

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Stroke

2.1.1. Definisi

WHO mendefinisikan bahwa stroke adalah gejala-gejala klinis fokal (atau global) yang disebabkan gangguan fungsi otak dan berkembang pesat, berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian (Truelsen *et al.*, 2006). Sementara menurut AHA (*American Heart Association*) dalam dokumen konsensus berjudul *An Updated Definition of Stroke for the 21st Century*, stroke didefinisikan sebagai sebuah kejadian disfungsi neurologik yang disebabkan oleh iskemia atau perdarahan, berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian.

Dalam buku Pedoman Diagnosis Terapi Bag/SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2006, disebutkan bahwa stroke iskemik akut adalah defisit neurologis fokal yang timbul mendadak, berlangsung lebih dari 24 jam, dan disebabkan oleh gangguan primer peredaran darah otak berupa trombosis, embolisme, atau kelainan non-oklusif (Baoezier dkk., 2006).

2.1.2. Epidemiologi

Dengan jumlah kejadian maksimal 250-400 kejadian dari 100.000 dan angka kematian sekitar 30%, stroke menjadi penyebab kematian terbesar nomor 3 setelah penyakit jantung dan kanker di dunia, dan menjadi penyebab utama dari disabilitas orang dewasa. Ada pendapat lain yang menyatakan bahwa stroke menjadi penyebab

tunggal kematian dengan urutan nomor 2 di dunia setelah penyakit jantung iskemik. Sebuah ulasan menyatakan data statistik mengenai insiden stroke selama empat dekade terakhir, dengan persentase penurunan sebanyak 42% di negara dengan pendapatan tinggi dan peningkatan lebih dari 100% di negara dengan pendapatan rendah hingga sedang. Namun demikian, stroke tetap menjadi masalah kesehatan global di dunia (Spence, 2012).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi insiden dan prevalensi dari stroke. Faktor-faktor tersebut di antaranya adalah usia, jenis kelamin, ras/suku, kelompok populasi, status sosioekonomi, dan subtype dari stroke. Penurunan dari jumlah insiden stroke dapat dikaitkan dengan perkembangan dari pencegahan primer dari stroke.

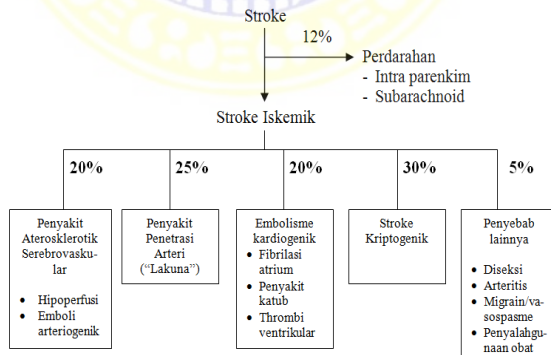
Literatur lain mengatakan bahwa stroke dan *coronary artery disease (CAD)* atau penyakit arteri koroner merupakan penyebab utama dari kematian di seluruh dunia. Karena setengah dari penduduk dunia tinggal di Asia, maka pencegahan stroke dan CAD menjadi hal yang sangat penting (Hata *et al.*, 2013). Dalam sebuah jurnal diperoleh diagram yang menggambarkan tingkat kematian akibat stroke dan CAD pada usia yang disesuaikan di 9 negara Asia (3 di Asia Timur, 3 di Asia Tenggara, dan 3 di Asia Selatan) serta 3 negara barat sebagai perbandingan (Amerika, Inggris dan Australia) pada tahun 2002. 3 negara di Asia Timur adalah Jepang, Korea Selatan, dan China. 3 negara di Asia Tenggara adalah Thailand, Malaysia, dan Indonesia serta 3 negara lain di Asia Selatan adalah India, Bangladesh dan Pakistan (Ueshima, *et.al*, 2008). Dari diagram tersebut didapatkan fakta bahwa negara-negara Asia memiliki angka

mortalitas akibat stroke lebih tinggi dari negara-negara barat kecuali Jepang (Hata *et al.* , 2013).

Kejadian terbanyak dari permasalahan otak dan saraf adalah penyakit stroke, yang merupakan penyebab kematian utama di hampir seluruh rumah sakit di Indonesia, sekitar 15,4%. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kemenkes RI tahun 2013 menunjukkan telah terjadi peningkatan prevalensi stroke di Indonesia dari 8,3 per mil (tahun 2007) menjadi 12,1 per mil (tahun 2013) (Kemenkes, 2014). Prevalensi penyakit meningkat seiring dengan bertambahnya umur, tertinggi pada umur ≥ 75 tahun dan sama tinggi antara laki-laki dan perempuan (Kemenkes, 2013).

2.1.3. Klasifikasi & Etiologi

Berikut merupakan klasifikasi stroke berdasarkan mekanisme dengan perkiraan frekuensi terjadinya abnormalitas pada setiap kategori (Fagan and Hess, 2008).



Gambar 2.1. Klasifikasi stroke (Fagan and Hess, 2008)

1. Stroke hemoragik (perdarahan) primer

Sebagian besar perdarahan intraserebrum berkaitan dengan hipertensi (Price, 2006). Stroke hemoragik dapat terjadi di intraparenkim dan subaraknoid (Fagan and Hess, 2008). Beberapa penyebab perdarahan intraserebral di antaranya adalah perdarahan intraserebrum hipertensif; perdarahan subaraknoid (PSA) yang diakibatkan karena ruptura aneurisma sakular (Barry), ruptura malformasi arteriovena (MAV), dan trauma; penyalahgunain kokain atau amfetamin; perdarahan akibat tumor otak; infark hemoragik; serta dikarenakan penyakit perdarahan sistemik termasuk terapi antikoagulan (Price, 2006)

2. Stroke Iskemik

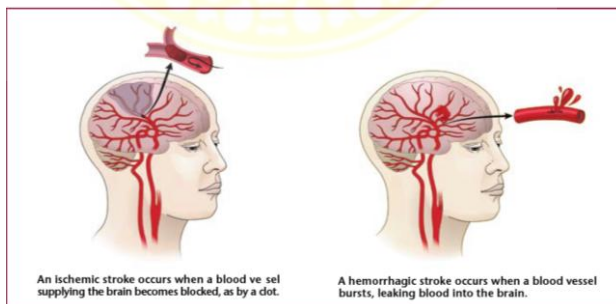
Stroke iskemik terjadi akibat obstruksi atau bekuan di satu atau lebih arteri besar pada sirkulasi serebrum. Obstruksi dapat disebabkan oleh bekuan (trombus) yang terbentuk di dalam suatu pembuluh otak atau pembuluh atau organ distal pada trombus vaskular distal, bekuan dapat terlepas, atau mungkin terbentuk di dalam suatu organ seperti jantung, dan kemudian dibawa melalui sistem arteri ke otak sebagai suatu embolus.

Stroke iskemik memiliki beberapa penyebab. Di bawah ini akan diuraikan penyebab-penyebab tersebut.

a. Trombosis

- 1) Aterosklerosis (tersering)
- 2) Vaskulitis: arteritis temporalis, poliarteritis nodosa
- 3) Robeknya arteri: karotis, vertebralis (spontan atau traumatik)

- 4) Gangguan darah: polisitemia, hemoglobinopati (penyakit sel sabit)
- b. Embolisme
- 1) Sumber di jantung: fibrilasi atrium (tersering), infark miokardium, penyakit jantung rematik, penyakit katup jantung, katup prostetik, kardiomiopati iskemik
 - 2) Sumber tromboemboli aterosklerotik di arteri: bifurkasio karotis komunis, arteri vertebralis distal
 - 3) Keadaan hiperkoagulasi; kontrasepsi oral, karsinoma
- c. Vasokonstriksi
- d. Penyebab lain dari stroke di antaranya adalah sebagai berikut
- 1) Kondisi inflamasi
 - 2) *Venous sinus thrombosis*
 - 3) Migrain
 - 4) Sindrom vasokonstriksi serebral reversibel
 - 5) Abnormalitas hematologik primer (Silva *et al.*, 2011)



Gambar 2.2. Stroke iskemik dan stroke hemoragik (NINDS, 2009)

Stroke iskemik terbagi lagi menjadi 5 hal yakni akibat penyakit aterosklerotik serebrovaskular, penyakit penetrasi arteri (“Lakuna”), embolisme kardiogenik, stroke kriptogenik dan penyebab lainnya yang tidak biasa (Fagan and Hess, 2008).

2.1.4. Gejala

Stroke merupakan sebuah sindrom yang dicirikan oleh 4 kata kunci berikut ini (Greenberg *et al.*, 2012) :

1. Terjadi tiba-tiba
2. Melibatkan sistem saraf pusat
Keterlibatan sistem saraf pusat dibuktikan dengan tanda dan gejala stroke yang terjadi secara alami, digambarkan lebih teliti melalui pemeriksaan neurologis, dan dipastikan dengan CT scan atau MRI.
3. Resolusi waktu cepat
Dahulu definisi standar dari stroke adalah gejala setidaknya berlangsung selama 24 jam jika dibandingkan dengan serangan iskemik sementara (*Transient Ischemic Attack/TIA*). Namun demikian definisi itu telah mengalami perubahan, dimana TIA biasanya dapat diatasi dalam waktu 1 jam.
4. Penyebabnya karena sistem vaskularisasi
Sementara tanda dan gejala-gejala stroke adalah sebagai berikut (Winkler, 2008):
 1. Kelemahan, mati rasa, atau kelumpuhan wajah; lengan atau kaki yang dialami secara tiba-tiba (terutama pada salah satu sisi tubuh)
 2. Ketidakmampuan bicara atau gangguan bicara atau pemahaman bahasa

3. Kehilangan penglihatan secara tiba-tiba
4. Sakit kepala parah secara tiba-tiba
5. Pusing yang tidak dapat dijelaskan sebabnya atau kehilangan koordinasi keseimbangan tubuh

2.1.5. Faktor Risiko

Berdasarkan data yang ada pada *Guidelines for the Primary Prevention of of Stroke* tahun 2011, berikut merupakan beberapa faktor risiko dari stroke.

Tabel II.1. Faktor risiko stroke (Greenberg *et al.*, 2012)

Faktor Risiko yang Tidak Dapat Diubah
Peningkatan usia Jenis kelamin laki-laki Berat badan lahir rendah Etnis Afrika-Amerika Riwayat keluarga / faktor genetik
Faktor Risiko yang Dapat Diubah
Sistem Peredaran Darah Hipertensi (Tekanan darah sistol >140 mmHg atau diastole >90 mmHg) Merokok Stenosis karotid asimtomatik (diameter >60%) Penyakit arteri perifer
Jantung Fibrilasi atrium (dengan atau tanpa penyakit katub) Gagal jantung kongestif

Penyakit jantung koroner
Endokrin Diabetes Mellitus Terapi hormon postmenopause (estrogen ± progesterone) Penggunaan kontrasepsi oral
Metabolik Dislipidemia Kolesterol total tinggi (di atas 20%) Kolesterol HDL rendah (<40 mg/dL) Obesitas (kecuali abdominal)
Hematologik Penyakit
Gaya hidup Tidak melakukan aktivitas

2.2 Tinjauan Tentang Stroke Emboli

2.2.1. Definisi

Stroke emboli merupakan jenis stroke yang terjadi ketika terdapat bekuan yang mengalir dari sumber yang jauh dan tersangkut dalam pembuluh darah serebral. Mikroemboli dapat berasal dari plak aterosklerotik pada arteri karotid atau yang berasal dari jantung seperti karena fibrilasi atrium, *patent foramen ovale*, atau hipokinetik ventrikel kiri (Hinkle and Guanci, 2007).

