

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Relevan

Penelitian *The SPS3 Investigators* (2012) dengan metode *randomized clinical trial* melibatkan 2500 pasien dengan usia rata-rata 63 tahun dan 63% adalah laki-laki. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan Aspirin plus placebo dengan jumlah sampel 1503 pasien dan kelompok Aspirin plus Klopidoogrel dengan sampel 1517 pasien. Hasil *safety outcomes* menunjukkan bahwa resiko perdarahan pada terapi antiplatelet ganda 4 (Aspirin plus Klopidoogrel) dua kali lipat lebih besar (105 perdarahan, 2,1% per tahun) dibandingkan Aspirin saja (56 perdarahan, 1,1% per tahun) (*hazard ratio* 1,97; 95% CI 1,41-2,71; $p < 0,001$). Mortalitas meningkat pada pasien yang mendapatkan antiplatelet ganda (113 kematian) dibanding aspirin saja (77 kematian) (*hazard ratio* 1,52; 95% CI 1,14-2,04; $p = 0,004$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan resiko perdarahan pada pasien lacunar stroke yang mendapat terapi antiplatelet ganda, tidak diimbangi dengan penurunan resiko kekambuhan stroke, bahkan ada peningkatan mortalitas.

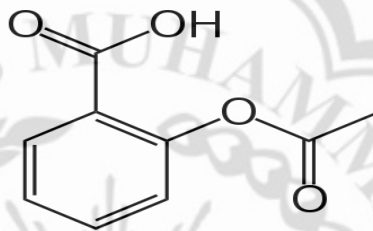
Dalam penelitian lain, pemberian terapi aspirin tunggal pada dosis harian 300 mg dapat meningkatkan resiko pendarahan dua kali lipat dibandingkan dengan dosis 100 mg. Dalam penelitian tersebut resiko terjadinya perdarahan saluran cerna pada pemakaian aspirin dosis rendah adalah sebesar 3,7 %, clopidogrel 2,8 %, kombinasi aspirin dan clopidogrel mencapai 16,4 %. Sehingga dari hasil studi yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penggunaan antiplatelet kombinasi aspirin dosis tinggi dan clopidogrel dapat menyebabkan resiko pendarahan saluran cerna yang paling tinggi (Pipilis *et al.*, 2014).

B. Tinjauan Pustaka

1. Antiplatelet

Platelet diproduksi oleh megakariosit sumsum tulang belakang. Antiplatelet merupakan obat yang bekerja dengan cara menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri (Fagan dan Hess, 2008). Obat antiplatelet diantaranya:

a. Aspirin



Gambar 2.1 Struktur Kimia Aspirin (Depkes RI, 1995)

Gambar 2.1 menunjukkan struktur kimia aspirin. Aspirin mengandung gugus fungsi asam karboksilat dengan rumus molekul $C_9H_8O_4$. Aspirin merupakan pengobatan lini pertama antiplatelet pada pasien stroke iskemik (Kelas I, Evidence A). Aspirin merupakan rekomendasi pengobatan yang bermanfaat dan efektif, telah dibuktikan dengan beberapa uji ataupun meta-analisis (AHA, 2013).

1) Sifat Fisiko-kimia

Hablur putih, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih; tidak berbau atau berbau lemah, stabil di udara kering, udara lembab secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat. Sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform dan dalam eter (Depkes RI, 1995).

2) Mekansime Kerja

Aspirin merupakan obat golongan NSAID non-selektif (BPOM, 2006). Aspirin bekerja dengan cara mengasetilasi secara ireversibel gugus hidroksil dari serin 530 yang mengakibatkan blokade sterik, sehingga asam arakidonat tidak dapat berikatan dengan sisi aktif serin 530 menyebabkan penghambatan COX-1.

Penghambatan COX-1 menyebabkan platelet tidak mampu mensintesis prostaglandin. Hasil penghambatan prostaglandin menyebabkan tromboksan A2 yang merupakan agonis platelet yang berfungsi untuk mengaktifkan reseptor platelet dan menyebabkan agregasi platelet tidak terbentuk (Cambpell *et al.*, 2007)

3) Indikasi dan Dosis

Digunakan untuk profilaksis penyakit serebrovaskuler atau infark miokard (PIONAS, 2008). Dosis efektif aspirin sebagai antiplatelet yaitu 75-325 mg per hari (DIH, 2009).

