

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke

1. Definisi

Stroke adalah penyakit pada serebrovaskular yang terjadi secara tiba-tiba dan dapat menyebabkan kerusakan neurologis karena adanya sumbatan total atau parsial pada satu atau lebih pembuluh darah serebral sehingga menghambat aliran darah ke otak. Hambatan tersebut umumnya terjadi karena pecahnya pembuluh darah atau penyumbatan pembuluh darah oleh gumpalan (*clot*), sehingga dapat menyebabkan kerusakan terhadap jaringan otak akibat berkurangnya pasokan oksigen dan nutrisi (Ikawati 2011).

Stroke menggambarkan kelainan fungsional neurologis yang berlangsung setidaknya dalam 24 jam dan diduga berasal dari vaskular, namun sama halnya dengan TIA (*Transient Ischemic Attack*) yang berlangsung kurang dari 24 jam dan kurang dari 30 menit. Onset mendadak dan durasi gejala ditentukan melalui riwayat penyakit (Fagan & Hess 2014).

2. Klasifikasi

Stroke dibagi menjadi menjadi dua tipe yaitu berupa stroke iskemik (87%) dan stroke pendarahan atau hemoragik (13%) (Fagan & Hess 2014). Stroke iskemik terjadi karena adanya penyumbatan (trombolitik atau embolik) pembuluh darah arteri otak. Penyumbatan pembuluh darah dapat mengganggu aliran darah ke bagian tertentu di otak, sehingga terjadi defisit neurologis yang disebabkan karena hilangnya fungsi yang dikendalikan oleh bagian otak tersebut (Winkler 2008), sedangkan stroke hemoragik atau pendarahan disebabkan dari pendarahan subarachnoid, pendarahan intraserebral, hematoma subdural. Pendarahan subarachnoid terjadi bila darah memasuki area subarachnoid (tempat cairan serebrospinal) baik karena trauma, pecahnya aneurisma intrakranial, maupun pecahnya arteri venosa yang cacat. Menurut Junaidi (2004) perbedaan stroke iskemik dan hemoragik dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan stroke iskemik dan hemoragik

Pemeriksaan	Stroke Iskemik		Stroke Hemoragik	
	Trombolitik	Emboli	Intraserebral	Subarachnoid
Umur	50-70 tahun	Semua umur	40-60 tahun	Tak tentu
Onset	Bangun tidur	Tak tentu	Aktivitas	Aktivitas
Terjadinya gejala	Bertahap	Cepat	Cepat	Cepat
Gejala				
Sakit Kepala	-	-	+	+
Muntah	-	-	+	+
Kejang	-	-	+	+
Vertigo	+/-	+/-	-	-
<i>TIA</i>	+	+	-	-
Pemeriksaan Kesadaran	Normal	Normal	Coma	Somnolen
Kaku kuduk	-	-	+/-	+
Kelumpuhan	Hemiplegi	Hemiplegi	Hemiplegi	Hemiplegi
Aphasia	+/-	+/-	-	-
<i>CT Scan</i>	Hipoden setelah 4-7 hari	Hipoden setelah 4-7 hari	Hipoden	Normal/Hipoden
Faktor Resiko				
Hipertensi	+/-	-	Maligna	+/-
DM	+	-	-	-
Hiperlipidemia	+	-	-	-

Sumber: (Junaidi 2004)

Keterangan:

+ : Ya

- : Tidak

3. Etiologi

Stroke disebabkan disebabkan oleh beberapa faktor. Secara ringkas penyebab stroke dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penyebab stroke

Jenis Stroke	Penyebab
Stroke Iskemik	Penyakit pembuluh darah Emboli pada arteri ke jantung Penyakit pembuluh darah kecil (infark lakuner) Penyebab yang jarang terjadi, misalnya infark vena, vaskulopati, penggunaan obat, migraine, dll
Stroke Hemoragik	Intraserebral primer Hemoragi subarachnoid

Sumber: (Fagan & Hess 2005)

