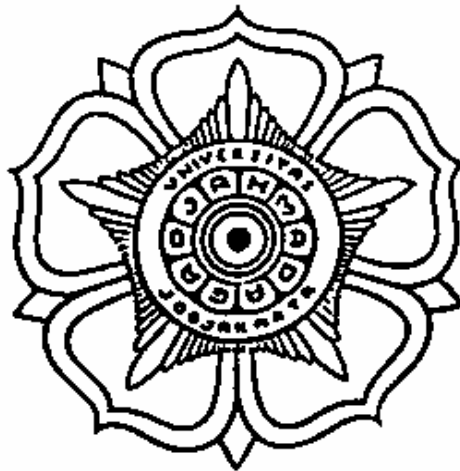


***DRUG-RELATED PROBLEMS* PADA PENATALAKSANAAN PASIEN  
STROKE RAWAT INAP DI RSAL DR. RAMELAN SURABAYA  
PERIODE 1 SEPTEMBER – 31 OKTOBER 2006**

**Tesis**

**Program Studi Magister Farmasi Klinik**

**Kelompok Bidang Studi Ilmu Matematika dan Pengetahuan Alam**



**Diajukan oleh :**

**Bangunawati Rahajeng, S.Si., Apt**

**NIM : 16366/PS/MFK/05**

**Kepada**

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS GADJAH MADA  
YOGYAKARTA**

**2007**

# Tesis

## **DRUG-RELATED PROBLEMS PADA PENATALAKSANAAN PASIEN RAWAT INAP DI RSAL DR. RAMELAN SURABAYA PERIODE 1 SEPTEMBER - 31 OKTOBER 2006**

dipersiapkan dan disusun oleh

**BANGUNAWATI RAHAJENG**  
**16366/PS/MFK/05**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 25 Januari 2007

### Susunan Dewan Penguji

Pembimbing Utama



Dra. Widyati, M.Clin.Pharm., Apt.

Anggota Dewan Penguji Lain



Prof. Dr. Lukman Hakim, MSc., Apt.

Pembimbing Pendamping I



Dra. Zulfies Ikawati, Ph.D., Apt.



Dra. AM. Wara Kusharwanti, MSi., Apt.

Tesis ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan  
untuk memperoleh gelar Magister

Tanggal : 25 Januari 2007



Dra. Zulfies Ikawati, Ph.D., Apt.

Pengelola Program Studi : Farmasi Klinik

## **HALAMAN PERSEMBAHAN**

Karya tulis ini kupersembahkan untuk :

Umat, yang sedang membutuhkan teladan yang benar, dedikasi dan totalitas profesional dalam semua bidang.


Seluruh penderita stroke, semoga bermanfaat dan semoga menjadi amal solehku.

Almarhum bapak yang telah menderita stroke selama 13 tahun, semoga Allah swt mengampuni segala dosa dan menerima amal baiknya.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 25 Januari 2007



Bangunawati Rahajeng

## PRAKATA

**Alhamdulillahirrobil'alamin**, segala puji milik Allah swt yang telah mengijinkan penulis menyelesaikan karya tulis sederhana ini. Syukur terpanjat kehadirat-Nya yang telah membuat segala yang sulit menjadi mudah, tidak ada yang dapat memberi manfaat kecuali atas kehendak-Nya. Karya ini adalah salah satu dari sekian banyak karunia yang tak terhitung yang telah Allah swt berikan kepada penulis.

Bantuan dan dorongan berbagai pihak sangat memacu semangat dan keinginan penulis untuk segera dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, karena itu dengan segala kerendahan hati, segenap kasih, dan ketulusan, penulis hanya dapat berucap terima kasih kepada :

1. Ibu Dra. Widyati, M. Clin. Pharm., Apt selaku pembimbing utama yang penuh dedikasi dan kesabaran telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan bimbingan, pengarahan, perhatian dan dorongan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan tesis ini.
2. Ibu Dra. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt selaku pembimbing pendamping yang juga dengan sabar telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan, pengarahan, perhatian kepada penulis dalam penulisan tesis ini.
3. Pengelola Program Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
4. Prof. Dr. Lukman Hakim, MSc., Apt dan Dra. AM. Wara Kusharwanti, MSi., Apt selaku tim penguji yang telah banyak memberikan kritik dan masukan demi kesempurnaan tesis ini.

5. Kepala Rumah Sakit Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan pengambilan data yang diperlukan.
6. dr. HB. Wibisono, SpS., selaku dokter konsultan penulis yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran untuk berdiskusi guna melengkapi data yang penulis butuhkan.
7. dr. Dian Maria Pia, SpS dan dr. Suliman P, SpS., serta segenap dokter spesialis saraf di RSAL Dr. Ramelan Surabaya atas segala kerjasamanya.
8. Segenap paramedis di bangsal saraf, Kapten Budi, Letnan Neta, bu Agus dan teman-teman di pav VIIA, mbak Endang dan teman-teman di pav VIIB, terima kasih atas semua bantuan dan kerjasamanya.
9. Bapak ibu di bagian Rekam Medik RSAL Dr. Ramelan Surabaya yang telah membantu kelancaran pengambilan data penelitian ini,
10. Ibuku, kedua mertuaku, mas Agung, Wo dan Tati, Era dan Sigit, Lita, Athif, Nabila atas segala dukungan, doa, kasih sayang dan pengertian yang kalian semua berikan kepadaku.
11. Vitarani, sebagai teman suka-duka selama di Surabaya yang bersama-sama penulis juga melakukan penelitian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya, terima kasih Vit atas dorongan semangat, diskusi dan contoh etos kerja tinggi.
12. Teman-teman seangkatan : Happy, Diah, Ahmad, Ona, bu Ita, bu Tyas, bu Sisil, Ineke, Yuyun dan mbak Fatma, yang telah berbagi suka-duka selama kuliah dan Pembelajaran Klinik, semoga kita selalu bisa bekerjasama dalam kebaikan.
13. Mbak Desi dan mbak Tini atas segala bantuan, nasehat, dan dorongan demi kelancaran studi penulis.
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan penulis. Untuk itu segala kritik dan saran yang membangun dari pembaca demi kesempurnaan tesis ini sangat penulis harapkan.

Semoga tesis ini bermanfaat bagi perkembangan dan pelayanan farmasi klinik di Indonesia, khususnya dalam meningkatkan *therapeutic outcome* pada pasien stroke.

Yogyakarta, 25 Januari 2007

Penulis

## Daftar Isi

	<b>Halaman</b>
Judul .....	i
Persetujuan Pembimbing .....	ii
Pengesahan .....	iii
Persembahan .....	iv
Pernyataan .....	v
Prakata .....	vi
Daftar Isi .....	ix
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
Arti Lambang dan Singkatan .....	xv
Intisari .....	xvi
<i>Abstract</i> .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
<b>A. Latar Belakang</b> .....	1
<b>B. Perumusan Masalah</b> .....	4
<b>C. Keaslian Penelitian</b> .....	6
<b>D. Manfaat Penelitian</b> .....	6
<b>E. Tujuan Penelitian</b> .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>A. Stroke</b> .....	8
1. Definisi .....	8
2. Patofisiologi .....	8
3. Faktor Resiko .....	10
4. Tanda dan Gejala .....	11
5. Diagnosis .....	11
6. Penatalaksanaan .....	16
<b>B. Drug Related Problems</b> .....	37
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
<b>A. Desain Penelitian</b> .....	42
<b>B. Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	42
<b>C. Populasi Penelitian</b> .....	42
<b>D. Cara Kerja</b> .....	43
<b>E. Definisi Operasional</b> .....	47
<b>F. Pengolahan dan Analisis Data</b> .....	50
<b>G. Kendala Penelitian</b> .....	51



<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
<b>A. Karakteristik Umum Pasien</b> .....	52
<b>B. Outcome Pasien</b> .....	55
<b>C. Kajian Drug Related Problems</b> .....	56
1. <i>Drug needed</i> .....	56
2. <i>Wrong drug/inappropriate drug</i> .....	70
3. <i>Wrong dose</i> .....	81
4. <i>Adverse Drug Reaction</i> .....	91
5. <i>Drug Interaction</i> .....	101
<b>D. Keterbatasan Penelitian</b> .....	103
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
<b>A. Kesimpulan</b> .....	105
<b>B. Saran</b> .....	105
<b>BAB VI. RINGKASAN</b> .....	107
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	118
Lampiran-lampiran	
Lampiran 1 .....	125
Lampiran 2 .....	138
Lampiran 3 .....	140
Lampiran 4 .....	141
Lampiran 5 .....	142

## Daftar Tabel

		<b>Halaman</b>
Tabel 1	Klasifikasi stroke berdasar mekanisme (Fagan <i>et al.</i> , 2005)	9
Tabel 2	Pola umum kerusakan neurologi pada stroke iskemik (Adam <i>et al.</i> , 2003)	12
Tabel 3	Perbedaan gambaran klinis	13
Tabel 4	<i>The National Institutes of Health Stroke Scale</i>	14
Tabel 5	Obat parenteral untuk terapi emergensi hipertensi pada stroke akut (Kelompok Studi Serebrovaskuler Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2004)	18
Tabel 6	Obat oral tunggal untuk terapi emergensi hipertensi pada stroke akut (Kelompok Studi Serebrovaskuler Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2004)	19
Tabel 7	Karakteristik umum pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006	52
Tabel 8	Lama rawat inap pasien stroke RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006	53
Tabel 9	Kondisi pasien rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006 saat pulang	56
Tabel 10	Daftar pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September- 31 Oktober 2006 yang membutuhkan antihipertensi	57
Tabel 11	Kadar Kolesterol dan LDL pasien yang membutuhkan penurun kolesterol	60
Tabel 12	Pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006 yg membutuhkan insulin	63
Tabel 13	Kejadian <i>drug needed</i> pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006	69
Tabel 14	Kadar asam urat pasien yang belum membutuhkan Allopurinol	74
Tabel 15	Kejadian <i>wrong drug/inappropriate drug</i> pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006.	80
Tabel 16	Perbandingan kondisi pasien dengan penanganan hiperglikemia menurut <i>Guideline Stroke 2004 PERDOSSI</i> .	81
Tabel 17	Estimasi dosis insulin (Koda-Kimlbe, 2005)	82
Tabel 18	Infeksi yang memerlukan antibiotik dalam jangka panjang (Cunha, 2002)	85
Tabel 19	Penyesuaian dosis oral Allopurinol pada gangguan fungsi	87

	ginjal (Lacy <i>et al</i> , 2006)	
Tabel 20	Penyesuaian dosis Seftazidim pada gangguan fungsi ginjal (Lacy <i>et al</i> , 2006)	88
Tabel 21	Penyesuaian dosis Meropenem pada gangguan fungsi ginjal (Lacy <i>et al</i> , 2006)	88
Tabel 22	Kejadian <i>wrong dose</i> pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1September-31Oktober 2006	90
Tabel 23	Kejadian ADR pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1September-31Oktober 2006.	100
Tabel 24	Interaksi obat yang terjadi pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya (Hansten <i>et al</i> , 2002; Stockley, 2002)	101
Tabel 25	Jenis <i>DRPs</i> yang dialami pasien stroke rawat inap RSAL. Dr. Ramelan Surabaya periode September-Oktober 2006.	103

## Daftar Gambar

		<b>Halaman</b>
Gambar 1	Alur Penelitian <i>DRPs</i> Pada Penatalaksanaan pasien stroke rawat inap periode 1September-31Oktober di RSAL Dr. Ramelan Surabaya	50
Gambar 2	Perbandingan lama rawat inap pasien stroke iskemik dan pasien stroke hemoragik di RSAL Dr Ramelan Surabaya 1 September- 31 Oktober 2006	54

## Daftar Lampiran

		<b>Halaman</b>
Lampiran 1	Data Pasien Stroke Rawat Inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya 1September-31Oktober 2006	125
Lampiran 2	<i>Level of evidence</i>	138
Lampiran 3	<i>Level of Significance</i> Interaksi Obat	140
Lampiran 4	Surat Keterangan Mengenai Presentasi Hasil Penelitian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya	141
Lampiran 5	Form Pemantauan Pasien	142

## Arti Lambang dan Singkatan

1. AF= Atrial Fibrilasi
2. AHFS=*American Society of Health-System Pharmacist*
3. ASHP=*American Society of Hospital Pharmacist*
4. BUN=*Blood Urea Nitrogen*
5. CVA I=*Cerebro-Vascular Accident- Infarction*
6. CVA B=*Cerebro-Vascular Accident- Bleeding*
7. DM=Diabetes Mellitus
8. EUSI=*The European Stroke Initiative*
9. GI=Gastro Intestinal
10. GU=*Genito Urinary*
11. GG=Gliseril Guaikolat
12. NSAID=*Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs*
13. PERDOSSI=*Persatuan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*
14. PPOM=Paru-Paru Obstruksi Menahun
15. RSAL=Rumah Sakit Angkatan Laut
16. SGOT=Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase
17. SGPT=Serum Glutamat Piruvat Transaminase
18. WHO MONICA=*World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*

**DRUG RELATED PROBLEMS PADA PENATALAKSANAAN PASIEN  
STROKE RAWAT INAP DI RSAL DR. RAMELAN SURABAYA PERIODE 1  
SEPTEMBER-31 OKTOBER 2006**

*Bangunawati Rahajeng<sup>1</sup>, Widyati<sup>2</sup>, Zullies Ikawati<sup>3</sup>*

**Intisari**

**Latar belakang :** Stroke merupakan penyakit yang memerlukan perawatan jangka panjang sehingga untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik perlu kerjasama antara dokter, perawat, apoteker, pasien dan keluarga pasien. Kejadian *drug related problems* sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang beresiko meningkatkan kesakitan, kematian dan biaya.

**Tujuan :** Penelitian mengenai *Drug Related Problems* Pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Rawat Inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya yang dilakukan ini bertujuan untuk menelusuri kejadian *DRPs* pada pasien stroke rawat inap dan untuk mengetahui apakah terjadi *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke rawat inap di RSAL Dr Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006.

**Metode :** Penelitian dilakukan dengan rancangan studi *cross-sectional* yang dikerjakan secara prospektif terhadap suatu populasi terbatas, yaitu seluruh pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006. Data pasien stroke rawat inap didapat dari poli saraf dan UGD, kemudian dilakukan pencatatan status pasien dari rekam medik di bangsal rawat inap. Kekurangan rekam medik dilengkapi dengan melihat catatan perawat, melihat kondisi pasien langsung dengan mengikuti visite dokter, dan wawancara pasien atau keluarga pasien. Data yang diperoleh dilakukan kajian *DRPs* dengan acuan *guidelines stroke* yang ada, dihitung persentasenya.

**Hasil dan Kesimpulan :** Dari 109 pasien stroke rawat inap sebanyak 102 pasien memenuhi kriteria inklusi. Pada 102 pasien didapat 67 pasien mengalami *DRPs* (65,69%) dan 35 pasien tidak mengalami *DRPs* (34,31%). Jenis *DRPs* yang terjadi adalah *drug needed* 27 pasien (22,50%), *wrong drug/innappropriate drug* 32 pasien (26,67%), *wrong dose* 26 pasien (21,67%), *adverse drug reaction* 16 pasien (13,33%), *drug interaction* 19 pasien (15,83%).

Kata kunci : stroke, *drug related problems*.

<sup>2</sup>. Departemen Farmasi RSAL Dr. Ramelan Surabaya

<sup>1,3</sup>. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

**DRUG RELATED PROBLEMS (DRP) IN THE TREATMENT OF STROKE  
INPATIENTS AT DR RAMELAN NAVY HOSPITAL, SURABAYA  
1<sup>st</sup> SEPTEMBER – 31<sup>st</sup> OCTOBER 2006**

*Bangunawati Rahajeng<sup>1</sup>, Widyati<sup>2</sup>, Zullies Ikawati<sup>3</sup>*

**ABSTRACT**

**Background:** Stroke is a disease which requires long term care so that good cooperation among doctors, nurses, pharmacists, patients and patients' family is needed to get good therapeutic outcome. Drug related problems (DRP) generally occur among inpatients. They may increase risks of illness, death and cost.

**Objective:** The study was meant to find out occurrence of DRP among stroke inpatients and identify whether there were drug related problems in the treatment of stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya during 1<sup>st</sup> September - 31<sup>st</sup> October 2006.

**Method:** The study was an analytical cross sectional design conducted prospectively to limited population, i.e. all stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya from 1<sup>st</sup> September - 31<sup>st</sup> October 2006. Data of stroke inpatients were obtained from Neurology Polyclinic and Emergency Unit; then the recording of the patient's status was made from medical records of inpatients word. Incomplete medical records were minimized by looking at nurses' notes, the condition of the patient by following doctors' visits, interview with the patient and patient's family. Data obtained were studied on DRP using stroke guideline and calculated their percentage.

**Result and Conclusion:** Out of 109 stroke patients, as many as 102 fulfilled inclusion criteria. Out of 102 patients, 67 patients (65.69%) had drug related problems, 35 patients (34.31%) did not have drug related problems. Types of drug related problems were drug needed 27 patients (22.50%), wrong drug / inappropriate drug 32 patients (26.67%), wrong dose 26 patients (21.67%), adverse drug reaction 16 patients (13.33%), drug interaction 19 patients (15.83%).

**Keywords:** stroke, drug related problems

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Dr Ramelan Navy Hospital

<sup>1,3</sup> Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker. Stroke terjadi pada lebih dari 700.000 individu per tahun dengan angka kematian sebesar 150.000. Stroke juga merupakan penyakit yang "mahal" karena penderita stroke sering memerlukan perawatan lebih lanjut dan rehabilitasi jangka panjang. Hal ini karena stroke dapat menimbulkan kecacatan fisik dan mental yang disebabkan kerusakan neurologik akibat gangguan akut aliran darah otak karena adanya penyumbatan atau perdarahan (Fagan *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Lumbantobing, 2003).

Tujuan utama penatalaksanaan pasien stroke meliputi tiga hal : (1) mengurangi kerusakan neurologik lebih lanjut, menurunkan angka kematian dan ketidakmampuan pasien (*disability*), (2) mencegah komplikasi karena ketidakmampuan gerak pasien (*immobility*) dan kerusakan neurologik, (3) mencegah terulangnya serangan (kambuh). Pasien stroke sering menerima polifarmasi karena kebanyakan penderita stroke juga mengalami komplikasi dan atau penyakit penyerta. Untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik pada pasien stroke yang menjalani rawat inap diperlukan kerjasama multidisiplin ilmu antara dokter,

perawat, farmasis dan tenaga kesehatan lain, bahkan keluarga pasien (Fagan *et al.*, 2005; Scottish, 1997).

Terapi menggunakan obat pada saat ini menjadi sangat kompleks sejak bermunculannya obat baru setiap bulan. Lebih dari 1000 obat baru muncul setiap bulannya sejak tahun 1975 di Amerika Serikat. Keadaan ini menyebabkan kebutuhan pasien akan obat yang poten, aman dan rasional meningkat seiring kemajuan ilmu pengetahuan dan berkembangnya pengobatan. Sementara itu kejadian-kejadian mengenai efek samping obat, salah obat, salah dosis, interaksi obat dan lain-lain yang berhubungan dengan pemakaian obat terjadi setiap hari. Menurut Schenkel S pada tahun 2000 tercatat 108.000 kematian karena obat (Schenkel S, 2000).

*Drug-related problems (DRPs)* sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang beresiko meningkatkan kesakitan dan kematian serta menaikkan biaya. Disinilah seorang farmasis dibutuhkan untuk membantu menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah yang terbaik dengan cara mengidentifikasi *DRPs*, baik yang potensial terjadi maupun yang aktual terjadi, serta mencegah terjadinya potensial *DRPs*. Hal ini juga seiring dengan pergeseran peran farmasis dalam sistem pelayanan kesehatan yang pada saat ini lebih berfokus pada *patient oriented* daripada *drug oriented* ( AHFS, 2005; Cipolle *et al.*, 1998; Cohen, 1999; Fernandes *et al.*, 2005; Floriddia, 2000).

Studi retrospektif *DRPs* pada pasien stroke yang dilakukan Yulia (2001) menunjukkan bahwa pasien stroke rawat inap di RSUD DR. Soetomo Surabaya

mengalami *DRPs* sebagai berikut : penggunaan tanpa indikasi (22,75%), tidak tepat lama pemberian (18,6%), gagal menerima obat (18,6%), tidak tepat saat pemberian (18%), tidak tepat obat (5,4%), dan interaksi obat (3,0%). Studi prospektif terbatas oleh Nurul (2005) pada 18 pasien stroke rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Surakarta ditemukan 16 mengalami *medication error* (88,89%) dengan tipe *prescribing error* (25%) dan *wrong administration technique* (75%), penggunaan antibiotik kurang tepat 78,6%, penanganan hiperglikemi pada pasien stroke kurang tepat 12,5%, kejadian efek samping 1,92% (Nurul, 2005; Yulia, 2001).

Di RSAL Dr. Ramelan Surabaya jumlah penderita stroke yang tercatat di paviliun VII bangsal neurologi antara Juli 2005 - 8 Agustus 2006 yang menjalani rawat inap sebanyak 466 pasien (187 pasien wanita, 279 pasien laki-laki) dimana 37 pasien mengalami kematian (12 pasien wanita, 25 pasien laki-laki). Kasus stroke menempati urutan ke 4 dari 10 besar penyebab kematian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya selama 2005, yaitu :

1. Diare
2. Diabetes mellitus
3. Infeksi saluran pernafasan akut lainnya
4. Stroke
5. Demam berdarah Dengue
6. Cedera intrakranial
7. Sirosis hati

8. Fraktur paha
9. Demam tifoid dan paratifoid
10. Skizoprenia, gangguan skizotipal, psikotik akut.

Rata-rata pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya menjalani rawat inap selama 11 hari.

Penelitian mengenai *Drug-Related Problems* Pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Rawat Inap di RSAL. Dr. Ramelan Surabaya Periode September – Oktober 2006 perlu dilakukan untuk mengetahui adanya *DRPs* dalam rangka meningkatkan *therapeutic outcome* pada pasien.

## **B. Perumusan Masalah**

Penelitian yang dilakukan diharapkan dapat menelusuri *drug-related problems (DRPs)* dalam tatalaksana terapi pada pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode September – Oktober 2006.

Kajian yang dilakukan meliputi permasalahan yang termasuk *DRPs*, sebagai berikut :

1. Apakah obat sesuai kebutuhan ? (*Drug needed*, termasuk *referred to as no drug*)
  - a. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi (mungkin tidak diperlukan).
  - b. Obat yang diresepkan benar, tetapi tidak diambil/diminum (*non compliance*).

2. Apakah terjadi *Wrong/Inappropriate Drug* (salah obat)?
  - a. Tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat.
  - b. Obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada.
  - c. Problem medik terjadi hanya sebentar (sembuh/hilang sendiri).
  - d. Duplikasi terapi.
  - e. Obat lebih mahal dan ada alternatif lain yang lebih murah.
  - f. Obat tidak ada dalam formularium
  - g. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien seperti kehamilan, usia lanjut, kontra indikasi lain.
  - h. Penggunaan obat-obat bebas yang tidak sesuai oleh pasien.
  - i. *Recreational drug use*.
3. Apakah terjadi *Wrong dose*?
  - a. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi (termasuk *adjustment dose* untuk ketidaknormalan fungsi hati, ginjal, usia, ukuran tubuh).
  - b. Peresepan benar, tetapi *overuse* oleh pasien (*overcompliance*).
  - c. Dosis terlalu rendah.
  - d. Peresepan benar, tetapi *underuse* oleh pasien (*under-compliance*).
  - e. Ketidaktepatan, ketidakbenaran interval dosis (pada penggunaan bentuk sediaan *sustained release*).
4. Apakah ada kejadian *Adverse Drug Reaction*?
  - a. Efek samping

- b. Alergi
  - c. *Drug induced disease*
  - d. *Drug induced laboratory change.*
5. Apakah ada *Drug Interaction*?
- a. Interaksi obat-obat
  - b. Interaksi obat-makanan
  - c. Interaksi obat-uji laboratorium.

### **C. Keaslian Penelitian**

Penelitian retrospektif terhadap *drug-related problems* yang terjadi pada pasien stroke pernah dilakukan oleh Yulia (2001), juga penelitian *medication errors* pada kasus stroke pernah dilakukan secara retrospektif dan prospektif oleh Nurul M (2005). Penelitian yang dilakukan saat ini berbeda dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya karena mengkaji *drug-related problems* yang dilakukan secara prospektif pada rumah sakit dan kota yang berbeda.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat Teoritis : mengetahui kejadian *drug-related problems* pada terapi stroke di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
2. Manfaat Praktis : meningkatkan *therapeutic outcome* pada pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

### **E. Tujuan Penelitian**

1. Tujuan Umum : menelusuri *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
2. Tujuan Khusus : mengetahui apakah terjadi *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke di RSAL Dr. Ramelan Surabaya dan menghitung persentase kejadiannya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Stroke**

##### **1. Definisi**

**Stroke** atau dikenal sebagai *CVA (Cerebro-Vascular Accident)* atau *CVD (Cerebro-Vascular Disease)* atau *apoplexy*, adalah gangguan fungsi neurologi yang disebabkan gangguan aliran darah ke otak yang dapat timbul secara mendadak (dalam beberapa menit) atau secara cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala atau tanda yang sesuai dengan daerah otak yang terganggu. Sesuai penyebabnya stroke dibagi menjadi 2 yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik (88% dan 12%). (Fagan *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Laksmiassanti *et al.*, 2003).

##### **2. Patofisiologi**

Gangguan aliran darah ke otak dapat terjadi oleh beberapa sebab. Pada *carotid atherosclerosis* terjadi akumulasi lemak dan sel-sel mengalami inflamasi yang berefek pada arteri, bila diikuti dengan hipertropi sel otot polos arterial menghasilkan pembentukan plak. Pada keadaan stress plak akan pecah sehingga terjadi pemejanaan kolagen, agregasi platelet dan pembentukan klot. Klot ini akan masuk dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan penyumbatan dan gangguan aliran darah. Pada kasus *cardiogenic embolism*, pembentukan thrombus dan emboli



menyebabkan penurunan *cerebral blood flow* dan akhirnya iskemik. Aliran darah menuju otak mempunyai nilai normal 50ml/100g per menit dan keadaan ini dipelihara oleh rata-rata tekanan arteri 50-150mmHg melalui proses *cerebral autoregulation*. Jika aliran darah otak menurun dibawah 20ml/100g per menit maka terjadi iskemi, dan jika penurunan terus terjadi sampai dibawah 12ml/100g per menit maka terjadi kerusakan otak yang *irreversible* yang disebut *infarction*.

**Tabel 1.** Klasifikasi stroke berdasar mekanisme (Fagan *et al.*, 2005):

Stroke	Iskemik (85%)	Penyakit arterosklerotik pembuluh darah otak 20%	- Hipoperfusi - Emboli arteriogenik
		Penyakit penetrasi arteri 25%	
		Emboli Kardiovaskular 20%	- Atrial Fibrilasi - <i>Valve disease</i> - Trombi ventrikular
		Stroke kriptogenik 30%	
		Sebab lain yang tidak umum 5%	- Kondisi protrombik - Pembedahan - Artritis - Migrain/vasospasm -Penyalahgunaan obat
Hemoragik (15%)	Intraparenkim <i>Subarachnoid</i>		

**Stroke Iskemik** disebabkan oleh blokade pada pembuluh darah di otak atau leher karena tiga keadaan : trombosis, emboli, dan stenosis. Trombosis merupakan pembentukan klot yang disebabkan oleh pembentukan plak arterosklerotik. Emboli adalah pergerakan klot dari bagian lain ke otak atau leher. Klot ini menyebabkan *artificial valves* di jantung atau menyebabkan atrial fibrilasi, sehingga atrial fibrilasi merupakan faktor resiko stroke. Stenosis adalah penyempitan arteri yang menuju

otak atau arteri otak. Klot merupakan 2/3 penyebab stroke. (Fagan *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Laksmiasanti *et al.*, 2003)

**Stroke Hemoragik** adalah perdarahan otak atau ruang sekitar otak yang disebabkan beberapa penyakit yang berefek pada pembuluh darah (misalnya hipertensi dan *cerebral aneurysm*). Ada 2 tipe :

- a. *Subarachnoid* : disebabkan kerusakan pembuluh darah pada permukaan otak sehingga darah mengisi ruang antara otak dan tengkorak.
- b. Perdarahan intraserebral : disebabkan kerusakan pembuluh darah otak (Fagan *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Laksmiasanti *et al.*, 2003).

