ARTIKEL ASLI

Callosum Neurology, Volume 1, Nomor 1:24-33, 2018
ISSN 2614-0276 | E-ISSN 2614-0284

LAPORAN SERI KASUS: STROKE KARDIOEMBOLI PADA PASIEN DENGAN ATRIAL FIBRILASI

Kennytha Yoesdyanto[1], Clarissa Tertia[1], Imam Irfani[2], Mario GB Nara[3]

[1] *Dokter Internsip RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung*

[2] *Neurolog RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung*

[2]*Internis RS Arsani, Kepulauan Bangka Belitung*

Diterima 11 Agustus 2017
Disetujui 31 Agustus 2017
Publikasi 21 Januari 2018

DOI: 10.29342/cnj.v1i1.7

Korespondensi: kennytha_yoesdyanto@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Atrial fibrilasi (AF) meningkatkan 4-5 kali terjadinya stroke iskemia. Insidensi stroke terkait AF berkisar 15-20%, dengan prevalensi antara 5-10 kasus per 1.000 populasi usia 65 tahun ke atas.

Kasus: Kasus 1: Seorang wanita berusia 85 tahun menderita diabetes mellitus dengan riwayat atrial fibrilasi (AF) persisten yang tidak diobati mendadak mengalami hemiparesis dekstra dan disartria sejak 1 jam sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan penunjang menunjukkan normoventricular-respons atrium fibrilasi dan infark serebri multipel di ganglia basalis bilateral terutama sisi kiri. Pasien diterapi *angiotensin-receptor blocker*, antiplatelet, insulin, dan neuroprotektor dan dirawat selama 10 hari.

Kasus 2: Seorang wanita berusia 87 tahun menderita hipertensi dengan riwayat atrial fibrilasi AF persisten yang tidak diobati mendadak mengalami disfagia, afasia global, dan hemiparesis dekstra sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan penunjang menunjukkan normoventricular-respons atrium fibrilasi dan multipel infark di daerah ganglia basalis bilateral dan substansia alba periventrikuler lateralis bilateral. Pasien diterapi antihipertensi, antiplatelet, dan neuroprotektor dan dirawat selama 10 hari.

Diskusi: Kondisi AF sebagai faktor risiko utama stroke kardioembolik pada kedua pasien. Penyebaran listrik ektopik menyebabkan irreguleritas kontraksi jantung yang menghasilkan stasis darah dan terbentuknya trombus yang sewaktu-waktu dapat terlepas menjadi emboli pada arteri serebral.

Simpulan: Manajemen yang tepat terhadap faktor risiko dapat mengurangi kejadian stroke iskemia dan memperbaiki prognosis pasien.

Kata Kunci: atrium fibrilasi, stroke iskemia, kardioemboli

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation (AF) increases 4-5 times the occurrence of ischemic stroke. The incidence of AF-related stroke ranges from 15-20%, with a prevalence between 5-10 cases per 1,000 population age 65 and older.

Case: A 85-year-old woman with diabetes mellitus and not treated persistent atrial fibrillation (AF) suddenly experienced right hemiparesis and dysarthria since 1 hour before admission. Further investigations showed normoventricular-AF responses and multiple cerebral infarcts in the bilateral basal ganglia especially the left side. Patients were treated with angiotensin-receptor blockers, antiplatelet, insulin, neuroprotectors and hospitalized for 10 days.

Case 2: A 87-year-woman with hypertension and not treated persistent AF suddenly experienced dysphagia, global aphasia, and right hemiparesis since 2 hours before admission. Further investigations showed normoventricular-AF responses and multiple infarct in basal ganglia and lateral periventricular bilateral. Patients were treated with antihypertensives, antiplatelets, neuroprotectors and hospitalized for 10 days.

Discussion: Atrial fibrillation as a major risk factor for cardiembolic stroke in both patients. Ectopic electrical spread and affect heart contraction irregularity that produces blood stasis and the formation of thrombus which can be released at any time into emboli in the cerebral artery.

Conclusion: Proper risk factors' management can reduce incidence of ischemic stroke and improve prognosis.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, cardioembolic

Latar Belakang

Stroke kardioemboli memiliki insiden sekitar 30 kasus untuk setiap 100.000 penduduk pertahun, dengan prevalensi antara 5 hingga 10 kasus per-1.000 orang berusia 65 tahun ke atas. Angka mortalitas dan morbiditas pasien tergolong tinggi.[1] Belum ada *gold standard* untuk membuat diagnosis stroke kardioemboli. Dengan adanya kelainan utama jantung yang dapat menjadi sumber emboli yang potensial dengan tidak adanya penyakit arterial yang signifikan tetap menjadi andalan diagnosis klinis. Bila adanya kedua penyakit jantung dan arteri secara bersamaan, menentukan etiologi stroke iskemia menjadi lebih sulit.[2]

Atrial fibrilasi (AF) adalah salah satu bentuk aritmia jantung penyebab stroke dan komplikasi lainnya. Satu dari setiap empat kasus stroke iskemia bersumber dari proses kardioemboli yang 50%-nya disebabkan oleh AF. Sebagian lainnya disebabkan oleh infark miokardium, trombus intraventrikular, penyakit katup jantung, dan penyebab lainnya.[1] Dibandingkan kelompok kontrol, insiden stroke pada pasien dengan AF non-valvular diperkirakan 2-7 kali lebih tinggi, sedangakan pasien dengan AF valvular memiliki risiko 17 kali lipat.[2]

