

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Stroke didefinisikan sebagai disfungsi neurologik yang terjadi tiba-tiba selama lebih dari 24 jam, penyebab kematian ketiga dan menyebabkan kelumpuhan jangka panjang (Griend and Saseen, 2008). Stroke adalah penyebab utama kecacatan orang dewasa di negara-negara Barat, dan penyebab kedua kematian kardiovaskular dengan dampak ekonomi dan sosial yang tinggi. Jumlah kematian stroke saat ini diperkirakan 508.000 per tahun di Eropa. Stroke iskemik adalah penyebab yang paling sering yaitu mencapai 87%. Sepertiga dari stroke adalah serangan berulang. Resiko kumulatif stroke berulang dalam waktu lima tahun setelah episode pertama berkisar antara 15-40%. Resiko stroke berulang lebih tinggi pada tahun pertama setelah stroke (antara 6-14%) dibandingkan tahun-tahun berikutnya (4% per tahun) dan mencapai insiden maksimum selama bulan pertama setelah stroke (Camara, *et al.*, 2013).

Di Indonesia, diperkirakan setiap tahun 500.000 penduduk terkena serangan stroke, sekitar 2,5 % atau 125.000 orang meninggal, dan sisanya cacat ringan maupun berat. Kejadian stroke iskemik sekitar 80% dari seluruh total kasus stroke, sedangkan kejadian stroke hemoragik hanya sekitar 20% dari seluruh total kasus stroke (Yayasan Stroke Indonesia, 2012). Prevalensi stroke di Jawa Timur mencapai 7,7 % per 1.000 penduduk. Menurut ahli neurologi Universitas Airlangga jumlah penderita stroke di Surabaya meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, di antara tahun 1991 hingga 2000 terdapat 750 orang per tahun yang berobat karena stroke, 2001-2010

meningkat menjadi 1.000 orang per tahun, dan sejak 2011 meningkat menjadi 1.600 orang per tahun (Sulistiyani dan Puhadi, 2013). Di Indonesia belum ada penelitian epidemiologi tentang kejadian stroke berulang. Keadaan rawan stroke di Indonesia semakin meningkat karena dikombinasi perubahan fisik, lingkungan, kebiasaan, gaya hidup dan jenis penyakit yang berkembang dengan tiba-tiba, menyebabkan resiko masyarakat terkena stroke (Yayasan stroke indonesia, 2012).

Sekitar 8-20% penderita stroke iskemik memiliki resiko kematian yang tinggi pada 30 hari pertama setelah serangan stroke. Selain menyebabkan kematian, resiko lain yang sering menimbulkan masalah adalah terjadinya *recurrent stroke* (stroke berulang). Dan kemungkinan terjadinya stroke berulang pada 30 hari pertama stroke sekitar 3-10%. Kejadian stroke berulang banyak menimbulkan kerugian, seperti peningkatan resiko kematian, rawat inap yang lebih lama, dan resiko menimbulkan kecacatan yang lebih buruk (Depta, *et al.*, 2012).

*American Heart Association* (AHA) dan *American Stroke Association* (ASA) telah mengeluarkan pedoman terbaru untuk mencegah stroke berulang pada pasien yang telah mengalami stroke sebelumnya atau TIA. Pedoman tersebut mengatasi faktor-faktor resiko untuk stroke, termasuk faktor-faktor resiko vaskular yang dapat diobati (hipertensi, diabetes mellitus, dan dislipidemia) dan faktor risiko perilaku yang dapat dimodifikasi (konsumsi alkohol, obesitas, merokok, aktivitas fisik, dan sindrom metabolik); pendekatan intervensi untuk pasien dengan aterosklerosis arteri-besar; perawatan medis untuk pasien dengan emboli kardiogenik; dan terapi antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan oral) untuk stroke nonkardioembolik atau TIA (Lambert, 2011).

Salah satu penyebab stroke iskemik adalah agregasi platelet membentuk trombus yang dapat menyumbat arteri dalam otak.

