BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke (cedera serebrovaskular (*Cerebrovascular accident,* CVA) merupakan penyakit mematikan terbesar di dunia (Valentina L.B, 2008). Di Amerika Serikat, stroke merupakan penyakit penyebab kematian terbesar ketiga setelah penyakit jantung dan kanker. Setiap tahunnya, sekitar 700.000 orang terkena stroke dan menyebabkan kematian sekitar 150.000 tiap tahunnya. (Fagan and Hess, 2008). Sedangkan di Indonesia, insiden stroke diperkirakan adalah 750.000 per tahun, dengan 200.000 merupakan stroke baru atau rekuren (Sylvia A.P. & Lorraine M.W, 2006). Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat yang berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau membawa kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler (Gofir, 2009).

Tanda utama stroke atau *cerebrovascular accident* (CVA) adalah munculnya secara mendadak satu atau lebih defisit neurologik fokal. Gejala umumnya berupa baal atau lemas mendadak di wajah, lengan, atau tungkai, terutama di salah satu sisi tubuh; gangguan panglihatan seperti penglihatan ganda atau kesulitan melihat pada satu atau kedua mata; bingung mendadak; tersandung selagi berjalan, pusing bergoyang, hilangnya keseimbangan atau koordinasi; dan nyeri kepala mendadak tanpa kausa yang jelas (Sylvia A.P. & Lorraine M.W, 2006). Stroke dibagi menjadi dua, yaitu iskemik dan perdarahan. Stroke iskemik mencakup 80-85% dari populasi di Eropa dan Amerika Utara,

sedangkan stroke perdarahan mencakup 10-15% (Smith E.E. & Koroshetz W.J, 2004).

Sekitar 80% - 85% stroke adalah stroke iskemik, yang 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. Stroke iskemik atau infark pada dasarnya terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak, pada keadaan normal aliran darah ke otak adalah 58 ml / 100 gram jaringan otak / menit. Bila hal ini turun sampai 18 ml / 100 gram jaringan otak / menit maka aktivitas listrik neuron terhenti tetapi struktur sel masih baik, sehingga gejala klinis masih reversibel. Penurunan aliran darah ini jika semakin parah dapat menyebabkan jaringan otak mati, yang sering disebut sebagai infark. Jadi, infark otak muncul karena iskemik otak yang lama dan parah dengan perubahan fungsi dan struktur otak yang ireversibel (Gofir, 2009).

Faktor risiko stroke iskemik adalah sebuah karateristik pada seorang individu yang mengindikasikan bahwa individu tersebut memiliki peningkatan risiko untuk kejadian stroke iskemik dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki karakteristik tersebut (Hankey *et al*, 2006). Menurut *The WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders* (1998), faktor risiko stroke iskemik adalah hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, serangan iskemik sepintas (TIA), obesitas, hiper-agregasi trombosit, alkoholism, merokok, peningkatan kadar lemak darah (kolesterol, trigliserida, LDL), hiperurisemia, infeksi, faktor genetik atau keluarga, dan lain – lain (migrain, suhu dingin, kontrasepsi tinggi estrogen, status sosio-

ekonomi, hematokrit, peningkatan kadar fibrinogen, proteinuria, dan intake garam berlebih). Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk semua tipe stroke, baik stroke perdarahan maupun stroke infark. Peningkatan risiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah, walaupun tidak ada nilai korelasi yang pasti antara peningkatan tekanan darah dengan risiko stroke, diperkirakan risiko stroke meningkat 1.6 kali setiap peningkatan 10 mmHg tekanan darah sistolik, dan sekitar 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah (Gofir, 2009).

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik 140 mmHg sampai lebih dari 140 mmHg atau aliran tekanan darah diastolik 90 mmHg sampai lebih dari 90 mmHg pada individu. Hubungan antara tekanan darah dan risiko stroke sangat kuat, berlanjut, konsisten, bisa diprediksi dan sebagai etiologi yang signifikan. Risiko stroke meningkat secara progresif dengan peningkatan tekanan darah (Goldstein, 2011). Penanganan tekanan darah adalah salah satu strategi untuk mencegah stroke dan mengurangi resiko kekambuhan pada stroke iskemik dan perdarahan. Penanganan hipertensi dapat mengurangi kerusakan disekitar daerah iskemik hingga kondisi klinis pasien stabil (Fagan & Hess, 2008).

