

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT PADA PASIEN STROKE YANG DIRAWAT DI RSUP PROF.DR.R.D. KANDOU MANADO

Edward Nangoy, Instiaty*, Sulistia Gan*, Junita Maja Pertiwi*, Corry Novita Mahama**

sinapsunsrat@gmail.com

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado*

PENDAHULUAN

Mengacu pada laporan *American Heart Association (AHA)*, sekitar 795.000 orang di Amerika Serikat terserang stroke setiap tahunnya.^{1,2} Prevalensi stroke di Indonesia mencapai angka 8,3 per 1000 penduduk. Daerah yang memiliki prevalensi stroke tertinggi adalah Nanggroe Aceh Darussalam (16,6 per 1000 penduduk) dan yang terendah adalah Papua (3,8 per 1000 penduduk).³

Kompleksitas gejala klinis stroke dan penggunaan obat, disertai respon pasien yang sangat bervariasi antar individual dapat meningkatkan munculnya masalah terkait obat.^{4,5,6,8,9}

Evaluasi penggunaan obat pada pasien stroke di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou mencakup penggunaan obat terkait indikasi, jenis dan jumlah yang digunakan, dosis, lama pemberian, kemungkinan interaksi dan efek samping obat.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode observasional retrospektif dari data rekam medis tpsien stroke yang dirawat inap oleh Tim Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dalam periode 1 Juli – 31 Desember 2013. Kriteria eksklusi: data tidak lengkap dan rekam medis pasien tidak dapat ditelusuri. Penentuan validitas besar sampel

menggunakan rumus sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi, nilai $n = 97$ sampel.

Data medik pasien yang diambil meliputi karakteristik demografi, hasil pemeriksaan penunjang, diagnosis utama dan sekunder, informasi penggunaan obat (indikasi, jenis, dosis, aturan pakai, rute pemberian, bentuk sediaan, interval, dan lama pemberian).

HASIL PENELITIAN

Dari total 218 kasus stroke dalam periode Juli-Desember 2013, evaluasi pengobatan dapat dilakukan pada 127 kasus, sementara 91 kasus tidak dievaluasi karena rekam mediknya tidak dapat ditelusuri.

Karakteristik sampel penelitian

Kelompok usia dengan jumlah terbanyak yaitu <55 tahun sebanyak 50 orang (40,2%), laki-laki lebih banyak (67 orang [52,8%]), status jaminan jamkesmas yang terbanyak (38,6%), riwayat penyakit dahulu yang terbanyak adalah hipertensi sebanyak 54,7%, sedangkan riwayat kebiasaan merokok sebanyak 24,4%. Karakteristik gejala yang tersering berupa kelemahan anggota gerak (18,9%), bicara pelo (17,7%) serta mulut mencong (12,4%). Diagnosis stroke iskemik sebanyak 58,3%, perdarahan intraserebral 40,9%, perdarahan subaraknoid (0,8%).

Dari keseluruhan data penelitian diperoleh rerata usia pasien 58,4±11,9 tahun, nilai tengah lama rawat 7 (2-55) hari dengan nilai modus sebesar 7 hari, dan nilai tengah GCS 15 (6-15).

Kelompok usia pasien stroke

Tabel 1 Jumlah penderita stroke berdasarkan kelompok usia

Kelompok Usia	Diagnosis Stroke			Total
	Iskemik	PIS	PSA	
<55 tahun	29	22	0	51(40.2)
55-64 tahun	19	17	1	37(29.1)
65-74 tahun	16	9	0	25(19.7)
≥ 75 tahun	10	4	0	14(11.0)
TOTAL	74	52	1	127 (100)

Ket: PIS: Perdarahan Intraserebral; PSA: Perdarahan Subaraknoid

Diagnosis penyerta pasien stroke

Diagnosis penyerta terbanyak adalah hipertensi yaitu sebanyak 95 kasus (44,8%), diikuti oleh dislipidemia 28 kasus (13,2%), dan diabetes melitus 14 kasus (6,6%).

Lama hari rawat pasien stroke

Tabel 2 Lama hari rawat pasien berdasarkan jenis stroke.

No	Diagnosis	Rerata Lama Hari Rawat
1	Stroke iskemik	11,2±7,9
2	Stroke PIS	8,5±2,8
3	Stroke PSA	22*

Ket: * hanya ada 1 sampel

Golongan obat yang digunakan

Enam obat yang paling banyak digunakan ialah ranitidin 79,5%, statin 55,1%, parasetamol 55,1%, sitikolin 50,4%, amlodipin 41,7%, dan

aspilet 36,2%. Tidak ditemukan pemakaian rTPA pada semua kasus stroke iskemik. (Lampiran)

Jumlah jenis obat yang digunakan dan ketepatan indikasi

Tabel.3 Jumlah jenis obat yang digunakan

No.	Jumlah jenis Obat	N	%	% kumulatif	Total jumlah obat
1.	2	3	2,4	2,4	6
2.	3	10	7,9	10,2	30
3.	4	26	20,5	30,7	104
4.	5	36	28,3	59,1	180
5.	6	15	11,8	70,9	90
6.	7	12	9,4	80,3	84
7.	8	12	9,4	89,8	96
8.	9	9	7,1	96,9	81
9.	10	2	1,6	98,4	20
10.	12	2	1,6	100,0	24
TOTAL		127	100		715

Tabel 4 Penggunaan obat berdasarkan ketepatan indikasi

Indikasi	Jumlah penggunaan obat	%
Tepat	469	61,5
Kurang tepat	268	35,2
Tidak tepat	25	3,3
TOTAL	762	100

Penggunaan obat berdasarkan lama penggunaan obat

Ketepatan penggunaan obat berdasarkan lamanya pemakaian dijabarkan pada tabel 6. Obat yang pemakaiannya seumur hidup, pemakaiannya dilanjutkan di rumah, tidak dinilai lama pemakaiannya.