4) Kontraindikasi

Anak dibawah 16 tahun dan ibu menyusui (sindrom *Reye*), tukak peptik yang aktif, hemofilia dan gangguan pendarahan (PIONAS, 2015).

5) Efek Samping

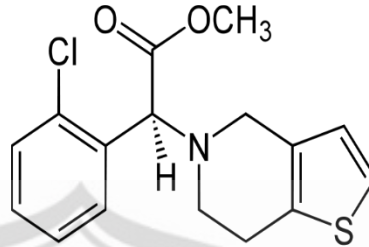
Peningkatan risiko komplikasi perdarahan, meskipun dengan rasio risiko-manfaat yang sangat menguntungkan. Salah satu efek samping yang sering terjadi adalah pendarahan saluran cerna (Richard *et al.*, 2011).

Efek samping dari aspirin yang seringkali muncul adalah perdarahan gastrointestinal, terkait dengan mekanisme kerjanya yaitu dengan menghambat enzim COX-1. Enzim COX-1 merupakan enzim yang bertanggung jawab terhadap sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai sistem pertahanan lambung. Selain itu prostaglandin berfungsi untuk menaikkan darah ke mukosa lambung, penurunan produksi asam lambung dan mensekresi bikarbonat. Penghambatan sintesis prostaglandin menyebabkan ketahanan lambung (faktor defensif) terganggu oleh proses adesif. Akibatnya terjadi penurunan kemampuan proteksi lambung sehingga lambung mudah mengalami iritasi, luka dan perdarahan. Penghambatan COX-1 ini juga mengakibatkan penghambatan aktivitas trombosit, sehingga menurunkan fungsi trombosit (Andang, 2011).

Faktor kedua adalah sifat asam dari aspirin. Aspirin yang tidak terionkan dan larut lemak dalam suasana asam, akan cepat berdifusi menembus GI sehingga

dapat meningkatkan permeabilitas mukosa dan merusak sel-sel epitel, terjadi peningkatan risiko iritasi lambung (Michael dan Zelika, 2017).

b. Clopidogrel



Gambar 2.2 Struktur Kimia Clopidogrel (Moffat, 2004)

Gambar 2.2 menunjukkan struktur kimia clopidogrel. Rumus molekul clopidogrel adalah $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$. Clopidogrel adalah obat antiplatelet yang digunakan untuk membantu mencegah stroke. Clopidogrel merupakan obat antiplatelet yang termasuk dalam kelas IIB, Evidence C. Kegunaan clopidogrel untuk pengobatan pasien stroke iskemik akut belum diketahui dengan baik, hanya beragam pendapat para ahli, studi kasus, atau standar perawatan. Diperlukan penelitian lebih lanjut dari pedoman sebelumnya untuk menguji kegunaan clopidogrel pada pasien stroke iskemik (AHA, 2013).

1) Sifat Fisiko-kimia

Serbuk putih atau hampir putih. Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam larutan asam dengan pH=1, larut dalam metanol, sedikit larut dalam metilen klorida dan praktis tidak larut dalam etil eter (Moffat, 2004).

2) Mekanisme Kerja

Clopidogrel memiliki efek antiagregatori platelet, dalam hal ini menghambat jalur dari adenosin difosfat (ADP) pada agregasi platelet. Efek ini menyebabkan perubahan membran platelet dan gangguan dengan membran interaksi fibrinogenik yang mengarah pada pemblokiran trombosit glikoprotein reseptor IIB/IIIA (Gund M.D *et al.*, 2013). Clopidogrel merupakan prodrug, yang diaktivasi oleh enzim CYP219 yang mengubah menjadi bentuk aktifnya. Enzim CYP219 merupakan keluarga enzim sitokrom P450. Didalam hati clopidogrel dimetabolisme oleh enzim CYP2C19 (sitokrom P450) menjadi 2-oxoclopidogrel

yang merupakan bentuk metabolit aktifnya. Metabolit aktif tersebut akan mengalami hidrolisis menjadi asam karboksilat yang merupakan metabolit tidak aktif. Metabolit aktif secara selektif menghambat pengikatan ADP ke reseptor P2Y₁₂ platelet sehingga menghambat aktivasi kompleks GPIIb/IIIa yang dimediasi oleh ADP sehingga menyebabkan penghambatan agregasi platelet (Zaman dan Ajeng, 2018).