### 3. Faktor Resiko

Faktor resiko terkena stroke dibagi menjadi 2 yaitu

- a. Tidak dapat dimodifikasi : usia, jenis kelamin, ras, etnik, keturunan (riwayat keluarga : hipertensi, diabetes)
- b. Dapat dimodifikasi :
  - i. Karena penyakit : diabetes, atrial fibrilasi, serangan jantung, hipertensi, penyakit *carotid artery*, penyakit jantung, riwayat stroke atau *TIA* (*transient ischemic attack*), *patent foramen ovale* (*PFO* : terbukanya sisi kanan dan kiri jantung).
  - ii. Gaya hidup : merokok, minum, kegemukan, penyalahgunaan obat (terutama kokain), aktifitas fisik, rendahnya estrogen (Fagan *et al.*, 2005)

#### 4. Tanda dan Gejala

Tanda-tanda stroke tergantung defisit neurologi dan area atau daerah otak yang terganggu, antara lain :

- a. Kelemahan atau mati rasa tiba-tiba pada wajah, lengan, kaki pada satu sisi tubuh (hemi atau monoparesis menunjukkan defisit sensori).
- b. Tidak dapat berbicara atau kesulitan bicara atau bicara sulit dimengerti.
- c. Hilangnya penglihatan atau kabur hanya pada satu mata, penglihatan ganda, vertigo menunjukkan keterlibatan sirkulasi posterior.
- d. Mengantuk, tidak dapat berdiri atau tiba-tiba jatuh.
- e. *Aphasia* (hilangnya kemampuan berekspresi) terlihat pada pasien stroke sirkulasi anterior.
- f. *TIA (Transient Ischemic Attack)* : dapat terjadi beberapa hari, minggu, bulan sebelum stroke mayor. *TIA* terjadi pada saat klot menyumbat secara cepat dalam beberapa menit atau jam. Tanda-tandanya seperti stroke tetapi hanya terjadi 24 jam atau kurang. Orang-orang yang sudah terkena *TIA* 9,5% beresiko terkena stroke pada 90 hari, 14,5% pada 1 tahun (Hill *et al.*,2004).

#### 5. Diagnosis

Diagnosis sangat diperlukan untuk mengetahui penyebab kerusakan neurologi (iskemik atau perdarahan). Selain itu juga untuk menentukan apakah pasien akan

menerima trombolitik atau tidak dan untuk mengatasi komplikasi yang mungkin terjadi. Uji diagnosis stroke dapat dilakukan dengan :

a. Riwayat penyakit pasien dan uji fisik

Pada beberapa pasien, terdapat tanda-tanda kerusakan neurologi seperti infark hemisphere, oklusi basilar arteri, stroke dengan edema yang menyebabkan tekanan pada batang otak sehingga menurunkan tingkat kesadaran, sakit kepala (25% kasus), mual-muntah pada stroke batang otak atau *cerebellum*.

**Tabel 2.** Pola umum kerusakan neurologi pada stroke iskemik (Adam *et al*, 2003)

Kiri (Cortical utama atau cabang)	<i>Aphasia</i> (hilangnya kemampuan ekspresi bicara, menulis, pemahaman bahasa lisan dan tulisan)
	<i>Hemiparesis</i> kanan
	Kehilangan sensor kanan
	<i>Spatial neglect</i> kanan
	<i>Homonymous hemianopia</i> kanan (gangguan penglihatan seluruh lapang pandang sebelah nasal mata kanan dan lapang penglihatan seluruh temporal mata kiri)
	Kerusakan pandangan kanan
Kanan (Cortical utama atau cabang)	<i>Aphasia</i>
	<i>Hemiparesis</i> kiri
	Kehilangan sensor kiri
	<i>Spatial neglect</i> kiri
	<i>Homonymous hemianopia</i> kiri
	Kerusakan pandangan kiri
<i>Deep (subcortical)</i> atau batang otak	<i>Hemiparesis (pure motor stroke)</i> atau <i>sensory (pure sensory stroke)</i>
	<i>Dysarthria</i> (artikulasi pembicaraan tidak sempurna) termasuk <i>dysarthria-clumsy hand</i>
	<i>Ataxia hemiparesis</i> (kegagalan koordinasi otot sebagian)
	Tidak ada gangguan kognitif, bahasa dan penglihatan
Batang otak	<i>Motor</i> atau <i>sensory loss</i> pada limb 4
	Gejala silang (wajah dan tubuh pada sisi yang berbeda)
	Pandangan tidak sinkron
	<i>Nystagmus</i> (gerak bola mata <i>involunter</i> )
	<i>Ataxia</i> (kegagalan koordinasi otot)
	<i>Dysarthria</i>
	<i>Dysphagia</i> (kesulitan menelan)
<i>Cerebellum</i>	<i>Ipsilateral limb ataxia</i>
	<i>Gait ataxia</i> (kegagalan koordinasi saat berjalan)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa riwayat pasien dan uji fisik membantu membedakan stroke iskemik dan stroke hemoragik.

Perbedaan gambaran klinis stroke iskemik dan stroke hemoragik menurut Milikan *et.al* (1987) adalah seperti tersaji pada tabel 3

**Tabel 3.** Perbedaan gambaran klinis stroke iskemik dan stroke hemoragik

<b>Stroke hemoragik</b>	<b>Stroke iskemik</b>
Tidak ada riwayat gangguan peredaran darah otak sepiintas	Riwayat gangguan peredaran darah otak sepiintas
Serangan terjadi sewaktu melakukan aktifitas fisik	Serangan terjadi sewaktu istirahat
Nyeri kepala terjadi sewaktu serangan	Jarang mengalami nyeri sewaktu serangan
Defisit neurologi terjadi sangat cepat	Defisit neurologi fokal berkembang perlahan
Sangat sering terjadi penurunan kesadaran sesaat setelah serangan	Tidak ada gangguan kesadaran setelah serangan
Cairan otak berdarah	Cairan otak jernih
Pemeriksaan <i>CTscan</i> ada perdarahan	<i>CTscan</i> menunjukkan infark

Tingkat keparahan stroke yang diuji dengan uji neurologi merupakan indikator kuat prognosis stroke. Beberapa sistem telah digunakan dan divalidasi, dimana masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Amerika Serikat menggunakan *The National Institutes of Health Stroke Scale* (*NIHSS*) yang dapat menyediakan informasi mengenai prognosis penyakit (Adams *et al.*, 2003).

Skala tersebut tersaji pada tabel 4.

**Tabel 4.** *The National Institutes of Health Stroke Scale*

1A	Tingkat kesadaran	0-sadar/waspada
		1-mengantuk
		2-kesadaran menurun
		3-koma/tidak ada respon
1B	pertanyaan orientasi (dua)	0-menjawab kedua pertanyaan benar
		1-menjawab satu pertanyaan benar
		2-menjawab salah
1C	perintah (dua)	0-merespon kedua perintah
		1-merespon satu perintah
		2-tidak melaksanakan perintah
2	pandangan	0-pergerakan normal horisontal
		1- <i>partial gaze palsy</i>
		2- <i>complete gaze palsy</i>
3	lapang pandang	0-tidak ada kerusakan
		1- <i>partial hemianopia</i>
		2- <i>complete hemianopia</i>
		3- <i>bilateral hemianopia</i>
4	gerakan pada wajah	0-normal
		1-kelemahan minor <i>facial</i>
		2-kelemahan <i>partial facial</i>
		3- <i>complete unilateral palsy</i>
5	Fungsi motorik (tangan) a. kanan b. kiri	0-tidak menggelanyut
		1-menggelanyut sebelum 5 detik
		2-jatuh sebelum 5 detik
		3-tidak ada kemampuan melawan gravitasi
		4-tidak ada pergerakan
6	Fungsi motorik (lengan) a. kanan b. kiri	0-tidak menggelanyut
		1-menggelanyut sebelum 5 detik
		2-jatuh sebelum 5 detik
		3-tidak ada kemampuan melawan gravitasi
		4-tidak ada pergerakan
7	<i>Ataxia</i>	0-tidak ada <i>ataxia</i>
		1- <i>ataxia</i> pada 1 <i>limb</i>
		2- <i>ataxia</i> pada 2 <i>limb</i>
8	Sensor	0-tidak ada kehilangan sensor
		1-kehilangan sensor ringan
		2-kehilangan sensor berat
9	Bahasa	0-normal
		1- <i>aphasia</i> ringan
		2- <i>aphasia</i> berat
		3- <i>global aphasia</i> atau tidak bersuara
10	Artikulasi	0-normal
		1- <i>dysarthria</i> ringan
		2- <i>dysarthria</i> berat
11	Perhatian	0-normal
		1-tidak ada perhatian ringan
		2-parah

Sekitar 60%-70% pasien stroke iskemik dengan skor *NIHSS* <10 mempunyai *outcome* yang baik dalam 1 tahun dibandingkan pasien dengan skor *NIHSS* >20 (4%-16%). Skor ini juga berguna untuk memperkirakan resiko perdarahan pada pasien yang menerima terapi *tPA*, dimana skor 20, kemungkinan perdarahan intrakranial 17% dibanding 3% pada skor <10.

b. *CTscan (Computed Tomographic Scan)*

*CTscan* akan menunjukkan warna putih pada area perdarahan dan gelap pada daerah infark. *CTscan* dapat membantu identifikasi penyebab kerusakan neurologi nonvaskular seperti tumor otak. *CTscan* adalah standar pemeriksaan yang direkomendasikan untuk pasien stroke.

c. *MRI (Magnetic Resonance Imaging)*

*MRI* menunjukkan area iskemik dengan resolusi yang lebih tinggi daripada *CTscan*. *DWI (Diffusion-weighted imaging)* dapat menunjukkan keadaan infark dalam beberapa menit. *PWI (Perfusion-weighted imaging)* biasa digunakan pada pemberian cepat kontras paramagnetik intravena, untuk mengukur status hemodinamik otak. *MRI* dapat mendeteksi lesi kecil pada cortical atau subcortical termasuk batang otak dan *cerebellum* yang tampak samar dengan *CTscan*.

d. *PET (Positron-Emission Tomography)*.

*PET* dapat mendeteksi jumlah perfusi dan konsumsi oksigen otak. *PET* merupakan pilihan pada pasien stroke karena kemampuan identifikasi

penurunan *cerebral blood flow (CBF)* dan kenaikan fraksi ekstraksi oksigen (Adams *et al.*, 2003; EUSI, 2003).

## 6. Penatalaksanaan

Penanganan stroke tergantung lokasi terjadinya stroke di otak (dapat diketahui dengan *CTscan* atau *MRI*) dan juga jenis stroke (iskemik atau hemoragik). (Fagan *et al.*, 2005)

### a. Stroke Iskemik

Secara umum hanya 2 obat yang direkomendasikan oleh Adams *et al* (2005) dengan grade A (lihat lampiran), yaitu *tPA (tissue Plasminogen Activator)* pada 3 jam pertama serangan dan aspirin pada 48 jam onset. Pada stroke iskemik tujuan terapi adalah (1) memelihara agar tekanan darah normal dan (2) memperbaiki aliran darah dengan mencegah terjadinya klot kembali. Hal ini dilakukan dengan pemberian antihipertensi, anti platelet atau antikoagulan. Sementara pemakaian *tPA* setelah lebih dari 3 jam serangan tidak dianjurkan (Adams *et al.*, 2005; Fagan *et al.*, 2005; Goldstien *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005, Vinks, 2006).

#### 1) Antihipertensi

Chobanian *et al* (2004) merekomendasikan *ACE inhibitor* dan diuretik tiazid untuk menurunkan tekanan darah pada pasien stroke atau *TIA*



setelah periode akut terlewati (setelah 7 hari).(Chobanian *et al.*, 2004; Fagan *et al.*, 2005).

Pedoman penatalaksanaan hipertensi pada stroke iskemik akut menurut Misbach dkk (2004) dan Adams *et al* (2005):

- a) TD diastolik  $> 140\text{mmHg}$  (atau  $> 110\text{mmHg}$  bila akan dilakukan terapi trombolisis) diperlakukan sebagai penderita hipertensi emergensi berupa drip kontinyu nikardipin, diltiazem, nimodipin dan lain-lain.

Atau na-nitroprusid  $0,5\mu\text{g/kg/menit}$  infus iv sebagai dosis inisial dengan monitoring TD sampai tercapai 10%-15% penurunan TD.

- b) TD sistolik  $> 230\text{mmHg}$  dan atau TD diastolik 121-140mmHg diberikan labetalol iv 1-2 menit. Dosis dapat diulang atau digandakan setiap 10-20 menit sampai penurunan tekanan darah memuaskan atau sampai dosis kumulatif 300mg melalui bolus mini. Setelah dosis awal, labetalol dapat diberikan setiap 6-8 jam bila diperlukan.

Atau nikardipin  $5\text{mg/jam}$  infus iv sebagai dosis inisial, dititrasi sampai efek yang diinginkan dengan kenaikan  $2,5\text{mg/jam}$  setiap 5 menit atau maksimal  $15\text{mg/jam}$ . Tujuan terapi penurunan TD 10%-15%.

- c) TD sistolik 180-230mmHg dan atau diastolik 105-120mmHg terapi darurat harus ditunda kecuali ada bukti perdarahan intraserebral, gagal ventrikel jantung kiri, infark miokard akut, gagal ginjal akut, edema paru, diseksi aorta, ensefalopati hipertensi. Jika peninggian TD menetap pada dua kali pengukuran selang waktu 60 menit, maka diberikan labetalol 200-300mg 2-3 kali sehari. Alternatif : nifedipin oral 10mg setiap 6 jam atau kaptopril 6,25-25mg setiap 8 jam. Jika terapi oral tidak berhasil atau tidak dapat dilakukan maka diberikan labetalol iv seperti diatas.
- d) Batas penurunan TD sebanyak-banyaknya 20-30% dari TD arterial rata-rata, dan tindakan selanjutnya sesuai kasus.

**Tabel 5.** Obat parenteral untuk terapi emergensi hipertensi pada stroke akut (Kelompok Studi Serebrovaskuler Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2004)

<b>Obat</b>	<b>Dosis</b>
Labetalol	20-80 mg iv bolus setiap 10 menit atau 2mg/menit infus kontinyu
Nikardipin	5-15mg/jam infus kontinyu
Diltiazem	5-40mg/kg/menit infus kontinyu
Esmolol	200-500ug/kg/menit untuk 4 menit, selanjutnya 50-300ug/kg/menit iv

**Tabel 6.** Obat oral tunggal untuk terapi emergensi hipertensi pada stroke akut (Kelompok Studi Serebrovaskuler Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2004)

Obat	Cara Pemberian	Dosis dan frekuensi
Nifedipin	Oral Bukal	10mg setiap 6 jam 10mg setiap 20-30 menit
Kaptopril	Oral SL	6,25-25 mg /8 jam 6,25-25mg/30 menit
Clonidin	Oral	0,1-0,2/12 jam
Prazosin	Oral	1-2mg/8 jam
Minoxidil	Oral	5-20mg/12 jam
Labetalol	Oral	20-80mg/12 jam

## 2) Anti platelet

### a) Aspirin

Aspirin bekerja sebagai anti platelet dengan menghambat secara irreversibel siklooksigenase dimana dalam platelet mencegah konversi asam arakhidonat menjadi tromboxan A<sub>2</sub> yang merupakan vasokonstriktor kuat dan stimulator agregasi platelet. Aspirin juga menghambat aktifitas prostasiklin (*PGI<sub>2</sub>*) pada otot polos dinding vaskular. Efek ini tergantung dosis dan lama pemberian. Makin tinggi dosis makin lama produksi siklooksiganase ditekan, tetapi makin rendah dosis, efek pada prostasiklin makin kecil.

Dosis efektif aspirin sebagai anti platelet masih diperdebatkan, terutama karena efeknya pada gastrointestinal, sehingga dosis rendah lebih baik. Ada beberapa range dosis yang disepakati para ahli, yaitu 75-150mg sehari (Alter *et al.*, 2006), 160-325mg sehari (Adams *et al.*,

2005). Aspirin diberikan untuk mencegah tromboemboli pada pasien stroke dan mencegah resiko stroke berikutnya. Diberikan pada 48 jam setelah serangan. Aspirin harus diminum terus, kecuali terjadi reaksi merugikan. Konsentrasi puncak tercapai 2 jam sesudah minum, cepat diabsorpsi, konsentrasi di otak rendah. Efek samping yang sering muncul adalah rasa tidak enak pada gastrointestinal, perdarahan dan alergi.

Pada beberapa pasien terdapat "*aspirin resistance*", yaitu ketidakmampuan aspirin melindungi pasien dari keadaan iskemik vaskular, yang juga disebut *clinical aspirin resistance*. *Aspirin resistance* juga digunakan untuk menggambarkan ketidakmampuan aspirin dalam mengantisipasi satu atau lebih uji fungsi platelet (penghambatan biosintesis tromboxan, menghambat agregasi platelet, dan perpanjangan waktu perdarahan). Keadaan ini disebut *biochemical aspirin resistance*. Faktor penyebab resistensi aspirin belum jelas, tetapi secara ringkas diduga karena :

- i) Non aterotrombotik
  - Emboli dari jantung
  - Arteritis
- ii) Penurunan bioavailability aspirin
  - *Non compliance* pasien

- *Under dose*
- Penggunaan beberapa *NSAID* yang menghambat akses aspirin pada siklooksigenase.

iii) Mekanisme penghambatan antiplatelet lain

- Aktifasi platelet melalui jalur lain yang tidak dihambat oleh aspirin (misal : eritrosit yang menyebabkan aktifasi platelet, stimulasi kolagen, adenosin difosfat (*ADP*), epinefrin, dan reseptor trombin pada platelet).
- Kenaikan sensitifitas platelet pada kolagen dan adenosin difosfat (*ADP*).
- Biosintesis tromboxan pada jalur yang tidak dihambat aspirin (monosit siklooksigenase-2 dan makrofag, sel vaskular endotel)

iv) Kenaikan produksi platelet

- Kenaikan produksi platelet oleh sumsum tulang belakang sebagai respon stress (misal pada operasi *bypass* jantung arteri) menyebabkan pembentukan platelet baru yang tidak terkena aspirin selama 24 jam (aspirin hanya diberikan sekali dengan  $t_{1/2}$  20 menit)

v) Genetik.

Keadaan *aspirin resistance* dapat diatasi dengan antiplatelet yang mempunyai mekanisme berbeda terutama melalui jalur *ADP* (gol. tienopiridin)(Adams *et al.*, 2005; AHFS, 2005; Borna *et al.*, 2005 ; Fagan *et al.*, 2005 ; Hankey *et al.*, 2004 ; Alter *et al.*, 2004 ; Berg *et al.*, 2002 ; Sacco *et al.*, 2006).

b) Dipyridamol

Digunakan sebagai terapi tambahan atau kombinasi dengan aspirin dalam bentuk *extended release*. Dipyridamol bekerja menghambat agregasi platelet pada dosis tinggi, dengan menghambat fosfodiesterase yang menyebabkan akumulasi *cyclic adenosine monophosphate (cAMP)* dan *cyclic guanosine monophosphate (cGMP)* intrasel, yang mencegah aktivasi platelet. Dipyridamol juga menaikkan potensial antitrombotik dinding vaskular.

Dosis oral 300-600mg sehari dalam 3-4 dosis terbagi sebelum makan. Efek samping yang kadang menyebabkan obat harus dihentikan adalah efek pada gastrointestinal dan sakit kepala (AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005).

c) Tiklopidin

Tiklopidin adalah produk tienopiridin. Cara kerjanya menghambat jalan adenosin difosfat (*ADP*) pada agregasi platelet dan menghambat faktor-faktor yang diketahui merupakan stimuli agregasi platelet. Efek ini menyebabkan perubahan membran platelet dan interaksi membran-fibrinogenik menyebabkan penghambatan reseptor platelet glikoprotein IIb/IIIa.

Dosis 250mg 2 x sehari dapat digunakan sebagai alternatif antiplatelet pada pasien yang mengalami intoleransi aspirin, tetapi hal ini jarang. Efek sampingnya lebih besar daripada klopidogrel, yaitu menekan sumsum tulang yang menyebabkan neutropenia, *rash*, diare, dan kenaikan serum kolesterol. Yang lebih menjadi persoalan adalah resiko anemia aplastik dan trombotik trombositopenik purpura.

Pasien perlu dimonitor hitung darah lengkap setiap 2 minggu dalam 3 bulan (AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005; Vinks *et al.*, 2006).

d) Klopidogrel

Merupakan tienopiridin seperti tiklopidin dengan efek samping yang lebih rendah. Dosis lazim 75mg/hari memiliki efikasi yang sama dengan aspirin 325mg dengan perdarahan gastrointestinal yang lebih sedikit. Klopidogrel memerlukan biotransformasi oleh hati

menjadi metabolit aktif menggunakan enzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), sehingga pada pasien yang menerima inhibitor enzim ini mengurangi efek anti platelet klopido­grel.

Efek samping klopido­grel adalah diare dan *rash*, dan tidak menyebabkan neutropenia dan kecepatan trombotik trombositopeni purpura tidak besar (AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005).

e) Silostazol

Silostazol adalah inhibitor selektif *cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE3)*. *PDE3* menghambat platelet dan *vascular smooth muscle cells (VSMC)* yang diduga mempunyai efek antiplatelet dan vasodilatasi. Silostazol diberikan pada penyakit okklusif arterial kronik. Efek samping yang sering muncul adalah sakit kepala, diare, feses abnormal dan pusing. Dosis 50mg 2xsehari atau 100mg 2x sehari (Kambayashi *et al.*, 2003; Pratt, 2001).

3) Antikoagulan

Antikoagulan digunakan untuk mencegah perluasan trombus yang menyebabkan bertambahnya defisit neurologik dan untuk mencegah kambuhnya episode serebrovaskular. Antikoagulan oral diindikasikan pada kelompok resiko tinggi untuk emboli otak berulang (fibrilasi atrium



non valvuler, katup jantung buatan, trombus mural dalam ventrikel, infark miokard baru).

a) Heparin

Pemberian heparin pada stroke iskemik akut masih dalam perdebatan para ahli. Walaupun heparin mampu mencegah stroke berikutnya tetapi efek perdarahan intrakranial meningkat sehingga tidak direkomendasikan pada periode akut serangan stroke.

Mekanisme kerja heparin bersama dengan antitrombin III menginaktivasi faktor X, dan menghambat konversi protrombin menjadi trombin. Diberikan melalui infus intravena sehingga mencapai target *aPTT (activated Partial Thromboplastin)* 1,5 x nilai kontrol (Adams *et al.*, 2005; AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005; Goldstien *et al.*, 2005; Perdossi, 2004; Alter *et al.*, 2004; Sacco *et al.*, 2006; Vinks *et al.*, 2006).

b) Warfarin

Merupakan antikoagulan yang efektif mencegah stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi. Warfarin juga digunakan untuk terapi sekunder mencegah nonkardioembolik stroke. Warfarin diberikan sampai tercapai target *INR (International Normalized Ratio)* = 2,5 (2,0-3,0) dengan dosis pemeliharaan 5 mg/hari. Jika dibutuhkan efek

cepat maka heparin perlu ditambahkan selama  $\geq 4$  hari dan dapat dihentikan pada saat *INR* yang diinginkan tercapai ( $\pm 2$  hari).

Klinisi mempergunakan warfarin sebagai alternatif pada pasien resiko stroke berulang. Digunakan dalam kombinasi dengan antiplatelet lain atau terapi alternatif antiplatelet.

Monitor harus dilakukan karena resiko perdarahan. *INR* dievaluasi setiap 2 hari, kemudian 2-3 x seminggu, kemudian 1-2 minggu sekali (AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005; Goldstien *et al.*, 2005; Alter *et al.*, 2004; Vinks *et al.*, 2006).

#### 4) Trombolisis

Penggunaan trombolisis 0,9mg/kg iv pada 3 jam pertama serangan menunjukkan ”*excellent outcome*” yaitu minimal *disability* dalam skala neurologi. Salah satu contoh adalah alteplase. Pemberian trombolitik pada stroke yang disertai perdarahan akan menyebabkan terjadinya komplikasi yang berat. Setelah penggunaan alteplase dalam waktu 24 jam, pasien tidak boleh diberikan antiplatelet atau antikoagulan.

Kriteria inklusi pasien yang dapat menerima trombolisis :

- i. Usia  $\geq 18$  tahun
- ii. Mengalami stroke iskemik dengan defisit neurologi terkontrol.
- iii. Gejala kurang dari 180 menit sebelum terapi.

#### Kriteria eksklusi

- i. Kejadian perdarahan intrakranial pada pemeriksaan *CTscan* nonkontras.
- ii. Hanya terjadi gejala stroke minor atau cepat.
- iii. Dugaan kuat stroke hemoragik *subarachnoid* dengan *CTscan* normal.
- iv. Perdarahan internal aktif (perdarahan GI/GU 21 hari).
- v. Kerentanan terhadap perdarahan yang diketahui, termasuk harga platelet  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- vi. Pasien yang menerima heparin dalam 48 jam dan mengalami kenaikan *aPTT*.
- vii. Penggunaan antikoagulan (seperti warfarin) dan kenaikan *PT* ( $>15$  detik)/*INR*.
- viii. Pembedahan intrakranial, trauma kepala serius, atau mengalami stroke sebelumnya dalam 3 bulan.
- ix. Pembedahan mayor atau trauma kepala serius dalam 14 hari.
- x. Kebocoran arteri yang baru pada tempat tanpa tekanan.
- xi. Kebocoran lumbar pada 7 hari.
- xii. Riwayat hemoragi intrakranial, malformasi arteriovenous, atau *aneurysm*.
- xiii. Kejang pada awal stroke
- xiv. Miokard infark akut yang baru terjadi.

xv. Tekanan sistolik > 185mmHg atau diastolik > 110mmHg pada saat pengobatan (AHFS, 2005; Fagan *et al.*, 2005; Goldstien *et al.*, 2005; Albers *et al.*, 2005; Vinks *et al.*, 2006).

#### 5) Perlindungan Fungsi CNS (*Central Nervous System*)

Perlindungan pada otak di sekitar daerah yang mengalami iskemik masih dalam penelitian. Beberapa obat telah digunakan untuk keperluan ini tetapi belum jelas benar efek perlindungan fungsi neurologinya, karena penyebab kematian neuronal sangat banyak. Untuk itulah sering digunakan kombinasi beberapa neuroprotektan. Beberapa neuroprotektan yang sering digunakan di Indonesia antara lain : pirasetam, sitikolin, kortikosteroid, *Calcium channel blockers*.

##### a) Pirasetam

Pirasetam adalah derivat neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid (GABA)* yang mempunyai berbagai efek fisiologi. Pada level neuronal pirasetam memodulasi neurotransmisi pada kisaran sistem transmitter (termasuk kolinergik dan glutaminergik). Pada level vaskuler mengurangi adhesi eritrosit pada endotelium vaskuler, menghalangi vasospasme, dan memfasilitasi mikrosirkulasi.

Efikasi yang telah didokumentasikan adalah pada gangguan kognitif, *dementia*, *vertigo*, *cortical myoclonus*, *dyslexia*, dan anemia

sel sabit. Jika dibutuhkan dosis tinggi, pirasetam dapat ditoleransi dengan baik. Percobaan penggunaan pirasetam pada 927 pasien diberikan 12 jam setelah serangan menunjukkan manfaat yang ditunjukkan melalui *CTscan*.

Efek samping yang sering muncul adalah insomnia, mengantuk, penurunan berat badan, *nervousness*, depresi, diare dan *rash*. Pirasetam tidak boleh diberikan pada pasien disfungsi hepatic atau kerusakan ginjal parah. (Orgogozo, 1999; Parfitt *et al.*, 1999; Ricci S *et al.*, 2006; Tariska P *et al.*, 2000; Winblad B, 2005).

b) Sitikolin

Fosfatidil kolin bergabung dengan membran neuronal dan menyediakan perlindungan terhadap radikal bebas hasil pemecahan lemak. Sitikolin adalah prekursor fosfatidil kolin, yang aman bila diberikan. Pada studi klinik fase II penggunaan dosis 500, 1000, atau 2000 mg/hari selama 6 minggu menunjukkan manfaat pada 259 pasien dibanding plasebo. Beberapa penelitian menunjukkan efek positif Sitikolin pada memori dan tingkah laku pada penggunaan jangka pendek sampai menengah. (Fioravanti *et al.*, 2005; Koda-Kimble *et al.*, 2001).

c) Pentoksifillin

Pentoksifillin adalah *hemorrhologic agents* yang dapat digunakan pada *cerebrovascular disease*. Merupakan derivat metilxantin yang bersifat vasodilator. Pentoksifillin mampu memperbaiki *cerebral blood flow* terutama pada daerah iskemik dimana terjadi kerusakan mikrosirkulasi yang berhubungan dengan naiknya suplai oksigen dan glukosa, penurunan edema perivaskular, dan kenaikan fungsi seluler. Bekerja menghambat agregasi platelet dan sintesa tromboksan A<sub>2</sub>, menurunkan pelepasan radikal bebas dan dapat berfungsi sebagai neuroprotektif. Evaluasi klinik pada pasien yang menerima pentoksifillin adalah perbaikan psikopatologi dari gangguan serebrovaskular termasuk kehilangan ingatan, disorientasi, apraxia, kerusakan penalaran, kerusakan motorik, dan pusing. Pentoksifillin juga mengurangi serangan stroke berulang.

Efikasi dan efektifitasnya pada stroke iskemik akut masih perlu penelitian lebih lanjut dan belum ada *evidence* yang cukup. Efek samping yang sering muncul antara lain : *dyspepsia*, mual, muntah, pusing dan sakit kepala. Dosis pentoksifillin yang biasa digunakan adalah 600-1200mg/hari (AHFS, 2005; Bat *et al.*, 2005; Bath *et al.*, 2004).

d) Kortikosteroid

Kortikosteroid telah digunakan pada pasien stroke dengan anggapan bahwa kortikosteroid menurunkan edema dan pembengkakan otak sehingga menaikkan *cerebral blood flow* pada daerah yang mengalami iskemia. Deksametason 4-20mg/6jam biasa digunakan karena efek antiinflamasinya tanpa aktifitas mineralokortikoid. Tetapi beberapa studi menunjukkan kortikosteroid tidak efektif pada stroke iskemik dan stroke hemoragik. Hal ini disebabkan inflamasi lebih banyak terjadi pada neuron yang mati daripada neuron iskemik.

Qizilbash *et al* (2002) melaporkan tidak ada perbedaan *outcome*, bahkan muncul efek samping seperti perdarahan gastrointestinal, infeksi dan memburuknya hiperglikemi pada pemberian kortikosteroid. Kortikosteroid menunjukkan efektifitasnya pada luka *spinal cord* dan beberapa *space-occupying tumors* otak (Feigin *et al*, 2005; Koda-Kimble *et al.*, 2001; Qizilbash *et al*, 2002).

e) *Calcium Channel Blockers*

Patofisiologi respon pada *CNS* menunjukkan bahwa influks kalsium ke dalam neurons bertanggung jawab pada kerusakan sel yang berhubungan dengan keadaan iskemik. Karena influks kalsium

dimodulasi oleh *voltage-dependent channels* dan *neurotransmitter-dependent channels*, *CCB* yang berpenetrasi ke *CNS* berguna untuk memperkecil kerusakan neurologi yang berhubungan dengan keadaan iskemik.

Suatu studi meta analisis (*Very Early Nimodipine Use in Stroke/VENUS*) penggunaan nimodipin pada 3719 pasien menunjukkan manfaat hanya pada pasien yang diberi 30mg setiap 6 jam mulai 12 jam setelah serangan. Penggunaan *CCB* pada stroke iskemik belum jelas benar karena belum ada studi mengenai efikasinya, tetapi *CCB* dapat digunakan pada 6-8 jam setelah serangan (Koda-Kimble *et al.*, 2001).

f) Antiepilepsi

Antiepilepsi digunakan untuk mencegah kejang sehingga melindungi fungsi neuronal pada stroke akut. Obat-obat yang biasa digunakan adalah fenitoin, lamotrigine, topiramate. Lamotrigine dan topiramate menghambat eksitatori aktivitas neurotransmitter. Klometiazol dan vigabatrin, agonis *GABA* dan pirasetam, analog *GABA*, menunjukkan efek neuroprotektif pada percobaan terhadap hewan.



Profilaksi anti epilepsi efektif mencegah kejang awal, tetapi tidak ada *evidence* yang menyatakan penggunaan anti epilepsi mengurangi kejang yang tertunda, atau efek pada kematian dan ketidakmampuan neurologi. Belum ada studi lebih lanjut mengenai manfaat antiepilepsi sebagai neuroprotektan. Adams *et al* (2003) tidak merekomendasikan (grade C) profilaksi anti epilepsi pada pasien stroke yang tidak mengalami kejang (Adams *et al.*, 2003; Koda-Kimble *et al.*, 2001; Schierhout *et al.*, 2001).

b. Stroke Hemoragik

Pada stroke hemoragik tujuan terapi adalah (1) mengontrol tekanan darah dan (2) mengoreksi penyebab perdarahan dan melindungi otak dari kerusakan lebih jauh. Perdarahan menyebabkan darah berkumpul di otak dan meningkatkan tekanan pada otak. Perdarahan intraserebral dengan tekanan sangat tinggi (TD sistolik >220mmHg, TD diastolik >120mmHg) harus diturunkan sedini dan secepat mungkin untuk membatasi pembentukan edema vasogenik.

1) Anti hipertensi

Obat-obat yang dapat digunakan untuk mengatasi kenaikan TD pada stroke hemoragik menurut Broderick *et al* (1999), adalah : labetalol 5-100mg/jam secara *intermittent bolus* dosis 10-40mg atau *continous drip*

(2-8mg/menit); esmolol 500µg/kg *loading dose*, dosis pemeliharaan 50-200µg/kg/menit; nitroprusid 0,5-10µg/kg/menit, hidralazin 10-20mg tiap 4-6jam; enalapril 0,625-1,2mg tiap 6jam sesuai kebutuhan.

Pedoman Penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke hemoragik menurut Misbach dkk (2004) dan Broderick *et al* (1999) :

- a) Bila TD sistolik >230mmHg atau TD diastolik >140mmHg, berikan nitropruside, nikardipin, diltiazem atau nimodipin.
- b) Bila TD sistolik 180-230mmHg atau TD diastolik 105-140mmHg atau TD arterial rata-rata 130mmHg : labetalol 10-20mg iv selama 1-2 menit, dapat diulangi atau digandakan setiap 10 menit maksimal 300mg atau beri dosis awal bolus diikuti labetalol drip 2-8mg/menit atau esmolol, enalapril, lisinopril, verapamil, nikardipin, diltiazem, nimodipin.
- c) Pada fase akut TD tidak boleh diturunkan lebih dari 20-25% dari TD arteri rata-rata.
- d) Bila TD sistolik <180mmHg atau TD diastolik <105mmHg terapi ditunda, pilihan anti hipertensi tergantung penyakit penyerta (hindari labetalol pada pasien asma).
- e) Bila TD sistolik turun <90mmHg harus diberikan obat yang menaikkan TD (vasopresor) : fenilephrine 2-10µg/kg/menit, atau

dopamin 2-20 $\mu$ g/kg/menit, atau norepinephrin titrasi dari 0,05-0,2 $\mu$ g/kg/menit.

## 2) Penatalaksanaan Tekanan Intra Cranial

### a) Osmoterapi

Untuk mengurangi edema akibat perdarahan dapat digunakan manitol 20% (0,25-0,5g/kg secara iv setiap 4-8jam) hingga osmolalitas serum meningkat antara 300-310mOsm/L. Pemberian ini juga untuk stroke iskemik, meskipun edema serebral kadang-kadang terjadi tanpa infark pada arteri serebral. Pemberian manitol hanya direkomendasikan  $\leq$ 5hari. Untuk menjaga *gradient* osmotik, diberikan furosemid (10mg tiap 2-8jam) bersama osmoterapi (Broderick *et al.*, 1999; Boucher *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Vinks *et al.*, 2005).

### b) Pencegahan Vasospasme

*Ca channel bloker* (nimodipin) direkomendasikan untuk mengurangi kejadian dan keparahan defisit neurologi karena *DCI* (*delayed cerebral ischemia*) yang biasa terjadi setelah 2 minggu perdarahan. Dosis inisial 60mg setiap 4 jam dan dilanjutkan selama 21 hari pada pasien stroke hemoragi *subarachnoid*. Efek samping yang sering terjadi adalah hipotensi, hal ini dapat diatasi dengan penurunan dosis

30mg tiap 2 jam (dosis sehari sama), atau mengurangi dosis total sehari (30mg tiap 4jam) dengan pemeliharaan volume intravaskular dan terapi tekanan (Fagan *et al.*,2005; Mayberg *et al.*, 1994; Rinkel *et al.*, 2005).

c) Pemberian *muscle relaxants*

Neuromuskular paralisis kombinasi dengan sedatif yang adekuat dapat menurunkan kenaikan tekanan intra kranial dengan cara mencegah kenaikan intratorakis dan tekanan vena yang berhubungan dengan batuk, ketegangan, penyedotan atau "bucking" ventilator (rekomen-dasi grade C). Obat nondepolarisasi seperti vekuronium atau pankuronium dengan pembebasan histamin minor dan ganglion-blocking dapat digunakan. Pasien dengan kenaikan tekanan intrakranial kritis diberikan *muscle relaxants* bolus, sebagai alternatif dapat digunakan lidokain (Broderick *et al*, 1999)

3) Pembedahan

Pembedahan merupakan salah satu cara penanganan akut, walaupun jarang dilakukan karena tidak ada data klinik pendukung, dilakukan untuk mengambil gumpalan jika perdarahan terjadi dekat permukaan otak dan pasien tidak dalam keadaan koma.

#### 4) Antiepilepsi

Pada pasien *subarachnoid hemorrhagic* kejadian kejang rata-rata 9%. Ada 2 faktor yang berhubungan dengan kejang pada *subarachnoid hemorrhagic* yaitu : perdarahan berulang dan banyaknya darah *cisternal* pada *CTscan*. Fenitoin sering digunakan sebagai terapi profilaksi kejang walaupun belum ada studi yang cukup untuk membuktikan efikasinya. Dosis 15-20mg/kg diberikan secara iv bolus dengan kecepatan  $\leq$  50mg/menit. Dosis pemeliharaan 5-7mg/kg iv atau po dititrasi sampai konsentrasi serum mencapai 10-20mg/mL. Sebagai alternatif dapat digunakan karbamazepin (Koda-Kimble *et al.*, 2001; Mayberg *et al.*, 1994)

#### **B. Drug-Related Problems (DRPs)**

*Drug-related Problems (DRPs)* adalah suatu kejadian atau situasi yang menyangkut terapi obat, yang mempengaruhi secara potensial atau aktual hasil akhir terapi pasien. Pengelolaan terapi obat menjamin kebenaran dosis, mencegah interaksi obat dan mendidik pasien tentang kemungkinan efek samping, terutama pada pasien dengan berbagai penyakit, pasien dengan penyakit kronis dan pasien yang mendapat banyak obat (polifarmasi : 5 atau lebih macam obat). Pasien-pasien dengan kriteria tersebut dikenal sebagai resiko tinggi mengalami *DRPs*. Pasien stroke termasuk

dalam kategori tersebut, sehingga pengelolaan terapi obat menjadi sangat penting (Bemt *et al.*, 2000; Cipolle *et al.*, 1998; Fagan *et al.*, 2005; Alter *et al.*, 2004).

Studi mengenai *Drug-Related Problems* telah banyak dilakukan di banyak negara dengan batasan-batasan yang berbeda mengenai *DRPs*. Sebagian besar hanya mengevaluasi beberapa daftar *DRPs* terutama efek samping obat dan ketidakpatuhan yang biasa terjadi. Studi *DRPs* pada penyakit tertentu belum banyak dilakukan, yang sudah banyak dilakukan adalah *DRPs* obat tertentu, pengobatan pada geriatri, atau pendekatan umum peran farmasis pada *drug therapy management* (ASHP, 1995; Fernandes-Limos *et al.*, 2005; McDonough *et al.*, 2003; Paulino *et al.*, 2004; Yulia, 2001).

Studi retrospektif *DRPs* pada pasien stroke yang dilakukan Yulia (2001) menunjukkan bahwa pasien stroke rawat inap di RSUD DR. Soetomo Surabaya mengalami *DRPs* sebagai berikut : penggunaan tanpa indikasi (22,75%), tidak tepat lama pemberian (18,6%), gagal memperoleh obat (18,6%), tidak tepat saat pemberian (18%), tidak tepat obat (5,4%), dan interaksi obat (3,0%). Studi prospektif terbatas oleh Nurul (2005) menunjukkan pasien stroke rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Surakarta dari 18 pasien ditemukan 16 mengalami *medication error* (88,89%) dengan tipe *prescribing error* (25%) dan *wrong administration technique* (75%), penggunaan antibiotik kurang tepat 78,6%, penanganan hiperglikemi pada pasien stroke kurang tepat 12,5%, kejadian efek samping 1,92% (Nurul, 2005; Yulia, 2001).

*Drug-Related Problems* menurut Koda-Kimble (2005) diklasifikasikan sebagai berikut:

1. *Drug needed* (kebutuhan akan obat, termasuk *referred to as no drug*)
  - a. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi (mungkin tidak diperlukan).
  - b. Obat yang diresepkan benar, tetapi tidak diambil/diminum (*non compliance*).
2. *Wrong/Inappropriate Drug* (salah obat)
  - a. Tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat.
  - b. Obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada.
  - c. Problem medik terjadi hanya sebentar (sembuh/hilang sendiri).
  - d. Duplikasi terapi.
  - e. Obat lebih mahal dan ada alternatif lain yang lebih murah.
  - f. Obat tidak ada dalam formularium.
  - g. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien seperti kehamilan, usia lanjut, kontra indikasi lain.
  - h. Penggunaan obat-obat bebas yang tidak sesuai oleh pasien.
  - i. *Recreational drug use*.
3. *Wrong dose*
  - a. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi (termasuk *adjustment dose* untuk ketidaknormalan fungsi hati, ginjal, usia, ukuran tubuh).

- b. Peresepan benar, tetapi *overuse* oleh pasien (*overcompliance*).
- c. Dosis terlalu rendah.
- d. Peresepan benar, tetapi *underuse* oleh pasien (*under-compliance*).
- e. Ketidaktepatan, ketidakbenaran interval dosis (pada penggunaan bentuk sediaan *sustained release*).

#### 4. *Adverse Drug Reaction*

- a. Efek samping.
- b. Alergi.
- c. *Drug induced disease*.
- d. *Drug induced laboratory change*.

#### 5. *Drug Interaction*

- a. Interaksi obat-obat.
- b. Interaksi obat-makanan.
- c. Interaksi obat-uji laboratorium.
- d. Interaksi obat-sediaan herbal

*Drug-related Problems (DRPs)* yang umum dipakai meliputi :

1. *Untreated indications* (penyakit yang tidak diterapi).
2. *Drug without indication* (obat tanpa indikasi).
3. *Improper drug selection* (pemilihan obat yang tidak tepat), termasuk *inappropriate prescribing* (peresepan obat yang tidak tepat).



4. *Overdose drug* (dosis berlebih).
5. *Subdose drug* (dosis *subtherapeutics*).
6. *Adverse drug- reaction* (reaksi efek samping).
7. *Drug interaction* (interaksi obat).
8. *Failure to receive drug* (gagal menerima obat), termasuk *patient noncompliance* (ketidakpatuhan pasien). (Cipolle *et al.*, 1998; Cohen, 1999; Floriddia, 2000; Zagaria, 2005).

### **BAB III**

#### **METODOLOGI PENELITIAN**

##### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan desain *cross-sectional* deskriptif, dilakukan dengan mengumpulkan data pasien stroke secara prospektif kemudian dihitung prevalensi *DRPs* selama periode 1 September-31 Oktober 2006.

##### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di bangsal rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya. Waktu penelitian adalah 1 September-31 Oktober 2006.

##### **C. Populasi Penelitian**

Populasi target adalah pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

Populasi terjangkau : pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September- 31 Oktober 2006, laki-laki perempuan.

Sampel yang diteliti adalah populasi penderita stroke baik itu iskemik maupun hemoragik dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

**1. Kriteria Inklusi :**

- a. Pasien rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006.
- b. Laki-laki dan perempuan.
- c. Menderita stroke iskemik atau stroke hemoragik, baik akut, *reccurent*, maupun pasca stroke.

**2. Kriteria Eksklusi :**

- a. Pasien rawat inap baru 1-2 hari kemudian meninggal atau pulang paksa.
- b. Pasien post stroke yang menjalani rawat inap karena penyakit lain yang tidak berhubungan dengan kerusakan neurologi.
- c. Pasien rawat inap diduga stroke yang kemudian terdiagnosa bukan stroke.

**D. Cara Kerja**

Peneliti setiap hari selama periode 1 September-31 Oktober 2006 mengunjungi paviliun VII bangsal saraf dan paviliun lain (I, A1, A2, Jantung) untuk melakukan :

## 1. Pengumpulan data

Data pasien stroke diperoleh dari poli saraf dan informasi dari dokter spesialis saraf yang merawat pasien. Peneliti kemudian melacak keberadaan pasien di instalasi rawat inap, dan melakukan hal-hal sebagai berikut :

a. Dari rekam medik pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006, meliputi :

- i. Data base pasien : no rekam medik, usia, jenis kelamin, BB, TB
- ii. Riwayat penyakit
- iii. Riwayat pengobatan
- iv. Riwayat sosial
- v. Riwayat keluarga
- vi. Diagnosa akhir
- vii. Terapi : macam obat, dosis obat, cara pemberian, aturan pakai, lama pemberian
- viii. Kondisi pasien setiap hari selama perawatan
- ix. Kondisi pasien saat pulang.
- x. Lama rawat inap

b. Dari catatan perawat

- i. Tanda-tanda vital pasien
- ii. Waktu dan cara pemberian obat
- iii. Perkembangan kondisi pasien

- c. Lembar resep pasien
  - i. Macam obat, dosis, cara pemberian, aturan pakai, lama pemberian
  - ii. Kesesuaian antara rekam medik dan resep
  - iii. Resep obat pulang
2. Wawancara dengan pasien atau keluarga pasien untuk menggali informasi yang diperlukan berkaitan dengan keluhan pasien, kepatuhan pasien dalam penggunaan obat, pengetahuan pasien tentang penyakitnya.
3. Berkomunikasi dengan dokter yang merawat pasien mengenai kondisi pasien dan permasalahan yang berhubungan dengan pengobatannya dengan mengikuti *visite* dokter yang bersangkutan.
4. Data yang diperoleh dilakukan analisis terhadap kemungkinan terjadinya *drug-related problems* meliputi :
  - a. Apakah obat sesuai kebutuhan ? (*Drug needed*, termasuk *referred to as no drug*)
    - i. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi (mungkin tidak diperlukan).
    - ii. Obat yang diresepkan benar, tetapi tidak diambil/diminum (*non compliance*).
  - b. Apakah terjadi *Wrong/Inappropriate Drug* (salah obat)?
    - i. Tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat.
    - ii. Obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada.

- iii. Problem medik terjadi hanya sebentar (sembuh/hilang sendiri).
  - iv. Duplikasi terapi.
  - v. Obat lebih mahal dan ada alternatif lain yang lebih murah.
  - vi. Obat tidak ada dalam formularium
  - vii. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien seperti kehamilan, usia lanjut, kontra indikasi lain.
  - viii. Penggunaan obat-obat bebas yang tidak sesuai oleh pasien.
- c. Apakah terjadi *Wrong dose*?
- i. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi (termasuk *adjustment dose* untuk ketidaknormalan fungsi hati, ginjal, usia, ukuran tubuh).
  - ii. Peresepan benar, tetapi *overuse* oleh pasien (*overcompliance*).
  - iii. Dosis terlalu rendah.
  - iv. Peresepan benar, tetapi *underuse* oleh pasien (*under-compliance*).
  - v. Ketidaktepatan, ketidakbenaran interval dosis (pada penggunaan bentuk sediaan *sustained release*).
- d. Apakah ada kejadian *Adverse Drug Reaction*?
- i. Efek samping.
  - ii. Alergi.
  - iii. *Drug induced disease*.
  - iv. *Drug induced laboratory change*.

- e. Apakah ada *Drug Interaction*?
  - i. Interaksi obat-obat.
  - ii. Interaksi obat-makanan.
  - iii. Interaksi obat-uji laboratorium.
- 5. Monitor kondisi pasien
- 6. Melakukan konseling pada pasien dan keluarga pasien berkaitan dengan obat yang digunakan pasien dan permasalahannya terutama pada saat pasien akan pulang.

#### **E. Definisi Operasional**

1. *Drug-Related Problems (DRPs)* adalah suatu kejadian atau situasi yang menyangkut terapi obat, yang mempengaruhi secara potensial atau aktual hasil akhir terapi pasien.
2. *Drug Related Problems* aktual adalah *DRPs* yang terjadi pada saat pengamatan.
3. *Drug Related Problems* potensial *DRPs* yang belum terjadi pada saat pengamatan tetapi potensial terjadi.
4. Stroke dalam penelitian ini adalah hasil diagnosa dokter pada pasien dengan gangguan fungsi neurologi yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

5. Rekam medik adalah berkas yang memberikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, serta pelayanan lain kepada pasien pada suatu sarana pelayanan kesehatan. (PERMENKES RI No 749A/1989).
6. Formularium Rumah Sakit adalah daftar obat baku yang dipakai oleh rumah sakit yang dipilih secara rasional dan dilengkapi penjelasan sehingga merupakan informasi yang lengkap untuk pelayanan rumah sakit.
7. Problem medik adalah masalah yang dihadapi pasien / penyakit yang diderita saat dirawat.
8. Obat adalah sediaan yang siap digunakan untuk mempengaruhi sistem fisiologi/keadaan patologi dalam rangka pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan, dan kontrasepsi (PERMENKES RI NO 242/1990).
9. Cara pemberian obat adalah cara obat diberikan/digunakan pada pasien, misal : peroral, injeksi.
10. Resep adalah permintaan tertulis dari seorang dokter kepada apoteker untuk membuat dan atau menyerahkan obat kepada pasien.
11. Lama penggunaan obat adalah jangka waktu satu macam obat digunakan untuk satu orang pasien.
12. Indikasi adalah tujuan penggunaan obat dalam terapi terhadap penyakit.
13. Kontraindikasi adalah penggunaan obat yang tidak diperbolehkan pada pasien dengan kondisi tertentu.

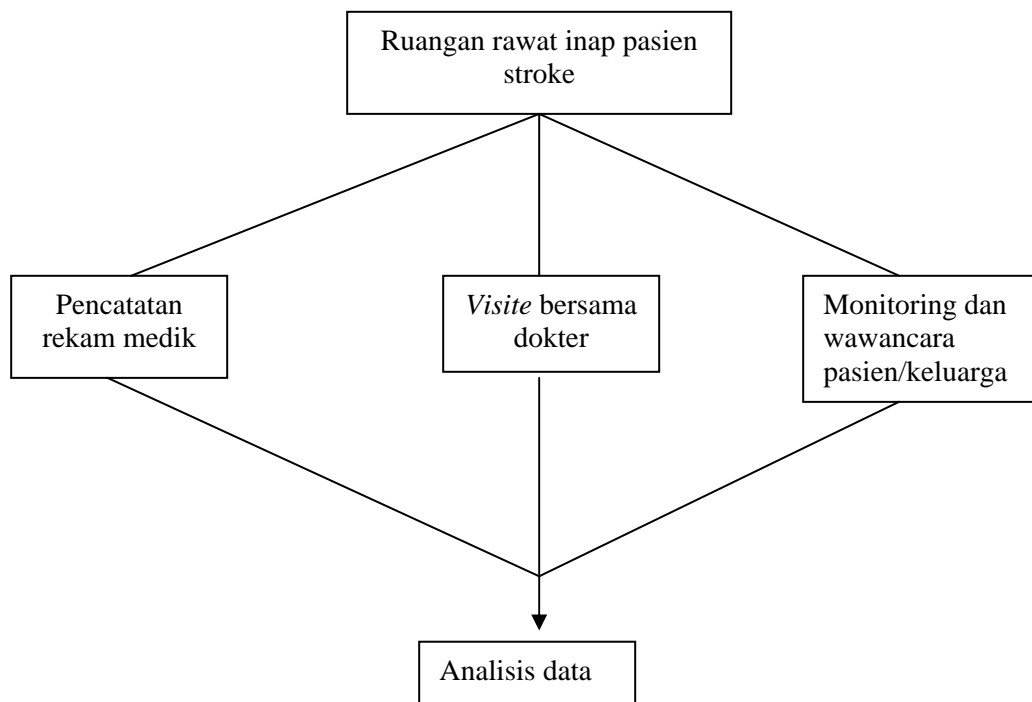


14. Dosis adalah jumlah satuan pemberian obat yang diberikan untuk suatu penyakit.
15. Interaksi obat adalah interaksi antara suatu obat dengan obat lain yang potensial menimbulkan gangguan pada kondisi pasien.
16. *Adverse drug reaction* adalah reaksi obat yang tidak dikehendaki dan terjadi pada pemberian dosis terapi, yang pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan persetujuan dokter yang merawat pasien.
17. Alergi obat adalah rangsang berlebih terhadap reaksi peradangan yang terjadi sebagai respon terhadap zat asing yaitu obat, yang pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan diagnosa dokter yang merawat pasien..
18. *Drug induced disease* adalah obat yang menyebabkan keadaan patologi, misal golongan aminoglikosida yang bersifat nefrotoksik.
19. *Drug induced labotatory change* adalah obat yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.
20. Polifarmasi dalam penelitian ini adalah pasien yang menerima 5 macam obat atau lebih.
21. Penyakit penyerta adalah penyakit bukan stroke yang diderita pasien pada saat dirawat.

## F. Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data dilakukan secara statistika deskriptif yaitu :

1. Data karakteristik umum pasien mencakup usia, jenis kelamin, lama rawat, jenis stroke dianalisis mengenai jumlah, persentase dan rerata.
2. Dari hasil pengolahan data adanya *drug-related problems*, dilakukan perhitungan persentase kejadian dari tiap item *DRPs*.
3. Alur Penelitian tersaji dibawah ini :



**Gambar 1.** Alur Penelitian *DRPs* Pada Penatalaksanaan pasien stroke rawat inap periode 1September-31Oktober di RSAL Dr. Ramelan Surabaya

## **G. Kendala Penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian prospektif yang mempunyai beberapa kelemahan, antara lain :

1. Keterbatasan waktu dan tenaga peneliti sehingga hanya dapat melakukan pengamatan pada waktu tertentu (tidak 24 jam).
2. Peneliti tidak dapat mengikuti semua visite yang dilakukan dokter spesialis saraf yang merawat pasien terutama pada pasien yang menjalani rawat inap di luar paviliun VII (bangsal saraf RSAL Dr. Ramelan Surabaya).
3. Peneliti tidak dapat mengikuti visite dokter lain (bukan spesialis saraf) yang melakukan konsultasi atau rawat bersama pada pasien stroke dengan penyakit penyerta.
4. Peneliti tidak dapat melihat kondisi pasien stroke yang dirawat di paviliun I karena alasan kenyamanan pasien.
5. Adanya kekurangan pada rekam medik maupun catatan perawat, sehingga peneliti harus melakukan pemeriksaan pada kotak obat dan wawancara pasien.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Karakteristik Umum Pasien

Pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006 adalah sebanyak 109 pasien, dengan 7 diantaranya dieksklusi karena berbagai sebab. Ada 2 pasien meninggal dunia 1-2 hari setelah dirawat (sehingga tidak dapat dilakukan evaluasi), 1 pasien kemudian didiagnosis tumor otak, 1 pasien tidak ditemukan kelainan neurologi akibat stroke, 1 pasien hanya mengalami *TIA*, dan 2 pasien pulang paksa sehingga belum atau tidak dilakukan pengamatan. Dengan demikian penelitian ini dilakukan pada pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006 sebanyak 102 pasien dengan karakteristik sebagai berikut :

**Tabel 7.** Karakteristik umum pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006

No	Karakteristik Pasien			Persentase (%)
1	Usia (tahun)	a. 40-50th	9	8,82
		b. 51-60th	37	36,27
		c. 61-70th	38	37,25
		d. 71-80th	17	16,67
		e. 81-90th	1	0,98
2	Jenis Kelamin	a. Laki-laki	56	54,90
		b. Perempuan	46	45,10
3	Jenis stroke	a. Infark	81	79,41
		b. Perdarahan	21	20,59

Usia pasien stroke dalam penelitian ini terbanyak adalah antara 51-70 th. Menurut Goldstein *et al* (2006) bahwa risiko stroke meningkat dua kali lipat pada usia > 55th. Penelitian WHO MONICA menunjukkan bahwa insidensi stroke bervariasi antara 48-240 per 100.000 per tahun pada usia 45-54 tahun. Sementara penelitian di Amerika Serikat menunjukkan angka 113,8 kasus stroke per 100000 orang per tahun pada usia < 55th.

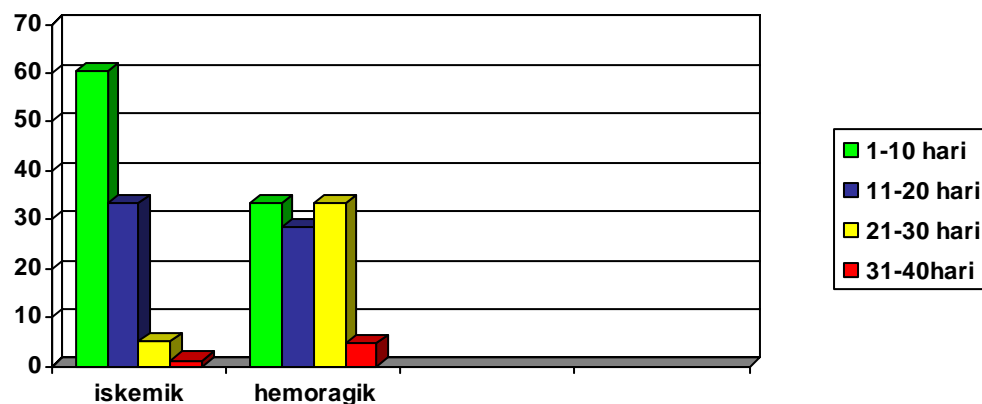
Jenis stroke yang terjadi adalah stroke iskemik 81 pasien (79,41%) dan stroke perdarahan (hemoragik) 21 (20,59%) pasien yang terdiri dari perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraserebral. Pada beberapa negara di dunia, penderita stroke memiliki komposisi 70% stroke iskemik, 27 % stroke hemoragik dan 3% stroke dengan sebab yang tidak diketahui. Jumlah penderita stroke hemoragik di Cina berkisar 17,1-39,4%, di Jepang sampai 38,7% (Jarnison *et al*, 2006).

Lama rawat inap pasien stroke di RSAL Dr. Ramelan Surabaya berkisar antara 4-34 hari dengan rincian tersaji pada tabel 8.

**Tabel 8.** Lama rawat inap pasien stroke RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31Oktober 2006

Lama Rawat Inap (hari)	Jumlah pasien	Persentase (%)
1-10 hari	56	54,90
11-20 hari	33	32,35
21-30 hari	11	10,78
31-40 hari	2	1,96
Rata-rata : 12,13 hari	Σ : 102	Σ : 100

Pasien stroke hemoragik menjalani rawat inap lebih lama (rata-rata 13 hari) dibanding pasien stroke iskemik (rata-rata 10hari). Hal ini terjadi karena pada stroke hemoragik sering disertai hilangnya kesadaran pasien, pada pasien yang menjalani operasi intrakranial lebih memerlukan waktu untuk pemulihan pasca operasi dan pada beberapa pasien mengalami *neurologic symptoms* (kelemahan, kelumpuhan, kehilangan sensasi pada salah satu sisi tubuh, *aphasia*) pasca operasi. Lama rawat inap pasien stroke di RSAL Dr. Ramelan Surabaya lebih lama daripada hasil laporan *National Hospital Discharge Survey* yang menyatakan bahwa lama rawat inap pasien stroke di Amerika Serikat tahun 2002 rata-rata 5,3 hari. Salah satu penyebabnya adalah RSAL Dr. Ramelan Surabaya belum memiliki unit stroke. Suatu studi meta analisis menunjukkan penurunan kematian, ketergantungan dan kebutuhan perawatan sebesar 18% pada pasien yang dirawat di unit stroke bila dibandingkan pada pasien yang tidak dirawat di unit stroke (EUSI, 2003).



**Gambar 2.** Perbandingan lama rawat inap pasien stroke iskemik dan pasien stroke hemoragik di RSAL Dr Ramelan Surabaya 1 September- 31 Oktober 2006

## **B. Outcome pasien**

Kondisi pasien rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006 saat pulang terbagi dalam tiga kondisi utama yaitu membaik, tidak membaik/pulang paksa, dan meninggal. Membaik disini tidak berarti sembuh total, tetapi kondisi pasien yang mengalami perbaikan dari saat pertama masuk rumah sakit, karena pasien stroke tidak bisa sembuh 100%. Pasien yang mengalami alih rawat karena penyakit penyerta yang tidak bisa ditangani paviliun saraf atau karena serangan stroke sudah tertangani dikategorikan sebagai pasien non membaik (belum membaik), tetapi tidak dilakukan pengamatan lagi (dianggap pulang). Hal ini terjadi pada pasien no 35, 61, dan 79. Pasien no 35 mengalami gangren dan DM Nefropati yang disertai sepsis sehingga dialih rawat ke unit penyakit dalam, pasien no 61 sejak awal berada di unit bedah karena fraktur tulang, setelah serangan stroke tertangani pasien masih dirawat di pav H1 tetapi tidak lagi dilakukan pengamatan, pasien no 79 setelah keluar rumah sakit selama 2 hari masuk lagi dengan keluhan melena sehingga masuk *ECU (Emergency Care Unit)* pada tanggal 1 November dan tidak dilakukan pengamatan.

Jika dilihat dari jenis stroke, *outcome* pasien dengan stroke hemoragik lebih buruk (tabel 9) Hal ini disebabkan prognosis stroke hemoragik (baik *intracerebral hemorrhagic* maupun *subarachnoid hemorrhagic*) lebih buruk bila dibanding stroke iskemik. Di beberapa negara diketahui pada perdarahan intracerebral hampir separo pasien meninggal karena perdarahan yang luas, sedang pada perdarahan

subarachnoid 15%. Stroke hemoragik membutuhkan perawatan lebih lama sehingga jumlah pasien pulang paksa juga lebih besar dengan berbagai alasan antara lain tidak adanya biaya, tidak adanya keluarga yang menunggu atau alasan lain. Menurut *National Stroke Association* 2002, kira-kira 15% pasien meninggal dalam waktu singkat setelah stroke, 85% membaik dengan komposisi 10% hampir kembali normal, 25% sembuh dengan sedikit kekurangan, 40% dengan kerusakan sedang sampai parah yang membutuhkan rehabilitasi, 10% membutuhkan perawatan di rumah untuk jangka panjang.

**Tabel 9.** Kondisi pasien rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006 saat pulang

Jenis stroke	<i>Outcome</i>					
	Membaik		Pulang paksa/alih rawat		Meninggal	
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase
Stroke Iskemik (n=81/79,41%)	70	86,42	5	6,17	6	7,41
Stroke Hemoragik (n=21/20,59%)	16	76,19	2	9,52	3	14,29
Jumlah total n=102	86	84,31	7	6,86	9	8,82

### C. Kajian *Drug Related Problems*

#### 1. *Drug needed*

- a. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi.



Ada 27 pasien yang mengalami *DRPs* jenis *drug needed* pada penelitian ini, meliputi 12 jenis obat yang dibutuhkan pasien stroke rawat inap, karena belum diberikan pada saat dirawat atau belum diresepkan pada saat pulang sementara pasien mempunyai faktor risiko yang belum diterapi, atau penghentian obat terlalu awal.

i. Anti Hipertensi

Kebutuhan anti hipertensi terjadi pada 3 pasien, yaitu pasien no 15, 35, dan 36 (tabel 10)

**Tabel 10.** Daftar pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September- 31 Oktober 2006 yang membutuhkan antihipertensi

No pasien	TD saat pulang	Kondisi	<i>Guidelines</i>
15	150/80mmHg	DM, dirawat 12 hari	Target TD pasien dg DM 130/80mmHg
35	150/100mmHg	Stroke ke-2, DM gangren, gangguan fungsi ginjal	Target TD pasien dg DM 130/80mmHg
16	160/120mmHg		distolik 120mmHg perlu diterapi

Pasien no 15 telah dirawat selama 12 hari, tekanan darah belum terkontrol sampai keluar rumah sakit. Menurut Misbach dkk (2004) , pemberian antihipertensi dapat ditunda 7-10 hari pasca serangan awal stroke, jadi pasien ini seharusnya mendapatkan antihipertensi saat pulang. Pasien ini juga mempunyai riwayat diabetes, dimana menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004) dan Chobanian *et al* (2004), pasien hipertensi dengan diabetes, target

optimal tekanan darah adalah 130/80mmHg untuk mencegah serangan stroke berulang. Tekanan darah pasien ini saat pulang 150/80mmHg. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor)* adalah antihipertensi yang direkomendasikan.

Pasien no 35 adalah pasien stroke iskemik serangan kedua dengan riwayat stroke hemoragik th 1999, hipertensi, diabetes nefropati, dan gangren. Tekanan darah pada saat alih rawat ke unit penyakit dalam adalah 150/100mmHg dan telah menerima diltiazem dengan dosis 15mg/jam. Jadi pasien ini masih membutuhkan antihipertensi agar tekanan darahnya 130/80mmHg (*The Intercollegiate Working Party for Stroke* dan Chobanian *et al*) untuk mencegah serangan berulang, apalagi pasien ini dirawat karena serangan stroke kedua dan ada gangguan fungsi ginjal (situasi yang menurut Adams *et al*, 2003, membutuhkan antihipertensi).

Pasien no 36 mempunyai tekanan darah 160/120mmHg saat pulang. Tekanan diastolik 120mmHg pada dua kali pengukuran selang waktu 60 menit menurut Misbach dkk (2004) dan Adams *et al* (2003), diberikan labetalol 200-300mg 2-3 kali sehari. Alternatif : nifedipin oral 10mg setiap 6 jam atau kaptopril 6,25-25mg setiap 8 jam. Jika terapi oral tidak berhasil atau tidak dapat dilakukan maka diberikan labetalol iv (level V). Jadi pasien ini membutuhkan antihipertensi saat pulang.

Penggunaan antihipertensi pada pasien stroke akut masih kontroversi. Kenaikan tekanan darah dapat terjadi sebagai hasil dari stress stroke, kandung kemih yang penuh, nyeri, hipertensi sebelumnya, respon fisiologis dari hipoksia atau naiknya tekanan intrakranial. Alasan penurunan tekanan darah adalah untuk mengurangi risiko perdarahan, mencegah kerusakan vaskuler, mengurangi terbentuknya edema otak, dan mencegah stroke berulang. Tetapi penurunan tekanan darah yang terlampau mendadak dapat memperparah keadaan iskemi yang dapat memperluas daerah infark. Pada beberapa pasien tekanan darah turun dengan sendirinya ketika dipindahkan ke ruang yang lebih tenang, kandung kemih kosong, nyeri terkontrol, dan pasien cukup istirahat. Oleh karena itu ketika antihipertensi digunakan, harus secara hati-hati dan diperlukan monitoring tekanan darah secara ketat.

ii. Penurun kolesterol

Meningkatnya kadar kolesterol dalam darah terutama *LDL (Low Density Lipoprotein)* merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner yang merupakan faktor risiko terjadinya stroke. Hubungan antara kadar kolesterol dan risiko terjadinya stroke belum jelas benar, tetapi 3 studi prospektif pada laki-laki, menunjukkan meningkatnya kejadian stroke pada kadar kolesterol total yang tinggi terutama diatas 240-270mg/dL. Kenaikan risiko stroke iskemik sebesar 25% pada setiap kenaikan kadar kolesterol total 1mmol/L

(38,7mg/dL) ditemukan di Asia Pasifik , sementara di Eropa ditemukan kenaikan hanya 6% (Goldstein *et al*, 2006)

Menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004), pemberian statin diindikasikan jika LDL kolesterol > 3,5mmol/L (135,45mg/dL), sedang menurut Barrie *et al* (2004) pasien yang menerima statin mempunyai target penurunan LDL kolesterol sampai dengan <100mg/dL mengikuti aturan *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (level evidence A). Suatu *systematic review* menemukan batas atas total kolesterol pada pasien dengan riwayat infark miokard dan penyakit jantung koroner adalah 5mmol/L (193,5mg/dL) (Manktelow *et al*, 2006)

Pada penelitian ini diketahui bahwa pasien no 6, 17, 28, 44, 53, 82 membutuhkan penurun kolesterol yang belum diberikan saat dirawat ataupun saat pulang. Harga total kolesterol dan LDL kolesterol pasien tersaji :

**Tabel 11.** Kadar Kolesterol dan LDL pasien yang membutuhkan penurun kolesterol

No pasien	Kolesterol (mg/dL) (150-250mg/dL)*	LDL (mg/dL) (65-175mg/dL)*
6	325	257
17	320	203
28	339	202
44	270	
53	296	208
82	255	200

\* Nilai normal laboratorium RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

Pasien no 53 pada saat dirawat sudah mendapatkan simvastatin 10mg 1x sehari, tetapi pada saat pulang tidak diresepkan lagi dan tidak ada pemeriksaan

ulang (pemeriksaan tgl 29/9, keluar rumah sakit tgl 3/10) untuk mengetahui apakah pasien ini masih membutuhkan penurun kolesterol.

### iii. Penurun trigliserida

Pasien no 21 mempunyai harga trigliserida 245mg/dL (nilai normal laboratorium RSAL Dr. Ramelan Surabaya 50-200mg/dL) yang belum diterapi. Pasien ini juga mempunyai riwayat diabetes, sehingga risiko terjadi peningkatan trigliserida. Rekomendasi untuk pasien ini adalah fenofibrat dengan dosis 300mg 1x sehari. Kadar trigliserida sangat bervariasi sehingga kenaikannya sebagai faktor risiko stroke sulit dievaluasi. Kenaikan trigliserida adalah sebagai hasil dari sindrom metabolik dan hubungan dengan kejadian stroke iskemik telah dilaporkan pada beberapa kasus (Goldstein *et al*, 2006; Talbert, 2005).

### iv. Aspirin

Adams et al (2003) membuat rekomendasi untuk aspirin sebagai berikut :

- a) Aspirin harus diberikan pada 24 atau 48 jam setelah serangan akut pada kebanyakan pasien (grade A).
- b) Pemberian aspirin sebagai terapi tambahan 24 jam setelah pemberian trombolitik tidak direkomendasikan (grade A).
- c) Aspirin tidak digunakan sebagai terapi pengganti pada intervensi akut, terutama *r-tPA* iv, sebagai terapi akut stroke iskemik (grade A).

- d) Tidak ada rekomendasi yang telah dibuat untuk penggunaan antiplatelet lain (grade C).

Berdasar hal tersebut diatas maka pasien no 7, 26, 38, 39, 91, 92 membutuhkan terapi aspirin. Pada pasien no 7 aspirin pernah diberikan, kemudian dihentikan pada saat pasien mengalami hematochezia. Sebaiknya pasien ini diperiksa jumlah trombositnya untuk menentukan apakah aspirin dapat digunakan lagi atau ditunda penggunaannya (Borna *et al*, 2005, mensyaratkan trombosit  $> 140.000/\text{mm}^3$ ). Aspirin biasanya dapat digunakan lagi 2 minggu setelah tanda-tanda perdarahan hilang. Pasien no 26, 38 dan 39 belum diberikan terapi aspirin pada 48jam pertama serangan akut dan tidak ada kontraindikasi pemakaian aspirin. Pasien no 91 dan 92, pemberian aspirin ditunda (diresepkan saat pulang) tanpa alasan yang jelas, seharusnya aspirin segera diberikan pada 48jam pertama, apalagi kedua pasien ini mengalami stroke kedua. Jika diduga telah terjadi resistensi aspirin seharusnya kedua pasien ini tidak diberi aspirin pada saat pulang, tetapi diberi antiplatelet lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan aspirin, yaitu dari golongan tienopiridin (tiklopidin dan klopidoogrel).

#### v. Insulin

Pasien-pasien yang dianggap membutuhkan insulin pada penelitian ini adalah pasien dengan riwayat diabetes mellitus yang mengalami hiperglikemia

pada saat serangan stroke. Hal ini terjadi pada pasien no 14, 48, 78. Pasien-pasien ini sebenarnya sudah pernah menerima insulin tetapi kemudian dihentikan karena berbagai sebab (tabel 12).

**Tabel 12.** Pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006 yg membutuhkan insulin

No pasien	Kadar gula saat pulang	<i>Guidelines</i>
14	GDP 197mg/dL, GD2JPP 225mg/dL	Insulin 4 Unit tiap 6 jam
48	GDP 232mg/dL GD2JPP 284mg/dL	Insulin 6 Unit tiap 6 jam
78	GD2JPP 323mg/dL	Insulin 8 Unit tiap 6 jam

Pasien no 14 masuk UGD tgl 26/8 dengan GDS 352mg/dL, kemudian dilakukan regulasi cepat hingga GDS turun menjadi 108mg/dL (normal 100-140mg/dL). Pasien ini selanjutnya dirawat di pav. VII dan tidak mendapatkan insulin, sehingga pada tgl 27/8 didapat GDP 197mg/dl dan GD2JPP 225mg/dL yang menunjukkan kadar gula pasien tersebut belum terkontrol. Misbach dkk (2004) merekomendasikan pemberian insulin dengan dosis 4unit tiap 6jam subkutan pada kadar glukosa darah 201-250mg/dL. Pasien no 48 juga pernah mendapatkan insulin sehingga kadar gula darah sempat terkontrol (GDP 108mg/dL, GD2JPP 132mg/dL), tetapi setelah dihentikan kadar gula menjadi tidak terkontrol (pada saat pulang GDP 232mg/dL, GD2JPP 284mg/dL) dan tetap tidak diberikan insulin, hanya diberikan antidiabetik oral (glibenklamid dan metformin). Pasien ini akhirnya kembali dirawat karena hiperglikemi 10 hari kemudian. Pasien ini seharusnya diberi insulin 6unit tiap 6jam subkutan

(Misbach *et al.*,2004). Pasien no 78 (masuk rumah sakit tgl 10/10) sama seperti dua pasien sebelumnya sudah menerima insulin 3x4U tgl 11/10-16/10, tetapi karena kemudian mengalami hipoglikemi (16/10 GD2JPP 79mg/dL) insulin dihentikan. Pada tgl 19/10 (3 hari setelah insulin dihentikan) GD2JPP naik menjadi 323mg/dL dan pasien ini pulang tgl 20/10 hanya dengan antidiabetik oral (gliclazid 1x1/2 tab). Pasien ini seharusnya menerima insulin pada saat pulang.

Penatalaksanaan kadar gula darah pada pasien stroke harus dilakukan dengan hati-hati, karena keadaan hiperglikemi maupun hipoglikemi mempunyai akibat yang kurang baik. Kenaikan kadar gula pada pasien stroke dapat terjadi pada semua pasien (diabetik dan non dabetik). Hal ini karena hiperglikemi merupakan konsekuensi dari stroke yang menunjukkan keadaan vaskuler yang serius atau sebagai akibat gangguan metabolisme karena stroke. Efek merugikan dari keadaan hiperglikemi belum jelas benar, tetapi diperkirakan berhubungan dengan kenaikan asidosis sekunder jaringan menjadi glikolisis anaerobik dan kenaikan permeabilitas *Blood-Brain Barrier* (3B). Sementara itu keadaan hipoglikemi menyebabkan munculnya tanda-tanda neurologi yang mirip dengan serangan stroke dan *brain injury*.



vi. Anti diabetik oral

Kebutuhan anti diabetik oral terjadi pada pasien no 63, 83, dan 92. Pasien-pasien ini mempunyai riwayat diabetes melitus. Pasien no 63 (masuk tgl 4/10) sempat mengalami hiperglikemia pada tgl 7/10 (GDS 220mg/dL). Setelah diberikan insulin 3x4U kadar gula menjadi terkontrol sampai saat pulang. Karena diabetes merupakan faktor risiko stroke dan pasien ini mempunyai riwayat DM (diabetes mellitus) maka sebaiknya pasien ini diberi anti diabetik oral saat pulang. Demikian juga pasien no 83, pasien ini mendapat terapi insulin saat dirawat karena kadar gula darahnya yang tidak stabil. Pada saat pulang kadar gula darahnya terkontrol dan belum diberi anti diabetik oral untuk menjaga agar tidak terjadi kenaikan kadar gula darah. Pasien no 92 juga mengalami hal yang sama. Sacco *et al* (2006) merekomendasikan pemeriksaan HbA1c (Hemoglobin A1c: hemoglobin terglisosilasi) pada pasien-pasien stroke dengan riwayat DM, dengan target HbA1c < 7% (Class IIa, Level B). Pada pasien-pasien di RSAL Dr. Ramelan Surabaya hal ini tidak dilakukan karena tidak ada fasilitas pemeriksaan HbA1c di laboratorium setempat, sementara pemeriksaan di laboratorium luar mahal.

vii. Warfarin

Pasien no 71 adalah pasien stroke dengan komplikasi atrial fibrilasi dan *decompensasi cordis* dan telah mendapat terapi aspirin, tetapi belum menerima

warfarin. Menurut beberapa *guidelines* warfarin digunakan untuk mencapai *INR* 2-3 pada kelompok risiko tinggi untuk emboli otak berulang (fibrilasi atrium non valvuler, katup jantung buatan, trombus mural dalam ventrikel, infark miokard baru) (Class I, level A) (Sacco et al., 2006, *The Intercollegiate Working Party for Stroke*, 2004). Aspirin juga dapat diberikan sebagai pengganti warfarin jika pasien tidak dapat menerima warfarin, pada pasien ini tidak ada kontra indikasi pemberian warfarin.

viii. Penurun asam urat

Pasien no 35 dan 51 adalah pasien yang mempunyai kadar asam urat tinggi. Pasien no 35 laki-laki dengan kadar asam urat 8,8mg/dL (3,4-7mg/dL). Pasien ini mengalami komplikasi DM gangren, infeksi, dan gangguan fungsi ginjal. Penurun asam urat (allopurinol) direkomendasikan untuk menurunkan kadar asam urat untuk menghindari komplikasi lebih lanjut. Karena pasien mengalami gangguan fungsi ginjal ( $Cl_{cr} \approx 17,2\text{ml/mnt}$ ) maka perlu penyesuaian dosis jika diberikan allopurinol yaitu 100mg/hari oral. Pasien no 51 adalah pasien perempuan dengan kadar asam urat 6,3mg/dL (2,5-5,7mg/dL) sehingga perlu diberikan penurun asam urat.

#### ix. Antibiotika

Pasien stroke sering mengalami leukositosis sebagai akibat gangguan aliran darah serebral (mengakibatkan penurunan produksi energi, kerusakan mitokondrial, kematian sel, aktivasi reseptor glutamat/eksitotoksitas, akumulasi berlebihan Na, Cl, Ca intraneural, aktivasi leukosit/pelepasan mediator inflamasi), sehingga kadang leukositosis bukan merupakan tanda infeksi dan tidak memerlukan terapi. Pada pasien no 97 tanda-tanda infeksi jelas terlihat, karena selain leukositosis ( $15.400/\text{mm}^3$ ) pasien juga menunjukkan laju endap darah tinggi (42/jam, normal  $<10$ jam) dan suhu  $37,8^\circ\text{C}$ , hal ini terjadi tgl 6/11 pagi. Pasien ini seharusnya mendapat terapi antibiotik karena pasien stroke sering mengalami komplikasi infeksi terutama pneumonia dan infeksi saluran kemih. Pasien ini akhirnya meninggal dunia pada malam hari tgl 6/11.

#### x. Natrium

Pasien no 76 dan 94 mengalami hiponatremia. Pasien no 76 adalah pasien stroke hemoragik (CTscan : *intracerebral hemorrhagic*) dan pernah mengalami stroke iskemik 3x dengan kadar Na pada pemeriksaan terakhir adalah  $128\text{mEq/L}$ . Pada pasien seperti ini penatalaksanaan cairan sangat diperlukan, termasuk pemantauan elektrolit. Hiponatremia sering tidak menampilkan gejala klinis yang berarti tetapi berhubungan dengan keadaan pasien yang buruk dan merupakan prognosis yang jelek pada pasien stroke hemoragik. Mayberg *et al*

(1994) merekomendasikan pemberian larutan isotonik (1/2 Normal Salin ) secara iv untuk mencegah kontraksi volume yang mempengaruhi perfusi otak dan fungsi ginjal(level III-IV, grade C), sementara larutan hipotonik merupakan kontra indikasi karena meningkatkan risiko edema otak. Pasien no 76 ini pulang dalam keadaan belum membaik. Pasien no 94 mengalami stroke iskemik dan kadar Na 126mEq/L. Abnormalitas elektrolit jarang terjadi pada pasien stroke iskemik, tetapi harus tetap dimonitor dan disubstitusi jika diperlukan. Pada pasien ini sebaiknya diperiksa ulang kadar Na untuk menentukan kebutuhan Na.

#### xi. Kalium

Pasien no 31 mengalami hipokalemia dan hiponatremia dengan kadar Kalium 3mEq/L pada tgl 12/9, tgl 15/9 turun menjadi 2,7mEq/L dan naik menjadi 3,2mEq/L pada tgl 18/9. Hiponatremia pada pasien ini sudah diterapi dengan NaCl 3%. Pasien ini menerima nebulizer salbutamol yang merupakan *drug-induced hipokalemia* selama dirawat. Secara klinik hipokalemia ringan sering tanpa gejala. Hipokalemia sedang mempunyai gejala-gejala seperti kram, lemah, tidak nyaman, nyeri otot dan hipokalemia berat berhubungan dengan aritmia jantung (hipertensi esensial dan perubahan gelombang pada pemeriksaan *EKG*) yang jika tidak diterapi dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien stroke.

## xii. Terapi anemia

Pasien no 35 adalah pasien dengan berbagai komplikasi (hipertensi, DM Nefropati, gangren) dengan kadar hemoglobin 7,5g/dL. Pasien no 94 mempunyai kadar hemoglobin 7g/dL dan belum diterapi, sementara pasien merasa lemas. Pada pasien anemia kadar hemoglobin yang rendah menurunkan pasokan oksigen ke jaringan termasuk ke otak dan dapat memperparah kondisi iskemik.

Secara ringkas kejadian *drug needed* tersaji pada tabel 13.

**Tabel 13.** Kejadian *drug needed* pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31 Oktober 2006

Jenis <i>drug needed</i>	Jumlah pasien	No Pasien	Kondisi klinis	Sifat <i>DRPs</i>
Anti hipertensi	3	15, 35, 36	TD (mmHg) : 150/80; 150/100; 160/120	Aktual
Penurun kolesterol	6	6, 17, 28, 44, 53, 82	Kolesterol 255-339 mg/dL LDL 200-257 mg/dL	Aktual
Penurun trigliserida	1	21	TG 245 mg/dL	Aktual
Aspirin	6	7, 26, 38, 39, 91, 92		Aktual
Insulin	3	14, 48, 78	GDP 197-232 mg/dL GD2JPP 225-323 mg/dL	Aktual
Anti diabetik oral	3	63, 83, 92	Pasien dg DM	Aktual
Warfarin	1	71	Pasien dg AF, <i>decompensasi cordis</i>	Aktual
Penurun asam urat	2	35, 51	8,8 mg/dL (♂); 6,3mg/dL (♀)	Aktual
Antibiotika	1	97	L : 15400/mm <sup>3</sup> , LED 42/jam, T 37, 8°C	Aktual
Natrium	2	76, 94	Na : 126-128 mEq/dL	Aktual
Kalium	1	31	K : 2,7 mEq/dL	Aktual
Terapi anemia	2	35, 94	Hb : 7-7,5g/dL	Aktual

- b. Obat yang diresepkan benar tetapi tidak diambil/diminum oleh pasien (*non compliance*)

Selama pengamatan tidak ditemukan adanya *non compliance* dari pasien karena saat dirawat obat diberikan oleh perawat pada waktu minum obat .

## 2. *Wrong/Innapropriate Drug*

Penelitian ini mencatat 32 pasien yang mengalami *wrong drug* atau *innapropriate drug*, meliputi :

- i. Tidak ada problem medik yang jelas

Penelitian ini mencatat penggunaan simvastatin, fraksiparin (na- nadroparin), dan sefotaksim dengan indikasi yang kurang jelas. Simvastatin digunakan pada pasien no 11, 49 dan 75. Pasien no 11 dan 49 mempunyai harga kolesterol normal (191mg/dL) sedang trigliserida diatas normal (pasien no 11 : 244mg/dL, pasien no 49 : 256mg/dL). Golongan statin mempunyai kemampuan menurunkan kolesterol total dengan cara menghambat sintesa *LDL* kolesterol dan menaikkan katabolismenya. Golongan ini sebenarnya juga dapat menurunkan trigliserida dengan penurunan yang rendah dan menaikkan *HDL*(*High Density Lipoprotein*) dengan kenaikan yang rendah, sehingga harus digunakan pada dosis tinggi (Talbert, 2005). Pada kedua pasien diberikan simvastatin 10mg 1xsehari, sehingga penurunan trigliserida mungkin terjadi sangat lambat atau bahkan tidak terjadi. Sebaiknya pasien-pasien ini diberikan terapi dengan golongan fibrat.

Pasien no 75 simvastatin diberikan pada saat pulang, tetapi tidak ada pemeriksaan kadar kolesterol, trigliserida atau *LDL*, sedang tidak ada riwayat hiperlipidemia, sehingga pemberian simvastatin tidak jelas indikasinya. Simvastatin dapat digunakan pada pasien stroke dengan penyakit jantung koroner dan kenaikan plasma lipid dan mengurangi risiko stroke sebesar 30% (Fagan *et al*, 2005).

Fraksiparin yang berisi sodium nadroparin (na-nadroparin) merupakan heparin dengan berat molekul rendah (*Low Molecular Weight/LMW* Heparin). Menurut Sacco *et al* (2006) pemakaian *LMW* Heparin adalah untuk *deep vena thrombosis (DVT)* sebagai profilaksi risiko pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut (grade A). Penggunaannya untuk mengurangi *pulmonary embolism (PE)* belum terbukti secara klinik dan harus diperhitungkan rasio risiko manfaat karena menyebabkan perdarahan sistemik dan intraserebral. *LMW* Heparin iv tidak direkomendasikan pada beberapa kelompok pasien stroke iskemik akut yang diduga menjadi mekanisme atau lokasi terjadinya stroke (kardioemboli, arterosklerotik pembuluh darah besar, vertebrobasilar, atau *progressing* stroke) karena data yang kurang memadai (grade U). Meskipun *LMW* Heparin efektif pada pasien atrial fibrilasi tetapi tidak lebih efektif daripada aspirin yang lebih mudah digunakan dan direkomendasikan pada berbagai jenis stroke (grade A). Pasien no 60, 69 dan 101 tidak ada indikasi *DVT* ataupun *PE* sehingga lebih baik digunakan aspirin. Pasien no 60 mempunyai riwayat *CHF (congestive heart*

*failure*), sedang pasien no 69 mempunyai riwayat penyakit jantung koroner yang merupakan faktor risiko stroke. Pada keadaan ini dibutuhkan warfarin untuk mencapai harga *INR* 2-3, jika didinginkan tercapai dalam waktu cepat maka bisa didahului dengan pemberian *LMW* Heparin 2x 0,4ml selama 5-7 hari dilanjutkan warfarin.

Pasien no 6 menerima sefotaksim selama 4 hari, sementara tidak ada tanda-tanda infeksi (suhu dan nadi normal, tidak ada pemeriksaan leukosit).

ii. Obat tidak sesuai problem medik

Termasuk dalam kategori ini adalah pemakaian dexamethason pada pasien stroke hemoragik, asam mefenamat pada pasien yang tidak mengalami nyeri, dan penggunaan dipiridamol menggantikan aspirin pada pasien stroke iskemik. Pasien no 57 mengalami stroke perdarahan intraserebral. Pasien ini diberikan dexamethason iv 3x1ampul selama satu hari. Penggunaan kortikosteroid pada stroke perdarahan belum ada *EBM* yang cukup untuk dijadikan rekomendasi, bahkan muncul beberapa efek samping (kenaikan gula darah, infeksi dan perdarahan GI). Hal ini bisa jadi karena inflamasi banyak terjadi pada neuron yang mati daripada neuron iskemik (Feigin *et al*, 2005)

Kesalahan pemakaian asam mefenamat terjadi pada pasien no 48 dimana pasien tidak mengeluhkan nyeri tetapi pasien mengalami peningkatan suhu (37,5°C). Asam mefenamat tidak memiliki kemampuan sebagai antipiretik.



Pasien no 48 adalah pasien stroke iskemik dengan riwayat DM dan hipertensi. Pasien ini selama dirawat mendapat terapi aspirin dan pentoksifillin dengan hasil baik dan tidak ada masalah yang timbul berupa perdarahan atau resistensi aspirin. Pada saat pulang aspirin tidak diresepkan, sebagai gantinya pasien diberi dipiridamol. Menurut Sacco *et al* (2006) aspirin merupakan *first line* antiplatelet, jika ada resistensi atau terjadi efek samping baru aspirin digantikan, biasanya oleh klopidoogrel (class IIa, level B). Penggunaan dipiridamol tanpa kombinasi tidak lazim dilakukan. Studi yang pernah dilakukan *The ESPS-2 (The Second European Stroke Prevention Study)* menunjukkan efektifitas diridamol lepas lambat bila dikombinasi dengan aspirin dibanding aspirin saja atau dipiridamol saja (class IIa, level A), tetapi 25% pasien mengalami pemutusan terapi awal karena sakit kepala (10%) dibanding aspirin (3%). Alasan lain adalah problem gastrointestinal.

iii. Problem medik hanya terjadi sebentar (sembuh/hilang sendiri)

Pada penelitian ini ditemukan pemakaian 2 jenis obat yang belum diperlukan. Allopurinol pada pasien dengan kadar asam urat batas atas dan fenofibrat pada kadar trigliserida batas atas. Allopurinol diberikan pada pasien no 58, 59, 75, 101. Kadar asam urat masing-masing pasien tersaji dalam tabel 14.

**Tabel 14.** Kadar asam urat pasien yang belum membutuhkan allopurinol

No pasien	Kadar asam urat (mg/dL) (N : 3.4-7mg/dL)
58	7.1
59	7.5
75	tidak ada pemeriksaan
101	7.4

Pasien no 75 tidak dilakukan pemeriksaan kadar asam urat dan pasien tidak ada riwayat asam urat. Keadaan hiperurikemia tidak memerlukan terapi jika tanpa gejala dan kadar asam urat masih dibawah 10mg/dL, kecuali ada gejala klinik dan masih dapat diatasi dengan diet rendah purin (Hawkins *et al*, 2005).

Fenofibrat diberikan pada pasien no 66 dan 99, sementara kadar trigliserida kedua pasien dalam batas atas (201mg/dL dan 190mg/dL, nilai normal : 50-200mg/dL) dan tidak ada riwayat sebelumnya, sehingga belum diperlukan terapi obat, cukup dengan diet.

iv. Duplikasi terapi (termasuk kombinasi yang berlebihan)

Terjadi 7 jenis kombinasi (duplikasi terapi), yaitu : lisinopril dan kaptopril, nimodipin dan nifedipin, seftriakson dan seftazidim, aspirin bersama klopidogrel dan pentoksifillin, aspirin dan klopidogrel, warfarin dan klopidogrel, 2 jenis betahistin digunakan bersama. Kombinasi lisinopril dan kaptopril terjadi pada pasien no 16, sedang kombinasi nimodipin dan nifedipin terjadi pada pasien no 17 dan 37. Kedua jenis kombinasi ini adalah kombinasi anti hipertensi satu golongan. Lisinopril dan kaptopril adalah golongan *ACE Inhibitor*, sedang

nimodipin dan nifedipin golongan *Calcium Channel Blocker (CCB)* dihidropiridin. Kombinasi anti hipertensi sering digunakan pada kasus-kasus tekanan darah yang tinggi dengan komplikasi, tetapi kombinasi dari golongan yang berbeda seperti diuretik tiazid dan *ACE Inhibitor*, atau *Angiotensin II Receptor blocker (ARB)*; *ACE Inhibitor*, diuretik dan *CCB*. Kombinasi ini dimungkinkan karena mekanisme yang berbeda. *CCB* dapat dikombinasi bila berasal dari subgolongan yang berbeda (dihidropiridin dan non dihidropiridin, seperti diltiazem dan nifedipin) walaupun jarang dilakukan. Jadi kombinasi satu golongan antihipertensi tidak lazim digunakan karena justru akan memperbesar efek samping.

Kombinasi antibiotik satu golongan terjadi pada pasien no 61 dan 70. Kombinasi yang digunakan pada kedua pasien ini adalah seftriakson dan seftazidim dimana keduanya adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi III sehingga memiliki mekanisme kerja yang sama. Kombinasi seperti ini selain menaikkan biaya juga risiko tinggi terjadi efek samping, resistensi dan super infeksi. Kedua pasien mengalami infeksi saluran kemih, sehingga jika dilakukan kombinasi dapat menggunakan sefalosporin generasi III (sefotaksim atau seftriakson) dengan quinolon (siprofloksasin).

Pasien no 79 menerima kombinasi 2 antiplatelet (aspirin dan klopidogrel) dan suatu *hemorrhologic agents* yang bersifat vasodilator (pentoksifilin), sedangkan pasien ini tidak mempunyai riwayat penyakit jantung. Kombinasi

aspirin dan klopidogrel direkomendasikan oleh Sacco *et al* (2006) pada pasien stroke dengan riwayat miokard infark atau penyakit jantung lainnya dan hanya dengan aspirin dosis rendah (class III, level A), karena kombinasi ini meningkatkan risiko perdarahan 1,3%-2,6% (Fagan *et al*, 2005; Hankey *et al*, 2005). Pasien ini kemudian juga mendapatkan pentoksifillin yang mempunyai kemampuan sebagai vasodilator, sehingga risiko perdarahan semakin diperbesar. Hal ini terbukti setelah 2 hari pasien pulang, pasien masuk lagi dengan melena tanpa ada riwayat *cirrhosis hepatic*. Kombinasi aspirin dan klopidogrel juga diberikan pada pasien no 97, sementara pasien tidak mempunyai riwayat penyakit jantung. Pasien ini sempat juga menerima pentoksifillin tetapi hanya satu hari kemudian dihentikan. Pasien ini akhirnya meninggal dunia karena komplikasi penyakit lain dan sepsis serta dilaporkan (oleh perawat) sempat mengalami melena. Pada pasien-pasien seperti ini sebaiknya digunakan aspirin saja.

Penggunaan bersama warfarin dan klopidogrel terjadi pada pasien no 83. Pasien ini mempunyai riwayat penyakit jantung (atrial fibrilasi normo respon) dan terdapat emboli di otak. Sacco *et al* (2006) menyatakan bahwa terapi menggunakan anti koagulan dengan penambahan antiplatelet tidak direkomendasikan sebagai terapi rutin, hanya pada keadaan-keadaan tertentu karena meningkatkan risiko perdarahan. Keadaan yang membolehkan kombinasi ini adalah miokard infark akut, *LV (left ventricular) mural thrombus*, *rheumatic*

*mitral valves disease, prosthetic heart valves*. Penggunaan kombinasi ini harus dalam pengawasan ketat dan hanya dilakukan pada pasien rawat inap. Pada pasien ini sebaiknya klopidoogrel dihentikan.

Pasien no 81 adalah pasien stroke iskemik yang juga mengalami vertigo. Pasien ini mendapatkan resep pulang Mertigo<sup>®</sup> (betahistin mesilat) 3x1 dan Betaserc<sup>®</sup> (betahistin diHCl) 2x1. Kombinasi seperti ini tidak efektif dan rawan terjadi overdosis dan meningkatkan efek samping berupa mual, muntah dan ruam. Pada kasus ini dosis masih masuk kisaran terapeutik sehingga hanya potensial terjadi *DRPs*. Pada penatalaksanaan vertigo, kombinasi yang sering digunakan adalah flunarizin + cinnarizin, flunarizin/cinnarizin + dimenhidrinat.

v. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien (termasuk kontra indikasi)

Pasien yang mengalami *DRPs* jenis ini ada 8 pasien. Pasien no 3 dan 83 kontra indikasi asam traneksamat. Kedua pasien ini mengalami stroke iskemik dengan emboli dan asam traneksamat dimaksudkan untuk hematuria. Salah satu kontra indikasi asam traneksamat adalah pasien dengan penyakit tromboemboli. Pada pasien-pasien seperti ini untuk menghentikan hematuria cukup diberikan vitamin K. Untuk pasien no 3 aspirin bisa tetap diberikan, sementara pasien no 83 sebaiknya klopidoogrel dihentikan karena pasien juga menerima warfarin. Warfarin bisa tetap digunakan dengan dosis minimal untuk mencapai *INR* 2-3 dengan penambahan vitamin K 2-5mg (Hirsh *et al*, 2003).

Kontra indikasi penggunaan manitol terjadi pada pasien no 8 karena pasien ini mengalami gangguan fungsi ginjal dengan nilai BUN-kreatinin tinggi (BUN 34.8mg/dL, kreatinin 1.7mg/dL). Manitol adalah diuretik osmotik yang bekerja menurunkan tekanan intrakranial dengan menurunkan total air dalam tubuh lebih dari total kation tubuh sehingga menurunkan volume intraseluler. Efek ini hanya bermanfaat jika ginjal dalam kondisi normal. Kontrol osmolalitas diperlukan untuk mengurangi efek samping (310-320mOsm/kg). Pada kasus exaserbasi akut dengan *CHF* dan *pulmonary edema* dimana terjadi ekspansi volume intravaskuler cepat, furosemid direkomendasikan sebagai terapi untuk menggantikan manitol menurunkan tekanan intrakranial dengan monitoring elektrolit ketat.

Kontra indikasi pemakaian pirasetam terjadi pada pasien no 31. Pasien ini mempunyai harga SGOT/SGPT diatas normal (48u/L dan 39u/L) dan mengalami kenaikan drastis selama perawatan (SGOT : 73u/L, SGPT : 205u/L, diperkirakan merupakan efek samping fenitoin). Pirasetam tidak boleh diberikan pada pasien disfungsi hepatic atau kerusakan ginjal (diperkirakan karena efek *rheological*).

Pemberian nifedipin (Adalat oros) pada pasien no 13, pasien ini dalam kondisi tidak bisa menelan. Nifedipin dalam bentuk sediaan lepas lambat tablet salut yang tidak boleh digerus. Jika diinginkan penggunaan nifedipin sebaiknya digunakan tablet biasa (bukan lepas lambat) karena pasien ini tekanan darahnya tidak terkontrol walaupun sudah menggunakan 4 antihipertensi. Pasien ini akhirnya meninggal karena sepsis.

Pemilihan anti diabetik oral juga harus memperhitungkan kondisi pasien. Pada pasien dengan berat badan berlebih golongan sulfonilurea tidak direkomendasikan karena cenderung menaikkan berat badan. Pasien no 62 diberikan glikazid untuk mengontrol kadar gula darahnya, sedangkan pasien mempunyai berat badan berlebih. Untuk kasus seperti ini metformin lebih dianjurkan karena tidak menaikkan berat badan.

Pasien no 51 mendapatkan salbutamol untuk mengatasi sesak akibat pneumonia. Salbutamol harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler (aritmia, hipertensi, *CHF*) karena dapat menaikkan tekanan darah, denyut jantung (nadi), dan menghasilkan stimulasi *CNS* (eksitasi). Untuk kasus seperti ini bisa digunakan bronkodilator lain seperti ipratropium bromida. Hal ini termasuk potensial *DRPs*.

Pasien no 55 mendapatkan terapi galantamin karena mengalami demencia. Galantamin harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit jantung karena mengakibatkan bradikardi, pingsan, dan nyeri dada. Pasien ini mempunyai riwayat penyakit jantung dan rutin mengkonsumsi diltiazem dan ISDN. Pada kasus seperti ini dapat digunakan terapi demencia yang mempunyai mekanisme yang berbeda dengan galantamin (inhibitor kolinesterase) misalnya selegilin, walaupun ada efek samping pada kardiovaskuler tetapi lebih ringan (Faulkner *et al*, 2005). Kejadian ini termasuk potensial *DRPs*.

vi. *EBM* kurang mendukung

Pemakaian pentoksifillin pada pasien stroke akut masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat direkomendasikan sebagai terapi walaupun diketahui memiliki kemampuan vasodilator, mampu memperbaiki *cerebral blood flow*, menghambat agregasi platelet, pelepasan radikal bebas, dan neuroprotektif (Bath *et al*, 2004). Penggunaannya harus dipertimbangkan dengan biaya dan risiko terjadinya efek samping. Pasien-pasien yang mendapat pentoksifillin adalah pasien no 1,13,15,32,48. Jadi hanya merupakan potensial *DRPs*.

Secara ringkas kejadian *wrong drug/inappropriate drug* tersaji pada tabel 15.

**Tabel 15.** Kejadian *wrong drug/inappropriate drug* pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1September-31Oktober 2006.

Kejadian <i>Wrong drug</i>	Jenis obat	Jumlah pasien	Sifat <i>DRPs</i>
Tidak ada problem medik yg jelas	Simvastatin, fraksiparin, sefotaksim	7	Aktual
Obat tidak sesuai problem medik	Dexamethason, asam mefenamat, dipiridamol	2	Aktual
Problem medik hanya sebentar	Allopurinol, fenofibrat	6	Aktual
Duplikasi/kombinasi berlebihan	Lisinopril+kaptopril, nimodipin+nifedipin, seftriakson+seftazidim, aspirin+klopidogrel, aspirin+klopidogrel+pentoksifillin, klopidogrel+warfarin, 2 jenis betahistin	9	Aktual
Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien termasuk kontra indikasi	asam traneksamat, manitol, pirasetam, nifedipin, gliklazid, salbutamol, galantamin,	8	Salbutamol dan galantamin potensial
<i>EBM</i> kurang	Pentoksifillin	5	potensial



### 3. *Wrong Dose*

Kejadian *wrong dose* yang ditemukan terjadi pada 26 pasien, dengan kasus terbanyak adalah dosis insulin kurang adekuat, dengan rincian :

i. Dosis insulin kurang adekuat.

Dosis insulin yang kurang adekuat dibahas tersendiri karena merupakan kejadian *wrong drug* terbanyak yaitu 9 pasien (tabel 16).

**Tabel 16.** Perbandingan kondisi pasien dengan penanganan hiperglikemia menurut *Guideline Stroke 2004 PERDOSSI*.

No pasien	Kadar gula (mg/dL)	Terapi yg telah diterima	Kadar gula saat pulang /pemeriksaan terakhir(mg/dL)	<i>Guideline Stroke 2004</i>
1	GDS 283	Insulin 3x4unit	GDP 252 GD2JPP 271	GDS 251-300mg/dL : insulin 6unit tiap 6 jam subkutan
15	GDS 232	Insulin 3x4unit	GDP 230 GD2JPP 271	GDS 201-250mg/dL : insulin 4unit tiap 6 jam subkutan
17	GDS 241	Insulin 3x8unit 4 hari I dilanjutkan 3x4unit	tgl 17/9 GDP 275 GD2JPP 318, KRS tgl 4/10	GDS 201-250mg/dL : insulin 4unit tiap 6 jam subkutan
32	tgl 12/9 GDS 375, tgl 22/9 GDS 51	Insulin 3x12unit	GDP 240 tgl 22/9 GDP 202 tgl 23/9 GD2JPP 263	GDS 351-400mg/dL : insulin 10unit tiap 6 jam subkutan
34	tgl 15/9 GDS 354	Insulin 3x8unit	tgl 23/9 GDP 279 GD2JPP 341	GDS 351-400mg/dL : insulin 10unit tiap 6 jam subkutan
39	tgl 15/9 GDS 445	Insulin 3x6unit	tgl 17/9 GDP 183 GD2JPP 217	GDS > 400mg/dL : insulin 12 unit tiap 6 jam subkutan
87	GDS 268	Insulin 3x4 unit	GDP 207 GD2JPP 241	GDS 251-300mg/dL : insulin 6unit tiap 6 jam subkutan
88	GDS 279	Insulin 3x12unit	GDP 251 GD2JPP 289	GDS 301-350mg/dL : insulin 8unit tiap 6 jam subkutan
95	GDS 354	Insulin 3x10 unit	GDP 216 GD2JPP 247	GDS 351-400mg/dL : insulin 10unit tiap 6 jam subkutan

Pasien no 32 telah mendapatkan insulin 3x12 unit (12/9-18/9) sehingga pasien sempat mengalami hipoglikemia pada tgl 18/9 (GDS 61mg/dL), kemudian insulin dihentikan. Insulin diberikan lagi mulai tgl 22 (3x8unit) sampai pulang tetapi kadar gula belum terkontrol dan dosis masih bisa dinaikkan menjadi 3x10unit. Menurut Koda-Kimble pengaturan dosis insulin adalah :

**Tabel 17.** Estimasi dosis insulin

Dosis inisial : Diabetes tipe I	Inisial	0,5-0,8U/kg BB
	Fase <i>honeymoon</i>	0,2-0,5U/kg BB
	Ketosis dan penyakit berat	1-1,5U/kg BB
	Diabetes tipe II (resisten insulin)	0,7-1,5U/kgBB
Estimasi kebutuhan insulin basal (tergantung kadar gula puasa)		0,7U/jam untuk BB 70kg
Estimasi kebutuhan insulin sebelum makan		1U/10-15g karbohidrat
Estimasi kebutuhan insulin Lispro		1U/50mg/dL diatas kadar glukosa yg dikehendaki.

Pasien no 88 sudah menerima insulin 3x12unit, tetapi kadar gula puasa dan 2 jam setelah puasa belum terkontrol, jadi lebih baik diberikan 4x8unit (sebelum makan pagi, siang, sore, dan malam sebelum tidur) untukantisipasi naiknya kadar gula setelah makan.

ii. Dosis obat yang diresepkan terlalu rendah

Dosis di bawah range terapeutik terjadi pada pasien no 10. Pasien ini menerima resep obat pulang Aspilet® 1x1/2 (aspirin 40,5mg) dan kaptopril 25mg 1x1. Dosis terapeutik aspirin sebagai antiplatelet yang telah disepakati oleh Sacco *et al* (2006) adalah 50-325mg/hari (class IIa, level A). Sementara pemakaian kaptopril sebagai antihipertensi menurut Lacy *et al* (2006) adalah

dosis dewasa inisial 12,5-25mg 2-3x sehari, dapat dinaikkan sampai 50mg 3xsehari dengan maksimal dosis 150mg/hari. Chobanian *et al* (2004) merekomendasikan dosis 25-100mg/hari dalam 2 dosis terbagi. Kaptopril mempunyai  $t_{1/2}$  eliminasi 2 jam pada individu normal, jadi diberikan 2-3 kali sehari agar konsentrasi plasma terjaga pada kisaran terapeutik.

Kejadian lain adalah pemberian metronidazol pada pasien no 35 karena DM gangren. Pasien ini diberikan metronidazol injeksi 2x1 (500mg/100ml). Dosis lazim pemberian metronidazol untuk infeksi anaerob menurut Lacy *et al* (2006) adalah 500mg tiap 6-8jam (3-4xsehari) tidak boleh lebih dari 4g/hari. Jika ada gangguan fungsi ginjal dengan harga  $Cl_{cr} < 10\text{ml/mnt}$  diberikan dosis 50% dari dosis lazim. Estimasi  $Cl_{cr}$  pasien ini adalah 17,2ml/mnt sehingga belum diperlukan penyesuaian dosis.

Pemberian nifedipin dengan dosis kurang terjadi pada pasien no 37, dimana pasien ini menerima 2x5mg setelah sebelumnya menerima 1x30mg *sustained release* selama satu hari. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (*CTscan : Intracerebral Hemorrhagi dan intraventricular hemorrhagi*) dengan tekanan darah yang tidak terkontrol. Selain nifedipin digunakan 3 antihipertensi lain. Dosis lazim nifedipin jika digunakan *sustained release* kemudian tablet tunggal adalah 30mg *sustained release* kemudian 10-30mg tablet 3xsehari dengan dosis maksimal 120-180mg/hari.

iii. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi

Pasien no 25 menerima fenofibrat 1x300mg. Pasien ini berusia 70 tahun sehingga masuk dalam usia geriatri. Menurut Semla *et al* (2002), dosis lazim fenofibrat untuk geriatri adalah 200mg/hari.

iv. Lama pemakaian tidak sesuai

Obat-obat dengan lama pemakaian yang tidak sesuai kebanyakan terjadi pada pemakaian antibiotik golongan sefalosporin generasi III (sefotaksim, seftriakson), dan ketorolak. Sefotaksim digunakan lebih dari 14 hari pada pasien no 13, 24,37, dan 76, sementara seftriakson digunakan lebih dari 14 hari pada pasien no 85. Pasien no 13 mengalami sepsis dan telah digunakan kombinasi terapi sefotaksim (19 hari) + siprofloksasin (6 hari terakhir) + metronidazol (6 hari terakhir). Pasien ini tidak diperiksa kultur setelah penggunaan lama sefotaksim tanpa ada hasil (suhu tetap tinggi/diatas 38°C, leukosit hanya diperiksa saat datang dan memiliki harga normal : 7700/mm<sup>3</sup>). Dari hasil urinalisa pasien ini diketahui mengalami infeksi saluran kemih yang kemudian menjadi sepsis. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan kultur dan sensitifitas antibiotik untuk mengetahui apakah pasien ini masih sensitif terhadap antibiotik yang diberikan atau jika tidak sefotaksim diganti dengan antibiotika lain misal seftazidim (lebih efektif untuk *Pseudomonas*) setelah 14 hari. Antibiotik sebaiknya digunakan selama 1-2minggu tergantung infeksi yang terjadi, kecuali

kasus khusus (tabel 18). Penggunaan lebih dari 2 minggu tidak menambah manfaat, meningkatkan efek samping, interaksi obat dan super infeksi. Pasien no 13 ini kemudian meninggal.

**Tabel 18.** Infeksi yang memerlukan antibiotik dalam jangka panjang (Cunha, 2002)

<b>Durasi terapi</b>	<b>Jenis Infeksi</b>
3 minggu	Lymphogranuloma venereum (LGV), sifilis (periode laten)
4 minggu	Otitis media kronik, sinusitis kronik, osteomyelitis akut, pyelonefritis kronik, abses otak, SBE (viridans Streptococci), Legionella
6 minggu	Bakterial endokarditis akut ( <i>S.aureus</i> , <i>enterococcal</i> ), <i>H. Pylori</i>
3 bulan	Prostatitis kronik, abses paru
6 bulan	TB paru, TB ekstra paru, Actinomycosis, Nocardia, osteomyelitis kronik.
12 bulan	Whipple's disease
> 12 bulan	Bartonella, terapi supresif kronik pada <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i> (PCP), cytomegalovirus (CMV), HIV, infeksi <i>prosthetic-related</i> .

Pada pasien no 24, 37, 76 sebaiknya sefotaksim dihentikan setelah tidak ada tanda-tanda infeksi. Pasien no 24 setelah satu minggu, pasien no 37 pada hari ke 9 bersamaan dengan dihentikannya siprofloksasin, pasien no 76 juga setelah satu minggu. Pasien no 85 menerima seftriakson > 14 hari, sementara tanda-tanda infeksi sudah tidak ada sejak hari ke 8.

Lama pemakaian tidak sesuai juga terjadi pada pemakaian ketorolak. Pasien no 37 dan 50 menerima ketorolak injeksi > 5 hari. Pasien no 37 menerima ketorolak 1x10mg selama 7 hari, pasien no 50 menerima ketorolak 3x30mg selama 10 hari. Menurut Lacy *et al* (2006) penggunaan ketorolak tidak boleh lebih dari 5 hari, karena dapat memperlama waktu perdarahan (apalagi kedua pasien mengalami stroke perdarahan). Pasien harus dalam keadaan *euvolumic*

selama pengobatan dan kadang diperlukan narkotik dosis rendah untuk mengatasi nyeri.

Pemakaian asam traneksamat lebih dari 8 hari juga tidak dianjurkan karena akan mengakibatkan timbulnya thrombus (asam traneksamat mengganggu melarutnya fibrin sehingga menghambat aktivasi plasminogen dan fibrinolisis). Hal ini terjadi pada pasien no 83. Pasien ini mengalami hematuria. Asam traneksamat hanya diindikasikan pada penggunaan jangka pendek (2-8 hari).

v. Interval tidak sesuai/ada penyesuaian

Penyesuaian dosis atau interval pemberian dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati atau ginjal untuk obat-obat tertentu. Penelitian ini mencatat 5 pasien yang membutuhkan penyesuaian dosis karena gangguan fungsi ginjal. Pasien no 65 adalah pasien stroke perdarahan dengan riwayat atrial fibrilasi dan rutin konsumsi warfarin. Pasien ini masuk dengan harga BUN 15,5mg/dL dan serum kreatinin 2,5mg/dL. Terjadi penurunan fungsi ginjal progresif dalam waktu satu minggu BUN 37,8mg/dL, serum kreatinin 3,45mg/dL, sehingga perlu penyesuaian dosis pada beberapa obat yang digunakan. Ada dua obat yang memerlukan penyesuaian pada pasien ini, yaitu allopurinol dan digoxin. Penyesuaian dosis allopurinol tergantung harga *creatinin clearance* pasien seperti tercantum pada tabel 19 (Lacy *et al*, 2006)

**Tabel 19.** Penyesuaian dosis oral allopurinol pada gangguan fungsi ginjal

<i>Creatinin Clearance</i> (ml/mnt)	Dosis pemeliharaan (mg)
140	400 sehari
120	350 sehari
100	300 sehari
80	250 sehari
60	200 sehari
40	150 sehari
20	100 sehari
10	100 tiap 2 hari
0	100 tiap 3 hari

Perhitungan estimasi Clcr pasien ini didapat 31,8ml/mnt, sehingga allopurinol yang semula 3x100mg diubah menjadi 1x150mg. Dosis digoxin dihitung tersendiri dengan rumus penyesuaian dosis (Koda-Kimble *et al*, 2005) :

$Cl_{\text{digoxin}}$  pada pasien Atrial Fibrilasi =  $1,02 (Clcr) + 57$  mL/mnt

*Maintenance dose* =  $Cl_{\text{digoxin}} \cdot t / F$  dimana  $F = 0,75$

CLCr pasien = 31,8mL/mnt didapat dari rumus *Jellife* (karena TB dan BB tidak diketahui) ( Lacy *et al*, 2006):

$\frac{98 - 0,8(\text{umur} - 20)}{\text{serum kreatinin}} \times 1,73 \text{m}^2$  ; umur pasien 63 tahun

Dari perhitungan ini didapat penyesuaian dosis digoxin yang semula digunakan 0,25mg sehari menjadi 0,172mg sehari atau 2/3 tablet. Dosis ini bisa dinaikkan lagi jika ada penurunan serum kreatinin (perbaikan fungsi ginjal).

Pasien no 70 mengalami stroke iskemik dengan komplikasi *CKD* (*Chronic Kidney Disease*), DM dan *decompensasi cordis*. Obat yang perlu disesuaikan adalah antibiotik seftazidim. Harga perkiraan Clcr pasien ini  $\approx 13,5$ ml/mnt

sehingga penyesuaian interval seftazidim mengikuti aturan sebagai berikut (Lacy *et al*, 2006):

**Tabel 20.** Penyesuaian dosis Seftazidim pada gangguan fungsi ginjal

<i>Creatinin Clearance</i> (ml/mnt)	Penyesuaian Interval
30-50	Diberikan tiap 12 jam
10-30	Diberikan tiap 24 jam
< 10	Diberikan tiap 48-72 jam

Seftazidim pada pasien ini diberikan 2x1g maka harus disesuaikan menjadi 1x1g. Sefalosporin generasi III adalah antibiotik *time dependent*, sehingga seftriakson pada pasien ini sebaiknya diberikan 2x1g daripada 1x2g.

Pasien no 71 mempunyai Clcr kira-kira 20ml/mnt. Pasien ini mengalami stroke iskemik dengan komplikasi atrial fibrilasi dan *decompensasi cordis*. Pasien mengalami sepsis dan sudah diterapi antibiotik siprofloksasin kombinasi ampicillin-sulbactam. Sesuai hasil kultur sensitifitas kuman diketahui hanya meropenem yang masih sensitif, sehingga antibiotik diganti meropenem diberikan 4x500mg iv. Pasien ini seharusnya mengalami penyesuaian dosis menjadi 2x250mg iv sesuai tabel 19 (Lacy *et al*, 2006).

**Tabel 21.** Penyesuaian dosis Meropenem pada gangguan fungsi ginjal

<i>Creatinin Clearance</i> (ml/mnt)	Penyesuaian Interval
26-50	Diberikan tiap 12 jam
10-25	Diberikan ½ dosis tiap 12 jam
< 10	Diberikan ½ dosis tiap 24 jam

Penyesuaian dosis fenofibrat juga harus dilakukan pada pasien no 77. Pasien ini mengalami stroke iskemik dengan harga Clcr kira-kira 30ml/mnt, sehingga



fenofibrat secara teori harus diberikan dengan dosis 54mg tablet *micronized* sekali sehari atau 67mg kapsul *micronized* sekali sehari. (AHFS, 2005). Di Indonesia tidak ada sediaan seperti ini sehingga bisa diberikan tablet 100mg sekali sehari. Pasien no 92 memerlukan penyesuaian dosis seftazidim. Pasien ini mengalami serangan stroke kedua dengan komplikasi hipertensi, DM dan gangguan fungsi ginjal. Harga estimasi Cl<sub>cr</sub> pasien ini 32ml/mnt sehingga seftazidim yang diberikan 3x1g harus diubah menjadi 2x1g sesuai tabel 21.

vi. *Undercompliance*

*Undercompliance* adalah ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Pasien no 16 adalah pasien geriatri (77th) dengan riwayat epilepsi. Pasien ini mengalami stroke perdarahan yang juga rawan terjadi kejang. Pasien ini sudah diberikan antiepilepsi sebelumnya (rutin fenitoin, kemudian ganti carbamazepin), tetapi karena *undercompliance* pasien ini sering kambuh. Kekambuhan pada pasien ini bukan karena resisten pada antiepilepsi yang telah digunakan, tetapi karena ketidakpatuhan dan stroke yang dialaminya. Jadi penggunaan kombinasi antiepilepsi akan menambah ketidakpatuhan pasien. Ketidakpatuhan pasien epilepsi terjadi pada lebih dari 60% pasien dan meningkat sejalan dengan kompleksitas pengobatan dan tidak tergantung usia, jenis kelamin, tipe epilepsi maupun frekuensi serangan (Gidal *et al*, 2005). Ketidakpatuhan dapat diatasi dengan pemberian konseling kepada keluarga pasien.

vii. *Loading dose*

Penggunaan fenitoin sebagai anti kejang dan profilaksi kejang pada pasien stroke memerlukan *loading dose* pada awal pemakaian karena onset (mula kerja) yang lambat (0,5-1jam). Pasien no 31 dan 76 adalah pasien stroke perdarahan yang rawan terjadi kejang. Pada kedua pasien ini digunakan fenitoin injeksi 3x1ampul (3x100mg). *Loading dose* sebagai antikejang adalah 15-20mg/kg BB iv dengan kecepatan tidak boleh lebih dari 50mg/mnt, jika diberikan peroral *loading dose* diberikan dalam 3 dosis terbagi tiap 2-4 jam untuk mengurangi efek pada GI. Dosis pemeliharaan iv dan oral adalah 300mg/hari atau 5-6mg/kg dalam 3 dosis terbagi atau 1-2 dosis terbagi pada *extended release*. *Loading dose* yang umum untuk pasien dewasa adalah 1000mg yang diberikan dalam 3 dosis terbagi, yaitu 400mg, 300mg dan 300mg selang waktu 2 jam untuk meminimalkan efek samping pada gastrointestinal.

Ringkasan kejadian *wrong dose* tersaji pada tabel 22 :

**Tabel 22.** Kejadian *wrong dose* pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1September-31Oktober 2006

Jenis <i>wrong dose</i>	Nama obat	Jumlah pasien	Sifat <i>DRPs</i>
Dosis insulin kurang	Insulin	9	Aktual
Dosis obat diresepkan kurang	Aspirin, kaptopril, metronidazol, nifedipin,	3	Aktual
Dosis obat diresepkan berlebih	Fenofibrat	1	Aktual
Lama pemakaian tidak sesuai	Sefotaksim, seftriakson, ketorolak, asam traneksamat	7	Aktual
Interval tidak sesuai/penyesuaian	Allopurinol, digoxin, seftazidim, meropenem, fenofibrat	5	Aktual
<i>Undercompliance</i>	fenitoin+carbamazepim+clobazam	1	Aktual
<i>Loading dose</i>	Fenitoin	2	Aktual

#### 4. *Adverse Drug Reaction*

*Adverse Drug Reaction (ADR)* adalah kejadian yang berhubungan dengan obat yang tidak dikehendaki terjadi pada dosis terapeutik, yang pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan kesepakatan dengan klinisi. Pada penelitian ini tercatat 16 pasien yang mengalami *ADR*.

##### i. Efek samping

Efek samping paling banyak terjadi, yaitu pada 14 pasien, dengan kejadian terbanyak adalah batuk kering yang disebabkan golongan *ACE Inhibitor*. Lisinopril lebih banyak dipakai daripada kaptopril, lisinopril menyebabkan batuk kering pada 4%-9% pemakainya. Penelitian ini mencatat kejadian batuk kering berat atau ringan pada 4 pasien, yaitu pasien no 3, 7, 38 dan 60. Penggantian lisinopril dengan golongan lain hanya dilakukan pada pasien no 60, dimana lisinopril dihentikan dan kemudian diganti dengan candesartan (golongan *ARB*). Pasien no 3 diberi gliseril guaikolat (GG) 3x1 tablet (100mg). Pasien no 7 diberikan dextrometorfan 3x1 tablet (15mg). Pasien no 38 tidak diberikan terapi karena hanya terjadi batuk ringan. Pada pasien-pasien ini jika dimungkinkan sebaiknya lisinopril diganti dengan anti hipertensi golongan lain sehingga tidak perlu obat batuk. Penggunaan GG pada pasien no 3 sebenarnya kurang tepat karena batuk yang terjadi adalah batuk kering. GG bekerja sebagai ekspektoran dengan mengiritasi mukosa gastrik dan menstimulasi sekresi saluran nafas yang

akhirnya meningkatkan volume cairan pernafasan dan menurunkan kekentalan mukus.

Efek samping lain yang terjadi adalah pusing yang dialami pasien no 17. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (*Intracerebral hemorrhagi*) dengan tekanan darah tidak terkontrol, sehingga diberikan kombinasi terapi antihipertensi yaitu diltiazem, nifedipin, nimodipin, lisinopril, bisoprolol. Pasien dirawat selama 30 hari dan mengeluh pusing. Pusing ini bisa disebabkan oleh perjalanan penyakit, berbaring lama dan diperparah oleh penggunaan obat yang menyebabkan pusing. Diltiazem diketahui menyebabkan pusing pada 5-12% pemakainya, nimodipin 1-4%, dan simetidin 1-10%. Pasien ini menerima simetidin sebagai profilaksi *stress ulcer* karena pasien sempat tidak sadar selama beberapa hari. Diltiazem kemudian dihentikan setelah tekanan darah stabil. Simetidin sebaiknya juga dihentikan setelah pasien dapat makan secara normal. Pasien no 17 ini juga mendapatkan itrakonazol karena mengalami penyakit kulit (lama berbaring). Itrakonazol potensial menyebabkan mual (11%), sehingga pasien merasa tidak enak di perut dan masih memerlukan simetidin. Jika itrakonazol tetap digunakan sebaiknya simetidin diganti dengan ranitidin dengan efek pusing lebih sedikit dan tidak bereaksi dengan itrakonazol.

Efek samping berupa rasa tidak enak pada gastro intestinal terjadi pada pasien no 24 dan 25. Pasien no 24 stroke iskemik dengan hemiparese dan komplikasi hipertensi. Pasien ini menerima kombinasi aspirin dan klopidogrel

yang keduanya mengakibatkan gangguan pada gastrointestinal. Aspirin menyebabkan mual, muntah, *dyspepsia*, rasa tidak nyaman pada epigastrik, *heartburn*, nyeri lambung, GI ulserasi (6-31%), erosi gastrik, eritema gastrik, ulser duodenal. Klopidoogrel menyebabkan nyeri abdomen (2-6%), *dyspepsia* (2-5%), diare (2-5%), mual (3%). Pasien ini juga menerima obat lain yang menyebabkan gangguan pada GI yaitu allopurinol. Allopurinol menyebabkan mual (1.3%) dan muntah (1.2%). Sebaiknya salah satu antiplatelet dihentikan. Pasien ini menerima antasid untuk mengatasi rasa tidak enak pada perutnya.

Pasien no 25 mengalami hal yang sama. Pasien ini mengeluhkan rasa tidak enak di perutnya. Obat-obat yang dikonsumsi yang menyebabkan rasa tidak enak di perut adalah allopurinol, fenofibrat dan diklofenak. Fenofibrat diberikan karena trigliserida pasien tinggi. Efek samping fenofibrat pada GI adalah nyeri abdomen (5%) dan konstipasi. Pasien ini menerima na-diklofenak untuk mengatasi nyeri akibat gout. Diklofenak diketahui mempunyai efek samping pada GI berupa kram abdomen (3-9%), nyeri abdomen (3-9%), konstipasi (3-9%), diare (3-9%), flatulen (3-9%), muntah (3-9%), distensi abdomen (1-3%), *peptic ulcer*/perdarahan GI (0.6-2%). Pasien ini menerima ranitidin untuk mengatasi rasa tidak nyaman di perut. Pasien ini adalah pasien geriatri sehingga jika dosis fenofibrat sesuai akan mengurangi efek samping pada GI, dapat juga mengganti diklofenak dengan *NSAID* lain yang efek pada GI lebih kecil, misal ibuprofen (daya analgesik lebih lemah).

Fluoksetin adalah antidepresan yang diberikan pada pasien no 26. Pasien ini gelisah dan tidak bisa tenang. Efek samping fluoksetin yang muncul pada pasien ini adalah insomnia. Frekuensi insomnia pada pemakaian fluoksetin cukup besar yaitu 10-33%. Sebaiknya fluoksetin pada pasien ini dihentikan karena pasien ini sudah menerima alprazolam, dimana alprazolam sendiri berinteraksi dengan fluoksetin (akan dibahas di bab interaksi obat).

Salbutamol mempunyai efek samping antara lain takikardi, hipertensi, atrial fibrilasi, hipokalemia, kenaikan serum glukosa, sampai *Stevens Johnson syndrome*. Pasien no 46 menerima salbutamol untuk mengatasi pneumonia. Takikardi terjadi sehari setelah pemberian nebulizer salbutamol. Pasien ini juga mengalami hipokalemia tetapi sebelum menerima salbutamol, jadi salbutamol potensial memperparah hipokalemia pasien (tidak ada pemeriksaan ulang). Sebaiknya salbutamol diganti ipratropium bromida dan pasien diberi oksigenasi yang cukup. Pasien ini akhirnya meninggal karena komplikasi sepsis dan asidosis respiratorik. Efek samping salbutamol berupa hipokalemia juga muncul pada pasien no 31. Pasien no 31 diberikan salbutamol karena PPOM. Salbutamol diberikan tgl 11/9-22/9, tgl 12/9 terjadi penurunan kadar kalium dari 3,5mEq/L pada tgl 10/9 menjadi 3,0mEq/L dan tgl 15/9 turun lagi menjadi 2,7mEq/L. Jika memungkinkan sebaiknya salbutamol diganti dengan ipratropium bromida sebagai bronkodilator dengan oksigenasi yang cukup.

Amlodipin menyebabkan edema perifer pada 2%-5% pemakainya dan tergantung dosis. Pasien no 61 mengalami edema perifer 2 hari setelah dirawat. Sebelum menjalani rawat inap pasien yang dirawat karena fraktur tulang dan stroke iskemik ini rutin mengkonsumsi amlodipin 5mg 1x1 karena ada riwayat penyakit jantung. Pada saat terjadi edema, kadar albumin pasien ini turun dibawah normal (2,7g/dL, normal 3,5-5g/dL). Pasien ini kemudian mendapat terapi albumin (sebenarnya kurang memenuhi syarat karena masih > 2,5g/dL, sehingga masih bisa diatasi dengan intake makanan), dan pada saat albumin naik menjadi 2,9g/dL, edema berkurang. Penanganan edema pada pasien ini jika tidak mungkin menghentikan amlodipin adalah dengan diuretik (pasien sudah diberi furosemid).

Pasien no 65 adalah pasien stroke perdarahan dengan berbagai komplikasi (hipertensi, AF, gangguan fungsi ginjal). Pada hari-hari terakhir perawatan pasien ini mengalami hiponatremia (128mEq/L) dan diterapi dengan NaCl 3%. Penggunaan NaCl pada pasien hipertensi harus dilakukan dengan hati-hati dan monitor tekanan darah dengan ketat. NaCl 3% diberikan tgl 30/10 dan pada tgl 31/10 tekanan darah naik menjadi 160/100 mmHg dari sebelumnya 130/90mmHg. Pada tgl 2/11 tekanan darah naik lagi menjadi 170/100mmHg dan pada saat itu NaCl 3% dihentikan karena kadar Na sudah 3,4mEq/L. Tgl 3/11 pasien pulang dengan tekanan darah 140/90mmHg.

Efek samping kombinasi aspirin + klopidogrel + pentoksifillin berupa melena terjadi pada pasien no 79 dan 97. Pasien no 79 menerima kombinasi ini selama 7 hari. Pasien pulang dengan kondisi yang membaik dan masuk rumah sakit lagi dengan melena 2 hari setelah di rumah. Pasien ini tidak ada riwayat penyakit hati (cirrhosis) maupun gastrointestinal. Pasien no 97 menerima kombinasi ini hanya satu hari, 7 hari berikutnya pasien menerima kombinasi aspirin dan klopidogrel. Kondisi pasien yang buruk membuat pasien ini akhirnya meninggal dan dilaporkan oleh perawat, bahwa pasien mengalami melena.

## ii. Alergi

Jenis alergi yang teramati pada penelitian ini adalah urtikaria karena penggunaan aspirin dan *drug eruption* karena lisinopril, amitriptylin dan sefotaksim (diduga). Urtikaria kronis terjadi pada pasien no 45 karena penggunaan aspirin. Pasien ini telah menggunakan aspirin sejak Desember 2005 saat mengalami stroke iskemik. Pasien masuk rumah sakit lagi karena serangan stroke kedua pada 23 September 2006. Hal ini menunjukkan kemungkinan pasien telah mengalami resistensi terhadap aspirin sehingga aspirin gagal mengurangi jumlah pletelet dan menyebabkan serangan stroke berikutnya disertai alergi (urtikaria). Antiplatelet pada pasien ini kemudian diganti dengan klopidogrel yang mempunyai mekanisme berbeda dari aspirin.



Pasien no 50 mengalami *drug eruption* berupa bentol merah dan gatal di seluruh badan (26/10 Konsul kepada dokter spesialis kulit hanya dinyatakan sebagai *drug eruption*). Dari obat-obat yang digunakan pasien ini diduga ada 3 obat yang dapat mengakibatkan *drug eruption* pada pasien, yaitu lisinopril (1-2%) yang telah digunakan sejak tgl 1/10, sefotaksim (1-10%) telah digunakan sejak tgl 30/9, dan amitriprylin yang baru digunakan 10 hari. Obat-obat ini kemudian dihentikan dan pasien hanya menerima dexamethason dan mebhidrolin napadisilat sampai pulang dalam keadaan membaik.

iii. *Drug induced laboratory change* dan *drug induced disease*

*Drug induced laboratory change* dan *drug induced disease* adalah obat yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium dan dapat menyebabkan penyakit, dijadikan satu bab karena pada penelitian ini selain mempengaruhi hasil laboratorium juga menyebabkan penyakit. Pada penelitian ini terjadi dua kejadian yaitu penggunaan lisinopril yang mengakibatkan naiknya serum kreatinin sehingga menyebabkan *acute renal failure* dan penggunaan fenitoin yang menyebabkan naiknya enzim hepatic (SGPT/SGOT) sehingga menyebabkan kerusakan hati.

Pasien no 65 adalah pasien yang mengalami kenaikan serum kreatinin setelah penggunaan lisinopril. Pasien ini adalah pasien stroke perdarahan dengan riwayat AF, gangguan fungsi ginjal, dan hipertensi. Pasien datang dengan harga serum

kreatinin 2,5mg/dL (normal : 0,5-1,5mg/dL) dan BUN 15,5mg/dL (normal : 10-24mg/dL). Pasien mendapat terapi lisinopril untuk hipertensinya. Setelah memakai lisinopril selama 4 hari serum kreatinin meningkat menjadi 3,45mg/dL dan 4 hari berikutnya menjadi 4,1mg/dL. Farmasis kemudian merekomendasikan penghentian lisinopril apalagi tekanan darah pasien sudah mulai terkontrol (130/80mmHg). Satu hari setelah lisinopril dihentikan, serum kreatinin menurun menjadi 3,58mg/dL, 2 hari kemudian 3,22mg/dL, 10 hari kemudian 2,3mg/dL dan akhirnya 2,05mg/dL, lebih bagus daripada saat masuk. Mekanisme yang dapat dijelaskan adalah sebagai berikut, pada saat terjadi kerusakan perfusi ginjal, sel juxtaglomerular dari ginjal mengeluarkan renin ke dalam plasma dan limfa. Renin kemudian memecah angiotensin menjadi angiotensin I (AT I) yang kemudian diubah menjadi angiotensin II (AT II) oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). AT II menyebabkan dua kejadian fisiologis yang dapat memperbaiki perfusi ginjal. Pertama, efek langsung berupa vasokonstriksi yang mengurangi darah ke organ mayor dan secara tidak langsung menaikkan volume intravaskuler melalui mekanisme aktivasi aldosteron dan vasopresin. Kedua, terutama adalah vasokonstriksi *arteriole efferent* dari ginjal yang menjaga agar tekanan hidrostatik intraglomerular adekuat. Pada kondisi penurunan tekanan arteri atau sirkulasi volume efektif, sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktivasi sehingga menyebabkan kenaikan renin plasma dan AT II. Pemberian *ACE Inhibitor* menghambat pembentukan AT II yang dibutuhkan untuk

vasokonstriksi *arteriole efferent*, sehingga kompensasi fisiologis yang diharapkan untuk menjaga tekanan hidrostatik glomerular tidak tercapai. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan hidrostatik glomerular dan *GFR (Glomerular Filtration Rate)* yang ditandai naiknya serum kreatinin (Koda-Kimble *et al*, 2005). Suatu *review* yang dilakukan Ali Ahmed menemukan bahwa pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebelumnya dan menerima terapi *ACE Inhibitor* mengalami kenaikan serum kreatinin 25% dari *baseline*. Kenaikan akut terjadi pada 2 minggu pertama (15% dari *baseline*) dan kenaikan gradual (10%) pada 4 minggu terapi. Setelah 4 minggu serum kreatinin stabil selama intake garam dan cairan normal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal kenaikan serum kreatinin terjadi lebih lambat (10% dari *baseline*) pada minggu pertama terapi *ACE Inhibitor*. Pasien dengan fungsi ginjal normal tetapi ada kelainan jantung, depleksi volume, atau bilateral stenosis arteri ginjal mengalami kenaikan serum kreatinin yang sangat signifikan ( $\approx 225\%$  dari *baseline*). Pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin  $> 1,5\text{mg/dL}$ ) yang menerima terapi *ACE Inhibitor* berisiko 5 kali mengalami hiperkalemi daripada pasien dengan fungsi ginjal normal dan adanya kelainan jantung menaikkan risiko hiperkalemi 3 kali dari pasien normal. Penggunaan bersama diuretik menurunkan risiko 60% hiperkalemi (Ahmed, 2002).

Penggunaan fenitoin pada pasien no 31 menyebabkan kenaikan enzim hepatic. Pada tgl 12/9 sehari setelah penggunaan fenitoin, SGOT 48u/L (normal

0-35u/L), SGPT 39u/L (normal 0-37u/L). Tgl 15/9 (5 hari setelah fenitoin) SGOT menjadi 73u/L dan SGPT 205u/L, dan setelah itu tidak ada pemeriksaan lagi. Pasien ini tidak ada riwayat gangguan fungsi hati sebelumnya. Sebaiknya fenitoin diganti dengan antikejang lain yang tidak menaikkan enzim hepatis (anti kejang golongan baru). Fenitoin merupakan *drug induced hepatotoxicity* dengan intensitas < 1%, melalui morfologi nekrosis submasif, hepatitis lobular, hepatitis kolestatik, hepatitis granulomatous dengan mekanisme hipersensitifitas, idiosinkrasi, dan metabolit toksik.

Kejadian *ADR* secara ringkas ada pada tabel 23 dibawah ini :

**Tabel 23.** Kejadian *ADR* pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1September-31Oktober 2006.

Nama Obat	<i>adverse drug reaction</i>	Jumlah pasien	No pasien	Sifat <i>DRPs</i>
Lisinopril	Batuk	4	3, 7, 38, 60	Aktual
Diltiazem, nimodipin, simetidin	pusing	1	17	Aktual
Itrakonazol	mual	1	17	Aktual
Aspirin, klopidogrel, allopurinol, fenofibrat, diklofenak	rasa tidak enak di perut	2	24,25	Aktual
Fluoksetin	insomnia	1	26	Aktual
Salbutamol	hipokalemia	2	31, 46	Aktual
Amlodipin	edema perifer	1	61	Aktual
NaCl	kenaikan tekanan darah	1	65	Aktual
Aspirin+klopidogrel+pentoksifillin	melena	2	79, 97	Aktual
Lisinopril, amitriptyllin, sefotaksim	<i>drug eruption</i>	1	50	Aktual
Aspirin	urtikaria	1	45	Aktual
Lisinopril	kenaikan serum kreatinin	1	65	Aktual
Fenitoin	kenaikan SGPT-SGOT	1	31	Aktual

## 5. Drug Interaction

Kejadian interaksi obat pada penelitian ini teramati pada 19 pasien dengan 24 jenis interaksi (tabel 24).

**Tabel 24.** Interaksi obat yang terjadi pada pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya (Hansten *et al*, 2002; Stockley, 2002)

No pasien	Interaksi obat	*level of significance	Mekanisme	Sifat DRPs
1, 38	CoQ10 + terapi standar penyakit jantung	-	CoQ10 berkurang efektifitasnya bila digunakan bersama terapi jantung standar (Sander <i>et al</i> , 2006)	Potensial
2	Lisinopril + digoxin	-	Lisinopril menaikkan serum digoxin melalui penurunan GFR sehingga hilangnya digoxin pada tubulus berkurang → naiknya toksisitas digoxin	Potensial
16	Carbamazepin + clobazam	-	Carbamazepin menurunkan kadar serum dan efek clobazam	Potensial
16	Carbamazepin + fenitoin	3	Kenaikan serum fenitoin, penurunan serum carbamazepin, mekanisme belum jelas tetapi tergantung apakah metabolisme fenitoin <i>saturated</i>	Potensial
17	Itrakonazol + Simetidin	-	Simetidin menurunkan absorpsi itrakonazol, diatasi dg jarak pemberian Simetidin 1jam sebelum Itrakonazol atau 2 jam setelah	Potensial
23	Aspirin + klopidoogrel + warfarin		Dua anti platelet dan antikoagulan memperlama waktu pembentukan protrombin sehingga risiko perdarahan meningkat	Potensial
26	Fluoksetin + Alprazolam	3	Fluoksetin menurunkan metabolisme Alprazolam sehingga kadar serum naik dan meningkatkan efek sedasi	Potensial
26	Fluoksetin + Nifedipin	4	Penghambatan sitokrom P450 isoenzym CYP3A4 menurunkan metabolisme dan clearance nifedipin sehingga meningkatkan efek samping	Potensial
26, 28	Flunarizin + Cinnarizin		<i>drug induced parkinsonism</i> (Tieve <i>et al</i> , 2004)	Potensial
31	Fenitoin + Sukralfat	3	Sukralfat menurunkan absorpsi fenitoin sebesar 7-20%, diatasi dengan jarak pemberian	Potensial
37	Ketorolac + Lisinopril	-	Ketorolac menurunkan efek antihipertensi gol. ACEI	Potensial
43	Klopidoogrel	-	Menaikkan risiko perdarahan	Potensial

	warfarin				
51	Insulin +Bisoprolol		3	$\beta$ -bloker non selektif dapat menghambat pelepasan insulin dari pankreas, menghambat mobilisasi gula sehingga keadaan hipoglikemia menjadi lebih lama	Potensial
51	Insulin + Diltiazem		-	CCB menghambat sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon oleh glukosa, perubahan <i>uptake</i> glukosa oleh hati, perubahan metabolisme glukosa	Potensial
52	Carbamazepin + Diltiazem		2	Diltiazem menghambat metabolisme di hati meningkatkan konsentrasi serum carbamazepin sehingga toksisitas meningkat, carbamazepin menaikkan metabolisme diltiazem	Potensial
55	Galantamin + Simetidin		-	Simetidin menghambat metabolisme galantamin sampai 16% sehingga toksisitas meningkat	Potensial
55	Alprazolam + simetidin		-	Simetidin menurunkan metabolisme alprazolam dengan menghambat kerja enzim hepatic	Potensial
57	Sukralfat + Ciprofloksasin		3	Sukralfat menghambat absorpsi Siprofloksasin, Siprofloksasin diberikan 2 jam sebelum sukralfat	Potensial
57	Fluoksetin + Amitriptylin		3	Fluoksetin menghambat metabolisme Amitriptylin	Potensial
60	Nifedipin + Digoxin		-	Serum Digoxin meningkat	Potensial
60	Digoxin + Spironolakton		-	Serum Digoxin meningkat karena penghambatan ekskresi melalui ginjal	Potensial
61	Calcium + Siprofloksasin		-	Calcium menghambat absorpsi Ciprofloksasin	Potensial
65	Digoxin + Furosemid		-	Furosemid menyebabkan hipokalemia yang meningkatkan toksisitas Digoxin	Potensial
79	Fenofibrat + Simvastatin		-	Meningkatkan risiko myopati dan rhabdomyolisis (gol statin + fibrat)	Potensial

\**level of significance* dapat dilihat pada lampiran 7 halaman 152, tanda (-) berarti tidak ditemukan keterangan *level of significance*

Interaksi obat yang terjadi rata-rata mempunyai *level of significance* 3, hanya satu yang mempunyai *level of significance* 2, sehingga rata-rata hanya memerlukan tindakan misal dengan cara pengaturan jadwal minum obat atau monitor ketat.

Jadi dari 102 pasien stroke rawat inap dalam penelitian ini, 67 pasien mengalami *DRPs* atau 65,69% dan sisanya sebanyak 35 (34,31%) pasien tidak

mengalami *DRPs*. Jadi dengan demikian hampir dua pertiga pasien mengalami *DRPs* dengan jenis *DRPs* lebih dari satu. Secara ringkas kejadian *DRPs* adalah sbb :

**Tabel 25.** Jenis *DRPs* yang dialami pasien stroke rawat inap RSAL. Dr. Ramelan Surabaya periode September-Oktober 2006.

No	Kategori <i>DRPs</i>	Frekuensi jumlah pasien yang mengalami	Persentase (%)
1	<i>Drug needed</i>	27	22.50
2	<i>Wrong/inappropriate drug</i>	32	26.67
3	<i>Wrong dose</i>	26	21.67
4	<i>Adverse Drug Reaction</i>	16	13.33
5	<i>Drug interaction</i>	19	15.83

#### D. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan-keterbatasan dalam penelitian ini antara lain :

1. Tidak dapat menggambarkan keadaan seluruh pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya karena penelitian ini hanya dilakukan pada rentang waktu tertentu yaitu 1 September-31 Oktober 2006.
2. Tidak dapat menggambarkan kondisi seluruh pasien yang diamati karena pengamatan tidak dapat dilakukan 24 jam, sehingga ada kondisi-kondisi pasien yang tidak teramati atau terlewatkan, pada keadaan demikian peneliti hanya mengandalkan apa yang tertulis di rekam medik maupun catatan perawat atau wawancara dengan pasien dan keluarga pasien.
3. Tidak semua parameter laboratorium yang dibutuhkan untuk menilai keberhasilan terapi dapat diukur (seperti HbA1c) karena keterbatasan laboratorium yang ada dan biaya.

4. Peneliti tidak dapat menilai kondisi klinis pasien kecuali dengan bantuan klinisi, sementara tidak semua visite dokter dapat diikuti peneliti karena keterbatasan waktu.
5. Ada intervensi dari farmasis berupa rekomendasi kepada dokter yang merawat pasien jika didapat *DRPs*, hal ini akan mempengaruhi hasil penelitian (ada bias).



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian prospektif pada 102 pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan periode 1 September – 31 Oktober 2006 ditemukan 67 (65,69%) pasien mengalami *DRPs* dengan rincian *drug needed* (22,50%), *wrong drug/innappropriate drug* (26,67%), *wrong dose* (21,67%), *adverse drug reaction* (13,33%), *drug interaction* (15,83%) dan 35 (34,31%) pasien tidak mengalami *DRPs*.

#### **B. Saran**

1. Untuk RSAL Dr. Ramelan Surabaya perlu dilakukan
  - a. Perlu dibuat standar pelayanan medis stroke dengan mengacu pada *guidelines* yang sudah ada baik dari luar negeri maupun dari dalam negeri disesuaikan keadaan di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
  - b. Perlu dibuat unit khusus stroke sehingga dapat melakukan pelayanan yang lebih baik pada pasien stroke.
  - c. Perlu adanya farmasis klinik pada unit stroke tersebut untuk mengurangi kejadian *DRPs* sehingga meningkatkan *outcome* pasien.

2. Untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan :
  - a. Penelitian evaluasi penggunaan obat pada pasien stroke terutama obat-obat dengan *evidence based medicine* yang belum memadai (pentoksifillin, silostazol).
  - b. Penelitian *drug related problems* pada penyakit lain yang belum pernah dilakukan.

## BAB VI

### RINGKASAN

#### A. Latar Belakang

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker. Stroke terjadi pada lebih dari 700.000 individu per tahun dengan angka kematian sebesar 150.000. Stroke juga merupakan penyakit yang "mahal" karena penderita stroke sering memerlukan perawatan lebih lanjut dan rehabilitasi jangka panjang (Dipiro *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Lumbantobing, 2003).

Untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik pada pasien stroke yang menjalani rawat inap diperlukan kerjasama multidisiplin ilmu antara dokter, perawat, farmasis dan tenaga kesehatan lain, bahkan keluarga pasien ( Dipiro *et al.*, 2005; Scottish, 1997)

*Drug-related problems* ( *DRPs*) sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang berisiko meningkatkan kesakitan dan kematian serta menaikkan. Peran farmasis dalam hal ini adalah membantu menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah yang terbaik dengan cara mengidentifikasi *DRPs* baik yang potensial terjadi maupun yang aktual terjadi, serta mencegah terjadinya potensial *DRPs*, sejalan dengan perkembangan pelayanan kesehatan yang lebih berfokus pada *patient oriented* ( AHFS, 2005; Cipolle *et al.*, 1998; Cohen, 1999; Floriddia, 2000).

Studi retrospektif *DRPs* pada pasien stroke yang dilakukan Yulia (2001) menunjukkan bahwa pasien stroke rawat inap di RSUD DR. Soetomo Surabaya mengalami *DRPs* sebagai berikut : penggunaan tanpa indikasi (22,75%), tidak tepat lama pemberian (18,6%), gagal menerima obat (18,6%), tidak tepat saat pemberian (18%), tidak tepat obat (5,4%), dan interaksi obat (3,0%). Studi prospektif terbatas oleh Nurul (2005) pada 18 pasien stroke rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Surakarta ditemukan 16 mengalami *medication error* (88,89%) dengan tipe *prescribing error* (25%) dan *wrong administration technique* (75%), penggunaan antibiotik kurang tepat 78,6%, penanganan hiperglikemi pada pasien stroke kurang tepat 12,5%, kejadian efek samping 1,92% (Nurul, 2005; Yulia, 2001).

Di RSAL Dr. Ramelan Surabaya jumlah penderita stroke yang tercatat di paviliun VII bangsal neurologi antara Juli 2005 - 8 Agustus 2006 yang menjalani rawat inap sebanyak 466 pasien (187 pasien wanita, 279 pasien laki-laki) dimana 37 pasien mengalami kematian (12 pasien wanita, 25 pasien laki-laki). Kasus stroke menempati urutan ke 4 dari 10 besar penyebab kematian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya selama 2005. Rata-rata pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya menjalani rawat inap selama 11 hari.

Dari uraian diatas maka diperlukan suatu penelitian *Drug Related Problems* pada pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

## **B. Tujuan**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan periode 1 September-31 Oktober 2006.

## **C. Manfaat Penelitian**

1. Manfaat Teoritis : mengetahui kejadian *drug-related problems* pada terapi stroke di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
2. Manfaat Praktis : meningkatkan *therapeutic outcome* pada pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### 1. Stroke

#### a. Definisi

**Stroke** atau dikenal sebagai CVA (*Cerebro-Vascular Accident*) atau CVD (*Cerebro-Vascular Disease*) atau *apoplexy*, adalah gangguan fungsi neurologi yang disebabkan gangguan aliran darah ke otak yang dapat timbul secara mendadak (dalam beberapa menit) atau secara cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala atau tanda yang sesuai dengan daerah otak yang terganggu (Fagan *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Laksmiassanti *et al.*, 2003).

## b. Patofisiologi

Gangguan aliran darah ke otak dapat terjadi oleh beberapa sebab. Pada *carotid atherosclerosis* terjadi akumulasi lemak dan sel-sel mengalami inflamasi yang berefek pada arteri, bila diikuti dengan hipertropi sel otot polos arterial menghasilkan pembentukan plak. Pada keadaan stress plak akan pecah sehingga terjadi pemejanaan kolagen, agregasi platelet dan pembentukan klot. Klot ini akan masuk dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan penyumbatan dan gangguan aliran darah. Pada kasus *cardiogenic embolism*, pembentukan thrombus dan emboli menyebabkan penurunan *cerebral blood flow* dan akhirnya iskemik. Perdarahan otak atau ruang sekitar otak dapat disebabkan beberapa penyakit yang berefek pada pembuluh darah (misalnya hipertensi dan *cerebral aneurysm*).

Sesuai penyebabnya stroke dibagi menjadi 2 yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik (88% dan 12%). Stroke hemoragik dibagi 2 jenis yaitu perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intracerebral.

## c. Faktor Risiko

Faktor risiko terkena stroke dibagi menjadi 2 yaitu tidak dapat dimodifikasi : usia, jenis kelamin, ras, etnik, keturunan (riwayat keluarga : hipertensi, diabetes) dan dapat dimodifikasi (karena penyakit : diabetes, atrial fibrilasi, serangan jantung, hipertensi, penyakit *carotid artery*, penyakit jantung, riwayat stroke atau TIA ,PFO; dan gaya hidup : merokok, minum, kegemukan, penyalahgunaan obat (terutama kokain), aktifitas fisik, rendahnya estrogen).

d. Tanda dan Gejala

Tanda-tanda stroke tergantung defisit neurologi dan area atau daerah otak yang terganggu, antara lain : kelemahan atau mati rasa tiba-tiba pada wajah, lengan, kaki pada satu sisi tubuh, tidak dapat berbicara atau kesulitan bicara atau bicara sulit dimengerti, hilangnya penglihatan atau kabur hanya pada satu mata, penglihatan ganda, vertigo, mengantuk, tidak dapat berdiri atau tiba-tiba jatuh, *aphasia, TIA*.

e. Diagnosa

Diagnosa dilakukan dengan mengetahui riwayat penyakit pasien dan uji fisik, *CTscan, MRI, PET*.

f. Penatalaksanaan

i. Stroke iskemik

Tujuan terapi adalah (1) memelihara agar tekanan darah normal dan (2) memperbaiki aliran darah dengan mencegah terjadinya klot kembali.

a) Antihipertensi

Penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke iskemik mengikuti *guidelines* dari JNC 7, PERDOSSI dan *Americans Stroke Association*.

b) Antiplatelet

Aspirin direkomendasikan dengan grade A. Antiplatelet lain digunakan jika pasien resisten aspirin. Antiplatelet lain adalah dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel, silostazol. Dipiridamol digunakan dalam bentuk sustained release kombinasi dengan aspirin.

c) Antikoagulan

Antikoagulan diindikasikan pada kelompok risiko tinggi emboli otak berulang. Warfarin digunakan untuk mencapai harga *INR* 2-3. Heparin jarang digunakan, kecuali untuk mempercepat mendapatkan *INR* yang diinginkan pada terapi warfarin.

d) Trombolisis

Penggunaan trombolisis 0,9mg/kg iv pada 3 jam pertama direkomendasikan dengan grade A, karena memberikan *excellent outcome*. Penggunaannya harus mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

e) Perlindungan fungsi *CNS*

Perlindungan fungsi *CNS* menggunakan obat-obat antara lain pirasetam, sitikolin, pentoksifillin, kortikosteroid (untuk edema otak), *CCB* , antiepilepsi (profilaksi kejang akibat keadaan iskemik)

ii. Stroke hemoragik

Tujuan terapi adalah (1) mengontrol tekanan darah dan (2) mengoreksi penyebab perdarahan dan melindungi otak dari kerusakan lebih lanjut.

a) Antihipertensi

Penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke hemoragik mengikuti guidelines dari JNC 7, PERDOSSI dan *Americans Stroke Association*.



b) Penatalaksanaan Tekanan Intrakranial

Penatalaksanaan tekanan intrakranial menggunakan osmoterapi (manitol), pencegahan vasospasme dengan *CCB*, pemberian *muscle relaxants*.

c) Pembedahan

Untuk mengambil gumpalan jika perdarahan terjadi dekat permukaan otak dan pasien tidak koma.

d) Antiepilepsi

Terapi kejang pada pasien stroke hemoragik (9% pasien mengalami kejang) dan profilaksi.

## 2. *Drug Related Problems*

*Drug-related Problems (DRPs)* adalah suatu kejadian atau situasi yang menyangkut terapi obat, yang mempengaruhi secara potensial atau aktual hasil akhir terapi pasien. *Drug-Related Problems* menurut Koda-Kimble (2005) diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. *Drug needed* (kebutuhan akan obat, termasuk *referred to as no drug*)
  - i. Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan, problem medik sudah jelas (terdiagnosa) tetapi tidak diterapi (mungkin tidak diperlukan).
  - ii. Obat yang diresepkan benar, tetapi tidak diambil/diminum (*non compliance*).

b. *Wrong/Inappropriate Drug* (salah obat)

- i. Tidak ada problem medik yang jelas untuk penggunaan suatu obat.
- ii. Obat tidak sesuai untuk indikasi problem medik yang ada.
- iii. Problem medik terjadi hanya sebentar (sembuh/hilang sendiri).
- iv. Duplikasi terapi.
- v. Obat lebih mahal dan ada alternatif lain yang lebih murah.
- vi. Obat tidak ada dalam formularium.
- vii. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien seperti kehamilan, usia lanjut, kontra indikasi lain.
- viii. Penggunaan obat-obat bebas yang tidak sesuai oleh pasien.
- ix. *Recreational drug use*.

c. *Wrong dose*

- i. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi (termasuk *adjustment dose* untuk ketidaknormalan fungsi hati, ginjal, usia, ukuran tubuh).
- ii. Peresepan benar, tetapi *overuse* oleh pasien (*overcompliance*).
- iii. Dosis terlalu rendah.
- iv. Peresepan benar, tetapi *underuse* oleh pasien (*under-compliance*).
- v. Ketidaktepatan, ketidakbenaran interval dosis (pada penggunaan bentuk sediaan *sustained release*).

d. *Adverse Drug Reaction*

- i. Efek samping.

- ii. Alergi.
  - iii. *Drug induced disease.*
  - iv. *Drug induced laboratory change.*
- e. *Drug Interaction*
- i. Interaksi obat-obat.
  - ii. Interaksi obat-makanan.
  - iii. Interaksi obat-uji laboratorium.
  - iv. Interaksi obat-obat herbal.

## **E. Cara Penelitian**

Dilakukan penelitian observasional dengan desain *cross-sectional* deskriptif secara prospektif. Subyek penelitian adalah pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan periode 1 September- 31 Oktober 2006. Data yang diperoleh dilakukan kajian terhadap adanya *DRPs* dan dianalisa karakteristik umum pasien (usia, jenis kelamin, lama rawat inap) mengenai jumlah, persentase dan rata-rata.

## **F. Hasil Penelitian**

Dari 102 pasien yang diamati berusia antara 43 sampai 86 tahun, dengan rata-rata usia 61,72 tahun. 56 (54,90%) diantaranya adalah pasien laki-laki dan 46 (45,10%) sisanya adalah perempuan. Jenis stroke adalah 81 (79,41%) pasien mengalami stroke iskemik dan 21 (20,59%) pasien mengalami stroke perdarahan

(hemoragik) yang terdiri dari perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraserebral. Lama rawat inap berkisar antara 4-34 hari dengan rata-rata 12.13 hari. Pasien dengan stroke hemoragik menjalani rawat inap lebih lama dibanding pasien stroke iskemik.

*Outcome* pasien dibagi dalam 3 keadaan : membaik, pulang paksa, meninggal. Pada pasien stroke iskemik dengan kondisi membaik sebanyak 86,42% sedang stroke hemoragik 76,19%. Kondisi pulang paksa atau alih rawat stroke iskemik 6,17%, stroke hemoragik 9,52% dan meninggal pada stroke iskemik 7,41%, stroke hemoragik 14,29%.

Kajian *Drug Related Problems* memberikan hasil dari 102 pasien stroke yang diamati dalam penelitian ini, 67 pasien mengalami *DRPs* atau 65,69% dan sisanya sebanyak 35 (34,31%) pasien tidak mengalami *DRPs*. Jenis *DRPs* dan persentasenya adalah *drug needed* (22,50%), *wrong drug/innappropriate drug* (26,67%), *wrong dose* (21,67%), *adverse drug reaction* (13,33%), *drug interaction* (15,83%).

## **G. Kesimpulan dan Saran**

### **1. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian prospektif pada 102 pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan periode 1 September – 31 Oktober 2006 ditemukan 67 (65,69%) pasien mengalami *DRPs* dengan rincian *drug needed* (22,50%), *wrong drug/innappropriate drug* (26,67%), *wrong dose* (21,67%), *adverse drug reaction*

(13,33%), *drug interaction* (15,83%) dan 35 (34,31%) pasien tidak mengalami *DRPs*.

## 2. Saran

a. Untuk RSAL Dr. Ramelan Surabaya perlu dilakukan :

- i. Perlu dibuat standar pelayanan medis stroke dengan mengacu pada guidelines yang sudah ada baik dari luar negeri maupun dari dalam negeri disesuaikan keadaan di RSAL Dr. Ramelan Surabaya.
- ii. Perlu dibuat unit khusus stroke sehingga dapat melakukan pelayanan yang lebih baik pada pasien stroke.
- iii. Perlu adanya farmasis klinik pada unit stroke tersebut untuk mengurangi kejadian *DRPs* sehingga meningkatkan *outcome* pasien.

b. Untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan :

- i. Penelitian evaluasi penggunaan obat pada pasien stroke terutama obat-obat dengan *evidence based medicine* yang belum memadai (pentoksifilin, silostazol).
- ii. Penelitian drug related problems pada penyakit lain yang belum pernah dilakukan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adams H.P, Jr, Adams R.J, Brott T, delZoppo G.J, Furlan A, Goldstein L.B, Grubb R.L, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski T.G, Marler J.R, Hademenos J, 2003, Guideline for the Early Management of Patient With Ischemic Stroke, *Stroke* 34:1056.
- Adams H.P, Adams R.J, Zoppo G.J, Goldstein L.B, Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke, 2005 Guidelines update A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 2005 ; 36:916.
- Ahmed A, 2002, Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Heart Failure and Renal Insufficiency: How Concerned Should We Be by the Rise in Serum Creatinine?, *J Am Geriatr Soc* (50):1297 doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50321.x
- Albers G.W, Amarenco P, Easton J.D, Sacco R.L, Teal P, National Guideline Clearinghouse, 2005, *Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke* : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- Alter M, Hademenos G.J, Goldstein L.B, Gorelick P.B, Y. Hsu C.Y, Biller J, MD; Wendy Edlund W, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke* : report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- American Society of Health –System Pharmacist, 2005, *Medication Teaching Manual : The Guide to Patient Drug Information*, Bethesda MD, American Society of Health –System Pharmacists Inc., Wisconsin Avenue.
- ASHP, 1995, Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting, [www.ashp.org](http://www.ashp.org), diakses 9 Agustus 2006.
- Batchelder K, Mayosi B.M., Pentoxifylline for Heart Failure : a systematic review, 2005, *S Afr Med J* 95(3) : 171-5.
- Bath P.M., Bath-Hextall F.J., Pentoxifylline, Propentofylline and Pentifylline for acute ischemic stroke, 2004, *Cochrane Database Syst. Rev.*, (3) : CD0000162

- Barrie W, Harrison V, Khanderia U, Kiningham R, Rubenfire M, Standiford C, Green L, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Screening and management of lipids*, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- Bemt P.M, Egberts T.C, deJong-van den Berg L.T, Brouwers J.R, *Drug Saf.*2000; 22 (4) : 321-33
- Berg A.O, Allan J.D, Frame P.S, Homer C.J, Johnson M.S, Klein J.D, Lieu T.A, Mulrow C.D, Orleans C.T, Peipert J.F, Pender N.J, Siu A.L, Teutsch S.M, Westhoff C, Woolf S.H, National Guideline Clearinghouse, 2002, *Aspirin for primary prevention of cardiovascular events : recommendations and rationale*, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- Broderick J.P, Adams H.P, Adams Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Kreiger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski J.M, Zuccarello M, 1999, Guidelines for Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, *Stroke*; 30:905-915
- Brot T, Bogousslavsky J, 2000, Treatment of Acute Ischemic Stroke, *NEJM*, 343:710-722
- Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Öhlin H, Erlinge D, 2005, Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels, *Thromb J* 3:10
- Boucher B.A, Phelps S.J, Timmons S.D, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach :Acute Management of the Brain Injury*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, National Institutes of Health Publication D4-5230.
- Cipolle R.J, Strand L.M, Morley P.C, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Cohen M.R, 1999, *Medication Errors*, The American Pharmaceutical Association, Washington, USA.

- Disease Control Priorities in Developing Countries, 2<sup>nd</sup> ed, diakses melalui [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) pada 5 Desember 2006.
- Dziedzic T, Szczudlik A, Klimkowicz A, Roq TM, Slowik A, Is mannitol safe for patients with intracerebral hemorrhages? Renal considerations, 2003, *Clin Neurol Neurosurg.* 105(2):87-9
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Faukner J.D, Bartlett J, Hicks P, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Alzheimer's Disease*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Feigin V.L, Anderson N, Rinkel G.J.F, Algra A, van Gijn J, Bennet D.A, 2005, Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage, *Cochrane Database Syst Rev.*(3): CD 004583.
- Fernandes-LLimos F., J.Faus.M., Gastelurrutia. M. A., Baena. M. I., Martinez. F.M., Evolution of the concept of Drug- Related Problems : outcome as the focus of the new paradigm, 2005, *Farmacoterapeutico* 3(4) : 167-188.
- Fioravanti M, Yanagi M, CDP cholin for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly, 2004, *Cochrane Database Syst Rev.*, (8) : 1067-73
- Floriddia D.G, *Management of Medication Errors*, 2000, American Pharmaceutical Association Annual Meeting.
- Gidal B.E, Garnett W.R, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Epilepsy*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke.* 2006;37:1583--1633.



- Hankey J.H, Eikelboom J.W, 2004, Aspirin resistance, *BMJ* 328 (7438):477
- Hankey J.H, Eikelboom J.W, 2005, Adding Aspirin to Clopidogrel after TIA and ischemic stroke, *Neurology* 64:1117-1121.
- Hansten P.D, Horn J.R, 2002, *Managing Clinically Important Drug Interaction, Facts and Comparison*®, Missouri
- Hawkins D.W, Rahn D. W, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Gout and Hyperuricemia*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Health Encyclopedia, 2006, *Stroke*, [HeartInfo.org](http://HeartInfo.org), [www.heartinfo.org](http://www.heartinfo.org), diakses 2 Agustus 2006.
- Hill M.D, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu J.V, Svenson L.W, Schopflocher D.P, The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack, 2004, *Neurology*, 62:2015-2020, American Academy of Neurology.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, 2003 American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 107(12):1692-711. [254 references] [PubMed](http://PubMed), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, Etiology and epidemiology of stroke, [www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com), diakses 9 Agustus 2006.
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J., 2005, *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, 2006, *Drug Information Handbook*, 14<sup>th</sup> Ed, Lexi-comp, Ohio, USA.
- Laksmiasanti L, Harsono, Sugianto, Widyo K, Kumpulan Makalah Seminar Stroke I-VIII, Mei 2003, RS Bethesda, Yogyakarta.

- Lumbantobing SM, 2003, *Stroke Bencana Peredaran Darah di Otak*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Manktelow B, Gillies C, Potter J.F, 2006, Intervention in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence, *Cochrane Database Syst Rev*.(4) : CD 002091
- Mayberg MR, Chair; H, Batjer H, Dacey R, Diringer M, Haley E.C, Heros R.C, Sternau L.L, Torner J, Adams H.P.Jr, Feinberg W, Thies W; 1994, Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *American Heart Association*, 71-0060
- McDonough R.P., Doucette W.R., Drug therapy management : an empirical report of drug therapy problems, pharmacists intervention, and results of pharmacists' action, 2003, *J Am Pharm Assoc* (Wash DC), 43(4) : 511-8
- Milikan C.H, Dowell F, Easton J.D, 1987, *Stroke*, 1th ed, 33-62, Lea&Febiger, Philadelphia.
- Misbach J, Tobing S.M.L., Ranakusuma T.A.S., Suryamiharja A, Harris S, Bustami M, 2004, *Guideline Stroke*, Kelompok Studi Serebrovaskuler Persatuan Dokter Saraf Indonesia, PERDOSSI, Jakarta
- Nurul M, 2005, *Kajian Medication Error Pada Kasus Stroke Di RS PKU Muhammadiyah Surakarta tahun 2004*, Tesis S2 Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Orgogozo J.M, Piracetam in treatment of acute stroke, 1999, *Pharmacopsychiatry* 1: 25-32.
- Parfitt K, *et. al*, 1999, *Martindale : The Complete Drug Reference*, 32nd ed, Pharmaceutical Press, Tauntun, Massachusetts, USA.
- Parker R.B, Patterson J.H, Johnson J.A, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Heart Failure*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Paulino E.I., Bouvy M.L., Gastelurrutia M,A., Guerrero M., Buurma H., Drug-Related Problems identified by European community pharmacists in patients discharged from hospital, 2004, *Pharm World Sci* 26(6) : 353-60.

- Pratt C.M., Analysis of The Cilostazol Safety Database, *Am J Cardiol* 87(12A) : 28D-33D
- Qisilbash N, Lewington S.L, Lopez-Arrieta J.M, Corticosteroids for Acute Ischemic Stroke (Review), 2002, *Cochrane Database Syst Rev*.(3):CD000064
- Ricci S, Celani M.G, Cantisani A.T, Righetti E, 2006, Piracetam for acute ischemic stroke, *Cochrane Database Syst. Rev* (4) : CD000419
- Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J, 2005, Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000277
- Sacco R.L, Adams R, Albers G, Alberts M.J, Benavente O, Furie K, Goldstein L.B, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston S.C, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton E.J, Marks M, Schwamm L.H, Tomsick T, National Guideline Clearinghouse, 2006, *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack*, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), diakses 31 Juli 2006.
- Sander S, Coleman C.I, Patel A.A, Kluger J, White C.M, 2006, The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure, *J Card Fail*. Aug;12(6):464-72.
- Sastroasmoro S; Ismael S; 1995, *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Binarupa Aksara, Jakarta.
- Schenkel S; 2000, Promoting Patient Safety and Preventing Medical Error in Emergency Departements, *Acad. Emerg. Med*; 7(11): 1204-1222
- Schierhout G, Robert I, Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury, 2006, *Cochrane Database Syst Rev*.(4):CD000173
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1997, *Management of Patients with Stroke*, A National Clinical Guidelines Recommended for use in Scotland.
- Semla T.P., Beizer J.L., Higbee M.D., 2002, *Geriatric Dosage Handbook*, 7<sup>th</sup> Ed, American Pharmacists Association, lexi-comp.

- Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Franklin B.D, Tulkens P.M, Wilmotte L, Lorant V, 2005, Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study, *BMJ* 331:935 .doi:10.1136
- Sridhar K, Andrew D. B, Bernard S. P. Chin, Gregory Y. H. Lip, A prospective randomized trial of aspirin-Klopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarin on indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation , 2002, *J Am Coll Cardiol*, 40:484-490
- Stockley I.H, 2002, *Stockley's Drug Interaction*, 6<sup>th</sup> Ed, Pharmaceutical Press,the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London
- Talbert R.L, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Hyperlipidemia*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Tariska P, Paksy A, 2000, Cognitive enhancement effect of piracetam in patients with mild cognitive impairment and dementia, *Orv.Hetil* 141 (22) : 1189-93
- Teive HA, Troiano AR, Germiniani FM, Werneck LC, 2004, Flunarizine and Cinnarizine-induced parkinsonism : a historical and clinical analysis, *Parkinsonism Relat Disord*, 10(4) : 243-5.
- The Intercollegiate Working Party for Stroke, Royal College Physicians, 2004, *National Clinical Guidelines for Stroke*, 2<sup>nd</sup> ed. London.
- The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee, 2003, European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-Update 2003, *Cerebrovasc. Dis.*, 16:311-337.
- Vinks T.H., deKoning F.H., deLange T.M., Egberts T.C., Identification of Potential Drug-related Problems in the Elderly : The Role of the Community Pharmacists, 2006, *Pharm World. Sci*, 28(1):33-38
- Winblad B, 2005, Piracetam : a review of pharmacological properties and clinical uses, *CNS Drug Rev.*, 11(2) :169-82
- Yulia R, 2001, Tinjauan Drug Related Problem Pada Kasus Stroke di SMF Ilmu Penyakit Saraf RSUD DR. Soetomo Surabaya, *Artocarpus*, I (2) : 80-85
- Zagaria M.A.E, 2005, Senior care : Medication Therapy Management Services, [www.Uspharmacists.com](http://www.Uspharmacists.com), diakses 2 Agustus 2006.