Pengobatan yang diberikan pada penderita hipertensi adalah dengan melakukan terapi pada penderita dengan penggunaan obat antihipertensi. Beberapa golongan obat antihipertensi yang biasa digunakan adalah *Diuretic Thiazide* (clorothiazide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide dan metolazone), *β-Blockers* (atenolol, metoprolol, nadolol, propanolol dan timolol), Kombinasi *α* dan *β-blockers* (labetalol dan carvedilol), *α1-blockers*

(doxazosin, prazosin dan terazosin), ARBs (candesartan eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan dan valsartan), *Calcium Chanel Blocker* (CCB) (nondihydropyridines dan dihydropyridines), *ACE inhibitor* (benazepril, catapril, enamapril, lisinopril, perindopril dan ramipril) (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2006). *ACE inhibitor* merupakan golongan obat yang menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, menyebabkan pengurangan resistensi perifer, menurunkan absorpsi natrium di ginjal, dan menurunkan sekresi aldosteron oleh ginjal, dan mungkin memiliki efek protektif selain dari menurunkan tekanan darah (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2006).

The National Stroke Association Work Group on Recurrent Stroke Prevention menyimpulkan bahwa diuretik, *β-blocker*, *ACE inhibitor*, ARB atau diuretik yang ditambahkan pada *ACE inhibitor* atau ARB adalah obat yang diperkirakan cocok dalam terapi awal manajemen tekanan untuk pencegahan stroke berulang. Berdasarkan *guideline* ini, target tekanan yang direkomendasikan kurang dari 130 mmHg / 80 mmHg setelah 1 tahun (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2006). *ACE inhibitor* yang dikombinasikan dengan *diuretic thiazide* direkomendasikan untuk pencegahan semua jenis stroke, stroke secara fatal atau dengan kecacatan, non fatal, dan stroke penting lainnya berdasarkan temuan oleh *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2004).

ACE inhibitor adalah golongan obat yang digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi dan dampaknya pada jantung. *ACE inhibitor* mambantu arteri untuk rileks, sehingga menurunkan tekanan darah dan mengurangi kerja jantung. *ACE inhibitor* dapat digunakan sendiri, serta dapat digunakan bersama dengan obat lain seperti

diuretik, *β-blocker*, *calcium chanel blockers*, dan ARBs. Efek samping yang ditimbulkan dari *ACE inhibitor* mencangkup pusing, kelelahan, kelemahan, dan batuk kering, *ACE inhibitor* juga dapat meningkatkan jumlah kalium di dalam tubuh. Untuk mengurangi efek samping tersebut, *ACE inhibitor* diberikan dengan dosis yang rendah (Consumers Union of United States, 2011). *ACE inhibitor* menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung dan memperlambat progres penyakit ginjal kronis sehingga *ACE inhibitor* harus digunakan sebagai pengobatan lini pertama dalam terapi pada pasien-pasien dengan komplikasi tersebut (Saseen *et al,* 2003).

The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) telah melakukan uji klinis untuk meneliti efek terapi tunggal *ACE inhibitor* (ramipril), menemukan bahwa tekanan darah sistolik turun sebesar 3 mmHg dan tekanan darah diastolik turun sebesar 2 mmHg. Sasaran studi ini ditujukan pada penderita sebelum serangan stroke atau TIA (n=1013), resiko relatifnya sebanding dengan keuntungan penurunan kejadian stroke pada kelompok yang diterapi dengan ramipril, namun belum mencapai hasil yang bermakna secara statistik. Penurunan tekanan darah secara nyata, menyebabkan penurunan resiko stroke sebagaimana telah dijelaskan oleh *The Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), uji klinis *the systolic Hipertensi in Europe* (syst-Eur), dan *Swedish Trial in Old Patients with hipertensi* (STOP). Penelitian-penelitian ini menjelaskan bahwa, penurunan tekanan darah yang baik dapat memicu gejala yang berkaitan dengan hipotensi. Bagaimanapun, kondisi ini harus dipikirkan ketika menurunkan tekanan darah sesuai dengan target pada masing-masing individu. Sebagian besar pasien masih dapat mentoleransi tekanan darah yang

diturunkan dengan perlahan-lahan serta monitoring ketat terhadap status neurologisnya. Uji klinis tersebut menyimpulkan bahwa pada populasi tertentu dengan nilai tekanan darah > 15 hingga 20 / 10 mmHg di atas target sasaran memerlukan lebih dari satu macam obat (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2004).

