in ACAS patient based on the 5-year survival after CEA. A similar study (n=4.114) published in 2014, also to develop risk prediction model or scoring system, which classified major risk factors and minor risk factors for factors of 5-year survival after asymptomatic CEA.

Since the introduction of carotid artery stenting (CAS) as an alternative method for CEA in CAVATAS study, there has been increasing tendency to replace CEA with CAS. Recent larger studies like ICSS and CREST found out that, though CAS and CEA share similar primary outcome (30-day rate of stroke, death, MI, and 4-year ipsilateral stroke), CAS was associated with higher periprocedural stroke, and higher 4-year rate of stroke/death, which is unfavorable due to higher level of disability. Moreover, CEA also showed superiority in elderly patients. Currently, a study published in 2015 found that postoperative stroke or in-hospital death was more frequent after CAS (4.0% versus 1.5%; $p < 0.001$). The more number of stroke in CAS can be explained if by ultrasonographic examination, which done by Mitsuoka, et al. They found that ultrasonographic character of the plaques in CEA cases more severe than the one in CAS cases. They also found that the incidence of brain embolism in the CAS cases was 52.6 % while 0% in the CEA cases ($p = 0.00037$). Thus, CAS should be treated as an alternative for CEA in very limited group of patients with average or low risk of complications associated with endovascular intervention.

In the era of 'evidence jungle' the interdisciplinary approach seems to become an inevitable option in treating stroke to provide the best possible therapy for patients. The adaptation of interdisciplinary acute stroke center concept was pioneered in Indonesia by Faculty of Medicine Universitas Indonesia and Cipto Mangunkusumo General Hospital in form of establishment of a **Carotid Team**; which comprises of experts from neurology, vascular surgery, neurosurgery, cardiology, radiology, and clinical pathology field. Furthermore improving public stroke-information may influence the main sociocultural and economical factors and the access to medical and surgical care for many stroke victims. With well-organized stroke-emergency transport services, well-educated neurological and vascular expertise especially for performing medical and surgical will make treatment like Carotid Endarterectomy (CEA) possible and available for patients.

After establishment of interdisciplinary team (the Head of which Prof. Dr. Teguh Ranakusuma, SpS) i.e. from 2009-2014 in RSCM Kencana (Faculty of Medicine, Universitas Indonesia), 34 CEA procedures in all symptomatic patients with 1 until 3 times history of **TIA and hypertension** previously, can be performed safely. In the end, we believe that we all share a similar hope that what we did contributes to the improvement of stroke care in Indonesia. With well-organized stroke-emergency transport services, well-educated neurological and vascular expertise especially for performing medical and surgical will make treatment like Carotid Endarterectomy (CEA) possible and available for patients.

References

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2-220.
2. Molina CA. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke: current pharmacological and mechanical approaches. *Stroke* 2011; 42:S16-9.
3. Meyers PM, Schumacher C, Conolly ES, Heyer EJ, Gray WA, Higashida RT. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation* 2011; 123:2591-601.
4. Baker WL, Colby JA, Tongbram V, Talafi R, Silverman IE, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of evidence. *Ann Intern Med* 2011; 154:243-52.
5. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*. 2011; 42:e464-e540. [published online Jan 31, 2011]
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227-76.
7. Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD. Treatment of Carotid: Medical Therapy, Surgery, or Stenting? *Mayo Clinic Proc.* April 2009;84(4):362-368.
8. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*. 2007;370(9596):1432-1442.
9. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007;369(9558):283-292.
10. Głowiczki P, Roberts JM, Roberts R. Endarterectomy or Stenting for Carotid Artery Disease: Current Evidence and Guidelines of the Society for Vascular Surgery. 25th World Congress of the International Union of Angiology, July 1-5, Prague, Czech Republic.
11. Rothwell PM, Warlow CP on behalf of the European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2105-10.
12. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-1425.
13. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Apr;35(4):383-391. Epub 2008 Feb 7.
14. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2855-2861. Epub 2004 Oct 28.
15. Conrad MF, Kang J, Mukhopadhyay S, Patel VI, LaMuraglia GM, Cambria RP. A Risk Prediction Model for Determining Appropriateness of CEA in Patients With Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Annals of Surgery*. 2013;258(4):534-540.
16. Wallaert JB, Cronenwett JL, Bertges DJ, Schanzer A, Nolan BW, De Martino R, Jorgensen JE, Goodney PP, and the Vascular Study Group of New England. Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg*. 2013 July ; 58(1): 112-118. doi:10.1016/j.jvs.2012.12.056.
17. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 898-907.
18. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberger JR, Berger J, Fraedrich G, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:893-902.

19. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
20. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study, ICCS): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9719):985-997.
21. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, et al. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23
22. Murad MH, Shahrouf A, Shah ND, Montori VM, Ricotta JJ. A systematic review and meta analysis of randomized trials of carotid endarterectomy vs stenting. *J Vasc Surg* 2011; 53:792-7.
23. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*. 2011;42:XXX-XXX.
24. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Bavry AA, Gluud C, Cutlip DE, Bhatt DL. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol*. 2011;68(2):172-84.
25. Hill MD, Brooks W, Mackey A; CREST Investigators. Stroke After Carotid Stenting and Endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg*. 2013;57(3):894.
26. Vikatmaa P, Mitchell D, Jensen LP, Beiles B, Björck M, Halbakken E, et al. Variation in Clinical Practice in Carotid Surgery in Nine Countries 2005-2010. Lessons from VASCUNET and Recommendations for the Future of National Clinical Audit. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 44 (2012) 11e17.
27. Choi JC, Johnston C, Kim AS. Early Outcomes Artery Stenting Compared with Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2015;46:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006209.
28. Mitsuoka H, Shintani T, Furuya H, Nakao Y, Higashi S. Ultrasonographic Character of Carotid Plaque and Postprocedural Brain Embolisms in Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Dis* Vol.4, No.2; 2011; pp 106-109.
29. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI. [Laporan nasional riset kesehatan dasar 2007]. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; Desember 2008.
30. Mense L, Reimann M, Rüdiger H, Gahn G, Reichmann H, Hentschel H, et al. Autonomic Function and Cerebral Autoregulation in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Circ J* 2010; 74:2139-49.
31. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Ohkubo T, Sakuma M, et al. Circadian Blood Pressure Variation Related to Morbidity and Mortality from Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;783:172-85.
32. Binici Z, Mouridsen MR, Kober L, Sajadieh A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke*. 2011 Nov;42(11):3196-201.
33. Doux JD and Yun AJ. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors. *Med Hypotheses*. 2006;66(1):176-81.
34. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 2006 Sep;24(9):1841-8.

ABSTRACT

BRAIN PROTECTION IN STROKE ATTACK



Dr. dr. Sri Rahardjo Sp. An., KNA, NCC, KAO

Head of InaSNACC (Indonesian Society of Neuroanesthesia and Critical Care)., Staf SMF Anestesi Reanimasi RS Dr Sardjito, Yogyakarta

Stroke terjadi sebagai akibat terganggunya aliran darah sebagian bagian otak diakibatkan karena trombus, embolus ataupun perdarahan karena pecahnya pembuluh darah otak. Gejala sangat bervariasi, pandangan kabur, vertigo, kejang, termasuk gangguan motorik, sensorik, tremor, gangguan koordinasi, kelumpuhan parsial ataupun total, hilangnya kesadaran sampai kematian tergantung pada derajat keparahan dan daerah otak mana yang terkena. Faktor risiko "Stroke" dapat dibedakan; Faktor resiko yg bisa dimodifikasi (hipertensi, DM, Perokok, hiperkolesterol) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi termasuk: Umur, Gender, Etnik). Pedoman penanganan berdasar AHA (*American Heart Association*) tahun 2007; diterbitkan dalam rangka mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat stroke. Patofisiologi stroke sangat kompleks dan tidak semua dapat diketahui, keterlibatan beberapa neurotransmitter menunjukkan kontribusi pada injury iskemi, kematian neuron berkaitan dengan stroke. Hipoksia diikuti gagal pembentukan enersi berakibat repolarisasi tanpa diikuti dengan depolarisasi mengawali proses "Brain Damage".

Peran dari eksitatori amino acid glutamat, calcium over load, nitrit okside yang merupakan bagian dari excitotoxicity, dan stress oksidatif pada fase reperfusi menghasilkan "radikal oxygen species" pada pathogenesis "ischemic brain damage" merupakan hal yg baku pada kerusakan jaringan otak. Keadaan tersebut dapat berdiri sendiri, bersama sama, ataupun saling mempengaruhi dalam proses kaskade iskemi yang berujung pada kerusakan jaringan otak.

Apakah kerusakan jaringan otak akibat stroke dapat dicegah ?. Berdasar konsep dasar, Strategi Proteksi Otak pada stroke dapat dilakukan dengan menghambat kaskade iskemi, excitotoxicity, stress oksidatif untuk mencegah kerusakan otak lebih lanjut tanpa mengesampingkan penanganan terhadap factor risiko.

Key Words; Brain Protection, Cascade Ischemic, Stroke.

ABSTRACT

THROMBOEMBOLI PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION



Budi Yuli Setianto, MD, PhD, FIHA, FINASIM, FAsCC, FAPSIC

Department of Cardiology and Vascular Medicine Faculty of
Medicine Gadjah Mada University/ Sardjito Hospital Yogyakarta

Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except those (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications. Choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/ thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient. CHA₂DS₂-VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in nonvalvular AF. In patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 (i.e. aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended. Assessment of bleeding risk is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, ASA/ clopidogrel, or ASA alone). HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score ≥ 3 indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy. Correctable factors for bleeding (e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if patient was on a VKA, concomitant drugs ([ASA, NSAIDs, etc.], alcohol, etc.) should be addressed. Use of the HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy. Risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with Asa - clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with ASA monotherapy) should be considered as being similar to OAC.

Key words: AF - thromboembolic prevention - CHA₂DS₂-VASc score – VKA -NOAC – bleeding - HAS-BLED score.

PENDAHULUAN

Suatu hal yang lazim membagi AF menjadi AF valvular atau nonvalvular. Sejauh ini tidak ada definisi yang memuaskan atau seragam terhadap istilah ini. Dalam *guidelines*, istilah

AF valvular digunakan untuk menyiratkan bahwa AF tersebut berhubungan dengan penyakit katup rematik (stenosis mitral terutama) atau katup jantung prostetik. Sejak dipublikasikan pada tahun 2010 di ESC *guidelines*, bukti tambahan telah memperkuat penggunaan pendekatan berbasis faktor risiko untuk stratifikasi risiko stroke, dengan lebih fokus pada identifikasi pasien yang benar-benar berisiko rendah yang tidak memerlukan terapi antitrombotik. Banyak bukti tentang penggunaan novel obat antikoagulan oral (NOAC) sebagai alternatif terhadap terapi antagonis vitamin K (VKA) dengan dosis disesuaikan [misalnya warfarin, rasio normalisasi internasional (INR) 2,0-3,0].³

Risiko stroke merupakan sebuah kontinum dan nilai prediktif secara artifisial yang mengkategorikan pasien AF ke dalam kelompok strata berisiko rendah, sedang, dan tinggi hanya memiliki nilai prediktif sederhana untuk mengidentifikasi kategori risiko tinggi dari pasien yang kemudian mengalami stroke.⁴ Sampai saat ini, satu-satunya antikoagulan oral (OAC) yang tersedia adalah kelas obat VKA (misalnya warfarin) dan meskipun disertai keterbatasan, banyak dokter masih meresepkan terapi VKA dalam proporsi yang secara umum sama terlepas dari kategorisasi strata kedalam berisiko rendah/ sedang/ tinggi. Jika VKA tidak digunakan, aspirin sering diresepkan sebagai gantinya.^{5,6}

PEMBAHASAN

Bukti pencegahan stroke yang efektif pada AF dengan menggunakan aspirin adalah lemah, dengan potensi bahaya,⁷⁻⁹ sebagaimana data menunjukkan bahwa risiko pendarahan mayor atau perdarahan intrakranial (ICH) aspirin tidak berbeda secara signifikan dengan OAC terutama pada orang tua.^{2,10-12} Dengan tersedianya NOAC, penggunaan terapi antiplatelet (seperti terapi kombinasi aspirin-clopidogrel, atau monoterapi aspirin walaupun kurang efektif) untuk pencegahan stroke pada AF harus dibatasi pada pasien yang menolak segala bentuk OAC. Terapi kombinasi aspirin-clopidogrel memiliki efikasi tambahan, dibandingkan dengan monoterapi aspirin, tetapi risiko tambahan terhadap pendarahan besar.¹³ Dengan demikian, aspirin monoterapi harus dibatasi pada mereka yang menolak OAC apapun dan tidak bisa mentolerir terapi kombinasi aspirin-clopidogrel karena, misalnya risiko perdarahan yang berlebihan. Tidak ada bukti penurunan jumlah kematian kardiovaskular dengan aspirin (atau obat antiplatelet) pada populasi AF. Bahkan dalam populasi non-AF, profilaksis aspirin pada orang tanpa penyakit kardiovaskular sebelumnya tidak menyebabkan penurunan baik mortalitas kardiovaskular atau kanker dan manfaat dalam infark miokard non-fatal, lebih lanjut diikuti dengan terjadinya pendarahan yang penting secara klinis.¹⁴

Dengan demikian, *guidelines* ini sangat menganjurkan perubahan praktek menuju lebih fokus pada identifikasi pasien yang benar-benar berisiko rendah AF (yaitu usia 65 tahun

dan lone AF, yang tidak memerlukan terapi antitrombotik), bukannya fokus pada identifikasi pasien berisiko tinggi. Untuk mencapai hal ini, perlu untuk menjadi lebih inklusif (bukan eksklusif) terhadap faktor risiko stroke umum sebagai bagian dari penilaian risiko stroke yang komprehensif. Memang, pasien dengan AF yang memiliki faktor risiko stroke (s) ≥ 1 dianjurkan untuk mendapatkan terapi pencegahan stroke yang efektif, yang secara esensial OAC dengan salah satu VKA terapi terkontrol dengan baik [INR 2-3, dengan persentase yang tinggi rentang waktu terapi (TTR), misalnya setidaknya 70%]¹⁵ atau salah satu NOAC.

Sementara penggunaan skor CHADS2 [*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes, Stroke (doubled)*],¹⁶ kebanyakan pakar sekarang setuju bahwa skor itu tidak memasukkan banyak faktor risiko stroke umum dan keterbatasan telah disorot.^{17,18} Skor CHADS2 juga berasal dari identifikasi faktor risiko dalam dataset dari pasien yang diobati dengan non-VKA dalam uji coba pencegahan stroke pada AF dua dekade lalu. Dalam uji coba ini, kurang dari 10% dari pasien yang diskriminasi disertakan, dan banyak faktor risiko stroke yang tidak konsisten didefinisikan atau tidak sistematis direkam.⁴ Misalnya, penyakit pembuluh darah (tidak termasuk dalam nilai CHADS2) padahal merupakan faktor risiko independen untuk stroke pada AF dan secara signifikan meningkatkan kemampuan prediksi CHADS2.¹⁹⁻²¹ Risiko stroke juga meningkat sejak usia ≥ 65 tahun, dengan risiko yang lebih besar pada usia 75 tahun atau lebih.^{19,22,23}

Tabel 3. Faktor risiko stroke iskemik / TIA / emboli sistemik pada pasien dengan AF: *the Swedish Cohort Atrial Fibrillation study* (diadaptasi dari Friberg *et al.*¹²)

	Multivariate hazard ratios (95% CI)
Age (years)	
<65	1.0 (Reference)
65–74	2.97 (2.54–3.48)
≥75	5.28 (4.57–6.09)
Female sex	1.17 (1.11–1.22)
Previous ischaemic stroke	2.81 (2.68–2.95)
Intracranial bleeding	1.49 (1.33–1.67)
Vascular disease (any)	1.14 (1.06–1.23)
• Myocardial infarction	1.09 (1.03–1.15)
• Previous CABG	1.19 (1.06–1.33)
• Peripheral artery disease	1.22 (1.12–1.32)
Hypertension	1.17 (1.11–1.22)
Heart failure (history)	0.98 (0.93–1.03)
Diabetes mellitus	1.19 (1.13–1.26)
Thyroid disease	1.00 (0.92–1.09)
Thyrotoxicosis	1.03 (0.83–1.28)

AF = atrial fibrillation; CABG = coronary artery bypass graft; CI = confidence interval; TIA = transient ischaemic attack.
 Whilst TIAs per se are less robust as an endpoint, a confirmed diagnosis would confer a risk similar to a stroke or systemic embolism. Multivariate analysis, based on 90 490 patients without anticoagulant treatment during follow-up.

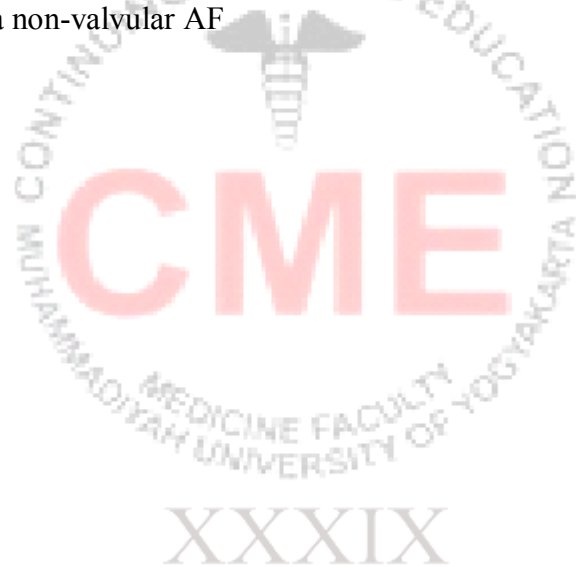
Banyak pasien diklasifikasikan sebagai risiko rendah menggunakan CHADS2 (skor=0) memiliki angka stroke >1.5%/ tahun,^{16,23} disamping skor CHADS2= 0 tidak dipercaya untuk mengidentifikasi pasien AF yang benar-benar berisiko rendah.^{24,25}

ESC *guidelines* AF tahun 2010¹ tidak menegaskan penggunaan strata artefisial rendah, moderat, dan berisiko tinggi, serta direkomendasikan pendekatan berbasis faktor risiko yang didefinisikan sebagai faktor risiko mayor dan non-mayor yang secara klinis relevan, yang dapat ekspresikan sebagai akronim CHA2DS2-Vasc (*Congestive heart failure/left ventricular dysfunction, Hypertension, Age ≥75 [doubled], Diabetes, Stroke [doubled] – Vascular disease, Age 65–74, and Sex category [female]*).²⁶

Mengingat bahwa *guidelines* harus berlaku untuk sebagian besar pasien AF, sebagian besar waktu dan sebagian besar situasi dalam praktek klinis sehari-hari. Pada ESC *guidelines* pendekatan penilaian risiko stroke meliputi sebagian besar pasien AF dan mempertimbangkan faktor-faktor risiko stroke yang umum pada pasien tersebut. Terapi antitrombotik tidak dianjurkan pada pasien AF (terlepas dari gender) yang berusia 65 tahun dan lone AF (yaitu yang benar-benar berisiko rendah) yang memiliki tingkat kejadian absolut sangat rendah. Skor CHA2DS2-Vasc sudah memasukkan faktor risiko stroke yang paling umum dalam praktek klinis sehari-hari.^{26–28} Berbeda dengan orang tua, data yang bertentangan (dan lemah)

menyatakan bahwa penyakit tiroid (atau hipertiroidisme) tidak dianggap sebagai faktor risiko stroke independen pada analisis multivariabel (Tabel 3).¹² Adanya riwayat gagal jantung *per se* tidak secara konsisten didefinisikan sebagai faktor risiko,^{12,27} dan C pada CHA₂DS₂-Vasc merujuk pada disfungsi sistolik sedang sampai dengan berat yang terdokumentasi [yaitu gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HF-REF)]^{29,30} atau pasien dengan gagal jantung dekompensata baru yang memerlukan rawat inap, terlepas dari fraksi ejeksi [yaitu baik HF-REF maupun gagal jantung dengan fraksi ejeksi dipertahankan (HF-PEF)].³⁰ Jenis kelamin perempuan secara independen meningkatkan risiko stroke secara keseluruhan (Tabel 3),^{27,31,32} kecuali kriteria usia 65 tahun dan *lone* AF yang jelas terpenuhi, dimana jenis kelamin perempuan tidak secara independen meningkatkan risiko stroke.^{20,31} Selain itu, angka stroke pada pasien ini (usia 65 tahun dan *lone* AF) sangat rendah pada laki-laki dan perempuan dimana terapi antitrombotik tidak dianjurkan.

Tabel 4. Ringkasan uji klinis yang melibatkan antikoagulan baru *vs.* warfarin untuk pencegahan stroke pada non-valvular AF



	Dabigatran (RE-LY) ^{70,71}	Rivaroxaban (ROCKET-AF) ³	Apixaban (ARISTOTLE) ⁴				
Drug characteristics							
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor				
Bioavailability, %	6	60–80	50				
Time to peak levels, h	3	3	3				
Half-life, h	12–17	5–13	9–14				
Excretion	80% renal	2/3 liver, 1/3 renal	25% renal, 75% faecal				
Dose	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.				
Dose in renal impairment	110 mg b.i.d.	15 mg o.d. (if CrCl 30–49 mL/min)	2.5 mg b.i.d.				
Special considerations	Intestinal absorption is pH-dependent and is reduced in patients taking proton pump inhibitors	Higher levels expected in patients with renal or hepatic failure					
	Increased risk of bleeding in patients taking verapamil/amlodarone/quinidine/ketoconazole	Activity lower in fasted patients so should be taken after food					
Study characteristics							
Study design	Randomized, open-label	Randomized, double-blind	Randomized, double-blind				
Number of patients	18 111	14 264	18 201				
Follow-up period, years	2	1.9	1.8				
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg b.i.d., 110 mg b.i.d.)	Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg o.d.	Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg b.i.d.				
Baseline patient characteristics							
Age, years	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)	73 (65–78) [median (interquartile range)]	70 (63–76) [median (interquartile range)]				
Male sex, %	63.6	61.3	64.5				
CHADS ₂ (mean)	2.1	3.5	2.1				
Outcomes (% per year)							
	Warfarin (n = 6022)	Dabigatran 150 (n = 6076)	Dabigatran 110 (n = 6015)	Warfarin (n = 7133)	Rivaroxaban (n = 7131)	Warfarin (n = 9081)	Apixaban (n = 9120)
		(RR, 95% CI; P value)	(RR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)		(HR, 95% CI; P value)
Stroke/systemic embolism	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P for superiority <0.001)	1.53 (0.91, 0.74–1.11; P for non-inferiority <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P for non-inferiority <0.001, P for superiority = 0.12) (ITT)	1.6	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority)
Ischaemic stroke	1.2	0.92 (0.76, 0.60–0.98; P = 0.03)	1.34 (1.11, 0.89–1.40; P = 0.35)	1.42	1.34 (0.94, 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44	0.26 (0.59, 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P <0.001)
Major bleeding	3.36	3.11 (0.93, 0.81–1.07; P = 0.31)	2.71 (0.80, 0.69–0.93; P = 0.003)	3.4	3.6 (P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001)
Intracranial bleeding	0.74	0.30 (0.40, 0.27–0.60; P <0.001)	0.23 (0.31, 0.20–0.47; P <0.001)	0.7	0.5 (0.67; 0.47–0.93; P = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001)
Extracranial bleeding	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; P = 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; P = 0.45)	–	–	–	–

	Dabigatran (RE-LY) ^{70, 71}			Rivaroxaban (ROCKET-AF) ¹		Apixaban (ARISTOTLE) ⁴	
Outcomes (% per year)							
Gastrointestinal bleeding	1.02	1.51 (1.50, 1.19–1.89; P <0.001)	1.12 (1.10, 0.86–1.41; P = 0.43)	2.2	3.2 (P <0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94–1.71; P = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96–1.75; P = 0.09)	1.1	0.9 (0.81; 0.63–1.06; P = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P = 0.13)	2.2	1.9 (0.85; 0.70–1.02; P = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047)
% Discontinuation at the end of follow-up	10.2	15.5	14.5	22.2	23.7	27.5	25.3
% Discontinuation/year	5.1	7.8	7.3	11.7	12.5	15.3	14.1

AF = atrial fibrillation; b.i.d. = bis in die (twice daily); CHADS₂ = congestive heart failure, hypertension, age ≥75, diabetes, stroke/TIA [doubled]; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; HR = hazard ratio; ITT = intention-to-treat; o.d. = once daily; RR = relative risk; SD = standard deviation; TIA = transient ischaemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

Dengan demikian, pasien perempuan dengan jenis kelamin saja sebagai faktor risiko tunggal (skor CHA2DS2-Vasc tetap 1) tidak perlu antikoagulan jika mereka jelas memenuhi kriteria usia 65 tahun dan lone AF, sebagaimana ditegaskan dalam studi terbaru.^{20,31}

Sejak itu skor CHA2DS2-Vasc telah divalidasi dalam multipel kohort,⁴ akumulasi bukti menunjukkan bahwa CHA2DS2-Vasc lebih baik untuk mengidentifikasi pasien yang benar-benar berisiko rendah AF^{24,25,33,34} dan sebaik, dan mungkin lebih baik dari pada skor CHADS2 dalam mengidentifikasi pasien yang mengalami stroke dan tromboemboli.^{12,23,35} Di antara pasien dengan CHADS2 skor= 0, angka kejadian 1 tahun bisa berkisar antara 0,84% (skor CHA2DS2-Vasc= 0), 1,75% (CHA2DS2-Vasc skor= 1), 2,69% (skor CHA2DS2-Vasc= 2), dan 3,2% (skor CHA2DS2-Vasc= 3).²⁵ Selain itu, CHA2DS2-Vasc memurnikan penilaian risiko stroke pada AF berisiko rendah pasien setelah ablasi.³⁶

