

## Perdarahan Gastrointestinal pada Stroke Iskemik Akut: Sebuah Tinjauan Pustaka

Lisda Amalia

Subdivisi Cerebrovascular, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Perdarahan gastrointestinal pada stroke iskemik akut disebabkan oleh proses neuroinflamasi pada sel otak yang mengalami iskemik. Edema otak yang terjadi pada pasien stroke iskemik akut mempengaruhi hipotalamus dan batang otak. Keterlibatan nukleus vagal pada batang otak menyebabkan peningkatan stimulasi dari vagus serta berkurangnya inhibisi vagus. Proses neuroinflamasi tersebut mempengaruhi sistem saraf parasimpatis menyebabkan hiperaktivitas vagal sehingga terjadi peningkatan pelepasan gastrin yang meningkatkan produksi asam lambung. Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut mengakibatkan penghentian atau penundaan terapi antiplatelet atau antikoagulan sehingga terjadi keadaan prokoagulasi, menyebabkan lebih mudah terjadi trombosis sehingga meningkatkan risiko stroke ulang dan luaran klinis yang buruk. Beberapa penelitian perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut mempunyai prognosis yang kurang baik terhadap luaran. Luarannya antara lain perburukan defisit neurologis, kematian di rumah sakit, dan memperpanjang lama perawatan.

**Kata kunci:** luaran klinis, neuroinflamasi, perdarahan gastrointestinal, stroke iskemik

JNI 2020, 9 (3): 191–98

## Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischemic Stroke: A Literature Review

### Abstract

Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke is caused by the process of neuroinflammation in ischemic brain cells. Brain edema that occurs in acute ischemic stroke patients affects the hypothalamus and brainstem. Involvement of the vagal nucleus in the brainstem results in increased stimulation of the vagus and reduced inhibition of the vagus. The neuroinflammation process affects the parasympathetic nervous system causing vagal hyperactivity resulting in an increase in gastrin release which increases gastric acid production. Gastrointestinal bleeding in patients with acute ischemic stroke results in the cessation or delay of antiplatelet or anticoagulant therapy, resulting in a procoagulatory state, making thrombosis easier, thereby increasing the risk of repeated strokes and poor clinical outcomes. Several studies of gastrointestinal bleeding in patients with acute ischemic stroke have a poor prognosis for outcomes. These outcomes include worsening neurological deficits, hospital deaths, and prolonged treatment.

**Key words:** clinical outcome, gastrointestinal bleeding, ischemic stroke, neuroinflammation

JNI 2020, 9 (3):191–98

## I. Pendahuluan

Stroke merupakan salah satu penyebab kematian dan disabilitas di Indonesia. Stroke iskemik adalah tipe stroke yang paling banyak ditemukan dan memerlukan terapi antiplatelet jangka panjang untuk mencegah terjadinya stroke ulang. Pada pasien dengan stroke iskemik akut dalam masa perawatan sering dijumpai komplikasi non neurologis, antara lain perdarahan gastrointestinal. Insidensi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut paling tinggi di Asia. Perdarahan gastrointestinal pada stroke iskemik akut disebabkan oleh proses neuroinflamasi pada sel otak yang mengalami iskemik.<sup>1,2</sup> Proses neuroinflamasi tersebut mempengaruhi sistem saraf parasimpatis menyebabkan hiperaktivitas vagal sehingga terjadi peningkatan pelepasan gastrin yang meningkatkan produksi asam lambung. Selain itu proses neuroinflamasi sistemik merangsang sistem saraf simpatis menyebabkan hipoperfusi pembuluh darah splanknikus sehingga terjadi penurunan sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, dan motilitas gaster. Kedua proses tersebut menyebabkan perdarahan gastrointestinal. Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut mengakibatkan penghentian atau penundaan terapi antiplatelet atau antikoagulan sehingga terjadi keadaan prokoagulasi, menyebabkan lebih mudah terjadi trombotik. Keadaan trombotik tersebut meningkatkan risiko terjadinya stroke ulang dan luaran kurang baik yaitu peningkatan mortalitas dan lama perawatan menjadi lebih panjang.<sup>2-4</sup> Diagnosis perdarahan gastrointestinal dapat dilakukan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Tata laksana yang baik untuk perdarahan gastrointestinal dapat mengurangi luaran yang kurang baik.<sup>5-7</sup>

