

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Stroke adalah suatu keadaan yang mengakibatkan hilangnya sebagian atau seluruh fungsi neurologis (defisit neurologik fokal atau global) yang terjadi secara mendadak dan berlangsung lebih dari 24 jam serta bisa menyebabkan kematian karena adanya gangguan peredaran darah otak sehingga suplai darah berkurang (stroke iskemik) atau karena pecahnya pembuluh darah secara spontan (stroke hemoragik) (PERDOSSI, 2006). Stroke hemoragik seringkali diawali karena adanya lesi atau perlukaan pada pembuluh darah arteri. Sedangkan stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan tromboembolik yang mengakibatkan daerah sumbatan tersebut mengalami iskemik (Dinata, dkk., 2013).

Prevalensi stroke merupakan penyakit terbanyak ketiga setelah penyakit jantung dan kanker. Stroke merupakan penyakit yang menyebabkan kecacatan tertinggi di dunia (Cahyati, 2011). Jumlah pasien stroke iskemik 8-12% dan 37-38% adalah pasien stroke hemoragik (Aggarwal *et al.*, 2010). Menurut *American Heart Association* (AHA), menunjukkan angka kematian penderita stroke di Amerika setiap tahunnya adalah 50-100 dari 100.000 orang penderita (Dinata, dkk., 2013). Sedangkan menurut WHO, sebanyak 20,5 juta jiwa di dunia sudah terkena stroke pada tahun 2011. Dari jumlah tersebut 5,5 juta jiwa telah meninggal dunia (Nasution, 2013). Rata-rata setiap 45 detik seseorang di Amerika Serikat mengalami stroke (Aggarwal *et al.*, 2010). Di Amerika Serikat,

700.000 orang menderita stroke setiap tahun. Peningkatan penderita stroke iskemik di Uni Eropa terjadi sejumlah 1 juta jiwa setiap tahun (Suljic and Gavranovic, 2013). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2011, prevalensi stroke di Indonesia sebesar 0,8%, artinya setiap 1000 penduduk maka terdapat 8 orang yang terkena stroke. Diperkirakan setiap tahunnya 500.000 penduduk terkena stroke, sekitar 125.000 orang meninggal dan sisanya mengalami cacat ringan. Bisa dikatakan minimal rata-rata setiap 3 hari sekali ada penduduk Indonesia baik tua maupun muda meninggal dunia karena mengalami serangan stroke (Riskesdas, 2011). Sekitar 28,5% penderita stroke meninggal dunia dan sisanya menderita kelumpuhan total atau di sebagian tubuh. Hanya sekitar 15% saja yang dapat sembuh total dari serangan stroke dan kecacatan (Nasution, 2013). Risiko kematian dalam 30 hari pertama setelah mengalami serangan stroke iskemik adalah 8% sampai 20%. Stroke iskemik dapat menimbulkan kecacatan pada 75% pasien stroke iskemik yang masih hidup. Dalam tahun pertama, 5% sampai 14% pasien akan mengalami stroke ulangan (Agustina, 2008). Sekitar 50% dari pasien-pasien ini meninggal dalam waktu 30 hari setelah stroke (Suljic and Gavranovic, 2013).

Berdasarkan patofisiologis, stroke dapat dibagi menjadi dua yaitu stroke hemoragik dan stroke iskemik. Pada stroke iskemik terbagi lagi menjadi dua yaitu emboli serebri dan trombosis serebri. Terjadinya trombosis serebri karena adanya penyumbatan lumen pada pembuluh darah otak menyebabkan trombus yang makin lama makin menebal, sehingga aliran darah menjadi tidak lancar dan terjadi penurunan aliran darah yang bisa menyebabkan iskemia (Wijaya, 2013).

Sebagai akibat dari penurunan aliran darah, maka neuron akan mengalami gangguan dan terjadi iskemia saraf yang bersifat irreversible. Karena trombotik memainkan peran penting dalam patogenesis dari stroke iskemik, dibutuhkan obat yang mampu mengganggu mekanisme hemostatis seperti antiplatelet dapat digunakan dalam pengelolaan penyakit serebrovaskular (Khalilullah, 2011). Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus, terutama sering ditemukan pada sistem arteri (Rambe, 2004). Meskipun pemberian anti agregasi trombosit diberikan pada saat onset stroke iskemik, namun tidak mengurangi kerusakan dari neurologis (Khalilullah, 2011).