3) Indikasi dan Dosis

Clopidogrel digunakan untuk menurunkan kejadian aterosklerosis (infark miokard, stroke, dan kematian vaskuler) pada pasien dengan riwayat aterosklerosis yang ditandai dengan serangan stroke yang baru terjadi, infark miokard yang baru terjadi atau penyakit arteri perifer yang menetap. Dosis clopidogrel yaitu 75 mg sekali sehari dengan atau tanpa makan (PIONAS, 2015).

4) Kontraindikasi

Hipersensitivitas, perdarahan aktif seperti ulkus peptikum atau perdarahan intrakranial, menyusui (PIONAS, 2015).

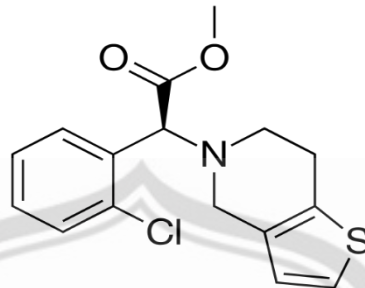
5) Efek samping

Clopidogrel memiliki efek samping diantaranya dyspepsia, nyeri perut, diare, pendarahan (termasuk pendarahan saluran cerna dan intrakranial), lebih jarang mual, muntah, gastritis, perut kosong, konstipasi, sakit kepala, pusing, ruam kulit (PIONAS, 2015). Mekanisme efek samping clopidogrel diakibatkan adanya penghambatan reseptor P2Y₁₂, dimana clopidogrel merupakan antagonis ireversibel dari reseptor P2Y₁₂. Reseptor tersebut diekspresikan pada sistem gastrointestinal didalam sel enterochromaffin yang melapisi saluran pencernaan dan mengatur fungsi gastrointestinal. Akibat dari blokade reseptor P2Y₁₂ adalah penurunan fungsi lambung yang menyebabkan iritasi dan perdarahan (Soghomonyan *et al.*, 2017).

Penghambatan pada reseptor ADP yang berperan penting untuk aktivasi trombosit juga mengakibatkan terganggunya fungsi aktivasi trombosit dalam proses pembekuan darah dan integritas mukosa saluran cerna bagian atas yang dapat menyebabkan pendarahan. Trombosit berperan dalam faktor pembekuan

darah yaitu faktor trombositis III yang berperan dalam perubahan protombin menjadi trombin, trombositis mengeluarkan ADP untuk mempercepat pembekuan gumpalan trombositis (Sutaryo, 2004).

c. Cilostazol



Gambar 2.3 Struktur Kimia Cilostazol (Attia *et al.*, 2011)

Gambar 2.3 menunjukkan struktur kimia cilostazol. Rumus molekul cilostazol adalah $C_{20}H_{27}N_5O_2$. Cilostazol merupakan obat antiplatelet yang termasuk dalam kelas IIb, Evidence C. Kegunaan cilostazol untuk pengobatan pasien stroke iskemik akut belum diketahui dengan baik, hanya beragam pendapat para ahli, studi kasus, atau standar perawatan (AHA, 2013).

1) Sifat Fisiko-kimia

Berat molekul 369,46. Berbentuk kristal atau serbuk kristal, memiliki kelarutan yang rendah dalam metanol dan etanol, dan larut praktis dalam air, HCL 0,1 N dan NaOH 0,1 N (Plavix, 2018).

2) Mekanisme Kerja

Menghambat enzim 3-phosphodiesterase sehingga akan meningkatkan siklik AMP intraseluler dan menyebabkan penghambatan agregasi platelet (Hall dan Mazer., 2011).

3) Indikasi dan Dosis

Mengobati gejala-gejala iskemik seperti ulkus, rasa sakit dan dingin pada penyakit oklusi arteri kronik. Dosis yaitu 100 mg 2 x sehari (30menit sebelum atau 2 jam setelah makan) (PIONAS, 2015).