Pasien AF dengan gagal ginjal berat berisiko tinggi untuk stroke, dan juga memiliki peningkatan risiko kematian, kejadian koroner dan pendarahan serius. Pasien-pasien ini belum benar-benar dipelajari dan dikeluarkan dari uji klinis, disamping penilaian risiko mereka yang kompleks.³⁷ Ada juga peringatan bahwa fungsi ginjal mungkin tidak selalu statis, terutama pada pasien AF usai tua dengan beberapa penyakit penyerta dan terapi obat yang bersamaan. Pengambilan keputusan untuk tromboprolifaksis dibutuhkan untuk menyeimbangkan risiko stroke terhadap risiko pendarahan mayor, terutama ICH yang merupakan komplikasi yang paling ditakuti pada terapi antikoagulasi dan memberikan risiko tinggi kematian dan kecacatan.³⁸ Sampai saat ini, cara penilaian risiko perdarahan didasarkan pada rumus yang kompleks dengan faktor-faktor risiko tertentu dibobot dengan berbagai cara dan/ atau berasal dari studi kohort pasien yang terantikoagulasi, bukan khusus pada pasien AF.³⁹ Di antara skor risiko perdarahan yang tersedia, hanya tiga yang digunakan dan divalidasi pada populasi AF: HEMORR2HAGES [*Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (age ≥75*

years), *Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke*],⁴⁰ HAS-BLED [*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (e.g. age .65, frailty, etc.), Drugs/alcohol concomitantly*],⁴¹ dan ATRIA (*AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation*).⁴²

ESC guidelines tahun 2010 pada AF,¹ *Canadian Cardiovascular Society guidelines* (yang diupdate baru-baru ini).^{2,43} dan dokumen konsensus mengenai pendarahan pada AF, disusun oleh *the European Heart Rhythm Association (EHRA)* dan *the ESC Working Group on Thrombosis*,³⁹ semua merekomendasikan penggunaan skor penilaian risiko perdarahan yang mudah yaitu HAS-BLED. Tskor HAS-BLED mempunyai nilai prediktif lebih baik dibanding ATRIA dan yang penting, Ikhtisar faktor risiko yang dapat dikelola secara aktif untuk mengurangi risiko perdarahan.^{44,45} Skor HAS-BLED telah divalidasi dalam beberapa studi kohort independen,^{12,41,46 - 48} dan berkorelasi baik dengan risiko ICH. Perlu dicatat bahwa angka ICH (dan pendarahan mayor) pada pasien yang diberikan aspirin, dengan menggunakan skor HAS-BLED, adalah serupa dengan mereka yang menggunakan warfarin.¹²

Dengan demikian, penilaian risiko perdarahan formal yang direkomendasikan untuk semua pasien dengan AF, dan pada pasien dengan skor HAS-BLED ≥ 3 , harus hati-hati dan diperlukan laporan berkala yang sesuai, serta upaya untuk memperbaiki faktor risiko perdarahan yang berpotensi reversibel. Skor HAS-BLED *per se* tidak boleh digunakan untuk mengeksklusi pasien dengan terapi OAC tetapi mengizinkan dokter untuk membuat penilaian mengenai risiko perdarahan (dari pada mengandalkan pada dugaan), dan yang penting membuat mereka berpikir tentang faktor risiko perdarahan untuk diperbaiki: misalnya, tekanan darah yang tidak terkontrol, seiring penggunaan aspirin/ obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID), INR labil, dll. Penggunaan skor CHA2DS2-Vasc dan HAS-BLED membantu pengambilan keputusan praktis untuk tromboprolifaksis pada non-valvular AF baru-baru ini telah diulas.⁴⁹

Pada analisis manfaat klinis bersih (net) keseimbangan antara stroke iskemik dan perdarahan intra kranial oleh Olesen *et al.*,⁸ mereka dengan skor HAS-BLED tinggi mempunyai manfaat klinis bersih lebih besar dengan warfarin, mengingat bahwa individu yang berisiko tinggi akan memiliki pengurangan absolut lebih besar dalam risiko stroke dengan warfarin, yang nantinya memperberat sedikit peningkatan absolut dalam terjadinya perdarahan mayor. Pengamatan serupa dilaporkan dalam dataset yang lebih besar oleh Friberg *et al.*,⁵⁰ dimana manfaat klinis bersih antikoagulasi yang disesuaikan lebih disukai hampir semua pasien AF, dengan pengecualian pasien yang berisiko sangat rendah stroke

iskemik, dengan skor CHA2DS2-Vasc= 0 dan risiko pendarahan moderat-tinggi. Dalam dua dataset independen besar,^{8,50} Skor CHA2DS2-VASc dapat mengidentifikasi mereka yang mempunyai beberapa kerugian pengobatan antikoagulan dengan heparin. Perlu dicatat, skor CHADS2 kurang bersifat diskriminatif bagi pasien yang benar-benar berisiko rendah, dimana semua pasien AF, terlepas dari skor CHADS2 tampaknya mendapatkan manfaat dari penggunaan antikoagulasi.⁵⁰

Bukti tambahan menekankan bahwa pencegahan stroke dengan VKA adalah efektif dimana rerata individu dalam kisaran terapeutik (TTR) yang baik, misalnya, 70%^{15,51-54} Jadi, dimana VKA tersebut digunakan, upaya untuk meningkatkan kualitas pengendalian INR diperlukan untuk mencapai TTRs tinggi.

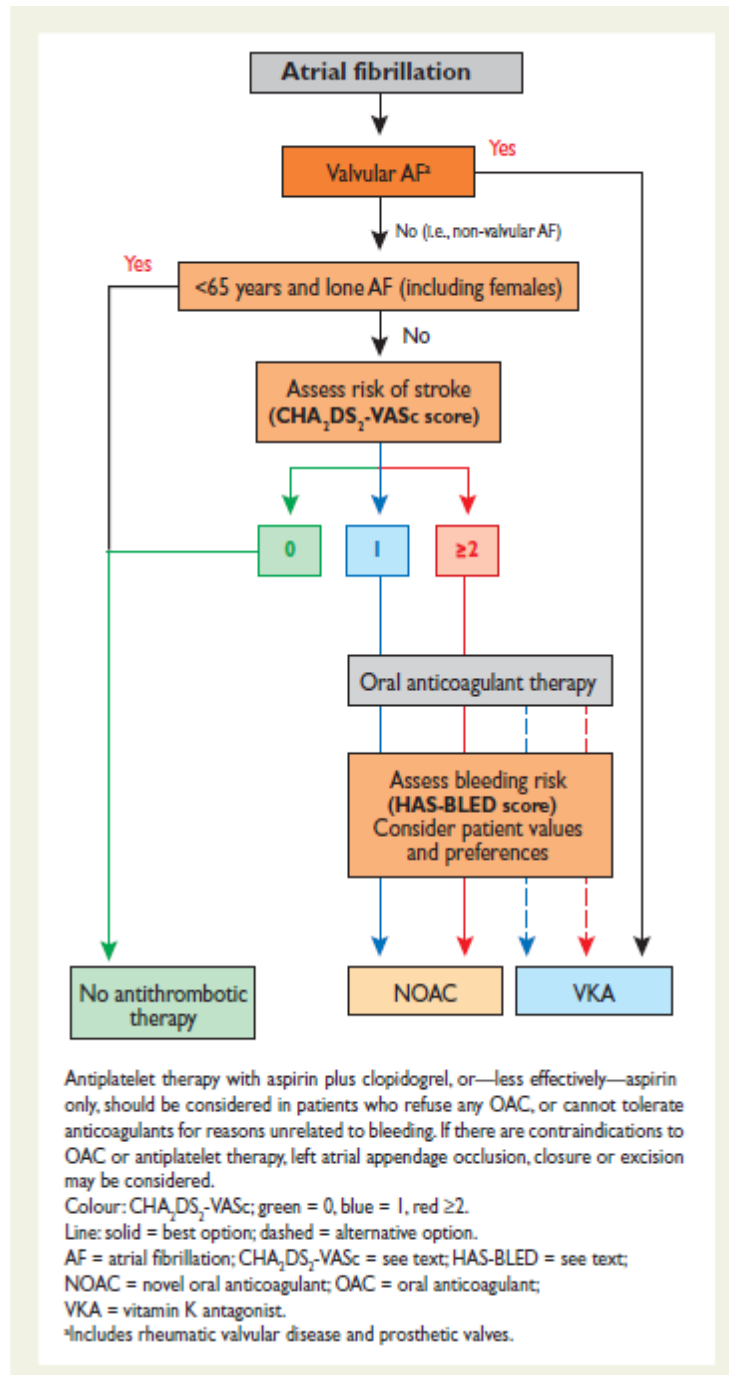
Novel obat antikoagulan oral (NOAC)

Saat ini sudah ada 3 jenis novel obat antikoagulan oral (NOAC) yang dikembangkan yaitu dabigatran etexilate, rivaroxaban, dan apixaban. Sejauh ini NOAC dalam uji klinis, semua menunjukkan noninferioriti dibandingkan dengan VKAs, dengan keamanan yang lebih baik secara konsisten membatasi jumlah ICH. Atas dasar ini, *guidelines* sekarang ini merekomendasikan mereka karena secara luas lebih baik daripada VKA di mayoritas pasien dengan non-valvular AF bila digunakan sesuai yang diteliti pada uji klinis sejauh ini. Karena pengalaman yang masih terbatas dengan obat ini, kepatuhan terhadap indikasi dan pengawasan yang hati-hati pasca-pemasaran sangat dianjurkan. Dengan tidak adanya uji coba *head-to-head*, tidak sepatasnya menjadikan definitif mana diantara NOAC yang terbaik, mengingat heterogenitas dari uji coba yang berbeda.⁵⁵ Analisis perbandingan tidak langsung, tidak menyarankan perbedaan yang mendalam terhadap *endpoints* efikasi diantara NOAC. Namun perdarahan besar tampak lebih rendah dengan dabigatran 2 kali 110 mg dan apixaban.⁵⁵ Karakteristik pasien, tolerabilitas obat, dan biaya dapat menjadi pertimbangan penting.¹⁵ Beberapa data efektivitas biaya untuk dabigatran telah dipublikasikan di berbagai layanan kesehatan, dan dabigatran tampaknya risiko-manfaat untuk sebagian besar pasien,⁵⁶⁻⁵⁹ kecuali pada mereka dengan INR terkontrol sangat baik. Masih ada kekhawatiran atas aplikasi data pada NOAC untuk pasien yang sangat tua dengan beberapa penyakit penyerta, polifarmasi, masalah kepatuhan dll, yang sering dikelola oleh dokter perawatan primer. Tak satu pun dari OACs baru memiliki obat penawar khusus, dabigatran dan apixaban memiliki regimen dosis dua kali sehari, dan beberapa bukti interaksi obat. Pasien dengan gangguan ginjal berat dikeluarkan dari uji coba, dan secara khusus dabigatran memiliki bersihan ginjal yang tinggi. Manfaat klinis bersih VKAs, sebagai penyeimbang stroke iskemik terhadap ICH pada pasien dengan AF non-valvular, telah dijadikan model pada stroke dan angka

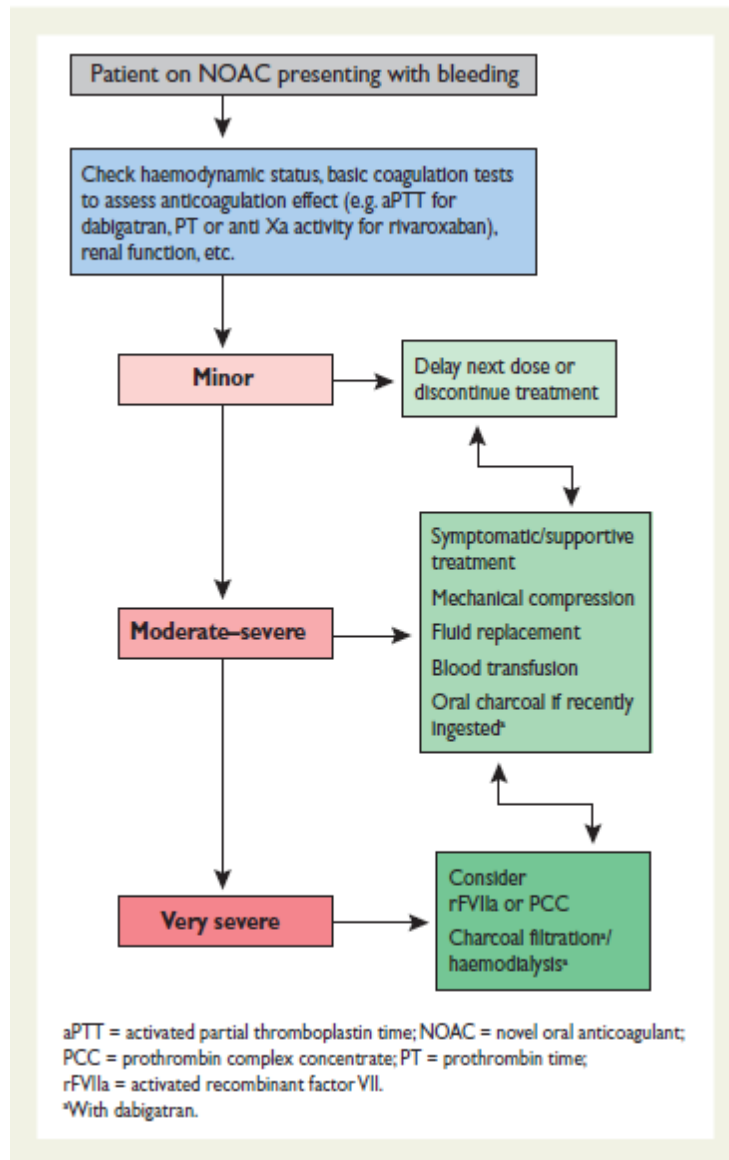
pendarahan dari studi kohort *the Danish nationwide* terhadap dabigatran, rivaroxaban, dan apixaban, berdasarkan luaran data uji klinis NOAC baru-baru ini.⁶⁰ Pada skor CHA2DS2-Vasc = 1, apixaban dan kedua dosis dabigatran (110 mg dan 150 mg dua kali sehari) memiliki manfaat klinis bersih positif, sedangkan pada pasien dengan skor CHA2DS2-Vasc ≥ 2 , ketiga NOAC lebih unggul dari warfarin, dengan manfaat klinis bersih positif, terlepas dari risiko perdarahan. Ketika beralih dari VKA ke suatu OAC, INR harus dibiarkan ke sekitar 2,0 (ada perbedaan NOAC spesifik dan transatlantik rinci dalam ringkasan karakteristik produk/sisipan paket, tetapi prinsipnya adalah untuk menilai efek menyusutnya warfarin terhadap meningkatnya efek antikoagulan NOAC) sebelum memulai NOAC. Semuanya memiliki onset efek antikoagulan yang cepat. Ketika beralih dari NOAC ke VKA, VKA harus dimulai setelah periode yang tergantung pada fungsi ginjal, misalnya dengan dabigatran dimana diperlukan tumpang tindih dengan VKA selama 2-3 hari, karena VKAs akan mengambil beberapa hari untuk mencapai terapi antikoagulasi. Kepatuhan dan ketaatan terhadap pengobatan sangat penting, terutama karena obat ini memiliki waktu paruh yang relatif pendek, sehingga pasien akan dibiarkan tanpa perlindungan antikoagulasi jika lebih dari satu dosis yang terlewatkan. Semua obat ini memiliki tingkat ekskresi ginjal, terutama dabigatran. Dengan demikian, penilaian fungsi ginjal (dengan kreatinin klirens = CrCl) adalah wajib bagi semua NOAC, dan khususnya bagi pasien yang menggunakan dabigatran. Memang, fungsi ginjal harus dinilai setiap tahun pada pasien dengan normal (CrCl ≥ 80 mL / menit) atau gangguan ginjal ringan (CrCl 50-79 mL / menit), dan mungkin 2-3 kali per tahun pada pasien dengan gangguan ginjal moderat (yaitu bersihan kreatinin 30-49 mL/ menit). Dabigatran juga dapat menyebabkan dispepsia, yang mungkin dapat diatasi dengan meminum obat bersama makanan atau penggunaan inhibitor pompa proton. NOAC tidak memerlukan penyesuaian dosis berdasarkan tes koagulasi tertentu (berbeda dengan INR untuk VKAs). Ada tes koagulasi non-spesifik yang dapat digunakan untuk memeriksa adanya efek antikoagulan (dari pada intensitas antikoagulasi *per se*).^{15,61} Ini tidak boleh digunakan untuk penyesuaian dosis. Untuk dabigatran, waktu pembekuan ecarin dan waktu pembekuan trombin merupakan tes yang berguna, dan langsung mencerminkan penghambatan trombin;⁶² Namun demikian, suatu waktu tromboplastin parsial yang diaktifkan (aPTT) dapat juga digunakan (terutama dalam kondisi darurat), meskipun korelasi ini tidak linear, terutama pada konsentrasi yang lebih tinggi.^{62,63} Rivaroxaban memperpanjang waktu protrombin (PT) dan ini dapat digunakan sebagai perkiraan kasar dari efek antikoagulan.⁶⁴ Suatu perkiraan yang lebih baik untuk efek antikoagulan bagi inhibitor Faktor Xa oral adalah tes anti-Xa.^{64,65} Obat baru ini tidak memiliki penawar spesifik dan sehingga manajemen perdarahan sebagian besar suportif, mengingat bahwa obat ini memiliki waktu paruh yang relatif singkat (5 sampai 17 jam).^{63,66} Satu studi kecil menyarankan normalisasi tes koagulasi dengan konsentrat kompleks

protrombin tidak teraktifasi (*Cofactw, Sanquin Blood Supply*, Amsterdam, Belanda) diberikan kepada individu yang sehat dan relatif muda yang menggunakan rivaroxaban, tapi tidak ada efek yang terlihat dengan dabigatran.⁶⁷ Studi lain menemukan bahwa dosis rendah FEIBA_w (Baxter AG, Wina, Austria) membalikkan aktivitas antikoagulan dari rivaroxaban dan dabigatran.⁶⁸ Namun, kurangnya normalisasi tes koagulasi tidak selalu berkorelasi dengan tidak adanya efek anti-hemoragik, seperti yang ditunjukkan pada hewan model.⁶²

Manajemen perioperatif merupakan pertimbangan penting.^{66,69} Mengingat *onset* dan *offset* yang cepat aksi dabigatran etexilate, tidak ada terapi *bridging* dengan heparin berat molekul rendah (LMWH) yang diperlukan untuk sebagian besar intervensi, meskipun hal ini tergantung pada keseimbangan antara risiko stroke/ tromboemboli vs. pendarahan (di mana skor HAS-BLED telah terbukti berguna).⁷⁰ Setelah operasi, NOAC dapat dimulai kembali begitu hemostasis efektif telah dicapai. Efek NOAC akan jelas dalam beberapa jam setelah dosis pertama. Data yang tersedia menunjukkan bahwa kardioversi elektif dapat dengan aman dilakukan pada dabigatran,⁷¹ dengan persyaratan selama 3 minggu terapi antikoagulasi pra-kardioversi, saat kardioversi dilakukan, dan dilanjutkan selama minimal 4 minggu pasca kardioversi. Angka kejadian tidak berbeda antara kardioversi konvensional dan trans-esofagus dipandu echocardiogram, namun kepatuhan minum obat sangat penting untuk periode antikoagulasi peri-kardioversi karena tidak seperti INR untuk VKAs, sehingga tidak ada cara mudah untuk menilai antikoagulasi terapi. Pada pasien dengan faktor risiko stroke atau berisiko tinggi kambuh, OAC harus dilanjutkan jangka panjang, baik dengan VKA atau suatu NOAC. Tidak ada data publikasi mengenai kardioversi dengan rivaroxaban atau apixaban. Saat ini tidak ada kontrol data pada profil risiko-manfaat ablasi kateter pada NOAC tanpa interupsi. Ablasi pasien yang sementara tetap mengonsumsi NOAC tanpa interupsi dapat membawa risiko secara teoritis kecil, mengingat kurangnya agen pemulihan, yang seharusnya komplikasi pendarahan besar akan muncul. Data dari serangkaian kasus yang terbatas, menunjukkan bahwa manajemen yang tepat pasca ablasi dengan dabigatran dikaitkan dengan risiko komplikasi rendah emboli atau perdarahan,⁷² meskipun interupsi singkat penggunaan dabigatran dikaitkan dengan lebih banyak komplikasi tromboemboli dan perdarahan.⁷³



Gambar 1. Pemilihan antikoagulan



Gambar 2. Manajemen perdarahan pada pasien yang menggunakan NOAC

Pasien yang mengkonsumsi NOAC dapat hadir dengan sindrom koroner akut (ACS) dan/ atau menjalani intervensi koroner perkutan (PCI). Seiring penggunaan terapi antiplatelet dengan NOAC secara signifikan meningkatkan risiko perdarahan,⁷⁴ seperti halnya dengan kombinasi OAC apapun dengan terapi antiplatelet. Pada pasien AF dengan risiko stroke, dan terlepas dari skor HAS-BLED, OAC masih memberikan manfaat (penurunan mortalitas dan MACE) tetapi dengan perdarahan yang lebih besar.⁷⁵ Karena tidak data yang kuat, pada pasien AF dengan ACS atau PCI/ stenting, rekomendasi berdasarkan konsensus ahli tentang pengelolaan pasien tersebut sebaiknya diikuti, seperti yang ditemukan *the 2010 ESC Guidelines or current European or North American consensus documents*.⁷⁶⁻⁷⁸ Dengan demikian, periode terapi triple diperlukan (OAC ditambah aspirin ditambah clopidogrel), diikuti oleh kombinasi OAC ditambah obat antiplatelet tunggal dan, setelah satu tahun dapat dengan OAC saja pada pasien yang stabil, dimana OAC dapat menggunakan terapi VKA dosis disesuaikan atau mungkin suatu NOAC. Perlu dicatat, satu-satunya percobaan dimana

penggunaan clopidogrel tidak dikontraindikasikan adalah RE-LY, sehingga data pada terapi triple dengan NOAC (bila diberikan pada dosis pencegahan stroke pada pasien AF) adalah terbatas. Seorang pasien yang menggunakan dabigatran mungkin hadir dengan ACS dan, memberikan peningkatan tidak signifikan, kecuali sejumlah kecil kejadian MI *vs.* warfarin,^{71,72} klinisi yang bersangkutan dapat mempertimbangkan penggunaan VKA atau NOAC alternatif (misalnya rivaroxaban atau apixaban). Tidak banyak bukti untuk mendukung ini, sebagai efek relatif dari dabigatran *vs.* warfarin pada kejadian iskemik miokard yang konsisten pada pasien dengan atau tanpa riwayat dasar MI atau penyakit arteri koroner. Meskipun dua kali sehari dosis rendah rivaroxaban (2,5 mg atau 5 mg bid) telah digunakan dengan beberapa manfaat pada ACS,⁷⁹ tidak ada data tentang ACS yang berhubungan dengan dosis rivaroxaban yang digunakan untuk antikoagulasi AF (20 mg sekali sehari). Apixaban, yang digunakan dalam dosis pencegahan stroke (5 mg dua kali sehari) pada seting ACS dalam kombinasi dengan aspirin ditambah clopidogrel, dikaitkan dengan tidak ada pengurangan kejadian kardiovaskular tetapi meningkatkan pendarahan mayor.⁸⁰ Pasien dengan AF dan penyakit pembuluh darah stabil (yaitu tidak ada kejadian akut atau revascularisasi untuk >12 bulan, apakah penyakit arteri koroner atau perifer) dapat dikelola dengan OAC saja, baik sebagai terapi VKA dosis disesuaikan atau, mungkin, suatu NOAC. Pada pasien yang stabil seperti itu, tidak ada kebutuhan untuk aspirin secara bersamaan, yang dapat meningkatkan risiko perdarahan serius, termasuk perdarahan intrakranial. Pasien yang mengkonsumsi NOAC juga dapat hadir dengan stroke iskemik akut. Jika aPTT berkepanjangan pada pasien yang memakai dabigatran (atau PT dengan rivaroxaban), harus diasumsikan bahwa pasien terantikoagulan, dan trombolisis tidak boleh diberikan.⁸¹ Mengingat bahwa dabigatran 150 dua kali sehari mg tidak menghasilkan penurunan yang signifikan baik pada stroke iskemik maupun perdarahan. Seharusnya stroke iskemik akut terjadi sementara pasien menggunakan rivaroxaban atau apixaban (tak satupun secara signifikan mengurangi stroke iskemik, dibandingkan dengan warfarin, dalam uji masing-masing), sehingga dokter dapat mempertimbangkan penggunaan dabigatran 150 mg dua kali sehari sebagai gantinya. Algoritma yang menggambarkan pilihan terapi antitrombotik dan pengelolaan perdarahan pada pasien NOAC pada pasien dengan AF ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2. Meskipun NOAC mungkin lebih disukai berdasarkan data percobaan klinis, dokter harus tetap sadar bahwa pengalaman klinis dengan obat ini masih terbatas. Maka diperlukan kepedulian, kewaspadaan dan informasi lebih lanjut tentang efektivitas obat tersebut dalam praktek klinis.