Tabel 6 Ketepatan penggunaan obat berdasarkan lama penggunaan obat

Lama penggunaan obat	N	%
Sesuai	279	59,5
Tidak sesuai	45	9,6
Tidak dapat ditentukan	145	30,9
Total	469	100

Penggunaan obat berdasarkan ketepatan dosis

Tabel 5 Penggunaan obat berdasarkan ketepatan dosis

Dosis Obat	Jumlah penggunaan obat	%
Adekuat	420	89,6
Subterapi	48	10,2
Dosis berlebih	1	0,20
Total	469	100

Efek samping obat

Terdapat dua kejadian yang diduga merupakan efek samping obat, yaitu :

1. Satu pasien laki-laki 73 tahun, dengan diagnosis stroke perdarahan dan mendapat pengobatan sitikolin, ranitidin, parasetamol, amlodipin, allopurinol, sucralfat, asam traneksamat, mengalami hematemesis setelah diberikan asam traneksamat pada hari ke 2.
2. Satu pasien wanita 64 tahun dengan diagnosis stroke perdarahan, mendapat lactulac, ranitidin, amlodipin, parasetamol, ceftriaxone, kaptopril, ketorolac, asam traneksamat, mengalami hematemesis setelah diberikan asam traneksamat pada hari ke 2.

Kontraindikasi penggunaan obat.

Dari 762 penggunaan obat, terdapat 2 jenis obat yang tidak boleh diberikan karena adanya kontraindikasi pada pasien tersebut dengan jumlah penggunaan masing-masing obat 2.

Tabel 7. Kontraindikasi penggunaan obat

Nama obat	kontraindikasi	N
Aspilet	Stroke perdarahan	2
Asam Traneksamat	Stroke iskemik	2
Total		4

Interaksi obat potensial

Dari 762 penggunaan obat, terdapat sebanyak 34 (4,5%) penggunaan obat yang berpotensi saling berinteraksi.

Tabel 8 Interaksi obat potensial

Obat 1	Obat 2	Obat 3	Interaksi	N
Aspilet	Kaptopril	-	Menurunkan efek antihipertensi	14
Aspilet	Klopidogrel	-	Risiko perdarahan	1
Aspilet	Fluoxetin	-	Meningkatkan efek aspilet	1
Klopidogrel	Omeprazol	-	Menurunkan efek klopidogrel	2
Kaptopril	KSR	-	Hiperkalemia	3
Kaptopril	Antasida	-	Menurunkan efek kaptopril	3
Amlodipin	Klopidogrel	-	Menurunkan efek klopidogrel	8
Diazepam	Omeprazol	-	Metabolisme diazepam dihambat	1
Total				33

Luaran pasien

Dari 127 pasien stroke yang dirawat, didapatkan keluaran pasien hidup dengan gejala menetap 35,4%, hidup dengan gejala membaik >24 (52,8%), dan meninggal (5,5%)

Undertreatment

Dari 74 kasus stroke iskemik terdapat 56 kasus (75,7%) yang mendapat antitrombotik, 2 kasus (2,70%) tidak mendapatkan antitrombotik karena diagnosis banding stroke perdarahan masih belum tersingkirkan sampai pasien keluar RS.

PEMBAHASAN

Rerata usia pasien yang ditemukan 58,4±11,9 tahun, dengan jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak dibanding dengan perempuan. Hampir sama dengan penelitian Juwita dkk dengan persentase 53,5% laki-laki, dan rentang

usia terbanyak pada kelompok usia 45-65 tahun.⁷ Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan stroke paling banyak terjadi pada penderita dengan usia >50 tahun.^{7,8,9} Faktor sosiodemografik tiap daerah dalam hal ini masyarakat Manado khususnya kaum pria, baik di daerah kota ataupun pedesaan memiliki kebiasaan minum minuman beralkohol dan menyantap makanan berlemak, sehingga dapat meningkatkan risiko stroke. Selain itu, faktor risiko berupa penyakit arteri perifer, kebiasaan merokok, stres dan gaya hidup yang tidak sehat lebih sering dijumpai pada laki-laki. Jumlah pasien perempuan yang menderita stroke iskemik ini lebih sedikit dibandingkan laki-laki dikarenakan adanya pengaruh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar High Density Lipoprotein (HDL).⁷

Secara umum nilai tengah lama rawat 7 (2-55) hari dengan modus sebesar 7 hari, stroke iskemik $8,5 \pm 2,8$ hari dan stroke perdarahan $11,2 \pm 7,9$. Derajat keparahan stroke merupakan faktor prediktor kuat dalam mempengaruhi lama hari rawat pasien, selain sistem tatakelola pelayanan medis, termasuk sarana dan prasarana pemeriksaan penunjang medis yang sering tidak berfungsi. Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling banyak ditemukan (54,7%), disusul oleh riwayat stroke sebelumnya (16,8%), dan diabetes melitus (14,1%). Tekanan darah direkomendasikan diturunkan hingga <140/90 mmHg (130/80 mmHg untuk pasien diabetes atau penyakit ginjal), awalnya dengan modifikasi gaya hidup dengan atau tanpa penambahan terapi farmakologis.¹⁰

