

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Dalam penelitian *The SPS3 Investigators* (2012) metode yang digunakan adalah *randomized clinical trial*. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapat aspirin dan placebo dan kelompok yang kedua mendapat aspirin dan clopidogrel. Hasil yang didapatkan dari penelitian tersebut, menunjukkan bahwa risiko perdarahan pada pemberian antiplatelet ganda yaitu aspirin dan clopidogrel dua kali lipat lebih besar (105 perdarahan, 2,1% per tahun) dibandingkan aspirin saja (56 perdarahan, 1,1% per tahun). Penelitian ini menyimpulkan bahwa peningkatan risiko perdarahan pada pasien stroke yang mendapat terapi antiplatelet ganda, tidak diimbangi dengan penurunan risiko kekambuhan stroke, bahkan ada peningkatan mortalitas.

Pemberian terapi aspirin tunggal pada dosis harian 300 mg dapat meningkatkan risiko perdarahan dua kali lipat dibandingkan dengan dosis 100 mg. Risiko 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 risiko perdarahan saluran cerna yang paling tinggi (Pipilis *et al.*, 2014).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al* (2013) menyimpulkan bahwa kombinasi clopidogrel dan aspirin tidak meningkatkan kejadian perdarahan dibanding kelompok yang diberikan aspirin tunggal. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *randomized double-blind*. Perdarahan terjadi pada kelompok yang mendapatkan kombinasi clopidogrel dan aspirin yaitu sebanyak 7 pasien dan 8 pasien yang menggunakan aspirin tunggal. Sehingga tidak terjadi

perbedaan yang signifikan pada pemberian antiplatelet tunggal maupun kombinasi terhadap kejadian perdarahan saluran cerna.

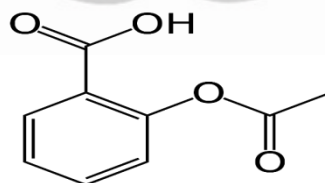
Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah metode pengambilan sampel yang digunakan. Dalam penelitian ini pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* sedangkan dua penelitian sebelumnya menggunakan *random sampling*. Selain itu pada penelitian sebelumnya efek samping dari penggunaan antiplatelet hanya dilihat dari perdarahan saluran cernanya saja. Sedangkan pada penelitian ini bukan hanya terfokus pada perdarahan saluran cerna saja, namun efek samping antiplatelet dilihat secara lebih luas.

B. TINJAUAN PUSTAKA

1. Antiplatelet

Antiplatelet merupakan obat yang bekerja dengan cara menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus pada sirkulasi arteri (Fagan, dan Hess., 2008). Penggunaan antiplatelet pada pasien stroke iskemik sebesar 69% pasien mendapatkan terapi antiplatelet. Dan berdasarkan penelitian penggunaan antiplatelet untuk pengobatan stroke iskemik di Australia yaitu sebesar 84,4% dan di United Kingdom sebesar 75% (Karuniawati *et al.*, 2016). Contoh antiplatelet yang biasa digunakan yaitu :

a. Aspirin



Gambar 2.1 Struktur Kimia Aspirin (Depkes, 1995)

Aspirin merupakan pengobatan lini pertama antiplatelet pada pasien stroke iskemik (Kelas I, Evidence A), serta merupakan rekomendasi pengobatan yang bermanfaat dan efektif, yang telah dibuktikan dengan beberapa uji ataupun meta analisis (AHA, 2013).

1) Sifat fisika dan kimia

Gambar 2.1 menunjukkan struktur aspirin, aspirin merupakan asam bifungsional yang memiliki dua gugus pada strukturnya, yaitu gugus –OH dan –COOH. Aspirin atau asam asetil salisilat stabil di udara kering, di dalam udara lembab dapat mengalami hidrolisis menjadi asam salisilat dan asam asetat. Aspirin memiliki kelarutan sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform dan eter (Dirjen POM, 1995).

2) Mekanisme kerja

Aspirin merupakan NSAID non selektif (BPOM,2006). Aspirin mengasetilasi secara *irreversible* gugus hidroksil dari serin 530 yang mengakibatkan blokade sterik, sehingga pembentukan COX-1 terhambat karena asam arakidonat tidak dapat masuk. Penghambatan COX-1 menyebabkan platelet tidak mampu mensintesis prostaglandin, hasil penghambatan prostaglandin menyebabkan tromboksan A2 tidak terbentuk (Campbell *et al.*, 2007). Tromboksan A2 adalah agonis platelet yang berfungsi untuk megaktifkan reseptor platelet dan menyebabkan agregasi platelet (Stalker *et al.* , 2012). Aspirin dosis kecil dapat menekan pembentukan tromboksan A2, sehingga terjadi pengurangan agregasi trombosit (Khalilullah, 2011).