4) Kontraindikasi

Predisposisi pada perdarahan (seperti tukak lambung aktif, stroke hemoragik pada 6 bulan terakhir, operasi pada 3 bulan terakhir, proliferasi retinopati akibat diabetes, hipertensi yang tidak terkontrol), gagal jantung kongestif, gangguan fungsi hati sedang hingga berat, gangguan fungsi ginjal (PIONAS, 2015).

5) Efek samping

Efek samping yang sangat sering terjadi yaitu diare, kotoran tidak normal, sakit kepala, mual, muntah, dispepsia, perut kembung, nyeri perut, takikardi, jantung berdebar, angina, aritmia, nyeri dada, rinitis, pusing, ruam kulit, gatal, edema. Lebih jarang terjadi yaitu gastritis, infark miokard, gagal jantung, kongesti, insomnia, kecemasan (PIONAS, 2015).

2. Stroke iskemik

a. Pengertian stroke iskemik

Stroke iskemik adalah hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal secara cepat yang berlangsung kurang dari 24 jam dan diduga diakibatkan oleh mekanisme vaskuler emboli, trombosis, atau hemodinamik (Ginsberg, 2007). Stroke iskemik terjadi karena ada sumbatan aliran darah ke otak. Sumbatan pembuluh darah otak menyebabkan turunnya suplai oksigen dan glukosa ke bagian otak yang mengalami oklusi (Hacke, 2003).

b. Patofisiologi

Stroke iskemik terjadi apabila oklusi atau adanya penyempitan aliran darah ke otak dimana otak membutuhkan oksigen dan glukosa sebagai sumber energi (Hacke, 2003). Stroke infark terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak. Aliran darah ke otak normalnya adalah 58 mL/100 gram jaringan otak per menit; jika turun hingga 18 mL/100 gram jaringan otak per menit maka aktivitas listrik neuron akan terhenti meskipun struktur sel masih baik, sehingga gejala klinis masih reversibel. Jika aliran darah ke otak turun sampai <10 mL/100 gram jaringan otak per menit, akan terjadi rangkaian perubahan biokimiawi sel, dan membran yang ireversibel membentuk daerah infark (Setyopranoto, 2011).

c. Etiologi

Stroke iskemik paling sering terjadi disebabkan oleh emboli dari ekstrakranial atau trombosis diintrakranial, tetapi dapat juga disebabkan karena berkurangnya aliran darah otak. Pada level seluler, proses yang mengganggu aliran darah ke otak dapat mencetuskan kaskade iskemik yang mengakibatkan kematian sel-sel otak dan infark otak (Rahmawati, 2009).

d. Klasifikasi stroke iskemik

Klasifikasi stroke iskemik berdasarkan waktu terjadinya terdiri atas (Andang, 2011):

1) *Transient Ischemic Attack* (TIA)

Merupakan gangguan pembuluh darah otak yang menyebabkan timbulnya defisit neurologis akut yang berlangsung kurang dari 24 jam. Stroke ini tidak akan meninggalkan gejala sisa sehingga pasien terlihat pernah mengalami serangan stroke. Akan tetapi adanya TIA merupakan suatu peringatan akan serangan stroke selanjutnya sehingga tidak boleh diabaikan begitu saja.

2) *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND)

Kondisi RIND hampir sama dengan TIA, hanya saja berlangsung lebih lama, maksimal satu minggu (7 hari). RIND juga tidak meninggalkan gejala sisa.

e. Epidemiologi

Menurut *American Heart Assosiation* (2013) angka kematian stroke di Amerika setiap tahunnya mencapai 50-100 dari 100.000. Prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7 per 1000 dan berdasar jawaban responden yang pernah didiagnosis tenaga kesehatan sebesar 12,1 per 1000, sedangkan berdasarkan diagnosis gejala diperkirakan sebanyak 2.137.941 (12,1%). Dan untuk wilayah provinsi Jawa Tengah memiliki estimasi jumlah penduduk terbanyak ke-3 penderita stroke yaitu 171.035 (7,1%) dan berdasarkan diagnosis gejala Jawa Tengah merupakan provinsi dengan penduduk terbanyak ke-2 yang menderita stroke yaitu 431.201 (17,9%) (Kemenkes, 2014).

f. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk stroke iskemik dapat dilakukan dengan cek laboratorium, dan pemeriksaan radiologi .