Kompleksitas gejala klinis stroke dan penggunaan obat, disertai respon pasien yang sangat bervariasi antar individu dapat meningkatkan munculnya masalah terkait obat. Pada penelitian ini didapatkan 762 pemakaian obat, dengan indikasi tepat 70.1%, kurang tepat 26.6%, dan tidak tepat 3.3%. Jumlah total pasien yang menggunakan jaminan kesehatan adalah 62.2%, sementara pasien tanpa jaminan kesehatan 37.8%. Penggunaan obat pada pasien dengan jaminan kesehatan sudah berdasarkan formularium obat nasional, sehingga dapat mendukung ketepatan indikasi penggunaan obat pada pasien stroke. Terapi farmakologis pada pasien stroke terutama ditujukan untuk faktor risiko dan komplikasi yang didapat. Dalam penelitian ini didapatkan obat yang paling banyak digunakan pasien stroke ialah obat ranitidin (79,5%), statin dan parasetamol (masing-masing 55,1%), neuroprotektor (50,4%), antihipertensi (41,7%) dan antitrombotik (36,2%). Hasil ini terlihat berbeda dari penelitian *drug related problem* (DRPs) pada pasien stroke di *intensive care unit* rumah sakit stroke nasional Bukit Tinggi yang dilakukan oleh Farizal, dari bulan Mei-Juli 2011. Dari 39 pasien yang dirawat ditemukan jenis obat stroke iskemik paling banyak digunakan adalah obat neuroprotektor (100%), dan obat saluran cerna (93%) yaitu ranitidin.¹¹

Penggunaan obat dengan indikasi tidak tepat

Penggunaan obat dengan indikasi tidak tepat yaitu penggunaan donepezil sebagai obat tambahan pada stroke perdarahan, penggunaan vitamin E dan C, coenzim Q-10, dan echinacea sebagai imunomodulator. Nadeau dkk

melaporkan pemberian donepezil pasca stroke tidak memberikan hasil yang signifikan dalam pemulihan defisit.^{4,12,13,14}

Penggunaan obat dengan indikasi kurang tepat

Penggunaan obat dengan indikasi kurang tepat yaitu 9,0 % penggunaan bersamaan obat saluran cerna, yaitu golongan penghambat pompa proton dan antagonis reseptor H₂. Suatu penelitian metaanalisis tersamar acak terkontrol yang dilakukan oleh Barkun A dkk untuk melihat penggunaan terapi profilaksis PPI dengan antagonis reseptor H₂ perdarahan mukosa saluran cerna terkait stres pada pasien sakit kritis dari 8 publikasi ilmiah dengan metode tersamar acak terkontrol, (jumlah 1587 pasien, OR=0.30; 95% CI:0.17-0.54, NNT=39, 95% CI: 21-303) memperlihatkan bahwa profilaksis PPI secara signifikan menurunkan rata-rata kejadian perdarahan saluran cerna dibanding reseptor antagonis H₂, tanpa mempengaruhi perkembangan terjadinya pneumonia nosokomial.¹⁵ Hasil yang sama juga didapatkan pada suatu studi sistematik review dan metaanalisis yang dilakukan oleh Alhazzani W dkk untuk melihat penggunaan PPI dengan reseptor antagonis H₂ profilaksis *stress ulcer* pada pasien sakit kritis. Dari 14 hasil penelitian yang dikumpulkan dengan melibatkan 1720 pasien. Hasilnya menunjukkan PPI lebih efektif daripada antagonis H₂ dalam menurunkan kejadian perdarahan saluran cerna atas (RR 0.36%; 95% CI 0.19-0.68;p=0.002), tidak ada perbedaan dalam menyebabkan resiko pneumonia nosokomial (RR 1.06;95% CI 0.73-1.52; p=0.76) dan lama hari rawat di ICU

(mean difference-0.54 hari,95% CI interval -2.20 – 1.13; p=0.53).¹⁶

Penggunaan fluoxetin dengan indikasi keluhan gelisah selama 1 hari, dinilai kurang tepat karena fluoxetin merupakan obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), untuk indikasi depresi berat, gangguan obsesive kompulsif.¹⁷ Pada kasus ini seharusnya dapat diberikan antiansietas dari golongan benzodiazepin seperti diazepam, alprazolam karena dari catatan medis pasien hanya terlihat keluhan gelisah yang dialami selama 1 hari.

Terdapat 1 kasus penggunaan bersama 2 jenis antitrombotik (aspilet dan klopidogrel) selama 7 hari pada stroke iskemik, tidak terlihat adanya keluhan efek samping gangguan saluran pencernaan ataupun perdarahan sampai pasien keluar rumah sakit, walaupun dalam standar pelayanan medis neurologi RS Kandou Manado, tidak dianjurkan penggunaan bersama.¹⁸ Penggunaan bersama aspilet dan klopidogrel pada stroke iskemik dapat mengurangi tingkat risiko stroke dibandingkan dengan aspilet saja, tetapi memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi terjadinya perdarahan.⁵ Pendapat ini juga sesuai dengan hasil studi acak buta ganda, dengan kontrol plasebo yang dilakukan oleh Diener HC dkk (2004) untuk menilai penggunaan bersama aspilet dan klopidogrel dengan penggunaan klopidogrel tanpa aspilet setelah serangan stroke iskemik pada pasien dengan risiko tinggi (MATCH). Hasil akhir yang ditemukan dari pasien yang menyelesaikan studi ini sejumlah 595 pasien (15.7%) pada kelompok aspilet dan klopidogrel, 636 (16.7%) pasien pada kelompok

yang hanya menggunakan klopidogrel terjadi risiko perdarahan yang tinggi pada kelompok yang menerima aspirin dan klopidogrel dibanding yang hanya mendapat klopidogrel saja (96[2.6%] vs 49 [1.3%]).¹⁹