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—general			
Antithrombotic therapy to prevent thromboembolism is recommended for all patients with AF, except in those patients (both male and female) who are at low risk (aged <65 years and lone AF), or with contraindications.	I	A	21, 63, 104, 105, 106
The choice of antithrombotic therapy should be based upon the absolute risks of stroke/thromboembolism and bleeding and the net clinical benefit for a given patient.	I	A	21, 63, 105
The CHA ₂ DS ₂ -VASc score is recommended as a means of assessing stroke risk in non-valvular AF.	I	A	25, 36, 39
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 0 (i.e., aged <65 years with lone AF) who are at low risk, with none of the risk factors, no antithrombotic therapy is recommended.	I	B	21, 36, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2, OAC therapy with: <ul style="list-style-type: none"> • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended, unless contraindicated.	I	A	3, 4, 70, 82
In patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, OAC therapy with <ul style="list-style-type: none"> • adjusted-dose VKA (INR 2–3); or • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... should be considered, based upon an assessment of the risk of bleeding complications and patient preferences.	IIa	A	33, 44
Female patients who are aged <65 and have lone AF (but still have a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1 by virtue of their gender) are low risk and no antithrombotic therapy should be considered.	IIa	B	33, 44
When patients refuse the use of any OAC (whether VKAs or NOACs), antiplatelet therapy should be considered, using combination therapy with aspirin 75–100 mg plus clopidogrel 75 mg daily (where there is a low risk of bleeding) or—less effectively— aspirin 75–325 mg daily.	IIa	B	21, 26, 51, 109
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—NOACs			
When adjusted-dose VKA (INR 2–3) cannot be used in a patient with AF where an OAC is recommended, due to difficulties in keeping within therapeutic anticoagulation, experiencing side effects of VKAs, or inability to attend or undertake INR monitoring, one of the NOACs, either: <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... is recommended.	I	B	2, 28, 65, 107
Where OAC is recommended, one of the NOACs, either: <ul style="list-style-type: none"> • a direct thrombin inhibitor (dabigatran); or • an oral factor Xa inhibitor (e.g. rivaroxaban, apixaban)^d ... should be considered rather than adjusted-dose VKA (INR 2–3) for most patients with non-valvular AF, based on their net clinical benefit.	IIa	A	3, 4, 70, 82
Where dabigatran is prescribed, a dose of 150 mg b.i.d. should be considered for most patients in preference to 110 mg b.i.d., with the latter dose recommended in: <ul style="list-style-type: none"> • elderly patients, age ≥ 80 • concomitant use of interacting drugs (e.g. verapamil) • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	B	85, 96
Where rivaroxaban is being considered, a dose of 20 mg o.d. should be considered for most patients in preference to 15 mg o.d., with the latter dose recommended in: <ul style="list-style-type: none"> • high bleeding risk (HAS-BLED score ≥3) • moderate renal impairment (CrCl 30–49 mL/min). 	IIa	C	3, 108
Baseline and subsequent regular assessment of renal function (by CrCl) is recommended in patients following initiation of any NOAC, which should be done annually but more frequently in those with moderate renal impairment where CrCl should be assessed 2–3 times per year.	IIa	B	85
NOACs (dabigatran, rivaroxaban, and apixaban) are not recommended in patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min).	III	A	3, 24, 70

Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF (Continued)

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—bleeding			
Assessment of the risk of bleeding is recommended when prescribing antithrombotic therapy (whether with VKA, NOAC, aspirin/clopidogrel, or aspirin).	I	A	25, 54, 59, 60
The HAS-BLED score should be considered as a calculation to assess bleeding risk, whereby a score ≥ 3 indicates 'high risk' and some caution and regular review is needed, following the initiation of antithrombotic therapy, whether with OAC or antiplatelet therapy (LoE = A). Correctable risk factors for bleeding [e.g. uncontrolled blood pressure, labile INRs if the patient was on a VKA, concomitant drugs (aspirin, NSAIDs, etc.), alcohol, etc.] should be addressed (LoE = B). Use of the HAS-BLED score should be used to identify modifiable bleeding risks that need to be addressed, but should not be used on its own to exclude patients from OAC therapy (LoE = B).	IIa	A B	25, 54, 60
The risk of major bleeding with antiplatelet therapy (with aspirin–clopidogrel combination therapy and – especially in the elderly – also with aspirin monotherapy) should be considered as being similar to OAC.	IIa	B	18, 21, 23, 24, 26, 35
Recommendations for prevention of thromboembolism in non-valvular AF—peri-cardioversion			
For patients with AF of ≥ 48 h duration, or when the duration of AF is unknown, OAC therapy (e.g. VKA with INR 2-3 or dabigatran) is recommended for ≥ 3 weeks prior to and for ≥ 4 weeks after cardioversion, regardless of the method (electrical or oral/i.v. pharmacological).	I	B	93
In patients with risk factors for stroke or AF recurrence, OAC therapy, whether with dose-adjusted VKA (INR 2-3) or a NOAC, should be continued lifelong irrespective of the apparent maintenance of sinus rhythm following cardioversion.	I	B	110

AF = atrial fibrillation; bi.d. = bis in die (twice daily); CHA₂DS₂-VASc = congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, sex category (female); CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding tendency or predisposition, labile INR if on warfarin, elderly (e.g., age > 65), drugs (aspirin, NSAIDs, etc.)/alcohol concomitantly (1 point each); INR = international normalized ratio; i.v. = intravenous; OAC = oral anticoagulant; NOAC = novel oral anticoagulant; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; VKA = vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

^dApixaban (pending approval EMA and FDA approval): prescribing information is awaited.

SIMPULAN

Manfaat pencegahan stroke dengan aspirin adalah lemah dan berpotensi bahaya, karena risiko perdarahan mayor (dan ICH) dengan aspirin tidak berbeda secara signifikan dengan OAC, terutama pada orang tua.

Penggunaan terapi antiplatelet (sebagai terapi kombinasi aspirin-clopidogrel atau aspirin monoterapi (kurang efektif bagi mereka yang tidak dapat mentoleransi terapi kombinasi aspirin clopidogrel) untuk pencegahan stroke pada AF harus dibatasi pada beberapa pasien yang menolak segala bentuk OAC.

Skor CHA₂DS₂-Vasc lebih baik dalam mengidentifikasi pasien yang benar-benar berisiko rendah AF dan sebaik dan mungkin lebih baik dari pada nilai seperti CHADS₂ dalam mengidentifikasi pasien yang mengalami stroke dan tromboemboli.

Skor HAS-BLED memungkinkan dokter untuk membuat penilaian mengenai risiko perdarahan, dan yang penting membuat mereka berpikir tentang faktor risiko perdarahan yang dapat dikoreksi. Pada pasien dengan skor HAS-BLED ≥ 3 , kehati-hatian dan laporan berkala dianjurkan, maupun upaya untuk memperbaiki faktor risiko perdarahan yang berpotensi reversibel. Sebuah skor tinggi HAS-BLED *per se* tidak boleh digunakan untuk mengeksklusi pasien dari terapi OAC.

NOAC menawarkan khasiat, keamanan, dan kenyamanan yang lebih baik dibandingkan dengan OAC menggunakan VKAs. Sehingga, bila OAC direkomendasikan, salah satu NOAC baik direk trombin inhibitor (dabigatran) atau faktor Xa inhibitor oral (misalnya rivaroxaban, apixaban) harus dipertimbangkan bukan VKA dosis disesuaikan (INR 2-3) untuk sebagian besar pasien dengan AF.

Tidak ada cukup bukti untuk merekomendasikan satu NOAC diatas yang lain, meskipun beberapa karakteristik pasien, kepatuhan minum obat, tolerabilitas, dan biaya mungkin menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan obat.

Daftar Pustaka

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
2. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125–136.
3. Lip G. What is the most effective and safest delivery of thromboprophylaxis in atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(Suppl 18):35–44.
4. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:344–351.
5. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Kohlmann T, Feng YS, Breithardt G, Bauersachs R. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012;107:1053–1065.
6. K Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Breithardt G, Steinbeck G; AFNET registry investigators. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;105:1010–1023.
7. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602–606.
8. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, Raunso J, Tolstrup JS, Hansen PR, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739–749.
9. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:34–44.
10. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
11. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–156.
12. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:1500–1510.
13. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
14. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:209–216.
15. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz J; Coordinating Committee. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413–1425.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
17. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS2 score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45–48.

18. 31. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011;106:528–538.
19. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation—a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:292–295.
20. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012;141:147–153.
21. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012;125:826.e13–23.
22. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;40:1410–1416.
23. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011;342.
24. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319–326.
25. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:1172–1179.
26. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
27. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69:546–554.
28. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
29. AF-Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:1316–1320.
30. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 295–301.
31. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
32. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1952–1958.
33. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39–48.
34. Abu-Assi E, Otero-Ravin A, Allut Vidal G, Coutado Meñdez A, Vaamonde Mosquera L, Sánchez Loureiro M, Caneda Villar MC, Fernández Villaverde JM, Maestro Saavedra FJ, González-Juanatey JR; on behalf of Grupo Barbanza researchers. Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. Published online ahead of print 19 November 2011.
35. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Ricci R, Biffi M, De Santo T, Corbucci G, Lip GY; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768–1770.
36. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Hartono B, Chang HY, Ambrose K, Wu TJ, Chen SA. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2380–2385.
37. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339–1348.
38. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011; 155:579–586.
39. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13: 723–746.
40. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151: 713–719.
41. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
42. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 395–401.
43. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27: 74–90.
44. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. Published online ahead of print 21 June 2012. doi:10.1378/ chest.12-0608.

45. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller HR, Lip GYH. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:861–867.
46. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173–180.
47. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011;9: 1460–1467.
48. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Galvez J, Valde's M, Vicente V, Marín F, Lip GY. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:312–318.
49. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860–865.
50. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298–2307.
51. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.
52. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968–977.
53. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–983.
54. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009;124:37–41.
55. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738–746.
56. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1–11.
57. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908–919.
58. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate vs. warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.
59. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562–2570.
60. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) vs. no treatment in a 'realworld' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:584–589.
61. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107:985–997.
62. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116–1127.
63. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012;107:838–847.
64. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011; 105:735–736.
65. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263–1271.
66. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tositto A, Tripodi A, Manotti C; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106:868–876.
67. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–1579.
68. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of nonspecific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012;108:217–224.
69. Sie' P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, van der Linden P, Pernod G, Lecompte T, Gouin-Thibault I, Albaladejo P; Working Group on Perioperative Haemostasis; French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669–676.
70. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRidging RegistRy (BORDER). *Thromb Haemost* 2012;108:65–73.
71. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–136.

72. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;23: 264–268.
73. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A. Feasibility and safety of dabigatran vs. warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial Fibrillation results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168–1174.
74. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–2372.
75. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valde's M, Lip GY. Should we recommend oral anticoagulation on therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5: 459–466.
76. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
77. Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, Marin F, Rubboli A, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost* 2011;106:569–571.
78. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011;106:572–584.
79. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
80. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldes M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708.
81. Matute MC, Masjuan J, Egado JA, Fuentes B, Simal P, Di'az-Otero F, Reig G, Di'ez-Tejedor E, Gil-Nun'ez A, Vivancos J, Alonso de Lecin'ana M. Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:231–239.



Abstrak



dr. Zamroni, Sp. S

Primary Health Care Management of Acute Stroke

Medical function staff of PKU Muhammadiyah Yogyakarta hospital, Clinical lecturer medical faculty and health sciences Muhammadiyah University of Yogyakarta

Stroke merupakan terminologi klinis untuk gangguan sirkulasi darah otak non traumatik yang terjadi secara akut pada suatu fokal area di otak yang berakibat terjadinya keadaan iskemik serta gangguan fungsi neurologis fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau langsung berakibat kematian. Dalam hitungan detik sampai menit, sel-sel otak yang tidak mendapat aliran darah secara adekuat akan mati melalui berbagai proses patologis, sehingga penanganan yang tepat dan cepat merupakan kunci dalam penanganan stroke akut '*Time is Brain*'.

Salah satu kunci keberhasilan penanganan kasus stroke akut terletak pada pengenalan secara dini gejala stroke yang muncul. Idealnya gejala awal serangan stroke dapat disadari oleh pasien sendiri atau keluarga yang ada, sehingga dapat segera mengupayakan pertolongan medis. Skore Cincinnati yang menilai perubahan pada wajah, lengan dan bicara (*Face, Arms, Speech, Time*) sangat mudah diajarkan pada masyarakat awam untuk mengenali gejala stroke. Tenaga medis harus dapat mengenali tanda stroke dan mengidentifikasi stroke sehingga dapat memberikan tatalaksana yang cepat dan tepat.

Sistem rujukan terpadu yang berupa koordinasi dokter layanan primer, transportasi serta rumah sakit rujukan, merupakan faktor lain yang sangat menentukan keberhasilan penanganan stroke akut. Strategi serta manajemen waktu sangat dibutuhkan, *Minnesota Stroke Partnership* (2005) menetapkan waktu 60 menit untuk onset stroke sampai dengan dokter layanan primer, dan waktu 60 menit berikutnya dibutuhkan untuk transportasi ke rumah sakit rujukan. Manajemen waktu sangat penting pada penatalaksanaan stroke akut karena keterlambatan waktu penanganan akan berakibat kerusakan otak permanen '*Time lost is Brain lost*'.

I. Pendahuluan

Diseluruh dunia insidensi stroke berkisar antara 150-200 per 100.000 penduduk (Viriyavejakul, 1990). Stroke merupakan penyebab utama kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut, dan bahkan dapat menyebabkan kematian dalam waktu yang singkat, sehingga stroke merupakan salah satu masalah yang serius di muka bumi (Wolf *et al.*, 1999). Di Amerika Serikat, setiap tahun 160.000 penderita stroke meninggal dunia dan terdapat sekitar 730.000 penderita stroke baru dan stroke ulang, selanjutnya dilaporkan juga bahwa setiap 3 menit terdapat penderita stroke yang mengalami kematian (Broderick *et al.*, 1998)

Stroke juga menjadi penyebab kematian ketiga di negara bagian Illinois Amerika Serikat, yaitu 7.197 kematian pada tahun 2002 atau kurang lebih 59,4 kematian tiap 100.000 penduduk. Selanjutnya dilaporkan bahwa setiap 45 detik penduduk Amerika Serikat terkena serangan stroke. Banyak dari para penderita stroke yang tidak dapat atau terganggu dalam pekerjaan sehari-hari dan sebanyak 20% dari penderita stroke yang selamat sangat tergantung dengan orang lain (Blagojevich & Whitaker, 2006), sedangkan di Singapura stroke merupakan penyebab kematian yang keempat (Venketasubramania, 2005).

Stroke merupakan penyebab kematian ketiga di negara-negara Barat, dan di tahun 1999 kurang lebih 5,5 juta orang terserang stroke dan 10% dari jumlah tersebut meninggal. Di Amerika Serikat kurang lebih terdapat 3,5 juta orang yang selamat setelah terjadi serangan stroke dan stroke tersebut merupakan penyebab kecacatan tertinggi (Lo, *et al.*, 2003). Lebih dari 700.000 penderita stroke yang terjadi di Amerika Serikat selama tahun 2002, dari jumlah tersebut kira-kira 500.000 merupakan serangan stroke yang pertama dan kira-kira 200.000 merupakan stroke yang berulang (Broderick, 2004). Dilaporkan bahwa insidensi serangan stroke pertama didapatkan stroke iskemik berkisar antara 69-91% sedangkan perdarahan antara 9-13%(Jorgensen *et al.*, 1995). Menurut Hacke (2003) insidensi stroke iskemik di Eropa adalah 75% dari seluruh kasus stroke yang dirawat di rumah sakit.

II. Definisi Stroke

Stroke adalah gangguan fungsional otak fokal maupun global secara akut, lebih dari 24 jam dan berasal dari gangguan aliran darah otak. Termasuk di dalamnya adalah perdarahan subarakhnoid, perdarahan intraserebral dan iskemik atau infark serebri. Gangguan peredaran darah otak sepiantas, tumor otak, infeksi, stroke sekunder karena trauma tidak termasuk (Royal College of Physicians, 2004).

Stroke adalah suatu sindroma klinis dengan gejala berupa gangguan fungsi otak secara fokal atau global, yang dapat menimbulkan kematian atau kelainan yang menetap lebih dari 24 jam, tanpa penyebab lain kecuali gangguan vaskuler(WHO). Menurut EUSI 2003, stroke atau serangan otak (brain attack) adalah defisit neurologis mendadak susunan saraf pusat yang disebabkan oleh peristiwa iskemik atau hemoragik. Berdasarkan proses patologi, stroke terbagi dalam dua jenis, yaitu ; (1) Stroke infark atau stroke iskemik, dan (2) Stroke perdarahan yang mencakup perdarahan intraserebral dan subaraknoid.

Secara etiologis gangguan peredaran darah otak atau stroke merupakan kondisi akut yang disebabkan oleh karena trombosis, emboli, perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid.

III.Gambaran Klinik

Akibat adanya stroke dengan jenis patologis apapun dan oleh faktor risiko apapun maka akan menimbulkan defisit neurologis pada pasien tersebut. Tanda-tanda dan gejala-gejala yang ditimbulkan oleh adanya stroke tersebut bersifat akut, yaitu berupa; (1) hemidefisit motorik, (2) hemidefisit sensorik, (3) penurunan kesadaran, (4) kelumpuhan saraf otak fasialis (VII) dan hipoglossus (XII) yang bersifat sentral, (5) gangguan fungsi luhur seperti sulit berbahasa (*aphasia*) dan gangguan fungsi intelektual (*demensia*), (6) buta separo lapang pandangan (*hemianopsia*), dan (7) defisit batang otak (Solenski, 2004).

IV.Pemeriksaan

Pemeriksaan yang dibutuhkan pada pasien yang diduga menderita stroke sebelum memberikan pengobatan dalam rangka penatalaksanaan kegawatan adalah anamnesis yang cermat terhadap penderita atau keluarganya dan pemeriksaan neurologik untuk mendapatkan diagnosis banding, serta kemampuan dokter layanan primer untuk mengidentifikasi etiologi stroke dengan menggunakan skoring stroke yang biasa digunakan antara lain Siriraj Stroke Score dan Skor Stroke Gadjah Mada.

Siriraj Stroke Score dikembangkan oleh Pongvarin et.al, (1991) di Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok Tailand untuk membedakan etiologi stroke infark dan perdarahan, dengan menggunakan 5 variabel yaitu 1. Derajat kesadaran (compos mentis=0, somnolen=1,soporos/koma=0), 2. Muntah (tidak ada=0, ada=1), 3. Nyeri kepala (tidak ada=0, ada=1, 4. Tekanan darah diastolik , 5. Petanda ateroma (tidak ada=0, ada=1)dengan rumus (

2,5 x derajat kesadaran) + (2 x vomitus) + (0,1 x diastolik) + (3xpertanda aterom) – 12. Jika skor lebih besar +1 (perdarahan) dan apabila skor kurang dari -1 (infark).

Skor Gadjah Mada dikembangkan oleh Rusdi Lamsudin dkk. Di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, yang digunakan untuk memprediksi etiologi stroke infark dan perdarahan, dengan menggunakan 3 variabel yaitu nyeri kepala, reflek babinsky dan penurunan kesadaran. Skor ini menginformasikan bahwa stroke infark jika tidak ditemukan ketiga tanda tersebut atau hanya reflek babinsky yang positif.

Kemungkinan adanya penyulit atau mencegah kemungkinan terjadinya komplikasi. Pemeriksaan yang perlu dilakukan selanjutnya antara lain adalah (Thompson, 1997):

- Pemeriksaan ureum, kreatinin, elektrolit, dan kadar gula darah.
- Pemeriksaan darah rutin (Hb, angka lekosit, angka eritrosit)
- Pemeriksaan profil koagulasi (PTT, APTT, waktu pembekuan, waktu perdarahan)
- Pemeriksaan profil lipid(trigliserida, kholesterol total, LDL, HDL, VLDL)
- Pemeriksaan Elektrokardiografi untuk mendeteksi adanya aritmia atau infark miokard
- CT Scan kepala (dalam 24 jam setelah serangan stroke, kadang-kadang gambaran infark serebral belum tampak), dengan pemeriksaan ini akan didapatkan perdarahan intraserebral, perdarahan subarakhnoid, hidrosefalus, perdarahan subdural kronik, atau suatu keganasan. Jika didapatkan adanya perdarahan maka pemberian antikoagulan merupakan kontraindikasi.

Jika dilakukan pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) maka gambaran infark serebral akan dapat dideteksi sejak awal (Hanley & Hacke, 2005).

XXXIX

V. Penatalaksanaan Intensif Kegawatan Pada Stroke

Keberhasilan penatalaksanaan stroke akut melibatkan beberapa komponen yaitu fdprimer untuk mengenali terhadap tanda dan gejala stroke serta mengklasifikasikan etiologi stroke, kesigapan 118 untuk mentransport pasien ke rumah sakit rujukan dan kesiagaan tim stroke di rumah sakit rujukan. Kesepakatan yang ditetapkan pada *Minnesota Stroke Partnership 2005* telah mengelompokkan kedalam tiga tahapan yang masing-masing memerlukan waktu 60 menit, yaitu pertama kesadaran penderita dan keluarga terhadap serangan stroke sampai ke dokter layanan primer, kedua dokter layanan primer mendiagnosis dan memberikan pertolongan fase akut kemudian merujuk ke rumah sakit, dan yang ketiga penatalaksanaan stroke akut di rumah sakit.

Salah satu kunci keberhasilan penanganan kasus stroke akut terletak pada pengenalan secara dini gejala stroke yang muncul. Idealnya gejala awal serangan stroke dapat disadari oleh pasien sendiri atau keluarga yang ada, sehingga dapat segera mengupayakan pertolongan medis. Skore Cincinnati yang menilai perubahan pada wajah, lengan dan bicara (*Face, Arms, Speech, Time*) sangat mudah diajarkan pada masyarakat awam untuk mengenali gejala stroke. Hal ini berpengaruh terhadap *therapeutic window* yang cukup singkat yaitu 3 sampai 4,5 jam untuk mendapatkan terapi rTPA pada stroke iskemik.

Tujuan pengobatan stroke iskemik akut adalah untuk memperbaiki mikro-sirkulasi otak. Usaha perbaikan mikrosirkulasi otak adalah dengan meningkatkan tekanan perfusi jaringan otak iskemik. Perbaikan perfusi jaringan otak iskemik sangat ditentukan oleh jendela terapi (*therapeutic window*), yaitu satu periode waktu yang mengikuti serangan stroke. Apabila terapi yang tepat diberikan pada waktu tersebut, dapat dicegah kerusakan sel-sel otak dan memperbaiki proses penyembuhan. Jendela terapi tersebut adalah 12 jam setelah serangan stroke. Menurut Hanley & Hacke (2005), pengobatan untuk perbaikan perfusi jaringan otak tersebut akan ada manfaatnya apabila diberikan dalam waktu 12 jam setelah serangan (level of evidence I, grade A recommendation).

Perbaikan perfusi jaringan otak iskemik sangat ditentukan oleh jendela terapi (*therapeutic window*). Apabila terapi yang tepat diberikan pada waktu tersebut (12 jam), dapat dicegah kerusakan sel-sel otak dan memperbaiki proses penyembuhan (Kaste, *et al.*, 2000). Hal ini berarti bahwa diagnosis stroke harus ditegakkan sedini mungkin.

Semua penderita dengan serangan stroke akut dari sedang sampai yang berat harus dimonitor dengan hati-hati sekali keadaan umumnya dan fungsi otaknya. EKG, saturasi oksigen, tekanan darah dan temperatur harus dimonitor terus menerus selama 24 jam setelah serangan stroke. Fungsi-fungsi lain, termasuk kadar gula darah dan keseimbangan cairan dan elektrolit juga dimonitor secara terus menerus. Penderita stroke dengan kecurigaan komplikasi jantung dan kemungkinan terjadi serangan jantung mendadak harus dilakukan monitor jantung selama 2-3 hari. Pemeriksaan rutin tekanan intrakranial tidak dilakukan. Elevasi kepala dan bagian atas, yang dikombinasikan dengan osmoterapi dan hiperventilasi jika ada indikasi, sebagai pengobatan dasar untuk edema otak. Tekanan darah yang tinggi tidak boleh diturunkan lebih dari 15 mmHg, obat antihipertensi yang dipilih adalah obat yang dapat menurunkan tekanan darah tetapi tidak menurunkan aliran darah ke otak. Antipiretika dan antibiotika segera diberikan apabila temperatur badan naik. Insulin intravena harus sebaiknya diberikan apabila temperatur badan naik. Insulin intravena harus sebaiknya diberikan apabila kenaikan nyata kadar gula darah. Profilaksis terhadap *deep vein thrombosis*

dan emboli paru, *low-molecular-weight heparin* harus diberikan pada semua jenis patologis stroke, kecuali pada penderita stroke perdarahan yang luas. fisioterapi, terapi bicara dan terapi okupasional harus diberikan sesegera mungkin (level of evidence I, grade A recommendation).

Beberapa tindakan dan pemberian terapi pada penderita stroke akut sebagai suatu kegawatan yang harus diperbaiki, yaitu :

1. Pengamatan Keadaan Umum dan Fungsi Serebral

Salah satu tujuan utama *monitoring* penderita stroke akut adalah pengamatan dan observasi yang teliti untuk mencatat dan melaporkan setiap perubahan yang mungkin memerlukan tindakan, baik medis maupun bedah (Kaste *et al.*, 2000). Menurut Lamsudin (2000), keadaan umum dan fungsi serebral serta respon terhadap pengobatan harus diamati selama 24 jam. Keadaan umum yang harus diamati terus menerus dengan EKG adalah tanda-tanda fibrilasi atrial, blok atrioventrikuler atau bradikardi, takhikardi, infark miokar, aritmia ventrikuler, juga secara rutin dilakukan analisis gas darah untuk memantau fungsi serebral dan fungsi pulmonal secara umum, tekanan darah dan temperatur. Pada pemeriksaan analisis gas darah yang harus diperhatikan adalah pH, tekanan parsial oksigen (PaO₂), tekanan parsial CO₂ (PaCO₂), HCO₃, Saturasi Oksigen (SO₂) dan juga aaDO₂. Keadaan umum dan fungsi serebral yang diamati pada waktu-waktu tertentu adalah tingkat kesadaran (GCS), fungsi neurologis, fungsi kognitif, kadar gula darah, keseimbangan cairan, hematokrit, *CT-Scanning* apabila ada kecurigaan edema otak atau pendarahan intraserebral.

Beberapa tindakan medis yang segera dikerjakan pada penderita stroke adalah sebagai berikut:

1.1. Pengobatan Udema Otak dan Kenaikan Tekanan Intrakranial karena hemoragic

Pada penderita stroke akut sering dijumpai deteriorasi neurologis dan hal ini lebih banyak disebabkan udema otak dan efek massa dari pada akibat konversi perdarahan atau infrak ulang (Pouratian *et al.*, 2003). Tanda dan gejala udema otak yaitu mengantuk, *gaze* paresis, asimetri pupil, *periodic breathing*, nyeri kepala atau muntah, paresis saraf otak VI dan udema papil.

Manajemen edema otak dan efek massa yang terjadi pada penderita stroke akut dianjurkan tindakan-tindakan sebagai berikut (Lamsudin, 2000);

- (1) Naikkan posisi kepala dan badan bagian atas setinggi 20° - 30° ,
- (2) Usahakan posisi penderita untuk mencegah penekanan vena jugularis,
- (3) Hindarkan pemberian obat-obat yang memberi efek seperti gejala-gejala edema otak,
- (4) Hindarkan pemberian cairan intravena yang berisi glukosa dengan atau cairan hipotonik,
- (5) Dianjurkan pemberian osmoterapi (bila ada indikasi), yaitu;
 - (a) Bolus manitol 0,25-0,50 g/kg BB intravena selama 20 menit (level of evidence V, grade C),
 - (b) Furosemide dapat ditambahkan dengan dosis awal 1 mg/kg BB intravena (level of evidence II, grade A)

1.1. Perawatan jalan nafas

Mempertahankan oksigenisasi yang adekuat adalah salah satu bagian penting dalam manajemen stroke, khususnya pada penderita stroke dengan penurunan kesadaran. Hipoksia memacu metabolisme anaerob dan menghabiskan persediaan energi pada kerusakan jaringan otak. Penyebab umum pada hipoksia adalah obstruksi, pneumonia aspirasi, hipoventilasi dan atelektasis. Parameter untuk melihat adanya gangguan pada jalan nafas adalah pemeriksaan Analisis Gas Darah. Mencegah obstruksi jalan nafas pada penderita stroke dengan penurunan kesadaran, penderita harus dalam posisi dekubitus lateral, dengan leher dengan agak dinaikkan dan muka menghadap ke bantal. Jika ventilasi tidak berhasil atau sekresi tidak dapat dikontrol, maka tub endotrakheal harus dipasang, dengan sering melakukan penghisapan lendir. Jika intubasi diperlukan lebih dari 3 hari, maka tindakan trakheostomi harus dipertimbangkan. Inseri tub nasogastrik dan evakuasi isi lambung diperlukan untuk memperbaiki ventilasi dan mencegah aspirasi. Apabila hipoksia terlihat dari pengukuran analisis gas darah, maka suplemen oksigenisasi harus dilakukan (Brainin *et al.*, 2000; Lamsudin 2000).