4. Epidemiologi

Stroke di Indonesia merupakan penyakit nomor tiga penyebab kematian terbesar setelah penyakit jantung dan kanker yang juga berpotensi mengalami peningkatan setiap tahunnya (*Medicastore* 2011). Data di Indonesia menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus stroke baik dalam hal kematian, kejadian,

maupun kecacatan. Angka kematian berdasarkan umur adalah sebesar 15% (umur 45-55 tahun), 26,8% (umur 55-64 tahun), dan 23,5% (umur 65 tahun), stroke menyerang usia produktif dan usia lanjut (PERDOSSI 2011). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional tahun 2013, prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar tujuh per mil dan terdiagnosis oleh tenaga kesehatan sebesar 12,1 per mil.

5. Patofisiologi

Patofisiologi stroke dibedakan menurut jenis stroke, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik.

5.1 Stroke Iskemik. Stroke iskemik disebabkan oleh trombosis akibat plak aterosklerosis yang memberi vaskularisasi pada otak atau oleh emboli dari pembuluh darah diluar otak yang tersangkut di arteri otak. Trombosis selanjutnya melekat pada permukaan plak bersama fibrin, perlekatan trombosit terjadi secara perlahan akan memperbesar ukuran plak sehingga terbentuk thrombus (Fauzi 2013). Trombus didalam pembuluh darah, dapat menyebabkan pengurangan aliran darah yang menuju ke otak sehingga sel otak akan mengalami kekurangan oksigen, dimana sel otak yang mengalami kekurangan oksigen dan glukosa akan menyebabkan asidosis. Asidosis dapat mengakibatkan natrium, klorida, dan air masuk ke dalam sel otak sehingga terjadi edema setempat dan kalium akan keluar secara berlebihan menyebabkan depolarisasi di dalam sel, kalsium juga akan masuk dan memicu serangkaian radikal bebas yang menyebabkan membran sel mengerut dan tubuh mengalami defisit neurologis (Fauzi 2013). Berdasarkan proses perjalanan klinis penyakitnya, stroke iskemik dibagi menjadi:

- a. *Transient Ischemic Attack* (TIA): serangan stroke sementara < 24 jam. TIA menggambarkan terjadinya suatu defisit neurologic secara tiba-tiba dan defisit tersebut berlangsung hanya sementara (tidak lebih dari 24 jam).
- b. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (RIND): timbulnya gejala neurologis dalam rentang > 24 jam sampai 21 hari yang kemudian menghilang.
- c. *Progressing Stroke* atau *Stroke in evolution*: kondisi penurunan neurologis ringan sampai berat.
- d. *Completed Stroke*: kelainan neurologis menetap dan tak berkembang lagi.

5.2 Stroke Hemoragik. Stroke hemoragik (pendarahan) disebabkan oleh pendarahan pada arteri serebral. Kenaikan tekanan darah secara mendadak dapat menginduksi pecahnya pembuluh darah. Darah yang keluar dari pembuluh arteri masuk ke jaringan otak parenkima sehingga terjadi hematoma. Hematoma menyebabkan tekanan tinggi pada intrakranial. Tekanan tinggi pada intrakranial menyebabkan terjadinya hipertensi, semakin tinggi tekanan pada intrakranial maka hipertensi semakin parah. Oleh karena itu para penderita stroke hemoragik disertai dengan hipertensi (Fagan & Hess 2005).

6. Faktor Resiko

Pada stroke terdapat dua faktor yang dapat menimbulkan penyakit stroke yaitu faktor resiko yang dapat dimodifikasi dan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi.

6.1. Faktor Resiko Dapat di Modifikasi. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi sebagai penyebab penyakit stroke yaitu:

a. Merokok.

Merokok dapat meningkatkan kecenderungan sel darah menggumpal pada dinding arteri (Junaidi 2011).

b. Alkohol.

Konsumsi alkohol berlebih dapat meningkatkan resiko penyakit stroke. Alkohol merupakan racun pada otak dan pada kadar tinggi dapat menyebabkan otak berhenti berfungsi (Junaidi 2011).

c. Hipertensi.