Terdapat beberapa faktor resiko terjadinya AF yakni, hipertensi, diabetes mellitus (DM), dan lainnya. Hipertensi berkontribusi sekitar 14% dari semua kasus AF. *Relative risk* (RR) hipertensi dengan AF sekitar 1,2-1,5. Tekanan darah sistolik *prehypertensive* (130-139 mmHg) dan *pulse pressure* yang melebar dikaitkan dengan peningkatan risiko sekitar 1,28 dibandingkan dengan tekanan darah sistolik <120 mmHg. Diabetes mellitus dikaitkan dengan peningkatan risiko AF hingga 1,6 kali lipat. Penderita DM mengalami peradangan sistemik, disfungsi otonom, obesitas, *obstructive sleep apnea* (OSA), *coronary artery disease* (CAD), dan gagal jantung yang terjadi kronis dan meningkatkan risiko insiden AF.[3] Hubungan AF terhadap penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, penyakit jantung koroner (PJK), penyakit katup jantung, dan hipertensi. Frekuensi jantung yang ireguler dan cepat disebut sebagai *rapid ventricular response* (RVR), ireguler namun frekuensi normal disebut sebagai *normal ventricular response* (NVR). Mekanisme kondisi patologis pada kardiovaskular menyebabkan terjadinya AF belum sepenuhnya dipahami namun beberapa hipotesis berkaitan dengan stres hemodinamik, iskemia dan peradangan atrium, tekanan metabolik, dan aktivasi kaskade neurohumoral dapat menjadi mekanisme perburukan jaringan sehingga penyebaran listrik jantung terjadi ektopik.[4]

Pemberian terapi *oral anti-coagulan* (OAC) dapat menurunkan risiko kardioemboli pada pasien AF.[4] Target terapi dengan menentukan keseimbangan antara risiko terjadinya stroke kardiemboli dengan pendarahan sekunder pasca OAC. Pasien stroke iskemia akut dapat diterapi dengan trombolisis intravena (IV) berupa *tissue plasminogen activator* (tPA) seperti alteplase yang diberikan dalam tiga jam pasca onset stroke.[4-6]

Kasus stroke sendiri mencapai 12,1% dan menempati posisi ke-9 dari seluruh penyakit tidak menular di kepulauan Bangka Belitung berdasarkan data Riskesdas tahun 2013. Dilaporkan 2 kasus stroke iskemia karena kardioemboli di Rumah Sakit Arsani, Kepulauan Bangka Belitung dalam periode 2 bulan.[7]

Ilustrasi Kasus

Kasus 1:

Seorang wanita berusia 85 tahun datang dengan keluhan kelemahan pada anggota gerak kanan dan kesulitan wicara sejak 1 jam sebelum masuk rumah sakit. Keluhan tersebut terjadi mendadak ketika pasien selesai menyiram tanaman. Disangkal adanya penurunan kesadaran, nyeri kepala, mual, muntah, pusing berputar, hilang keseimbangan, rasa baal maupun kesemutan, kejang, gangguan penglihatan, riwayat trauma. Tidak ada gangguan berkemih dan defekasi. Keluhan ini baru pertama kali dirasakan oleh pasien. Pekerjaan sehari-hari pasien hanya di rumah karena sudah tidak bekerja lagi.

Pasien memiliki riwayat DM dengan pengobatan rutin sejak 21 tahun lalu dan AF persisten sejak 5 tahun lalu tanpa mengonsumsi terapi OAC rutin. Riwayat darah tinggi disangkal pasien, namun tekanan darah seringkali tidak stabil tergantung apakah pasien mendapatkan istirahat yang cukup. Riwayat penyakit ginjal, penyakit jantung, dan kolestrol tidak diketahui oleh pasien. Pasien rutin memeriksa gula darahnya dan menerapi novorapid 10 unit sebelum makan bila kadar gula darah tinggi, dan levemir 10 unit malam. Pasien rutin mengkonsumsi aspilet 1x80 mg, candesartan 1x4 mg, dan atorvastatin 1x20 mg. Riwayat obat-

obatan terlarang maupun merokok disangkal. Riwayat keluarga pasien tidak diketahui apakah memiliki keluhan dan riwayat penyakit serupa.

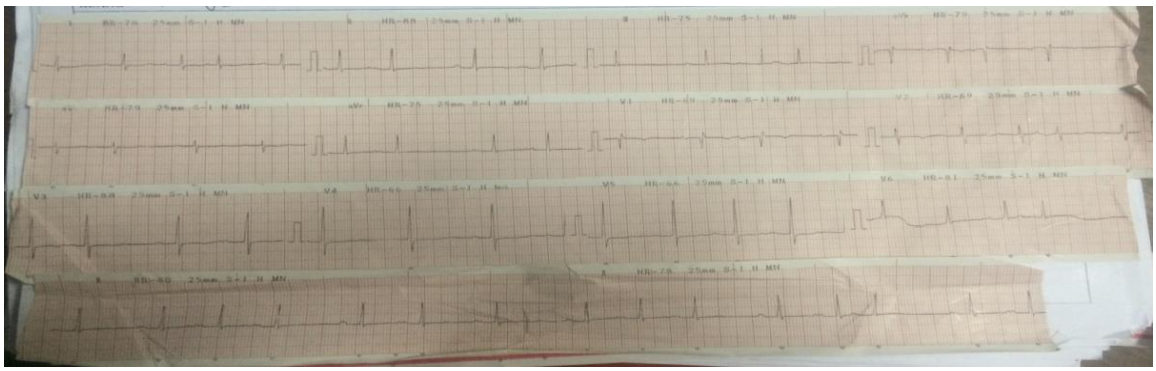
Saat di unit gawat darurat, tekanan darah pasien saat masuk 160/80 mmHg pada kedua ekstremitas, nadi 82 kali per menit irreguler dengan konsistensi kuat di kedua ekstremitas, laju nafas 19 kali per menit reguler, dengan saturasi oksigen 99%. Pemeriksaan fisik menunjukkan adanya konjungtiva anemis maupun peningkatan tekanan vena jugularis. Pemeriksaan fisik paru vesikuler tanpa adanya suara ronki maupun *wheezing*. Pemeriksaan jantung menunjukkan irama yang irreguler, namun tidak ada suara tambahan baik gallop maupun murmur. Pemeriksaan abdomen tidak didapatkan adanya distensi abdomen, maupun pembesaran organ visceral. Pemeriksaan ekstremitas tidak menunjukkan adanya edema tungkai. Kesadaran pasien compos mentis dengan GCS 15, $E_4V_5M_6$. Fungsi bahasa, orientasi, memori, emosi, dan kognisi pasien tidak terganggu. Pemeriksaan nervus kranialis menunjukkan paresis nervus XII dekstra tipe sentral. Pemeriksaan motorik berupa hemiparesis dekstra dengan kekuatan motorik 1 pada sisi kanan dan kekuatan 5 pada sisi kiri. Didapatkan hasil normotonus, eutrofi, dengan pergerakkan pasien terbatas pada ekstremitas dekstra. Pemeriksaan refleks fisiologis menunjukkan kondisi hiporefleks pada seluruh ekstremitas. Belum ditemukan refleks patologis. Sensibilitas pasien baik. Tanda rangsang meningeal meliputi kaku kuduk, brudzinski I dan II, lasegue, kernig negatif. Koordinasi dan keseimbangan sulit dinilai karena hemiparesis dextra. Nilai *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pasien adalah 9.