1.2. Manajemen tekanan darah

Hipertensi sangat sering terlihat pada fase akut stroke, terdapat dua konsep yang dapat dipakai untuk manajemen hipertensi pada stroke akut, yaitu; (1) tanpa pemberian obat anti hipertensi, (2) dengan pemberian obat anti hipertensi.

Terapi farmakologik dengan obat anti hipertensi dibuktikan mempunyai keuntungan mengurangi morbiditas dan mortalitas. Penelitian menunjukkan apabila tekanan diastolik diturunkan 5-6 mmHg maka mortalitas kardiovaskuler turun 21%, terjadinya stroke turun 42% dan komplikasi fatal penyakit jantung koroner turun 14%. Berbagai golongan obat anti hipertensi yang tersedia adalah golongan diuretik, penyekat adreno reseptor- β , *ACE-inhibitors*, antagonis kalsium dan penyekat adreno reseptor α -1. Obat anti hipertensi baru yang beredar adalah golongan *angiotensin II receptor anttagonists* (AIIRA) yang menghambat sistem renin-angiotensin secara spesifik di tingkat reseptor yang terletak pada membran sel organ target (Zanchetti, 2003; Lindenauer, *et al.*, 2004) (levels of evidence I through II, grade A recommendation).

Manajemen hipertensi tanpa obat, kecuali *mean arterial blood pressure* lebih dari 140 mmHg atau tekanan darah sistolik lebih dari 220 mmHg (Adams *et al.*, 2003). Alasannya adalah sebagai berikut; (1) otheregulasi sirkulasi serebral di dalam dan di sekitar lesi iskemis terganggu, dan aliran darah regional pada area tersebut berubah secara pasif seperti perubahan tekanan perfusi, (2) hampir pada semua kasus tekanan darah turun dengan sendirinya dalam 1 atau 2 minggu, dan (3) bukti klinis yang menunjukkan efek yang merugikan dari penurunan tekanan darah yaitu memperluas infark (Kimura *et al.*, 1994).

1.3. Manajemen kejang

Kejang dapat memperburuk proses iskemik dalam neuron karena kebutuhan oksigen akan bertambah sehingga adanya kejang pada pasien stroke harus segera dikendalikan. Pemberian diazepam intravena atau obat-obat anti epileptik lain yang merupakan obat pilihan dapat dilakukan. Sekali kejang telah berhenti, dilanjutkan dengan pemberian phenytoin intravena untuk mengendalikan kejang. Profilaksis pemberian anti kejang pada penderita stroke tidak dibenarkan (National Clinical Guidelines for Stroke, 2004) (levels of evidence I through II, grade A recommendation).

1.4. Manajemen keseimbangan cairan

Pada fase akut penderita stroke sering dijumpai adanya dehidrasi, dehidrasi biasanya terjadi hiperosmolar karena kekurangan cairan yang disebabkan gangguan kesadaran dan disfagia. Pemberian cairan per-oral pada saat serangan stroke akut sebaiknya jangan dilakukan untuk mencegah aspirasi. Pemberian makanan melalui *nasogastric*

tube lebih baik dibandingkan dengan pemberian lewat intravena, karena dapat diukur sesuai dengan kebutuhan. Pemantauan terhadap elektrolit, volume urin dan pH, osmolaritas urin dan serum dan tekanan venosa sentral sebaiknya dilakukan secara teratur. Volume urin tiap hari harus dipertahankan antara 1.000-1.500 ml. Apabila cairan per-oral tidak diperbolehkan, maka cairan intravena harus diberikan antara 1.500-2.000 ml setiap hari (Muhiman, 2001).

Kepustakaan

- Adam, H.P, Brott, T.G., Furlan, A.J., Gomez, C.R., Grotta, J., Helgason, C.M., Kwiatkowski, T., Lyden, P.D., Marler, J.R., Torner, J., Feinberg, W., Mayberg, M., and Thies, W., 1996. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 94: 1167-1174.
- Broderick, J., Brott, T., Tomsick, T. and Leach, A., 1993. Lobar hemorrhage in the elderly: the undiminishing importance of hypertension. *Stroke*; 24: 49-51.
- Broderick, J.P, Adams, H.P., Barsan, W., Feinberg, W., Feldmann, E., Grotta, J., Kase, C., Krieger, D., Mayberg, M., Tilley, B., Zabramski, J.M., and Zuccarello, M., 1999. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 30: 905-915.
- Brott, T. and Reed, R.L., 1989. Intensive care for acute stroke in the community hospital setting: the first 24 hours. *Stroke* 20: 694-697.
- Caplan L. General symptoms and signs. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral Hemorrhage*. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann ; 31-43.
- Davalos, A., and Fisher, M., 2005. Emerging Therapies for Cerebrovascular Disorders *Stroke* 36: 208-210.
- Diringer, M.N., 1993. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med*. 21: 591-1603.
- Fewel, M.E., Thompson, B.G., and Hoff, J.T., 2003. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 15 (4): 1-16.
- Gillman, M.W., Cupples, L.A., Gagnon, D., Posner, B.M., Ellison, R.C., Castelli, W.P., and Wolf, P.A., 1995. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 273:1113-1117.
- Hanley, D., and Hacke, W., 2005. Critical Care and Emergency Medicine Neurology in Stroke. *Stroke* 36: 205-207.
- Italian Acute Stroke Study Group, 1988. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. *Lancet* 1: 318-321.
- Juvela, S., Hillbom, M., and Palomaki, 1995. Risk factors spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26:1558-64.
- Kuller, L.H., Dorman, J.S., Wolf, P.A., 1996. Cerebrovascular diseases and diabetes. In : National Diabetes Data Group Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, ed. *Diabetes in America: Diabetes Data Compiled for 1984*; Bethesda, Md, Conn: Appleton & Lange.
- Pouratian, N., Kassell, N.F., Dumont, A.S. Update on management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2003; 15 (4): 1 – 6.
- Royal College of Physicians, 2004. National clinical guidelines for stroke, Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party June 2004, 2nded., London.
- SHEP Cooperative Research Group, 1991. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-3264.
- The Seventh Report Of The Joint National Committee, 2003. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *National Institute of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, National Blood Pressure and education Program*. U.S. Department of Health and Human Services.
- Thompson, W.R., 1997. Acute cerebrovascular complications in Oh, T.E., Intensive Care Manual. Butterworth Heinemann, Oxford, Boston, Johannesburg.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group, 1995. *N Engl J Med*. 333: 1581-1587.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, 1998. Intensive Blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 352: 837-853.

Yu, Y.L., Kumana, C.R., Lauder, I.J., Cheung, Y.K., Chan, F.L., Kou, M., Chang, C.M., Cheung, R.T., and Fong, K.Y., 1992. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke*. 23: 967-971.



ABSTRACT**PENGELOLAAN TERKINI STROKE ISKEMIK AKUT DI RUMAH SAKIT
(UPDATE ON MANAGEMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN HOSPITAL)**

dr. Tri Wahyuliati, Sp.S, M.Kes

**Department of Neurology,
School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**

Sampai saat ini, stroke masih merupakan penyebab kematian dan kecacatan yang tinggi di berbagai negara. Kemajuan dalam pengobatan stroke menyebabkan munculnya "primary stroke center," atau "comprehensive stroke centers", atau yang di Indonesia lebih dikenal sebagai "unit stroke", yaitu suatu bagian dari rumah sakit di mana sekelompok profesional medis yang mengkhususkan diri dibidang stroke, bekerja bersama untuk mendiagnosa, mengobati, dan menyediakan rehabilitasi awal untuk pasien stroke. Konsep ini lahir setelah para ahli di lapangan menyadari bahwa kurang dari 5 % dari pasien dengan stroke akut menerima t-PA, obat yang jika diberikan dalam waktu tiga jam dari awal gejala stroke dapat membantu melarutkan penyebab stroke iskemik, namun jika diberikan kemudian dapat menyebabkan pendarahan serius di otak.

Banyak hambatan yang menyebabkan pasien gagal menerima perawatan dengan t-PA ini, namun yang umum terjadi adalah diagnosis yang tertunda oleh berbagai sebab. Guna mengatasi hal ini, maka berbagai senter menyusun suatu pedoman yang komprehensif untuk pengelolaan stroke akut di rumah sakit. Secara umum pedoman tersebut meliputi alat uji diagnosis utama stroke, tes laboratorium yang diperlukan, protokol pengobatan, tim unit stroke, komitmen bersama organisasi medis dalam menetapkan perawatan stroke akut di rumah sakit, evaluasi hasil pengobatan stroke jangka pendek dan jangka panjang, akses ke layanan ahli bedah saraf, staf darurat yang terlatih secara formal, dan sebagainya, termasuk personil ambulans yang telah menerima pelatihan stroke yang formal.

Berbagai sarana yang tersedia dan siap pakai menjadi alasan penting mengapa unit stroke menjadi tempat terbaik untuk mendapatkan perawatan stroke akut. Pada intinya, penyediaan perawatan stroke metadis dan terorganisir untuk mengangkut, menilai, mendiagnosa, dan mengobati setiap pasien stroke dalam waktu tiga jam dari timbulnya gejala. Guna mencapai hal tersebut, perlu adanya protokol yang teruji untuk memastikan tercapainya pengobatan stroke dalam waktu tiga jam pertama. Waktu tersebut meliputi penggunaan waktu

untuk transportasi pasien ke rumah sakit, evaluasi dokter ahli saraf, pelayanan penunjang diagnosis utama, laboratorium, pengobatan dan perawatan yang tepat, evaluasi terapi jangka pendek dan komplikasi.

Berbagai hal yang dilakukan bagi pasien stroke yang di dirawat di unit stroke akan lebih memungkinkan untuk pemulihan. Hal itu menjadi salah satu alasan yang paling penting mengapa unit stroke adalah tempat utama untuk pengobatan stroke. Rumah sakit yang memiliki unit stroke memberikan hasil yang lebih baik dalam pengobatan stroke. Sehingga pada akhirnya, pengelolaan stroke iskemik akut di rumah sakit tidak akan lepas dari pembicaraan tentang segala hal yang dilakukan dalam “unit stroke” itu sendiri.



ABSTRACT

PERAN DSA OTAK PADA STROKE ISKEMIK YANG AKUT (BRAIN DSA IN ACUTE ISCHEMIC STROKE)



**KRT HR Bagaswoto Poedjomartono,
MD.,Sp.Rad(K).,Sp.KN.,Mkes., FICA.**

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University

Approximately of 795.000 new cases or recurren of stroke each year, and is as fourth leading cause of death, about one stroke death every 4 minutes. A stroke is defined as a localized damage to brain tissues which is caused by loss of oxygen or internal bleeding. Patients can loss of sensory, motor, or the reasoning ability, depending upon the location of the damaged area in their brain. In many cases a strokes are fatal. The stroke divided in the hemorrhagic and ischemic, and approximately 83% is ischemic strokes, resulting from a blockage in cerebral artery. The remaining 17% are hemorrhagic strokes in which a cerebral blood vessel has burst or damage.

Ischemic strokes occur when a blood clot or a free floating clot or thrombus or of a piece of atherosclerotic plaque lodges in an artery in the brain, reducing or totally occluding blood flow.

Several conditions in ischemic stroke can treated less invasively by International Radiologist. Interventional neuroradiology therapies brain DSA can dramatically improve patient outcomes because they are less invasive and faster.

Keywords: blockaged cerebral arteri - ischemic stroke - Interventional neuroradiology therapy.

PENDAHULUAN

Stroke didefinisikan sebagai suatu keadaan yang mendadak otak kehilangan sirkulasi darahnya pada suatu area tertentu yang selanjutnya mengakibatkan fungsi neurologik pada area tersebut hilang, iskemik stroke yang akut dapat disebabkan oleh adanya thrombus atau emboli yang menyumbat suatu arteri di otak, dan kejadian ini lebih banyak (83%) dari pada kejadian stroke yang pendarahan (17%) (Gonner et al. 2014).

Pada masa kini terapi dengan melisiskan thrombus dengan berbagai obat trombolisis telah dilakukan untuk meningkatkan perbaikan dan mencegah terjadinya komplikasi stroke yang lebih lanjut yang dapat berupa keterbatasan. Beberapa ahli menggunakan obat trombolisis urokinase, trmbokinase dan sebagainya. Dapat juga digunakan obat yang sederhana seperti heparinisasi.

Tujuan utama pelayanan ini pada stroke adalah untuk meningkatkan lancarnya sirkulasoi darah otak dan tidak terganggu lagi dengan sumbatan atau dengan kata lain meningkatkan system rheology otak.

Iskemik Penumbra

Konsep dari ischemic penumbra pertama kali di sampaikan oleh Astrup dkk pada tahun 1981 sebagai jaringan otak yang hipoperfusi yang mempunyai kapasitas untuk perfusi kembali jika tekanan perfusi darah membaik (Astrup et al. 1981). Hipoperfusi ini sebagai akibat dari area yang hypoxia dan kehilangan fungsinya, tetapi tidak cukup untuk mejadikan sebab kerusakan yang permanen. Area jaringan otak ini dikenal sebagai “ Ischemic Penumbra”, dapat kembali fungsinya jika pembuluh darah yang alirannya tidak lancer atau berkurang dapat rekanalisasi menjadi lancer dan inilah target dari “brain DSA” terapi, yaitu membuat sirkulasi darah otak menjadi lancer.

Iskemik penumbra merupakan proses yang dinamik, merupakan even yang mendahului pada pusat dari infarkt (*center of infarct*) pada waktu yang relatif pendek sebelum nekrosis yang *irreversible* terjadi yang dapat merambah ke jaringan sekitarnya bersama berjalannya waktu dan mungkin menetap untuk waktu lebih dari 12 jam setelah onset. (Heiss et al. 2001).

Membedakan antara *infarct core* dan *surrounding potentially salvatageable* penumbra dpat dipakai untuk identifikasi keberhasilan rekanalisasi pembuluh yang tersumbat pada pasien stroke dengan membuat sirkulasi darah otak menjadi lancer. Perbedaan ini dapat dilakukan dengan menggunakan MSCT Perfusi dan MRI-DWI, atau dengan SPECT-CT dan PET-CT

meskipun aksesnya relative kurang.

Guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Organisation (ESO) menekankan pentingnya trombolisis secepatnya setelah terjadinya *symptom onset* dalam waktu 4,5 jam [National Stroke Foundation, 2010].

Intra-arterial Trombolisis

Intra-arterial thrombolysis (IAT) dapat merupakan sebuah opsi terapi untuk Acute Ischemic Stroke (AIS) yang disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah otak yang besar, yang dikerjakan oleh **Interventional Radiologist** pada *decade* ini. Angiograafi serebral dilakukan untuk melihat lokasi tempat pembuluh darah yang tersumbat yang kemudian dengan memasukan kateter arteri secara perkutaneus dengan di pandu fluoroskopi X-ray kearah lokasi trombus dan selanjutnya diberikan obat trombolisis secara local (Furlan et al. 1999; Ciccone et al. 2007). Dibandingkan dengan IV sistemik secara IA local regional lebih efikasi, dan lebih menguntungkan karena dosis yang diberikan dapat lebih rendah, tepat sasaran ke tempat thrombus menyumbat, mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi *haemorrhagic systemic*. Meningkatkan kemungkinan rekanalisasi, dan dapat merupakan ajuvan terapi mekanik, misalnya sebagai *clot retrieval*.

Pada AIS '*time is brain*' dan untuk melisiskan thrombus pada AIS '*sooner is better*'. Ada evidens yang menyebutkan keuntungan trombolisis jika dilakukan sampai waktu 4,5 jam setelah *onset stroke*. Pasien yang dilakukan trombolisis dalam waktu 90 menit keuntungan dua kali lipat dari pasien yang mendapatkan trombolisis 3-4.5 jam kemudian (Hacke *et al.* 2004). Pelayanan trombolisis pada AIS berbasis pada kunci keberhasilan bila dilakukan secepatnya dari waktu onset stroke dan dalam waktu sampai 4.5 jam “lebih cepat lebih baik”. Pada umumnya keadaan AIS di dapat dikarenakan adanya aliran drainase darah otak yang tidak lancar, sehingga terjadi aliran yang stagnasi atau lambat di pembukuh darah proximal dari drainase yang terganggu tersumbat tersebut. Tergantung dari elastisitas kekuatan pembuluh darah proximalnya bisa terjadi gangguan iskemik oleh karean sumbatan ataupun pendarahan, Dapat terjadi pada pembuluh darah yang kecil-kecil ataupun pada pembuluh darah yang besar. Pelayanan penanganan AIS secara local regional IAT pada umumnya dilakukan oleh mereka yang berkompetensi X-ray dan proteksi radiasi yaitu intervensi radiologist dikarenakan tindakan ini menggunakan panduan X-ray fluoroskopi yang membutuhkan pengetahuan tentang X-ray dan pengetahuan proteksi radiasi terhadap X-ray karena sangat berbahayanya terhadap kehidupan. Pengawasan bahaya radiasi X-ray dilakukan dengan peraturan pemerintah maupun undang-undang yang harus ditaati, diantaranya dari

dalam adalah undang-undang proteksi radiasi, ijin dari BAPETEN, peraturan kepala BAPETEN, dan lainnya, sedangkan secara internasional oleh peraturan dari IAEA dan WHO yang akhir-akhir ini terbit diantaranya adalah yang disebut dengan QUADRIL, QUATRO dan QUANUM. Para professional yang terlibat pada setting trombolisis pada pelayanan pasien, termasuk *primary care representatives, ambulance dispatchers, paramedics, emergency department staff, dan radiology department staff*.

Masa depan Trombolisis pada Stroke Iskemik Akut

Dengan berkembangnya *evidens* baru yang akan memperluas terapi trombolisis baik pada pasien yang sudah terlambat datangnya maupun pada pasien-pasien dengan usia lebih dari 80 tahunan. Hal ini juga karena adanya dukungan teknik pecintraan yang sudah maju. Agen trombolisis menggunakan yang lebih baik atau *safe* dan lebih efektif. Sekarang trombolisis pada AIS merupakan suatu “*Specialist Intervention*” pada “*Specialist Centres*” oleh “*Specialist Physicians*”. IV trombolisis kemungkinan dapat digantikan oleh opsi terapi yang lebih “*advanced and effective*”, misalnya IAT dan *Mechanical clot retrieval*. Namun evidens yang ada sampai sekarang IV trombolisis masih merupakan “Cornerstone of management of AIS”

Menurut Gonner et al. (1998) pada penelitiannya secara retrospektif analisis terhadap prognostic factor pasien yang diterapi dengan *Local Intra-arterial Thrombolysis* (LIT) menyimpulkan bahwa LIT lebih efektif pada pasien dengan MCA dan BA oklusi, ketika *initial score National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) kurang dari 20 dan dilakukan dalam waktu kurang dari 4 jam.

Penutup

Stroke merupakan penyebab kematian dan keterbatasan aktivitas yang banyak terjadi di masyarakat yang harus dilakukan tindakan untuk mengurangi atau mencegah akibat yang terjadi kemudian. Banyak cara dilakukan diantaranya adalah trombolisis baik itu secara IV sistemik maupun local regional intra-arterial. Semua itu dilakukan untuk tujuan melancarkan kembali peredaran darah otak sehingga gangguan aliran darah otak bias dikurangi atau di minimalkan yang selanjutnya dapat mengembalikan oksigenasi sel-sel otak menjadi baik kembali dan pasien yang terkena stroke diharapkan dapat menjadi baik kembali.

Referensi

- Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. (1981) Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 12: 723–725 [PubMed]

- Gonner et al. 1998. Local Intra-Arterial Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Accepted May 28, 1998. Copyright © 1998 by American Heart Association.
- Wardlaw, J.M., Murray, V., Berge, E. and del Zoppo, G.J. (2009) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Systematic Rev* 4: CD000213.
- Royal College of Physicians of London (Intercollegiate Stroke Working Party) (2010) National Sentinel Stroke Audit Organisational Audit 2010. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/clinical-standards/ceeu/Current-work/stroke/Documents/2010-Stroke-Public-Report.pdf> (accessed 6 December 2010).
- Royal College of Physicians of London (Intercollegiate Stroke Working Party) (2009) National Sentinel Stroke Audit Phase II (clinical audit) 2008. Available at: <http://www.rcplondon.ac.uk/clinical-standards/ceeu/Currentwork/stroke/Documents/stroke-audit-report-2008.pdf> (accessed 6 December 2010).
- Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A. (1999). Intra-arterial prourokinase for *acute* ischemic stroke. *Stroke*. Dec 1, 1999- National Center for Biotechnology Information
- Ciccone A, Rabinstein AA, Wijidicks EF, Nichols DA. et al. (2007) Consent to thrombolysis in *acute* ischaemic stroke: from trial to.... *Stroke*. 2007;38:948–54. [PubMed]. National Center for Biotechnology Information.
- Hacke *et al.* 2004. Acute Stroke Treatment: A window of Opportunity. *Atherosclerosis: The 21 Century Epidemic*. Pontifical Academy of Sciences. Scripta Varia 116, Vatican City 2011.(Accepted 8-2-2015: www.pas.va/content/dam/accademia/pdf/sv116/sv116-hacke.pdf)



PHYSICAL ACTIVITY AND EXERCISE AFTER STROKE



dr. Ahmad Fuath, Sp.KFR

Head of division SMF and Installation of Medical Rehabilitation
at RSUP Dr Sardjito

Insiden stroke semakin meningkat. Saat ini stroke merupakan penyebab kematian ke 3 (setelah jantung koroner dan cancer) dan merupakan penyebab kecacatan jangka panjang. Sekitar 40 % kecacatan sedang dan 15 – 30 % kecacatan berat terjadi di USA karena stroke. Pengelolaan medis & rehabilitasi yang komprehensif terhadap disabilitas yg diakibatkan oleh stroke, sehingga perlu dilakukan pendekatan neurorestorasi dan neurorehabilitasi. Tujuannya adalah mengoptimalkan & memodifikasi ke mampuan fungsional yg ada sehingga penyandang stroke mampu beradaptasi & mencapai kemandirian serta kualitas hidup yang lebih baik.

Stroke dibagi menjadi 3 derajat : Hyperacute phase : 6 jam pertama , Acute phase : 6 jam – 2 minggu, Subacute phase: 2 minggu – 3 / 6 bulan, Chronic phase : \geq 6 bulan.

1. REHABILITASI MEDIK STROKE FASE HIPERAKUT

Clinical evaluation (Etiologi, Pathology, Severity, Comorbiditas).

- ▶ Preserve vital function & brain perfusion :
 - Proper posturing
 - Clearance the airway
 - Prevent aspiration / pneumoni
 - Nutrition
 - Psychological
 - Orthostatic hypotensi

Tujuan:

- ▶ Mencegah komplikasi dari stroke
- ▶ Mencegah komplikasi akibat tirah baring

Mencegah dan mobilisasi sputum di saluran napas

▶ *Full support:*

Chest therapy pasif: vibrasi,
stimulasi reflex batuk, positioning dan
ke arah posisi tegak

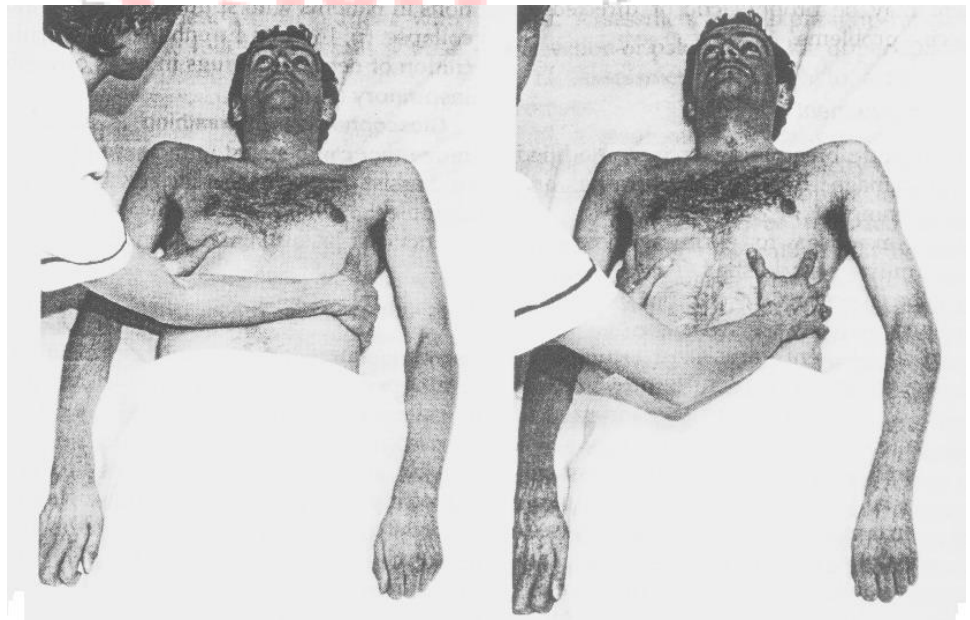
▶ *Partial Support:*

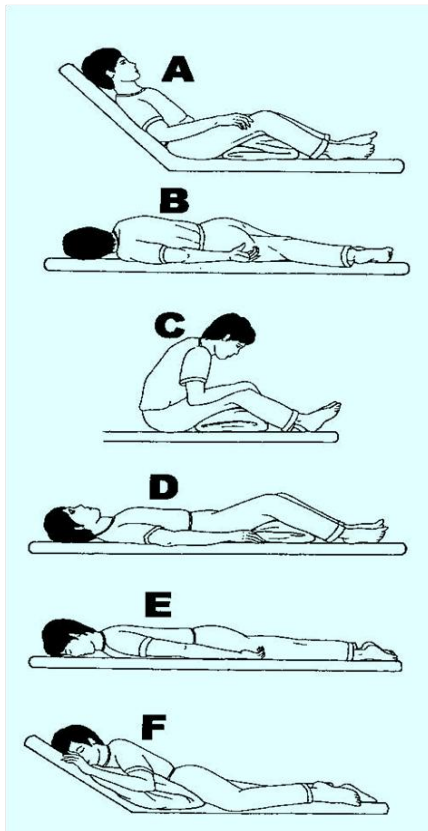
Latihan sesuai toleransi dengan memperhatikan monitor



FIGURE 21-6 Chest percussion.