Penggunaan bersamaan 2 (dua) neuroprotektor oral (sitikolin 500 mg) dan intravena (piracetam 1200 mg) pada stroke iskemik, pada 1 kasus laki-laki 63 tahun, diagnosis stroke iskemik dan hipertensi. Peneliti tidak menemukan literatur yang mendukung penggunaan bersamaan 2 (dua) neuroprotektor dengan rute pemberian yang berbeda untuk tatalaksana khusus stroke iskemik atau perdarahan juga tidak terdapat dalam standar pelayanan medis RSUP Prof.DR.R.D. Kandou. Sementara pada guideline stroke PERDOSI 2011 dan guideline AHA/ASA 2013, dinyatakan bahwa obat-obat neuroprotektor belum menunjukkan hasil yang efektif. (class III, level of evidence A).²⁰

Penggunaan Nimodipin untuk mencegah vasospasme pada stroke perdarahan dalam penelitian ini ditemukan 1 kasus (wanita 60 tahun) diagnosis stroke perdarahan subaraknoid, krisis hipertensi disertai penurunan kesadaran, dan dislipidemia. Saat masuk rumah sakit, diberikan kaptopril 3x25mg, amlodipin 10 mg/hari dan nimodipin dosis penggunaan 4x60 mg selama selama 19 hari. Yang menjadi perhatian dalam kasus ini adalah penggunaan nimodipin untuk indikasi mencegah/mengatasi vasospasme otak akibat perdarahan. Penggunaan nimodipin oral pada kasus ini masih kurang tepat karena pertama pada saat diputuskan untuk diberikan nimodipin sebagai vasopressor sebaiknya dilanjutkan

evaluasi klinis dengan pemeriksaan angiografi, untuk menilai kembali efek manfaat pemberian obat tersebut terhadap kemungkinan keadaan aneurisma tanpa meningkatkan risiko pada pasien. Pertimbangan kedua, penggunaan nimodipin pada kasus ini hanya selama 19 hari yang sedikit berbeda dalam anjuran lama hari pemberian sesuai guideline STROKE PERDOSSI tahun 2011 yaitu 21 hari, kesesuaian dengan guideline ataupun literatur pada kasus ini yaitu mulai pemberian pada hari ke-3 (tiga) perawatan, dengan dosis 4x60mg/hari.²⁰ Pada kasus ini tidak terlihat terjadinya perburukan fungsi neurologis sampai pasien keluar rumah sakit.

Dalam standar pelayanan medis neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou tidak dijelaskan berapa lama nimodipin perlu diberikan untuk mencegah/mengatasi vasospasme otak akibat perdarahan, walaupun pemakaian nimodipin oral terbukti memperbaiki defisit neurologi yang ditimbulkan oleh vasospasme (AHA/ASA, class I, level of evidence A). Kalsium antagonis selain nimodipin yang diberikan secara oral atau intravena tidak bermakna (AHA/ASA, class I, level of evidence A). Pada kasus ini, peneliti memasukkan nimodipin sebagai kelompok obat kurang tepat lama pemberian, karena ketidakjelasan lama penggunaan dalam standar pelayanan medis di RSUP Prof.Dr.R. D.Kandou.

Penggunaan vitamin B dan asam folat dalam pencegahan stroke sebagai terapi tambahan, pada pasien stroke di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Asam folat dan sianokobalamin (Vitamin B12) merupakan regulator penting dalam metabolisme

homosistein. Penelitian menunjukkan bahwa kadar rendah folat dan sianokobalamin berhubungan dengan peningkatan kadar homosistein dalam darah. Hiperhomosisteinemia berhubungan dengan awal terjadinya aterosklerosis dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.²¹ Alasan pemakaian folat dan kompleks vitamin B (B6,B12) pada kasus dalam penelitian ini karena dapat mengurangi insiden terjadinya penyakit gangguan kardiovaskuler termasuk stroke. Suatu studi yang menilai peranan vitamin B dalam pencegahan stroke, *A journey from observational study to clinical trials and critique of the Vitamins to prevent stroke (VITATOPS)* yang dilakukan oleh Saposnik dan kawan-kawan tahun 2011 mendapatkan bahwa kadar homosistein yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke dan penyakit jantung koroner, homosistein dapat diturunkan dengan asam folat (2,5 mg) dan vitamin B kompleks (50 mg B6 dan 1 mg B12). Belum cukup bukti-bukti klinis penggunaan secara rutin terapi penurun homosistein untuk pencegahan kardiovaskular.^{21,22}