Pemeriksaan penunjang laboratorium menunjukkan hemoglobin 12,1 g/dL, leukosit 6.900/mm3, dan trombosit 172.000/ mm^3. Gula darah saat pasien masuk 148 mg/dL dan peningkatan fungsi ginjal (ureum 50 mg/dL dan kreatinin 1,3 mg/dL). Profil lipid menunjukkan peningkatan kolestrol total 223 mg/dL, dengan HDL 41 mg/dL, LDL 140 mg/dL, serta trigliserida 156 mg/dL. Hasil elektrolit dalam batas normal, natrium 142 mmol/L, kalium 4,3 mmol/L, dan klorida 105 mmol/L.

Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menunjukkan irama irreguler dengan kesan normoventrikular-respons atrium fibrilasi (Gambar 1). Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-*scan* kepala dilakukan langsung ketika pasien sampai di rumah sakit dan menunjukkan infark serebri multipel di daerah ganglia basalis bilateral terutama sisi kiri (Gambar 2). Pemeriksaan penunjang lainnya seperti *Transesophageal echocardiography* (TEE) tidak dilakukan karena keterbatasan fasilitas penunjang rumah sakit.

Diagnosis stroke iskemia et causa kardioemboli dengan AF normoventrikular respon ditegakkan dan segera mendapat terapi sesuai prosedur. Pasien diberikan infus asering 20 tetes permenit, candesartan 1x8 mg, aspilet 1x80 mg, insulin levemir 0-0-10 IU *subcutan* (SC), dan novorapid 10-10-10 IU SC bila kadar gula darah sebelum makan >180mg/dL, pantoprazole 1 vial/ 24 jam, dan neuroprotektor citicolin 2x500 mg intravena (IV). Fisioterapi dilakukan selama perawatan.

Selama 10 hari perawatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis berupa peningkatan kekuatan motorik pasien meningkat dari 1 menjadi 3, dan perbaikan disartria. Tanda vital pasien membaik, tekanan darah terkontrol mencapai 130/80 mmHg, tanpa adanya komplikasi, dengan nilai NIHSS 7. Pasien diperbolehkan pulang dan dianjurkan untuk kontrol ke poli terkait.



Gambar 1. Hasil elektrokardiogram kasus 1

Gambar 2. Gambar CT-Scan kepala Kasus 1

Kasus 2:

Seorang wanita berusia 87 tahun datang dengan kelemahan sisi tubuh kanan, kesulitan menelan dan wicara mendadak sejak 2 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien tidak dapat berbicara maupun mengerti pembicaraan yang disampaikan orang sekitar. Ketika diberikan minum, air dikeluarkan dan tidak dapat ditelan. Keluhan terjadi secara tiba-tiba saat pasien menyapu halaman. Penurunan kesadaran, nyeri kepala, mual, muntah, pusing berputar, hilang keseimbangan, rasa baal maupun kesemutan, kejang, gangguan penglihatan, riwayat trauma disangkal oleh keluarga pasien. Pola berkemih dan defekasi ada kelainan. Keluhan ini baru pertama kali dirasakan oleh pasien. Pekerjaan sehari-hari pasien sebagai ibu rumah tangga.

Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 18 tahun lalu dan AF persisten sejak 4 tahun lalu namun tidak mengonsumsi terapi OAC rutin. Riwayat mengidap DM, penyakit ginjal, penyakit jantung, dan kolestrol disangkal keluarga, namun tidak pernah diperiksa. Pasien rutin memeriksakan tekanan darahnya sendiri dengan kisaran sistolik 140 sampai 150 mmHg. Pasien rutin mengkonsumsi aspilet 1x80 mg, dan candesartan 1x4 mg. Riwayat obat-obatan terlarang maupun merokok disangkal. Keluarga pasien tidak ada yang memiliki keluhan serupa namun riwayat hipertensi dimiliki oleh ayah dan anak sulung pasien.