Assis
ted
Coug
h





Positioning (alih baring)

- Gravity-assisted positioning (posisi tegak)
 - Memperbaiki rasio ventilasi- perfusi → mencegah pneumonia ortostatik akibat tirah baring atau posisi telentang yang lama
 - Membantu/memperlancar *postural drainage*
- Posisi miring lebih baik daripada telentang dalam memperbaiki rasio ventilasi perfusi untuk pernafasan

2. REHABILITASI MEDIC FASE AKUT

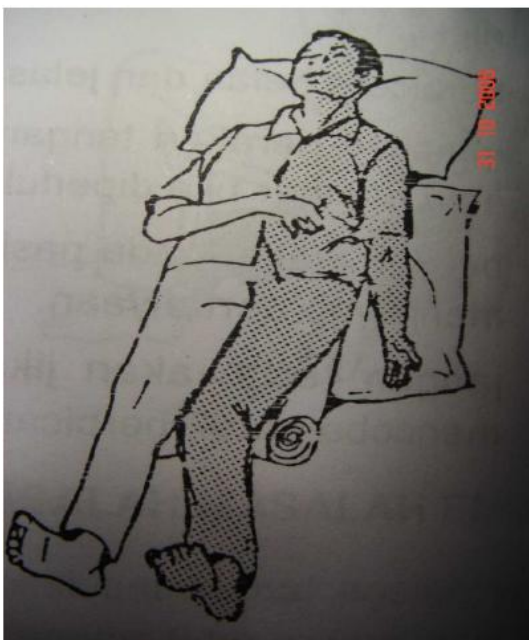
Meliputi :

- ▶ Dysfagia management
- ▶ Aphasia management
- ▶ Prevention Pressure Ulcer
- ▶ Prevent DVT
- ▶ Prevent Pain & Sensory deprivation
- ▶ Preventing Fall.

Tujuan :

- ▶ Mempertahankan integritas kulit

- ▶ Mencegah pola postur dan spastisitas yg mengganggu pemulihan fungsi
- ▶ Mencegah kekakuan sendi dan pemendekan otot
- ▶ Mencegah gangguan kardiorespirasi
- ▶ Mengatasi gangguan fungsi menelan
- ▶ Mengatasi gangguan fungsi miksi dan defikasi
- ▶ Mengatasi gangguan komunikasi
- ▶ Stimulasi multisensoris



Berbaring dan terlentang

- ▶ Posisi kepala, leher dan punggung harus lurus.

- ▶ Letakkan bantal di bawah bahu dan lengan yang lumpuh secara hati-hati

Preventing Fall.

- Bahu terangkat ke atas dengan lengan agak ditinggikan dan memutar kearah luar, siku dan pergelangan tangan agak ditinggikan

- Letakkan bantal dibawah paha dengan lutut ditekuk

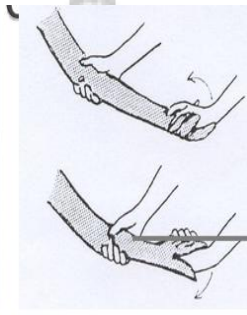
Miring kesisi sehat

- Bahu yang lumpuh harus menghadap kedepan, lengan yang lumpuh memeluk bantal dengan siku diluruskan
- Kaki yang lumpuh agak ditekuk, kaki yang sehat menyilang di atas kaki yang lumpuh dengan diganjal bantal



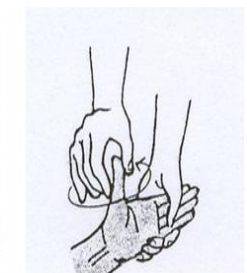
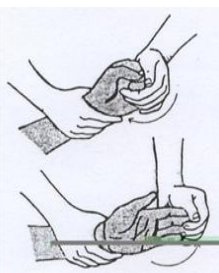
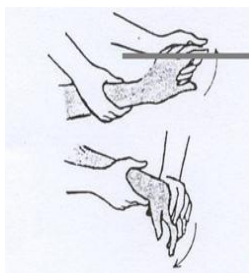
Miring kesisi sakit

- Lengan yang lumpuh menghadap ke depan, pastikan bahwa bahu pasien tidak memutar secara berlebihan.
- Kaki yang lumpuh agak ditekuk, kaki yang menyilang diatas kaki yang lumpuh dengan diganjal bantal

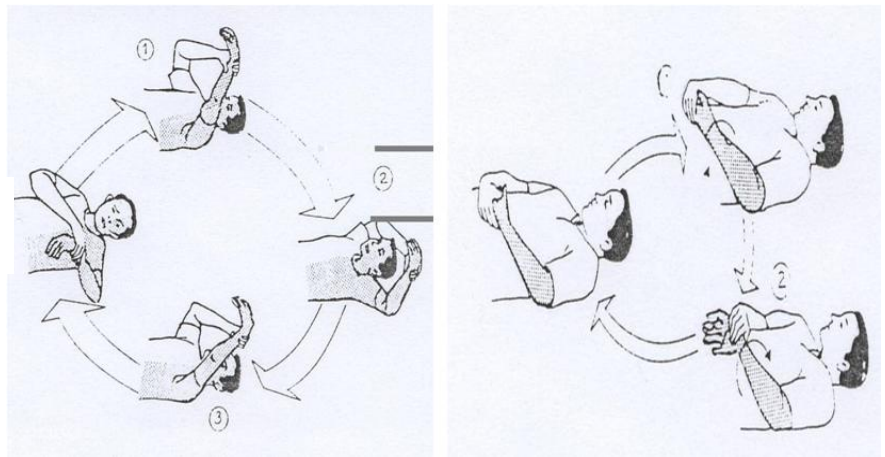


Passive Range Of Motion

Terapis membantu penderita menggerakkan anggota tubuh yang mengalami kelemahan



Active Range Of Motion



MANAGEMENT OF DYSPHAGIA

Dysphagia in stroke:

- frequent complication of stroke
- detected in 30-65% of persons with stroke
- small number of persons have clinically “silent”
- aspiration of food/fluids

Goals:

- Prevent dehydration & Malnutrition
- Prevent aspiration & pneumonia
- Restore ability to chew & swallow safely

Compensatory treatment:

- Changes in posture for swallowing
- Learning new swallowing maneuvers
- Changes in food texture
- Parenteral / tube feeding

APHASIA MANAGEMENT

Speech & language deficits

- Aphasia:
 - common after stroke in language-dominant hemisphere
 - may cause disturbances in comprehension, speech, verbal expression, reading & writing.
- Bedside evaluation
 - naming objects, observing patterns of fluency, adequacy of content, use of grammatical forms, ability to repeat & comprehension of spoken word

Neuromotor disturbances (dysarthria & apraxia of speech) need to be differentiated from aphasia

- Dysarthria:
 - may be due to dysfunction of larynx, palate, tongue, lips, or mouth
 - causes difficulty in making speech sounds clearly, abnormalities in prosody
- Apraxia
 - Unable to perform previously learned tasks, unable to protrude their tongue on command – but then spontaneously stick out tongue & lick lips
- Broca's aphasia
 - nonfluent aphasia characterized by diminished speech output
 - words & syllables uttered with effort; mechanisms of tongue, mouth, lips & cheek function abnormal
 - sounds - stuttered and dysarthric - labored
 - comprehension of spoken word preserved
 - most are apraxic - do not correctly follow spoken commands even though they understand meaning of commands
 - writing is sparse & agrammatical
- Wernicke's aphasia
 - many paraphasic errors (using wrong words)
 - sound-alike & mean-alike words, jargon, nonword sounds & neologisms.
 - Usually not aware that they are speaking nonsense
 - comprehension of spoken language is defective
 - write with normal penmanship but use many wrong words
 - reading comprehension do better with written words
 - usually no hemiparesis - but do have right hemianopia or upper quadrantanopia
 - some become paranoid & aggressive
- Conduction aphasia
 - probably a variant of Wernicke's aphasia
 - uses wrong words but are generally able to convey thoughts and ideas well.
 - Repetition of spoken language is poor
 - some retention of speech comprehension
 - most have accompanying slight motor & sensory abnormalities in the right limbs

Acquired disorders of written language

- Alexia (or dyslexia)
 - defective ability to read & understand written language

- most common cause is aphasia
- may also be related to defective visual perception
- Alexia with agraphia
 - cannot read, write or spell.
- Alexia without agraphia
 - can write and spell correctly but cannot read
 - some can write a letter but not read back the same

PREVENTION PRESSURE ULCER

- Incidence of pressure ulcer :
 - 0,4 – 38 % (acute)
 - 2,2 – 23,9 % (long term care)
 - (Lyder, 2003)
- Early Identification :
 - Dependence in mobility
 - Altered sensation
 - Fecal & urinary incontinen
 - High body mass index
 - Diseases associated with cachexia

(Berkowitz el al.2001 a & b)

Prevent Pressure Ulcer

► Maintaining Skin Integrity :

- Daily inspection
- Routine cleansing
- Protection from moisture
- Frequent positioning changes
- Maintenance of adequate hydration and nutrition.
- Individual mobility
- Special mattresses

PREVENT DEEP VENOUS THROMBOSIS (DVT)

- ▶ Risk factor: mobility status, CHF, Obesitas
- ▶ The first line treatment: Early ambulation, Walking minimal 50 feet / day – significantly decrease incidence of DVT

(Reding & Potes 1988)

- ▶ Treatment:
 - Mobilized as soon as possible
 - Intermittent pneumatic compressing
 - Elastic stocking

PREVENT PAIN & SENSORY DEPRIVATION

- ▶ Nyeri post stroke :
 - Joint pain from : spastisity, immobility, muscle weakness.
 - SHOULDER PAIN (consequence stroke / parese ,immobility).
 - Preventing contracture & sobluxatio shoulder help to prevent
 - Treatment:
 - FES (Functional Electrical Stimulation)

PREVENT PAIN & SENSORY DEPRIVATION

- ▶ Treatment:
 - FES and ROM exercises, reduce pain intensity with benefit (Van Peppen et all,2004 Chae et all, 2005)
 - Slings , preventing pain (Ada et all, 2005)

- Steroid inj, non significantly improve shoulder pain (Snels et all, 2000)
- US, non effective
- Preventing contracture & subluxatio.



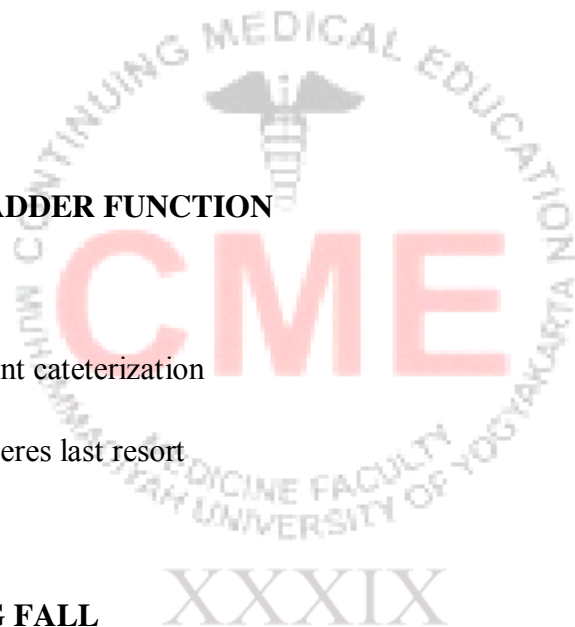
Sensory training/education

BOWEL / BLADDER FUNCTION

- ▶ Time Voiding
- ▶ Clean intermittent cateterization
- ▶ Inwelling catheteres last resort

PREVENTING FALL

- ▶ Periodic risk assesment
- ▶ High risk factor :
 - Visual neglect
 - Slowness inperforming
 - Impulsive movement
 - Older age
 - History of falls



- Multiple transfer situation

3. REHAB MEDIK FASE SUBAKUT

- ▶ Tujuan rehab medik pada fase ini :
 - Mengoptimalkan pemulihan neurologis dan reorganisasi saraf
 - Penatalaksanaan disabilitas dengan tetap memperhatikan pemulihan impairment melalui pendekatan / metode terapi yang sesuai
 - Meminimalkan dan mengatasi komplikasi
- ▶ Melanjutkan terapi fase akut
- ▶ Terapi Latihan dengan berbagai metode pendekatan:
 - Muscle reeducation approach
 - Neuro facilitation approach (Bobath,PNF,Rood)
 - Conductive educational Approach
 - Motor learning approach
 - Strength training and physical conditioning
 - Constraint-induced movement therapy
 - Body weight support treadmill training
 - Cognitive perceptual therapy
- ▶ Terapi latihan dengan modalitas
 - Electrical stimulation
 - Biofeedback
- ▶ Penanganan spastisitas u/ memperbaiki kemampuan fungsional dg farmakoterapi.
- ▶ Meningkatkan kebugaran kardiorespirasi
- ▶ Ortotik

- ▶ Alat bantu mobilitas dan ADL
- ▶ Konseling manajemen diri dan emosi
- ▶ Konseling terapi seksual sbg dampak disabilitas
- ▶ Terapi kelompok u/ meningkatkan konsep diri, kualitas hidup.

Gross motor skill



Fine motor skill

Constrain induce movement therapy





Konseling

4. REHAB MEDIK FASE KRONIS

- ▶ Tujuan Rehab Medik pada fase ini:
 - Mengoptimalkan kemampuan fungsional

- Mempertahankan kemampuan fungsional yg tlh dicapai
- Mencegah komplikasi
- Mengoptimalkan Kualitas hidup
 - ▶ Lama / Proses Rehabilitasi

Tergantung berat ringannya stroke serta ada tidaknya faktor penyulit :

- Fase Hiperakut / akut : rawat inap selama 1 – 2 minggu
- Fase subakut / pemulihan : rawat jalan selama 3 – 4 bln
- Fase lanjut : home program seumur hidup pada kecacatan menetap.

LUARAN / OUTCOME

Ketergantungan penuh

- ▶ Ketergantungan sebagian pada aktivitas sehari-hari
- ▶ Mandiri dalam aktivitas sehari-hari, tidak bekerja
- ▶ Mandiri dalam aktivitas sehari-hari, kembali bekerja

PROGRESSIVE INCREASED ACTIVITY

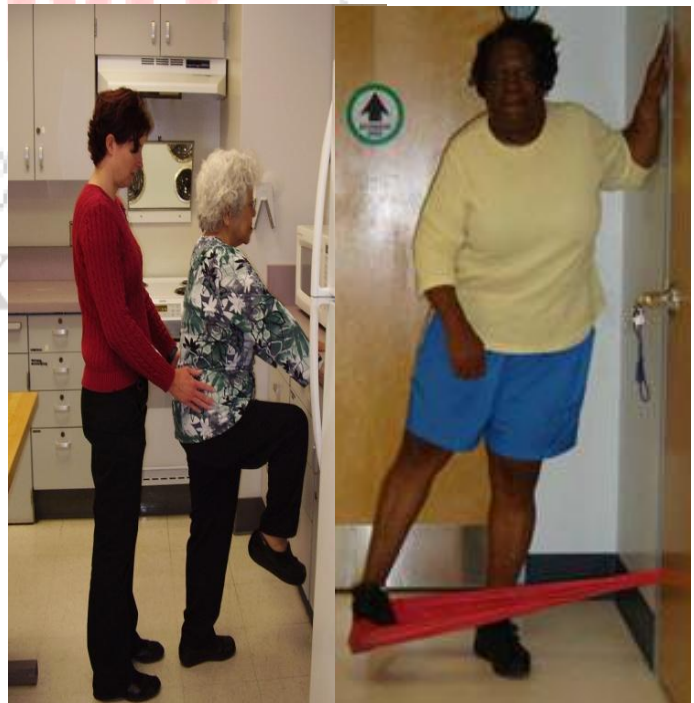
Locomotor Training Program

- 20-30 min at 2 mph on TM with BWS
- Progression: endurance, speed, BWS, independence, adaptability
- Followed by walking practice off the treadmill
- 2-3:1 therapist/patient



Home Exercise Program

- Strength exercises
- Balance exercises
- Progression: repetitions, activity, balance challenge, resistance
- Encouragement to walk daily
- 1:1 therapist/patient



ABSTRAK

CENTRAL POST STROKE PAIN (CPSP)



Prof. Dr. KRT Lucas Meliala, Sp.KJ, Sp.S(K)

Professor of neurology, Outstanding Lecturer of Gadjah Mada University

Nyeri sentral yang diakibatkan oleh stroke disebut sebagai nyeri pasca stroke sentral (*Central post stroke Pain/CPSP*). Berdasarkan penelitian, prevalensi CPSP bervariasi antara 8-46%.

Meskipun thalamus masih dianggap memainkan peran penting, penelitian akhir-akhir ini telah menunjukkan mekanisme patofisiologi yang beragam, termasuk proses pada kortikal, untuk menimbulkan CPSP. Beberapa hipotesis telah diusulkan untuk menjelaskan nyeri sentral. Teori tersebut antara lain: Sensitisasi central, perubahan pada fungsi traktus spinothalamikus, perubahan thalamus, teori ilusi Grill, perubahan lainnya.

Sulit untuk mendapatkan diagnosis definitif dari CPSP, terutama karena gambaran klinis yang bervariasi, kejadian yang sering bersamaan pada beberapa jenis nyeri, dan kurangnya kriteria diagnostik untuk CPSP. Diagnosis harus didasarkan pada kombinasi anamnesis, pemeriksaan klinis dan sensorik, pencitraan lesi (CT atau MRI), dan langkah-langkah klinis lainnya.

CPSP merupakan kasus nyeri neuropatik yang sulit untuk diterapi. Respon terapi umumnya bersifat moderat dan dosis terapi dibatasi dengan efek samping obat terutama pada pasien orang tua. Terapi pada CPSP dapat mencakup terapi farmakologik, antara lain antidepresan, antikonvulsan serta opioid. Pengobatan non farmakologi (terapi psikologi sebagai latihan strategi koping dan terapi behaviour) dapat memberikan keuntungan sebagaimana pada nyeri kronik lainnya. Kebutuhan rehabilitasi paska stroke cukup penting pada pasien dengan CPSP. Terapi non farmakologis mencakup terapi neurostimulasi seperti *motor cortex stimulation*, *deep brain stimulation*, dan *transcranial magnetic stimulation* (TMS), dan digunakan untuk terapi kasus CPSP yang resisten. Algoritma terapi untuk nyeri neuropatik sentral dapat membantu dalam merencanakan terapi pada pasien.

Kata kunci: *Central post stroke pain*, epidemiologi, patofisiologi, diagnosis, manajemen.

PENDAHULUAN

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sentral (*central pain*) sebagai nyeri yang disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi sistem saraf pusat yaitu medula spinalis, brainstem dan hemisfer cerebri. Definisi ini luas terkait dengan gangguan gerak (misalnya penyakit parkinson dan dystonia) dan epilepsi yang tidak terkait dengan disfungsi spinothalamocortical. Dengan demikian, nyeri sentral dapat didefinisikan sebagai nyeri spontan dan/atau dibangkitkan, nyeri persisten dan/atau paroksismal atau dysaesthesia/parasthesia yang disebabkan oleh disfungsi spinothalamocortical yang dihasilkan dari lesi sistem saraf pusat (Kumar, 2009).

Setiap penyakit yang mempengaruhi jalur spino- dan quintothalamic, di mana saja dari dorsal horn/nukleus sensorik dari saraf trigeminal ke parietal korteks, dapat menyebabkan nyeri sentral. Nyeri sentral yang diakibatkan oleh stroke disebut sebagai nyeri pasca stroke sentral (*Central post stroke pain/CPSP*).

Kondisi CPSP sering dikacaukan dengan sejumlah kondisi lain, yaitu yang paling banyak nyeri neuropatik perifer (*peripheral neuropatic pain/PNP*) dan nyeri thalamik. CPSP dan PNP biasanya digabung dalam rubrik pain deafferentation dimana berhubungan dengan berkurangnya akibat sensitisasi sensorik ke sistem saraf pusat. (Tarker, 2001). Istilah deafferensiasi nyeri saat ini digunakan adalah menyesatkan dan harus ditinggalkan sama sekali untuk tujuan klinis diagnosis. Nyeri thalamik paling dikenal sebagai bentuk CPSP, seperti yang Dejerine dan Roussy jelaskan dalam stroke thalamik pada tahun 1906. Kebanyakan CPSP disebabkan lesi extrathalamik tetapi istilah nyeri pseudothalamik (nyeri sentral disebabkan oleh lesi extrathalamik) dapat menyesatkan dan harus dihindari. CPSP kurang dikenali sebagai komplikasi stroke walaupun secara potensial mengganggu aktivitas harian dan perburukan kualitas hidup.

EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan penelitian, prevalensi CPSP bervariasi antara 8-46%. CPSP menyerang usia yang lebih muda (dekade enam dibanding dekade tujuh) namun hal ini belum diketahui sebabnya (Canavero, 2007). Stroke lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan. Nasredine dan Saver membuat review laki-laki lebih sering mengalami CPSP setelah stroke thalamik. Sindrom Wallenberg lebih sering terjadi pada laki-laki sehingga dapat dikatakan CPSP lebih sering terjadi pada laki-laki namun data yang pasti belum dapat dijelaskan.

CPSP dapat terjadi segera atau sepuluh tahun setelah kejadian cerebrovascular. CPSP hadir sebagai gejala pada satu dari empat pasien biasanya 3-6 bulan paska stroke. Setelah stroke thalamik, dapat terjadi 18% CPSP, pada minggu pertama 18%, minggu 1- 1 bulan

20%, 1-3 bulan 15%, 3-6 bulan 12%, 6-12 bulan 6%, lebih dari setahun setelah infark di thalamik 11%.

Pada perdarahan thalamik, CPSP terjadi setelah satu bulan dimana 40% terjadi pada perdarahan thalamik bagian posterolateral dan 34% bagian dorsomedial. CPSP setelah infark lateral medullar sebanyak 14,3%. Perdarahan pada lenticulocapsular menyebabkan CPSP pada 0-24 bulan (Kumar, 2009).

PATOFISIOLOGI

Meskipun thalamus masih dianggap memainkan peran penting, penelitian akhir-akhir ini telah menunjukkan mekanisme patofisiologi yang beragam, termasuk proses pada kortikal untuk menimbulkan *central post stroke pain* (CPSP). Reorganisasi fungsional sirkuit somatosensori terjadi pada CPSP seperti yang telah ditunjukkan oleh neuroimaging fungsional dan rekaman mikroelektrode thalamik. Beberapa hipotesis telah diusulkan untuk menjelaskan nyeri sentral (Garcia LL et al., 2002; Craig AD, 2003; Craig AD, 2002; Gyanendra K, 2009).

Sensitisasi central

Lesi pada sistem saraf pusat menimbulkan perubahan anatomis, neurochemical, eksitotoksik dan inflamatorik, yang mana semuanya dapat mencetuskan peningkatan eksitabilitas neuronal (Yeziarski RP, 2005). Peningkatan eksitabilitas ini, dikombinasikan dengan berkurangnya inhibisi dan peningkatan fasilitasi menimbulkan sensitisasi sentral, yang pada akhirnya menyebabkan nyeri kronis (Finnerup, 2008). Mekanisme ini didukung oleh fakta bahwa banyak obat-obatan farmakologis yang tersedia untuk terapi nyeri sentral beraksi sebagian dengan menurunkan hipereksitabilitas neuronal. Nyeri spontan pada CPSP dapat berhubungan dengan hipereksitabilitas atau cetusan spontan pada neuron di thalamus atau korteks.

Hipereksitabilitas dari neuron nosiseptif pusat mungkin bertanggung jawab untuk nyeri spontan dan allodynia. Rekaman mikroelektrode pada pasien dengan nyeri sentral telah mengungkapkan adanya aktivitas spontan abnormal dalam neuron yang terdeafferensiasi pada daerah nukleus thalamik lateral dan medial pada pasien dengan CPSP. Cetusan kualitatif abnormal dari neuron thalamik menyebabkan kurangnya peningkatan pada eksitasi thalamik.

Mungkin tidak terdapat lonjakan besar dalam aktivitas thalamik, namun merupakan aktivitas kontinyu multifokal yang tidak sinkron dan tidak beraturan yang menyebabkan penurunan secara keseluruhan dalam aktivitas thalamik yang dibuktikan dengan adanya hipometabolism pada PET scan dan hipoperfusi pada SPECT. Aktivitas metabolik meningkat seiring dengan prosedur yang mengurangi nyeri. Hipoperfusi dan hipometabolism dari thalamus pada SPECT dan PET dapat merupakan fenomena disfungsi thalamik atau

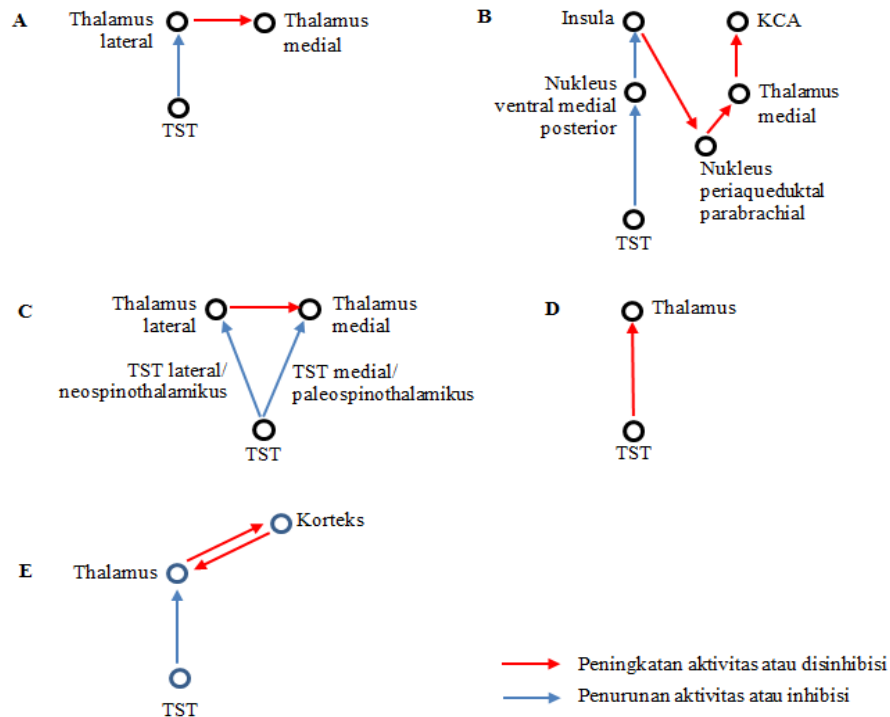
deafferensiasi thalamik. Hiperaktif neuron nosiseptif pada nyeri sentral merupakan akibat dari modifikasi langsung terhadap sifat elektrofisiologi mereka (sensitisasi sentral). Hal ini bisa melibatkan kerusakan pada neuron sentral dari asam amino eksitatorik yang berhubungan dengan aktivasi reseptor NMDA dan mungkin juga dari saluran natrium. Bukti tidak langsung untuk peran sensitisasi sentral pada nyeri sentral disediakan oleh efek menguntungkan dari antagonis NMDA dan penghambat saluran natrium pada model hewan (Gyanendra K, 2009).