- 1) Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan kimia darah lengkap berupa cek gula darah sewaktu, kolesterol, ureum, kreatinin, asam urat, LDL, HDL, dan fungsi hati. Selain itu pemeriksaan hemostasis lengkap berupa waktu trombin, kadar fibrinogen, viskositas plasma dan pemeriksaan elektrolit untuk mendeteksi adanya gangguan elektrolit (Rahajuningsih, 2009).
- 2) Pemeriksaan radiologi meliputi CT-scan otak untuk melihat terjadinya pendarahan intraserebral dan untuk membedakan antara stroke infark dan stroke hemoragik. Pemeriksaan foto thoraks untuk melihat keadaan jantung pasien apakah terdapat pembesaran ventrikel kiri yang merupakan salah satu tanda hipertensi kronis pada pasien stroke (Rahmawati, 2009).
- 3) Pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) diperlukan untuk melihat perdarahan subarachnoid ketika CT scan menunjukkan hasil yang negatif tetapi kecurigaan klinis tetap menjadi acuan selain itu MRI juga mampu melihat adanya iskemik pada jaringan otak dalam waktu 2-3 jam setelah onset stroke non hemoragik

g. Pentalaksana terapi stroke iskemik

1) Terapi non-farmakologi

Terapi non farmakologi yang dilakukan yaitu mengurangi makanan yang banyak mengandung lemak dan kolesterol, menambah asupan kalium dan mengurangi asupan antrium (<6 gram/hari), makanan yang kaya vitamin dan antioksidan (vitamin C,E, dan betakaroten) seperti yang banyak terdapat pada sayur-sayuran, buah-buahan, dan biji-bijian, istirahat cukup dan tidur teratur antara 6-8 jam sehari, mengendalikan stress dengan cara berpikir positif sesuai dengan jiwa sehat, olahraga yang teratur, pengendalian hipertensi dilakukan dengan target tekanan darah ,140/90 mmHg. Jika menderita diabetes mellitus atau penyakit ginjal kronis, target tekanan darah,130/80 mmHg, pengendalian kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus dengan target HbA1C <7% (PERDOSSI, 2011).

2) Terapi farmakologi:

Terapi farmakologi untuk pasien stroke iskemik menurut *Guidline American Heart Assosiation* (2013) adalah pemberian trombolitik, antikoagulan, antiplatelet, dan neuroprotektif.

a) Trombolitik

Terapi trombolitik adalah penggunaan obat-obatan untuk mencegah gumpalan yang menyebabkan terganggunya aliran darah ke otak. Jenis obat golongan ini adalah alteplase, tenecteplase, reteplase, namun yang tersedia di Indonesia hanya ataplase (AHA, 2013). Terapi trombolitik dengan intravena *Recombinant Tissue Plasminogen Activator* (r-TPA) atau alteplase adalah obat hipe akut paling efektif terbukti mengurangi risiko akhir kematian dan cacat untuk stroke iskemik (National Stroke Foundation, 2010). Obat r-TPA termasuk Kelas 1 dan Evidence A yang berarti rekomendasi pengobatan bermanfaat dan efektif, dibuktikan dengan beberapa uji atau meta-analisis (AHA, 2013).

Obat bekerja dengan cara mempercepat lisis trombus yang membuat oklusi total di intrakoronar sehingga memperbaiki aliran darah dan mencegah terjadinya kerusakan miokard. Fibrinolitik bekerja sebagai trombolitik dengan cara mengaktifkan plasminogen untuk membentuk plasmin yang mendegradasi fibrin, kemudian memecah trombus (PIONAS, 2015).