Hipertensi merupakan faktor resiko terpenting untuk semua tipe stroke, baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik. Resiko stroke meningkat seiring dengan peningkatan tekanan darah. Beberapa peneliti menyatakan bahwa jika perbaikan sempurna pada stroke dapat dipermudah dengan dilakukannya penurunan tekanan darah yang cukup ketika edema otak berkembang (PERDOSSI 2011).

d. Penyakit Kardiovaskular.

Resiko terkena stroke serangan pertama meningkat pada orang dengan penyakit vascular aterosklerotik non serebrovaskular (penyakit jantung coroner, gagal jantung) (PERDOSSI 2011).

e. Diabetes Mellitus.

Orang dengan penyakit diabetes mellitus lebih rentan terhadap arterosklerosis dan peningkatan prevalensi proaterogenik, terutama hipertensi dan lipid darah yang abnormal. Bagi penderita diabetes peningkatan kadar lemak darah sangat meningkatkan resiko penyakit jantung dan stroke iskemik (Junaidi 2011).

f. Hiperkolestrol.

Kolestrol merupakan zat didalam aliran darah dimana makin tinggi kadar kolestrol semakin besar kemungkinan dari kolestrol tersebut tertimbun pada dinding pembuluh darah. Saluran pembuluh darah menjadi lebih sempit sehingga mengganggu suplai darah ke otak (Junaidi 2011).

6.2. Faktor Resiko Tidak Dapat di Modifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi sebagai penyebab penyakit stroke yaitu:

a. Usia.

Stroke merupakan penyakit yang dapat menyerang segala usia, diketahui bahwa mereka yang berusia lanjut beresiko terserang penyakit yang berpotensi mematikan dan menimbulkan kecacatan menetap. Angka kematian stroke yang lebih tinggi banyak dijumpai pada golongan usia lanjut (Widagdo 2006).

b. Jenis Kelamin.

Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa laki-laki beresiko terkena stroke lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yaitu kisaran 1,25 kali lebih tinggi. Namun kenyataannya, kematian yang diakibatkan oleh stroke lebih banyak menyerang wanita pada usia lanjut. Peningkatan angka kematian pada wanita disebabkan karena hormone estrogen dan progesteron pada wanita pasca menopause (Widagdo 2006).

c. Riwayat Keluarga.

Faktor genetik dalam keluarga dapat menjadi faktor resiko stroke. Beberapa penyakit seperti diabetes mellitus dan hipertensi diketahui dapat diturunkan secara genetik dari seseorang kepada keturunannya. Selain itu, gaya hidup dan pola makan dalam keluarga yang sudah menjadi kebiasaan sangat sulit dan juga meningkatkan faktor resiko stroke (Widagdo 2006).

7. Manifestasi

Secara umum manifestasi klinik pada penyakit stroke yaitu mengalami kelemahan pada satu sisi tubuh, ketidakmampuan untuk berbicara, kehilangan penglihatan, vertigo dan sakit kepala mungkin dapat terjadi (Wells 2015).

8. Gambaran Klinik

Secara umum gambaran klinis pada penderita stroke adalah sebagai berikut:

- a. *Hemiparise*, yaitu pasien mengalami kelemahan atau mati rasa pada salah satu bagian tubuh seperti pada wajah, lengan, kaki pada salah satu sisi tubuh.
- b. *Aphasia*, yaitu tidak dapat berbicara.
- c. *Hemoanopsia*, yaitu penglihatan terganggu (gelap atau ganda sesaat).
- d. *Vertigo*, yaitu pusing yang menetap dan dapat mengakibatkan penderita tidak sadar (Fagan & Hess 2005).