Perubahan pada fungsi traktus spinothalamikus

Gangguan pada fungsi sensasi nyeri dan suhu merupakan tanda yang umum pada CPSP, dan diperlukan lesi pada traktus spinothalamikus untuk menimbulkan sindrom ini. Hipersensitivitas terhadap stimulus *pin prick* dan thermal (khususnya dingin) lebih sering pada pasien dengan stroke dengan nyeri sentral dibandingkan tanpa nyeri sentral, mengindikasikan bahwa hipereksitabilitas dan aktivitas yang berlanjut pada traktus spinothalamikus dapat menjadi mekanisme yang mendasari (Ducreux D et al., 2006; Wasner G et al., 2008).

Teori disinhibisi

Input pada sistem saraf pusat dikontrol secara kontinyu oleh keseimbangan antara sistem fasilitasi dan inhibisi, termasuk interaksi antara nukleus di batang otak (medulla ventromedial rostral dan *periaquiductal grey*) serta sirkuit pada medula spinalis dan thalamokortikal supraspinal. Gangguan pada keseimbangan ini telah diajukan sebagai mekanisme dasar pada berbagai teori nyeri sentral, termasuk teori yang menyebutkan bahwa nyeri sentral merupakan akibat dari lesi dari sistem lateral, menyebabkan disinhibisi dari sistem medial (gambar 1A-C). Teori disinhibisi thermosensori, yang menyebutkan bahwa CPSP merupakan hasil dari hilangnya inhibisi yang normal dari lesi terhadap nyeri berupa dingin. Hal ini menghasilkan ketidakseimbangan antara traktus spinothalamikus lateralis yang menghantarkan sensasi dingin dan traktus spinothalamikus medial yang menghantarkan nyeri (gambar 1B). Juga telah diajukan adanya disinhibisi pada spinoretikulothalamik atau paleospinothalamik bagian medial oleh lesi pada traktus spinothalamikus lateralis (gambar 1C) (Bee LA et al., 2008; Costigan M et al., 2009; Vanegas H et al., 2004; Hull C, 2007; Heinricher MM et al., 2009). Perubahan pada inhibisi desenden dan fasilitasi medula ventromedial rostral dan formatio retikular mesencephalik juga dapat berperan dalam nyeri neuropatik, namun hal ini belum dikaji pada CPSP. Pada pasien dengan CPSP, stimulasi noxious heterotopik yang diinduksi iskemia tidak mengurangi nyeri meskipun adanya kemampuan pasien mengaktivasi sistem ini, menunjukkan bahwa sistem pengontrol nyeri descending endogen tidak dapat memodulasi nyeri sentral yang dihasilkan (Zambreau L et al., 2005; Tuveson B et al., 2009).



Gambar 1. Beberapa mekanisme yang diajukan pada nyeri sentral

- Hilangnya input TST pada bagian lateral posterior thalamus menyebabkan disinhibisi thalamus medial yang menimbulkan nyeri.
- Teori disinhibisi thermosensori. Lesi pada proyeksi spinothalamicus lateral ke area thermosensorik insula melalui bagian posterior nukleus medial ventral menyebabkan disinhibisi jaringan limbik medial yang melibatkan nukleus parabrachial dan periaqueductus pada batang otak, thalamus medial dan KCA.
- Hilangnya inhibisi normal dari proyeksi lateral STT “neospinothalamicus” atau proyeksi lateral STT menyebabkan disinhibisi proyeksi STT medial atau paleospinothalamicus polisinaptik, menghasilkan nyeri.
- Deafferensiasi jaras ascending ke thalamus menyebabkan nyeri sentral akibat hiperaktivitas thalamus yang disebabkan oleh ambang batas kalsium yang rendah.
- Teori reverberasi dinamik. Lesi pada STT menyebabkan lesi sentral dengan membuat ketidakseimbangan pada hubungan normal antara korteks dan thalamus.

KCA= korteks cingulate anterior. TST=traktus spinothalamicus

Perubahan pada aliran darah otak regional dapat divisualisasikan dengan MRI fungsional, PET atau SPECT. Perubahan tersebut didapatkan selama serangan nyeri pada pasien dengan infark medula lateral dan CPSP. Peningkatan aliran darah regional pada thalamus, area somatosensorik, parietal inferior, insula anterior dan korteks prefrontal medial ditemukan selama stimulasi pada area allodynia. Pada individu yang sehat, terdapat

peningkatan aktivitas pada korteks cingulate anterior yang berhubungan dengan stimulus noxious, namun respon ini tidak didapatkan pada allodynia. Studi ini mengindikasikan bahwa perubahan plastisitas pada jaras somatosensorik dan nyeri terjadi setelah stroke, kemungkinan pada sistem nyeri “diskriminatif” lateral (Henriette K et al., 2009).

Disinhibisi sentral, khususnya di tingkat thalamus, telah menjadi salah satu teori patofisiologi paling populer dari nyeri sentral. Stroke pada thalamus lateral dapat menyebabkan disinhibisi aktivitas thalamus medial dan menyebabkan nyeri. Telah diusulkan adanya sebuah jalur tidak langsung dari disinhibisi tersebut melalui nukleus thalamus retikuler yang mengandung interneuron inhibitorik. Keterlambatan onset CPSP sering bersamaan dengan lambatnya perbaikan fungsi motorik dan sensorik, terutama fungsi kolumna dorsalis, setelah stroke. Masing-masing thalamus pusat dan dorsolateral menerima impuls aferen dari semua modalitas dengan jaringan intrinsik neuron GABAergik di nukleus thalamus posterolateral ventral (VPL). Thalamus medial memiliki beberapa efek modulatorik terhadap thalamus lateral. Telah dispekulasikan bahwa hilangnya neuron GABAergik ini yang disebabkan oleh deafferensiasi awal non spesifik, serta berkurangnya fungsi dalam sistem aferen utama, menyebabkan inhibisi intrinsik pada VPL. Selanjutnya, hal ini mengaktifkan daerah korteks lainnya daerah yang menimbulkan sensasi yang belum pernah alami sebelumnya. Hal ini juga dapat menjelaskan bahwa kadang-kadang lesi fokal kortikal dan subkortikal bisa menghilangkan rasa nyeri.

Hilangnya sensori thermal merupakan ciri utama dari hampir semua nyeri sentral. telah dikemukakan bahwa CPSP, khususnya nyeri terbakar dan allodynia dingin terjadi karena pengurangan inhibisi fisiologis sistem thermal (dingin) pada neuron nosiseptif. Teori disinhibisi thermosensorik ini menyediakan kerangka umum untuk memahami sifat homeostasis alamiah dari rasa nyeri (Craig AD, 2003). Teori ini, berdasarkan relawan dan hewan yang sehat, berpendapat bahwa hasil nyeri sentral berasal dari hilangnya kontrol descending dari korteks interoseptif pada regio homeostatik batang otak yang mengendalikan aktivitas thermoregulatorik melalui thalamus medial dan korteks cingulate anterior. Proposal ini memandang nyeri sentral sebagai disfungsi thermoregulatorik, dan menekankan konsep bahwa nyeri tidak hanya sebuah perasaan, tetapi juga aktivitas yang mengindikasikan ketidakseimbangan homeostasis. Sebuah penelitian yang membandingkan pasien stroke dengan dan tanpa nyeri memberikan dukungan tidak langsung bagi teori ini dengan menunjukkan bahwa pasien dengan lesi supratentorial dengan nyeri memiliki defisit terhadap rasa dingin yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang bebas nyeri (Garcia LL et al., 2002; Craig AD, 2002; Gyanendra K, 2009).

Perubahan thalamus

Thalamus diperkirakan memainkan peranan penting pada mekanisme dasar nyeri sentral, dan CPSP banyak terjadi setelah adanya lesi pada thalamus. Pada sebuah studi, 9 dari 11 pasien dengan lesi thalamus dan stroke sensorik murni memiliki infark kecil pada thalamus yang semuanya pada nukleus posterolateral. Pada seri dari pasien dengan infark thalamus, hanya lesi di bagian ventral posterior (nukleus medial dan ventral posterior lateral) dari thalamus yang menyebabkan CPSP. Pada studi lainnya, lesi pada nukleus kaudatus ventral thalamus, yang tidak mengenai bagian posterior nucleus medial ventral, cukup untuk merusak sensitivitas dingin dan menimbulkan CPSP (Kim JH et al., 2007).

Thalamus dapat juga terimplikasi pada nyeri sentral pada pasien dengan lesi yang tidak melibatkan secara langsung thalamus. Data dari studi PET menunjukkan adanya penurunan aliran darah cerebral regional pada pasien CPSP yang mengalami nyeri spontan saat istirahat. Hipoaktivitas ini dapat mengindikasikan deafferensiasi namun dapat juga berhubungan dengan patofisiologi nyeri neuropatik. Hiperaktivitas thalamik telah ditemukan selama allodynia dengan menggunakan SPECT dan PET. Peningkatan aktivitas cetusan ditemukan pada nukleus kaudal ventral thalamus pada pasien dengan nyeri sentral dengan menggunakan mikroelektrode selama operasi otak. Studi pada primata dengan nyeri sentral mengindikasikan peningkatan eksitabilitas nukleus thalamus sebagai hasil dari plastisitas homeostatik maladaptif akibat hilangnya input ascending normal melalui traktus spinothalamikus (gambar 1D) (Wang G et al., 2008). Meskipun pola cetusan mungkin tidak spesifik pada pasien nyeri kronis, aktivitas cetusan pada pasien nyeri sentral tampaknya berbeda lokasi dan karakteristiknya dibandingkan dengan pasien yang bebas nyeri dengan deafferensiasi yang sama. Stimulasi elektrik dengan mikroelektrode area tertentu pada thalamus medial dan lateral dapat menimbulkan nyeri. Terdapat peningkatan area nyeri yang diprovokasi oleh stimulus pada regio ventral kaudal dan posteroinferior thalamus, dan stimulasi mikro lebih menyebabkan sensasi terbakar pada pasien CPSP dibandingkan pasien nyeri kronis lainnya. Oleh karena itu, thalamus kemungkinan memiliki peran penting pada pasien dengan nyeri sentral, baik sebagai generator nyeri atau oleh proses abnormal pada input ascending. Deafferensiasi, hilangnya neuron inhibitorik yang mengandung GABA dan aktivasi mikroglia juga telah diajukan menjadi dasar perubahan thalamus setelah lesi CNS (Lenz FA et al., 2004; Ralston HJ, 2005).

Defisit sensorik terdisosiasi (sensitivitas abnormal nyeri dan suhu namun dengan persepsi sentuhan dan getaran normal) merupakan fenomena penting pada nyeri sentral yang menunjukkan kemungkinan ketidakseimbangan pada CPSP. Telah diajukan bahwa nyeri sentral dan dysesthesia dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan integrasi antara aktivitas kolumna dorsalis/lemniskus medial yang masih intak dan lesi traktus spinothalamikus. Namun,

nyeri sentral dapat juga terjadi setelah lesi lengkap supra-spinal yang mempengaruhi semua jenis sensasi. Perubahan ini dapat bervariasi dari perubahan dalam ambang batas untuk rasa panas dan dingin sampai defisit sensorik total.

Deafferensiasi modulator spinotalamikus pada berbagai tingkat SSP adalah bervariasi dan bertanggung jawab untuk paling tidak terhadap kehilangan sensorik berat di daerah yang lesi. Intensitas nyeri tidak berhubungan dengan tingkat deafferensiasi spinotalamikus; Namun, nyeri sentral dapat timbul pada keadaan tidak adanya persepsi nyeri di tubuh. Kerusakan traktus spinotalamikus menyebabkan terjadinya transmisi impuls nosiseptif melalui jalur alternatif yaitu jalur paleo-spinotalamikus multisinaps. Transmisi rasa nyeri melalui jalur alternatif (misalnya columna dorsalis) telah didukung oleh adanya nyeri panggul yang persisten meskipun adanya deafferensiasi spinotalamikus dari sisi yang berlawanan yaitu berkurangnya nyeri panggul yang terkait kanker melalui myelopathy dorsalis. Ketidakseimbangan jalur dorsal dan spinotalamikus, dan submodalitas dari sensasi spinotalamikus merupakan dasar yang paling sesuai. Bentuk lain dari ketidakseimbangan antara sistem spinotalamikus lateralis yang memproyeksikan melalui nukleus thalamik lateral ke regio insular dan sistem medial yang memproyeksikan ke sistem thalamik medial ke regio cingulate anterior, telah diajukan berperan pada allodynia post stroke. Tidak diketahui bagaimana mekanisme ketidakseimbangan integrasi antara kedua sistem ini bisa menginduksi nyeri sentral (Henriette K et al., 2009).

Teori ilusi Grill

Penelitian dengan PET telah menunjukkan bahwa cingulum diaktifkan selama ilusi dan tidak selama stimulasi hangat atau dingin, menunjukkan peran penting cingulum pada nyeri sentral. Thermal-grill ilusi dapat dijelaskan secara fisiologis oleh aktivitas evoked dingin dari neuron spinotalamikus nosiseptif polimodal lamina I dengan penjumlahan spasial dari rangsangan hangat pada neuron thermoreseptif namun tidak pada neuron nosiseptif. Pencitraan fungsional telah mengkonfirmasi bahwa termal grill menghasilkan pola aktivitas dalam korteks yang identik dengan aktivasi yang dihasilkan oleh rangsangan dingin. Teori ini menjelaskan bagaimana proyeksi traktus spinotalamikus medial lamina I ke nukleus thalamik mediodorsal mungkin merupakan lokasi penting untuk inhibisi nyeri oleh suhu dingin (Craig AD, 2002).

Perubahan lainnya

Teori dinamik reverberasi menyebutkan bahwa nyeri sentral timbul sebagai akibat dari dearrangement pada pola osilatorik di dalam loop sensorik korticothalamocortikal reverberatorik yang berjalan antara thalamus dan korteks (gambar 1E).

Diagnosis

Sulit untuk mendapatkan diagnosis definitif dari CPSP, terutama karena gambaran klinis yang bervariasi, kejadian yang sering bersamaan pada beberapa jenis nyeri, dan kurangnya kriteria diagnostik untuk CPSP. Diagnosis harus didasarkan pada kombinasi anamnesis, pemeriksaan klinis dan sensorik, pencitraan lesi (CT atau MRI), dan langkah-langkah klinis lainnya (tabel 1). Riwayat stroke harus dikonfirmasi oleh pencitraan (baik CT atau MRI) untuk memvisualisasikan lesi (jenis, lokasi, dan ukuran) dan untuk mengeksklusi penyebab sentral lain dari nyeri. Anamnesis nyeri harus mencakup rincian onset nyeri, kualitas nyeri, adanya dyaesthesia atau allodynia, dan pasien harus diminta untuk menunjukkan area yang nyeri pada gambar tubuh. Pemeriksaan klinis harus mencakup pemeriksaan sensorik untuk mengkonfirmasi dan memetakan adanya gangguan sensorik, tetapi juga untuk membantu mengeksklusi penyebab nyeri lainnya.

Respon terhadap tes kuantitatif sensorik memungkinkan pemeriksaan sensorik dari stimuli fisiologis yang terkontrol dan bergradasi seperti suhu, tekanan, pin prick dan getar. Abnormalitas *somatosensory-evoked* dan *laser-evoked potentials* umum terjadi pada CPSP namun memiliki nilai diagnostik yang terbatas. Masing-masing pemeriksaan sensorik kuantitatif dan neurofisiologi dapat bermanfaat pada keadaan lesi yang sulit terlihat pada imaging, defisit sensorik yang minimal yang tidak terdeteksi pada pemeriksaan fisik, untuk mengesklusi penyebab nyeri lainnya (misalnya neuropati perifer) dan untuk memeriksa mekanisme yang mendasari. Namun, saat ini tes diagnostik ini tidak secara rutin digunakan karena memerlukan waktu dan peralatan yang mahal.

Beberapa alat skrining untuk nyeri neuropatik telah dibuat dalam dekade terakhir, namun nilai diagnostiknya pada CPSP belum terklarifikasi. Skala nyeri seperti *visual analogue scale* dan *numerik pain scale* bermanfaat untuk mengevaluasi intensitas nyeri namun tidak terdapat skala yang spesifik untuk CPSP.

Tabel 1. Kriteria diagnostik CPSP

Kriteria wajib untuk diagnosis CPSP
<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri pada area tubuh yang berhubungan dengan lesi saraf pusat • Riwayat stroke serta onset nyeri saat atau setelah onset stroke • Konfirmasi lesi saraf pusat dengan imaging atau tanda sensoris positif atau negatif pada area tubuh yang berkorelasi dengan lesi pusat • Penyebab nyeri lainnya, seperti nyeri nosiseptif, periferer atau neuropatik telah dieksklusi atau dianggap sangat tidak mungkin
Kriteria suportif

- Tidak berhubungan dengan gerakan, inflamasi dan kerusakan jaringan lokal lainnya
- Deskripsi seperti terbakar, dingin, tersengat listrik, tertekan, tersengat dan tertusuk-tusuk, meskipun semua deskripsi nyeri dapat terjadi
- Allodynia atau disesthesia terhadap sentuhan atau dingin

PENATALAKSANAAN

CPSP merupakan kasus nyeri neuropatik yang sulit untuk diterapi. Respon terapi umumnya bersifat moderat dan dosis terapi dibatasi dengan efek samping obat terutama pada pasien orang tua. Dikarenakan masih sedikitnya penelitian RCT mengenai CPSP, pengobatan pasien CPSP sering berdasarkan *trial and error* sampai redanya nyeri dan pengobatan biasanya berupa kombinasi beberapa obat.

Rekomendasi Panel Multidisiplin Nyeri Neuropatik untuk manajemen CPSP adalah sebagai berikut (Ping CP et al. 2009):

1. Bedakan nyeri nosiseptik dari CPSP dan terapi nyeri nosiseptik dengan adekuat
2. Rekam nilai nyeri awal sebelum terapi dan bandingkan dengan setelah terapi. *Visual analog score* (VAS) dipakai sebagai alat asesmen nyeri sederhana dimana pasien memberikan nilai nyeri antara 0 (tidak ada nyeri) – 100 (nyeri terhebat).
3. Konseling pasien dengan teknik relaksasi karena stress dapat memperberat nyeri.
4. Mulai terapi CPSP dengan antidepresan trisiklik seperti amitriptilin sebagai terapi lini pertama. Terapi awal meningkatkan keluaran pasien CPSP. Alpa-2-delta (A2D) ligand seperti gabapentin dan pregabalin juga efektif untuk CPSP dan dapat digunakan sebagai terapi lini pertama atau kedua. Lamotigrine dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif. Jika penurunan nyeri tidak memuaskan dengan terapi lini pertama maka mexiletine dapat digunakan sebagai terapi adjuvan.
5. Pertimbangkan untuk merujuk ke pusat multidisiplin nyeri apabila nyeri masih refrakter dengan terapi farmakologi.

TERAPI FARMAKOLOGI

Antidepresan

Antidepressan trisiklik memiliki efek menguntungkan yang nyata pada nyeri neuropatik dan merupakan obat lini pertama terhadap nyeri neuropatik. Penelitian acak terkontrol dengan metode potong lintang dilakukan untuk mengetahui efikasi amitriptilin 75 mg per hari selama 4 minggu, carbamazepin dosis maksimal 800 mg per hari dan plasebo. Amitriptilin (75 mg per hari) secara signifikan mengurangi nyeri pada pasien CPSP dibandingkan dengan plasebo dan dapat ditoleransi dengan baik (Leijon G, Boivie J, 1989).

Efek samping ringan sampai sedang biasanya muncul, umumnya berupa lemas dan mulut kering. Carbamazepin memberikan efek pengurangan nyeri namun tidak signifikan bila dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, carbamazepin lebih banyak memberikan efek samping. SSRI (*selective serotonin-norepinephrine-reuptake inhibitors*) efektif dalam mengurangi *painful neuropathy DM* dan walaupun obat ini tidak digunakan untuk nyeri sentral, obat ini merupakan pilihan yang lebih aman dibanding agen antidepresan trisiklik pada pasien terutama dengan kelainan jantung (Dworkin RH et al., 2007). Namun, penelitian Sindrup et al menunjukkan bahwa SSRI kurang efektif dibanding antidepresan trisiklik untuk pengobatan nyeri neuropatik (Sindrup SH et al., 2005).

Anti konvulsan

Obat antikonvulsan mempunyai efek analgesik melalui beberapa mekanisme termasuk menurunkan hipereksibilitas neuron. Efikasi gabapentin dan pregabalin pada nyeri neuropatik sentral dan perifer terbukti dalam banyak penelitian. Salah satu penelitian pregabalin menunjukkan efek terapi yang signifikan terhadap nyeri neuropatik sentral. Terapi pregabalin dapat ditoleransi dengan baik dan kejadian efek samping tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol (Dworkin RH et al., 2007). Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah *dizziness*, penurunan intelegensia, *somnolen*, dan *nausea*. Penelitian lamotigrin terhadap CPSP menunjukkan efek terapeutik moderat terhadap nyeri. Pada nyeri neuropatik dan nyeri sentral lainnya, efikasi lamotigrine masih dipertanyakan dan obat ini memiliki peran yang terbatas dalam pengobatan nyeri neuropatik (Vestergaard K et al., 2001). Penelitian tunggal carbamazepin (800 mg per hari) tidak menunjukkan efek signifikan terhadap nyeri neuropatik (Leijon G, Boivie J, 1989).

Opioid

Opioid cukup efektif dalam mengobati nyeri neuropatik namun tidak dipertimbangkan sebagai obat lini pertama. Terapi dengan opioid oral secara signifikan dapat menurunkan tingkatan nyeri dengan rerata 23 persen pada nyeri neuropatik campuran (n=81 dengan n=10 CPSP) (Dworkin RH et al., 2007). Rerata kejadian efek *withdrawl* cukup tinggi pada pasien CPSP (n=7) sehingga terapi dengan opioid ini dianggap kurang menguntungkan.

Trial obat intravena

Hasil dari trial obat intravena mengindikasikan mekanisme pokok yang terlibat dalam CPSP. Terapi dengan morfin intravena, lidokain (*sodium-channel blocker*), dan propofol (agonis GABA) mengurangi nyeri atau elemen nyeri selama infusi namun penggantian terapi oral dengan morfin dan mexiletine tidak bisa ditoleransi karena efek sampingnya (Attal N et al., 2002; Attal N et al., 2000, Canavero S et al., 2004).

TERAPI NON FARMAKOLOGI

Terapi neurostimulasi

Terapi neurostimulasi seperti *motor cortex stimulation*, *deep brain stimulation*, dan *transcranial magnetic stimulation* (TMS) digunakan untuk terapi kasus CPSP yang resisten. Hanya terdapat sedikit penelitian RCT mengenai terapi neurostimulasi untuk CPSP atau nyeri sentral dan publikasi umumnya terdiri dari serial kasus dan laporan kasus.

Mekanisme dasar efek *motor cortex stimulation* (MCS) tidak diketahui namun beberapa penelitian mengindikasikan perubahan aliran darah otak di beberapa area termasuk thalamus setelah stimulasi motor kortek yang berhasil. Review terakhir menunjukkan 45-50% *motor cortex stimulation* berhasil pada CPSP. Komplikasi yang muncul sangat jarang, yang paling sering dilaporkan adalah kejang (selama perlakuan atau periode trial), dan infeksi (Saitoh Y et al., 2004). Tingkat kesuksesan *motor cortex stimulation* pada pasien nyeri post stroke lebih rendah bila dibandingkan dengan cedera saraf spinal atau nyeri neuropatik perifer. Studi lebih lanjut dilakukan untuk menentukan efikasi dan tingkat keamanan stimulasi kortek motorik.