## II. Perdarahan Gastrointestinal pada Stroke Iskemik akut

### *Definisi*

Perdarahan gastrointestinal adalah perdarahan yang berasal dari saluran cerna bagian atas maupun bawah. Perdarahan saluran cerna bagian atas dibedakan menjadi variceal dan non-variceal. Perdarahan variceal berasal dari pecahnya

pembuluh darah vena yang melebar biasanya di esofagus. Perdarahan non-variceal secara garis besar terdiri dari ulkus stres, ulkus peptikum, gastritis/duodenal erosiva, dan penyakit Mallory-Weiss. Perdarahan gastrointestinal pada stroke iskemik akut berupa ulkus stres.<sup>1</sup>

### *Epidemiologi*

Terdapat berbagai penelitian mengenai perdarahan gastrointestinal pada stroke iskemik akut di berbagai negara, antara lain Amerika Serikat, Kanada, Taiwan, China, Jepang, Filipina, dan Malaysia. Pada tahun 2008 di Kanada melakukan penelitian selama 4 tahun didapatkan sekitar 1,5% pasien stroke iskemik akut mengalami perdarahan gastrointestinal selama perawatan di rumah sakit dan 0,5% membutuhkan transfusi darah. Insidensi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut di Amerika Serikat selama 10 tahun sekitar 1,24%.<sup>5,8</sup> Penelitian yang dilakukan di Taiwan pada tahun 2009 selama 4 tahun didapatkan 7,8% pasien stroke iskemik akut yang mengalami perdarahan gastrointestinal. Insidensi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut di Jepang selama 5 tahun mencapai 1,4%. Rata-rata usia pasien tersebut adalah 69 tahun. Sebagian besar sumber perdarahan berasal dari gaster.<sup>2,9</sup>

Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut di Cina didapatkan sebanyak 2,5%. Penelitian di Malaysia dan Filipina didapatkan persentase pasien stroke iskemik dengan perdarahan gastrointestinal sebanyak 5,6 – 7%.<sup>3,6,7</sup> Berdasarkan data tersebut didapatkan insidensi tertinggi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut terdapat di Asia. Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut menyebabkan luaran yang buruk. Luarannya meliputi perawatan lebih lama dan kematian. Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme yang berhubungan dengan perdarahan gastrointestinal dan perburukan klinis, salah satunya adalah penghentian terapi antitrombotik yang memicu risiko terjadinya trombotik.<sup>2</sup>

### *Patofisiologi*

Patofisiologi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut belum sepenuhnya

diketahui. Namun sudah dilakukan beberapa penelitian sebelumnya dan diperoleh berbagai teori. Salah satunya yaitu disebabkan karena hiperaktivitas vagal yang mengakibatkan peningkatan sekresi asam lambung dan pepsin.<sup>9</sup> Terdapat 2 jalur fisiologis dimana kelainan pada otak dapat mempengaruhi fungsi gaster dan menyebabkan ulkus stres. Jalur tersebut yaitu: jalur pituitari-adrenal melalui pelepasan kortikosteroid, dan jalur vagal yang menstimulasi aktivitas sel parietal gaster atau pelepasan dari gastrin.<sup>10</sup>

Edema otak yang terjadi pada pasien stroke iskemik akut mempengaruhi hipotalamus dan batang otak. Keterlibatan nukleus vagal pada batang otak menyebabkan peningkatan stimulasi dari vagus serta berkurangnya inhibisi vagus. Pemeriksaan otopsi menunjukkan adanya pelepasan gastrin yang terlihat sebagai multipel petekia atau ulkus superfisial pada traktus gastrointestinal setelah kejadian stroke akut.<sup>10</sup> Pada penelitian menggunakan hewan percobaan ditemukan adanya edema mukosa gaster, perdarahan sphinkter dan erosi gaster pada 48 jam setelah sumbatan arteri serebral media. Berkurangnya aliran darah mukosa gaster selama stroke iskemik juga berkontribusi pada terjadinya ulcerogenesis.<sup>10</sup>