9. Diagnosis

Diagnosis stroke ditegakkan oleh para dokter berdasarkan wawancara riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Semua pasien yang diduga stroke harus menjalani pemeriksaan CT Scan (*Computed tomography Scanner*) atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) tanpa kontras untuk membedakan antara stroke iskemik maupun hemoragik. Diagnosis untuk menentukan jenis stroke iskemik dapat digunakan CT Scan (*Computed tomography Scanner*) karena ketepatan dan ketelitiannya lebih tinggi dibanding dengan sistem skor, tetapi jika tidak memungkinkan dapat digunakan perhitungan skoring untuk menentukan jenis stroke. Diagnosis lain yang dapat digunakan yaitu pemeriksaan DWI (*Diffusion Weighted Imaging*) dapat menunjukkan keadaan infark dalam beberapa menit. Selain itu pemeriksaan PWI (*Perfusion Weighted Imaging*) biasa digunakan untuk mengukur status hemodinamik otak (Adams *et al* 2003).

10. Penatalaksanaan Terapi

Tujuan dari terapi stroke untuk mengurangi luka neurologi, mortalitas, dan kelumpuhan jangka panjang, mencegah komplikasi sekunder, dan disfungsi neurologi serta mencegah terjadinya kekambuhan stroke (Fagan & Hess 2008).

10.1 Terapi Tekanan Darah Pada Stroke Akut. Sebagian besar (70-94%) pasien stroke akut mengalami peningkatan tekanan darah sistolik > 140 mmHg. Rekomendasi penurunan tekanan darah yang tinggi pada stroke akut agar dilakukan secara hati-hati dengan memperhatikan beberapa kondisi di bawah ini :

- a. Pada pasien stroke iskemik akut, tekanan darah diturunkan sekitar 15% (sistolik maupun diastolik) dalam 24 jam pertama setelah awitan apabila tekanan darah sistolik (TDS) >220 mmHg atau tekanan darah diastolik (TDD) >120 mmHg. Pada pasien stroke iskemik akut yang akan diberi terapi trombolitik (rtPA), tekanan darah diturunkan hingga TDS >185mmHg dan TDD <110mmHg. Selanjutnya tekanan darah di pantau hingga TDS <180 mmHg dan TDD < 105 mmHg selama 24 jam pemberian rtPA. Obat antihipertensi yang digunakan adalah labetalol, nitropaste, nitropusid, nikardipin, atau diltiazem intravena (PERDOSSI 2011).

10.2 Terapi Stroke Iskemik. Pendekatan terapi farmakologi stroke iskemik adalah menghilangkan sumbatan pada aliran darah dengan menggunakan obat-obatan yaitu:

- a. Trombolitik yang diawali dalam 3 jam munculnya gejala yang telah diperlihatkan untuk mengurangi kecacatan yang disebabkan stroke iskemik. Adanya CT Scan (*Computed tomography Scanner*) harus dilakukan untuk mencegah pendarahan sebelum terapi dimulai. Terapi rTPA (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator*) harus memenuhi kriteria:
 1. Usia lebih dari 18 tahun
 2. Diagnosis klinis stroke iskemik dengan defisit neurologis yang jelas
 3. Tidak ada bukti pendarahan intrakranial dari CT Scan.
 4. Persetujuan dari pasien atau keluarga tertulis untuk dilakukannya terapi rTPA dimana pemberian rTPA dapat melisiskan trombus dan perbaikan sel serebral. Pemberian (iv) rTPA dengan dosis 0,9 mg/kg BB dimana 10% dari dosis total diberikan sebagai bolus inisial, dan sisanya diberikan sebagai infus selama 60 menit dan terapi harus diberikan dalam rentan waktu 3 jam dari onset (PERDOSSI 2011). *Recombinant Tissue Plasminogen Activator*

(rTPA) memiliki mekanisme aksi mengaktifkan plasmin sehingga dapat melisiskan trombus (Ikawati 2011).

b. Antiplatelet yang menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus, terutama yang sering ditemukan pada sistem arteri, contoh obat antiplatelet: aspirin, tiklopidin, klopido­grel, dipiridamol, dan cilostazol (Gunawan *et al.* 2007)