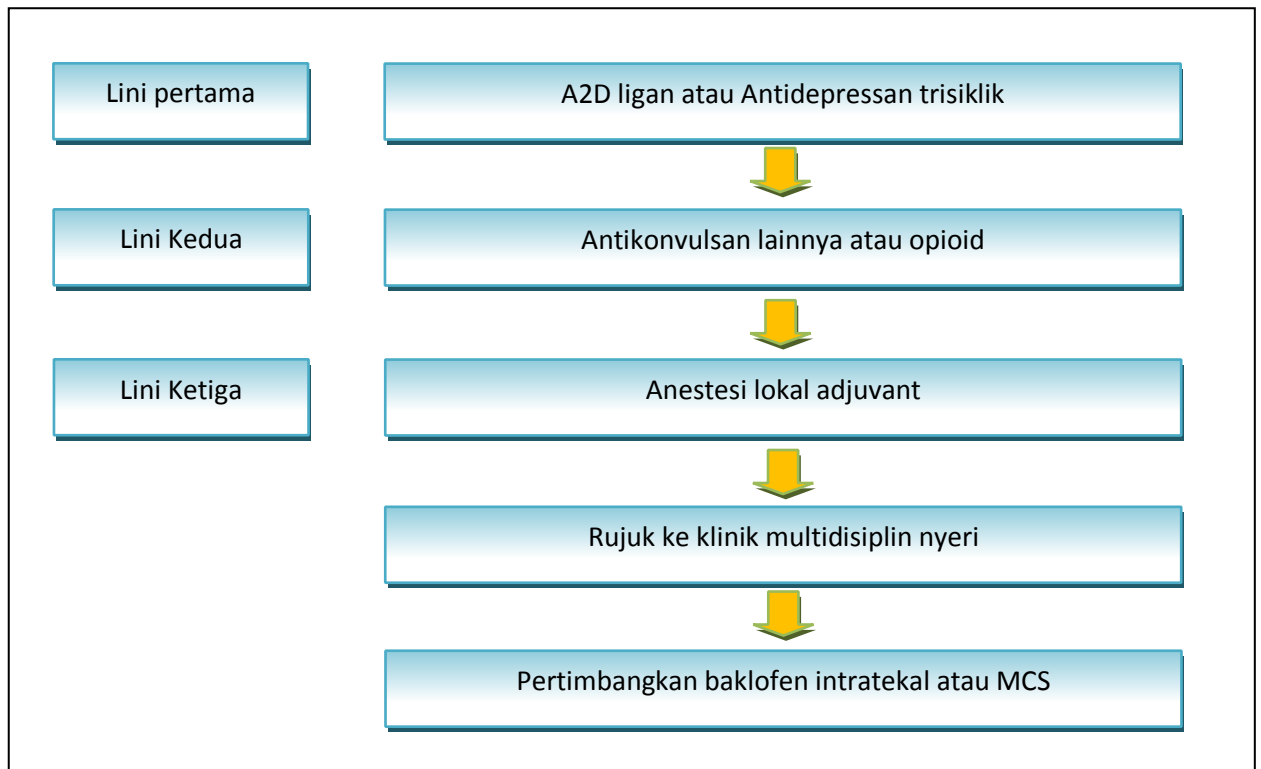
Transcranial magnetic stimulation kortek motorik merupakan metode non invasif. Efek TMS pada CPSP sedang dan jangka pendek namun efek sampingnya sangat jarang. Sesi berulang rTMS pada kortek motorik dilakukan untuk memperpanjang redanya nyeri. Keluaran terapi ini dapat digunakan sebagai prediktor efikasi stimulasi kortek motorik (Rasche D et al., 2006).

Target utama *Deep Brain Stimulation* (DBS) pada pasien CPSP adalah thalamus area sensorik (ventral posterior) dan area grey matter periventrikel. Rerata efikasi DBS bervariasi antara 25-67%. Hasil terapi DBS pada CPSP masih samar dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Owen SL et al., 2006).

Algoritma terapi

Pendekatan luas terapi CPSP sangat penting. Pasien dengan CPSP memiliki beberapa masalah medis yang bersamaan dan mengganggu, dan mendapatkan beberapa obat dengan efek samping yang tidak diinginkan. Dikarenakan bukti terapi pada kelainan ini masih jarang maka algoritma terapi untuk nyeri neuropatik sentral dan perifer dapat membantu dalam merencanakan terapi pada pasien ini, Antidepresan trisiklik dan gabapentin atau pregabalin dapat dipertimbangkan sebagai obat lini pertama dan SSRI, lamotrigrin, opioid, dan kombinasi obat dapat digunakan apabila obat lini pertama gagal. Sampai sekarang belum ada bukti rekomendasi untuk pengobatan preventif. Pengobatan non farmakologi (terapi psikologi sebagai latihan strategi koping dan terapi behaviour) dapat memberikan keuntungan sebagaimana pada nyeri kronik lainnya. Kebutuhan rehabilitasi paska stroke cukup penting pada pasien dengan CPSP (Henriette K et al., 2009).

Rekomendasi Panel Multidisiplin Nyeri Neuropatik (Ping CP et al., 2009) telah merekomendasikan untuk algoritma terapi farmakologi CPSP adalah sebagai berikut:



(*Central Post Stroke Pain/CPSP*), prevalensinya bervariasi antara 8-46%. Beberapa hipotesis telah diusulkan untuk menjelaskan nyeri sentral, antara lain sensitisasi central, perubahan pada fungsi traktus spinothalamikus, perubahan thalamus, teori ilusi Grill, perubahan lainnya. Sulit untuk mendapatkan diagnosis definitif dari CPSP, terutama karena gambaran klinis yang bervariasi, kejadian yang sering bersamaan pada beberapa jenis nyeri, dan kurangnya kriteria diagnostik untuk CPSP. Diagnosis harus didasarkan pada kombinasi anamnesis, pemeriksaan klinis dan sensorik, pencitraan lesi (CT atau MRI), dan langkah-langkah klinis lainnya. CPSP merupakan kasus nyeri neuropatik yang sulit untuk diterapi. Pengobatan biasanya berupa kombinasi beberapa obat, diantaranya antidepresan, antikonvulsan, opioid maupun terapi non farmakologis. Respon terapi umumnya bersifat moderat dan dosis terapi dibatasi dengan efek samping obat terutama pada pasien orang tua.

Daftar pustaka

- Attal N, Guirimand F, Brasseur L et al., 2002. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurology*;58:554–63.
- Attal N, Gaude V, Brasseur L, et al., 2000. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*;54:564–74.
- Bee LA, Dickenson AH, 2008. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain*;140:209–23.
- Canavero S, Bonicalzi V, 2004. Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol*;27:182–86.
- Canavero S, Bonicalzi V, 2007. Central pain of brain origin: epidemiology and clinical features. *Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management*. 1 ed. Cambridge University Press.
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ, 2009. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*;32:1–32.
- Craig AD, 2003. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* June; 26(6):303–7.
- Craig AD, 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* Aug;3(8):655–66.

- Ducreux D, Attal N, Parker F et al., 2006. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*;129:963–76.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al., 2007. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*;132:237–51.
- Finnerup NB, 2008. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*; 21:586–89.
- Garcia-Larrea L, Convers P, Magnin M et al., 2002. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain Dec*;125(Pt 12):2766–81.
- Gyanendra K, Soni CR, 2009. Central post stroke pain: Current evidence. *Journal of the Neurological Sciences* 28;10–17.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM, 2009. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*;60:214–25.
- Henriette K, Finnerup NB, Jensen TS, 2009. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*;8:857–68
- Hull C, Scanziani M, 2007. It's about time for thalamocortical circuits. *Nat Neurosci*;10: 400–02.
- Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA, 2007. Lesions limited to the human thalamic principal somatosensory nucleus (ventral caudal) are associated with loss of cold sensations and central pain. *J Neurosci*;27:4995–5004.
- Kumar G, Chetan RS, 2009. Central Post Stroke Pain: Current Evidence. *Journal of Neurological Science*:10-17.
- Lenz FA, Weiss N, Ohara S, Lawson C, Greenspan JD, 2004. The role of the thalamus in pain. *Suppl Clin Neurophysiol*;57:50–61.
- Leijon G, Boivie J, 1989. Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*;36:27–36.
- Owen SL, Green AL, Stein JF, Aziz TZ, 2006. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*;120:202–06.
- Ping CP, Josephine WY, Joseph MK et al., 2009. The Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain. Recommendations for Management Central Post Stroke Pain. *Medical Progress*;1:1-9.
- Ralston HJ, 2005. Pain and the primate thalamus. *Prog Brain Res*;149:1–10.
- Rasche D, Ruppolt M, Stippich C, Unterberg A, Tronnier VM, 2006. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. *Pain*;121:43–52.
- Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H et al., 2004. Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain. *J Neurosurg*;100:935–39.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS, 2005. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*;96:399–409.
- Tasker RR, 2001. Microelectrode findings in the thalamus in chronic pain and other conditions. *Stereotact Funct Neurosurg*;77(1–4):166–8.
- Tuveson B, Leffler AS, Hansson P, 2009. Influence of heterotopic noxious conditioning stimulation on spontaneous pain and dynamic mechanical allodynia in central post-stroke pain patients. *Pain*;143:84–91.
- Vanegas H, Schaible HG, 2004. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*;46:295–309.
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS, 2001. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*;56:184–90.
- Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M, 2008. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*;136:150–57.
- Wang G, Thompson SM, 2008. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. *J Neurosci*;28:11959–69.
- Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E, 2008. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*;131:2387–400.
- Yeziarski RP, 2005. Spinal cord injury: a model of central neuropathic pain. *Neurosignals*; 14:182–93.
- Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I, 2005. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*;114:397–407.

ABSTRACT

THE IMPACT OF STROKE TO PATIENTS AND FAMILY MEMBERS: THE NEED FOR PRIMARY PALLIATIVE CARE AFTER STROKE



dr. Oryzati Hilman Agrimon, MSc. CMFM, PhD
Department of Family Medicine and Public Health,
School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences,
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Background: Stroke is among the leading causes of death and adult disability in Indonesia. The increasing prevalence of stroke has a huge impact on society. Due to its sudden, life-changing course, the impact of stroke to the patient and family members is considerable. No individual or family is ever prepared for the sudden and unexpected effects of stroke and its consequences.

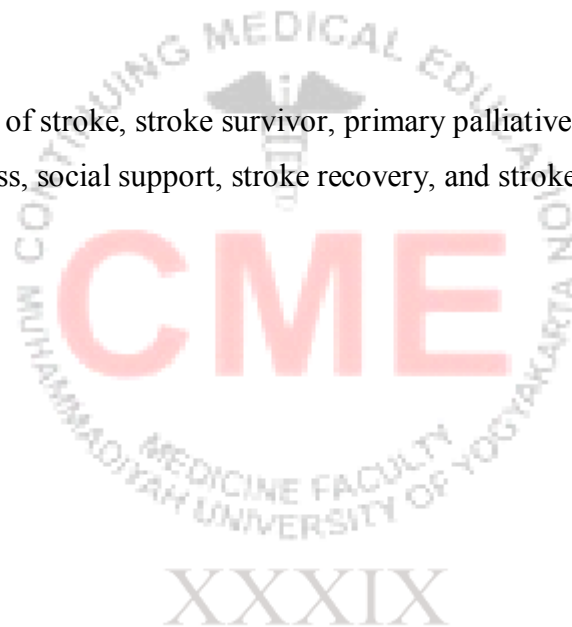
Objectives: To identify the impact of stroke to patients and family members from the illness perspective; and discuss primary palliative care needed for life after stroke.

Discussion: Stroke can cause major physical, mental and emotional effects to the individuals affected. After initial hospitalization and stroke rehabilitation, most stroke survivors return to community living; needing and depending on the support of their family members for daily living which includes emotional, informational, and instrumental support. Stroke survivors may experience many physical changes which include changes in swallowing, communication, movement, vision and perception, bladder and bowel habits. Mental and emotional effects of stroke may include lethargy or drowsiness, confusion, difficulty in paying attention, difficulties with abstract thinking and judgment, trouble in planning and organizing, memory problems, changes in emotion and behavior, trouble with self-awareness, denial and depression. The impact of stroke on families include changes in feelings, behaviors, roles, sexuality, home environment and social support. Preparation for community living includes discharge planning, preparing a living place, deciding about a special

equipment, and preparing caregivers. Caring for a person after stroke can be very physically and emotionally difficult which can cause 'caregiver stress'. Stroke survivors should have customized primary palliative care, which is patient- and family-centered, consisting of a well-coordinated medical team to personalize care, optimize quality of life and minimize suffering. Social support has been shown to be essential in stroke recovery. Belonging to and/or starting a stroke support group should be encouraged.

Conclusion: The considerable impact of stroke to the patient and family members can be overwhelming. Stroke survivors and their family caregivers need help and support adjusting to the life changes they face. Stroke survivors should receive customized primary palliative care. Social support is an integral part of stroke recovery.

Key words: the impact of stroke, stroke survivor, primary palliative care, patient- and family-centered, caregiver stress, social support, stroke recovery, and stroke support group.



HOSPITAL IMAGE EVALUATION OF PKU MUHAMMADIYAH BANTUL HOSPITAL

Rifki Albana^{1,*}, Susanto^{*}

¹ E-mail: rifkialbana@gmail.com

^{*}) School of Hospital Management, Postgraduate Programe, University of Muhammadiyah
Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Business competition among hospitals in Bantul Regency is not inevitable. There are 10 hospitals that serve 859.968 populations. It was important for PKU Muhammadiyah Bantul Hospital to keep its image for maintain and expand market confidence.

Objectives: This study aimed to evaluate hospital image and give recommendation for improving image dimension of the hospital.

Method: It was a Quantitative-Qualitative study (mix method), cross-sectional survey and descriptive analytic. Questionnaire for 118 respondents (purposive sampling) was gathered as quantitative method in determining images position. The qualitative method was used for support quantitative result and improve image dimension. Data analysis used differential semantic, four instruments, and strategic marketing theory.

Results: There were 23 dimensions of hospital image, skill full and experienced doctors (98%); skillfull nursing (92%); professionalism (97%); tidy and clean officer's clothes (92%); organized and comfortable rooms (81%); cleanness rooms (86%); comfortable and hygiene facilities (81%); complete facilities (85%); complete medical equipments (88%) and pharmaceuticals (95%); uncomplicated procedures (93%); officer's timeliness (76%); sufficient consultation time (83%); attention and sympathy officers (92%), willingness to respond complaints (97%); hospitality (95%); appropriate price (95%), ease of insurance used (88%); strategic location and affordable (97%); inpatient room obtained easily (59%), meet doctor easily (83%), information access (98%), clear directions boards (76%). Image improvement priorities include timeliness officer, meet doctor easily, adequate consultation time, directions boards repair, inpatient rooms addition, comfortable and hygiene facilities, organized and comfortable rooms.

Conclusions: All of hospital images were good. Hospital management should improve 7 dimensions that prioritize.

Keyword: Hospital Image

**THE EVALUATION OF ANTIBIOTIC USES IN ORTHOPEDIC SURGERY
PATIENTS IN PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
HOSPITAL**

Rezky Winda Saraswaty^{1,*}, Elsy Maria Rosa^{*)}

¹*E-mail : saraswaty710@gmail.com*

^{*)} *School of Hospital Management, Postgraduate Program, University of Muhammadiyah
Yogyakarta*

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic uses are needed in the prophylaxis and treatment of bacterial infectious diseases. Excessive use of them can trigger antibiotic resistance, while insufficiency of antibiotic treatment can be harm for patient especially in surgical disease. Surgical ward include orthopaedic was known as highest Healthcare Associated Infections incidence.

Objectives: This study aimed to evaluate propriety of antibiotic uses in orthopaedic surgery patients.

Method: This research used mix method with descriptive quantitative and qualitative design. Total 76 respondents were gathered from all of patient population in 2014 February. The data was obtained from medical record and evaluated according to the chart of Gyssens criteria.

Result: There were 33 patients (43,42%) got inappropriate treatment of antibiotics. There were 28 patients (36,84%) got too expensive and less secure antibiotics therapy; 3 patients (3,95%) got inappropriate route, too expensive, and less secure antibiotics therapy; 1 patient (1,31%) got inappropriate and too expensive antibiotics therapy; 1 patient (1,31%) got inappropriate route and less secure antibiotics therapy. There were 5 patients (6,58%) received no antibiotic therapy. Total patients who got too expensive antibiotics therapy were 66 patients (86,84%). High leukocyte patients that got antibiotics therapy were 40 (52,63%), while 31 (40,79%) normal leukocyte patients still got antibiotics therapy. Only 5 patients (6,58%) got proper antibiotic therapy.

Conclusion: Antibiotics therapy of PKU Muhammadiyah Yogyakarta orthopaedic patients was not appropriate based on the Gyssens criteria. Management and doctor should encourage the process to make appropriate use of antibiotics.

Keyword: Antibiotic Uses, Orthopaedic Surgery, Gyssens Criteria

**EVALUATION OF ACCREDITED 5 SERVICES STANDARD HOSPITAL IN
PATIENT SAFETY STANDARD FULFILLMENT OF 2012 VERSION
ACCREDITATION (CASE STUDY IN X HOSPITAL)**

Niken Dwi Setyaningrum^{1,*}, Arlina Dewi^{*}

¹E-mail: ndsetyaningrum@gmail.com

^{*}) School of Hospital Management, Postgraduate Program, Universitas Muhammadiyah
Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Improving the quality of hospital services are increasingly needed in line with the increasing public knowledge of their rights as a customer. In Indonesia, hospital accreditation current refers to the International Principles for Healthcare Standards and the Joint Commission International Accreditation Standards (Version 2012). All the hospital both already accredited old version or not, has mandatory following accreditation standard version 2012.

Objective: This study aims to knowing hospital preparation that passed the old version of hospital accreditation.

Method: It was a qualitative research with an observational descriptive study design. The subjects were hospital management, staffs, and the patient. Number of samples was 32 people. Data were analyzed using content analysis of data collection, coding, data presentation, and conclusion.

Results: Implementation of 6 patient safety goals in preparation for accreditation of hospitals version 2012 was 50,54%. The lowest score was 33,33% in decreasing fall-patient risk. Constraints faced in this standard were the lack of awareness and understanding of the importance of patient safety, lack of implementation of policies and SOP (standard operating procedure), incompleteness facilities, and there was no socialization & evaluation from the manager.

Conclusion: Even though has been avowed passed old version accreditation (5 services) but the achievement score in hospital accreditation version 2012 at Patient Safety standard is far below minimum score (80%). Recommendation needs to be done were the periodic training and routinely evaluation policies product and SOP by manager.

Keywords: hospital accreditation, patient safety, preparedness

**MOTIVATIONAL INTERVIEWING AS A NON-PHARMACOTHERAPY
INTERVENTION
TO POSTSTROKE PATIENTS
Evidence-Based Case Report (EBCR)**

Nindita Pinastikasari* Khamelia**

* Resident of Psychiatry Departement Medical Faculty, University of Indonesia Jakarta

** Lecturer of Psychiatry Department Medical Faculty, University of Indonesia Jakarta

ABSTRACT

Goal: Indonesia Ministry of Health's survey result (2007) noted stroke was one of the main death cause in patients > 45 years old (15,4% mortality from all of death cause). RISKESDAS data (2007) noted stroke prevalence rate was 0,8%. Recurrent stroke related with poor long term medication adherence that contributing significantly to disability and death can be reduced by adequate lifestyle risk factor management at discharge after stroke. Behavior changing methods like motivational interviewing has potential effect to prevent recurrent stroke. Motivational interviewing (MI) is counseling approach with emphasis on the patient's perspective, facilitates to coach health behavior modification, monitoring of adherence, active involvement of relatives. Based on that so emerge the clinical question about the benefit of MI to post-stroke patients as one of non-pharmacotherapy intervention.

Method: Evidence tracing method was based on Pubmed, Cochrane Library, Evidence Based Medicine, National Electronic Library for Health, Bandolier, Trip Database, Science Direct, Sumsearch database and suitable keywords with clinical question formulation on ten years limitation.

Result: There were two suitable randomized controlled trials with clinical question. Sutton et al (2013) stated that MI have significant functional improvement to post stroke patients (1.0, 95%CI, 0.5-1.6). Watkins et al (2011) stated that significant benefit of MI related with mood (P=0.020; OR, 1.66; 95%CI, 1.08-2.55), post stroke patients mortality (P=0.035; OR, 2.14; 95%CI, 1.06-4.38).

Summary: This EBCR results suggested for using MI as one of an effective non-pharmacotherapy intervention to improve mood, reduce mortality, motivate post stroke patients to change behavior.

Keywords: Motivational interviewing, post stroke.

**PERFORMANCE EVALUATION OF RSUD PANEMBAHAN SENOPATI BANTUL
BASED STRATEGY BUSINESS PLAN 2012-2015 WITH BALANCED SCORECARD
APPROACH**

Faza Khilwan Amna^{1*)}, Firman Pribadi^{*)}, Ekorini Listiowati^{)}**

¹E-mail: asroma.3304@gmail.com

^{*)} Hospital Management of Study Program, Magister Program
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

^{**)} Medical Faculty,

ABSTRACT

Background: General hospital is local government agency in the field of public health services. General hospital should be able to give account both financial and non-financial to local governments and communities. Hence, it was important for measuring performances from all aspects. Balanced Scorecard is the right choice for performance measurement.

Objective: The objective of study was to evaluate RSUD Panembahan Senopati Bantul performances based strategy business plan 2012-2015 with balanced scorecard approach.

Method: The research was used mix method. Quantitative study used cross sectional design and survey approach, while case study approach was used as qualitative study. Population is all of the patient or patient family which hospitalized and all employees of RSUD Panembahan Senopati Bantul. The study used primary and secondary data.

Discussion: Financial perspective used 3 indicators; there are economic ratio, efficiency ratio, and effectiveness ratio. Customers perspective used 3 indicator, there are customers acquisition, customers retention and customers satisfaction. Internal business processes used 5 indicators; there are BOR (bed occupancy rates), ALoS (Average Long of Stay), BTO (bed turn over), GDR, NDR (net date rate), and TOI (turn over interval). Growth and development perspective used 3 indicator, there are employee productivity, employee retention and employee satisfaction. Achievement of Minimum Service Standard indicators RSUD Panembahan Senopati Bantul 2013 was 44 points.

Conclusion: Overall, the performance of RSUD Panembahan Senopati Bantul with balanced scorecard was good.

Keyword: performance evaluation, balanced scorecard

**THE EFFECT OF SERVICES QUALITY
TO RADIOLOGY INSTALLATION IMAGE
OF RUMAH SAKIT GIGI MULUT (RSGM) UMY**

Shohibul Umam^{1,*}, Qurratul Aini^{*}

¹ E-mail: umam_shohibul@yahoo.com

^{*} School of Hospital Management, Postgraduate Program, Universitas Muhammadiyah
Yogyakarta

ABSTRACT

Background : RSGM UMY already have tools such as the installation of radiological medical support enforcement destined diagnose oral disease. Problems that arise in radiology services were late response.

Objectives: The purposes of this study were to analyze and explain the effect of partial and simultaneous quality radiology services to the radiology installation image of RSGM UMY.

Method : This study used quantitative methods with dentists and co-ass student in RSGM UMY as subjects. The object is radiology installation services. Cross-sectional data was obtained from questionnaires and analyzed using multiple regressions.

Results : The regression equation based on existing variables have non significance positively influence toward radiology installation image: assurance (0,069), empathy (0,171), reliability (0,073), responsiveness (0,037), services (0,450), professionalism (0,326) and there was a negative, namely physical appearance (-0,016). Based on the t-test of the quality of service simultaneously affect the installation image RSGM UMY, based on the F-test (Anova: Sig. 0,000) is the quality of service simultaneously affect the image RSGM UMY installation, and test results influence the determination coefficient percentage at 39.5 %.

Conclusion : Most of quality of service variables have no significant effect toward RSGMP UMY radiology installation image, but physical appearance have negatively significant influence.

Keywords: Quality, Radiology Installation Image

**TRANSFORMATIONAL LEADERSHIP AND MOTIVATION TOWARD
AFFECTIVE COMMITMENT NURSES AT RS PKU MUHAMMADIYAH
YOGYAKARTA**

Rahmi Ayu Budi Amalia^{1,*}, Heru Kurnianto Tjahjono^{*}

¹E-mail: RahmiAyu_dentist@yahoo.com

^{*}) School of Hospital Management, Postgraduate Programe, Universitas Muhammadiyah
Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Inpatient instalations service of PKU Muhammadiyah 1 Yogyakarta is one of the revenue centers that have great impact to the hospital. In these units, Nurses's roles are very important, while their behavior and attitude were very influenced by affective commitment. It's important for the leader to encourage the leadership factors in improving quality of hospital services by increasing of this commitment.

Objectives: The purposes of this study were to investigate the influence of transformational leadership and motivation aspects (motivator and hygiene factors) toward nurse's affective commitment and determine which variable that had the most impact.

Method: The method used was cross-sectional survey with multiple regression analysis. There were 119 inpatient wards nurses (total sampling). Primary data obtained from questionnaires distributed using a Likert scale.

Results: The results showed that transformational leadership ($p=0.015$), motivator ($p=0.007$), and hygiene factors ($p=0.002$) had significant influence toward nurse's affective commitment with adjusted R^2 values of 36.2%. The most influence factor was hygiene factors.

Conclusion: This study concludes that affective commitment could be increased by improving transformational leadership, motivation aspects (motivator and hygiene factors). Mangement should encourage other factors that may be influence in improving nurses's behavior and attitude.

Keywords: transformational leadership, motivator factors, hygiene factors, affective commitment

**APPLICATION METHOD ABC (Activity Based Costing) IN DETERMINING
UNIT COST ORIF (Open Reduction Internal Fixation) of CLAVICLE FRACTURE
(A CASE STUDY ON PKU MUHAMMADIYAH HOSPITAL IN BANTUL)**

Herlambang Surya Perkasa^{1,*}, Ietje Nazaruddin^{*}

¹E-mail: ibeng_soerya@yahoo.com

^{*}School of Hospital Management, Postgraduate Programme, Universitas Muhammadiyah
Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Hospital is an organization of health care that should be efficient & quality. One of its services is ORIF of Clavicle Fracture while incident of this injury was increased each year. The calculation of unit cost in PKU Muhammadiyah Bantul Hospital still using real cost method which don't calculate the cost components based activity. Therefore, it is necessary to investigate unit cost in accordance based activity that occurs during ORIF Clavicle Fracture using ABC method for efficiency.

Method: This type of research is descriptive qualitative case study design in PKU Bantul Muhammadiyah Hospital. Samples were patients who underwent ORIF Clavicle Fracture who match with Inclusion and Exclusion criteria.

Results and Discussion: The results calculated unit cost ORIF of clavicle fracture with ABC method is Rp 6.297.958, 00. The difference with the real cost of hospital is Rp 1.047.742, 00 (16,6%). At ABC, the overhead charged to some cost drivers while the system is only charged on a cost driver.

Conclusions: The unit cost of ORIF for Clavicle Fracture in Bantul PKU Muhammadiyah Hospital with ABC method is lower and more proportionate with the activity. Hospital should also apply the calculation of the unit cost to all the action in order to determine the cost components that can change and cause some disadvantages to the hospital.

Keywords: Activity-Based Costing, ORIF, Clavicle Fracture, Unit Cost

NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF CENTELLA ASIATICA AS A STROKE ALTERNATIVE THERAPY

Ulfa Fitriani, Enggar Wijayanti

*Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional
Jl. Raya Lawu No.11, Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah*

ABSTRACT

Background and purpose: Centella asiatica (L.) is a valuable medicinal herb. It is widely distributed throughout tropical and subtropical regions of World especially in Indonesia. Its potential antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, neuroprotective and other activities. To show the neuroprotective activity, we determined the potential of Centella asiatica and its mechanisms action.

Methods: Our study methods by review the journals and the articles.

Results: Our review shows that Asiatic acid (AA) is a triterpene isolated from Centella asiatica, which shows promise as a neuroprotective agent for stroke alternative therapy. The neuroprotective potential of AA might be mediated in part through decreased bloodbrain barrier permeability, reduction in mitochondrial injury and also significantly decreased infarct volume in rats.