2.2.2. Etiologi

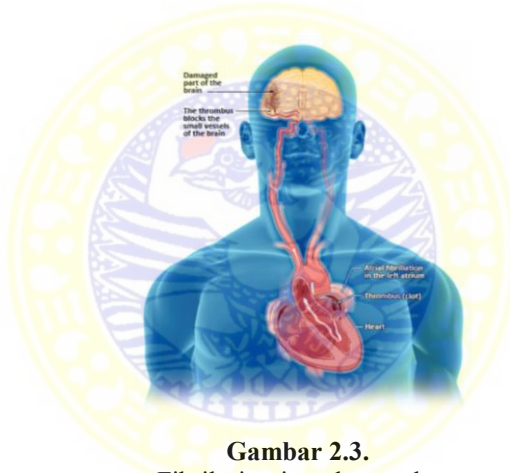
Stroke emboli memiliki beberapa penyebab yakni sebagai berikut (Price, 2006):

1. Sumber di jantung : fibrilasi atrium (tersering), infark miokardium, penyakit jantung rematik, penyakit katup jantung, katup prostetik, kardiomiopati iskemik
2. Sumber tromboemboli aterosklerotik di arteri : bifurkasio karotis komunis, arteri vertebralis distal
3. Keadaan hiperkoagulasi: kontrasepsi oral, karsinoma

2.2.3. Patofisiologi

Stroke yang terjadi akibat embolus biasanya menimbulkan defisit neurologik mendadak dengan efek maksimum sejak mula terjadinya penyakit. Biasanya serangan terjadi pada saat pasien beraktivitas. Trombus embolik ini sering tersangkut di bagian pembuluh yang mengalami stenosis. Stroke kardioembolik, yaitu jenis stroke embolik tersering, didiagnosis apabila diketahui adanya kausa jantung seperti fibrilasi atrium atau apabila pasien baru mengalami infark miokardium yang mendahului terjadinya sumbatan mendadak pembuluh besar otak. Embolus berasal dari bahan trombotik yang terbentuk di dinding rongga jantung atau katup mitralis. Karena biasanya adalah bekuan yang sangat kecil, fragmen-fragmen embolus dari jantung mencapai otak melalui arteria karotis atau vertebralis (Price, 2006). Fibrilasi atrium terkait dengan berhentinya aliran darah di atrium kiri, dimana keadaan ini cenderung mengarah pada pembentukan trombus, dengan konsekuensi peningkatan terjadinya embolisasi serebral (Tullio and Homma, 2002).

Selain itu, embolisme dapat terurai dan terus mengalir sepanjang pembuluh darah sehingga gejala mereda. Namun, fragmen kemudian tersangkut di sebelah hilir dan menimbulkan gejala-gejala fokal. Pasien dengan stroke kardioembolik memiliki risiko yang lebih besar menderita stroke hemoragik di kemudian hari, saat terjadi perdarahan petekie atau bahkan perdarahan besar di jaringan yang mengalami infark beberapa jam atau mungkin hari setelah proses emboli pertama (Price, 2006).

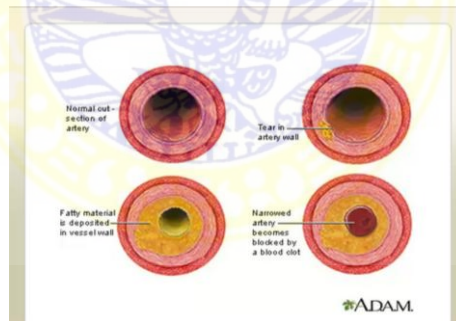


Gambar 2.3.
Fibrilasi atrium dan stroke
(Petersen, 2012)

Sumbatan aliran di arteria karotis interna sering merupakan penyebab stroke pada orang berusia lanjut, yang sering mengalami pembentukan plak aterosklerotik di pembuluh darah sehingga terjadi penyempitan atau stenosis (Price, 2006). Plak aterosklerotik adalah lesi yang merupakan penonjolan datar atau seperti gundukan pada intima sehingga menyempitkan lumen arteri. Intima arteri yang sudah aterosklerotik itu memperlihatkan fibrosis. Pada dasar dan

tepi-tepinya terdapat lemak yang berkedudukan intra dan ekstraseluler.

Patogenesis aterosklerosis terdiri dari dua teori. Teori pertama menganggap bahwa lesi pada permulaan disebabkan oleh penimbunan lipid berikut kolesterol, yang diselipkan di bawah intima oleh arus darah. Teori kedua menganggap plak aterosklerotik sebagai hasil proses lanjutan pembentukan trombus. Oleh karena suatu sebab terbentuklah suatu trombus. Trombus itu diorganisasi oleh sel-sel endotel yang berada di tepi trombus, sehingga trombus itu terbungkus oleh sel endotel. Dengan demikian trombus akhirnya terletak subendotel. Trombus yang kaya dengan lipid itu mengalami degenerasi sehingga apa yang tertimbun di bawah intima itu ialah lipid.



Gambar 2.4. Aterosklerosis
(Vorvick, 2011)

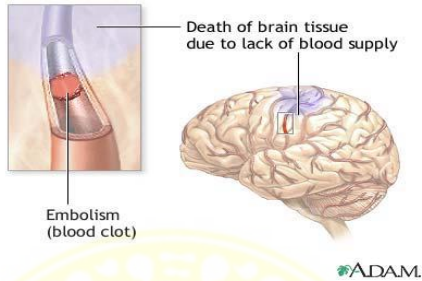
Setelah umur 50 tahun, tampaknya ada kecenderungan bahwa arteri-arteri serebral yang kecil juga terkena proses aterosklerosis. Arteri-arteri yang sudah mempunyai plak aterosklerotik cenderung mendapat komplikasi, yang berupa

trombosis. Dalam keadaan ini mudah timbul turbulensi arus darah, yang lebih mempermudah lagi pembentukam trombus. Kalau trombus sudah terbentuk maka sebagian dari trombus itu bisa terlepas dan dengan demikian terjadi embolisasi (Mardjono dan Sidharta, 2012).

Embolisasi merupakan pelepasan dari trombus (tromboemboli) dan diangkut ke tempat lain dalam pembuluh darah. Emboli pasti tersangkut dalam pembuluh darah sehingga terlalu kecil untuk dilewati, mengakibatkan oklusi pembuluh darah parsial atau komplit. Emboli dapat tersangkut dimanapun dalam lintasan aliran darah bergantung pada tempat asalnya, salah satunya adalah yang disebut tromboemboli sistemik.

Tromboemboli sistemik menunjukkan emboli yang bergerak di dalam sirkulasi arteri. Sebagian besar (80%) berasal dari trombus mural intrakardiak, dua pertiganya disertai dengan infark dinding ventrikel kiri dan seperempat yang lain disertai dengan dilatasi atrium kiri. Yang lainnya terutama berasal dari trombus yang berhubungan dengan plak aterosklerotik atau aneurisma aorta yang mengalami ulserasi, atau dari pemecahan vegetasi katup. Emboli arteri dapat bergerak ke berbagai tempat yang luas; lokasi berhenti bergantung pada tempat asal dari tromboembolus serta aliran darah relatif yang melewati jaringan setelahnya (Kumar *et al.*, 2012). Apabila embolus itu kecil dan dapat menerobos kapiler, maka lesi yang telah dihasilkan oleh gangguan tersebut ialah iskemia serebri regional yang reversibel. Tetapi apabila embolus menyumbat arteri yang cukup besar secara total, maka iskemia serebri regional yang mencakup daerah yang besar itu, dapat cepat berkembang menjadi infark. Manifestasi kliniknya terdiri dari hemiparalisis yang terjadi

secara tiba-tiba dan langsung menjadi komplit (Mardjono dan Sidharta, 2012)



Gambar 2.5. Embolisme di otak
(Harvey, 2008)

2.2.4. Manifestasi Klinik

Tanda-tanda dari stroke iskemik ditunjukkan berdasarkan area otak yang perfusinya terganggu, yakni area yang disuplai oleh pembuluh darah tersebut. Oklusi yang terjadi berkali-kali pada arteri tengah otak menyebabkan kelemahan otot kontralateral dan kejang yang juga menyebabkan defisit sensorik (*hemianesthesia*) dengan merusak gyri lateral presentral dan postsentral. Konsekuensi lebih lanjut adalah deviasi okular (akibat kerusakan area motor visual), *hemianopsia* (radiasi optik), gangguan bicara baik motorik maupun sensorik (area bicara dominan hemisfer Broca dan Wernicke), abnormalitas persepsi spasial, apraksia, dan sikap melalaikan (lobus parietal).

Oklusi arteri serebral anterior menyebabkan hemiparesis kontralateral dan defisit sensori (disebabkan karena kehilangan porsi medial gyri presentral dan postsentral), kesulitan bicara (akibat

kerusakan area motor tambahan) yang juga menyebabkan apraksia lengan kiri, ketika korpus kallosum anterior, dan juga hubungan dari hemisfer dominan menuju korteks motor kanan telah rusak. Oklusi bilateral dari arteri serebral anterior menyebabkan *apathy* sebagai hasil dari kerusakan sistem limbik.

Oklusi arteri serebral posterior menyebabkan hemianopsia kontralateral parsial (korteks visual primer) dan kebutaan pada oklusi bilateral. Selain itu juga menyebabkan hilangnya memori (lobus temporal bawah)

Oklusi arteri basilar atau karotid dapat menyebabkan defisit pada area suplai arteri serebral tengah dan anterior. Ketika arteri koroid anterior tersumbat, ganglia basal (hipokinesia), kapsul internal (hemiparesis), dan jalur optik (hemianopsia) juga dipengaruhi. Oklusi cabang dari arteri penghubung posterior menuju thalamus biasanya menyebabkan defisit sensori.

Oklusi sempurna pada arteri basilar menyebabkan paralisis semua anggota badan (*tetraplegia*) dan otot-otot okular hingga akhirnya koma. Oklusi dari cabang pada arteri basilar dapat menyebabkan infark serebelum, mesensephalon, pon, dan medulla oblongata. Efek-efek yang diakibatkan tergantung pada area yang mengalami kerusakan :

1. Pusing, *nystagmus*, *hemiataxia* (serebelum dan jalur aferen, saraf vestibular)
2. Penyakit Parkinson (substansia nigra), hemiplegia kontralateral, dan tetraplegia (jalur piramidal)
3. Tidak merasa sakit dan sensasi suhu (hifestesiasia atau anestesia) di setengah wajah bagian ipsilateral dan anggota badan bagian kontralateral (saraf trigeminal [V] dan jalur spinotalamik)

4. Hipakusis (hifestesia pendengaran; saraf koklear), *ageusia* (saraf jalur saliva), *singultus* (pembentukan reticular)
5. Ptosis ipsilateral, miosis, dan anhidrosis wajah (sindrom Horner, pada hilangnya persarafan simpatetik)
6. Paralisis langit-langit mulut dan takikardia (saraf vagal [X]). Paralisis otot lidah (saraf hypoglossal [XII]), mulut kendor (saraf wajah [VIII]), berkedip (saraf okulomotor [III], saraf *abducens* [VI])
7. Paralisis *pseudobulbar* dengan paralisis otot global (namun kesadaran dipertahankan) (Lang, 2000)

2.3 Penatalaksanaan Terapi

Penatalaksanaan terapi pada penyakit stroke emboli dilakukan dalam tiga hal. Tiga hal tersebut adalah pencegahan primer, penatalaksanaan khusus stroke iskemik akut, dan yang terakhir adalah pencegahan sekunder terhadap stroke (PERDOSSI, 2011).

2.3.1. Pencegahan Primer

Pencegahan primer pada stroke meliputi upaya perbaikan gaya hidup dan pengendalian berbagai faktor risiko. Upaya ini ditujukan pada orang sehat dan kelompok risiko tinggi yang belum pernah terserang stroke (PERDOSSI, 2011).

2.3.2. Penatalaksanaan Stroke Iskemik Akut

Terdapat terapi umum dan terapi khusus dalam penatalaksanaan dini penderita stroke iskemik akut di ruang gawat darurat yang akan dijelaskan berikut ini.