1. Pemberian aspirin dengan dosis awal 80-325 mg dalam 24 jam. Obat ini akan menghambat jalur siklooksigenase.
2. Pemberian klopido­grel 75 mg dalam 24 jam. Obat klopido­grel akan menghambat reseptor adenosin difosfat.
3. Kombinasi aspirin dosis rendah dengan *extended release dypiridamole* sampai 48 jam awitan stroke dianjurkan untuk setiap stroke iskemik. Untuk setiap pasien stroke iskemik akut dengan indikasi spesifik seperti angina pektoris tidak stabil dapat diberikan terapi kombinasi klopido­grel dengan aspirin selama 9 bulan setelah kejadian.
4. Pemberian cilostazol 100 mg 2x1 tiap hari dimana dianjurkan untuk stroke iskemik aterotrombotik. Cilostazol memiliki kemampuan dapat meningkatkan siklik AMP (siklik adenosine monofosfat) dengan cara menghambat aktivitas fosfodiesterase III (PERDOSSI 2011).
5. Neuroprotektan dalam pemakaiannya belum menunjukkan hasil yang efektif, namun penggunaan sitokilin dengan dosis 2x1000 mg secara intravena selama 3 hari dan dilanjutkan dengan oral 2x1000 mg secara oral selama 3 minggu dilakukan dalam penelitian ICTUS (*International Trial in Acute Stroke*). Mekanisme kerja utama dari sitikolin adalah meningkatkan pembentukan kolin dan menghambat pengrusakan phospholipase, dan pada metabolisme neuron dapat meningkatkan glukosa, menurunkan asam laktat, mempercepat pembentukan asetilkolin dan menghambat radikalasi asam lemak saat dalam keadaan iskemia (PERDOSSI 2011).

Secara umum hanya 2 obat yang direkomendasikan untuk penanganan stroke yaitu rTPA (*Recombinant Tissue Plasminogen Activator*) pada 3 jam pertama serangan dan aspirin 48 jam onset. Pada stroke iskemik tujuan terapi

adalah memelihara agar tekanan darah normal dan memperbaiki aliran darah dengan mencegah terjadinya klot kembali. Hal ini dilakukan dengan pemberian antihipertensi, antiplatelet atau antikoagulan. Sementara pemakaian rTPA setelah 3 jam serangan tidak dianjurkan (Adams *et al.* 2005).

Farmakoterapi lain yang direkomendasikan untuk penanganan stroke adalah penurun tekanan darah dan statin. Pengobatan statin dengan efek penurunan lipid yang efektif direkomendasikan untuk mengurangi resiko stroke dan penyakit kardiovaskuler untuk pasien yang menderita stroke iskemik dan TIA (*Transient Ischemic Attack*) yang juga disertai arterosklerosis, LDL > 100 mg/dL, dan tanpa menderita penyakit jantung (PERDOSSI 2011). Rekomendasi untuk penanganan stroke akut dan pencegahan sekunder dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rekomendasi pengobatan stroke dan pencegahan sekunder

	Rekomendasi	Bukti
Pengobatan akut	t-PA 0,9 mg/kg intravena (maksimum 90 kg) selama 1 jam pada pasien tertentu dalam onset 3 jam	IA
	Aspirin 160-325 mg setiap hari dimulai dalam onset 48 jam	IA
Pencegahan sekunder		
Nonkardioembolik	Terapi antiplatelet	IA
	Aspirin 50-325 mg	IIa A
	Clopidogrel 75 mg setiap hari	IIb B
	Aspirin 25 mg + dipiridamol dengan pelepasan diperlambat 200 mg dua kali sehari	IIa A
Kardioembolik (filbrilasi atrium)	Warfarin (INR=2.5)	IA
Semua	Pengobatan antihipertensi	IA
Hipertensi terdahulu	ACE Inhibitor + diuretic	IA
Normotensif terdahulu	ACE Inhibitor + diuretic	IIa B
Dislipidemia	Statin	IA
Lipid normal	Statin	IIa B

Keterangan:

I: Bukti atau persetujuan umum yang berguna dan efektif

II: Bukti yang masih diperdebatkan kegunaanya

IIa: Bobot bukti dalam mendukung penanganan

IIb: Kegunaan masih belum dibuktikan dengan baik

III: Tidak berguna dan merugikan

A: Uji klinik banyak secara acak

B: Percobaan acak tunggal atau studi tanpa pengacakan

C: Opini ahli atau studi kasus

Sumber: (Dipiro *et al* 2014)