Conclusions: From above study it was conclude that AA from Centella asiatica is neuroprotective potential for stroke alternative therapy.

Keywords: *Centella asiatica, neuroprotective, stroke, asiatic acid*

**EFFECTS OF GET UP HEAT UP EXERCISE (GUHU)
TOWARD MOTOR FUNCTION OF POST-STROKE PATIENT WITH
MOTOR DEFICITS**

Estianna Khoirunnisa, Aryanti Ambarsari, Hafidlotul Mu'awanah, Rifda Nur

Failasufa, Ulfi Shofahati, Zulkhah Noor

¹Medical Study Program, ²Department of Physiology

Faculty of Medicine and Health Sciences

Muhammadiyah University of Yogyakarta, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Stroke was a major health problem in the world and a major cause of disability after the attacks. Efforts made to deal with post-stroke condition were physical therapy or stroke rehabilitation program. One of that physical therapy was GUHU (Get Up Heat Up).

Aims: To determine the benefits of exercise Get Up Heat Up (GUHU) toward motor function of post-stroke patients with motor deficits, a clinical experimental study with *pretest-posttest design* was held for four weeks.

Methods: There were 30 patients with a history of stroke for at least six months and motor deficit of stroke. Fifteen patients were included in the treatment group and the rest were included in the control group. Treatment group were told to do the exercise at their wake up time, everyday, during four weeks of treatment. Assessment of motor function using the Barthel index, flexometer, handgrip dynamometer, manual muscle test (MMT) at the time before and after treatment.

Result: Statistical analysis showed that motor function before and after 4 weeks in the control group showed p value for Index Barthel = 0,102; p value for Hand Grip = 0,072; p value for MMT = 0,965; p value for Flexometer = 0,560 ($p > 0,05$). Whereas, motor function before and after the exercise intervention in the experimental group showed p value = 0,046 for the Barthel Index; p value for Hand Grip = 0,041; p value for MMT = 0,011; p value for Flexometer = 0,004 ($p < 0,05$).

Conclusion: It was concluded that Get Up Heat Up (GUHU) exercise had benefits in improving motor function. Get Up Heat Up (GUHU) exercise was useful toward the recovery of motor function in post-stroke patients with motor deficits.

Keywords: Stroke, *Get Up Heat Up (GUHU) exercise, Motor Function*

MANAGEMENT ODONTOMA IN PEDIATRIC PATIENTS

Laelia Dwi Anggraini¹⁾ Edwyn Saleh²⁾

¹⁾ *Lecturer in School of Dentistry, Faculty of Medical & Health Science, University of Muhammadiyah Yogyakarta, Paediatric Dentist*

²⁾ *Lecturer in School of Dentistry, Faculty of Medical & Health Science, University of Muhammadiyah Yogyakarta, Dentist, Maxillofacial Surgery Resident*

A Case Report

Odontoma in the dentistry is sometimes encountered. Odontoma is a kind of benign tumors associated with tooth development. This condition is usually associated with one or more teeth erupt. In the case of odontoma, ordinary begins with the disappearance of permanent teeth at the beginning of growth. After approval and cooperative child, it will be done odontoma retrieval operation. This is one of the ways in which to deal with complaints of child and family. This treatment requires the patient's cooperation, dentist team (pediatric dentist and oral surgery), and requires the use of local anesthesia as control pain during surgery. The advantage of local anesthesia is making available for the good cooperation between patient and dentist during treatment in oral cavity, with a faster recovery rate. This case report aims to show how odontoma case management in pediatric patients. The conclusions are precision odontoma case management will affect the success of treatment in pediatric patients, depending on the approach to pediatric patients, the severity of the case and operator skill.

Keywords: *odontoma, management of pediatric patients*

THE DIFFERENCE OF CATARACT SUBTYPE IN DIABETES MELLITUS AND NON-DIABETES MELLITUS

Triwidya Putri Mawarsari¹, Nur Shani Meida², Yunani Setyandriana³

¹*Student of Medical Faculty, Muhammadiyah University, Yogyakarta.*

²*Department of Biochemistry & Ophthalmology, Medical Faculty,
Muhammadiyah University, Yogyakarta.*

³*Department of Ophthalmology, Medical Faculty, Muhammadiyah University, Yogyakarta.*

ABSTRACT

Background

Cataract is considered a major cause of blindness. Incidence and progression of cataract is elevated in patients with Diabetes Mellitus. There are some types of cataract in difference condition. In Diabetes Mellitus, cortical type and subcapsularis posterior type are found. It caused by the accumulation of lens sorbitol in diabetic patients which causes osmotic stress, which later causes an extensive swelling and cataract formation of cortical lens fibers.

Objective

To know the difference of cataract subtype in Diabetes Mellitus and non Diabetes Mellitus.

Methods

It is an observational analytic study with cross sectional approach. Purposive sampling technique by sampling the whole subject that meets the criteria. Sample were divided into two groups, group 1 (cataract subtype in Diabetes Mellitus) and group 2 (cataract subtype in non Diabetes Mellitus). Cataract type was examined by ophthalmologist. Data were analyzed using Chi Square Test.

Result

We collected 72 total eyes, 36 eyes in group 1 and 36 eyes in group 2. There are 32 eyes (88,9%) cortical cataract in Diabetes Mellitus and 29 eyes (80,6%) nuclear cataract in non Diabetes Mellitus. Statistic result of Chi Square Test shows a difference of cataract subtype in Diabetes Mellitus and non Diabetes Mellitus ($p=0,000$).

Conclusion

There is a difference of cataract subtype in Diabetes Mellitus and non Diabetes Mellitus.

Keywords: *Cataract subtype, Diabetes Mellitus*

EFFERVESCENT BINAHONG LEAVES
[ANREDERACORDIFOLIA(TEN.)STEENIS.] FOR GOUT MEDICINE

Indah Fortuna Rahmawati
Malang Muhammadiyah University

ABSTRACT

Aims : The purpose of this research were to find out the effect of effervescent granules from Binahong leaves extract to decrease levels of uric acid in male mice with induced by caffeine orally.

Methods : Effervescent granules from Binahong leaves are made by wet granulation method. The decreased of blood uric acid levels effect test is done by inducing mice with caffeine dose of 3,78 mg/20 gram BW, then given the test preparation and measuring the levels with measure blood uric acid levels tool. This research was divided into five groups. Group I (negative control) was given aquadest, group II (positive control) was given allopurinol dose of 10 mg/kg BW, group III given effervescent granules with concentration of the extract 7,4% , group IV given effervescent granules with concentration of the extract 14,8%, and group V given effervescent granules with concentration of the extract 22,2%.

Result : The result of ANOVA and Tukey HSD statistic showed group III effervescent granules with concentration of the extract 7,4 % an signifikan difference between group I (negative control) with a significance value is 0,025 ($p < 0,05$).

Conclusion : So i can be taken conclusion that effervescent granules 7,4% can as gout medicine.

Key word : *Binahong leaves extract, effervescent granul, uric acid, caffeine.*

THE EFFECTIVENESS OF BRAIN HARMONIZATION ON COORDINATION POST STROKE

Ayu Martha P, Umi Budi Rahayu

PS Fisioterapi FIK Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRACT

Background. The incidence of stroke is increase in the future. Stroke is the second most common cause of death and the leading cause of disability. Various approaches to intervention may be used post stroke problem, including coordination problems. Brain Harmonization Exercise is an intervention to stroke rehabilitation.

Objectives. The purpose of this study was to determine the effect of Brain Harmonization on coordination post stroke. The effect of this exercise to make balance coordination between right and left brain through movements crosses. A coordination ability was measured with a Balance Coordination Scale.

Methods. The research method is Single Case Research with A-B-A Design for a month. A1 is the initial condition for a week. B is the intervention phase/treatment for 2 weeks. A2 is follow up for a week. Sampling technique is Purposive Sampling. The inclusion criteria are ischemia stroke in recovery stage, coordination problem and stroke survivor's cooperation. Primary data were collected through observation and measurement of coordination post stroke. The data analyzed to determine coordination ability with descriptive qualitative.

Results. The results of this research is coordination ability post stroke. A1 equilibrium coordination value is 31 of 60 (total equilibrium coordination value), and this value increased to 44 in B. Equilibrium coordination ability is maintenance in A2 (44 of 60). This study confirms that overall the treatment is effective to improve coordination ability about 22% for a month. Finally, it speculates on how the Brain Harmonization induced coordination abilities post stroke through plasticity and neurogenesis.

Keyword: *Brain Harmonization, Coordination, Post Stroke*

QUALITY OF LIFE (QOL) PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE (CHF) IN DR. SARDJITO HOSPITAL PROVINCE YOGYAKARTA

Arif Nur Akhmad¹, Yanuar Primanda *, Yuni Permatasari Istanti *

¹*Nursing Program, School of Nursing, Faculty of Medicine and Health Science,
Muhammadiyah University of Yogyakarta*

**Lecturer at Medical Surgical Nursing, School of Nursing, Faculty of Medicine and Health Science, Muhammadiyah University of Yogyakarta*

ABSTRACT

Introduction: Patients of Congestive Heart Failure (CHF) basically have some symptoms, such as fatigue, dyspnea, and high mortality contributing to health decline. Inability to adapt with their physical condition makes patients limit their activities which affects on their quality of life.

Purpose: This research aims at identifying and explaining quality of life on Congestive Heart Failure (CHF) patients.

Methods: This research uses descriptive and analytical cross sectional design with 62 patients as the sample. Data obtained use demographic questionnaire and the SF-36 QOL Indonesian version. The results of the data processed use univariate analysis.

Results: The average respondent age 51.14 years (SD = 12.40). Most patients with male sex (71%), have a job (69%), Moslem (90%), low education (53%), and the degree 1 according to NYHA (45.2%). Patients with good QOL as much as 42 respondents (68%).

Discussion: The respondents in this study mostly get charged for treatment of Askes or JAMKESNAS, in terms of communication patterns and perception of themselves mostly good and no complaints were disturbing. With the generous support from the financial side, a good self perception and without disturbing complaints can help reduce psychological disorders as a result of CHF disease, so the QOL of respondents increased.

Conclusions and suggestions: the results of this study found that CHF patients had good QOL due to the support of various aspects. For further research is expected to examine the factors that affect the QOL of patients, especially patients with CHF.

Keywords: *Quality of Life (QOL), congestive heart failure (CHF)*

THE INFLUENCE OF EDUCATIONAL RANGE OF MOTION (ROM) OF SKILL IN CONDUCTING FAMILY RANGE OF MOTION (ROM) IN PATIENTS WITH STROKE

Andri W. Rianginsih¹, Ratri F. Ardanti²

¹Student of Nursing Education Program, Faculty of Medicine and Health Science, University Muhammadiyah of Yogyakarta

²Students of Nursing Courses 2012, Faculty of Medicine and Health Science, University Muhammadiyah of Yogyakarta

ABSTRACT

Introduction: The background incidence of stroke in the world is still high, as well as in Indonesia Yogyakarta occupies 2nd largest number of stroke patients. Phase is important in stroke rehabilitation; rehabilitation is one of Range of Motion (ROM). The rehabilitation process should be done by the family because the family has a role in the care of sick family members. However, previous studies suggested that family skill have been increased but not so optimal to treat patient with stroke. The cause of not optimal skill in performing the ROM family is less on family health education on how to perform the ROM so that the family less than the maximum in doing ROM skills.

Purpose: this study aimed to determine of the effect of educational ROM of the skill in performing ROM family in stroke patients.

Methods: Quasi- Experiment with design control group and the experimental group with sample size of each group of 11 people. This research was conduct in Srihardono Pundong Bantul Yogyakarta at April until June 2014. CVI test the validity and reliability of the KR20 and inter rater. This study analyzes using Wilcoxon and Mann Whitney for data that is not normal and normal data using paired t-test and independent sample t-test.

Result: the result of this research showed educational ROM give effect of the skill ($z= 2, 94$; $p=0, 00$) in performing the ROM family in stroke patients.

Conclusion: there are have significant of educational ROM on the improvement of skill in conducting ROM family in patients with stroke. This educational have suggestion to nurse ROM for family in patients with stroke to increase skill.

Keywords: *Education, ROM, Skill, Family*

PAIN INTENSITY AND ITS CORRELATION TO THE TYPE AND DURATION OF LISTENING TO MUSIC IN WOMEN WITH DYSMENORRHEA

Ratna Indriawati¹, Krishna Vidya Amelia²

^{1,2}Medical Faculty and Health Science Muhammadiyah University of Yogyakarta

ABSTRACT

Introduction: Many women have dysmenorrhea in her menstruation cycle, and some of them consumed analgesic regularly without they know the side effect from using it. Music known by many research as relaxation facility non formative that significant on depression by giving effect in physiologic and psychological process of body so can make the patient feel enjoy and happily, but music isn't like drugs that can make addict because of long time using.

Objectives: This is an experimental research to explore the type and duration effect of listening to music on pain intensity especially in women with dysmenorrhea.

Method: The respondents are woman who have history of dysmenorrhea that lived in Yogyakarta. Respondents are 30 people, consist of three groups with 10 respondents in every groups. Every group given by different kind of music instrumental, acoustic and slow band with duration that has been sat, and all of respondent become a control groups also.

Results: Result of the research show that pain intensity step down more significantly in group that given by slow band music ($p=0,018$; $CI=95\%$) with long time duration of listen ($p=0,007$; $CI=95\%$) will give the effect pain release .

Conclusions: The conclusion of this research is music can be used for the therapy to release pain in women with dysmenorrhea, especially music with rhythm component.

Keywords: dysmenorrhea, pain, music.

**STUDI PENDAHULUAN: PENGEMBANGAN AGEN ANTIAGING *NIGELLA SATIVA*
PADA KULTUR SEL ENDOTEL MANUSIA (*HUMAN UMBILICAL VEIN
ENDOTHELIAL CELLS*)**

Ardi Pramono¹, Ikhlas Muhammad Jenie², Titiek Hidayati³

¹*Departemen Biokimia dan Anestesiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

²*Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas
Muhammadiyah Yogyakarta*

³*Departemen Epidemiologi, Kedokteran keluarga dan Kesehatan masyarakat,
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

ABSTRACT

Introduction: Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler cukup tinggi. Sel endotel memegang peranan kunci dalam proses awal terjadinya penyakit tersebut karena sebagai regulator dalam hemostasis dan koagulasi, pengaturan vasomotor, angiogenesis dan permeabilitas. Zat aktif utama *Nigella sativa* (NS) yaitu linoleat, linolenat, timokuinon, nigelon dan nigelin bersifat antioksidatif. Konsumsi minyak NS diharapkan dapat menghambat proses degenerative dalam tubuh. Pengujian NS sebagai antiaging pada kultur sel endotel perlu dilakukan. Perlu dikembangkan suatu model in vitro untuk pengujian mekanisme antioksidatif pada kultur sel endotel. Kultur sel endotel manusia dari vena umbilikal atau *human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC) akan diajukan sebagai suatu model sel endotel in vitro.

Methods: Penelitian dilakukan dengan disain eksperimen in vitro pada sel HUVEC. Sel endotel vena diisolasi dari placenta. Kegiatan dalam penelitian adalah melakukan uji coba menanam sel endotel dari vena umbilikal (HUVEC) dan mengidentifikasi morfologinya. Sel HUVEC yang berhasil ditumbuhkan dipersiapkan untuk pengujian minyak NS sebagai antioksidan.

Result: Penelitian telah mendapatkan produk teknologi berupa kultur primer dan sekunder sel endotel. Kultur primer dan sekunder sel endotel siap untuk dilakukan pengujian efek antioksidatif minyak NS.

Conclusion: Penelitian telah berhasil menumbuhkan kultur HUVEC dan siap dilakukan untuk pengujian efek antioksidatif minyak NS.

Keywords: *HUVEC; minyak Nigella sativa; antioksidatif*

Executive Committees

Steering Committee :

1. dr. Ardi Pramono, Sp.An, M.Kes - Dekan FKIK UMY
2. dr. Joko Murdiyanto, Sp.An - Direktur Utama RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta
3. Prof.Dr. Med.Rasjid Soeparwata, Sp.B, SpB (K) V, Sp.BTKV (K) – Chairman of Steering Cardiovascular Center
4. dr. Ekorini Listiowati, MMR - Direktur Pendidikan dan Penelitian RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta
5. dr. Dirwan Suryo Soelarto, Sp.F., M.Sc - Wakil Dekan I FKIK UMY
6. drg.Laelia Dwi Anggraini , Sp.KGA - Wakil Dekan II Bidang Kemahasiswaan, Kerjasama dan Alumni FKIK UMY

Organizing Committee :

1. dr. Supriyatiningasih Sp. OG., M.Kes - Ketua Taskforce for Initiative Cardiovascular and Cancer Center (TICC UMY) FKIK UMY
2. dr. Maria Ulfa, MMR - Koordinator Continuing Medical Education (CME) FKIK UMY

Scientific Meeting Organizing Committee

Chairman :

dr. Mirza Sanjaya

Executive Secretary :

- dr. Maria Ulfa, MMR
- dr. Nurul Emma Nurdina

Secretariat :

- dr. Nurliana Achmad (Co)
- dr. Sunaryadi, MMR
- Ambarelawati, Ns
- drg. Dwi Suhartiningtyas, MDSc
- drg. Ana Medawati, M.Kes
- Rifky Febriansyah, Apt
- dr. Solikah Ulfa Kesuma
- dr. Asti Haryani

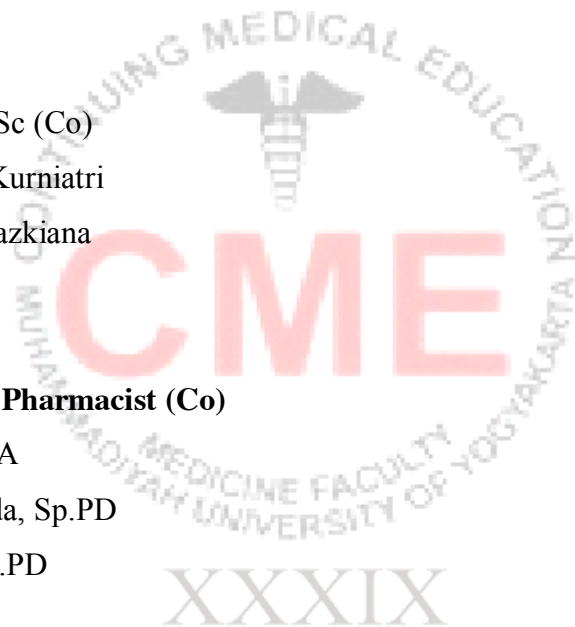
- dr. Diana Intan Candradewi
- dr. Nur Rachmawati Hanafiah
- dr. Panji Tutut Anggraeni
- dr. Ony Hertriandita Asmarawati
- dr. Rahmayani
- dr. Alfina Tri Nutriciani
- dr. Ciptanti Cahyaningrum
- dr. Karina Mayangsari
- dr. Ana Adila
- dr. Nopi Purnamasari
- dr. Fithria A
- dr. Fajar Adhitomo

Treasury:

- dr. Bramantyas M.Sc (Co)
- dr. Dyah Mustika Kurniatri
- dr. Nurul Hikma Tazkiana

Programmer :

- **Arko Jatmiko W, Pharmacist (Co)**
- dr. Indrayanti Sp.PA
- dr. Nurahmi Ananda, Sp.PD
- dr. Fitria Nurul, Sp.PD
- Arianti, Ns
- dr. Satria Mahendra
- dr. Fadly Robby Amsriza
- dr. Qitza Pradara Shelitaranti
- dr. Novita Wulandari
- dr. Rizqi Indahyati
- dr. Veri Ambar Sari
- dr. Galih Oktriasari Khoirunisa
- dr. Khoirul Falah
- dr. Fenty Iswaningtyas
- dr. Hendri Okarisman
- dr. Kinanti Ediningtyas



- dr. Aisha Yuswini Aldiyati
- dr. Anni Mar'atus Sholihah
- dr. Dika Rezkiawan
- dr. Desi Amelia
- dr. Septia Ningsih
- dr. Siska Amelia Leswara
- dr. Indah Irawati
- dr. H. Heni Pebryanti

Funds Staff:

- dr. Alfun Dhiya An, Sp. OG., M.Kes (Co)
- dr. Anggita Putri Kuntilaras
- dr. Anindhita Shinta Dewi
- dr. Seftiana Saftari
- dr. Hastri Indah Larasati
- dr. Rahma Alma Yunita
- dr. Alindina Anjani
- dr. Septi Wahyu Arifianto
- dr. Waskhito Nugroho
- dr. Lurianda Laras Widarini
- dr. Restuningdiah Dwi Sundari
- dr. Yolanda Pitra Kusumadewi
- dr. Andri Firman Saputra
- dr. Syahrizal Ardhiyand Hidayat
- dr. Ranggit Oktanita
- dr. Ernita Virza Fardani

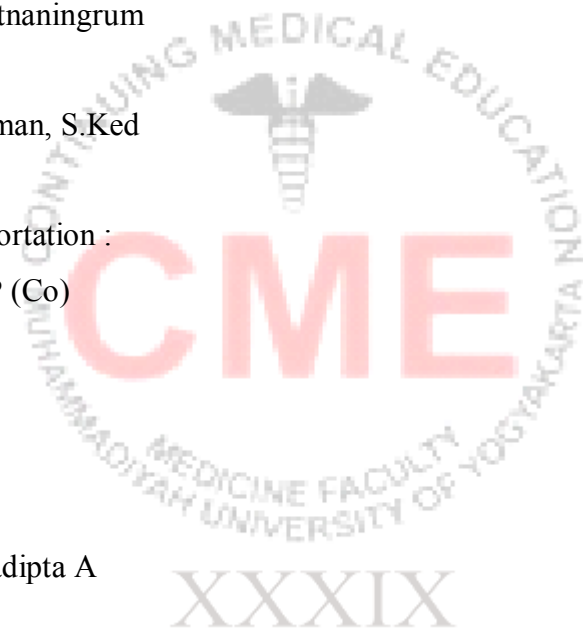
Publication and sponsorship staff :

- dr. Syaiful Fatah Sp.An (Co)
- dr. M. Ardiansyah Sp.S, M.Sc
- dr. Bryan Prima Sp.OG
- dr. Yosy Budi Setiawan Sp.An
- dr. Yanuar
- dr. Luthfi Hanityo
- dr. Novita Nugrahaeni Saputri

- dr. Faradina Samanthi
- dr. Luthfan Adi Putra
- dr. R. Rizky Hermawan
- dr. Kanya Lalitya
- dr. Dyo Nur Aditya Denta
- dr. Eki Barry Putra
- dr. Kurniawan Lukman Efendy
- dr. Lisa
- dr. Bella Donna Bitasari
- dr. Charlie Antoni Gunawan
- dr. Fidela Firwan Firdaus
- dr. B. Renny Yulianti Sari
- dr. RR. Annisa Ratnaningrum
- dr. Ana Indrati
- Azzam Hizburrahman, S.Ked

Equipment and Transportation :

- dr. Gagah Buana P (Co)
- dr. Prasetyo (Co)
- drg. Edwyn Saleh
- dr. M. Kurniawan
- dr. Khafid Asy'ari
- dr. Yodha Agrapradipta A
- dr. Najib wibisono
- dr. Hendra Setyawan
- dr. Teuku Rezki Amriza
- dr. Tatag Wijaya
- dr. Anton Baihaqi Achmad
- dr. Luhur Anggoro Sulistio
- dr. Gretta Gisela Sekarayu
- dr. Fathimatuzzahro
- dr. Irham Purnomo
- dr. Rizqi Novita Hudy
- dr. Aviv Aziz Triono
- dr. Retno Tri Palupi



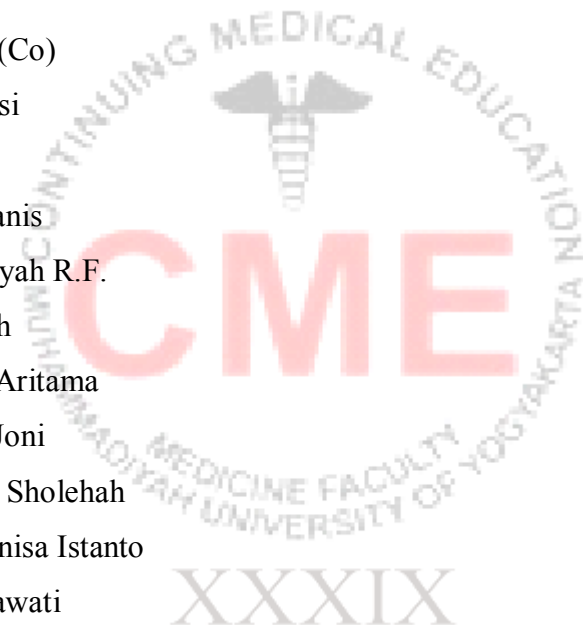
- dr. Ahmad Ramadhan
- dr. Fasha Since Andampury
- dr. Doni Revai
- dr. Atik Diyah Megasari
- dr. Yudhi Setiabudi
- dr. Nurhayati
- dr. Tigris Thursina Putri
- dr. Aniesa Muarandari S. F.
- dr. Yustisia Ayu Pusparatri
- dr. Dimas Aji Prasetyo
- dr. Retno Cahyani

Food and baverage :

- dr. Nova Maryani (Co)
- dr. Nadhifa Firdausi
- dr. Rachma Greta
- dr. Meristika Yulianis
- dr. Sydney Nurhidayah R.F.
- dr. Nurul Masruroh
- dr. Hengky Exsar Aritama
- dr. Rendy Pranda Joni
- dr. Nurul Azizatus Sholehah
- dr. Cherish Idea Anisa Istanto
- dr. Muflihah Rizkawati
- dr. Ratih Safitri
- dr. Kurnia Eka Permana
- dr. Vidhora Ade P.
- dr. Y. Gatot Supatmo
- dr. Hindry Hariyanti

Liaison Officer :

- dr. Fergiawan Indra Prabowo (Co)
- dr. Ardianto Nandiwardhana
- dr. Arum Astika Sari
- dr. M. Juliansyah



- dr. Fitrina Noor Fathahayati P.
- dr. Thatit Pangrahita
- dr. Rahma Wijanarti
- dr. Yunita Dwi Herwati
- dr. Syahnaz Yasmine Sissarian
- dr. Amrina Rosyada
- dr. Arthur Cakraningrat
- dr. Egy Primi Fadhillah
- dr. Maria Ulfa
- dr. Dwi Rosya Destiana
- dr. Devy Chatrin
- dr. Ajeng Wijayanti