Penyebab perdarahan gastrointestinal pada pasien kritis dalam perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU) adalah stress-related mucosal disease (SRMD). Patofisiologi SRMD itu sendiri masih multifaktorial antara lain: peningkatan produksi asam lambung oleh gastrin, berkurangnya perfusi darah ke mukosa gaster pada awal penyakit kritis, berkurangnya mukus, sekresi bikarbonat dan proliferasi sel epitel gaster akibat radikal bebas.<sup>11</sup> Hiperaktivitas sistem simpatis paska stroke akut cenderung meningkatkan kadar katekolamin dan menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi hipoperfusi dari splanknikus dan ulkus mukosa gaster. Pengosongan lambung yang lambat paska stroke juga meningkatkan terjadinya perdarahan gastrointestinal.<sup>9</sup>

Mekanisme terjadinya perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke umumnya disebabkan karena

hiperaktivitas vagal, namun terdapat perbedaan antara stroke iskemik dan perdarahan. Stroke perdarahan mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial dikarenakan efek desak hematoma dan edema yang terjadi. Hematom dan edema tersebut akan menekan kelenjar hipofise sehingga mengeluarkan *hormon adrenocorticotropic* (ACTH) yang akan merangsang korteks adrenal menghasilkan kortisol. Kortisol akan merangsang pengeluaran asam lambung dan pepsin yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal.<sup>10,11</sup>

Sedangkan pada stroke iskemik akan terjadi proses neuroinflamasi yaitu peningkatan sel-sel mediator inflamasi akibat iskemik otak. Aktivasi sel mikroglia, astrosit, dan sel endotel diikuti dengan infiltrasi dari sel inflamasi. Sel inflamasi tersebut antara lain granulosit (neutrofil), sel T, dan monosit/makrofag. Fase akut (menit sampai jam) stroke iskemik, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mediator proinflamasi (sitokin dan kemokin) dilepaskan secara cepat dari jaringan yang mengalami iskemik. Mediator tersebut akan menginduksi molekul adhesi pada sel endotel (*Intercellular Adhesion Molecule-1/ICAM-1*, *E/P selectin*) dan leukosit (*L-selectin*). Fase subakut (jam sampai hari) stroke iskemik, terjadi infiltrasi leukosit melepaskan sitokin dan kemokin, khususnya produksi berlebihan ROS dan induksi/aktivasi dari metaloproteinase-9 (MMP-9), yang akan meningkatkan inflamasi otak sehingga terjadi kerusakan sawar darah otak, edema, dan kematian sel.<sup>4</sup>

Sawar darah otak yang rusak akan membawa mediator inflamasi tersebut ke dalam sirkulasi sistemik menyebabkan inflamasi sistemik. Inflamasi sistemik tersebut akan merangsang sel imun mengeluarkan mediator inflamasi antara lain interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), dan *Tumour Necrosis Factor -  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Mediator inflamasi tersebut akan mengaktifkan jalur aferen nervus vagus menuju ke pusat otonom di otak dalam hal ini jalur anti inflamasi - kolinergik yang akan mengaktifkan jalur eferen nervus vagus (jalur parasimpatis) untuk menghasilkan asetilkolin sehingga terjadi hiperaktivitas dari nervus vagus (hiperaktivitas vagal). Hiperaktivitas vagal tersebut merangsang

peningkatan asam lambung menyebabkan perdarahan gastrointestinal.<sup>12</sup> Mediator inflamasi sistemik juga merangsang sistem simpatis (jalur simpatis) sehingga merangsang kelenjar adrenal menghasilkan katekolamin. Katekolamin akan menghasilkan epinefrin dan norepinefrin yang menyebabkan vasokonstriksi dan hipoperfusi dari pembuluh darah splanknikus. Hipoperfusi tersebut menyebabkan penurunan aliran darah mukosa gaster, sekresi bikarbonat, dan motilitas gastrointestinal yang menghasilkan ulkus gaster (Bagan 1).<sup>11</sup>