Penggunaan asam traneksamat pada stroke perdarahan ditemukan 16 kasus, walaupun tidak tertulis penggunaannya dalam standar pelayanan medis neurologi RSUP Prof. Dr.R. D. Kandou. Terapi antifibrinolitik kemungkinan diindikasikan untuk mencegah perdarahan ulang aneurisma pada keadaan tertentu, jika hanya dilihat dari data rekam medis pasien. Peneliti mengalami kesulitan dalam menilai ketepatan terkait kontraindikasi penggunaan pada kasus-kasus yang ada, karena tidak dapat dilakukan penelusuran lebih dalam tentang

riwayat penyakit pasien, sebab tidak lengkapnya catatan rekam medis pasien. Terapi antifibrinolitik lebih dianjurkan pada pasien dengan risiko rendah terhadap terjadinya vasospasme atau pada pasien dengan penundaan operasi. Pada beberapa studi, terapi asam traneksamat dikaitkan dengan tingginya angka kejadian iskemik serebral, sehingga mungkin tidak menguntungkan pada hasil akhir secara keseluruhan. Penelitian lanjut untuk menilai penggunaan kombinasi antifibrinolitik dengan obat-obat lain untuk mengurangi vasospasme perlu dilakukan (AHA/ASA, class IIb, level of evidence B).^{4,23,24} Penggunaan asam traneksamat, dinilai masih kurang tepat pada kasus-kasus dalam penelitian ini.

Batas penurunan tekanan darah sekitar 15% (sistolik maupun diastolik) dalam 24 jam pertama setelah awitan pada pasien stroke akut dengan komplikasi hipertensi. Setelah melewati fase oral, konsentrasi maksimal amlodipin dicapai dalam 6-12 hari, bioavailabilitas diperkirakan dalam rentang 64-90% dan waktu paruh 30-50 jam. Dosis oral amlodipin biasanya diberikan 5 mg sekali sehari dan maksimal 10 mg sekali sehari.²⁵ Pada kasus ini, wanita 78 tahun diagnosis stroke iskemik dengan riwayat hipertensi, terlihat dalam catatan medis pasien pemberian amlodipin 2x10 selama 5 hari, tekanan darah saat masuk rumah sakit 160/90 mmHg sampai keluar rumah sakit 160/80 mmHg. Pemberian dosis amlodipin melebihi dosis anjuran, dan seharusnya dipertimbangkan dengan baik, karena umur pasien yang sudah tua, dan dapat mempengaruhi farmakokinetik obat.²⁶

Penggunaan obat dosis subterapi

Penggunaan bisoprolol dengan dosis subterapi [bisoprolol 5 mg ¼ tablet (1.25 mg/hari)] ditemukan pada 1 kasus stroke perdarahan (wanita, 85 tahun) dengan komplikasi hipertensi derajat 2 dan 1 kasus iskemik dengan komplikasi hipertensi derajat 2, dengan post atrial fibrilasi. Berbagai mekanisme penurunan tekanan darah akibat pemberian β -bloker dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor β_1 , antara lain: penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung.²³ Penurunan tekanan darah terlihat tidak stabil pada kedua pasien, hal ini disebabkan pemberian dosis subterapi bisoprolol, kurang efektifnya bisoprolol pada kelompok usia tua. Penggunaan dosis anjuran yang seharusnya digunakan 5 mg/hari.

Terdapat 1 kasus stroke iskemik dengan hipertensi derajat 2, menggunakan valsartan dengan dosis penggunaan hanya diberikan kalau perlu. Pada pemeriksaan tekanan darah 160/90 mmHg, digunakan valsartan dosis 80 mg/hari, pada catatan rekam medis terlihat dosis yang diberikan hanya kalau perlu saja. Valsartan mempunyai efektivitas yang tinggi dan dapat ditoleransi baik sebagai monoterapi maupun dasar terapi kombinasi sebagai upaya mencapai target tekanan darah secara terus menerus dalam rangka penurunan morbiditas dan mortalitas akibat kejadian renokardiovaskular. Komponen antihipertensi yang mensupresi sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA) mempunyai peran penting pada gangguan jantung dan ginjal serta kemampuan menghambat SRAA tidak hanya

menurunkan tekanan darah tetapi juga memproteksi organ dengan tolerabilitas yang baik.^{25,27}

Pengobatan valsartan dengan dosis tunggal, aktivitas terjadi pada dua jam pertama. Penurunan tekanan darah paling besar terjadi dengan dosis tertentu didapatkan pada minggu 2-4 dan tekanan darah dapat dipertahankan dalam batas normal sehingga dapat digunakan sebagai terapi jangka panjang.²⁸ Penggunaan valsartan dengan “dosis kalau perlu” dinilai kurang tepat dalam mencapai efek terapi penurunan tekanan darah pada kasus ini, karena dosis terapi valsartan tidak dapat tercapai.

Penggunaan obat dengan dosis tidak dapat ditentukan

Penggunaan kapsul racikan untuk hiponatremi menggunakan garam (NaCl) sebanyak 4 kasus untuk stroke dengan hiponatremi. Dosisnya tidak tepat terukur di dalam 1 (satu) kapsul, karena hanya diisi sendiri oleh anggota keluarga ataupun tenaga paramedis sebelum diberikan ke pasien, kualitas obat racikan tidak dapat diawasi dengan baik. Pengobatan yang tepat harus diberikan bila terdapat gejala akut hiponatremia, hal ini dilakukan untuk meminimalkan risiko komplikasi neurologis yang signifikan dan peningkatan risiko kematian. Namun, koreksi hiponatremia sendiri mempunyai risiko, yaitu dapat menyebabkan gejala sisa neurologis terutama *central myelinolisis pontine*.²⁹

Dalam sebagian besar keadaan, natirum serum harus meningkat tidak lebih dari 0,5 mmol/liter/jam atau 8-10 mmol/liter/hari.²⁹ Pengobatan lebih ditujukan pada gejala

hiponatremia yang muncul, tidak hanya mengoreksi natrium serum ke kadar normal. Pemberian kapsul racikan garam natrium dinilai masih kurang tepat dalam penelitian ini.