Alteplase dimulai dalam 4,5 jam dari onset untuk mengurangi kecacatan dari stroke iskemik, dengan pemberian dan pengelolaan alteplase 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) IV lebih dari 1 jam, dengan 10% diberikan sebagai bolus awal selama 1 menit. Pada pemberian ini perlu dihindari pemberian antikoagulan dan antiplatelet selama 24 jam dan tetap memantau pasien dalam peningkatan tekanan darah, respon dan perdarahan (Wells *et al.*, 2015).

b) Antikoagulan

Antikoagulan bekerja dengan mencegah pembesaran trombus dan mencegah progresifitas defisit neurologik, serta mencegah terjadinya stroke berulang (Setyopranoto, 2011). Sebuah antagonis vitamin K (warfarin) adalah lini pertama yang dapat diberikan, tetapi obat lainnya (misalnya dagibatran) dapat

direkomendasikan untuk beberapa pasien (Wells *et al.*, 2015). Warfarin direkomendasikan untuk pasien stroke iskemik kardioemboli terutama dengan AF (Sukandar *et al.*, 2013). Sedangkan pada pasien stroke iskemik kardioemboli dengan gagal jantung menggunakan heparin. Heparin bekerja dengan mencegah pembentukan bekuan dan perpanjangan pembekuan darah, heparin menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah, meningkatkan efek antitrombin III, menginaktivasi trombin, dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Penggunaan antikoagulan pada pasien stroke iskemik termasuk dalam kelas IIb (manfaat lebih besar sama dengan risiko) dan evidence B, hal ini berarti manfaat atau kemanjuran masih memiliki kurang bukti yang lebih besar dari percobaan (AHA, 2013).

c) Obat Neuroprotektif

Golongan obat ini seringkali digunakan dengan alasan untuk menunda terjadinya infark pada bagian otak yang mengalami iskemik khususnya penumbra dan bukan untuk tujuan perbaikan reperfusi ke jaringan (AHA, 2013). Neuroprotektan bekerja dengan melindungi sel neuron dari kematian akibat stroke iskemik akut.

Obat neuroprotektan yang biasa digunakan pada terapi stroke iskemik adalah sitikolin dan pirasetam. Sitokilin bekerja dengan cara meningkatkan sintesis *phosphatidylcholine* yang merupakan komponen utama membran sel otak, pemberian sitikolin akan berpengaruh pada perbaikan membran sel. Sitikolin juga berperan dalam meningkatkan aliran darah otak (Praja *et al.*, 2013). Sitikolin diindikasikan untuk stroke iskemik dalam kurang dari 24 jam pertama dari onset stroke (PERDOSSI, 2004). Pirasetam bekerja dengan memperbaiki fluiditas membran sel serta meningkatkan deformabilitas eritrosit yang merupakan kemampuan sel darah merah melewati mikrovaskuler tanpa mengalami perubahan bentuk dan fungsi. Meningkatnya deformabilitas eritrosit tersebut dapat mempermudah aliran darah melewati pembuluh darah otak yang kecil (Praja *et al.*, 2013). Piracetam diindikasikan untuk stroke iskemik akut dalam 7 jam pertama onset stroke (PERDOSSI, 2004).

3. Efek Samping Obat

Efek Samping Obat/ESO (*Adverse Drug Reactions/ADR*) adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik (BPOM RI, 2012). Efek samping obat mencakup setiap pengaruh obat yang tidak dikehendaki, yang merugikan atau membahayakan pasien dalam dosis terapeutik untuk pencegahan atau pengobatan penyakit. Insidensi terjadinya efek samping obat bervariasi, umumnya antara 10-20%. Sekitar 2,9 – 5,1 % penderita masuk rumah sakit karena keluhan utama akibat adanya efek samping obat. Prevalensi fatalitasnya antara 0-0,31% untuk pasien rawat inap (Wibowo dan Gofir, 2001).