Pemeriksaan fisik tidak didapatkan adanya konjungtiva anemis maupun peningkatan tekanan vena jugularis. Saat di unit gawat darurat, tekanan darah pasien saat masuk 160/100 mmHg di kedua ekstremitas, nadi 97 kali per menit irreguler kuat di kedua ekstremitas, laju nafas 18 kali per menit reguler, dengan saturasi oksigen 99%. Pemeriksaan fisik paru vesikuler tanpa ada suara ronki maupun *wheezing*. Pemeriksaan jantung menunjukkan irama nadi irreguler, namun tanpa suara tambahan seperti gallop maupun murmur. Pemeriksaan abdomen tidak menunjukkan distensi abdomen maupun pembesaran organ visceral. Pemeriksaan ekstremitas tidak menunjukkan adanya edema tungkai. Kesadaran pasien compos mentis dengan GCS $E_4M_5V_{Afasia}$. Fungsi bahasa terganggu dan dapat disimpulkan terdapat afasia global. Fungsi orientasi, memori, emosi, dan kognisi pasien sulit dinilai. Pemeriksaan nervus kranialis menunjukkan disfagia. Refleks muntah pasien sulit dinilai karena pasien tidak kooperatif. Pemeriksaan motorik berupa hemiparesis dekstra dengan kekuatan motorik 1 pada sisi kanan dan 5 pada sisi kiri. Didapatkan hasil normotonus, eutrofi, dan pergerakkan pasien terbatas. Refleks fisiologis menunjukkan hiporefleks di seluruh ekstremitas dan belum didapatkan adanya refleks patologis. Sensibilitas pasien sulit dinilai. Tanda rangsang meningeal meliputi kaku kuduk, brudzinski I dan II, lasegue, kernig negatif. Koordinasi dan keseimbangan sulit dinilai karena pasien tidak kooperatif. Nilai NIHSS pasien 13.

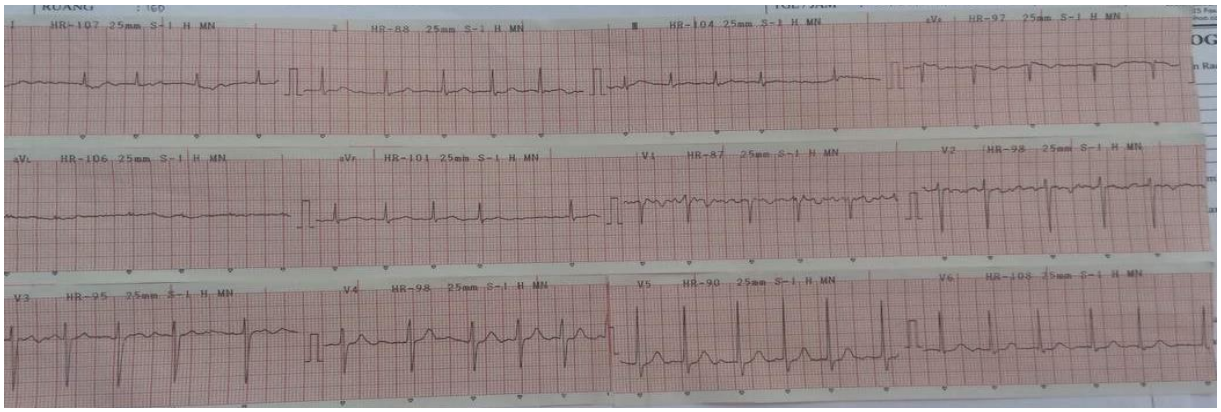
Pemeriksaan penunjang berupa hematologi rutin menunjukkan hemoglobin 12,5 g/dL, leukosit 7.100/ mm3, dan trombosit 185.000/ mm^3. Gula darah saat pasien masuk 128 mg/dL dengan sedikit peningkatan fungsi ginjal yakni ureum 47 mg/dL dan kreatinin 1,2 mg/dL. Profil lipid dalam batas normal yakni kolestrol total 180 mg/dL, dengan HDL 49 mg/dL, dan LDL 101 mg/dL, serta trigliserida 130 mg/dL. Hasil elektrolit dalam batas normal, natrium 140 mmol/L, kalium 4.1 mmol/L, dan klorida 108 mmol/L.

Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menunjukkan irama irreguler dengan kesan

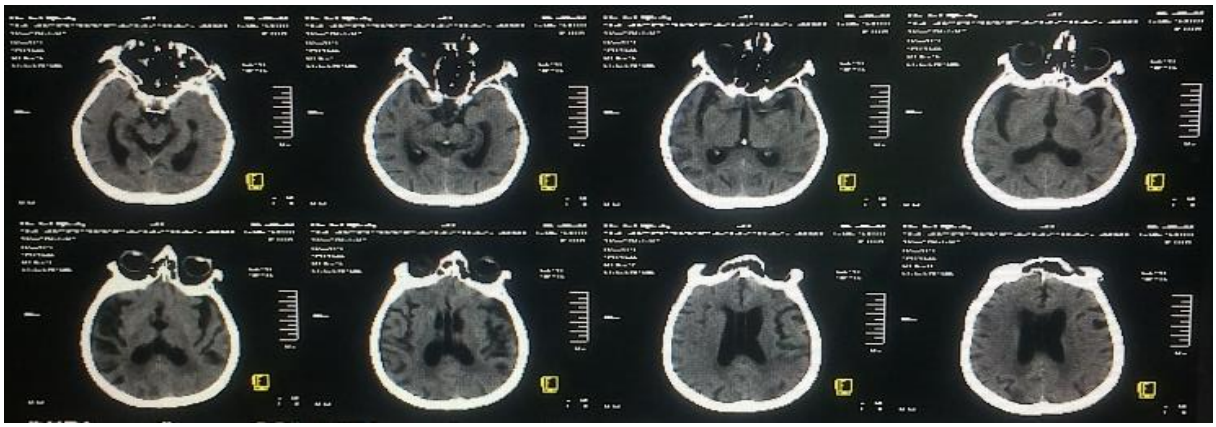
normoventrikular-respons atrium fibrilasi (Gambar 3). Pemeriksaan CT-*scan* kepala yang dilakukan langsung saat masuk rumah sakit menunjukkan multipel infark di daerah ganglia basalis bilateral dan substansia alba periventrikuler lateralis bilateral (Gambar 4). Pemeriksaan penunjang lainnya seperti TEE tidak dilakukan karena keterbatasan fasilitas penunjang pada rumah sakit.

