

Pencegahan Stroke pada Hipertensi Berdasarkan Mekanisme Patogenesis

Legis Ocktaviana Saputri^{1*}, Herpan Syafii Harahap², Arina Windri Rivarti³, Nurhidayati Nurhidayati¹

¹ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

³ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jku.v12i2.995>.

Article Info

Received : 17 April 2023

Revised : 25 Juni 2023

Accepted : 30 Juni 2023

Abstrak:

Hipertensi merupakan penyakit yang menyebabkan kematian sebanyak 6,7% di seluruh dunia dan merupakan faktor risiko utama pada kejadian stroke di Indonesia (79%). Sekitar 60% penderita hipertensi berakhir pada stroke, baik stroke hemoragik ataupun iskemik. Sebanyak 40% kasus stroke dapat dicegah melalui manajemen tekanan darah (TD) yang baik, namun demikian diperlukan strategi lain untuk memaksimalkan penurunan angka kejadian stroke pada pasien hipertensi. Studi literatur ini bertujuan untuk menemukan celah strategi yang dapat dikembangkan untuk pencegahan stroke pada pasien hipertensi berdasarkan mekanisme yang terlibat pathogenesisnya. Kombinasi kata kunci digunakan untuk mencari literatur *peer-review* yang diterbitkan di PubMed, Scopus, dan Google scholar. Berbagai mekanisme terlibat dalam patogenesis stroke pada pasien hipertensi, antara lain peningkatan TD dan variabilitas tekanan darah (VTD), disfungsi baroreflex, stres oksidatif yang diinduksi Angiotensin II (Ang II), dan juga inflamasi yang melibatkan sistem imun bawaan. Strategi pencegahan stroke pada penderita hipertensi dapat dijelajahi melalui mekanisme yang terlibat tersebut, yaitu melalui manajemen tekanan darah, intervensi antioksidan dan anti-inflamasi spesifik, serta pemberian agen yang mampu memodulasi baroreflex. Pencegahan stroke pada hipertensi berdasarkan mekanisme patogenesisnya dapat menjadi celah untuk studi lebih lanjut dalam menekan angka kejadian stroke serta mencegah terjadinya stroke berulang.

Kata Kunci: Stroke, Hipertensi, Pencegahan, Patogenesis

Citation: Saputri, L.O., Harahap, H.S., Rivarti, A.W., Nurhidayati, N. (2023). Pencegahan Stroke Pada Hipertensi Berdasarkan Mekanisme Patogenesis. Jurnal Kedokteran Unram. Vol 12 (2), 171-179. <https://doi.org/10.29303/jku.v12i2.995>.

Pendahuluan

Hipertensi didefinisikan dengan meningkatnya tekanan darah (TD) arteri yang persisten, yaitu TD sistolik pada umumnya >140 mmHg atau TD diastolik > 90 mmHg. Hipertensi menyebabkan kematian sebanyak 6,7% dari semua umur di Indonesia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) di seluruh dunia, sekitar 972 juta orang atau 26,4% penghuni bumi mengidap hipertensi. Di Indonesia sendiri, prevalensi

hipertensi mencapai 31,7% dan angka ini akan terus meningkat sejalan dengan perubahan gaya hidup seperti merokok, makanan, obesitas, hiperkolestolemia, inaktivitas fisik, dan stres psikososial (Saputra & Fitria, 2016).

Hipertensi akan berlanjut pada keadaan yang lebih berat, seperti stroke, penyakit jantung koroner, dan hipertrofi ventrikel kiri (Saputra & Fitria, 2016). Hasil penelitian faktor risiko kejadian stroke pada tahun 2000 di 28 rumah sakit Indonesia menunjukkan hipertensi

Email: legisocketavia@unram.ac.id

sebagai faktor risiko utama pada kejadian stroke (79%). Disebutkan bahwa sekitar 60% penderita hipertensi berakhir pada stroke (Siagian & Savitra, 2016). Hipertensi disebut sebagai faktor pencetus utama terjadinya stroke, baik stroke hemoragik ataupun iskemik (Sanyasi & Pinzon, 2018; Wajngarten & Silva, 2019).

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat cedera serebrovaskular dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vaskular (Sacco et al., 2013; Grilletti et al., 2018). Berdasarkan mekanisme vaskular, stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Terdapat 3 (tiga) tipe utama dari stroke, yaitu stroke iskemik (87%), stroke hemoragik intraserebral (10%), dan stroke hemoragik subarachnoid (3%) (Wajngarten & Silva, 2019).

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian kedua dan penyebab disabilitas ketiga di seluruh dunia (Wajngarten & Silva, 2019; Utama & Nainggolan, 2022). Data WHO menunjukkan bahwa setiap tahunnya terdapat 13,7 juta kasus baru stroke, dan sekitar 5,5 juta kematian terjadi akibat stroke. Pada tahun 2018, prevalensi stroke pada penduduk berusia setidaknya 15 tahun di Indonesia adalah 10,9% atau diperkirakan sebanyak 2.120.362 orang. Di provinsi Nusa Tenggara Barat sendiri, jumlah angka kejadian stroke adalah sebanyak 8,8% (Kemenkes RI, 2018). Hipertensi merupakan penyebab utama perdarahan intraserebral, untuk itu sekitar 67% dari 66 pasien dari penderita stroke serebral diketahui menderita hipertensi (Othadinar et al., 2019).

Faktor risiko penting dalam upaya pencegahan stroke dan dapat dibagi ke dalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (Sabih et al., 2023). Hipertensi merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang paling umum dan paling sering teridentifikasi pada hampir 90% pasien stroke (Mcmanus & Liebeskind, 2016; Sabih et al., 2023). Hipertensi merupakan faktor risiko yang sangat penting untuk stroke hemoragik, meskipun berkontribusi terhadap penyakit aterosklerosis yang juga dapat menyebabkan stroke iskemik (Boehme et al., 2017).

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hipertensi dengan jenis stroke. Penelitian ini menyimpulkan riwayat hipertensi merupakan faktor risiko independen yang berhubungan dengan jenis stroke selain aktivitas fisik (Wayunah & Saefulloh, 2017). Riwayat hipertensi dapat merusak arteri ke seluruh tubuh dan mengakibatkan pecahnya pembuluh darah serta sumbatan pada arteri di otak (Imanda et al., 2019). Untuk itu penurunan TD mencapai optimal berhubungan dengan penurunan

risiko kekambuhan stroke (Mcmanus & Liebeskind, 2016).

Pencegahan stroke pada pasien hipertensi diperlukan untuk menekan angka kejadian stroke serta mencegah terjadinya stroke berulang mengingat dampak psikososial, ekonomi, serta morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan dari stroke itu sendiri. Hingga saat ini penurunan TD menjadi faktor penting dalam pencegahan stroke primer maupun sekunder pada pasien dengan hipertensi dengan target pemantauan TD yang direkomendasikan.

Hingga 40% dari seluruh kasus stroke dapat dicegah melalui pengontrolan TD yang baik (Sabih et al., 2023). Pada kasus pencegahan stroke primer, penggunaan agen antihipertensi dinyatakan efektif menurunkan angka kejadian stroke antara 27-41% dan 28% pada pencegahan sekunder (Gorelick et al., 2020). Namun demikian tentunya diperlukan upaya pencegahan stroke yang lebih baik lagi untuk menekan angka kejadian stroke semaksimal mungkin. Pemahaman mengenai jalur yang terlibat dalam patogenesis stroke pada pasien hipertensi diyakini perlu dijelajahi untuk menetapkan strategi preventif yang tepat. Artikel ini bertujuan untuk melakukan telaah informasi terkait dengan patogenesis stroke sehingga dapat dijadikan acuan strategi atau upaya untuk pencegahan primer maupun sekunder stroke pada pasien hipertensi.

Metode

Kombinasi kata kunci "Stroke", "Hipertensi", "Stroke pada hipertensi", "pathogenesis", "pencegahan stroke" digunakan untuk mencari literatur *peer-review* yang diterbitkan antara tahun 2013 hingga 2022 di PubMed, Scopus, dan Google scholar. Daftar referensi yang diambil diperiksa kembali untuk pencarian artikel tambahan yang terkait yang tidak ditemukan dalam pencarian awal.

Hasil dan Pembahasan

Mekanisme yang terlibat dalam patogenesis stroke pada penderita hipertensi antara lain, peningkatan TD dan VTD, disfungsi baroreflex, stres oksidatif yang diinduksi oleh Ang II, serta inflamasi dan peran sistem imun bawaan dapat dilihat pada gambar 1. Mekanisme pathogenesis ini mendorong pada bentuk strategi yang dapat dilakukan dalam upaya pencegahan stroke primer maupun sekunder pada hipertensi.

Peningkatan TD sistolik maupun diastolik dan peningkatan variabilitas vaskular berhubungan dengan kerusakan organ serebrovaskular dan kardiovaskular pada pasien hipertensi (Chiara et al., 2022). Untuk itu, penurunan TD bersamaan dengan VTD secara sinergik dapat menurunkan risiko stroke (Havenon et al., 2019).

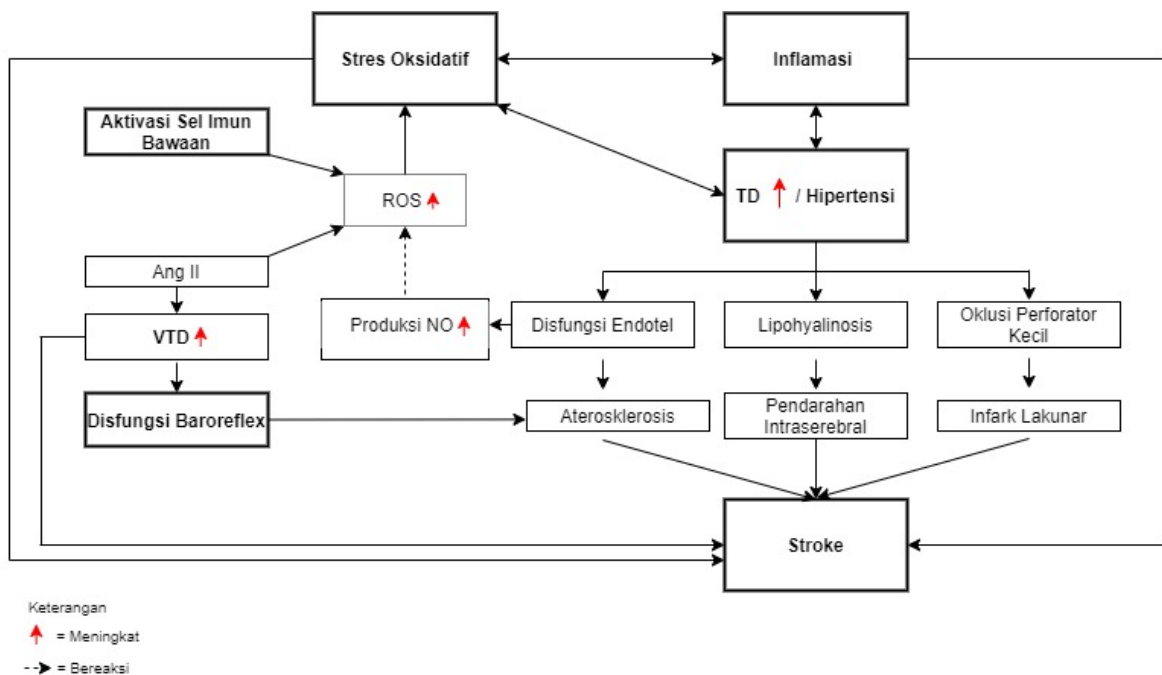
Mekanisme awal yang meningkatkan VTD diaktivasi oleh Ang II dan reseptor mineralokortikoid sehingga menyebabkan stres pada dinding pembuluh darah (Kai et al., 2014).

Mekanisme stroke iskemik lebih heterogen dibandingkan dengan stroke hemoragik (Kim et al., 2020). Hipertensi diketahui berkembang seiring berjalannya usia dari yang dominan disebabkan oleh saraf simpatis yang meningkatkan TD hingga yang meningkatkan tekanan sistolik dengan tekanan diastolik yang rendah. Hal ini dikaitkan dengan kekakuan arteri dan pulsatilitas aorta. Dengan semakin kakunya arteri dan meningkatnya disfungsi autonomik, VTD akan meningkat sehingga dapat meningkatkan risiko terkena stroke iskemik (Webb & Werring, 2022).

TD yang tinggi dapat menyebabkan disfungsi endotel, sehingga berdampak pada perkembangan

aterosklerosis di arteri dan arteriola serebral. Hal ini menyebabkan oklusi arteri dan cidera iskemik (Kim et al., 2020). Stroke iskemik juga terjadi karena kurangnya aliran darah di daerah spesifik pada arteri serebral yang berfungsi dalam mempertahankan kehidupan neuron (Siagian & Savitra, 2016).

Peningkatan TD dapat menyebabkan lipohyalinosis yang mengakibatkan perdarahan otak (Yaghi et al., 2021). Stroke hemoragik terjadi akibat pecahnya pembuluh darah di otak, mengakibatkan perdarahan intraserebral, termasuk pecahnya pembuluh perforator di struktur dalam otak, termasuk basal ganglia, thalamus, pons dan cerebellum. Pecahnya aneurisma intrakranial dapat menyebabkan perdarahan subarachnoid yang menyebabkan tingkat kematian yang tinggi selama fase akut (Kim et al., 2020).



Gambar 1. Mekanisme yang terlibat dalam patogenesis stroke pada hipertensi

Peningkatan TD pada pasien hipertensi juga secara langsung dapat berdampak pada jantung dan meningkatkan risiko stroke kardioembolik. Selain itu, hipertensi juga mempengaruhi perforator kecil yang berasal dari arteri intrakranial. Berbeda dengan pembuluh kapiler, cabang perforator ini tegak lurus terhadap pembuluh sumbernya dan ditandai dengan penurunan diameter yang tiba-tiba, sehingga rentan terhadap peningkatan TD. TD yang tinggi dapat menyebabkan perforator kecil pecah, mengakibatkan terjadinya stroke intrakranial, atau menimbulkan oklusi yang menyebabkan infark lakunar (Kim et al., 2020; Chiara et al., 2022).

Disfungsi baroreflex ditemukan pada pasien yang menderita stroke iskemik dan hemoragik akut

(Tsai et al., 2019). Disfungsi baroreflex arteri pada hipertensi tentunya mempengaruhi mekanisme regulasi kontrol TD dan memegang peranan penting dalam patogenesis dan prognosis aterosklerosis. Kerusakan baroreflex ini berhubungan dengan pengaruh mekanisme regulasi sistem saraf autonom yang disebabkan oleh peningkatan VTD jangka pendek (Grilletti et al., 2018).

Baroreflex dapat menjadi kurang sensitif terhadap setiap perubahan TD pada pasien hipertensi karena adanya perubahan distensibilitas pembuluh darah dan perubahan aktivitas di bagian batang otak dari refleks. Berkurangnya sensitivitas baroreflex menghasilkan perubahan vaskular, kekakuan arteri,

yang berkontribusi pada hipertensi dan komplikasinya terutama stroke (Grilletti et al., 2018)

Disfungsi baroreflex dan VTD secara signifikan mengubah perfusi serebral dan meningkatkan edema perihematom setelah stroke iskemik atau hemoragik (Tsai et al., 2019). Disfungsi baroreflex secara signifikan meningkatkan kadar interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6) proinflamasi serta volume infark paska stroke. Gangguan sensitivitas baroreflex berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan keparahan stroke (Lin et al., 2019).

Mekanisme molekuler lain yang menghubungkan stroke dengan hipertensi adalah stres oksidatif. Hipertensi dapat mengakibatkan stres oksidatif pada pembuluh darah otak. Hal ini terbukti dari peningkatan jumlah produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di pembuluh serebral pada pasien hipertensi yang diinduksi oleh Ang II. Pembentukan ROS yang berlebihan berkontribusi dalam kematian sel neuron (Chiara et al., 2022).

Ang II dan aldosterone berkaitan dengan produksi ROS yang diketahui merupakan mediator utama disfungsi serebrovaskular pada arterial hipertensi. Hal ini disebabkan karena kontribusi ROS terhadap vasorelaksasi (kehilangan arteriol dan kapiler) dan remodeling struktur pembuluh darah otak yang mengakibatkan hipoperfusi kronis otak. Hipertensi juga dapat meningkatkan permeabilitas *blood-brain-barrier* (BBB) melalui ROS dan merusak kemampuannya untuk mengatur homeostasis sistem saraf pusat (Touyz et al., 2020; Chiara et al., 2022)

Disfungsi endotel juga menyebabkan produksi nitrit oxide (NO) yang berlebihan yang dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah serebral yang berdampak pada edema serebral. Reaksi antara NO dengan radikal superoksida dapat menghasilkan peroksinitrit yang dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah otak. Adanya peroksinitrit dapat menjelaskan disfungsi serebrovaskular yang disebabkan oleh Ang II (Konukoglu & Uzun, 2017; Hui et al., 2022; Utama & Naingolan, 2022; Chiara et al., 2022).

Hipertensi arteri menyebabkan peningkatan pergantian sel endotel disertai penurunan kapasitas endotel untuk menghasilkan *endothelial releasing factors* (ERF) dan menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, pada hipertensi arteri terjadi penurunan kadar NO dan peningkatan ROS juga berkontribusi dalam vasokonstriksi dan remodeling vaskular. Hal ini berdampak pada peningkatan resistensi vaskular perifer, sehingga terjadi retensi natrium dan air yang merupakan patogenesis dari hipertensi arteri yang berhubungan dengan kerusakan otak (Chiara et al., 2022).

Disfungsi mitokondrial merupakan sumber peningkatan ROS yang menyebabkan aterosklerosis. Efek Ang II pada mitokondria berhubungan dengan

peningkatan produksi senyawa superoksida selular dan penurunan bioavailabilitas NO pada endotel. Mekanisme ini memegang peranan penting pada kejadian kerusakan serebrovaskular yang diinduksi oleh hipertensi. Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan kerusakan metabolisme energi pada mitokondria secara progresif pada hipertensi sehingga rentan terkena iskemia serebral yang menyebabkan kematian sel saraf secara progresif (Dikalov & Nazarewicz, 2013).

Inflamasi merupakan proses vital yang mengarah pada perubahan integritas dinding vaskular, dan merupakan mekanisme patologis yang umum dalam berbagai penyakit vaskular termasuk aterosklerosis dan aneurisma serebral. Pelepasan mediator vasoaktif proinflamasi oleh endotel serebral selama fase akut stroke menyebabkan neuroinflamasi yang mengarah pada perburukan prognosis dan kerusakan otak (Maida et al., 2020a).

Mediator inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP), IL-6, *leukocyte elastase*, lipoprotein (a), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *E-selectin* secara konsisten lebih tinggi pada pasien yang rentan terhadap progresivitas stroke, dan menjadi faktor risiko terjadinya stroke iskemik. Selain itu, produksi kemokin, sitokin, dan molekul adhesi, serta adanya proliferasi limfosit dalam pembuluh darah menyebabkan stres oksidatif yang diinduksi oleh hipertensi. Hal ini merangsang reaksi inflamasi pada pembuluh darah otak (Pattan et al., 2015).

Sementara itu, sel imun yang teraktivasi terbukti menghasilkan ROS dan mengekspresikan ang II, menyebabkan stres oksidatif dan hipertensi. Mediator inflamasi berinteraksi dengan beberapa sistem imunitas bawaan, seperti sel endotel yang diaktifkan dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan kemokin (Tutolomondo et al., 2020; Maida et al., 2020b).

Toll-like receptors (TLR) merupakan bagian dari sistem imun yang dihubungkan dengan aterosklerosis, hipertensi, dan stroke. Aktivasi TLR berkepanjangan dan berlebihan pada sel imun dan vascular menginduksi inflamasi kronis yang menyebabkan disfungsi endotel dan penyakit kardiovaskular berikutnya (Chiara et al., 2022). Berdasarkan mekanisme yang terlibat dalam patogenesisnya, maka stroke dapat dicegah melalui manajemen TD dan juga strategi lainnya yang menjelaskan hubungan antara berbagai jalur patogenesis pada Gambar 1.

Manajemen TD

Penyebab stroke dan konsekuensi hemodinamik bersifat heterogen di seluruh sub-tipe stroke dan waktu hadirnya penyakit. Untuk itu penanganan TD pada pasien stroke bersifat kompleks dan membutuhkan diagnosis yang akurat dan penentuan target terapi yang

tepat. Penurunan TD sangat efektif untuk mencegah terjadinya stroke sekunder dan komplikasi akut pada pasien stroke. Penurunan TD sistolik 10 mmHg dilaporkan dapat menurunkan angka kejadian stroke sebesar 27%-41% (Ettehad et al., 2016; Gorelick et al., 2020). Meskipun demikian, target penurunan TD akan berbeda tiap pasien bergantung pada mekanisme stroke (Kim et al., 2020; Wajngarten dan Silva, 2019).

Beberapa pedoman menargetkan penurunan TD pada pasien hipertensi hingga mencapai TD sistolik <140 mmHg untuk semua kelompok pasien tanpa bergantung usia, dengan target 130 mmHg jika ditoleransi (Wajngarten dan Silva, 2019). Manajemen TD pada pasien stroke dalam hal ini dibedakan atas profilaksis primer, manajemen stroke akut (hemoragik maupun iskemik), serta profilaksis sekunder.

Pada tahap profilaksis primer, skrining TD secara teratur dan penurunan TD dengan pemberian obat anti-hipertensi untuk mencapai target TD <140/90 mmHg disarankan untuk mencegah perkembangan hipertensi kearah stroke (Meschia et al., 2014; Wajngarten dan Silva, 2019). Tatalaksana terbaru menyarankan penurunan hingga <130/80 mmHg bervariasi berdasarkan status risiko (Whelton et al., 2017). Pengukuran TD sendiri sangat disarankan (Meschia et al., 2014).

Pada pasien yang mengalami stroke hemoragik akut, yaitu pasien dengan TD sistolik 150-220 mmHg dan tanpa kontraindikasi dengan pengobatan TD akut, maka penurunan TD sistolik hingga mencapai target 140 mmHg dinyatakan aman (Wajngarten & Silva, 2019; Gorelick et al., 2020). Sedangkan pada pasien stroke hemoragik akut yang memiliki TD sistolik > 220mmHg dapat dipertimbangkan pemberian infus intravena (IV) terus menerus untuk mencapai penurunan TD yang agresif dengan terus melakukan monitoring TD secara frekuentif atau lebih sering (Wajngarten & Silva, 2019).

Pada kasus pasien yang menderita stroke iskemik akut, penurunan TD yang cepat umumnya aman bagi mereka yang memiliki TD tinggi (Gorelick et al., 2020). Pasien dengan TD tinggi yang memenuhi syarat untuk pengobatan dengan alteplase IV harus menurunkan TD dengan hati-hati hingga mencapai TD sistolik <185 mmHg dan TD diastolik <110 mmHg sebelum terapi fibrinolitik IV dimulai. Pada pasien yang tidak diobati dengan terapi trombolitik IV dengan terapi intra-arterial yang direncanakan, maka wajar untuk mempertahankan TD pasien $\leq 185/110$ mmHg sebelum prosedur terapi intra-arterial dilaksanakan (Wajngarten & Silva, 2019).

Sebanyak 25% kasus stroke bersifat berulang, dengan risiko kematian sebanyak 41%. Terapi penurunan TD sebagai profilaksis sekunder diindikasikan untuk pasien yang sebelumnya tidak diobati dengan stroke iskemik atau Transient Ischaemic Attack (TIA) yang setelah beberapa hari pertama

memiliki TD sistolik ≥ 140 mmHg atau TD diastolik ≥ 90 mmHg. Sasaran terapi bersifat individual namun sangat wajar untuk mencapai TD sistolik <140 mmHg dan tekanan diastolik <90 mmHg. Untuk pasien yang baru saja terkena stroke lakunar, TD sistolik <130 mmHg dapat mengurangi risiko pendarahan intraserebral di kemudian hari (Katsanos et al., 2017; Trivgaulis et al., 2018; Wajngarten & Silva, 2019).

Target TD yang tepat untuk mencegah terjadinya keterulangan adalah bergantung pada riwayat pasien. Pada pasien dengan hipertensi target TD direkomendasikan <140/90 mmHg atau tekanan sistolik <130-135 mmHg. TD sistolik <130 mmHg tidak berkaitan dengan risiko stroke yang lebih rendah. Pada pasien dengan penyakit arteri besar yang signifikan secara hemodinamik, agen penurunan TD harus digunakan dengan hati-hati sesuai toleransi masing-masing pasien. Pengobatan ini dilakukan tanpa tujuan spesifik selain pengurangan minimal 10/5 mmHg (Kim et al., 2020).

Pencegahan primer maupun sekunder mendukung bahwa VTD dilaporkan dapat menjelaskan risiko progresivitas stroke yang lebih besar dibandingkan pengukuran TD sistolik dan diastolik rata-rata. Jika dibutuhkan, Calcium Channel Blocker (CCB) dan diuretik akan lebih unggul dibandingkan agen anti-hipertensi lainnya dalam menurunkan VTD, melindungi otak, dan menurunkan risiko stroke (Gorelick et al., 2020). Selain itu, Modifikasi gaya hidup seperti pengurangan konsumsi garam, pengurangan berat badan, dan olahraga rutin harus menjadi bagian dari terapi anti-hipertensi yang komprehensif (Trivgaulis et al., 2018; Sabih et al., 2023).

Strategi Lainnya

Strategi pencegahan progresivitas stroke lainnya dipertimbangkan berdasarkan mekanisme yang terlibat pada patogenesisnya seperti stres oksidatif dan inflamasi. Pada penanganan stres oksidatif, pemberian antioksidan non-selektif ternyata tidak memberikan bukti terhadap penurunan stres oksidatif bahkan dapat meningkatkan risiko stroke. Hal ini disebabkan karena pemberian antioksidan non-selektif dapat menetralkan seluruh jenis radikal bebas termasuk yang terlibat dalam fisiologi normal tubuh (Kelly et al., 2021).

Intervensi yang ditujukan pada mekanisme stres oksidatif spesifik yang terlibat pada perkembangan stroke merupakan strategi yang paling efektif. Ang II menghasilkan stres oksidatif dan hipertensi, maka agen yang mempengaruhi sistem renin angiotensin (RAS) akan lebih tepat digunakan dalam manajemen stres oksidatif pada beberapa jenis hipertensi. Pemberian antioksidan peptida yang bertarget pada mitokondria dapat mengurangi ROS dan selanjutnya menghambat

persinyalan hilir fibrosis dan apoptosis pada kardiomiopati hipertensi (Husain et al., 2015).

Agen anti-hipertensi seperti CCB dan *Angiotensin Renin Blocker* (ARB) dilaporkan tidak hanya efektif menurunkan TD namun juga dapat menurunkan stres oksidatif pada hipertensi. Sebagai tambahan, konsumsi makanan kaya antioksidan alami dan mikronutrien esensial lainnya juga membantu memerangi stres oksidatif (Rosenbaugh et al., 2013). Selain itu dikatakan bahwa hidrogen secara selektif menangkalkan radikal hidroksil yang bersifat toksik dan memiliki sifat antiinflamasi. Dengan demikian hidrogen dapat menjadi terapi pelengkap untuk pencegahan stroke pada penderita hipertensi (Li et al., 2019).

Mempertimbangkan efek proinflamasi Ang II, pendekatan anti-hipertensi menggunakan agen yang mempengaruhi komponen RAS bermanfaat karena potensi sifat antiinflamasi yang dimilikinya. ARB seperti olmesartan dan telmisartan memberikan efek antiinflamasi selama pengobatan hipertensi melalui penurunan kadar hsCRP, IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Terapi pre-stroke dengan ACEI seperti enalapril mampu mengurangi proses inflamasi melalui ICAM-1, E-selectin, and MCP-1. Captopril menunjukkan efek anti-aterosklerosis dan ramipril menurunkan infiltrat inflamasi (Rosenbaugh et al., 2013; Pala et al., 2016).

Penghambatan chymase dapat mengurangi respon inflamasi pada hipertensi portal, karena chymase berperan pada >80% pembentukan Ang II di jaringan jantung manusia dan >60% pada arteri. Untuk itu penghambatan chymase dapat menjadi strategi potensial dalam pencegahan stroke (Ahmad & Ferrario, 2018).

Modulasi baroreflex melalui pemberian obat-obatan atau stimulasi elektrik juga dapat menjadi strategi potensial untuk pencegahan stroke. Fungsi baroreflex arteri dapat dipengaruhi oleh obat-obatan tertentu seperti β -bloker. Dilaporkan bahwa β -bloker dapat mengurangi keparahan stroke pada pasien yang menderita stroke iskemik (Appleton et al., 2016). Sebagai tambahan, penggunaan statin seperti rosuvastatin pada terapi pre-stroke dapat mengurangi IL-6 dan TNF- α pada hipertensi sehingga dapat mengurangi keparahan dari stroke (Meo et al., 2020). Pioglitazone juga dapat mempengaruhi proses inflamasi pada hipertensi melalui pengurangan CRP, ICAM-1, dan kadar *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) (Pattan et al., 2015; Tryggestad et al., 2020).

Mekanisme yang terlibat dalam patogenesis stroke pada hipertensi terdiri dari peningkatan TD dan VTD, disfungsi baroreflex, stres oksidatif yang diinduksi oleh Ang II, serta inflamasi dan peran sistem imun bawaan mengarahkan pada pencegahan stroke pada hipertensi yang tidak hanya berfokus pada manajemen TD namun juga pada jalur lain yang terlibat dalam patogenesis stroke itu sendiri seperti intervensi yang ditujukan pada mekanisme stress oksidatif spesifik, agen antiinflamasi yang mempengaruhi komponen RAS, serta pemberian agen yang mampu memodulasi baroreflex.

Daftar Pustaka

- Ahmad, S. & Ferrario, C. M. (2018). Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010-2018). *Expert Opin Ther Pat*. 28(11): 755-764. doi:10.1080/13543776.2018.1531848.
- Appleton, J. P., Sprigg, N. & Bath, P. M. (2016). Blood Pressure Management in Acute Stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, 2016(1): 72-82. doi:10.1136/svn-2016-000020.
- Boehme, A. K., Esenwa, C., & Elkind, M. S. V. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3): 472-495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.30839>
- Chiara, T.D., Coure, A. D., Daidone, M., Scaglione, S., Norrito, R. C., & Puleo, M. G. (2022). Pathogenetic Mechanisms of Hypertension-Brain-Induced Complications: Focus on Molecular Mediators. *Int J Mol Sci*. 23(5): 1-24. doi: 10.3390/ijms23052445
- Dikalov, S. I. & Nazarewicz, R. R. (2013). Angiotensin II-Induced Production of Mitochondrial Reactive Oxygen Species: Potential Mechanisms and Relevance for Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal*, 19(10): 1085-1094. doi: 10.1089/ars.2012.4604
- Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., et al. (2016). Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta Analysis. *Lancet*. 2016(387): 957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8 Grilletti, J. V. F., Scapin, K.B., Bernardes, N., et al. (2018). Impaired Baroreflex Sensitivity and Increased Systolic Blood Pressure Variability in Chronic Post-Ischemic Stroke. *CLINICS*, 73(253): 1-4. DOI:10.6061/clinics/2018/e253
- Gorelick, P. B., Whelton, P. K., Sorond, F., & Carey, R. M. (2020). Blood Pressure Management in Stroke.

Kesimpulan

- Hypertension. 2020(76): 1-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14653
- Havenon, A., Fino, N.F., Johnson, B., et al. (2019). Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in Patients with Prior Stroke. *Stroke*, 11(2019): 1-7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026293
- Hui, C., Tadi, P., & Patti, L. (2022, June 02). Ischemic Stroke. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
- Husain, K., Hernandez, W., Ansari, R. A., Ferder, L. (2015). Inflammation, Oxidative Stress and Renin Angiotensin System in Atherosclerosis. *World J Biol Chem*, 6(3): 209-217. DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.209
- Imanda, A., Martini, S., & Artanti, K. D. (2019). Post Hypertension and stroke: A Case Control Study. *Kesmas*, 13(4), 164-168. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v13i4.2261>
- Katsanos, A. H., Filippatou, A., Manios, E., Deftereos, S., Parissis, J., Frogoudaki, A., Vrettou, A. R., et al. (2017). Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*, 69(1): 171-179.
- Kai, H., Kudo, H., Takayama, N., Yasuoka, S., Aoki, Y., Imaizumi, T. (2014). Molecular Mechanism of Aggravation of Hypertensive Organ Damages by Short-Term Blood Pressure Variability. *Curr. Hypert. Rev.* 10, 125-133.
- Kelly, P. J., Lemmens, R., Tsivgoulis, G. (2021). Inflammation and Stroke Risk: A New Target for Prevention. *Stroke*, 52(8): 2697-2706. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034388>
- Kemenkes RI. (2018, November 30). Stroke Don't Be The One. <https://www.kemkes.go.id/article/view/2003090004/stroke-don-t-be-the-one.html>
- Kim, S. M., Woo, H. G., Kim, Y. J., & Kim, B. J. (2020). Blood Pressure Management in Stroke Patients. *J Neurocrit Care*, 13(2) :69-79. <https://doi.org/10.18700/jnc.200028>
- Konukoglu, D., & Uzun, H. (2017). Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017 (2): 511-540.
- Li, H., Luo, Y., Yang, P., & Liu, J. (2019). Hydrogen as a Complementary Therapy Against Ischemic Stroke: A Review of The Evidence. *Jns*, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.004>
- Lin, C., Yen, C., Hsu, C., Chen, H., Cheng, P., et al. (2019). Baroreceptor Sensitivity Predicts Functional Outcome and Complications after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Medicine*, 8(300): 1-11. doi:10.3390/jcm8030300
- Maida, C.D., Vasto, S., Di Raimondo, D., Casuccio, A., Vassallo, V., Daidone, M., Del Cuore, A., Pacinella, G., Cirrincione, A., Simonetta, I., et al. (2020a). Inflammatory Activation and Endothelial Dysfunction Markers in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: A Cross-sectional study. *Aging*, 2020 (12): 8423-8433.
- Maida, C. M.; Norrito, R. L., Daidone, M., Tuttolomondo, A., Pinto, A. (2020b). Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 (21): 64-54.
- Mcmanus, M. & Liebeskind, D. S. (2016). Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. *J Clin Neurol.*, 12(2): 137-146. doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.137.
- Meo, M. L., Machin, A., Hasmono, D. (2020). Effect of Simvastatin in Serum Interleukin-6 Level in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Fol Med Indones*, 56(3): 165-173.
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., et al. (2014). Guidelines for The Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From The American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*. 2014 (45): 3754-3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046
- Othadinar, K., Alfarabi, M., & Maharani, V. (2019). Faktor Risiko Pasien Stroke Iskemik dan Hemoragik. *Majalah Kedokteran UKI*, 35(3): 115-120.
- Palla, M., Ando, T., Androulakis, E., Telila, T., & Briasoulis, A. (2016). Renin-Angiotensin System Inhibitors vs Other Antihypertensives in Hypertensive Blacks: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 19(4): 344-350. doi: 10.1111/jch.12867.
- Pattan, V., Seth, S., Jehangir, W., Bhargava, B., & Maulik, S. K. (2015). Effect of Atorvastatin and Pioglitazone on Plasma Levels of Adhesion Molecules in Non-

- Diabetic Patients With Hypertension or Stable Angina or Both. *J Clin Med Res.* 7(8):613-619
- Rosenbaugh, E. G., Savalia, K. K., Manickam, D. S., & Zimmerman, M. C. (2013). Antioxidant-Based Therapies for Angiotensin II-Associated Cardiovascular Diseases. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 304: 917-928. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00395.2012>
- Sabih, A., Tadi, P., & Kumar, A. (2023, January 23). Stroke Prevention. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470234/>
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., et al. (2013). An Updated Definition of Stroke for The 21st Century. *Stroke*, 44(7): 2064-2089, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
- Sanyasi, R. D. L. R., & Pinzon, R. T. (2018). Clinical Symptoms and Risk Factors Comparison of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 9(1): 5-15. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol9.iss1.art3>
- Saputra, O., & Fitria, T. (2016). Khasiat Daun Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestrolema. *Majority*, 5(2): 120-125.
- Siagian, T., & Savitra, A.R. (2016). Gambaran Faktor Risiko Kejadian Stroke Pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Universitas Kristen Indonesia. *Bunga Rampai Saintifika FK UKI*: 55-70.
- Tsai, W., Lin, H., Lai, Y., Hsu, C., Huang, C., et al. (2019). The Effect of Stroke Subtypes on Baroreceptor Sensitivity, a Predict for Acute Outcome. *Hindawi BioMed Research International*, 2019: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/7614828>.
- Touyz, R. M., Rios, F. J., Alves-Lopes, R., Neves, K.B., Camargo, L. L., & Montezano, A.C. (2020). Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 36 (2020): 659-670. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.081>.
- Tryggestad, J. B., Shah, R. D., Braffett, B. H., Bacha, F., Gidding, S. S., et al. (2020). Circulating Adhesion Molecules and Associations with HbA1c, Hypertension, Nephropathy, and Retinopathy in The Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes*, 21(6): 923-931. doi: 10.1111/pedi.13062
- Tsivgoulis, G., Safouris, A., Kim, D.E., Alexandrov, A.V. (2018). Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke. *J Stroke*, 20(2): 145-166.
- Tuttolomondo, A., Puleo, M. G., Velardo, M. C., Corpora, F., Daidone, M., Pinto, A. (2020). Molecular Biology of Atherosclerotic Ischemic Strokes. *Int J Mol Sci*, 21(24): 1-25. doi: 10.3390/ijms21249372.
- Utama, Y. A., & Nainggolan, S. S. (2022). Faktor Resiko yang Mempengaruhi Kejadian Stroke: Sebuah Tinjauan Sistematis. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 22(1): 549-553.
- Wajngarten, M., & Silva, G.S. (2019). Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol*, 14(2): 111-115. DOI: 10.15420/ecr.2019.11.1
- Wayunah & Saefulloh, M. (2017). Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Stroke di RSUD Indramayu. *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia*, 2(2): 65. <https://doi.org/10.17509/jpki.v2i2.4741>
- Webb, A. J., & Werring, D. J. (2022). New Insights into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*, 53(4): 1054-1064.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E. Jr., Collins, K. J., et al. (2017). ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for The Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2018(71): 13-115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065
- Yaghi, S., Raz, E., Yang, D., Cutting, S., Grory, B.M., Elkind, M. S. B., & Havenon, A. (2021). Lacunar Stroke: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021(92) :823-830. doi:10.1136/jnnp-2021-326308.