1. Terapi Umum (Baoezier dkk., 2006)

- a. Memelihara jalan nafas, fungsi respirasi dan kardiovaskular
 - b. Mengatasi febris dengan obat antipiretika, kompres dingin, dan sedapat mungkin mengatasi sumber penyebabnya
 - c. Memantau dan mengelola tekanan darah dengan berpedoman pada consensus, bahwa obat antihipertensi diberikan jika tekanan sistolik >220 mmHg atau tekanan diastolik >120 mmHg.
 - d. Memantau dan mengelola kadar glukosa darah, karena pada stroke iskemik akut, hipoglikemia maupun hiperglikemia dapat memperburuk kondisi otak.
2. Terapi Khusus (PERDOSSI, 2011)
- a. Pengobatan terhadap hipertensi pada stroke akut
 - b. Pengobatan terhadap hipoglikemia atau hiperglikemia
 - c. Pemberian terapi trombolisis pada stroke akut (rTPA)
 - d. Pemberian antikoagulan
Pemberian antikoagulan tidak direkomendasikan. Menurut *European Stroke Organization* dalam *ESO-Guidelines for Management of Ischemic Stroke* tahun 2008, dikatakan bahwa secara umum pemberian heparin, LMWH, atau heparinoid setelah stroke iskemik akut tidak bermanfaat. Namun beberapa ahli masih merekomendasikan heparin dosis penuh pada penderita stroke iskemik akut dengan risiko tinggi terjadi reembolisasi, diseksi arteri atau stenosis berat arteri karotis sebelum pembedahan. Kontraindikasi pemberian heparin juga termasuk infark besar $>50\%$, hipertensi yang

tidak dapat terkontrol, dan perubahan mikrovaskuler otak yang luas.

- e. Pemberian antiplatelet (aspirin)
- f. Pemakaian obat-obatan neuroprotektor

2.3.3. Pencegahan Sekunder

Rekomendasi pasien dengan stroke tipe kardioembolik adalah sebagai berikut (PERDOSSI, 2011):

1. Fibrilasi atrium adalah dengan melakukan pengobatan antikoagulasi dan antagonis vitamin K
2. Faktor risiko infark miokard akut dan trombus pada ventrikel kiri jantung dengan melakukan pengobatan antikoagulan oral
3. Faktor risiko kardiomiopati dengan diberikan warfarin, aspirin, klopidogrel, atau kombinasi aspirin dengan *extended-release* dipiridamol
4. Faktor risiko penyakit katup jantung dengan diberikan warfarin atau anti platelet
5. Faktor risiko katup jantung prostetik dengan diberikan antikoagulan warfarin atau aspirin

2.4 Proses Koagulasi Darah

2.4.1. Mekanisme Koagulasi Darah

Lapisan sel endotelial vaskular yang melapisi pembuluh darah, mempunyai fenotip antikoagulan, dan trombosit darah serta faktor pembekuan yang beredar biasanya tidak melekat pada lapisan tersebut sampai cukup luas. Pada keadaan cedera vaskular, lapisan sel endotelial segera mengalami rangkaian perubahan yang menghasilkan sebuah fenotipe yang lebih prokoagulan. Cedera ini

mengaktifkan protein matriks subendotelial reaktif seperti kolagen dan faktor von Willerbrand yang menyebabkan perlekatan dan aktivasi trombosit, serta sekresi dan sintesis zat vasokonstriktor dan molekul pengaktif dan pengumpul trombosit. Dengan demikian Tromboksan A₂ (TXA₂) disintesis dari asam arakidonat di dalam trombosit dan merupakan aktivator trombosit serta vasokonstriktor yang poten. Produk yang disekresi oleh butiran trombosit termasuk adenosine difosfat (ADP), yaitu suatu penginduksi agregasi trombosit yang sangat kuat, dan serotonin (5-HT) yang menstimulasi agregasi dan vasokonstriksi. Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan bentuk reseptor integrin $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (IIb/IIIa) sehingga dapat berikatan dengan fibrinogen yang menghubungkan trombosit yang berdekatan, dan menghasilkan agregasi dan pembentukan sumbat trombosit. Kaskade sistem koagulasi secara serempak diaktifkan dan menghasilkan pembentukan trombin serta bekuan fibrin yang menstabilkan sumbat trombosit (Zehnder, 2012).

2.4.2. Kaskade Koagulasi Darah

Darah menggumpal melalui transformasi fibrinogen yang mudah larut menjadi fibrin yang tidak mudah larut. Beberapa protein yang beredar saling berinteraksi dalam suatu rangkaian bertingkat reaksi proteolitik terbatas. Pada setiap langkah, faktor pembekuan zimogen mengalami proteolisis terbatas dan menjadi suatu protease aktif (misalnya, faktor VII dirubah menjadi faktor VIIa.) Setiap faktor protease mengaktifkan faktor pembekuan berikutnya sesuai urutan, dan merampungkan pembentukan trombin (faktor IIa).

Trombin mempunyai peran sentral dalam hemostasis dan mempunyai berbagai fungsi. Dalam pembekuan, secara proteolitik

trombin memotong peptida kecil dari fibrinogen sehingga memungkinkan fibrinogen untuk berpolimerisasi dan membentuk bekuan fibrin. Trombin juga mengaktifkan berbagai faktor pembekuan pada tahap awal kaskade sehingga terbentuk lebih banyak trombin, dan mengaktifkan faktor XIII, yaitu suatu transaminase yang menghubungkan polimer fibrin dan menstabilkan bekuan darah. Trombin merupakan aktivator trombosit dan mitogen yang poten. Trombin juga menggunakan efek antikoagulan dengan cara mengaktifkan jalur protein C yang melemahkan respon pembekuan (Zehnder, 2012).

2.4.3. Proses Pembekuan Darah

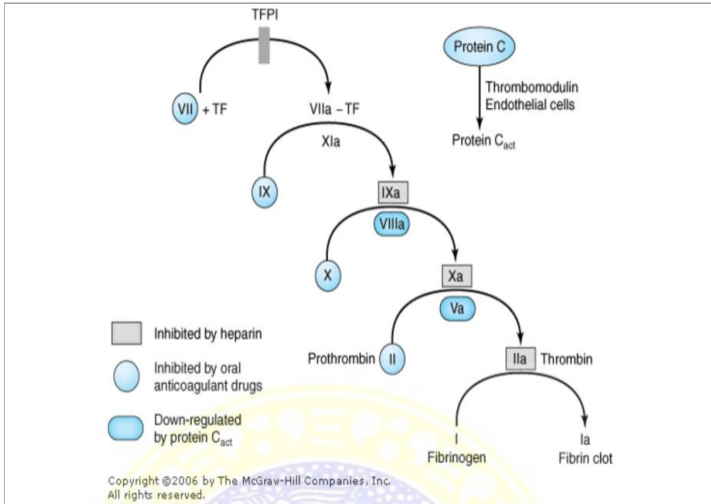
Bila pembuluh darah terluka, sebagai reaksi pertamanya terjadi penggumpalan trombosit pada dinding pembuluh. Gumpalan ini diperkuat oleh serat-serat fibrin. Melalui proses *feedback* tubuh mengatur agar jangan terbentuk bekuan darah terlalu banyak atau terlalu sedikit.

Mekanisme pembekuan darah merupakan suatu proses yang kompleks dan menyangkut 13 faktor pembekuan. Yang utama adalah faktor-faktor berikut : fibrinogen (faktor I), protrombin (faktor II), kalsium (faktor IV), faktor VII, VIII, dan IX.

Dalam garis besar, urutan proses ini berlangsung sebagai berikut. Bila darah mengalir keluar dari, misalnya suatu luka, yakni suatu permukaan “asing” yang kasar, maka proses pembekuan dimulai dengan timbulnya *Tissue factor (Tf)* di permukaan sel, yang bersentuhan dengan plasma. Pengaktifan Tf terhadap endotelium yang rusak atau terhadap darah yang keluar dari pembuluh darah ke jaringan akan mengikat Tf dengan faktor VIIa (faktor VII yang telah

diaktivir). Selanjutnya kompleks ini mengaktivir faktor X (rute sekunder). Tetapi peranan utama dari Tf + VIIa *in vivo* adalah aktivasi dari faktor IX (rute primer). Faktor IXa bersama faktor VIIIa mengaktivir faktor X. Akhirnya faktor Xa bersama faktor Va mendorong perubahan protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIa), yang menghidrolisa ikatan peptida dari fibrinogen dengan membebaskan serat-serat fibrin, yang mengendap sebagai gumpalan. Sementara itu trombin + ion-Ca mengaktifkan faktor XIII, yang bekerja menstabilkan gumpalan fibrin dengan jalan *cross-linking* molekul fibrin yang berdekatan. Sel-sel darah akan “terperangkap” dalam gumpalan yang menyerupai serat-serat lekat dan membentuk suatu trombus padat (Tjay dan Rahardja, 2008; Zehnder, 2012).

Antitrombin (AT) merupakan suatu antikoagulan endogen dan bagian dari keluarga penghambat protease serin (serpin); antitrombin menonaktifkan protease serin IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa. Antikoagulan endogen lain yaitu protein C dan protein S melemahkan kaskade pembekuan darah dengan cara proteolisis dua kofaktor, yaitu Va dan VIIIa. Dengan demikian kompleks inisiasi Tf-VIIa, protease serin dan kofaktor, masing-masing mempunyai mekanisme pelemahan yang spesifik terhadap keturunannya sendiri. Defek pada antikoagulan alami menyebabkan peningkatan risiko trombosis vena (Zehnder, 2012).



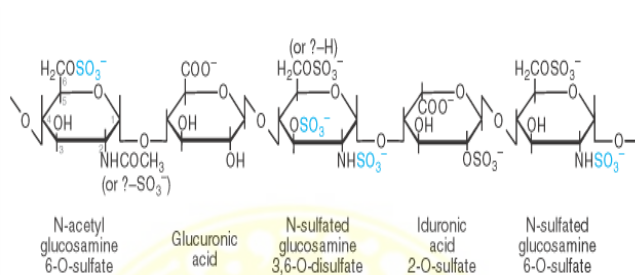
Gambar 2.6. Proses koagulasi darah dan *site of action* dari obat antikoagulan (Zehnder, 2006)

2.5 Antikoagulan

Antikoagulan merupakan salah satu kelompok obat golongan antitrombotik berdasarkan mekanisme kerjanya. Antikoagulan adalah zat-zat yang dapat mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan fibrin. Obat antikoagulan yang ideal akan mencegah trombosis patologik dan membatasi cedera reperfusi, selain itu memungkinkan respon normal terhadap cedera vaskular dan membatasi perdarahan. Secara teoritis, efek ini dapat dicapai melalui preservasi fase inisiasi Tf-VIIa pada mekanisme pembekuan yang disertai pelemahan fase propagasi jalur intrinsik sekunder pada pembentukan bekuan. Saat ini obat seperti itu tidak tersedia; semua obat antikoagulan dan fibrinolitik memiliki risiko perdarahan sebagai toksisitas utamanya (Tjay & Rahardja, 2008; Zehnder, 2012).

2.5.1. Obat Antikoagulan

A. Heparin



Gambar 2.7. Struktur kimia heparin
(Majerus and Tollefsen, 2006)

Adalah suatu campuran heterogen mukopolisakarida bersulfat. Obat ini berikatan dengan permukaan sel endotelial dan bermacam-macam protein plasma. Heparin tidak Terfraksi (UFH = *Unfractionated Heparin*) mempunyai kisaran berat molekular antara 5.000-30.000. Karena heparin komersial terdiri dari keluarga molekul yang memiliki berat molekular yang berbeda-beda, korelasi antara konsentrasi sediaan heparin yang diberikan dan efeknya terhadap koagulasi sering buruk. Oleh karena itu, UFH distandarisasi menggunakan bioasai (Zehnder, 2012).

1. Sumber

Heparin komersial diekstrak dari mukosa usus babi dan paru sapi. Enoxaparin diperoleh dari sumber yang sama dengan heparin regular (Zehnder, 2012).