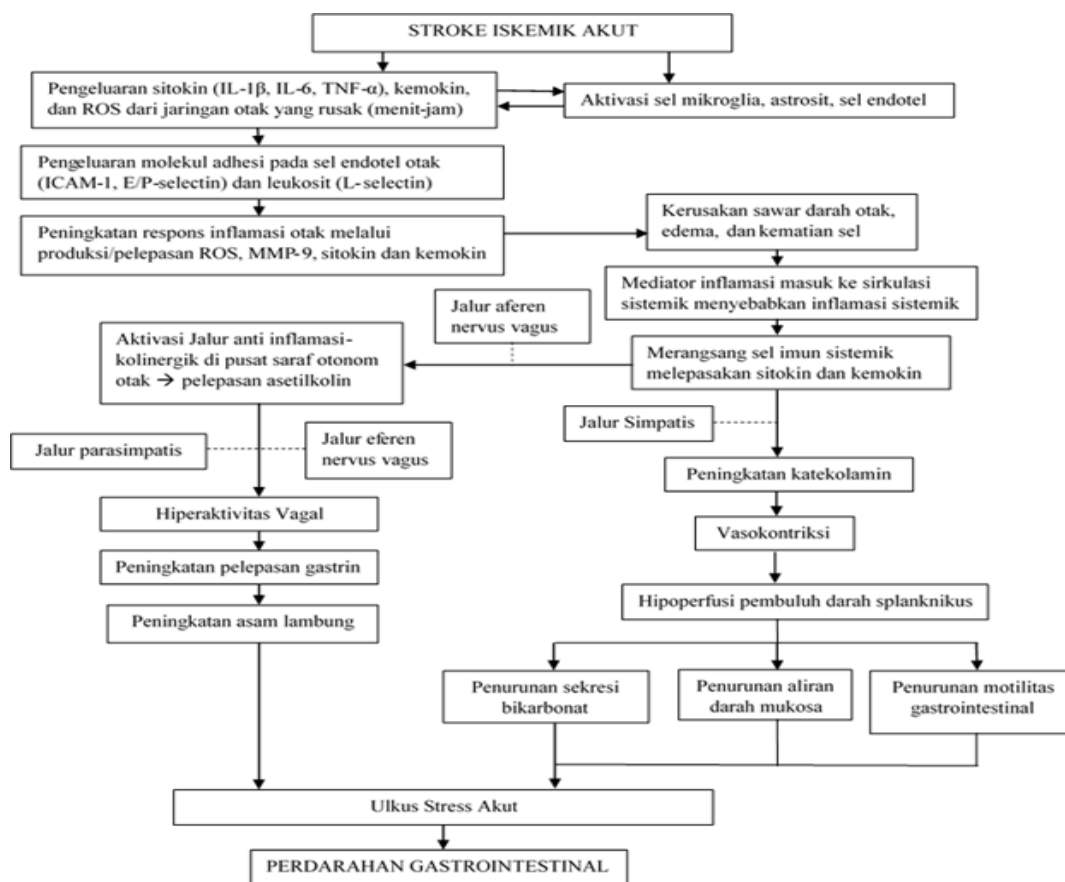
### III. Diagnosis Perdarahan Gastrointestinal

Diagnosis awal terhadap pasien yang dicurigai secara klinis terjadi perdarahan gastrointestinal meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratoium. Dalam beberapa kasus penggunaan selang nasogastrik/nasogastric tube (NGT) dapat membantu untuk penegakan

diagnosis dan evaluasi terapi. Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut adalah setiap episode hematemesis atau melena yang tampak pada klinis atau terdapat bukti perdarahan dari otopsi.<sup>13</sup> Penilaian klinis sebaiknya dilakukan segera untuk menilai apakah sumber perdarahan tersebut berasal dari saluran cerna bagian atas atau bawah. Selain itu apakah hemodinamik pasien terganggu atau tidak, karena bila terganggu dapat dicurigai terdapat perdarahan masif dan harus dilakukan penanganan secepatnya.<sup>14</sup>