Faktor predisposisi terjadinya efek samping obat diantaranya:

- a. Kelainan genetik defisiensi atau abnormalitas pseudokolinesterase plasma..
- b. Jenis kelamin, perempuan lebih rentan terkena efek samping daripada laki-laki.
- c. Umur lansia atau umur diatas 60 tahun lebih mudah menderita efek samping obat, hal tersebut dikarenakan fungsi organ tubuh sudah menurun sehingga proses metabolisme menurun yang berakibat pada peningkatan kadar obat dalam darah.
- d. Faktor-faktor lain seperti riwayat alergi, riwayat menderita efek samping obat, gangguan fungsi ginjal dan hati semuanya mempermudah terjadinya efek samping yang terkait (Wibowo dan Gofir, 2001)

Tabel 2.1 Klasifikasi Efek Samping Obat

Jenis reaksi	Mnemonic	Fitur	Contoh	Management
A:Dosis terkait	<i>Augmented</i>	Umum Tergantung dosis yang diberikan Dapat diprediksi Angka kematian rendah Faktor farmakologi	Efek toksik: Toksisitas Digoxin; sindrom serotonin dengan SSRI Efek samping: Efek antikolinergik dari trisiklik Antidepresan	Pertimbangkan efek terapi bersamaan Kurangi dosis atau mempertahankan
B:Tidak terkait dengan dosis	<i>Bizzare</i>	Jarang Tidak terkait dengan tindakan farmakologi obat Tidak bisa diprediksi Angka kematian tinggi	Reaksi imunologi: Hipersensitivitas penisilin Reaksi idiosinkrasi: Porfiria akut Hipertermia ganas Pseudoalergi	Tahan dan hindari di masa depan
C:Dosis terkait dan terkait waktu	<i>Chronic</i>	Tidak Umum Terkait dengan dosis kumulatif Semakin lama penggunaan obat	Penekanan sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal oleh kortikosteroid	Kurangi dosis atau menahan; penarikan mungkin harus diperpanjang
D: Terkait waktu	<i>Delayed</i>	Jarang Biasanya tergantung dosis Terjadi beberapa waktu setelah penggunaan obat	Teratogenesis (misalnya, adenokarsinoma vagina dengan diethylstilbestrol) Karsinogenesis Tardive dyskinesia	Seringkali sulit dipecahkan
E:Penarikan	<i>End of use</i>	Jarang Terjadi segera setelah terapi dihentikan mendadak	Sindrom penarikan opiat Myocardial ischaemia (beta blocker withdrawal)	Memperkenalkan kembali dan menarik perlahan-lahan
F:Kegagalan terapi yang tidak terduga	<i>Failure</i>	Biasa Tergantung dosis Sering disebabkan oleh interaksi obat	Dosis yang tidak memadai dari kontrasepsi oral, terutama bila digunakan dengan inducer enzim tertentu	Tingkatkan dosis Pertimbangkan efek terapi bersamaan

Sumber: Edward *et al.*, 2000

4. Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo merupakan kuisioner yang dirancang oleh Naranjo untuk menentukan apakah efek yang merugikan disebabkan oleh obat atau faktor lain. Berisi 10 pertanyaan dengan pilihan jawaban antara lain ya, tidak, dan tidak tahu. Jawaban pada tiap-tiap pertanyaan memiliki nilai yang berbeda. Jika skor total yang didapat 9 atau lebih besar maka disimpulkan kejadian ADR tinggi (definite). Skor total 5-8 maka kemungkinan terjadi ADR (probable). Skor total 1-4 mungkin

merupakan ADR (possible). Skor total 0 atau lebih kecil maka ADR diragukan (doubtful) (Doherty, 2009).

Tabel 2.2 Kuisioner dan Interpretasi skor Algoritma Naranjo

Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak tahu
1. Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa?	+1	0	0
2. Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai?	+2	-1	0
3. Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan?	+1	0	0
4. Apakah efek samping obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali?	+2	-1	0
5. Apakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat?	-1	+2	0
6. Apakah efek samping obat muncul kembali ketika placebo diberikan?	-1	+1	0
7. Apakah obat yang dicurigai terdeteksi didalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?	+1	0	0
8. Apakah efek samping obat bertambah parah ketika dosis ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya?	+1	0	0
9. Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	+1	0	0
10. Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang objektif?	+1	0	0
Total skor			

Sumber: BPOM RI, 2012

5. JKN (Jaminan Kesehatan Nasional)

a. Definisi JKN

Program Jaminan Kesehatan Nasional adalah program jaminan sosial berupa kesehatan yang diberikan oleh pemerintah kepada masyarakat yang tergabung sebagai peserta JKN. Salah satu program unggulan guna meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan kepada peserta penderita penyakit kronis adalah implementasi Program Rujuk Balik. Program Rujuk Balik diberikan kepada

peserta BPJS Kesehatan penderita penyakit kronis, khususnya penyakit diabetes melitus, hipertensi, jantung, asma, Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), *epilepsy*, stroke, *schizophrenia*, *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) yang sudah terkontrol/stabil namun masih memerlukan pengobatan atau asuhan keperawatan dalam jangka panjang (Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan, 2014).