Antiplatelet dapat mencegah terjadinya trombus dengan menghambat agregasi platelet dengan berbagai mekanisme tergantung jenis obat yang diberikan. Menurut Flavio Guzman dalam *Pharmacology Corner*, antiplatelet dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya menjadi antagonis ADP (ticlopidin, clopidogrel), penghambat COX (aspirin), penghambat phosphodiesterase (dipiridamol, cilostazol), dan penghambat GP IIb/IIIa (eptifibatide, abciximab, dan tirofiban).

Aspirin secara signifikan mengurangi resiko stroke pada pasien yang pernah mengalami stroke atau TIA. Meta-analisis untuk pencegahan stroke yang melibatkan 17.000 pasien menunjukkan pengurangan resiko stroke pada penggunaan ASA sebesar 19% dibanding kontrol. Antiplatelet lain juga efektif untuk menurunkan resiko stroke setelah TIA. Data dari *Second European Stroke Prevention Study* (ESPS-2) menunjukkan keuntungan dari penambahan *extended-release dipyridamol* (ER-DP) dan dosis rendah ASA (50 mg/hari) untuk pencegahan stroke. ESPS-2 mendaftarkan 7.054 pasien dengan riwayat tiga bulan sebelumnya mengalami stroke iskemik atau TIA dan dirandomisasi ke dalam empat kelompok yaitu plasebo, monoterapi ASA, monoterapi ER-DP, dan kombinasi ASA dan ER-DP. ESPS-2 menunjukkan bahwa kombinasi ASA dan ER-DP mengurangi resiko stroke secara signifikan sebesar 23,1% dibanding dengan monoterapi ASA dan 24,7% dibanding dengan monoterapi dipiridamol. Dalam *Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event* (CAPRIE), kemampuan clopidogrel 75 mg/hari untuk mengurangi resiko kombinasi stroke iskemik, MI, atau kematian vaskular dibandingkan dengan pengobatan dengan ASA 325 mg/hari selama 1-3 tahun pada pasien dengan penyakit vaskular aterosklerosis menghasilkan penurunan 7,15% untuk clopidogrel dan 7,71% untuk ASA (Acelajado and Oparil, 2012). *American College of Cardiology/American Heart*

*Association (ACC/AHA)/ Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI)* merekomendasikan terapi antiplatelet kombinasi selama sedikitnya 12 bulan pada pasien dengan resiko rendah pendarahan. Cilostazol dipertimbangkan sebagai antiplatelet ketiga pada pasien yang berisiko tinggi untuk trombosis. Pasien diabetes yang menjalani implantasi (DES) dan yang diobati dengan kombinasi aspirin dan cilostazol menunjukkan tingkat trombosis stent yang lebih lambat dibandingkan dengan yang terlihat pada pasien yang diobati dengan aspirin dan clopidogrel selama 7,1 bulan (Park and Kim, 2008).

Banyaknya pilihan obat antiplatelet mengharuskan adanya ketepatan dalam pemilihan obat sehingga dapat meminimalkan permasalahan terkait obat yang mungkin terjadi. Permasalahan terkait obat (*Drug Related Problems*) adalah suatu keadaan yang tidak diharapkan oleh pasien terkait terapi obat dan hal-hal yang dapat mengganggu hasil terapi pasien. Permasalahan ini dapat berupa dosis obat sub terapeutik, dosis obat berlebih, efek obat yang tidak dikehendaki, terapi obat yang tidak perlu, dan interaksi obat (Cipolle, *et al.*, 2007).

Efek obat yang tidak dikehendaki yang menjadi perhatian terkait penggunaan antiplatelet antara lain aspirin dapat menimbulkan luka pada *epigastric*, gastritis, dan pendarahan saluran cerna atas. Dipiridamol dapat menyebabkan sakit kepala yang mengganggu. Ticlopidin merupakan antiplatelet yang poten sehingga pendarahan merupakan komplikasi yang potensial namun resiko pendarahan gastrointestinal lebih ringan dari aspirin. Clopidogrel dapat menyebabkan pendarahan, *thrombotic thrombocytopenia purpura*, dan agranulositosis (Callison, *et al.*, 2008). Sedangkan efek penggunaan cilostazol cukup besar yaitu serangan jantung, aritmia, angina, dan pendarahan (*European Medicines Association*, 2013).