ACE inhibitor diberikan secara luas dan efektif untuk mengobati berbagai kondisi medis, tetapi penghentian dalam pengobatan mungkin akan terjadi, karena penggunaannya akan disertai batuk kering pada penggunaan captopril dan *angioneurotic edema* berat (walau jarang) (Wibowo & Ghofir, 2001). Kebanyakan *ACE inhibitor* dapat diberikan 1 kali / hari kecuali kaptopril karena waktu paruhnya pendek dan biasanya diberikan 2-3 kali / hari. Kaptopril, enalapril, dan lisinopril diekskresi lewat urin, sehingga penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan penyakit ginjal kronis yang parah. Penyerapan kaptopril berkurang 30 – 40 % bila diberikan bersama makanan. *ACE inhibitor* mengurangi aldosteron dan dapat menaikkan konsentrasi kalium serum. Bila kadar kalium kurang dari 3,5 mEq/L disebut sebagai hipokalemia dan kadar kalium lebih dari 5,3 mEq/L disebut sebagai hiperkalemia. Kekurangan ion kalium dapat menyebabkan frekuensi denyut jantung melambat. Peningkatan kalium plasma 3-4 mEq/L dapat menyebabkan aritmia jantung, konsentrasi yang lebih tinggi lagi dapat menimbulkan henti jantung atau fibrilasi jantung (Darwis *et al*, 2008). Biasanya kenaikannya sedikit, tetapi hiperkalemia dapat terjadi. Terlihat terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, atau diabetes melitus dan pada pasien yang juga mendapat ARB, NSAID, supplemen kalium, atau diuretik penahan kalium. Monitoring serum kalium dan kreatinin dalam waktu 4 minggu dari awal pemberian atau setelah menaikkan dosis

ACEI sering dapat mengidentifikasi kelainan ini sebelum dapat terjadi komplikasi yang serius (Saseen *et al,* 2003).

Disinilah peran seorang farmasis sangatlah besar untuk membantu para klinisi dalam menentukan terapi penggunaan obat golongan *ACE inhibitor*, dengan target terapi yang ingin dicapai adalah penurunan tekanan darah sehingga bisa menghambat terjadinya stroke. Dengan alasan tersebut, maka begitu penting untuk mengetahui pola penggunaan *ACE inhibitor* pada pasien stroke, yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, demi meningkatkan pelayanan rumah sakit dan berguna untuk klinisi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang ada, dapat diajukan permasalahan sebagai berikut :

Bagaimanakah pola penggunaan *ACE inhibitor* pada pasien stroke iskemik rawat inap di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan *ACE inhibitor* pada pasien stroke iskemik rawat inap di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

Mengkaji hubungan terapi *ACE inhibitor* terkait jenis, dosis, rute, frekuensi, interval, dan lama penggunaan yang dikaitkan

dengan data klinik dan data labotarorium pasien stroke iskemik di RSU. Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat

Penelitian yang dilakukan ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pola penggunaan *ACE inhibitor* pada pasien stroke iskemik sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien.

Lebih dari itu, diharapkan studi tentang pola penggunaan obat *ACE inhibitor* ini dapat direspon dan ditanggapi oleh para klinisi sehingga dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pemberian terapi *ACE inhibitor* yang berpegang pada pedoman terapi yang sesuai dengan kondisi pasien yang ada, di mana dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan dan mutu rumah sakit khususnya dalam hal pemberian terapi.

Bagi farmasis yang bergerak dalam bidang pelayanan, diharapkan dapat meningkatkan kualitas asuhan, pelayanan kefarmasian kepada pasien.