Penggunaan KCL tablet untuk hipokalemia, dalam penelitian ini diberikan secara bertahap melalui rute oral lebih dianjurkan jika secara klinis memungkinkan pemberiannya untuk pengobatan /pencegahan hipokalemi. Terapi intravena dapat digunakan untuk hipokalemia berat dan pada pasien yang tidak tahan dengan suplemen oral. Pada kasus-kasus hipokalemi sebaiknya dapat diberikan infus yang mengandung KCL 0,3% dan NaCl 0,9% menyediakan 40 mmol K⁺/L (standar dalam cairan pengganti kalium). Tujuan terapi adalah mengoreksi penurunan kadar kalium dan juga meminimalkan terjadinya kehilangan kalium, sehingga perlu dilakukan pengawasan yang ketat untuk menilai perubahan konsentrasi kadar kalium sebagai respon pengobatan (kadar kalium serum harus diukur setiap 4-6 jam dan EKG pasien dipantau kontinyu sampai ada perbaikan), tetapi berbeda halnya dengan kasus-kasus dalam penelitian ini, kadar kalium diukur pada 1 hari setelah pemberian. Apabila tidak ada respons terapi dalam 24 jam, maka pertimbangkan untuk pemeriksaan magnesium, karena hipomagnesemia dapat menyebabkan hipokalemia refrakter.³⁰ Pada kasus-kasus dalam penelitian ini sebaiknya perlu dilakukan pemeriksaan tambahan magnesium, sebelum diberikan terapi tambahan KCL tablet untuk mengoreksi kalium darah. Peneliti tidak menemukan literatur yang mendukung berapa besaran masing-masing dosis akan digunakan jika dikombinasikan penggunaan kalium oral

dengan intravena pada kasus hipokalemi dalam penelitian ini, sehingga berdasarkan beberapa alasan diatas pemberian KCL tablet dimasukkan dalam indikasi kurang tepat pemberian.

Penggunaan obat lebih lama dari kebutuhan klinis

Suatu penelitian uji klinis acak terkontrol yang dilakukan oleh Kasner SE dan kawan-kawan tahun 2002 untuk melihat pengaruh pemberian acetaminophen pada suhu tubuh pasien stroke akut. Sampel penelitian berjumlah 39 orang, dan pemberian acetaminophen (650 mg atau placebo) setiap 4 jam selama 24 jam, suhu tubuh diukur setiap 30 menit. Keluaran utama adalah pengukuran rata-rata suhu tubuh selama periode 24 jam, keluaran sekunder yaitu perubahan nilai NIHSS. Hasilnya menunjukkan *baseline* suhu tubuh adalah sama 36,96°C pada kelompok acetaminophen dan 36,95°C pada kelompok plasebo (p=0,96). Kelompok pasien yang diberikan acetaminophen selama studi dilakukan terlihat suhu tubuh selalu lebih rendah <36,5°C (OR,3,4; 95% CI, 0,83 to 14,2; P=0,09) dan cenderung tidak tinggi > 37,5°C (OR,0,52; 95% CI, 0,19 to 1,44; P=0,22). Pemberian dosis awal acetaminophen (3900 mg/hari) untuk menurunkan suhu tubuh pada pasien stroke akut memberikan sedikit penurunan pada pusat pengaturan suhu tubuh (hipotalamus), dibanding plasebo. Efek ini mungkin memiliki dampak klinis yang kuat, tetapi masih diperlukan metode alternatif atau tambahan diperlukan untuk mencapai termoregulasi efektif pada pasien stroke.³¹ Kasus – kasus yang ditemukan pada penelitian

ini, parasetamol tetap diberikan padahal pasien sudah tidak demam (suhu tubuh $<37,5^{\circ}\text{C}$), faktor lain juga ditemukan awalnya pasien dalam keadaan demam, diterapi sampai suhu tubuh pasien sudah mencapai normal, namun terapi parasetamol masih tetap dilanjutkan. Indikasi penggunaan parasetamol yang lain untuk menghilangkan nyeri, walaupun dalam rekam medis pasien tidak tercatat keluhan nyeri, tetapi masih tercatat instruksi pemberian.

Penggunaan omeprazol pada kasus dalam penelitian ini tetap diberikan walaupun keadaan telah stabil dan tidak ditemukan keluhan – keluhan pada saluran cerna melalui catatan medis pasien.

Dalam standar pelayanan medis, tidak dijelaskan sampai berapa lama penggunaan obat saluran cerna dapat digunakan. Hal ini juga seperti yang terdapat dalam tatalaksana pencegahan perdarahan saluran cerna di guidelines stroke PERDOSI 2011, tidak disebutkan sampai berapa lama dapat diberikan PPI.^{4,32} Pada kasus-kasus dalam penelitian ini, peneliti menyarankan berhati-hati penggunaan bersama omeprazol bersama klopidogrel karena dapat menyebabkan efektivitas klopidogrel menurun, keadaan klinis pasien menjadi pertimbangan penting dalam tatalaksana pengobatan.