Diagnosis stroke iskemia et causa kardioemboli dengan AF normoventrikular respons ditegakkan. Selama perawatan, pasien diberikan infus asering 20 tetes permenit, candesartan 1x8 mg, aspilet 1x80 mg, pantoprazole 1 vial/ 24 jam IV, dan neuroprotektor citicolin 2x500mg IV, dengan pemasangan *nasogastric tube* (NGT). Fisioterapi dilakukan selama perawatan.

Perbaikan klinis terjadi selama 10 hari perawatan. Kekuatan motorik meningkat dari 1 menjadi 3, pasien mulai dapat mengonsumsi makanan dalam bentuk cair, namun belum ada perbaikan kondisi afasia global. Selama perawatan tanda vital pasien baik, tekanan darah terkontrol mencapai 130/80 mmHg, tanpa adanya komplikasi, dengan nilai NIHSS 11. Pasien diperbolehkan pulang dan dianjurkan untuk kontrol rawat jalan di poli terkait.



Gambar 3. Hasil elektrokardiogram kasus 2



Gambar 4. Gambar CT-Scan kepala kasus 2

Diskusi

Patofisiologi utama AF dengan adanya penyebaran listrik ektopik yang menyebabkan iregularitas kontraksi jantung yang menyebabkan darah stasis dan memenuhi trias Virchow. Trombus yang terbentuk lepas lalu menyumbat cabang arteri serebral menyenyebabkan stroke kardioemboli. Pasien dengan AF nonvalvular, 90% trombus yang terbentuk terletak di *left atrial appendages* (LAA).[4] Pembesaran LAA disebabkan oleh *remodeling* yang menyebabkan peningkatan volume namun menurunkan kecepatan aliran darah. Hal ini menyebabkan terbentuknya trombus akibat kondisi darah yang stasis. Kondisi stasis dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi faktor fibrinogen, D-dimer, dan faktor von Willebrand yang merupakan indikasi keadaan protrombotik yang menunjang pembentukan trombus dan berpotensi terjadinya embolisasi serebral.[2] Emboli jantung

ke otak berasal dari satu dari tiga mekanisme: stasis darah dan pembentukan trombus dalam pembesaran bilik jantung kiri; pelepasan material dari permukaan katup yang abnormal (degenerasi kalsifikasi), dan pasase abnormal dari vena ke sirkulasi arterial (emboli paradoksikal).[8,9] Pemeriksaan penunjang untuk melihat risiko emboli akibat trombus pada LAA dapat dengan TEE.

Panduan *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2016 merekomendasikan penggunaan skor CHA_2DS_2-VASc (tabel 1) untuk memperkirakan risiko stroke pada pasien dengan AF, dan memulai terapi OAC pada pria dengan skor lebih dari sama dengan 1 dan wanita dengan skor lebih tinggi atau sama dengan 2 sebagai terapi profilaksis.[5] Pedoman *American Heart Association/ American College of Cardiology/ Heart Rhythm Society* (AHA/ ACC/ HRS) tahun 2014 juga merekomendasikan skor CHA_2DS_2-VASc untuk penilaian risiko stroke pada pasien dengan AF nonvalvular.[10] Skor HAS-BLED (tabel 1) juga dihitung pada pasien dengan AF yang memiliki resiko perdarahan.[8,10] Pilihan OAC meliputi antagonis vitamin K (VKA) seperti warfarin atau OAC yang bersifat antagonis non-vitamin K (NOACs) seperti inhibitor langsung trombin (dabigatran) atau faktor penghambat Xa (rivaroxaban, apixaban atau edoxaban).[4,5,8]

Pasien dengan kasus pertama memiliki skor CHA_2DS_2-VASc 4; yakni riwayat DM, usia di atas 75 tahun (2 poin), dan jenis kelamin perempuan. Pasien kedua memiliki skor CHA_2DS_2-VASc 4; meliputi riwayat hipertensi, usia di atas 75 tahun (2 poin), dan jenis kelamin perempuan. Skor CHA_2DS_2-VASc 4 mengindikasikan risiko insiden stroke mencapai 4%.[10] Kedua pasien dapat diberikan OAC sebagai terapi profilaksis rutin stroke kardioemboli yang disebabkan oleh AF. Pengobatan OAC dikaitkan dengan penurunan risiko stroke iskemia pada pasien dengan AF, dengan pengurangan *relative risk* (RR) berkisar 33-75%.[11,12]

Insiden stroke kardioemboli lebih tinggi pada kasus AF-RVR dibandingkan pada AF-NVR, namun kemungkinan terjadi pada AF-NVR tetap tinggi karena skor CHA_2DS_2-VASc tidak dipengaruhi oleh tipe atrium fibrilasi. Pengaruh target terapi berupa *rhythm control* atau *pulse/rate control* belum menunjukkan hasil yang memuaskan untuk mencegah dan mengurangi insiden stroke.