Tabel 2.3 Klasifikasi Pemberi Pelayanan Kesehatan

Pemberi pelayanan kesehatan	Keterangan
Tingkat 1	Pemberi pelayanan kesehatan di Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas), klinik, praktek dokter atau dokter gigi
Tingkat 2	Pemberi pelayanan kesehatan di rumah sakit rujukan tingkat pertama. Contohnya yaitu RSUD dr. Soedirman Kebumen dan RSUD Prembun.
Tingkat 3	Pemberi pelayanan kesehatan tingkat lanjut. Contohnya adalah RSUD Banyumas, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, RSUP. Dr Kariadi Semarang, RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta

Sumber: Perda Banjarnegara, 2016

6. Rekam Medik

a. Pengertian

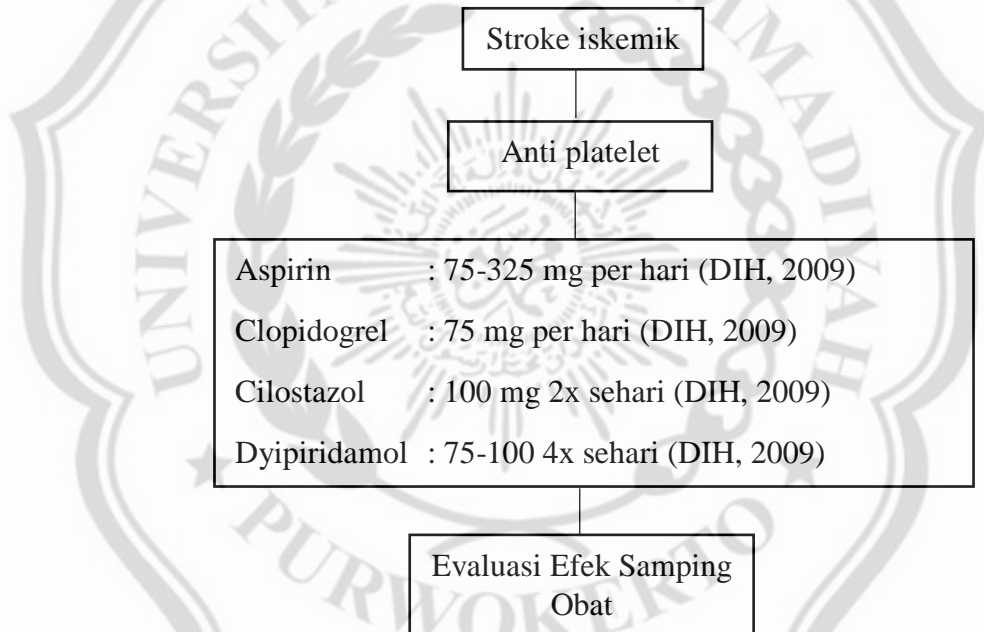
Rekam medik adalah sejarah ringkas, jelas dan akurat dari kehidupan dan kesakitan penderita, ditulis dari sudut pandang medik. Menurut surat keputusan direktur jenderal pelayanan medik adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang diberikan kepada seorang penderita selama dirawat di rumah sakit baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar, 2013).

b. Kegunaan Rekam Medik

- 1) Digunakan sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita
- 2) Merupakan suatu sarana komunikasi antar dokter dan setiap profesional yang berkontribusi pada perawatan penderita.

- 3) Melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan/pengobatan selama penderita tinggal di rumah sakit
- 4) Digunakan sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita
- 5) Membantu perlindungan kepentingan hukum penderita, rumah sakit, dan praktisi yang bertanggung jawab
- 6) Menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan
- 7) Sebagai dasar perhitungan biaya, dengan menggunakan data rekam medik (Siregar, 2013)

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep