

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Di antara penyakit-penyakit neurologi yang terjadi pada orang dewasa, stroke menduduki rangking pertama baik pada frekuensinya maupun pada pentingnya (emergensi) penyakit tersebut. Lebih dari 50 persen kasus stroke merupakan penyebab dirawatnya penderita di bangsal neurologi (Victor & Ropper, 2001). Di Amerika Serikat Stroke menduduki peringkat ke-3 penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Setiap tahunnya 500.000 orang Amerika terserang stroke di antaranya 400.000 orang terkena stroke iskemik dan 100.000 orang menderita stroke hemoragik (termasuk perdarahan intraserebral dan subaraknoid) dengan 175.000 orang mengalami kematian (Victor & Ropper, 2001).

Di Indonesia penelitian berskala cukup besar dilakukan oleh Survey ASNA (*ASEAN Neurological Association*) di 28 Rumah Sakit seluruh Indonesia. Penelitian ini dilakukan pada penderita stroke akut yang dirawat di Rumah Sakit (*hospital based study*), dan dilakukan survey mengenai faktor-faktor risiko, lama perawatan mortalitas dan morbiditasnya. Penderita laki-laki lebih banyak dari perempuan dan profil usia di bawah 45 tahun cukup banyak yaitu 11,8%, usia 45-64 tahun berjumlah 54,2% dan di atas usia 65 tahun 33,5% (Misbach dkk., 2007).

Stroke adalah gangguan fungsi saraf yang disebabkan oleh gangguan aliran darah dalam otak yang dapat timbul secara mendadak dalam beberapa detik atau secara cepat dalam beberapa jam dengan gejala atau tanda-tanda sesuai dengan daerah yang terganggu (Irfan, 2010).

Stroke seringkali terjadi pada orang-orang golongan usia di atas 50 tahun, tetapi mungkin saja terjadi juga pada usia muda yang sering kali

disebabkan karena adanya kelainan jantung yang mengakibatkan timbulnya emboli (Irfan, 2010).

Menurut penelitian Harmsen *et al.* (2006) usia, *diabetes mellitus* dan tekanan darah tinggi memiliki hubungan yang independen dengan peningkatan risiko stroke. Serangan iskemik sepintas (*Transient ischemic Attack*, TIA), fibrilasi atrium sebelumnya, riwayat nyeri dada, merokok, dan stress psikologi, memiliki hubungan yang independen dengan stroke. Peningkatan BMI memprediksi stroke dan demikian juga (hampir) aktivitas fisik yang rendah selama waktu luang, bersama dengan pengobatan antihipertensi.

Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk semua tipe stroke, baik stroke perdarahan maupun stroke infark. Peningkatan risiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah. Walaupun tidak ada nilai korelasi yang pasti antara peningkatan tekanan darah dengan risiko stroke, diperkirakan risiko stroke meningkat 1,6 kali setiap peningkatan 10 mmHg tekanan darah sistolik, dan sekitar 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah (Gofir, 2009).

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik 140 mmHg sampai lebih dari 140 mmHg atau aliran tekanan darah diastolik 90 mmHg sampai lebih dari 90 mmHg pada individu. Hipertensi berat meningkatkan stroke hingga 7 kali lipat, dan hipertensi perbatasan meningkatkan risiko hingga 1,5 kali lipat (Goldszmidt *et al.*, 2011).

Banyak aspek yang dipertimbangkan dalam menetapkan pembagian stroke. Dari kausanya, stroke dibagi menjadi dua yaitu stroke hemoragik dan stroke iskemik. Jenis perdarahan (stroke hemoragik), disebabkan pecahnya pembuluh darah otak, baik intrakranial maupun subaraknoid. Jenis oklusif (stroke iskemik), dapat terjadi karena emboli yang lepas dari sumbernya, biasanya berasal dari jantung atau pembuluh arteri otak baik

intrakranial maupun ekstrakranial atau trombotik/ arteriosklerotik fokal pada pembuluh arteri otak yang berangsur-angsur menyempit dan akhirnya tersumbat (Misbach dkk., 2007).

Pada stroke iskemik, berkurangnya aliran darah ke otak menyebabkan hipoksemia daerah regional otak dan menimbulkan reaksi-reaksi berantai yang berakhir dengan kematian sel-sel otak dan unsur-unsur pendukungnya. Secara umum, daerah regional otak yang iskemik terdiri dari bagian inti (*core*) dengan tingkat iskemia terberat dan berlokasi di sentral. Di luar daerah *core* iskemik terdapat daerah *penumbra iskemik*. Sel-sel otak dan jaringan pendukungnya belum mati akan tetapi sangat berkurang fungsi-fungsinya dan menyebabkan juga defisit neurologik. Tingkat iskeminya makin ke perifer makin ringan. Daerah *penumbra iskemik*, di luarnya dapat dikelilingi oleh suatu daerah *hyperemic* akibat adanya aliran darah kolateral (*luxury perfusion area*). Daerah *penumbra iskemik* inilah yang menjadi sasaran terapi Stroke Iskemik akut supaya dapat direperfusi dan sel-sel otak berfungsi kembali. *Reversibilitas* tergantung pada faktor waktu dan jika tak terjadi reperfusi, daerah penumbra dapat berangsur-angsur mengalami kematian (Misbach dkk., 2007).