2. Mekanisme kerja

Aktivitasnya biologiknya tergantung pada antikoagulan endogen antitrombin. Antitrombin menghambat protease faktor pembekuan, terutama trombin (IIa), IXa, dan Xa dengan cara membentuk kompleks ekuimolar yang stabil dengan faktor tersebut. Bila tidak ada heparin, reaksi ini akan berjalan lambat; sebaliknya, bila terdapat heparin maka kecepatannya meningkat sampai 1000 kali lipat. Molekul heparin yang aktif terikat erat pada antitrombin dan menyebabkan perubahan struktur penghambat ini. Perubahan struktur antitrombin meningkatkan aktivitas bagian yang aktif ini untuk berinteraksi lebih cepat dengan protease (faktor pembekuan yang teraktivasi). Fungsi heparin adalah sebagai kofaktor bagi reaksi antitrombin-protease tanpa terkonsumsi. Setelah terbentuk kompleks antitrombin-protease, heparin dilepaskan secara utuh untuk kembali mengikat lebih banyak antitrombin (Zehnder, 2012). Pada literatur lain disebutkan bahwa heparin bereaksi dengan tromboplastin (faktor III) dan membentuk suatu persenyawaan kompleks antitromboplastin, yang menghindarkan terbentuknya trombin dari protrombin. Dengan demikian, heparin adalah suatu zat pencegah pembekuan darah yang kuat (Tjay dan Rahardja, 2008). Ikatan pada protein plasma tidak spesifik sehingga respon dosis tidak dapat diprediksi (Franco *et al.*, 2009)

3. Farmakokinetika

Konsentrasi plasma heparin dapat meningkat dan aPTT dapat memanjang pada pasien geriatri (>60 tahun) dibandingkan dengan pasien muda. Distribusi obat tidak dapat melalui

plasenta dan air susu. Heparin tidak diabsorpsi melalui jalur gastrointestinal. Mula kerja heparin sedang ketika diberikan rute IV. Namun ketika diberikan subkutan, bioavailabilitasnya menjadi bervariasi dan mula kerjanya tertunda 1-2 jam. Waktu paruh heparin tergantung pada dosis yang diberikan. Ketika dosis 100,400, atau 800 unit/kg diberikan secara IV, waktu paruhnya maksimal 1; 2,5' dan 5 jam (Majerus and Tollefsen, 2006; ASHP, 2011). Klirensnya melalui hepatic dan sistem retikuloendotelial sehingga tidak perlu penyesuaian renal (Franco *et al.*, 2009)

4. Dosis dan pemberian

Heparin umumnya digunakan sebagai garam natrium, tetapi heparin kalsium sama efektifnya. USP natrium heparin harus mengandung setidaknya 120 USP unit per milligram (Zehnder, 2012). Pada trombo-emboli i.v tiap 4 jam 5.000-10.000 UI (garam Na) atau dengan infus 1.000 unit/jam (Tjay dan Rahardja, 2008).

Terapi heparin dosis penuh biasanya diberikan melalui infus intravena kontinyu. Terapi tromboemboli vena diinisiasi dengan injeksi bolus 5000 unit, diikuti dengan dosis 1200-1600 unit per jam yang diberikan melalui pompa infus. Terapi rutin dimonitoring dengan aPTT. Rentang terapeutik untuk heparin standar disesuaikan dengan kadar yang ekuivalen dengan level plasma heparin 0,3-0,7 unit/mL. Nilai aPTT yang dipertahankan sebesar 2-2,5 kali kontrol. Risiko munculnya tromboemboli kembali lebih besar pada pasien yang tidak mencapai level terapeutik dari antikoagulan dalam 24 jam pertama. Nilai aPTT harus diukur dan laju infus disesuaikan tiap 6 jam, penyesuaian

dosis dapat dibantu dengan penggunaan nomogram. Literatur lain mengatakan bahwa dosis injeksi bolus awal sebesar 80-100 unit/kg, kemudian dilanjutkan dengan infus kontinu dengan kecepatan sekitar 15-22 unit/kg/jam. Ketika dosis tetap telah tercapai, monitoring harian perlu dilakukan. Pemberian heparin subkutan dapat dilakukan untuk manajemen jangka panjang bagi pasien yang kontraindikasi dengan warfarin (misal selama kehamilan). Dosis harian total sekitar 35.000 unit diberikan sebagai dosis terbagi tiap 8-12 jam biasanya cukup untuk mencapai nilai aPTT 1,5 kali nilai kontrol (Majerus and Tollefsen, 2006; Zehnder, 2012)

5. Kontraindikasi

Heparin dikontraindikasikan pada pasien penderita trombositopenia yang dicetuskan oleh heparin, hipersensitif terhadap obat ini, perdarahan aktif, hemofilia, trombositopenia yang signifikan, purpura, hipertensi berat, perdarahan intrakranial, endokarditis infeksi, tuberkulosis, aktif lesi ulseratif pada saluran cerna, aborsi yang terancam, karsinoma viseral, atau penyakit hati atau ginjal tahap lanjut. Heparin jangan diberikan pada pasien yang baru menjalani operasi otak, medula spinalis, atau mata atau terhadap pasien yang akan menjalani punksi lumbal atau blok anestesi regional. Heparin sebaiknya diberikan pada wanita hamil bila diindikasikan dengan jelas (Zehnder, 2012)

6. Efek Samping

Efek samping utama adalah perdarahan akibat efek antipembekuan berlebihan. Risiko ini dapat dikurangi dengan cara memilih pasien secara cermat, kontrol dosis yang seksama,

dan pemantauan ketat. Wanita tua dan pasien penderita gagal ginjal lebih mudah mengalami perdarahan. Terapi heparin jangka panjang menyebabkan osteoporosis dan fraktur spontan serta defisiensi mineralokortikoid atau trombositopeni yang ditimbulkannya. Jarang reaksi alergi dan rontok rambut (reversibel) (Tjay dan Rahardja, 2008).

7. Interaksi Obat

Heparin dapat berinteraksi dengan antikoagulan oral, antihistamin, antitrombin III, dextran, digitalis, dipiridamol, hidroksiklorokuin, tes fungsi liver, nikotin, nitrogliserin, NSAIA, fenilbutazon, tetrasiklin, agen trombolitik (ASHP, 2011)

8. Monitoring

Pemantauan ketat *activated partial thromboplastin time* (aPTT) perlu dilakukan pada pasien yang mendapat terapi UFH. Kadar UFH juga dapat ditentukan melalui titrasi protamin (kadar terapeutik 0,2-0,4 unit/mL) atau unit anti Xa (kadar terapeutik 0,3-0,7 unit/mL) (Zehnder, 2012).

9. Pemulihan kerja heparin

Kerja antikoagulan heparin yang berlebihan dapat diobati dengan cara penghentian obat. Bila terjadi perdarahan, diindikasikan pemberian antagonis spesifik seperti protamin sulfat. Protamin adalah peptida paling dasar yang bergabung dengan heparin sebagai pasangan ion untuk membentuk suatu kompleks stabil yang tidak memiliki aktivitas antikoagulan. Untuk setiap 100 unit heparin yang tersisa dalam tubuh pasien, diberikan 1 mg protamin sulfat secara intravena; kecepatan infus tidak melebihi 50 mg setiap 10 menit. Kelebihan protamin harus

dihindari; protamin juga memiliki efek antikoagulan (Zehnder, 2012).

B. Heparin Berat Molekul Rendah (LMWH = *Low Molecular Weight Heparin*)

Merupakan heparin yang telah dipecah (difraksionasi) dengan BM 4.000-6.500. Efek antitrombotik dari LMWH tergantung dari besar molekulnya; semakin besar BM, semakin kuat dan cepat kerjanya (Tjay dan Rahardja, 2008). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa LMWH seperti enoxaparin, dalteparin, dan tinzaparin efektif pada beberapa kondisi tromboembolik. Keunggulannya dibanding UFH adalah memiliki efektivitas yang sama, meningkatkan bioavailabilitas dari lokasi injeksi subkutan, lebih memperlambat perdarahan, dan dosisnya lebih jarang (sekali atau dua kali sehari sudah cukup) (Zehnder, 2012). Mekanisme kerjanya dengan meningkatkan efek antitrombin lebih selektif pada faktor Xa daripada trombin. Ikatan dengan protein plasma lebih sedikit jika dibandingkan dengan UFH (Franco *et al.*, 2009)

a) Enoxaparin

1. Farmakokinetika

Mula kerja berdasarkan aktivitas anti faktor Xa dan antitrombin adalah 3-5 jam setelah pemberian. Durasi kerja obat selama 12 jam setelah pemberian (40 mg 1x sehari). Volume distribusi 6 L, tidak dapat menembus plasenta namun tidak diketahui apakah dapat menembus air susu atau tidak. Ekskresi terutama melalui urine dan memiliki waktu paruh 4,5 jam (ASHP, 2011)

2. Dosis dan pemberian

Dosis untuk mencegah kekambuhan tromboemboli adalah 40 mg 1 x sehari (Tatro, 2003). Enoxaparin memiliki aktivitas anti faktor Xa maksimal 100 unit/mg sesuai referensi standar WHO untuk LMWH internasional pertama kali (ASHP, 2011)

3. Kontra Indikasi

Hipersensitifitas terhadap enoxaparin, heparin atau produk babi; perdarahan aktif, trombositopeni terkait uji in vitro positif untuk antibodi antiplatelet dengan adanya enoxaparin (Tatro, 2003)

4. Efek samping

Sama dengan heparin, tetapi risiko perdarahan lebih rendah karena afinitasnya untuk trombin lebih ringan. Agregasi trombosit juga kurang dihambat, sehingga risiko trombositopeni juga lebih kecil (Tjay dan Rahardja, 2008)

5. Interaksi obat

Dengan obat antikoagulan oral dan/atau mempengaruhi fungsi platelet, termasuk aspirin, garam salisilat, NSAIA (termasuk ketorolak trometamin), dipiridamol, sulfinpirazon (ASHP, 2011)

6. Monitoring

Monitoring rutin tidak diperlukan (Franco *et al.*, 2009)

b) Dalteparin

Diberikan dalam bentuk dalteparin sodium. Bioavailabilitas lebih besar daripada UFH. Efek sampingnya adalah hematoma di tempat injeksi (ASHP, 2011). Obat ini diberikan dengan rute subkutan dan jangan diberikan intramuskular (Tatro, 2003).

c) Tinzaparin

Diberikan dalam bentuk tinzaparin sodium, dalam rute subkutan dan tidak boleh diberikan rute intravena atau intramuskular (ASHP, 2011). Mekanisme obat ini dengan menghambat pembentukan fibrin (Tatro, 2003).

C. Fondaparinux

1. Mekanisme kerja

Merupakan molekul pentasakarida sintetik yang mudah mengikat antitrombin yang memiliki aktivitas spesifik yang tinggi, dan menyebabkan inaktivasi faktor Xa yang efisien dan tidak berefek langsung dengan trombin (Zehnder, 2012). Fondaparinux tidak berikatan dengan protein plasma lain (Franco *et al.*, 2009).

2. Farmakokinetika

Waktu paruh yang panjang yakni 15 jam. Bioavailabilitas sangat bagus (100%) (Franco *et al.*, 2009). Durasi efek antikoagulan akan bertahan selama 2-4 hari setelah penghentian terapi, namun untuk pasien dengan kerusakan ginjal dapat > 2-4 hari. Pada orang dewasa sehat, terdistribusi utama melalui darah dan hanya sedikit pada cairan ekstrasvaskular. Obat ini kebanyakan tidak dimetabolisme dan dieliminasi dalam bentuk tidak berubah melalui urin (ASHP, 2011)

3. Kontra indikasi

Dikontraindikasikan untuk pasien dengan nilai klirens kreatinin < 30 mL/menit (Franco *et al.*, 2009). Selain itu juga dikontraindikasikan untuk pasien dengan perdarahan

aktif dan bakterial endokarditis (Wienbergen & Zeymer, 2007)

4. Dosis dan pemberian

Pemberian dalam dosis sekali sehari secara subkutan untuk semua indikasi (Franco *et al.*, 2009; Zehnder, 2012). Dosis sebesar 2,5 mg dalam sediaan 0,5 mL digunakan untuk profilaksis DVT (universityhealthsystem.com; www.accessdata.fda.gov)

5. Efek samping

Konstipasi, sakit kepala, insomnia, demam, mual, infeksi saluran kemih, batuk (ASHP, 2011)

6. Interaksi

Antikoagulan oral, digoksin, NSAIA dan penghambat agregasi platelet (ASHP, 2011)

7. Monitoring

Monitoring rutin tidak diperlukan (Franco *et al.*, 2009)

D. Warfarin

Merupakan derivat-asetonilbenzil dari kumarin yang terdiri dari suatu campuran rasemat yang tersusun dari dua enantiomorf dalam jumlah yang sama. Levorotator S-warfarin empat kali lebih kuat daripada dextrorotatory R-warfarin (Tjay & Rahardja, 2008; Zehnder, 2012).