Tabel 1. Skor CHA_2DS_2-VASc dan HAS-BLED[6]

CHA_2DS_2-VASc	Skor	HAS-BLED	Skor
Gagal jantung kongestif	1	Hipertensi (tekanan darah sistolik >160 mmHg)	1
Hipertensi	1	Fungsi ginjal dan hati yang abnormal (masing-masing 1 poin)*	1 atau 2
Usia >75 tahun	2	Stroke	1
Diabetes mellitus	1	Kemungkinan atau predisposisi perdarahan**	1
Stroke/TIA/ Tromboembolik	2	Nilai INR yang labil (jika dalam terapi OAC)	1
Penyakit vaskular (riwayat miokard infark, *peripheral artery disease*, plak aorta)	1	Usia > 65 tahun	1
		Pemakaian obat terlarang atau alkohol (masing-masing 1 poin)	1 atau 2
Usia 65 – 74 tahun	1		
Jenis kelamin perempuan	1		
Skor maksimum***	9	Skor maksimum****	9

Keterangan:

TIA (*Transient Ischemic Attack), INR (International Normalized Ratio), OAC (Oral* Anti-Coagulant*)*

*Fungsi ginjal abnormal ditandai dengan adanya riwayat dialisis rutin, transplantasi ginjal, atau serum kreatinin ≥ 200 mmol/L. Fungsi hati yang tidak normal dengan adanya penyakit hati kronis (misalnya sirosis) atau hasil biokimia (peningkatan bilirubin 2-3 kali batas atas, peningkatan 3 kali batas aspartat aminotransferase (AST)/ alanin aminotransferase (ALT)/ alkali fosfatase)

**Riwayat perdarahan atau predisposisi (anemia), nilai INR yang labil (dalam rentang terapeutik <60%), kombinasi antiplatelet dengan antiinflamasi nonsteroid, atau konsumsi alkohol berlebih.

***CHA2DS2-VASc Skor 0: tanpa terapi antitrombotik. Skor 1: rekomendasi terapi antitrombotik (antiplatelet atau sebaiknya OAC). Skor ≥2: rekomendasi terapi antikoagulan oral.

****Skor HAS-BLED ≥3 menunjukkan bahwa perlu hati-hati saat pemberian terapi OAC dan direkomendasikan untuk pemantauan rutin

Mekanisme utama antikoagulan adalah mencegah metabolisme intrahepatik epoksida vitamin K sehingga pembentukan trombin melambat dan pembekuan menjadi terganggu karena penurunan aktivitas biologis protein kompleks prothrombin. Efek terapeutik OAC diukur dengan memantau waktu protrombin. Dosis OAC harus disesuaikan untuk mencapai kisaran nilai protrombin yang diinginkan, biasanya diukur sebagai *international normalized ratio* (INR).[13] Kekhawatiran utama pemberian OAC terutama terhadap risiko pendarahan pada kelompok dengan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (usia yang lebih tua, kerusakan ginjal atau hati yang signifikan, stroke sebelumnya, atau kejadian pendarahan sebelumnya, dan keganasan aktif). Kelompok pasien AF tersebut sering disebut populasi AF "khusus" karena memiliki risiko kejadian komplikasi perdarahan yang tinggi, sehingga tidak selalu dalam terapi rutin OAC. Solusi dengan terapi regimen *New Oral Anti-Coagulan* (NOAC) dapat menjadi pilihan karena memberikan manfaat klinis yang lebih baik.[11,12]

Tiga konsep pencegahan stroke di AF yakni meliputi efek antithrombotik-antikoagulan atau antiagregat yang bertujuan mengurangi efek pro-trombotik AF, pengobatan antiaritmia yang ditujukan untuk menghilangkan disritmia dan menurunkan beban fibrilasi atrium, dan dari segi mekanis ditujukan pada oklusi di LAA, serta melindungi arteri karotid interna dari trombi sehingga mencegah hipokinetik kerja jantung.[14]

Keterbatasan OAC meliputi keamanan dan kepatuhan pasien terhadap perawatan. Penggunaan OAC dalam jangka waktu lama dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan mayor, termasuk stroke perdarahan. Subyek *randomized controlled trials* yang menerima OAC, umumnya memiliki risiko 0,2% pertahun untuk mengalami stroke perdarahan (0,1% pada kelompok plasebo dan 0,3% pada kelompok OAC), dan 0,3% untuk perdarahan ekstrakranial mayor (0,6-0,9%).[14,15] Keseluruhan kejadian perdarahan dilaporkan sebesar 1,8% pertahun pada kelompok pasien AF yang berusia di atas 75 tahun. Tingginya insiden perdarahan pada pasien berusia tua seringkali menyebabkan dilematika dalam pemberian OAC, sehingga dalam beberapa kasus seringkali digunakan antiplatelet. Penggunaan clopidogrel dan aspirin bila dibandingkan dengan pemberian warfarin untuk pencegahan stroke pada pasien AF menunjukkan efek protektif yang lebih besar pada pengguna OAC, dengan insiden stroke tahunan 3,93%. Pemberian kombinasi aspirin dan clopidogrel (*dual therapy*) mengurangi risiko stroke iskemia (RR 0,72; p <0,001) namun juga meningkatkan risiko perdarahan mayor menjadi 2,42% dibandingkan dengan terapi warfarin yang 2,21% pertahun. Pasien di atas 75 tahun dengan AF sebaiknya tetap digunakan OAC, kecuali ada kontraindikasi absolut untuk pasien atau manfaatnya tidak sebanding dengan efek buruk yang dapat ditimbulkan.[15-17] Warfarin mengurangi risiko stroke iskemia dan terjadinya emboli sistemik sebanyak dua pertiga dibandingkan dengan plasebo. Bila dibandingkan dengan terapi antiplatelet, dosis warfarin yang disesuaikan menyebabkan penurunan RR hingga 36% pada stroke iskemia. Sebagai pembanding, aspirin mengurangi risiko sebesar 22% insiden stroke iskemia pada pasien dengan AF bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.[16,17] Saat warfarin tidak dapat digunakan, aspirin dapat diberikan dengan dosis 75-300 mg/ hari.[16] Aspirin tidak boleh diberikan bersama warfarin karena tidak memberikan manfaat tromboprofilaktik tambahan dan berpotensi meningkatkan risiko. Terapi OAC dengan warfarin dianjurkan dalam dosis yang disesuaikan untuk mencapai target INR yang lebih rendah (1,6-2,5) sebagai pencegahan primer stroke pada pasien AF berusia lebih dari dan sama dengan 75 tahun dengan peningkatan risiko perdarahan (tabel 2).[6]