Diketahui bahwa agen antiplatelet, termasuk asetosal dan clopidogrel, memainkan peran penting dalam patogenesis trombotik (Zhang *et al.*, 2014). Terapi antiplatelet terbagi menjadi tiga yaitu trombotik inhibitor (asetosal, triflusal), ADP reseptor (tiklopidin, clopidogrel, prasugrel), GP IIb/IIIa antagonis (Abciximab) (Badimon and Vilahur, 2008). Asetosal dosis rendah ( $\leq 325$  mg) sering digunakan untuk pencegahan penyakit pembuluh darah (Struijk *et al.*, 2012). Triflusal secara irreversible menghambat trombosit COX-1 dan hampir tidak ada efek pada endotel COX-2, sehingga sintesis PGI<sub>2</sub> tidak terganggu. Selain menghambat sintesis trombotik, juga menghambat aksi phosphodiesterase. Uji klinis menunjukkan manfaat serupa asetosal yang dibuktikan pada pasien stroke (Badimon and Vilahur, 2008). Tiklopidin adalah inhibitor agregasi platelet yang bekerja menghalangi ikatan antara platelet dengan fibrinogen yang diinduksi oleh ADP (Adenosin diphospat) secara irreversible, serta menghalangi interaksi antar platelet (Rambe,

2004). *The American College of Cardiology/American Heart Association* menyarankan clopidogrel digunakan pada pasien yang tidak bisa memakai asetosal karena intoleransi pada gastrointestinal (Scheiman, 2012). Clopidogrel adalah *pro-drug* yang perlu dimetabolisme sebelum dapat menghambat agregasi platelet yang diinduksi ADP (Moceri *et al.*, 2011). Prasugrel adalah suatu thienopyridine, yang memerlukan metabolisme oleh hati untuk menjadi obat aktif yang ireversibel menghambat trombosit reseptor P2Y<sub>12</sub>. Abciximab irreversibel mengikat reseptor GPIIb/IIIa dan blok pengikatan fibrinogen dan molekul adhesi lain yang akan menyebabkan agregasi platelet (Badimon and Vilahur, 2008). Dipiridamol tidak meningkatkan risiko perdarahan, namun tidak mengurangi kejadian gangguan vaskular secara signifikan. Oleh karena itu tidak dianjurkan sebagai monoterapi (Struijk *et al.*, 2012).

Penggunaan asetosal adalah antiplatelet yang paling umum digunakan karena asetosal menunjukkan efek yang kuat dalam mengurangi resiko pasien dalam kejadian kematian. Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) memicu reaksi yang menyebabkan aktivasi trombosit dan agregasi (Sharma *et al.*, 2013). Asetosal diberikan karena memiliki aktivitas sebagai antiplatelet dengan menghambat cyclooxygenase (COX) melalui asetilasi. Hasilnya terjadi penurunan kadar tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) yang mampu mengganggu agregasi platelet (Al-Azzam *et al.*, 2013). Kemampuan asetosal dalam memblokir (COX) secara irreversibel, maka asetosal bertindak sebagai agen antiplatelet menjadi pilihan dalam pencegahan sekunder pada stroke iskemik (Sambu *et al.*, 2013).

Asetosal menghambat kedua isozim COX yaitu (COX-1) dan (COX-2), namun lebih besar pada COX-1. Selain efek terapeutiknya,

hampir 25% dari individu yang mengkonsumsi asetosal dosis rendah menunjukkan efek samping, seperti menyebabkan disfungsi gastrointestinal (Marjan *et al.*, 2014). Risiko perdarahan saluran cerna bagian atas meningkat 0,19 % per tahun pada pasien yang diobati dengan asetosal (Struijk *et al.*, 2012). Efek samping penggunaan asetosal disertai oleh peningkatan resiko perdarahan gastrointestinal pada mukosa yang tidak menguntungkan (Antoniades *et al.*, 2007). Peningkatan risiko lebih dari 2 kali lipat pada gastrointestinal, utamanya perdarahan apabila dibandingkan dengan placebo (Hsiao *et al.*, 2009). Kerusakan saluran cerna terjadi sampai 50% dari pasien (Cayla *et al.*, 2012). Asetosal dosis rendah dapat menyebabkan peradangan mukosa ringan, dalam jangka panjang menyebabkan berbagai lesi parah. Lesi ini yang dapat dikaitkan dengan efek samping seperti perdarahan (Endo *et al.*, 2014).

Gastroprotektor adalah obat yang digunakan untuk mencegah terjadinya faktor risiko perdarahan pada gastrointestinal sebagai efek samping dari penggunaan asetosal dosis rendah (Lanas *et al.*, 2012). Sehubungan dengan efek samping pada gastrointestinal terkait dengan penggunaan asetosal, maka diperlukan strategi untuk meminimalkan efek samping asetosal dengan penggunaan bersama gastroprotektor seperti antasida (Nguyen and Birk, 2009), H2 bloker (Scheiman, 2012), *proton pump inhibitor* (PPI) (Endo *et al.*, 2014).

Pada tahun 2007, pedoman ACC/AHA menyatakan bahwa *proton pump inhibitor* (PPI) digunakan dengan asetosal atau antiplatelet lain untuk meminimalkan risiko perdarahan berulang pada pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal (Hsiao *et al.*, 2009). PPI secara signifikan mengurangi gejala peradangan mukosa

dipasien sampai 91 % (Sostres *et al.*, 2010). Sebanyak 538 pengguna asetosal (4,48%) memakai bersama PPI (Hsiao *et al.*, 2009). PPI secara klinis menghambat  $H^+$ ,  $K^+$ , ATPase yang menginaktivkan secara irreversibel. Penggunaan sekali sehari Omeprazol 20mg sampai 40mg dengan rute pemberian secara peroral, Esomeprazol 20mg sampai 40mg peroral atau intravena, Lansoprazol 30mg peroral atau intravena, Dekslansoprazol 30mg sampai 60mg secara peroral, Pantoprazol 40mg peroral atau intravena, Rabeprazol 20mg peroral (Katzhung, 2011).