1. Mekanisme kerja

Antikoagulan kumarin menghambat γ -karboksilasi beberapa residu glutamate dalam protrombin dan faktor VII, IX, dan X seperti halnya antikoagulan protein C dan S endogen. Penghambatan tersebut menghasilkan molekul faktor koagulasi

yang tidak sempurna yang secara biologik tidak aktif. Reaksi karboksilasi protein ini berpasangan dengan oksidasi vitamin K. Vitamin K ini kemudian harus dikurangi untuk mengaktifkan ulang molekul tersebut. Warfarin mencegah metabolisme reduktif vitamin K epoksid yang tidak aktif kembali ke bentuk hidrokuinon aktifnya, melalui penghambatan enzim yang mengkatalisis reaksi ini yaitu enzim vitamin K epoksid reduktase.

Terdapat perlambatan kerja warfarin sekitar 8-12 jam. Efek antikoagulannya berasal dari keseimbangan antara sintesis yang sebagian terhambat dan degradasi utuh keempat faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K. Penghambatan koagulasi yang dihasilkan ini bergantung pada waktu paruh degradasinya di dalam sirkulasi. Waktu paruh faktor VII, IX, X, dan II berturut-turut adalah 6, 24, 40, dan 60 jam. Dosis awal warfarin yang lebih besar sekitar 0,75 mg/kg mempercepat onset efek antikoagulan. Di atas dosis ini kecepatan onset tidak tergantung pada ukuran dosis (Majerus and Tollefsen, 2006; Zehnder, 2012).

2. Farmakokinetika

Diabsorpsi sempurna setelah pemberian rute oral. Faktor koagulasi yang tergantung sintesis vitamin K dapat segera dipengaruhi setelah absorpsi (dalam waktu 24 jam). Durasi kerja obat 2-5 hari setelah pemberian tunggal. Adanya makanan dapat menurunkan laju absorpsi namun tidak parah. Volume distribusi *apparent* adalah sekitar 0,14 L/kg. Dapat menembus barrier plasenta, namun obat ini tidak terdapat pada air susu ibu. Ikatan dengan plasma protein maksimal 99%. Metabolism hampir

semua di hati. Diekskresi melalui urine sebagai metabolit dan sebagian kecil melalui empedu. Rata-rata waktu paruh efektif 40 jam dari rentang 20-60 jam (ASHP, 2011).

3. Dosis dan Pemberian

Pengobatan dengan oral warfarin harus dimulai dengan dosis standar sebesar 5-10 mg. Penyesuaian awal waktu protrombin memerlukan waktu sekitar 1 minggu yang biasanya menghasilkan dosis rumatan sebesar 5-7 mg/hari. Waktu protrombin (PT = *protrombin time*) harus ditingkatkan sampai tingkat yang menggambarkan reduksi aktivitas protein sampai 25% dari aktivitas normal dan dipertahankan seperti itu untuk terapi jangka panjang. Bila aktivitas tersebut kurang dari 20%, dosis warfarin harus dikurangi atau dihentikan sampai aktivitas meningkat di atas 20% (Zehnder, 2012).

4. Kontra Indikasi

Warfarin dikontraindikasikan pada kondisi kehamilan, perdarahan, baru menjalani operasi mata, otak, spinal atau prostatektomi, ulseratif terbuka, trauma atau operasi luka, perdarahan serebrovaskular, aneurisma (serebral, diseksi aorta), perikarditis dan efusi perikardial, endokarditis bakteri, eklampsia, preeklampsia atau aborsi, kebocoran spinal atau diagnosis/prosedur terapeutik lain yang berpotensi terjadinya perdarahan tidak terkontrol, anesthesia area luas, hipertensi malignan, parah dan tidak terkontrol, pasien tua, alkoholisme atau psikosis yang tidak diawasi, dan hipersensitivitas terhadap warfarin (ASHP, 2011).

5. Toksisitas

Dapat menyebabkan cacat lahir yang serius yang ditandai dengan pembentukan tulang yang abnormal. Kadang-kadang terjadi nekrosis kutaneus yang disertai aktivitas protein C yang berkurang selama minggu pertama terapi. Proses yang sama jarang menimbulkan infark yang jelas pada payudara, jaringan lemak, usus dan ekstremitas. Lesi patologik menyebabkan infark hemoragik adalah trombosis vena (Zehndr, 2012). Efek sampingnya adalah perdarahan (ASHP, 2011).

Perdarahan merupakan toksisitas utama dari antikoagulan oral. Risiko perdarahan ini meningkat seiring peningkatan intensitas dan durasi terapi antikoagulan, penggunaan obat lain yang dapat mempengaruhi hemostasis, dan adanya bagian anatomi yang potensial mengalami perdarahan. Meskipun insidens perdarahan yang dilaporkan bervariasi, secara umum kurang dari 5% per tahun perdarahan ini terjadi pada pasien yang diterapi dengan target INR 2-3. Risiko perdarahan intrakranial meningkat pada INR lebih dari 4, terutama pada pasien geriatrik. Pada sebagian besar pasien yang menerima antikoagulan, faktor umum yang berhubungan dengan peningkatan INR >6 adalah penggunaan obat yang dapat meningkatkan kerja warfarin (seperti asetaminofen), penyakit berbahaya, diare, penurunan *intake* oral, dan mengonsumsi warfarin lebih banyak dari yang diresepkan (Majerus and Tollefsen, 2006).

6. Interaksi Obat

Interaksi warfarin terjadi dengan banyak sekali obat, di antaranya adalah asetaminofen, kloramfenikol, simetidin,

griseofulvin, rifampin, sukralfat, mikonazol, NSAIA, dan masih banyak lagi (ASHP, 2011)

7. Tinjauan tentang INR

Kisaran terapeutik terapi antikoagulan oral didefinisikan dalam istilah *international normalized ratio* (INR). INR adalah rasio waktu protrombin (waktu protrombin pasien/rata-rata waktu protrombin normal untuk laboratorium)^{ISI}; eksponen ISI merujuk pada Indeks Sensitifitas Internasional dan tergantung pada reagen spesifik dan instrument yang digunakan dalam pemeriksaan serta deteksi bentuk bekuan. PT diperpanjang ketika ada penurunan fungsional fibrinogen, faktor V, atau faktor yang tergantung vitamin K yaitu faktor II, VII atau faktor X. Sementara penurunan jumlah faktor IX atau protein C atau S tidak memberikan efek pada PT.

Nilai ISI biasanya sudah dituliskan oleh pabrik manufaktur, yang mengindikasikan sensitivitas PT yang ditentukan melalui tromboplastin yang diberikan untuk menurunkan faktor kagulasi tergantung vitamin K yang dibandingkan dengan standar tromboplastin manusia dari WHO. Reagen dengan nilai ISI lebih rendah akan lebih sensitif memberikan efek antikoagulan. Untuk monitoring terapi, sampel darah puasa diambil pada waktu 8-14 jam setelah dosis terakhir antikoagulan oral.

ISI berfungsi untuk menghubungkan waktu protrombin yang diukur dengan tromboplastin standar rekomendasi World Health Organization (WHO); sehingga waktu protrombin yang

diperiksa dengan berbagai instrumen yang dikalibrasi dengan baik dengan berbagai reagen tromboplastin harus memberikan hasil INR yang sama pada sampel yang diberikan. Pada sebagian besar kombinasi reagen dan instrument yang digunakan sekarang, ISI mendekati, dan membuat INR secara kasar menjadi rasio waktu protrombin pasien terhadap waktu protrombin normal rata-rata. INR yang dianjurkan untuk profilaksis tata laksana penyakit trombotik adalah 2-3. Pasien yang memiliki beberapa tipe katup jantung artifisial (misalnya, cakram miring) atau kondisi medis lain yang meningkatkan risiko trombotik mempunyai kisaran yang dianjurkan sebesar 2,5-3,5. Nilai INR untuk mencegah kambuhnya embolisme sistemik adalah 3-4,5 (Fischbach, 2004).

Kadang-kadang, pasien menunjukkan resistensi terhadap warfarin yang ditandai dengan rekurensi atau peningkatan kejadian trombotik selama berada di dalam kisaran terapeutik. Para individu ini dapat ditingkatkan target INR-nya (yang disertai peningkatan risiko perdarahan) atau diberi bentuk alternatif antikoagulasi (misalnya, injeksi LMWH setiap hari) (Zehnder, 2012).

E. Antikoagulan Oral Baru

Dalam beberapa waktu terakhir dikembangkan juga berbagai antikoagulan baru dari kelas yang berbeda-beda dengan masing-masing keunggulan dan kerugiannya. Target antikoagulan baru ini berbeda-beda dari yang sebelumnya (Nursalim dan Setiabudi, 2012). Berikut ini akan diuraikan mengenai macam-macam antikoagulan oral baru tersebut.

a) Dabigatran

1. Mekanisme kerja

Dabigatran merupakan agen sintesis penghambat trombin non-peptida yang poten dan reversibel. Penghambatan trombin menyebabkan penurunan pembentukan fibrin dan mengurangi agregasi platelet yang distimulasi oleh trombin dan tentunya mencegah pembentukan trombi. Dabigatran menghambat pembentukan trombin dari fibrin bebas maupun fibrin yang terikat, dan juga menghambat agregasi platelet yang diinduksi trombin (Dubois and Cohen, 2010).

2. Farmakokinetika

Setelah diserap di saluran cerna, kadar plasma tertinggi dicapai dalam 0,5-2 jam, kemudian obat ini dibuang melalui ginjal. Waktu paruh dari obat ini berkisar antara 12-17 jam sehingga dabigatran perlu diberikan 2x sehari. Mula kerja dabigatran relatif cepat (Nursalim dan Setiabudi, 2012). Bahan aktif dabigatran sulit diserap dari jalur gastrointestinal. Namun demikian, prodrug dabigatran eteksilat telah diidentifikasi sebagai substrat untuk transporter P-glikoprotein (Dubois and Cohen, 2010)

3. Dosis dan pemberian

Diberikan secara oral dalam bentuk dabigatran eteksilat dan segera dihidrolisis menjadi bentuk aktifnya yaitu dabigatran (Nursalim & Setiabudi, 2012). Dabigatran eteksilat merupakan satu-satunya penghambat trombin direk yang tersedia dalam rute oral. Dabigatran eteksilat diberikan sehari sekali. Efek antikoagulan dapat diprediksi dan tergantung pada dosis (Dubois and Cohen, 2010). Dosis dewasa yang

direkomendasikan untuk pencegahan tromboembolisme pada fibrilasi atrium adalah penggunaan oral 150 mg 2 kali sehari (www.drugs.com).

4. Kontra Indikasi

Penghambat P-gp poten seperti antifungal sistemik azole (kecuali flukonazol), siklosporin, dronedarone, takrolimus, inisiasi simultan dengan verapamil (Geelhoed, 2013). Selain itu juga dikontraindikasikan pada pasien dengan klirens kreatinin < 30 mL/menit, perdarahan aktif, berisiko tinggi terhadap perdarahan, sedang menggunakan ketokonazol, sedang hamil/menyusui.