Skor HAS-BLED pada kedua pasien meliputi usia di atas 65 tahun dan penggunaan antiplatelet, memberikan skor 2, dengan resiko perdarahan yang cukup kecil, yakni 1,88-3,6%.[10] Faktor seperti kepatuhan pasien terhadap pengobatan, risiko perdarahan, dan tidak adanya fasilitas untuk mengevaluasi INR menjadi pertimbangan tidak memberikan profilaksis OAC pada kedua pasien tersebut.

Belum ada g*old standard* untuk mendiagnosis stroke kardioemboli, namun adanya kelainan utama jantung yang dapat menjadi sumber emboli, tidak adanya patologis pada arterial yang signifikan, serta defisit neurologis mendadak merupakan faktor klinis independen yang terkait dengan stroke kardioembolik. Sebagai pembanding, kondisi hipertensi, penyakit paru obstruktif kronik, diabetes, dislipidemia, dan usia terkait secara independen dengan stroke iskemia

akibat proses atherotrombotik dengan gejala defisit neurologis yang lebih lambat.[13,17,18] Etiologi stroke iskemia menjadi lebih sulit apabila terdapat penyakit jantung dan arteri secara bersamaan.[2] Adanya riwayat penyakit jantung (AF, infark miokard yang belum lama, riwayat gagal jantung sebelumnya) dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan tes diagnostik rutin (EKG dan temuan pada penunjang *neuroimaging*) cukup untuk membuat diagnosis kondisi stroke kardioemboli.

Kedua pasien memiliki onset singkat dengan defisit berat yang terjadi mendadak saat melakukan aktivitas. Adanya riwayat AF dapat mengarahkan diagnosis stroke kardioemboli. Klinis hemiparesis dekstra pada kedua kasus, dan afasia global pada pasien kedua dapat memberikan kemungkinan sumbatan pada arteri cerebri media hemisfer cerebri sinistra. Dari beberapa kepustakaan yang ada, trombus yang disebabkan oleh AF seringkali menyumbat pada arteri cerebri media.[2,8,9,17]

Diagnosis stroke iskemia ditegakkan melalui CT-*scan* kepala. Namun, stroke akut memiliki *time window*, yakni dimulai sejak minimal 3 jam pasca onset untuk munculnya hipodensitas pada gambaran CT-*scan* kepala.[19] Kedua kasus menunjukkan CT-*scan* kepala dilakukan segera sebelum 3 jam, sehingga gambaran infark luas yang diperkirakan terjadi pada kasus kardioembolik belum muncul. Target utama pemeriksaan CT-*scan* pada pasien stroke adalah kemampuan menyingkirkan kemungkinan stroke perdarahan. Kedua pasien menunjukkan adanya infark lama (dapat terjadi asimptomatik karena anamnesis menunjukkan pasien tidak pernah mengalami stroke sebelumnya. Infark atherotrombotik berkaitan dengan faktor resiko lain pada pasien seperti diabetes, hipertensi, usia tua, dan lainnya.

Trombolisis intravena (IV) dengan *tissue plasminogen activator* (tPA) seperti alteplase yang diberikan dalam tiga jam setelah onset adalah standar utama pengobatan stroke iskemia akut. Trombolisis IV memiliki beberapa keterbatasan seperti jendela waktu yang singkat, risiko perdarahan intrakranial, efek kurang maksimal pada pasien dengan kontraindikasi relatif yang menyebabkan rendahnya angka pasien yang diobati dengan trombolitik.[18] Pasien yang diobati dengan tPA setidaknya memiliki 30% risiko mengalami kondisi cacat minimal atau tidak sama sekali dalam 3 bulan, perdarahan intrakranial simtomatik yang terjadi pada 6,4% populasi dengan kematian pada 17% populasi. Studi yang melibatkan 2.775 pasien yang terdaftar dalam uji coba tPA menunjukkan hasil bahwa terapi dalam 90 menit pertama onset memberikan perbaikan klinis yang signfikan sebesar 2,8 kali lipat, administrasi menit ke-91 hingga 180 menit sebesar 1,6 kali lipat, dan menit ke-181 hingga 270 menit sebesar 1,4 kali lipat, sementara administrasi dari menit ke-271 sampai 360 menit tidak memberikan perbaikan. Hasil optimal dapat didapatkan pada *golden period door-to-needle* 60 menit. Disimpulkan bahwa semakin cepat administrasi tPA kepada pasien, semakin besar manfaatnya terhadap defisit neurologi.[6]

Tabel 2. Faktor Resiko Perdarahan dalam Penggunaan OAC[6]

Faktor yang berhubungan dengan Pasien
• Usia > 65 tahun
• Riwayat perdarahan sebelumnya
• Riwayat stroke sebelumnya
• Anemia
• Faktor genetika
• Jenis kelamin perempuan
• Hipertensi tidak terkontrol
• Insufisiensi renal
• Disfungsi hepar
• Keganasan
Faktor yang berhubungan dengan terapi OAC
• Pemula dalam penggunaan OAC
• Ketaatan dalam konsumsi OAC
• Intensitas terapi (diukur dengan INR)
• Rentang terapeutik
• Konsumsi vitamin K
• Manajemen konsumsi OAC (pemantauan diri)
Pengunaan obat lain yang bersamaan
• Antiplatelet
• *Nonsteroidal anti inflammatory drugs*
• Medikasi lain yang mengganggu OAC
• Konsumsi alkohol berlebih

