

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO) definisi stroke adalah perkembangan cepat dari tanda klinis gangguan fokal fungsi serebral, dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain dari vaskular. Ada dua jenis utama dari stroke: yang pertama stroke iskemik, yang terjadi akibat dari kurangnya suplai aliran darah menuju otak karena adanya sumbatan. Yang kedua stroke pendarahan yang terjadi akibat adanya pendarahan. Hal ini akan mempengaruhi otak, sehingga otak tidak dapat berfungsi dengan baik dan sebagai akibatnya terjadi ketidakmampuan untuk bergerak, ketidakmampuan untuk berbicara dan gangguan pada penglihatan pada satu sisi (Himaja *and* Rakesh, 2017).

Saat ini ada 7,2 juta penderita stroke di Amerika Serikat dan stroke adalah penyebab utama kecacatan orang dewasa, dengan wanita memiliki hasil yang lebih buruk daripada laki-laki. Orang Afrika-Amerika memiliki tingkat stroke 1,5 kali lipat dari orang kulit putih, dan perbedaannya mencapai empat kali lipat pada usia yang lebih muda. Selain itu, kondisi geografis memungkinkan ada perbedaan dalam kejadian stroke, seperti banyak negara bagian di tenggara Amerika Serikat memiliki angka kematian akibat stroke 30% hingga 40% lebih tinggi dari angka nasional rata-rata (Dipiro *et al*, 2020).

Kementerian Kesehatan RI (2018) menyatakan bahwa prevalensi stroke tertinggi terdapat di Kalimantan Timur 14,7%, sementara itu di Papua memiliki prevalensi stroke sebesar 4,1%. Prevalensi penyakit stroke juga meningkat seiring pertambahan usia. Kasus stroke tertinggi terjadi

pada usia 75 tahun ke atas, sebesar 50,2%. Stroke lebih banyak menyerang pria (11%) sedangkan wanita (10,9%). Secara keseluruhan prevalensi stroke berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan meningkat sebesar 10,9%.

Berbagai manifestasi dapat muncul sebagai akibat dari stroke iskemik, termasuk paresis, ataksia, kelumpuhan, muntah, dan tatapan mata, namun, tempat terjadinya tanda-tanda ini tergantung pada area otak yang dilewati oleh pembuluh darah yang terkena serangan (Ojaghihaghghi *et al.*, 2017). Gejala klinis pada pasien dengan stroke iskemik berupa kelemahan anggota tubuh, penurunan kesadaran, afasia, disartria dan asimetri wajah. Kelemahan pada anggota tubuh merupakan gejala klinis yang paling banyak terjadi, sedangkan asimetri pada wajah merupakan gejala klinis yang paling jarang terjadi (Sanyasi *and* Pinzon, 2018).

Menurut *The American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) merekomendasikan terapi untuk stroke iskemik menggunakan terapi alteplase, terapi antiplatelet, terapi antikoagulan. Aspirin, clopidogrel dan *extended-release dipyridamole* ditambah aspirin, merupakan *first line* agen antiplatelet. Pemberian clopidogrel saja, atau kombinasi dengan aspirin, pada stroke iskemik akut tidak dianjurkan. Hal ini karena penggunaan clopidogrel tunggal atau yang dikombinasikan dengan aspirin dari beberapa penelitian memiliki efek samping yang berhubungan dengan pendarahan yang tinggi sehingga kemungkinan tidak dianjurkan pada stroke iskemik akut atau dengan gejala stroke kurang dari 24 jam.

Aspirin bekerja dengan mengasetilasi bagian aktif pada enzim COX dan mencegah konversi asam arakidonat menjadi endoperoksida prostaglandin, zat antara sementara untuk pembentukan TXA₂. Karena TXA₂ terlibat dalam agregasi platelet dan vasokonstriksi, aspirin dapat menghambat hemostasis primer. Studi *in vitro* telah menunjukkan hubungan

non linier antara penghambatan TXA₂ dan agregasi platelet, karena setidaknya 95% penghambatan diperlukan untuk mencegah agregasi platelet. Aspirin memiliki waktu paruh *in vivo* yang pendek berkisar antara 2 dan 3 jam. Dalam 1 hingga 2 jam setelah absorpsi, aspirin dihidrolisis menjadi metabolit asam salisilat. Efek aspirin pada trombosit yang bersifat irreversibel dan akan bertahan seumur hidup trombosit, hingga 10 hari. Namun, sumsum tulang dapat terus menerus menghasilkan trombosit baru dengan protein COX tanpa hambatan (Kapil *et al.*, 2017).

Clopidogrel merupakan *prodrug* dan tidak aktif secara *in vitro*. Ia harus biotransformasi terlebih dahulu dalam tubuh manusia setelah dikonsumsi secara oral agar bisa bekerja. Sifat anti agregatif dihasilkan oleh metabolit pendek aktif yang dihasilkan oleh jalur pada sitokrom P450 (CYP) di hati. Ini bertentangan dengan agen antiplatelet lainnya, seperti aspirin atau tikagerol, yang aktif sejak awal dan tidak perlu mengalami transformasi. Penghambatan trombosit oleh clopidogrel adalah hasil dari pengikatan reseptor P2Y₁₂ yang ireversibel. Adenosin difosfat (ADP) mengaktifkan trombosit dengan mengikat dua reseptor protein pada trombosit (P2Y₁ dan P2Y₁₂), yang mengarah ke agregasi trombosit yang dimediasi ADP dengan jalur kompleks glikoprotein IIb / IIIa (GPIIb / IIIa). Sebagai penghambat reseptor ADP, clopidogrel mencegah agregasi platelet, tetapi tidak mengganggu jalur metabolisme asam arakidonat. Ada banyak enzim metabolik yang dikodekan oleh gen yang berbeda yang terlibat dalam biotransformasi clopidogrel. Penyerapan clopidogrel dari saluran pencernaan bergantung pada p-glikoprotein sel epitel usus yang diekspresikan oleh gen ABCB1. Metabolisme di hati terutama dikendalikan oleh gen sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) (bertanggung jawab untuk sekitar 50% dari metabolit aktif) dan gen sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) (39,8% dari metabolit aktif). Gen P2RY12 mengkodekan reseptor P2Y₁₂