Perangsangan reseptor H_2 akan merangsang sekresi asam lambung, sehingga pemberian ranitidin sekresi asam lambung dihambat. Penggunaan ranitidin pada kasus-kasus dalam penelitian ini harus digunakan secara hati-hati, karena ranitidin dapat berinteraksi dengan nifedipin, warfarin, teofilin dan metoprolol, obat – obat ini disarankan

diberikan dengan selang waktu minimal 1 jam. Penggunaan ranitidin bersama antasida atau antikolinergik sebaiknya diberikan dengan selang waktu 1 jam, jangan diberikan bersamaan.³³

Lama penggunaan obat kurang dari kebutuhan klinis pasien

Penggunaan antihipertensi angiotensin reseptor bloker (telmisartan) yang berpotensi ganda, baik sebagai antagonis reseptor angiotensin tipe-1 (AT1), maupun sebagai agonis parsial PPAR- γ . Dengan perannya sebagai antagonis reseptor AT1, telmisartan mampu menurunkan tekanan darah dengan menghambat aktivitas angiotensin II (bahan kimia yang bila berikatan dengan reseptor AT1 akan menyempitkan pembuluh darah sehingga tekanan darah meningkat). Sedangkan sebagai agonis parsial PPAR- γ , telmisartan berefek menurunkan kadar gula dan lemak darah. Pada kasus ini pemberian telmisartan berdasarkan indikasi peningkatan tekanan darah 160/100 mmHg, dan hanya diberikan selama 2 hari, saat dihentikan tekanan darah masih 150/90 mmHg. Efek inhibisi selama 24 jam merupakan ukuran penting terkait dengan jumlah atau besar angiotensin II yang dihambat selama 24 jam, afinitas ARB terhadap reseptor AT1 dibanding AT2 (semakin kuat afinitas ARB terhadap AT1 dibanding AT2), maka efek antihipertensi juga dapat semakin kuat dan waktu paruh obat yang merupakan indikator seberapa lama obat memiliki efek yang signifikan dalam tubuh.²⁵

Suatu studi klinis yang dilakukan oleh Sare dkk secara acak terkontrol untuk menilai pengaruh telmisartan pada hemodinamik

serebral dan sistemik pada pasien dengan stroke iskemik berulang. Telmisartan (80 mg/hari) secara signifikan tidak mempengaruhi tekanan darah atau aliran darah otak pada dosis pertama pemberian. Telmisartan menurunkan tekanan darah selama 90 hari pemberian dan secara signifikan menurunkan *zero filling pressure* (ZFP), hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Bath PM dan kawan-kawan secara acak terkontrol (A Profess subgroup analysis) untuk melihat efek telmisartan (80 mg/hari) pada keluaran fungsional, serangan berulang, dan tekanan darah pada 1360 pasien stroke iskemik akut yang ringan. Hasilnya menunjukkan telmisartan menurunkan tekanan darah sistolik 6-7 mmHg dan diastolik 2-4 mmHg secara signifikan selama 90 hari, dan tidak memberi efek pada denyut jantung.³⁴

Efek samping obat

Terdapat 2 kejadian yang diduga merupakan efek samping obat, yaitu 1 pasien laki-laki 64 tahun dengan stroke perdarahan dan penurunan kesadaran dengan hipertensi derajat 3 (TD saat masuk 180/100 mmHg) dan curiga pneumonia. Saat masuk rumah sakit diberikan lactulose syrup 1x30ml, ranitidin 2x40mg IV, amlodipin 10 mg/hari, parasetamol 500 mg 3x/hari, ceftriaxone 2x1 gram IV. Pada hari ke-4 perawatan (TD 160/100 mmHg) mendapat kaptopril 3x25 mg/hari dan ketorolac 2x30mg/hari IV. (karena keluhan nyeri kepala). Pada hari ke-5 diberikan asam traneksamat 3x500 mg IV, kemudian pada hari ke 2 (dua) pasien mengalami hematemesis.

Berdasarkan algoritma Naranjo untuk menilai kausalitas efek samping obat, untuk kasus ini didapatkan skor 3 (kausalitas: *possible*) yaitu pernah ada laporan reaksi seperti ini (skor +1), efek samping ini muncul setelah obat diberikan (skor +2), kejadian yang tidak diharapkan tersebut berkurang saat obat dihentikan (skor +1), tetapi ada penyebab lain (selain obat tersebut) yang dapat menyebabkan reaksi tersebut yaitu stroke perdarahan (skor -1). Sebaiknya saat terjadinya perdarahan pasien dikonsulkan ke disiplin kelompok ilmu yang lain, untuk dilakukan penilaian terhadap penyebab-penyebab perdarahan lain yang timbul.

Pasien kedua, pria 73 tahun dengan diagnosis stroke perdarahan dengan hipertensi derajat 2. Saat masuk mendapat sitikolin oral 1500mg/hari, ranitidin 2x40 mg/hari I.V, parasetamol 3x500 mg/hari. Pada hari ke-4 diberikan tambahan alopurinol 100mg/hari (kadar asam urat darah 8.4 mg/dl). Hari ke-5 diberikan asam traneksamat 3x500mg/hari, sucralfat suspensi 6x30 ml/hari dan omperazole 2x40 mg/hari I.V. Setelah 2 hari pemberian asam traneksamat terlihat dari pipa NGT cairan warna hitam. Dalam perjalanan perawatan selama 10 hari, pasien juga terdiagnosis herpes zooster torakalis (pada hari ke-6).