Selain efek yang tidak dikehendaki, penggunaan kombinasi antiplatelet dan interaksi potensial antiplatelet dengan obat lain juga harus diperhatikan. Antiplatelet menghambat agregasi melalui mekanisme yang berbeda sehingga memiliki efek sinergis bila dikombinasi. Penggunaan kombinasi akan lebih efektif dalam mencegah penyakit tromboembolik dan iskemia daripada bila obat ini digunakan sendiri. Meskipun terapi kombinasi mungkin lebih efektif dalam mencegah iskemia namun tindakan ini juga beresiko tinggi untuk komplikasi pendarahan yang serius dibanding pasien yang menggunakan satu obat tunggal saja. Misalnya kombinasi aspirin dan clopidogrel tidak menunjukkan keadaan lebih baik daripada pemberian tunggal clopidogrel. Justru dengan kombinasi ini akan meningkatkan resiko pendarahan. Penelitian baru-baru ini juga menunjukkan bahwa efek clopidogrel kira-kira sama dengan kombinasi aspirin dan *sustain-release* dipiridamol (Callison, *et al.*, 2008). Interaksi obat-obat potensial juga ditemukan dalam aspirin. Penggunaan aspirin bersama ACEi mengakibatkan penurunan fungsi ginjal sedangkan penggunaan aspirin dengan ibuprofen menyebabkan aspirin tidak dapat mengasetilasi siklooksigenase platelet. Atorvastatin, simvastatin, *proton pump inhibitors* (PPIs), dan *calcium channel blockers* (CCBs) menghambat metabolisme clopidogrel di hati sehingga menurunkan efek antiplatelet. Eritromisin dan omeprazol merupakan substrat dari sitokrom P450 sehingga dapat menghambat metabolisme cilostazol di hati (Mackenzie, *et al.*, 2010; Wang, *et al.*, 2015).

Sehubungan dengan banyaknya kasus stroke iskemik di Indonesia khususnya di RSUD Dr. Soetomo dan besarnya bahaya bila terjadi stroke iskemik berulang bila penanganan tidak tepat maka peneliti ingin mengkaji penggunaan antiplatelet oral sebagai pencegahan sekunder. Selain itu banyaknya pilihan obat antiplatelet oral yang harus

dipertimbangkan baik dari segi efek samping yang mungkin timbul, efektivitasnya bila digunakan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi, dan penggunaannya bersama obat lain mengharuskan adanya suatu penelitian tentang pola penggunaan antiplatelet oral pada pasien stroke iskemik serangan berulang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antiplatelet oral pada pasien stroke iskemik serangan berulang yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengkaji pola penggunaan antiplatelet oral pada pasien stroke iskemik serangan berulang yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- b. Mengidentifikasi adanya *Drug Related Problems* (DRPs) pada penggunaan antiplatelet oral pada pasien stroke iskemik serangan berulang.

## 1.4 Manfaat Penelitian

- a. Bagi klinisi
  - Penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pola penggunaan obat antiplatelet oral pada pasien stroke iskemik serangan berulang dalam rangka peningkatan mutu pelayanan kefarmasian di rumah sakit.
  - Dapat memberi masukan pemilihan antiplatelet oral yang tepat pada pasien stroke iskemik sebagai terapi pencegahan stroke berulang.
  - Memberikan informasi tentang adanya *Drug Related Problem* (DRP) pada penggunaan obat antiplatelet oral

pada pasien stroke iskemik serangan berulang yang dapat mempengaruhi keberhasilan terapi obat.

b. Bagi kemajuan ilmu farmasi

Dapat memberi manfaat terhadap kemajuan ilmu farmasi mengenai penggunaan antiplatelet oral pada stroke iskemik serangan berulang, serta dapat dijadikan sebagai salah satu acuan penelitian selanjutnya.