Keterangan: *INR (International Normalized Ratio), OAC (Oral* Anti-Coagulant*)*

Pemberian trombolitik memiliki kriteria inklusi usia di atas 18 tahun, diagnosis stroke iskemia dengan defisit neurologis yang dapat dinilai, dan onset dibawah 180 menit. Kriteria eksklusi absolut yakni riwayat cedera kepala atau stroke dalam 3 bulan terakhir, gejala yang mengarah ke perdarahan subaraknoid, pungsi arteri di tempat

yang tidak dapat dikompresi, riwayat perdarahan intrakranial, tekanan darah sistolik >185 mmHg atau diastolik >110 mmHg yang tidak responsif dengan antihipertensi, adanya bukti perdarahan aktif, jumlah trombosit <100.000/mm^3, mendapat heparin dalam 48 jam, hasil aPTT di atas batas nilai normal, menggunakan antikoagulan dengan INR > 1,47 atau PT > 15, gula darah <50 mg/dL, CT-*scan* kepala dengan bukti infark multilobar (hipodensitas lebih dari sepertiga hemisfer serebri). Kriteria eksklusi relatif berupa stroke minor atau dengan perbaikan yang cepat, kejang saat onset stroke, pembedahan besar atau trauma serius dalam 14 hari, perdarahan saluran cerna atau traktus urinarius dalam 21 hari, dan infark miokard akut dalam 3 bulan.[6]

Kedua pasien masuk dalam kandidat pemberian trombolitik karena memenuhi kriteria inklusi tanpa adanya kriteria eksklusi. Keterbatasan tatalaksana awal yakni trombolitik juga menjadi suatu masalah pada rumah sakit pada kabupaten perifer sehingga tatalaksana utama trombolitik pada stroke akut tidak dapat dilakukan. Pasien ditatalaksana dengan antiplatelet, aspirin 1x80 mg sebagai pengganti OAC. Kepustakaan menunjukkan antiplatelet dapat digunakan bila OAC tidak dapat diberikan karena adanya kontraindikasi absolut maupun relatif, meskipun OAC tetap lebih superior.[14,15]

Perbaikan klinis terjadi pada pasien selama perawatan meskipun masih terdapat gejala sisa defisit neurologis. Setelah 10 hari perawatan dan fase akut stroke selesai, kedua pasien dipulangkan tanpa adanya komplikasi. Kesulitan untuk mengidentifikasi etiologi utama yang berperan pada kejadian stroke membuat seluruh faktor resiko (DM dan hipertensi) dikontrol untuk mencegah kemungkinan kejadian selanjutnya.

Simpulan

Salah satu penyebab terbesar stroke kardioembolik adalah atrium fibrilasi. Infark serebri akibat kardioemboli adalah subtipe infark iskemia dengan mortalitas tertinggi di rumah sakit selama fase akut stroke. Tatalaksana yang tepat sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, mengingat tingkat keparahan stroke kardioemboli dan kecacatan yang dihasilkan lebih besar dibandingkan dengan stroke non-kardioemboli.

Laporan penelitian ini diajukan dalam sesi ilmiah presentasi poster di *The Bali Neurology Update 5th* yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia cabang Denpasar bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tanggal 22-24 Sepetember 2017 di Denpasar, Bali.

Daftar Rujukan

1. Guzmán JD. Cardioembolic stroke: epidemiology. Neurología. 2012;27:4–9.
2. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. Current Cardiology Reviews. 2010; 6(3):150–161.
3. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. Circulation Research. 2014;114(9):1453–1468.
4. Iwasaki Y-K, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. Circulation. 2011;124(20):2264–2274.
5. Kim Y-H, Roh S-Y. The Mechanism of and Preventive Therapy for Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. Journal of Stroke. 2016;18(2):129–137.
6. Millan M, Dorado L, Davalos A. Fibrinolytic Therapy in Acute Stroke. Current Cardiology Reviews. 2010Jan;6(3):218–226.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Lap Nas 2013*. 2013:1-384.
8. Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, Bernard A, Angoulvant D, Ivanes F, et al. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor. 2016;149(4):960–968.
9. Castellano JM, Chinitz J, Willner J, Fuster V. Mechanisms of Stroke in Atrial Fibrillation. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2014;6(1): 5–15.
10. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA_2DS_2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Circulation. 2012;126(7): 860–865.
11. Potpara TS, Lip GY. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. Progress in Cardiovascular Diseases. 2015;58(2): 177–194.
12. Patel TK, Passman RS. Atrial Fibrillation and Stroke: The Evolving Role of Rhythm Control.

Current treatment options in cardiovascular medicine. 2013;15(3): 299-312.
13. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke. Stroke. 2016. 47(3): 895-900.
14. Robinson AA, Ikuta K, Soverow J. Anticoagulation for the Acute Management of Ischemic Stroke. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2014;87(2): 199-206.
15. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus 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. The Lancet. 2007;370(9586): 493–503.
16. Freeman WD, Aguilar MI. Prevention of Cardioembolic Stroke. Neurotherapeutics. 2011Mar;8(3): 488–502.
17. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. Circulation Research. 2017 Feb;120(3): 514–526.
18. Arboix A, Alió J. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions. Current Cardiology Reviews. 2012;8(1): 54-67.
19. Bhatia K, Newey C, Karthikeyan N, Nattanmai P. Imaging Modalities in Acute Ischemic Stroke. American Journal of Hospital Medicine. 2017;1(2);1-12.