# **LAMPIRAN**

## Lampiran 1

## Data Pasien Stroke Rawat Inap 1 September-31 Oktober 2006 RSAL Dr. Ramelan Surabaya

No	Nama	No RM	LOS	Plfrms	Peny. penyerta	Gender	Usia (th)	Jenis stroke	Jenis DRPs	Gejala klinik yg nampak karena DRPs	Kondisi pulang
1	U	24.87.48	11	√	DM, HT, emboli	P	49	CVA I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Drug interaction</i> (berkurangnya efektifitas Q<sub>10</sub>) (Sander <i>et al</i>, 2006).</li> <li>2. <i>Wrong dose</i> (dosis insulin kurang adekuat, masih bisa dinaikkan).</li> <li>3. <i>Inappropriate drug</i> (Pentoxifyllin, EBM blm cukup) (Bath <i>et al</i>, 2004)</li> </ol>	Tgl 12/9 GDP 252mg/dL, GD2JPP 271mg/dL. TD saat KRS 140/80mmHg	Membaik
2	SA	24.52.38	30	√	DM, HT, Pneumonia	P	63	CVA B	-	TD KRS 120/60mmHg	Membaik
3	DP	24.84.10	8	√	HT, ISK, Hematuria, AF, emboli	P	70	CVA I	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO Lisinopril : batuk)</li> <li>2. <i>Drug interaction</i> (Lisinopril + Digoxin)</li> <li>3. <i>Wrong drug</i> (asam traneksamat KI: peny. Tromboemboli)</li> </ol>	Aktual : Batuk Potensial : toksisitas Digoxin	pulang paksa
4	S	24.82.14	11	√	HT, Hiperkolesterolemia, hiperuricemia	P	75	CVA I	-		membaik
5	J	24.81.48	16	√	HT,	P	44	CVA I	-	TD KRS	membaik

					Hiperkolesterolemia					140/90mmHg	
6	N	24.80.61	22	√	HT, meningioma, ISK, mual-muntah, hiperkolesterol	P	47	CVA B	1. <i>Wrong drug</i> (antibiotik) 2. <i>Drug needed</i> (hiperkolesterol)	Tgl 28/9 kolesterol 325 tidak dilakukan pemeriksaan lagi	membaik
7	A	24.68.31	23	√	HT, PJK, Vertigo, Hematochezia (25/8)	P	60	CVA I	1. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO Lisinopril : batuk) 2. <i>Drug needed</i> (aspirin belum diberikan lagi setelah distop tgl 25/8 karena hematochezia)	Aktual : batuk, TD KRS 100/70mmHg	membaik
8	S	24.85.87	6	√	HT, gangguan fungsi ginjal	L	47	CVA B,	<i>Wrong drug</i> (KI penggunaan Manitol)		pulang paksa
9	S	24.86.57	16	√	HT, DM	L	59	CVA I,		TD KRS 140/80mmHg	membaik
10	S	02.36.24	8	√	HT, Stroke reccurent (1994)	L	60	CVA I	<i>Wrong dose (underdose)</i> → dosis aspirin hanya 40mg, Captopril 1x25mg, TD belum terkontrol.	TD KRS 140/90mmHg	membaik
11	D	06.26.38	9	√	DM, HT, PJK	L	62	CVA I	<i>Inappropriate drug</i> (indikasi simvastatin)	Kolesterol normal, TG : 244mg/dL	membaik
12	M	24.05.14	9	√	HT, DM, pusing	L	53	CVA I	-		membaik
13	S	24.80.27	20	√	HT, ISK, DM Nephropathy, PJK, hiperuricemia, dislipidemia,	L	63	CVA I	1. <i>Wrong drug</i> (Nifedipin, pentoxifyllin) (Bath <i>et al</i> , 2004) 2. <i>Wrong dose</i> (Cefotaxim, lama pemakaian)		meninggal

					Sepsis							
14	A	24.82.37	10	√	HT, DM, PJK, Vertigo	L	65	CVA I	<i>Drug needed</i> (insulin)	27/8 GD2JPP 225mg/dl, tidak ada pemeriksaan lagi	membaik	
15	H	05.83.47	12	√	DM, HT	L	48	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (anti hipertensi) 2. <i>Wrong dose</i> (Insulin kurang adekuat, dosis masih bisa dinaikkan). 3. <i>Inappropriate drug</i> (pentoxifyllin)(Bath <i>et al</i> , 2004).	TD KRS 150/80mmHg GDP 230mg/dL GD2JPP 271mg/dL	membaik	
16	T	04.92.91	6	√	HT, PJK, CVA B (2003), Epilepsi	L	71	CVA B	1. <i>Wrong drug</i> ( Lisinopril + captopril) 2. <i>Drug interaction</i> (Carbamazepin + clobazam, phenytoin) 3. <i>Wrong dose</i> ( <i>under compliance</i> antiepilepsi oleh pasien)	Potensial DRPs : efektifitas antiepilepsi berkurang	membaik	
17	S	08.26.67	30	√	HT, DM	P	55	CVA B	1. <i>Wrong drug</i> (penggunaan bersama Nifedipin-Nimodipin) 2. <i>Wrong dose</i> (Dosis insulin kurang adekuat, masih bisa dinaikkan) 3. <i>Drug needed</i> (Simvastatin) 4. <i>Adverse drug reaction</i> ( ESO Diltiazem, Nimodipin, Cimetidin,	17/9 GDP 275mg/dL, GD2JPP 318 mg/dL, belum ada pemeriksaan lagi sampai KRS tgl 4/10. 6/9 Kolesterol 320mg/dL, TG 220mg/dL. Aktual : pusing, stress ulcer. Potensial DRPs :	membaik	



									Itraconazole). 5. <i>Drug interaction</i> (Itraconazole + Cimetidin)	kadar Itraconazol menurun	
18	P	03.41.35	7	-	HT	L	79	CVA I	-		membalik
19	HS	05.79.00	14	√	HT, Hiperuricemia, hiperkolesterole mia	L	62	CVA I	-		membalik
20	K	16.34.02	7	√	HT, PJK	L	64	CVA I	-		membalik
21	A	22.37.53	7	√	HT, DM, Hiperuricemia	L	64	CVA I	<i>Drug needed</i> (penurun TG)	6/9 TG 244mg/dL	membalik
22	F	24.89.53	7	√	HT	L	54	CVA I	-		membalik
23	RA	17.01.21	10	√	DM, HT, AF	L	70	CVA I	<i>Drug interaction</i> (pemakaian bersama aspirin, clopidogrel, warfarin menaikkan resiko perdarahan)	Potensial DRPs : naiknya resiko perdarahan	membalik
24	K	24.92.24	15	√	HHD, infeksi	P	54	CVA I,	1. <i>Wrong dose</i> (Cefotaxim >14 hari) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO Allopurinol, asiprin + clopidogrel pada GI)	Aktual : rasa tidak nyaman pada GI	membalik
25	P	24.92.39	15	√	HT (HHD), Hiperkolesterol emia, Hiperuricemia	L	70	CVA B	1. <i>Wrong dose</i> ( <i>overdose</i> )→fenofibrate dosis geriatri (ApHa, <i>Geriatric Dosage Handbook</i> , 2002) 2. <i>Adverse drug reaction</i>	Aktual : perut terasa tidak enak	membalik

									(ESO fenofibrate, Allopurinol, Diklofenak pada GI)		
26	G	01.14.48	9	√	HT, PJK, Vertigo	L	50	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (aspirin) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO fluoxetin : insomnia) 3. <i>Drug interaction</i> (Fluoxetin+Alprazolam, nifedipin, flunarizin+cinnarizin)	Aktual : insomnia Potensial : efek sedasi, ADR Nifedipin	membaik
27	S	08.36.02	11	-	HT	L	62	CVA I	-		membaik
28	SA	24.92.86	16	√	HT(HHD), DM, Hiperkolesterol	P	54	CVA B	1. <i>Drug needed</i> (Simvastatin). 2. <i>Drug Interaction</i> (flunarizin+cinnarizin) (Teive <i>et al</i> , 2004)	11/9 Kolesterol 339mg/dL, LDL 202mg/dL. Potensial : <i>drug induced parkinsonism</i> .	membaik
29	H	20.77.67	9	√	HT, Multiple Myeloma	P	58	CVA I	-		meninggal
30	S	22.69.13	10	√	CVA I, HT, Sepsis	P	54	CVA B	-		meninggal
31	M	10.52.47	14	√	BPH, PPOM, Depresi	L	75	CVA B post op	1. <i>Wrong drug</i> (piracetam) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (phenytoin, Salbutamol) 3. <i>Drug needed</i> (kalium) 4. <i>Drug Interaction</i> (phenytoin + sukralfat) 5. <i>Wrong dose</i> (Phenytoin ada <i>Loading dose</i> )	12/9 SGOT 48u/L SGPT 39u/L Kalium 3.0mEq/L 15/9 SGOT 73u/L SGPT 205u/L Kalium 2,7mEq/L Potensial : absorpsi Phenytoin berkurang	membaik

32	SK	24.93.41	14	√	DM, HT	P	64	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (pentoxifyllin) 2. <i>Wrong dose</i> (Dosis insulin kurang adekuat)	23/9 GDP 202mg/dL	membaik
33	JS	05.61.41	11	√	HT	L	71	CVA I	-		membaik
34	T	24.97.68	11	√	DM, HT	L	58	CVA I	<i>Wrong dose</i> (Dosis insulin kurang adekuat)	23/9 GDP 279mg/dL GD2JPP 341mg/dL	membaik
35	A	00.93.26	6	√	HT, DM Nephropaty, gangren	L	62	CVA I 2 <sup>nd</sup>	1. <i>Drug needed</i> (Anti hipertensi, anemia, hiperuricemia). 2. <i>Wrong dose</i> (Metronidazol <i>under dose</i> )	TD 150/100mmHg Hb 7.5g/dL Asam urat 8.8mg/dL	alih rawat PD
36	SW	24.98.17	9	√	HT	L	59	CVA I	<i>Drug needed</i> (antihipertensi)	TD 160/120mmHg	membaik
37	W	24.42.34	28	√	DM, HT	P	55	CVA B	1. <i>Wrong drug</i> (Nifedipin-Nimodipin) 2. <i>Wrong dose</i> (Cefotaxim, Ketorolac, Nifedipin) 3. <i>Drug interaction</i> (ketorolac+ACEI)	Potensial : ADR Ketorolac, Interaksi dg ACEI menurunkan efek ACEI	membaik
38	S	01.40.79	9	√	HT	P	63	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (aspirin) 2. <i>Drug interaction</i> (Efektifitas Q <sub>10</sub> ) 3. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO lisinopril : batuk)	Aktual : Batuk ringan	membaik
39	S	24.97.78	8	√	HT (IHD), DM	P	75	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (aspirin) 2. <i>Wrong dose</i> (Insulin kurang adekuat)	GDP 183mg/dL GD2JPP 217mg/dL	membaik
40	A	03.55.80	11	√	DM, HT	L	58	CVA I	-		membaik

41	M	16.79.18	8	√	DM, HT	L	58	CVA I 2nd	-		membaik
42	S	01.92.59	10	-	Jantung	L	60	CVA I	-		membaik
43	Z	06.48.18	6	√	DM, HT	P	62	CVA I	<i>Drug interaction</i> (warfarin dan clopidogrel)	Potensial : resiko perdarahan	membaik
44	SR	25.03.06	7	-	HT	P	56	CVA I	<i>Drug needed</i> (penurun kolesterol)	Kolesterol 270mg/dL	membaik
45	H	22.57.57	5	√	HT, CVA I	P	67	CVA I 2nd	<i>Adverse drug reaction</i> (ESO aspirin : urtikaria)	Aktual : urtikaria	membaik
46	R	25.00.40	8	√	HT, ginjal	L	47	CVA B	<i>Adverse drug reaction</i> (ESO Salbutamol :takikardi, hipokalemia)	Nadi 120/menit Kalium 3.1mEq/L	meninggal
47	AP	24.99.01	8	√	HT	L	54	CVA I	-		membaik
48	AS	05.26.18	29	√	DM, HT	L	47	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (dipiridamol, asam mefenamat, pentoxifyllin) 2. <i>Drug needed</i> (insulin distop terlalu awal)	28/9 GDP 232mg/dL GD2JPP 284mg/dL	membaik
49	M	09.10.36	7	√	HT, Vertigo	L	63	CVA I	<i>Wrong drug</i> (Simvastatin)	TG 256mg/dL Kolesterol 191mg/dL	membaik
50	J	25.05.76	34	√	HT	P	75	CVA B	1. <i>Wrong dose</i> (Ketorolac inj > 5hari, Cefotaxim > 14 hari) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (HCT, Amitriptylin, Lisinopril, Cefotaxim)	Aktual : <i>drug eruption</i> (Obat-obat yang dapat menyebabkan drug eruption : Lisinopril (1-2% ), Amitriptylin, Cefotaxim (1-10%). Kalium 3.1mEq/L	membaik
51	P	25.06.25	5	√	DM, HT	P	75	CVA	1. <i>Drug interaction</i>	Aktual : Asam urat	meninggal

								B	(Insulin + Bisoprolol, diltiazem) 2. <i>Wrong drug</i> (Salbutamol pada pasien HT) 3. <i>Drug needed</i> (penurun asam urat)	6.3mg/dL Potensial : Salbutamol pada pasien HT	
52	L	24.43.00	6	√	DM	P	63	CVA I	<i>Drug interaction</i> (Carbamazepin + Diltiazem dg level interaksi 2/hindari kombinasi)	Potensial : toksisitas Carbamazepin, al : mual-muntah, mengantuk, pusing, sakit kepala, diplopia, bingung	membaik
53	S	22.77.43	6	√	DM, HT	P	55	CVA I	<i>Drug needed</i> (penurun kolesterol)	Kolesterol 296mg/dL	membaik
54	M	25.00.57	13	√	HT	P	76	CVA B	-		membaik
55	SS	23.40.35	6	√	HT, Dementia	L	54	CVA I	1. <i>Wrong drug</i> (Galantamin pada pasien jantung dan <i>peptic ulcer</i> ) 2. <i>Drug interaction</i> (Galantamin + Cimetidin, Cimetidin + Alprazolam)	Potensial : Galantamin pada pasien jantung dan <i>peptic ulcer</i> , Cimetidin menaikkan bioavailabilitas Galantamin, Cimetidin menurunkan metabolisme Alprazolam	membaik
56	Sw	22.70.49	10	√	HT, Gastritis	P	56	CVA B	-	TD 140/90mmHg	membaik
57	N	25.05.18	21	√	-	P	55	CVA	1. <i>Inappropriate drug</i>	Potensial : ESO	membaik

								B	(dexamethason) 2. <i>Drug interaction</i> (Fluoxetin + Amitriptylin, Sukralfat + Ciprofloksasin)	Amitriptylin : mulut kering, konstipasi, retensi urin, sukralfat menghambat metabolisme Ciprofloksasin	
58	SR	22.57.16	12	√	DM, CVA I	L	68	CVA I 2nd	<i>Inappropriate drug</i> (Allopurinol belum perlu)	Asam Urat 7.1mg/dL	membaik
59	S	21.57.37	9	√	HT	L	75	CVA I	<i>Inappropriate drug</i> (Allopurinol belum perlu)	Asam Urat 7.5mg/dL	membaik
60	IGK S	05.23.23	17	√	CHF	L	58	CVA I	1. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO Lisinopril : batuk) 2. <i>Drug interaction</i> (Digoxin + Nifedipin, spironolakton, menaikkan kadar serum Digoxin). 3. <i>Wrong drug</i> (Fraxiparine)	Aktual : batuk Potensial : toksisitas Digoxin (muntah, hiperkalemia, sinus bradikardi, S-A <i>arrest</i> , blok AV, takikardi ventrikuler, fibrilasi). Penggunaan Fraxiparine, Coull <i>et al</i> , 2002)	membaik
61	M	25.05.09	20	√	DM, HT, fraktur	L	79	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (Ceftriaxon + Ceftazidim) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (Amlodipin : edema perifer) 3. <i>Drug interaction</i> (preparat Ca + Ciprofloksasin)	Aktual : edema perifer Potensial : penurunan efektifitas Ciprofloksasin	masih dirawat karena frakturnya
62	J	18.49.05	17	√	-	L	69	CVA I	<i>Wrong drug</i> (Gliclazid		membaik

									pada pasien gemuk, pentoxifyllin)		
63	MA	23.18.08	9	√	DM, asam urat	L	61	CVA I	<i>Drug needed</i> (OAD oral)		membaik
64	SN	10.52.61	6	√	skizoprenia	P	52	CVA I	-		meninggal
65	M	15.85.65	26	√	HT, AF, CKD	L	63	CVA B	1. <i>Drug interaction</i> (digoxin + furosemid) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (ESO Lisinopril : kenaikan serum kreatinin, ESO NaCl 3%: kenaikan TD) 3. <i>Wrong dose</i> (digoxin pada gangguan fungsi ginjal, sebelum ada adjustment dose dari farmasis)	Aktual : 8/10 Kreatinin 2.5mg/dL, 16/10 : 4.1mg/dL, 2/11 : 2.05mg/dL NaCl diberikan tgl 31 pagi, TD 160/100mmHg, distop tgl 2/11, tgl 3/11 TD 140/90mmHg. Potensial : kenaikan kadar serum digoxin	membaik
66	HB	18.12.99	10	√	OMI	L	59	CVA I	<i>Inappropriate drug</i> (fenofibrate belum perlu)		membaik
67	SU	08.31.14	4	-	HT, CVA I	P	58	CVA I 2nd	-		membaik
68	A	21.45.38	15	√	DM, HT	P	53	CVA I	-		membaik
69	S	16.95.15	8	-	DM, PJK, Ginjal	L	65	CVA I	<i>Wrong drug</i> (fraxiparine)		membaik
70	AA	25.09.04	27	√	CKD, HHD, DM, Decomp	P	54	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (Ceftriaxon + Ceftazidim) 2. <i>Wrong dose</i> (Ceftriaxon, ceftazidim pada gangguan fungsi ginjal)		pulang paksa

71	NC	25.07.18	31	√	AF, Decomp	P	43	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (warfarin) 2. <i>Wrong dose</i> (Meronem 4x500mg seharusnya 2x500mg krn Clcr px ≈ 20ml/mnt)	Potensial ADR lisinopril (tidak ada pemeriksaan awal)	pulang paksa
72	M	21.43.21	8	√	HT	L	66	CVA I	-		membaik
73	S	25.17.53	19	√	DM, HT	L	62	CVA I	-	GDP 127mg/dL GD2JPP 245mg/dL	membaik
74	K	23.55.11	7	√	HT, Bronchitis, CVA B	L	76	post CVA B	-		membaik
75	S	24.89.45	5	-	HT	L	70	CVA I	<i>Inappropriate drug</i> (Allopurinol, simvastatin belum perlu)	Tidak ada pemeriksaan	membaik
76	M	17.00.58	22	√	CVA I 3x	P	58	CVA B	1. <i>Wrong dose</i> (Cefotaxim > 14 hari, Phenytoin ada <i>loading dose</i> ) 2. <i>Drug needed</i> (ada hiponatremia belum diterapi)	Na : 124 mEq/L	belum membaik
77	M	25.17.30	7	√	HT	P	70	CVA I	<i>Wrong dose</i> (fenofibrate, allopurinol pada gangguan fungsi ginjal)	TD 140/90mmHg dg riwayat HHD	membaik
78	H	25.14.88	11	√	DM, HT, Stroke	P	75	CVA I	<i>Drug needed</i> (insulin)	GD2JPP 323mg/dL	membaik
79	S	25.18.94	11	√	DM, HT	L	70	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (aspirin + clopidogrel + pentoxifyllin) 2. <i>Adverse drug reaction</i> (aspirin + clopidogrel + pentoxifyllin)	Aktual : melena 2hr stlh KRS	membaik, MRS 1g



									3. <i>Drug interaction</i> (fenofibrate + simvastatin)		
80	S	25.27.02	11	-	HT, Jantung	L	86	CVA I	-		membaik
81	T	24.44.51	17	√	HT	P	59	CVA I	<i>Wrong drug</i> (betahistin)		membaik
82	PS	25.20.54	6	-	HT	P	63	CVA I	<i>Drug needed</i> (Simvastatin)	Kolesterol 255mg/dL	membaik
83	S	25.21.35	21	√	Jantung	P	54	CVA I	1. <i>Inappropriate drug</i> (warfarin, clopidogrel, asam traneksamat) 2. <i>Wrong dose</i> (asam traneksamat > 8hari) 3. <i>Drug needed</i> (OAD saat pulang)	GDP 129mg/dL GD2JPP 163mg/dL	membaik
84	TSS	01.74.15	4	√	DM, HT	P	56	CVA I	-		membaik
85	S	25.21.43	19	√	-	P	70	CVA I	<i>Wrong dose</i> (Ceftriaxon > 14 hari)		membaik
86	SM	07.07.24	13	√	DM, HT	P	71	CVA I	-		membaik
87	M	01.52.74	17	√	DM, HT	P	55	CVA B	<i>Wrong dose</i> (insulin kurang adekuat)	GDP 207mg/dL GD2JPP 241mg/dL	membaik
88	M	25.18.93	13	√	HT	L	49	CVA B	<i>Wrong dose</i> (insulin kurang adekuat)	GDP 251mg/dL GD2JPP 289mg/dL	membaik
89	K	06.84.25	9	-	HT, Stroke 3x	L	66	CVA I	-		membaik
90	R	02.61.81	9	√	HT, Jantung	L	68	CVA I	-		membaik
91	S	17.91.60	10	-	HT, Stroke	L	65	CVA I 2nd	<i>Drug needed</i> (aspirin)		membaik
92	H	24.99.48	14	√	DM, HT	L	63	CVA I 2nd	1. <i>Drug needed</i> (OAD, aspirin) 2. <i>Wrong dose</i> (Ceftazidim pada gangguan fungsi ginjal)		membaik

93	IR	19.78.13	9	√	HT	L	64	CVA I	-		membaik
94	SA	25.24.49	6	-	-	P	76	CVA I	<i>Drug needed</i> (anemia, hiponatremia belum diterapi)	Na : 126mEq/L Hb : 7g/dL	membaik
95	S	01.12.00	7	√	HT, PJK, stroke	P	72	CVA I 2nd	<i>Wrong dose</i> (Dosis insulin kurang adekuat)	GDS 273mg/dL	meninggal
96	HA	25.23.88	11	√	HHD	P	60	CVA I	-		membaik
97	M	22.13.18	8	√	DM, TIA	L	64	CVA I	1. <i>Drug needed</i> (antibiotika, transfusi) 2. <i>Inappropriate drug</i> (aspirin + clopidogrel) 3. <i>Adverse drug reaction</i> (aspirin + clopidogrel)	Aktual : melena Leukosit 15400/mm <sup>3</sup> LED 42/jam T 37°C	meninggal
98	S	25.25.50	10	√	HT	L	54	CVA I	-		membaik
99	R	17.01.99	8	√	DM, HT, Stroke 2x	P	63	CVA I	<i>Wrong drug</i> (fenofibrate)	Kolesterol 136mg/dL TG 190mg/dL	membaik
100	GN W	24.54.62	7	√	DM, HT, Kolesterol, Asam urat	L	54	CVA I	-		membaik
101	K	09.01.42	7	√	HT	L	54	CVA I	<i>Inappropriate drug</i> (Allopurinol belum perlu, fraxiparine)	Asam urat 7.4mg/dL	membaik
102	RS	25.22.48	6	√	DM	P	58	CVA I	-		membaik

## Lampiran 2

### ***Levels of Evidence***

***Class I: Evidence*** ditetapkan dengan penelitian yang bersifat prospektif, *randomized, controlled clinical trial* dengan *outcome assessment* tertutup, pada populasi yang representatif. Untuk itu dibutuhkan :

- Definisi outcome primer yang jelas.
- Kriteria eksklusi/inklusi jelas.
- Jumlah yang mencukupi untukantisipasi sample drop out dan potential bias.
- Ada hubungan karakteristik dasar dan setiap group mendapat perlakuan yang sama, atau secara statistik dapat digunakan untuk menyatakan perbedaan.

***Class II: Evidence*** ditetapkan dengan penelitian yang bersifat prospektif, *cohort study* yang sesuai pada populasi representatif *outcome assessment* tertutup, yang mempertemukan semua OR randomized controlled trial diatas pada populasi representatif tetapi tidak memenuhi syarat *class I*.

***Class III: Evidence*** ditetapkan dengan semua penelitian yang bersifat *controlled trials* (termasuk kontrol *natural history* atau pasien sendiri sebagai kontrol) pada populasi representatif dimana *outcome assessment* tidak tergantung tindakan pada pasien.

**Class IV:** Evidence dari *uncontrolled studies, case series, case reports*, atau opini para ahli.

**Grade of Recommendation**

**Grade A.** Sekurang-kurangnya satu penelitian *Class I* atau sekurang-kurangnya dua penelitian *Class II*.

**Grade B.** Sekurang-kurangnya satu penelitian *Class II* atau sekurang-kurangnya tiga penelitian *Class III*.

**Grade C.** Sekurang-kurangnya dua penelitian *Class III* .

Definisi lain menurut *American Heart Association*

*Level of evidence*

Level I	Data dari <i>randomized trials</i> dengan kesalahan positif dan kesalahan negatif rendah.
Level II	Data dari <i>randomized trials</i> dengan kesalahan positif dan kesalahan negatif tinggi.
Level III	Data dari <i>nonrandomized concurrent cohort studies</i>
Level IV	Data dari <i>nonrandomized cohort studies</i> menggunakan <i>historical controls</i>
Level V	Data dari <i>case series</i>

Kekuatan rekomendasi

Grade A	Didukung evidence level I
Grade B	Didukung evidence level II
Grade C	Didukung evidence level III, IV, atau V

### Lampiran 3

#### ***Level of Significance Interaksi Obat***

- Level 1 : Hindari kombinasi, resiko lebih besar dari manfaat.
- Level 2 : Biasanya kombinasi dihindari, jika digunakan maka dilakukan dengan pengawasan ketat dan dilakukan pada pasien rawat inap.
- Level 3 : Resiko minimal, dilakukan tindakan untuk meminimalkan resiko
- Level 4 : Tidak perlu tindakan khusus, resiko kecil.
- Level 5 : Tidak ada interaksi.

(Hansten *et al*, 2001)

Lampiran 4. Surat Keterangan mengenai Presentasi Hasil Penelitian  
di RSAL DR. Ramelan Surabaya

**SURAT KETERANGAN**


Menerangkan bahwa hasil penelitian mahasiswa :

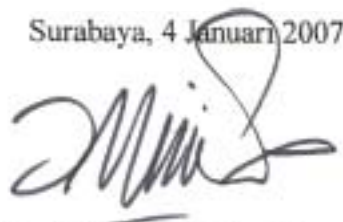
Nama : Bangunawati Rahajeng, S.Si, Apt  
Asal : Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta  
Judul penelitian : *Drug Related Problems pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Rawat  
Inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September-31  
Oktober 2006*

Telah dipresentasikan di lingkungan RSAL sebagai berikut :

Hari/tanggal : Jum'at, 15 Desember 2006  
Waktu : 12.30-14.00 WIB  
Tempat : Poli saraf RSAL  
Peserta : Dokter-dokter spesialis saraf  
Jumlah peserta : 5

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk melengkapi tugas akhir mahasiswa yang bersangkutan.

  
dr. Wibisono, SpS, Kolonel Laut  
(Kepala Departemen Saware RSAL)

Surabaya, 4 Januari 2007  
  
Dra. Widyati, M.Clin.Pharm,Apt  
Mayor Laut  
(Pembimbing tesis)

Lampiran 5

**FORM PEMANTAUAN PASIEN**

**1. IDENTITAS PASIEN**

Pasien :                      Ruang :                      BB :  
Umur :                      Tgl MRS :                      TB :

---

**2. PERINCIAN PASIEN**

**Keluhan Utama :**

---

**Diagnosa :**

---

**3. RIWAYAT**

Riwayat Penyakit Sekarang :.

Riwayat Penyakit Dahulu :

Riwayat Keluarga/Sosial :

Riwayat Pengobatan

**4. DATA PASIEN**

**Tanda-Tanda Vital**

Tgl			
→			
TD			
Nadi			
Suhu			

## 5. PROFIL PENGOBATAN

No	Nama obat, dosis, cara pemberian	Tgl →						

## 6. DATA LABORATORIUM

Parameter laboratorium	Nilai normal	Tgl →						
		→						

## 7. IDENTIFIKASI DRPs

Problem Medik	Data Base	Terapi	DRP/Potensial DRP