10.3 Terapi Stroke Hemoragik. Pendekatan dan penatalaksanaan terapi

stroke hemoragik adalah melihat terjadinya pendarahan intraserebral dan subarachnoid, dengan:

- a. Diagnosis dengan CT Scan (*Computed tomography Scanner*) dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) untuk melihat daerah pendarahan (PERDOSSI 2011).
- b. Pada pasien stroke pendarahan intraserebral dengan TDS (150-220 mmHg, tekanan darah diturunkan dengan menggunakan obat antihipertensi intravena secara kontinue dengan pemantauan tekanan darah setiap 5 menit (PERDOSSI 2011).
- c. Pada pasien stroke pendarahan subarachnoid, tekanan darah harus dipantau harus dipantau dan dikendalikan bersama pemantauan tekanan perfusi serebral untuk mencegah resiko terjadinya stroke iskemik sesudah PSA (pendarahan subarachnoid) serta pendarahan ulang (PERDOSSI 2011).
- d. Terapi suportif dengan infus manitol bertujuan untuk mengurangi edema sekitar pendarahan (PERDOSSI 2011).
- e. Pemberian Vitamin K jika pendarahannya karena komplikasi pemberian warfarin (PERDOSSI 2011).
- f. Pemberian protamine jika pendarahannya akibat pemberian dari warfarin (PERDOSSI 2011).
- g. Pemberian asam traneksamat jika pendarahannya akibat komplikasi pemberian heparin (PERDOSSI 2011).
- h. Pembedahan dengan operasi.
- i. Pencegahan primer dilakukan dengan menerapkan pola hidup sehat rendah lemak dan kolestrol (PERDOSSI 2011).
- j. Mengurangi asupan natrium (< 6 gram/hari) dan menambah asupan kalium ($>4,7$ gram/hari) (PERDOSSI 2011).
- k. Istirahat yang cukup (6-8 jam/hari) dianjurkan bagi penderita stroke dan mengelola stres dengan baik.

B. Interaksi Obat

1. Definisi

Interaksi obat didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih obat pada waktu yang sama yang dapat memberikan efek masing-masing atau saling

berinteraksi. Interaksi yang terjadi dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat lainnya atau dapat menimbulkan efek yang lainnya. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi yang bersifat farmakokinetik dan farmakodinamik (PIO Nas 2015).

2. Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi secara farmakokinetik dan farmakodinamik (Setiawati 2007).

2.1 Interaksi Farmakokinetik. Interaksi farmakokinetik dapat mempengaruhi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi), sehingga kadar plasma obat tersebut dapat meningkat atau menurun mengakibatkan terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut (Stockley 2008).

a. Absorpsi.

Kebanyakan interaksi obat yang dapat mengubah absorpsi terjadi di saluran pencernaan. Terdapat banyak mekanisme dimana suatu obat secara teori dapat absorpsi dari obat lain. Termasuk didalamnya mengubah aliran darah splanchnic, mortalitas saluran cerna, pH dari saluran cerna, dan kelarutan obat (Tatro 2009).

b. Distribusi.

Terjadi pendesakan obat apabila dua obat berkompetisi pada tempat ikatan protein plasma yang sama dan satu atau lebih obat didesak dari ikatannya dengan protein tersebut. Hal ini mengakibatkan konsentrasi obat bebas (aktif), biasanya peningkatan tersebut diikuti dengan peningkatan metabolisme atau ekskresi. Konsentrasi total obat menjadi menurun menyesuaikan dengan peningkatan fraksi obat bebas (Fradgley 2003).

c. Metabolisme.

Untuk mencapai efek sistemik, obat harus mencapai situs reseptor, yang berarti obat tersebut harus mampu melintasi membrane plasma lipid. Peran metabolisme adalah mengubah senyawa aktif yang larut dalam lipid menjadi senyawa tidak aktif yang larut dalam air sehingga dapat diekresikan secara efisien (Tatro 2009).

d. Ekskresi

Obat yang bersifat asam lemah (pK_a 3-7,5) sebagian besar ditemukan dalam molekul terionisasi dalam lipid yang tidak dapat berdifusi dalam sel tubulus, sehingga akan tetap berada dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh, begitupun juga sebaliknya obat yang bersifat basa (pK_a 7,5-10,5). Perubahan pH dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang dapat mempengaruhi hilangnya obat dari tubuh. (Stockley 2008).

2.2 Interaksi Farmakodinamik. Interaksi Farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang memiliki efek aditif, antagonisme, sinergisme (BNF 2009).

- a. Efek adisi atau aditif terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan yang menghasilkan jumlah efek tersendiri. Efek ini mungkin menguntungkan atau juga dapat merugikan, sebab tergantung pada kondisi dari pasien (Syamsudin 2011).
- b. Efek antagonis merupakan interaksi yang terjadi dari penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah dari komponen masing-masing (Syamsudin 2011).
- c. Efek sinergis terjadi ketika penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan dan memiliki efek atau *outcome* yang lebih besar dari komponen salah satu obat (Syamsudin 2011).

3. Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Potensi interaksi yang diklasifikasikan menurut Hansten dan Horn (2002) secara internasional diterima dan digunakan secara luas di seluruh dunia. Interaksi obat secara teratur diperbarui dan sistem klasifikasi ini memberikan ringkasan yang rinci dari hasil klinis, mekanisme aksi yang terjadi dan informasi tambahan. Menurut Tatro (2009) menilai interaksi obat melalui peringkat signifikan, onset, dan tingkat keparahan efek interaksi dan dokumentasinya.

3.1 Peringkat Signifikasi. Peringkat signifikasi interaksi bervariasi dari derajat 1 sampai 5. Dapat dilihat peringkat signifikasi pada tabel 4.

Tabel 4. Peringkat signifikasi interaksi obat

Peringkat Signifikasi	Signifikasi	Dokumentasi
1	<i>Mayor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
4	<i>Mayor/Moderate</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor Any</i> (<i>mayor, moderate, minor</i>)	<i>Possible</i> <i>Unlikely</i>

Sumber : (Tatro 2009).

3.2 Onset. Onset adalah mulai kerja efek dari interaksi suatu obat yang terbagi dalam dua kelompok yaitu *rapid* dan *delayed*. Onset rapid adalah efek akan terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah pemakaian obat yang berinteraksi, sehingga diperlukan tindakan segera. Onset delayed adalah efek yang terjadi sampai beberapa hari atau minggu setelah pemakaian obat (Tatro 2009).

3.3 Tingkat Keparahan Efek Interaksi. Berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi suatu obat terbagi dalam 3 kelompok yaitu *mayor*, *moderate*, dan *minor*. Tingkat keparahan *mayor* adalah efek yang terjadi secara potensial mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang bersifat menetap. *Moderate* merupakan efek yang dapat menyebabkan perubahan status klinik dan perlu adanya penambahan suatu pengobatan. *Minor* adalah efek yang biasanya ringan tidak memerlukan suatu tambahan pengobatan (Tatro 2009).

3.4 Dokumentasi. Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut), *probable* (interaksi obat yang sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi), *unlikely* (interaksi obat yang kejadiannya diragukan) (Tatro 2009).

C. Landasan Teori

Stroke adalah penyakit serebrovaskular yang terjadi secara tiba-tiba dan dapat menyebabkan kerusakan neurologis karena adanya sumbatan total atau parsial pada satu atau lebih pembuluh darah serebral, sehingga dapat menghambat aliran darah ke otak (Ikawati 2011). Faktor resiko yang menyebabkan stroke dibagi menjadi dua yaitu faktor resiko yang dapat dimodifikasi dan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi. Selain itu, para penderita stroke pada umumnya

memiliki riwayat penyakit satu atau lebih penyakit yang merupakan faktor resiko dari terjadinya stroke seperti hipertensi, diabetes mellitus, hiperkolesterol, dan penyakit jantung (Pudiastuti 2011).

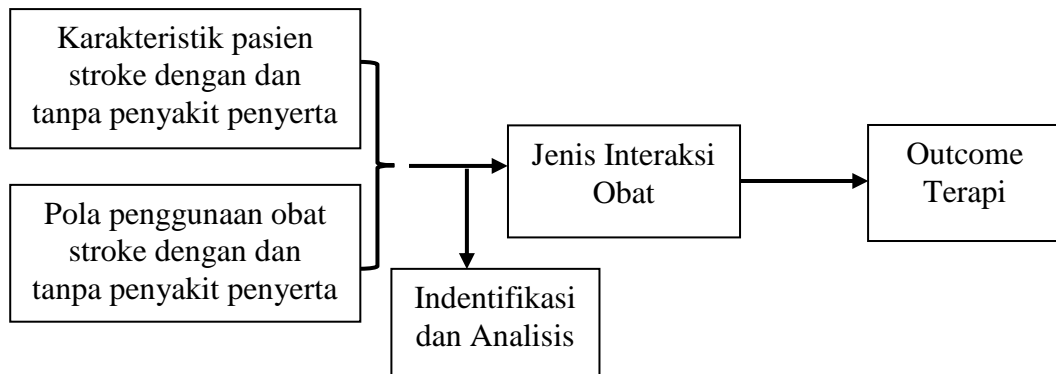
Penyakit stroke diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu stroke iskemik (non hemoragik) dan stroke hemoragik. Stroke iskemik disebabkan oleh trombosis akibat plak aterosklerosis yang memberi vaskularisasi (trombosis). Perlekatan trombosit terjadi secara perlahan akan memperbesar ukuran plak sehingga terbentuk trombus (Fauzi 2013). Trombus didalam pembuluh darah, dapat menyebabkan pengurangan aliran darah yang menuju ke otak sehingga sel otak akan mengalami kekurangan oksigen. Efek iskemia yang cukup cepat terjadi karena otak kekurangan pasokan oksigen. Stroke hemoragik diakibatkan karena terjadinya hematoma atau penumpukan darah yang tidak normal diluar pembuluh darah akibat dari adanya tekanan darah tinggi yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah. Sehingga para penderita stroke hemoragik diawali atau disertai dengan hipertensi yang parah (Fagan & Hess 2005).

Pengobatan penyakit stroke membutuhkan waktu yang lama dan menggunakan jumlah obat yang lebih banyak atau polifarmasi, sehingga menyebabkan kejadian yang tidak diinginkan berupa DPR's (*Drug Related Problems*) kategori interaksi obat. Interaksi obat didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih obat pada waktu yang sama yang dapat memberikan efek masing-masing atau saling berinteraksi. Interaksi yang terjadi dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat lainnya atau dapat menimbulkan efek yang lainnya. Interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi yang bersifat farmakokinetik dan farmakodinamik (Badan POM 2015). Sifat interaksi farmakokinetik meliputi ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi, sedangkan interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang memiliki efek aditif, antagonism, sinergisme (BNF 2009).

D. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji mengenai interaksi pada penggunaan obat stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Dalam penelitian ini karakteristik pasien stroke serta profil penggunaan obat yang tercatat dalam rekam

medik pasien stroke merupakan variabel pengamatan. Kejadian interaksi obat yang terjadi merupakan parameter penelitian sehingga dapat ditentukan jenis interaksi obat yang ditimbulkan. Hubungan pengaruh keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 1. Skema hubungan variabel pengamatan dengan parameter

E. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori maka disusun hipotesis yaitu:

1. Pola penggunaan obat pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar menggunakan berbagai macam obat dan golongan.
2. Studi interaksi obat mampu menggambarkan kejadian ada tidaknya interaksi obat pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018, dan mampu menggambarkan jenis mekanisme serta tingkat keparahan interaksi obat.
3. Kejadian interaksi obat memiliki pengaruh atau tidak memiliki pengaruh terhadap *outcome* terapi yang dihasilkan.