Manfaat gastroprotektor juga ditunjukkan dengan pemberian H2 bloker (Cayla *et al.*, 2012). Penggunaan H2 bloker dapat menekan produksi asam lambung sebesar 37%-68% selama lebih dari 24 jam. H2 bloker adalah agen yang kurang efektif dan dianggap sebagai pilihan lini kedua karena H2 bloker tidak sekuat PPI (Scheiman, 2012). H2 bloker dengan plasebo dalam studi endoskopi yang berbeda menunjukkan bahwa H2 bloker efektif dalam pencegahan pendarahan gastrointestinal pada pasien yang memakai asetosal dosis rendah (Sostres *et al.*, 2010). Sel ELC (*enterochromaffin-like-cells*) memiliki reseptor terhadap gastrin dan asetilkolin yang merangsang pengeluaran histamin dan berikatan dengan reseptor H2 di sel parietal pengaktifan adenil siklase kemudian meningkatkan cAMP dan pengaktifan berbagai protein kinase yang merangsang sekresi asam oleh  $H^+/K^+-ATPase$ . H2 bloker menghambat pelepasan histamin pada sel ELC tersebut, digunakan dua kali sehari seperti Simetidin 400mg rute peroral atau intravena, Ranitidin 150mg peroral, Nizatidin 150mg peroral, Famotidin 20mg rute peroral atau intravena (Katzhung, 2011).

Antasida mudah diakses oleh publik digunakan sebagai lini pertama untuk gejala refluk. Antasida, dalam formulasi biasanya mengandung aluminium dan atau magnesium, adalah basa lemah yang bertindak sebagai buffer keasaman isi lambung dan esofagus, relatif jangka pendek dalam meredakan gejala. Antasida bereaksi dengan asam lambung untuk membentuk air dan garam yang digunakan untuk pengobatan simptomatik (Nguyen and Birk, 2009). Antasida telah terbukti lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menghilangkan gejala *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD). Digunakan sebagai tambahan dalam netralisasi asam lambung. Dua studi jangka panjang menunjukkan bahwa sekitar 20% dari pasien menunjukkan perbaikan dari pemberian antasida (Heidelbaugh *et al.*, 2013).

Penguat mukosa seperti bismut dan sukralfat jarang digunakan karena efek samping dari bismut dapat menghitamkan gigi dan tinja (Neal, 2012). Pemakaian bismut jangka panjang menyebabkan ensefalopati (ataksia, nyeri kepala, kebingungan, kejang). Sukralfat tidak bisa diberikan pada pasien insufisiensi ginjal (Katzung, 2011). Pengguna sukralfat 4,7% mengalami efek samping konstipasi (Gunawan, 2009).

Asetosal banyak digunakan untuk mengatasi stroke, namun antiplatelet asetosal sendiri mempunyai efek samping pada gastrointestinal, sehingga diperlukan gastroprotektor yang berfungsi sebagai penekan asam lambung. Berdasarkan perbedaan kemampuan gastroprotektor PPI, H2 bloker, dan antasida untuk mengatasi efek samping dari antiplatelet asetosal tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan gastroprotektor dengan terapi antiplatelet asetosal pada pasien stroke trombotik akut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana profil penggunaan PPI, H2 bloker, antasida, sukralfat sebagai gastroprotektor yang menekan efek samping dari terapi antiplatelet asetosal pada pasien stroke trombotik akut di Instalasi Rawat Inap Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan gastroprotektor PPI, H2 bloker, antasida, sukralfat pada pasien stroke trombotik akut dengan terapi antiplatelet asetosal di Instalasi Rawat Inap Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengkaji pola penggunaan gastroprotektor PPI, H2 bloker, antasida, sukralfat dengan terapi antiplatelet asetosal meliputi regimen dosis, rute pemberian, lama penggunaan, pada pasien stroke trombotik akut.
2. Mengkaji penggunaan gastroprotektor PPI, H2 bloker, dan antasida, sukralfat sebagai gastroprotektor dengan terapi antiplatelet asetosal pada pasien stroke trombotik akut terkait kemungkinan terjadinya *DRP (Drug Related Problems)*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Dengan penelitian ini diharapkan dapat membuktikan tentang peran PPI, H2 bloker, antasida, sukralfat sebagai gastroprotektor mampu menekan efek samping dari terapi asetosal sebagai antiplatelet pada pasien stroke trombotik akut.
2. Sebagai sarana evaluasi dan dasar pertimbangan dalam pemberian terapi antiplatelet asetosal disertai PPI atau H2 bloker atau antasida atau sukralfat untuk meningkatkan kualitas pelayanan kepada pasien stroke trombotik akut.