5. Efek Samping

Efek toksik utama dari obat ini adalah perdarahan sebagaimana efek yang dimiliki oleh antikoagulan lainnya. Efek lain adalah masalah gastrointestinal (mual, muntah, dan konstipasi) dan masalah vaskularisasi (udema dan *deep vein thrombosis*) (Dubois and Cohen, 2010).

6. Interaksi Obat

Interaksi dengan obat lain dan makanan lebih sedikit dibandingkan warfarin (Nursalim dan Setiabudi, 2012).

7. Monitoring

Tidak membutuhkan pemantauan laboratorium yang intensif (Nursalim dan Setiabudi, 2012).

b) Rivaroxaban

1. Mekanisme Kerja

Merupakan antikoagulan golongan penghambat faktor Xa yang mencegah trombogenesis tanpa memerlukan bantuan kofaktor protrombin (Nursalim dan Setiabudi, 2012).

2. Farmakokinetika

Kadar puncak plasma pada 2,5-4 jam. Mula kerja 30 menit (Brighton, 2010). Ikatan pada protein plasma 92-95% dengan komponen utama yang terikat adalah albumin (Kreutz, 2012)

3. Dosis & Pemberian

Efek antikoagulannya dapat diramalkan terjadi pada kisaran dosis 5-80 mg. Dosis yang diberikan untuk pencegahan stroke pada pasien fibrilasi atrium tergantung pada nilai klirens kreatinin seperti yang tertera dalam tabel berikut.

Tabel II.2 Dosis Rivaroxaban yang direkomendasikan (Melissa *et al.*, 2012)

Nilai Klirens Kreatinin (mL/menit)	Dosis yang Direkomendasikan
≥ 50	20 mg 1 x sehari bersama makan malam
15-49	15 mg 1 x sehari bersama makan malam
< 15	Obat tidak boleh digunakan

5. Kontra Indikasi

Dikontraindikasikan pada pasien dengan kerusakan renal (klirens kreatinin < 15 mL/menit), kerusakan hati sedang

maupun parah dengan peningkatan INR, atau dengan antifungal azole atau penghambat HIV-protease

6. Efek Samping

Efek samping berupa perdarahan tingkatnya setara dengan warfarin dan enoxaparin. Laju perdarahan intrakranial dan kejadian perdarahan fatal lebih rendah pada rivaroxaban, sementara perdarahan gastrointestinal sudah umum terjadi. Efek gastrointestinal non-hemoragik yang biasa terjadi adalah gangguan terkait gastrointestinal (mual, muntah, konstipasi), epistaksis, edema perifer, pusing, dan nasofaringitis (Melissa *et al.*, 2012).

7. Interaksi Obat

Tidak ada interaksi yang signifikan dengan makanan maupun dengan obat lainnya, kecuali antimikotik azole atau penghambat protease HIV. Rivaroxaban juga tidak direkomendasikan untuk diberikan pada pasien yang menerima obat-obat penghambat kuat CYP3A4 dan P-glikoprotein (Perzborn *et al.*, 2010).

8. Monitoring

Monitoring dengan melihat nilai aPTT dan PT tidak diperlukan karena perpanjangan kedua parameter ini tergantung pengukuran pembekuan dan kondisi yang digunakan (Kreutz, 2011)

c) Apixaban

1. Mekanisme kerja

Apixaban adalah inhibitor faktor Xa yang bekerja secara spesifik pada faktor Xa. Apixaban bekerja tanpa

membutuhkan kofaktor, seperti antitrombin untuk mendukung aktivitas antitrombotik. Dengan menghambat faktor Xa bebas dan yang terikat dengan bekuan, apixaban menurunkan pembentukan dan pengembangan trombin. Apixaban juga menghambat trombin yang diinduksi agregasi platelet (Franco-Martinez & Attia, 2014). Hasil dari mekanisme ini adalah penghambatan pembentukan trombin dan trombus sehingga memperpanjang waktu pembekuan darah (Irawati, 2014).

2. Farmakokinetika

Apixaban mempunyai profil farmakokinetik linier sampai dengan dosis 10 mg; pada dosis ≥ 25 mg bioavailabilitas apixaban berkurang. Bioavailabilitas absolute apixaban sampai dengan dosis 10 mg adalah sekitar 50%. Konsentrasi maksimum dalam darah tercapai 3-4 jam setelah pemberian tablet apixaban 10 mg.

Apixaban dimetabolisme di hepar sebagian besar oleh enzim sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan CYP3A5. Selain itu, apixaban juga merupakan substrat dari protein transport *P-glycoprotein* (P-gp) (Irawati, 2014). Apixaban cepat diserap dan memiliki waktu paruh 12 jam.

3. Dosis & Pemberian

Obat apixaban diberikan dalam dosis :

- a. 5 mg 2 kali sehari
- b. 2,5 mg 2 kali sehari jika klirens kreatinin 15-29 mL/menit

- c. 2,5 mg 2 kali sehari untuk pasien dengan yang berada dalam 2 kondisi berikut : usia ≥ 80 tahun, berat badan ≤ 60 kg, serum kreatinin $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromol/L) (Davey, 2013)

4. Kontra Indikasi

Apixaban dikontraindikasikan pada kondisi: 1) reaksi hipersensitivitas terhadap apixaban atau bahan-bahan pengisi yang terkandung dalam produk (seperti: laktosa, selulosa mikrokrystalin, natrium *croscarmellose*, natrium lauril sulfat, magnesium sulfat, *hypromellose*, titanium dioksida, triasetin, besi oksida merah); 2) perdarahan aktif yang signifikan secara klinis; 3) penyakit hepar yang berhubungan dengan koagulopati dan risiko perdarahan yang relevan secara klinis; 4) kondisi-kondisi yang secara signifikan merupakan faktor risiko perdarahan mayor (contoh: baru atau sedang mengalami ulser di saluran cerna, baru mengalami cedera otak atau spinal, baru mengalami perdarahan intrakranial); 5) sedang menggunakan antikoagulan lainnya (contoh: heparin, enoxaparin, fondaparinux), kecuali pada kondisi-kondisi khusus yang memang membutuhkan pemberian kombinasi antikoagulan (Irawati, 2014).

5. Efek Samping

Efek samping yang paling banyak terjadi adalah perdarahan. Ini termasuk perdarahan pada perut, pencernaan, otak dan mata; dimana pendarahan yang terjadi dapat menjadi fatal. Terjadinya perdarahan pada pasien

yang mengonsumsi apixaban lebih sedikit jika dibandingkan dengan pasien yang menerima warfarin. Ruam dan alergi serius juga dapat terjadi (www.medicinenet.com)

7. Interaksi Obat

Apixaban berinteraksi dengan berbagai obat lain karena metabolismenya oleh CYP450 3A4. Tidak boleh digunakan bersamaan dengan ketokonazol, itrakonazol, dan vorikonazol, juga dapat berinteraksi jika diberikan bersama antikoagulan oral lainnya. Interaksi lain dengan agen trombolitik antagonis reseptor GPIIb/IIIa, tienopiridin (contoh : klopidogrel), dipiridamol, dekstran dan sulfpirazon (Davey, 2013)

8. Monitoring

Tidak diperlukan pemantauan berkala seperti warfarin.

Parameter	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran Etxeliate	Warfarin
Prodrug	-	-	+	-
Bioavailabilitas (%)	50	66-100, bergantung dosis	3-7	100
t _{max} (jam)	1,5 (dosis 2,5mg) 3,3 (dosis 5mg) 3-4 (dosis 10mg)	2-4	1-6	4
Vd (L)	21-61 52,7 (berat badan rendah) 75,6 (obesitas)	50	50-70	0,14 L/kg
Ikatan protein (%)	87	92-95	35	>99
Waktu paruh (jam)	6,8 (dosis 2,5mg) 15,2 (dosis 5mg) 15,8 (berat badan rendah) 8,8 (obesitas)	5-9 11-19 (lansia) 10,1-10,4 (gangguan hati) 8,7-9,5 (gangguan ginjal)	12-17 15-34,1 (gangguan ginjal)	36
Metabolisme	Hepar (CYP3A4) P-glycoprotein (P-gp)	Hepar (CYP3A4)	Hepar (hidrolisis, konjugasi, glukuronidasi)	Hepar (CYP2C9, CYP2C8, CYP2C18, CYP3A2, CYP3A4)
Interaksi	Penghambat P-gp dan Penginduksi CYP3A4 yang kuat	Penghambat P-gp dan Penginduksi CYP3A4 yang kuat	Penghambat/Penginduksi P-gp	Diet, vitamin K, banyak obat dan makanan
Eliminasi	Feses	Hepar (2/3) Renal (1/3)	Renal	Renal
Ekskresi Renal (%)	27	66	-	-
Antidotum	-	-	-	Vitamin K
Monitoring	-	-	-	INR

Gambar 2.8. Perbandingan farmakokinetik Warfarin dengan antikoagulan oral baru (Irawati, 2014)

F. Argatroban

Merupakan penghambat trombin molekul kecil yang disetujui FDA untuk digunakan pada pasien penderita HIT baik yang disertai trombosis ataupun tidak dan angioplasti koroner pada pasien penderita HIT. Obat ini diberikan melalui infus intravena, dan dipantau melalui aPTT (Zehnder, 2012).

G. Ximelagatran

Adalah obat prekursor oral yang dimetabolisme menjadi DTI melagatran. Uji coba klinis menemukan bahwa ximelagatran sama efektifnya seperti antikoagulan lain untuk tromboemboli vena dan fibrilasi atrium, ditemukan toksisitas hepatic pada 5-10% individu yang mendapatkan terapi selama lebih dari satu bulan. Keuntungan potensial ximelagatran termasuk bioavailabilitas dan farmakokinetika yang dapat diprediksi. Hal ini memungkinkan penentuan dosis tetap dan respon antikoagulan yang dapat diprediksi; tidak perlu pemantauan koagulasi secara rutin; kurangnya interaksi dengan obat yang berinteraksi dengan P450; onset dan offset kerja yang cepat memungkinkan antikoagulasi segera sehingga tidak perlu dilengkapi dengan obat antikoagulan tambahan (Zehnder, 2012).

2.5.2 Dasar Pemberian Terapi

Untuk menentukan terapi antitrombotik yang tepat maka faktor risiko yang ada pada setiap individu harus diperhitungkan. Salah satu sistem yang digunakan adalah sistem skor CHADS2 (*congestive heart failure, hypertension, 75 years of age or older,*

diabetes mellitus, dan adanya riwayat stroke atau *Transienst Ischemic Attack*) (Lane and Lip, 2012; Roldan *et al.*, 2013). Sistem ini digunakan untuk memperkirakan risiko stroke pada pasien berdasarkan adanya faktor risiko (Cairns *et al.*, 2010). Gambar di bawah ini merupakan faktor risiko stroke berikut skornya dari sistem CHADS₂, dengan rentang skor total 0-6.

	CHADS ₂ risk criteria	Score
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age >75 years	1
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	(Prior) stroke or TIA	2

Gambar 2.9. Skor CHADS₂ (Cairns *et al.*, 2010)

Tabel II.3. Rekomendasi terapi berdasarkan skor CHADS₂ (Lip, 2010)

Skor CHADS ₂	Tingkat Risiko	Rekomendasi Terapi
0	Rendah (<i>low</i>)	Aspirin
1	Sedang (<i>moderate/intermediate</i>)	Aspirin atau antikoagulan oral
≥2	Tinggi (<i>high</i>)	Antikoagulan oral

Berdasarkan skor CHADS₂, sebagian besar *guideline* yang ada merekomendasikan terapi seperti dalam tabel di atas. Namun ada pula *guideline* lain yang menyatakan bahwa jika skor CHADS₂ = 0 (risiko rendah) tidak perlu menerima terapi antitrombotik karena

tidak ada faktor risiko, dan aspirin diberikan jika terdapat faktor risiko seperti jenis kelamin wanita dan terdapat penyakit vaskular (Skanes *et al.*, 2012).

Risiko stroke selalu berkaitan dengan risiko terjadinya perdarahan dan sistem skor CHADS2 berhubungan erat dengan terjadinya perdarahan ini, sehingga persepan dari antikoagulan harus dipertimbangkan antara manfaatnya dalam mencegah timbulnya stroke dengan risiko terjadinya perdarahan (Pisters, 2010; Lane dan Lip, 2012; Roldan *et al.*, 2013). Maka dari itu dibuat sistem skor yang spesifik untuk memperkirakan terjadinya risiko perdarahan pada pasien fibrilasi atrium yang telah diberi antikoagulan. Sistem ini diberi nama sistem skor HAS-BLED yang merupakan akronim dari faktor risiko terjadinya perdarahan pada pasien (Lane dan Lip; Pisters, 2010). Gambar di bawah ini merupakan faktor risiko terjadinya perdarahan berikut skornya dari sistem HAS-BLED, dengan rentang skor 0-9. Jika skor yang diperoleh ≥ 3 menandakan bahwa pasien tersebut memiliki risiko perdarahan tinggi, sehingga perlu dilakukan perhatian dan pemantauan regular kepada pasien (Lane dan Lip, 2010)

Letter	Clinical Characteristic ^a	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly; INR = international normalized ratio.

Gambar 2.10. Skor HAS-BLED (Pisters, 2010)

HAS-BLED merupakan akronim dari hipertensi (tidak terkontrol, sistol >160 mmHg), fungsi ginjal abnormal berarti adanya dialisis ginjal, transplantasi ginjal, atau serum kreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$, fungsi liver abnormal yang dimaksud adalah adanya penyakit hepar kronis (seperti sirosis) atau perubahan nilai biokimia yang signifikan dan menandakan perubahan fungsi hati (seperti bilirubin $> 2x$ batas atas nilai normal, dan terkait dengan AST/ALT/alkalin fosfatase $> 3x$ batas atas nilai normal), stroke (riwayat sebelumnya), riwayat atau kecenderungan perdarahan (anemia, kadar hemoglobin > 2 g/L), nilai INR tidak tetap (waktu terapeutik $< 60\%$), usia lanjut (> 65 tahun), obat/alkohol secara bersamaan (antiplatelet atau NSAID) (Pirsters, 2010).

Sistem skor HAS-BLED tidak dapat digunakan untuk melarang pemberian terapi antikoagulan oral untuk pasien. Sistem ini digunakan untuk mengidentifikasi faktor risiko perdarahan pada pasien dan mencoba memperbaikinya, seperti dengan mengontrol tekanan darah, menghentikan terapi antiplatelet dan NSAID yang digunakan bersamaan dan konseling pasien untuk mengurangi konsumsi alkohol (jika berlebihan). Sistem skor HAS-BLED tidak boleh digunakan untuk izin tidak meresepkan antikoagulan oral, namun lebih ditekankan untuk perhatian dan pemantauan khusus pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan (Lane dan Lip, 2010; Roldan, *et.al*, 2013).

Dalam literatur lain dikatakan bahwa jika pasien memiliki resiko perdarahan yang rendah (skor HAS-BLED 0-2), pasien dapat diberikan dabigatran eteksilat 150 mg dua kali sehari, yang

memberikan efektifitas pencegahan tromboembolisme lebih baik daripada warfarin (namun efek perdarahan intrakranial lebih rendah dan efek perdarahan sebanding). Jika pasien berisiko tinggi terhadap perdarahan, dabigatran eteksilat 110 mg 2 kali sehari dapat diberikan dengan efektifitas pencegahan tromboembolisme yang sebanding, namun efek perdarahan intrakranial lebih rendah dan efek perdarahan lebih besar jika diberikan dengan warfarin (Lip, 2010; Pirsters, 2010).

2.6 Tinjauan Tentang Studi Penggunaan Obat

2.6.1. Definisi

Drug Utilization Research atau riset penggunaan obat didefinisikan sebagai kegiatan pemasaran, pendistribusian, persepan dan penggunaan obat dalam masyarakat, dengan lebih menekankan pada hasil pengobatan, konsekuensi ekonomi dan sosial (WHO, 2003). Dengan demikian, menurut Hartzema, *et.al.* dalam buku *Pharmacoepidemiology: An Introduction, drug utilization study* atau studi penggunaan obat adalah suatu studi yang didesain untuk menjelaskan secara kuantitatif dan kualitatif mengenai populasi dari para pengguna obat yang diberikan (atau kelas dari obat) dan/atau kondisi pemberian (misal, indikasi, lama penggunaan, dosis, terapi sebelumnya atau yang terkait) (Truter, 2008).

Studi pada proses penggunaan obat difokuskan pada faktor-faktor yang berhubungan dengan kegiatan persepan, pencampuran, pemberian dan pengambilan obat, dan hal-hal lain yang terkait tentang itu (manfaat maupun efek samping) (Gama, 2008). Data kuantitatif penting untuk diperoleh dalam hal tingkat dan variabilitas penggunaan obat serta biaya obat, sementara data kualitatif berupa

konsekuensi sosial dan pengobatan dapat diekstrapolasikan (Truter, 2008)

2.6.2. Manfaat

Tujuan utama dari studi penggunaan obat adalah untuk memudahkan penggunaan obat yang rasional pada populasi. Bagi pasien itu sendiri, rasionalitas penggunaan obat menunjukkan bahwa obat yang digunakan telah diberikan dengan dosis optimum, informasi yang benar dan harga yang sesuai (WHO, 2003).

Pentingnya studi penggunaan obat dikaitkan dengan rasionalitas obat yang digunakan akan dipaparkan sebagai berikut (WHO, 2003).

a) Deskripsi mengenai pola penggunaan obat

Studi penggunaan obat dapat meningkatkan pemahaman mengenai obat yang digunakan dengan penjelasan sebagai berikut.

1. Dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah pasien yang menggunakan obat tertentu dalam periode waktu yang ditentukan. Hal ini juga dapat digunakan untuk memperkirakan angka prevalensi dan insidensi.
2. Dapat menjelaskan mengenai tingkat penggunaan obat pada waktu atau di area tertentu.
3. Dapat digunakan untuk memperkirakan obat-obat yang sudah digunakan secara tepat, terlalu sering dan jarang digunakan
4. Dapat menentukan pola atau profil penggunaan obat dan mengetahui obat alternatif yang digunakan untuk mengatasi keluhan yang sama

5. Dapat digunakan untuk membandingkan profil penggunaan obat dari hasil observasi dengan terapi obat yang sudah ditetapkan dalam *guideline* atau yang direkomendasikan
 6. Hasil studi penggunaan obat dapat menjadi *feedback* untuk pembuat resep
 7. Jumlah kasus terkait masalah penggunaan obat atau efek samping obat dapat dihubungkan dengan jumlah pasien yang menggunakan obat tersebut, sehingga dapat ditentukan potensi keparahan dari masalah tersebut
- b) Penanda awal dari penggunaan obat yang irasional
- Riset penggunaan obat dapat memberikan hipotesis dan dapat dilakukan tindak lanjut jika terdapat irasionalitas obat, dan juga dapat menghindari irasionalitas obat lebih lama.
1. Pola penggunaan obat dan harga obat antar daerah atau pada waktu yang berbeda dapat dibandingkan. Hipotesis dapat disusun untuk membentuk dasar investigasi apakah perbedaan tersebut beralasan dan berimplikasi pada kesehatan seseorang
 2. Pola penggunaan obat yang diamati dapat dibandingkan dengan petunjuk yang direkomendasikan dan *guideline* terapi penyakit tertentu.
- c) Penggunaan obat dan pemantauan setelahnya
- Riset penggunaan obat yang dilakukan dapat memperkirakan apakah intervensi yang dilakukan dalam pengembangan obat memiliki efek seperti yang diinginkan melalui monitoring dan evaluasi yang diinginkan (Shalini *et al.*, 2010).

2.6.3. Batasan Studi Penggunaan Obat

Studi dalam proses penggunaan obat difokuskan pada faktor-faktor yang terkait dengan peresepan, pencampuran, pemberian dan penerimaan obat, dan hal-hal lain yang berhubungan dengan itu, mencakup penggunaan obat secara medis atau non medis, efek dari penggunaan obat yakni manfaat atau efek samping. Studi penggunaan obat memainkan peranan penting dalam hal membantu sistem kesehatan untuk memahami, menginterpretasikan dan mengembangkan peresepan, pemberian dan penggunaan obat. Prinsip utama pada riset penggunaan obat adalah untuk memudahkan penggunaan obat secara rasional, yang secara tidak langsung menyatakan bahwa proses peresepan telah dilakukan dengan baik pada dosis dan indikasi yang tepat, serta dengan informasi yang benar dan harga yang sesuai (Sachdeva and Patel, 2010).

2.6.4. Tipe Studi Penggunaan Obat

Menurut Einarson T. dalam Sachdeva dan Patel, 2010, studi penggunaan obat terdiri dari dua tipe yakni tipe kualitatif dan tipe kuantitatif. Studi penggunaan obat secara kualitatif merupakan kegiatan multidisiplin yang mengumpulkan, mengatur, menganalisis dan melaporkan informasi mengenai penggunaan obat aktual. Biasanya studi tipe ini dilakukan untuk memeriksa obat tertentu dalam kondisi tertentu. Studi kualitatif memperkirakan ketepatan penggunaan obat dan secara umum menghubungkan antara peresepan yang dilakukan dengan indikasinya. Studi serupa biasanya diarahkan menuju *review* penggunaan obat atau evaluasi penggunaan obat. Studi ini memiliki tujuan meningkatkan kualitas efek terapeutik (Sachdeva and Patel, 2010).

Tipe lainnya adalah studi penggunaan obat secara kuantitatif. Studi ini melibatkan mengumpulkan, mengatur dan menunjukkan estimasi atau pengukuran penggunaan obat. Informasi ini pada umumnya digunakan untuk membuat keputusan harga obat dan menyiapkan biaya untuk obat. Ada kemungkinan studi penggunaan obat tipe kuantitatif dan kualitatif dikombinasikan (Sachdeva and Patel, 2010).

Sementara itu literatur lain mengatakan bahwa studi penggunaan obat terdiri dari tiga tipe. Tipe pertama adalah *cross-sectional studies*, dimana studi ini menyediakan potret penggunaan obat ada waktu tertentu. Studi serupa dapat digunakan untuk membuat perbandingan dengan data yang sama yang telah dikumpulkan pada periode yang sama di negara berbeda dan dapat didasarkan pada obat, problem, indikasi atau pasien. Studi ini juga dapat dengan mudah mengukur penggunaan obat, atau dapat memperkirakan hubungan antara penggunaan obat dengan *guideline* yang telah ada.

Studi tipe lain adalah *longitudinal studies*. Data longitudinal dibutuhkan dengan tujuan mempelajari penggunaan obat yang menjadi *trend* dan sering digunakan oleh masyarakat. Data longitudinal seringkali diperoleh dari survei *cross-sectional* yang berulang. Koleksi data terus kontinyu, namun selalu disurvei oleh praktisi dan pasien juga akan terus berubah.

Tipe terakhir adalah *continuous longitudinal studies*. Tipe ini dapat menyediakan data berupa indeks terapi dengan terapi yang berdasarkan pada waktu antar pereseapan, *co-prescribing*, lama terapi dan sebagainya. Data ini dapat menunjukkan informasi pereseapan

secara individual, dan semakin berkembang dengan adanya pereseapan elektronik.

Masih dalam literatur yang sama, disebutkan pula klasifikasi dari evaluasi penggunaan obat yang terdiri dari 3 tipe. Tipe pertama adalah prospektif, dimana tipe ini melibatkan evaluasi rencana terapi obat pasien sebelum obat diberikan. Pada proses ini farmasis dapat mengidentifikasi dan menyelesaikan masalah sebelum pasien menerima obat. Studi prospektif melihat hasil terapi dari pasien dan biasanya memiliki potensial bias yang lebih kecil daripada studi retrospektif.