dan gen GP IIIa – kompleks GPIIb / IIIa, target aktivitas biologis dan efektor clopidogrel. Variasi genetik dan gangguan metabolisme pada setiap langkah dari proses kompleks ini dapat mempengaruhi respon terhadap clopidogrel (Wisniewski *and* Filipaska, 2020).

Tikagrelor berasal dari golongan siklopentil triazolo pirimidin, tikagrelor bekerja dengan langsung mengikat secara reversibel pada reseptor P2Y₁₂ dan juga memiliki mekanisme kerja tambahan yaitu juga menghambat penyerapan adenosin seluler melalui transporter nukleotida ekuilibrasi (ENT1) (Nylander *and* Schulz, 2015). Tikagrelor bekerja secara langsung dan juga melalui metabolit aktif (TAM) yang keduanya secara nonkompetitif antagonisme aktivasi oleh ADP dan agonis terbalik dengan P2Y₁₂. selain itu tikagrelor secara lemah menghambat ENT1 yang menyebabkan peningkatan adenosin ekstraseluler yang bekerja melalui reseptor adenosin seperti reseptor A₁ dan A_{2A}, yang memediasi penghambatan trombosit (Parker *and* Storey, 2016).

Pada penelitian oleh Inayah, Manggau dan Amran. (2018) menunjukkan hasil penggunaan obat antiplatelet pada 26 pasien dengan pemberian clopidogrel dengan dosis (1 x 75 mg) per oral pada 13 pasien dan kombinasi clopidogrel dan aspirin dengan dosis (1 x 75 mg dan 1 x 80 mg) per oral pada 13 pasien, memiliki efektivitas yang sama namun efek samping kombinasi clopidogrel dan aspirin terhadap gastrointestinal lebih tinggi.

Pada penelitian oleh Barlas *et al.* (2018) menunjukkan hasil penggunaan obat antiplatelet pada 3.575 pasien, dengan pemberian clopidogrel dengan dosis (1 x 75 mg) per oral untuk 1.555 pasien, pemberian aspirin dengan dosis (1 x 75 mg) per oral untuk 953 pasien dan pemberian kombinasi aspirin dan dipiridamol dengan dosis (1 x 20 mg dan 1 x 200 mg) per oral untuk 1.067 pasien. menunjukkan bahwa aspirin plus

terapi ganda dipyridamole dengan hasil jangka pendek yang lebih baik dan clopidogrel dengan hasil jangka panjang yang lebih baik bila dibandingkan dengan monoterapi aspirin. menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik dapat memperoleh manfaat dari aspirin ganda ditambah terapi dipiridamol pada awalnya (1 tahun) dengan pengalihan berikutnya ke terapi clopidogrel.

Pada penelitian oleh Vidyanti *et al.* (2019) menunjukkan hasil Dari 9.089 pasien stroke iskemik didapatkan 654 pasien pengguna aspirin dan 465 pasien pengguna clopidogrel yang memenuhi kriteria inklusi selektif. Setelah pencocokan skor kecenderungan, 379 pasien dipilih dari setiap kelompok. Dengan pemberian dosis clopidogrel (1x75 mg) per oral dan aspirin dengan dosis (1 x 100 mg) per oral. Didapat hasil pencegahan stroke sekunder menggunakan clopidogrel memiliki hubungan dengan tingkat kejadian perburukan kardiovaskular yang lebih tinggi daripada aspirin. Aspirin mungkin memiliki kemanjuran yang lebih baik dalam pencegahan stroke sekunder dan dengan risiko kejadian perburukan kardiovaskular yang merugikan lebih rendah. Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian mengenai studi penggunaan antiplatelet pada pasien stroke iskemik di rumah sakit.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana penggunaan dan efektivitas antiplatelet pada pasien stroke iskemik di rumah sakit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis penggunaan antiplatelet pada pasien stroke iskemik di rumah sakit.

2 *Tujuan Khusus*

- a. Mengetahui pola penggunaan antiplatelet meliputi, dosis, rute, frekuensi pemberian, dan durasi pemberian pada pasien stroke iskemik.
- b. Mengetahui efektivitas penggunaan antiplatelet meliputi, nilai PT, aPTT, induksi asam arakidonat, adenosin difosfat dan penurunan inhibitor P2Y12 pada pasien stroke iskemik.

1.4 **Manfaat Penelitian**

1. *Bagi Peneliti*

Dapat menambah wawasan dan pengetahuan penulis dalam bidang farmasi terhadap penggunaan antiplatelet pada pasien stroke iskemik di rumah sakit.

2. *Bagi Fakultas*

Dapat digunakan menjadi referensi dan memberikan informasi bagi mahasiswa atau dosen untuk kepentingan penelitian selanjutnya.

3. *Bagi Instansi Terkait*

Dapat digunakan bagi instansi-instansi terkait dalam meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian dalam pemberian obat antiplatelet untuk terapi stroke iskemik yang mengacu pada pedoman.