Berdasarkan algoritma Naranjo, untuk kasus ini didapatkan skor 3 (kausalitas: *possible*). Sebaiknya saat terjadinya perdarahan pasien dikonsulkan ke disiplin kelompok ilmu yang lain, untuk dilakukan penilaian terhadap penyebab-penyebab perdarahan lain yang timbul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kottke TE, Stroebel RJ, Hoffman RS. *JNC 7 – It's more than high blood pressure*. Journal of the American Medical Association 2002, Vol. Vol. 289, pp. 2573–5.
2. Depkes RI. Pedoman teknis penemuan dan tata laksana penyakit. 2006.
3. Pedoman Pemantauan Terapi Obat. s.l.: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan alat Kesehatan, Departemen Kesehatan RI., 2009.
4. Misbach J, Lamsudin R, Aliah A, et al. Guideline Stroke tahun 2011. POKDI Stroke. Jakarta: PERDOSSI, 2011.
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals. American Heart Association/ American Stroke Association 2010 Dec 2;42:517-84
6. *Laporan nasional, riset kesehatan dasar 2007*. Jakarta : Badan penelitian dan pengembangan kesehatan departemen kesehatan, Republik Indonesia, 2008.
7. Juwita DA, Almasdy D, Hardini T. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia 2018;7(2):99–107
8. Sepriani R, Wahyuni FS, Almahdy A, Armal K. Indication accuracy of alprazolam use in stroke patients of Neurology Ward of National Stroke Hospital Bukittinggi - Indonesia. J Sains Farm Klin. 2014;1(1); 95–100.
9. Sumawa PMR, Wullur AC, Yamlean PVY. Evaluasi kerasionalan penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi rawat inap di RSUP Prof. DR. R.D. Kandou Manado Periode Januari–Juni 2014. Pharmacon. 2015;4(3);126–3
10. Neurology expert group. Therapeutic guidelines Neurology, Version 4. Melbourne : Therapeutic guidelines limited, 2011.
11. Farizal. Drug related problems (DRPs) pada pasien stroke di ICU rumah sakit stroke nasional bukittinggi. Padang: Program Pascasarjana universitas andalas, 2011.
12. Nadeau SE, Behrman AL, Davis SE, Reid K, Wu SS, Stidham BS, et al. Donepezil as an adjuvant to constraint-induced therapy for upper-limb dysfunction after stroke: An exploratory randomized clinical trial. JRRD 2004;41(4):525-34
13. Gofir A. Manajemen Stroke: Evidence Based Medicine. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press, 2011. hal. 77-90.
14. Kumar A, Kaur H, Devi P, et al. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and meniere-like syndrome. PubMed, Pharmacology Therapy December 2009 Dec;124(3):259-68.
15. Barkun AN, Bardou M, Pharm CQ, et al. Proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. The american journal of gastroenterology 2012;107:507-20.
16. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Society of critical care medicine and lippincott williams & wilkins, critical care medical journal 2013 Mar;41(3):693-705
17. Dewoto HR, Louisa M. Serotonin, obat serotonergik dan obat antiserotonergik. Dalam: Setiabudy R, Nafrialdi. Gunawan SG, ed. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. hal. 288-98.
18. RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Standar pelayanan medis departemen neurologi. Manado, 2011.
19. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:331-37.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947
21. Saposnik G. The role of vitamin B in stroke prevention: a journey from observational studies to clinical trials and critique of the vitamins to prevent stroke (VITATOPS). American heart association 2011;42:838-42
22. Bederson JB, Connolly ES. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. American heart association. Journal of American heart association 2009: p.1-18.

23. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early bleeding after aneurysm subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *Journal neurosurgery* 2002;97(4):771-8
24. Gyssens IC. Audits for monitoring the quality of antimicrobial prescriptions. In: Gould IM, Meer JWM, ed. *Antibiotic policies: theory and practice*. New York : Kluwer academic/Plenum Publisher; 2005. p. 197-226
25. Vestal RE, Gurwitz JH. Geriatric pharmacology. In: Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, eds. *Clinical pharmacology basic principles in therapeutics* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 1151-73.
26. Robertson D, Biaggioni I. Adrenoceptor antagonist drugs. In: Masters SB, Trevor AJ, Katzung BG, eds. *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 151-68
27. Bandiara R. Valsartan as a foundation of antihypertensive therapy. Dalam: Dharmeizar, Nainggolan G, Siregar P, ed. *The 14th Jakarta nephrology and hypertension course & symposium on hypertension "hypertension and new guidelines"* Jakarta : PERNEFRI, 2014. hal. p 63-70
28. Stroke dan gangguan keseimbangan natrium. H, Prasanto. Dalam: Dharmeizar, Nainggolan G, Siregar P, ed. *The 13th Jakarta nephrology and hypertension course*. Jakarta: PERNEFRI, 2013. hal. 32-9
29. Ali Z. Diagnosis dan penatalaksanaan hipokalemia. Dalam: Dharmeizar, Nainggolan G, Siregar P, ed. *The 13th Jakarta nephrology and hypertension course*. Jakarta: PERNEFRI, 2013. hal. 95-100
30. Kasner SE, Wein T, Piriawat P, et al. Acetaminophen for altering body temperature in acute stroke, a randomized clinical trial. *American heart association, Journal of the American Heart Association* 2002;33:130-5
31. BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. *Formularium BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou*. 2010.
32. Bath PMW, Martin RH, Palesch Y, et al. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a Profess subgroup analysis. *American heart association, Journal of the American heart association* 2009;40:3541-46
33. Estuningtyas A, Arif A. *Obat lokal. Farmakologi dan terapi*. Jakarta: Gaya Baru; 2011. hal. 517-41.
34. Sare GM, Ghadani A, Ankolekar S, et al. Effect of telmisartan on cerebral and systemic haemodynamics in patients with recent ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Notingham: Hindawi publishing corporation, ISRN Stroke* 2013:p.1-9