#### Anamnesis

Sebagian besar tanda dan gejala perdarahan saluran cerna bagian atas adalah mual, hematemesis (muntah berdarah), muntah seperti kopi, dan melena (feses hitam seperti aspal). Sekitar 30% pasien dengan perdarahan ulkus stres mengalami hematemesis, 20% melena dan 50% mengalami keduanya. Muntah darah segar



Bagan 1. Patofisiologi Perdarahan Gastrointestinal pada Stroke Iskemik Akut<sup>4,9</sup>

memberi kesan lebih aktif dan masif dibandingkan muntah seperti kopi. Biasanya disebabkan oleh perdarahan variceal 90% pada sirosis hepatis dan hanya 10% pada perdarahan saluran cerna bagian atas.<sup>14</sup> Tanda dan gejala spesifik lainnya seperti nyeri epigastrium, sinkop, komorbid lainnya seperti diabetes melitus, penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronis, dan riwayat pengobatan sebelumnya harus diidentifikasi. Hampir 60% pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal sebelumnya mempunyai sumber perdarahan yang sama. Sumber perdarahan tersebut antara lain varises atau hipertensi portal, ulkus peptikum dengan riwayat infeksi *Helicobacter pylori* dan penggunaan obat antiinflamasi non steroid/*Non Steroid Anti Inflammation Drug/NSAID*, serta keganasan traktus gastrointestinal. Beberapa obat dapat menimbulkan perdarahan gastrointestinal seperti antiplatelet (aspirin, clopidogrel), antikoagulan, NSAID, dan kortikosteroid.<sup>14</sup> Terdapat gejala-gejala yang dapat memperkirakan sumber dari perdarahan saluran cerna, antara lain:

Ulkus peptikum: nyeri daerah epigastrium atau kuadran kanan atas, ulkus esofagus: odinofagia, refluks gastroesofagus, disfagia, penyakit Mallory Weiss: muntah hebat, batuk sebelum hematemesis, varises atau hipertensi portal: ikterik, anoreksia, distensi abdomen.<sup>14</sup>

#### *Pemeriksaan Fisik*

Evaluasi status hemodinamik (frekuensi nadi dan tekanan darah), frekuensi nafas, kesadaran, konjungtiva, dan stigmata pada sirosis hepatis, harus diidentifikasi secepatnya. Kondisi takikardia dan hipotensi menandakan kehilangan volume darah yang cukup besar. Pemeriksaan warna feses memberikan petunjuk lokasi dari perdarahan. Hematokesia (darah segar di feses) mengindikasikan sumber perdarahan berasal dari saluran cerna bagian bawah. Bila berasal dari saluran cerna bagian atas akan berubah menjadi kehitaman (melena).<sup>20</sup> Selain itu kandungan zat besi dan bismuth juga dapat membuat feses berwarna hitam. Pemeriksaan abdomen dilakukan untuk melihat apakah ada nyeri akut abdomen yang dicurigai terjadi perforasi gaster atau duodenum.<sup>14</sup>

#### *Pemeriksaan Penunjang*

Pemasangan selang NGT pada pasien yang dicurigai perdarahan saluran cerna bagian atas berguna membantu evaluasi dan penilaian awal klinis pasien. Jika darah segar terlihat dari selang NGT secepatnya dilakukan endoskopi dan dirawat di ruang intensif. Sebaliknya bila darah berwarna seperti kopi dapat dilakukan endoskopi dalam waktu 24 jam untuk melihat sumber perdarahan.<sup>15</sup> Pemeriksaan laboratorium darah secara mikroskopis dan makroskopis dilakukan untuk menilai perdarahan gastrointestinal akut disertai pemeriksaan fungsi hati dan faktor koagulasi darah. Pada perdarahan saluran cerna bagian bawah dilakukan kolonoskopi dan CT angiografi untuk menentukan lokasi perdarahan. Standar baku untuk pemeriksaan penunjang pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal adalah endoskopi dan kolonoskopi. Namun apabila keterbatasan dalam melakukan pemeriksaan tersebut, pemeriksaan klinis berupa anamnesis dan pemeriksaan fisik dapat menjadi acuan mendiagnosis perdarahan gastrointestinal.<sup>14,15</sup>

#### *Tatalaksana*

Tata laksana perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut sedikit berbeda dengan tatalaksana perdarahan gastrointestinal pada umumnya. Perbedaannya adalah pada penggunaan antiplatelet pada saat awal didiagnosis stroke iskemik akut. Bila terjadi perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut, penggunaan antiplatelet dihentikan sementara. Tata laksana awal yaitu stabilisasi dari hemodinamik pasien. Evaluasi dan resusitasi awal sangat penting khususnya pada pasien dengan hematemesis, hematokesia masif, melena atau progresif anemia. Tatalaksana awal sebaiknya dilakukan multidisiplin dari bagian penyakit dalam, neurologi, radiologi intervensi dan bedah digestif. Pasien dengan risiko tinggi terjadi perdarahan ulang dan kematian sebaiknya dirawat di ruang intensif.<sup>15</sup> NGT digunakan pada perdarahan gastrointestinal yang sedang berlangsung. Tujuan dari pemasangan NGT adalah untuk mencegah aspirasi, dekompresi gaster, dan evaluasi perdarahan.<sup>15</sup> Transfusi darah dilakukan dengan melihat kondisi pasien dan tanda vital pasien, biasanya dilakukan



bila kadar hemoglobin <7,0 g/dl dan terdapat komorbiditas seperti penyakit jantung koroner dan usia lanjut. Konsensus internasional Asia-Pasifik merekomendasikan pemeriksaan endoskopi segera dalam 24 jam pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal. Endoskopi dilakukan untuk melihat sumber perdarahan agar dapat dilakukan terapi secepatnya. Salah satu terapi yaitu dengan endoskopi hemostasis bila terjadi perdarahan masif dan untuk mencegah terjadinya perdarahan ulang. Bila endoskopi tidak dapat dilakukan segera, terapi PPI intravena direkomendasikan untuk mengurangi perdarahan.<sup>15</sup> Tata laksana selanjutnya adalah dengan pemberian farmakoterapi intravena. Farmakoterapi dengan PPI lebih superior dibandingkan antagonis reseptor histamin-2 pada pasien dengan penyakit kritis. Pasien dengan perdarahan aktif sebaiknya diberikan dosis tinggi PPI intravena yaitu 80 mg bolus diikuti 8 mg/jam selama 3 hari kemudian dilakukan evaluasi ulang. Durasi pemberian PPI tergantung dari klinis pasien dan etiologi dari perdarahan gastrointestinal.<sup>15,16</sup> Pada pasien stroke iskemik akut sering mengalami perdarahan gastrointestinal yang berhubungan dengan pemberian antiplatelet. Penghentian penggunaan antiplatelet berhubungan dengan peningkatan risiko iskemik ulang dan kematian pada pasien stroke iskemik. Pasien dengan perdarahan gastrointestinal yang menggunakan aspirin dosis rendah sebaiknya dipertimbangkan kembali penggunaannya.

Pemberian profilaksis PPI mengurangi terjadinya perdarahan gastrointestinal pada pasien dengan terapi antiplatelet. Jika pemberian aspirin dosis rendah/antiplatelet bertujuan untuk pencegahan primer penyakit vaskular dianjurkan untuk tidak mengkonsumsinya kembali. Sebaliknya jika untuk pencegahan sekunder (sudah tegak ada kelainan vaskular) direkomendasikan untuk segera menggunakannya kembali idealnya 1–3 hari atau dalam 7 hari setelah perdarahan berhenti ditambah dengan terapi PPI.<sup>15</sup> Perdarahan gastrointestinal yang berhubungan dengan terapi antikoagulan didapatkan peningkatan risiko tromboemboli dan kematian pada pasien yang dihentikan terapi warfarin. Kemudian penggunaan warfarin dalam 90 hari

setelah episode perdarahan gastrointestinal, tidak meningkatkan risiko terjadinya perdarahan ulang.<sup>17</sup> Terapi antikoagulan pada pasien perdarahan gastrointestinal dapat dilanjutkan dengan target *International Normalized Ratio* (INR) kurang dari 2,0–2,5 dengan pemantauan ketat INR atau diganti dengan antikoagulan oral generasi baru bila kesulitan dalam pemantauan INR.<sup>18</sup> Namun tidak ditemukan keuntungan pemberian PPI pada pasien perdarahan gastrointestinal yang berhubungan dengan terapi antikoagulan. Pemberian terapi profilaksis PPI pada pasien dengan penyakit kritis neurologi menurunkan angka kejadian perdarahan gastrointestinal dan mortalitas dibandingkan tanpa profilaksis atau penggunaan plasebo.<sup>19</sup>

#### *Prognosis*

Beberapa penelitian perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut mempunyai prognosis yang kurang baik terhadap luaran. Luarannya tersebut antara lain perburukan defisit neurologis, kematian di rumah sakit, dan memperpanjang lama perawatan. Pemberian transfusi darah juga berhubungan dengan luaran pasien yang kurang baik. Salah satu penyebab luaran kurang baik adalah penghentian terapi antiplatelet yang menimbulkan keadaan prokoagulasi sehingga dapat menyebabkan terjadinya stroke ulang.<sup>2</sup> Perdarahan gastrointestinal meningkatkan angka mortalitas dan skor mRS pada pasien stroke iskemik akut setelah 6 bulan paska stroke. Didapatkan skor mRS antara 4–6 dan persentase kematian dengan perdarahan gastrointestinal setelah 6 bulan mencapai 46% dibandingkan tanpa perdarahan yaitu 19%.<sup>5</sup>

Peningkatan kematian pasien stroke iskemik disebabkan oleh<sup>5</sup> efek hemodinamik yang disebabkan perdarahan memperberat iskemik dari otak, penundaan dari terapi antiplatelet meningkatkan terjadinya risiko infark miokard, trombosis vena, dan stroke iskemik, perdarahan menimbulkan keadaan protrombosis yang menyebabkan aktivasi platelet dan faktor koagulasi yang akan meningkatkan risiko terjadinya trombosis.<sup>5</sup> Penelitian lain dengan cara mengikuti pasien stroke iskemik pertama kali yang mengalami perdarahan gastrointestinal selama 3 tahun didapatkan peningkatan risiko

kematian pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal dibandingkan tanpa perdarahan. Pemberian terapi profilaksis PPI menurunkan risiko terjadinya perdarahan gastrointestinal dan meningkatkan luaran menjadi lebih baik pada pasien stroke iskemik akut.<sup>20</sup>

Kematian pasien stroke iskemik akut dengan perdarahan gastrointestinal di rumah sakit dipengaruhi juga oleh komplikasi lain yang terjadi seperti pneumonia, trombosis vena dalam, infeksi saluran kencing, sepsis, dan penggunaan ventilator. Komplikasi tersebut memperburuk luaran pasien. Komplikasi non neurologis yang paling sering ditemukan adalah infeksi selain perdarahan gastrointestinal. Infeksi tersebut adalah pneumonia dan infeksi saluran kencing. Penelitian di Taiwan, Amerika Serikat, Brasil, dan Polandia menyebutkan pasien dengan stroke iskemik akut yang mengalami infeksi memiliki angka mortalitas yang tinggi. Patofisiologi stroke iskemik akut menyebabkan infeksi masih belum jelas. Hipotesis pertama mengatakan tingkat keparahan atau disabilitas yang terjadi pada iskemik akut berhubungan dengan kejadian infeksi. Hipotesis kedua mengatakan infeksi menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik sehingga mempengaruhi sistem imun di dalam tubuh. Peningkatan suhu akibat infeksi mempengaruhi juga inflamasi yang terjadi di otak, sehingga memperburuk iskemik yang terjadi di otak. Hipotesis ketiga mengatakan stroke iskemik akut menyebabkan supresi dari sistem imun melalui malfungsi neutrofil sehingga lebih mudah terjadi infeksi.<sup>9</sup> Pasien stroke iskemik akut dengan perdarahan gastrointestinal memperpanjang lama perawatan dan biaya di rumah sakit dan meningkatkan biaya pengeluaran untuk pasien. Penelitian di Taiwan, Amerika Serikat, dan Kanada telah membuktikan hal tersebut. Hal ini disebabkan karena tata laksana tambahan yang dibutuhkan pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal, seperti pemeriksaan endoskopi, transfusi, dan penundaan pemberian terapi antiplatelet/antikoagulan. Di lain pihak penelitian di Denmark dan Inggris juga menyebutkan infeksi selama di rumah sakit memperpanjang lama perawatan disebabkan karena waktu terapi antibiotik yang dibutuhkan

dan kecenderungan kondisi pasien yang kurang baik bila mengalami infeksi.<sup>8,9</sup>

## II. Simpulan

Perdarahan gastrointestinal pada stroke iskemik akut disebabkan oleh proses neuroinflamasi pada sel otak yang mengalami iskemik. Perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik akut mengakibatkan penghentian atau penundaan terapi antiplatelet atau antikoagulan sehingga terjadi keadaan prokoagulasi, menyebabkan lebih mudah terjadi trombosis. Keadaan trombosis tersebut meningkatkan risiko terjadinya stroke ulang dan luaran kurang baik yaitu peningkatan mortalitas dan lama perawatan menjadi lebih panjang. Tata laksana yang baik untuk perdarahan gastrointestinal dapat mengurangi luaran yang kurang baik.

## Daftar Pustaka

1. Kim KE. Acute gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. Humana Press. 2003. 3–6.
2. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the fukuoka stroke registry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4:156–64.
3. Timbol ABG, De Castillo LLC, Djajakusuma AV, Co VCO, Pasco PMD, Banez VP. Prediction of in hospital gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke using AIS-GIB risk model: a validation Study. *Philippines*. 2016:1–23.
4. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87:779–89.
5. O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Eikelboom JW, Oczkowski W, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2008;71(9):650–5.
6. Hamidon BB., Raymond AA. The risk factors

- of gastrointestinal bleeding in acute ischaemic stroke. *Med J Malaysia*. 2005;61:288–91.
7. Rumalla K, Mittal MK. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalizations in the United States. *J Stroke & Cerebrovasc D* 2016;3(44):1–8.
  8. Hsu HL, Lin YH, Huang YC, Weng HH, Lee M, Huang WY, et al. Gastrointestinal hemorrhage after acute ischemic stroke and its risk factors in Asians. *Eur Neurol*. 2009;62(4):212–8.
  9. Schaller BJ, Graf R, Jacobs AH. Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1655–65.
  10. Lemarroy CRC, Yruegas BEI, Rivera FG. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neuro Sci*. 2014:1–6.
  11. Mracsko E, Voltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Neuroscience*. 2014;8(388):1–13.
  12. Davenport RJ., Dennis MS., Warlow CP. Gastrointestinal hemorrhage after acute stroke. *Stroke*. 1996;27:421–4.
  13. Kim BSM, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: a practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467–78.
  14. Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults 2017 [Diunduh 20 Oktober 2017]. Tersedia dari [http:// www.uptodate.com/ contents/ approach-to- acute- upper- gastrointestinal- bleeding-in- adults](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults).
  15. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Alqahtani Z, Perri D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016;20(1):120.
  16. Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, Ozawa S, Ishigooka S, Yamashita M, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy. *World J Crit Care Med*. 2015;4(1):40–6.
  17. Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2012;172(19):1484–91.
  18. Pipilis A, Makrygiannis S, Chrisanthopoulou E, Sourlas N, Kaliambakos S, Ntailianas A. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy: practical guidance for restarting therapy and avoiding recurrences. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55:499–509.
  19. Lin KJ, Diaz SH, Rodriguez LAG. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011;141:71–9.
  20. Chou YF, Weng WC, Huang WY. Association between gastrointestinal bleeding and 3-year mortality in patients with acute, first-ever ischemic stroke. *J of Clinical Neuroscience*. 2017:1–5.