Tipe selanjutnya adalah *concurrent*. Tipe ini dilakukan ketika terapi sedang berlangsung dan melibatkan monitoring terapi obat untuk memastikan bahwa hasil terapi pasien sesuai yang diinginkan. Farmasis memiliki kesempatan untuk meningkatkan pembuat resep mengenai kemungkinan terjadinya masalah yang potensial dan turut terlibat dalam area seperti interaksi obat, terapi duplikasi dan dosis berlebih atau tidak tepat.

Tipe terakhir adalah retrospektif. Tipe ini merupakan cara termudah karena terapi obat yang diamati dilakukan setelah pasien menerima obat. Tipe retrospektif dapat memperkirakan pola pereseapan, pencampuran atau pemberian obat untuk mencegah kambuhnya penyakit atau penggunaan obat yang tidak tepat. Studi retrospektif biasanya mencakup ketepatan terapi, penggunaan obat berlebih atau kurang, penggunaan obat generik secara tepat, terapi duplikasi, kontraindikasi obat-penyakit, interaksi obat, dosis yang tidak tepat, lama terapi yang tidak tepat, serta penyalahgunaan klinik (Shalini *et al.*, 2010).

2.7 Tinjauan Tentang Drug Related Problems

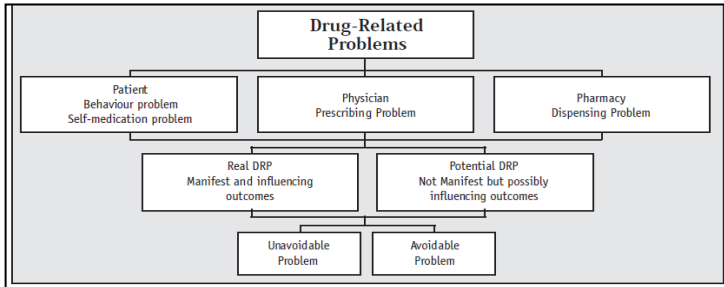
2.7.1. Definisi

Menurut Perhimpunan Farmasi Klinik Perancis (SFPC = French Society of Clinical Pharmacy), DRP didefinisikan sebagai suatu kejadian atau keadaan yang melibatkan terapi obat yang secara aktual atau potensial mengganggu hasil terapi kesehatan yang diinginkan (Al-Hajje, *et.al*, 2012). Definisi ini pula yang dikemukakan oleh PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe) dalam The PCNE Classification V 6.2 yang telah direvisi pada tahun 2010.

Istilah Drug Related Problem (DRP) bukan suatu istilah yang asing dalam farmakoterapi. Adapun kata yang dapat menjelaskan makna kata tersebut yaitu “drug-therapy problem”, yang diperkenalkan oleh Cipolle, Morley dan Strand. Sedangkan Fernandez-Llimos *et al.* mengartikan sebagai kegagalan farmakoterapi, mengarah pada suatu *outcome* klinis yang tidak diinginkan yang berasal dari penggunaan atau kesalahan penggunaan obat. Kegagalan yang dimaksudkan meliputi kebutuhan, efektifitas dan keamanan. Konsep DRP sangat penting untuk diartikan secara benar sebelum konsep tersebut diterapkan dalam suatu penelitian atau pelayanan kesehatan (Mil, 2005).

2.7.2. Penyebab Terjadinya DRP

Ada beberapa proses dimana mungkin terjadinya kelalaian yang berakibat pada DRP yaitu penulisan resep, pemberian dan penggunaan obat yang prosesnya dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.11. Gambaran proses terjadinya DRP (Mil, 2005)

DRP dapat dibagi menjadi 2 hal, yakni DRP nyata dan potensial. Kenyataannya beberapa masalah tersebut tidak dapat dihindari tanpa mengurangi efek farmakoterapi.

Masalah persepsian biasanya berasal dari kesalahan dokter ataupun tenaga medis lain. Umumnya, kesalahan tersebut disebabkan karena kurangnya informasi tentang profil terapi pada pasien atau data laboratorium yang hilang. Selain itu juga bisa disebabkan intervensi dari luar seperti desakan dari industri farmasi yang membuat penulisan resep menjadi kurang tepat. Tenaga medis lain seperti suster juga dapat melakukan kesalahan yang menimbulkan DRP seperti salah menyalin instruksi dokter dan grafik atau tidak memberikan obat sebagaimana mestinya (Mil, 2005).

Pemberian obat merupakan kesalahan yang dilakukan apoteker meliputi salah mengartikan tulisan tangan dokter, tidak menuliskan review tentang penggunaan narkoba, dan mengambil obat yang salah sehingga terjadi DRP. Kesalahan penggunaan obat merupakan masalah yang paling sering terjadi pada pasien. Hampir lebih dari 50% pasien tidak mengikuti petunjuk penggunaan obat dengan benar. Hal tersebut yang menyebabkan jumlah signifikan

pada masalah terkait obat, namun dari sekian banyak hanya sedikit yang dapat diketahui (Mil, 2005).

Akan lebih baik jika terjadinya DRP dapat dicegah daripada memperbaikinya, namun hal ini tidak selalu dapat terjadi karena kompleksnya farmakoterapi, kurangnya pelatihan dan ilmu yang dimiliki tenaga kesehatan dan kebiasaan dari pengguna obat. dan juga beberapa masalah farmakoterapi merupakan hasil dari reaksi individual yang tidak diharapkan, seperti alergi, dan tidak selalu dapat diprediksi. Sehingga, meskipun kemungkinan terjadinya masalah setelah pemberian obat kepada pasien dapat diprediksi sebelum obat diberikan, evaluasi farmakoterapi setelah pemberian obat tetap harus dilakukan untuk memperkirakan kemungkinan terjadinya DRP dan memastikan *outcome* yang terjadi sesuai dengan yang diharapkan (Mil, 2005).

2.7.3. Klasifikasi DRP

Ada banyak klasifikasi DRP namun tidak semua klasifikasi tersebut mudah untuk digunakan. Klasifikasi yang digunakan setidaknya memiliki tiga karakter yaitu : fokus terhadap masalah saja dan bukan terhadap penyebab atau konsekuensi, masalah harus jelas dan dapat dijelaskan spesifik, serta klasifikasi yang digunakan harus valid dan reproduibel. Tidak banyak klasifikasi DRP yang telah diuji validitas dan reproduibilitasnya. Untuk klasifikasi PCNE dan Westerlund tes yang dilakukan hampir selalu kontinyu.

Di dalam *The PCNE Classification V 6.2* yang telah direvisi pada tahun 2010, kategori DRP yang dijelaskan adalah sebagai berikut. Klasifikasi dasar memiliki 4 domain utama untuk masalah (*adverse reactions, treatment effectiveness, treatment costs, and*

others), 8 domain utama untuk penyebab (*drug selection, drug form, dose selection, treatment duration, drug use/administration process, logistics, patient, and other*) dan 5 domain utama untuk intervensi (*no intervention, at prescriber level, at patient (or carer) level, at drug level, and others*). Pada level yang lebih detail terdapat 9 kelompok dalam sub domain untuk masalah, 37 grup sub domain untuk penyebab dan 17 grup sub domain untuk intervensi.

Kategori DRP secara rinci menurut Cipolle, Strand dan Morley (2007) adalah sebagai berikut:

- 1) Pemberian obat tanpa indikasi.
- 2) Kebutuhan terapi obat tambahan.
- 3) Pemberian obat tidak efektif untuk memberikan respon.
- 4) Dosis obat terlalu rendah untuk memberikan respon yang diharapkan.
- 5) Pemberian obat menyebabkan munculnya efek samping
- 6) Dosis obat terlalu tinggi.
- 7) Ketidakpatuhan pasien

2.7.4. DRP pada Antikoagulan

Salah satu DRP yang terjadi pada golongan antikoagulan adalah interaksi dengan obat-obat lain atau dengan makanan. Dalam sebuah studi ditemukan bahwa tidak ada interaksi dengan makanan secara signifikan dan juga ditemukan bukti klinik yang sedikit mengenai interaksi rivaroxaban dengan obat-obat lain, kecuali pada antimikotik azole (seperti ketokonazol dan flukonazol) atau penghambat protease HIV (ritonavir). Kedua golongan obat ini termasuk penghambat kuat CYP3A4 dan P-glikoprotein yang dapat menurunkan klirens dari rivaroxaban. Maka dari itu rivaroxaban

tidak direkomendasikan pada pasien yang menerima kedua obat ini. Untuk obat penginduksi kuat CYP3A4 dapat menurunkan konsentrasi plasma dan harus digunakan dengan perhatian.

Tidak ada interaksi klinik yang signifikan ketika rivaroxaban diberikan bersama atorvastatin (substrat CYP3A4 dan P-gp), digoksin (substrat P-gp) atau midazolam (substrat CYP3A4). Ranitidine (inhibitor CYP3A4), antasid, aspirin dan naproxen juga tidak memberikan efek signifikan pada farmakokinetik dan farmakodinamik rivaroxaban, sementara klopidoogrel juga tidak menunjukkan interaksi farmakokinetik dengan rivaroxaban (Perzborn *et al.*, 2010)

Pemberian apixaban bersamaan dengan inhibitor kuat CYP3A4 dan P-gp memerlukan perhatian dan monitoring karena kedua kelompok ini juga dapat meningkatkan kadar maksimum (Cmaks) dan jumlah total apixaban dalam darah (AUC). Demikian pula halnya dengan pemberian apixaban bersamaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan P-gp karena kedua kelompok tersebut berpotensi mengurangi kadar maksimum AUC apixaban dalam darah. Contoh obat-obat ini antara lain: rifampisin, fenitoin, karbamazepin dan fenobarbital. Apixaban dapat diberikan bersama dengan atau tanpa makanan. Pada dosis 10mg, baik Cmaks maupun AUC apixaban tidak dipengaruhi oleh makanan (Irawati, 2014).

Jenis antikoagulan lainnya yang juga memiliki interaksi dengan obat lain adalah dabigatran. Obat-obat yang memiliki potensial berbahaya jika digunakan bersama dengan dabigatran adalah amiodarone, dronedarone, verapamil, quinidin, klaritromisin, dan kumarin. Sementara obat-obat yang dapat meningkatkan risiko perdarahan adalah aspirin, tienopiridin (klopidoogrel), LMWH,

fondaparinux, eptifibatide, sulfinpirazon dan NSAID (Larsen *et al.*, 2013).

Beberapa obat juga memiliki interaksi signifikan dengan antikoagulan jenis warfarin. Antifungal azole yang digunakan bersama warfarin dapat meningkatkan risiko perdarahan karena obat-obat ini menurunkan metabolisme warfarin. Sulfametoksazol-trimetoprim juga dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin namun mekanismenya masih belum jelas. Antibiotik makrolida (seperti eritromisin dan klaritromisin) dapat meningkatkan perdarahan secara signifikan.

Peningkatan risiko perdarahan juga dialami ketika warfarin digunakan bersama NSAID dan asetaminofen. Sementara NSAID penghambat COX non-selektif seperti aspirin, ibuprofen dan ketoprofen harus digunakan dengan perhatian bersama warfarin karena dapat menyebabkan perdarahan gastrointestinal dan tukak peptik atau perforasi. Obat lain yang dapat meningkatkan efek hipoprotrombinemik adalah golongan tetrasiklin, sefalosporin dan levofloksasin (Firriolo & Hupp, 2012). Efek antikoagulan dari warfarin juga dapat meningkat jika digunakan bersama propranolol atau *loop diuretic* (seperti asam etakrinat atau furosemid). Warfarin juga berinteraksi dengan makanan yang mengandung vitamin E sehingga dapat meningkatkan efek antikoagulan dan dengan makanan yang mengandung vitamin K sehingga dapat menurunkan efek antikoagulan. Peningkatan risiko perdarahan juga mungkin dialami pasien ketika heparin digunakan bersama dengan NSAID (Tatro, 2009).