Pengobatan yang diberikan pada penderita hipertensi adalah dengan melakukan terapi pada penderita dengan penggunaan obat antihipertensi. Beberapa golongan obat antihipertensi yang biasa digunakan adalah *Diuretic Thiazide* (clorothiazide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide dan metolazone),  *$\beta$ -Blockers* (atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol dan timolol), Kombinasi  *$\alpha$*  dan  *$\beta$ -blockers* (labetalol dan carvedilol),  *$\alpha 1$ -blockers* (doxazosin, prazosin dan terazosin), ARBs (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan dan valsartan), *Calcium Channel Blocker* (CCB) (nondihydropyridines dan dihydropyridines), ACE inhibitor (benazepril, captopril, enalapril, lisinopril,

perindopril dan ramipril) (Pedelty L. & Gorelick P.B, 2006). ARB bertindak sebagai antagonis reseptor angiotensin II dengan cara memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensin II yang sudah diketahui pada manusia: vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstiksi arteriol efferent dari glomerulus. ARB mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Karena tidak mempengaruhi bradikinin, ARB tidak menyebabkan batuk kering seperti ACEI. ARB mempunyai kurva dosis-respon yang datar, berarti menaikkan dosis di atas dosis rendah atau sedang tidak akan menurunkan tekanan darah yang drastis. Kebanyakan ARB mempunyai waktu paruh cukup panjang untuk pemberian 1 kali / hari. Tetapi kandesartan, eprosartan, dan losartan mempunyai waktu paruh paling pendek dan diperlukan dosis pemberian 2 kali / hari agar efektif menurunkan tekanan darah (Anonim, 2006). ARB sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar renin yang tinggi seperti hipertensi renovaskular dan hipertensi genetik, tapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas renin yang rendah (Nafrialdi, 2007).

Pada studi LIFE (*Losartan in Hypertension for Endpoint Reduction*) meliputi 9.193 pasien menunjukkan bahwa pemberian obat antihipertensi kelompok losartan lebih unggul daripada kelompok atenolol dalam mencegah kejadian kardiovaskular (terutama stroke) pada pasien hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri. Studi VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) membandingkan obat antihipertensi golongan ARB (valsartan) dan golongan CCB (amlodipine), hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat antihipertensi golongan ARB (valsartan) menderita lebih banyak kasus infark miokard dan stroke ( $P= 0,02$  dan  $P= 0,08$ ). Namun, dalam kasus diabetes sedikit ditemukan

pada golongan ARB (valsartan) (13,1%) dibandingkan dengan kelompok yang menerima obat golongan CCB (amlodipine) (16,4%). Pada kelompok yang diobati golongan ARB (valsartan) penurunan tekanan darah lebih tinggi sekitar 2,0 mmHg/1,6 mmHg. Hasil yang menguntungkan dalam studi LIFE telah menyebabkan klaim bahwa ARB sangat bermanfaat pada pasien dengan hipertrofi ventrikel kiri terutama baik untuk mencegah stroke. Tapi, hasil temuan studi VALUE tidak mendukung klaim bahwa ARB sangat baik untuk jantung atau otak. Sebaliknya, golongan ARB lebih menekankan pada penurunan kontrol tekanan darah yang baik (Cheung BMY, 2004).

Berdasarkan sebuah penelitian "*Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Irbesartan/ Hydrochlorothiazide in Chinese Patients with Moderate to Severe Hypertension*" penelitian dilakukan secara prospektif untuk meneliti efikasi dan keamanan dari kombinasi irbesartan/ hidroklorothiazid pada pasien cina dengan hipertensi berat. Penelitian dilakukan pada pasien berusia 18–75 tahun dengan tekanan darah sistolik bervariasi pada setiap pasien yaitu antara 160–199 mmHg dan tekanan darah diastolik antara 100–119 mmHg. Dari hasil penelitian setelah tindak lanjut selama 12 minggu, kontrol tingkat tekanan darah mencapai tujuan yakni 57,3%. Terjadi penurunan secara signifikan pada prevalensi mikroalbuminuria dan hipertrofi ventrikel kiri dari awalnya 33,4% dan 50,4% menjadi 23,4% dan 41,3%. Namun, terdapat 4 pasien (2,0%) dilaporkan memiliki efek samping yang serius (Huang *et al.*, 2013).

Dari latar belakang di atas, pola penggunaan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) pada pasien stroke iskemik yang dilakukan di RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang, perlu untuk mendapat perhatian besar di mana angka untuk mengurangi kejadian stroke dapat ditingkatkan serta untuk menekan angka kematian pada pasien. Dalam penelitian ini akan diteliti

semua golongan obat antihipertensi ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) ditinjau mengenai evaluasi penggunaan obat dari aspek tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis dan frekuensi pemberian, sehingga tidak terjadi kesalahan dalam pemberian terapi pada pasien dan dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan pelayanan dan mutu rumah sakit.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pola penggunaan angiotensin reseptor bloker pada pasien stroke iskemik rawat inap di RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pola penggunaan angiotensin reseptor bloker pada pasien stroke iskemik rawat inap di RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Mengkaji jenis, bentuk sediaan, dosis, rute dan frekuensi penggunaan angiotensin reseptor bloker pada pasien stroke iskemik dikaitkan dengan data klinik, data laboratorium dan tujuan terapi.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian yang dilakukan ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pola pemilihan dan penggunaan ARB (Angiotensin Reseptor Bloker) pada pasien stroke iskemik sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat hipertensi pada pasien.

Lebih dari itu, diharapkan studi tentang pola penggunaan obat antihipertensi ini dapat direspon dan ditanggapi oleh para klinisi sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan dan mutu rumah sakit khususnya dalam hal pemberian terapi.

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