3) Indikasi dan dosis

Pengobatan peroral dengan menggunakan aspirin direkomendasikan sebagai lini pertama pengobatan stroke iskemik dengan menggunakan antiplatelet (AHA, 2013). Dosis aspirin yang direkomendasikan sebagai terapi pencegahan sekunder dan untuk meminimalkan efek samping yaitu 75-150 mg/hari. Dosis diatas 150mg/hari tidak meningkatkan efek terapi dan dapat menyebabkan reaksi obat yang tidak diinginkan sedangkan dosis dibawah 75mg/hari tidak cukup efektif (Karuniawati *et al.*, 2016).

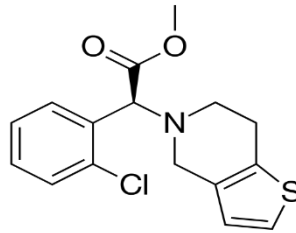
4) Kontraindikasi dan interaksi obat

Aspirin dikontraindikasikan untuk anak di bawah enam belas tahun dan ibu menyusui, tukak peptik yang aktif, hemofilia, serta gangguan perdarahan lain (PIONAS, 2015). Aspirin dapat berinteraksi dengan beberapa obat lain, beberapa obat yang dapat menyebabkan interaksi mayor dengan aspirin yaitu : ibuprofen, warfarin, rivaroxaban, apixaban.

5) Efek Samping Obat

Selain efeknya yang baik terhadap stroke iskemik, namun pemakaian aspirin dapat menyebabkan efek samping yang bersifat mayor yaitu risiko terjadinya perdarahan saluran cerna , rasa tidak enak di perut, mual, dan ruam di kulit (Hall, dan Mazer., 2011). Mekanisme aspirin dapat menyebabkan efek samping yaitu dengan dua cara yaitu efek topikal dan sistemik. Efek topikal ini terjadi karena aspirin yang tidak terion dan larut lemak dalam suasana asam, akan cepat berdifusi menembus membrane gastrointestinal, meningkatkan permeabilitas mukosa, dan merusak sel-sel epitel sehingga meningkatkan risiko iritasi lambung. Efek sistemik terjadi karena hambatan sintesis prostaglandin dari COX-1 oleh aspirin akan mempengaruhi faktor defensif mukosa lambung dari iritan. Penurunan kadar prostaglandin dari jalur COX-1 akan menurunkan produksi mukosa sehingga lambung akan mudah teriritasi dan terjadi luka pada lambung. Di dalam lambung COX-1 menghasilkan prostaglandin (PGE2 dan PGI2), keduanya melindungi mukosa lambung dari kerusakan dengan cara menstimulasi sekresi misin, menaikkan suplai darah ke mukosa, menurunkan produksi asam lambung, dan mensekresi bikarbonat. Berkurangnya faktor defensif lambung menyebabkan penurunan proteksi lambung, sehingga lambung mudah mengalami iritasi, luka, bahkan perdarahan. Penggunaan aspirin memiliki prevalensi sekitar 45-60 % dari keseluruhan kasus perdarahan (Michael, dan Zelika., 2017).

b. Clopidogrel



Gambar 2.2 Struktur Kimia Clopidogrel (Depkes, 1995)

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 Fisika dan Kimia

Gambar 2.2 menunjukkan struktur kimia dari clopidogrel, clopidogrel memiliki berat molekul 499,9 dan mudah larut dalam larutan asam dengan pH 1, larut dalam metanol, sedikit larut dalam metilen klorida, praktis tidak larut dalam air dan eter (Plavix, 2018).

2) Mekanisme Kerja

Clopidogrel memiliki efek anti agregatori platelet, dalam hal ini menghambat jalur dari adenosin difosfat (ADP). 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 CYP2C19 yang mengubah menjadi bentuk aktifnya. Gen CYP2C19 merupakan keluarga gen Sitokrom P450. Clopidogrel bekerja dengan cara terlebih dahulu diubah menjadi metabolit aktifnya oleh metabolisme hati dengan bantuan enzim, di dalam hati clopidogrel dimetabolisme menjadi 2-oxo clopidogrel (metabolit aktif). Metabolit aktif tersebut akan mengalami hidrolisis menjadi asam karboksilat yang merupakan metabolit tidak aktif. Metabolit aktif akan secara selektif menghambat pengikatan ADP ke reseptor P₂Y₁₂ platelet

sehingga menghambat aktivasi kompleks GP IIb/IIIa yang dimediasi oleh ADP sehingga menyebabkan penghambatan terhadap agregasi platelet (Zaman, dan Ajeng., 2018).

3) Indikasi dan Dosis

Clopidogrel menghambat terjadinya pembekuan darah sehingga menjadi salah satu terapi untuk pengobatan stroke iskemik yang diakibatkan adanya penyumbatan pembuluh darah. Pemberian clopidogrel ini bertujuan agar tidak terjadi aktivasi platelet dan pembekuan darah (Michael, dan Zelika., 2017). Dosis clopidogrel berdasarkan PIONAS (2015) yaitu pemberian oral 75mg sekali sehari dengan atau tanpa makan.

4) Kontraindikasi dan Interaksi Obat

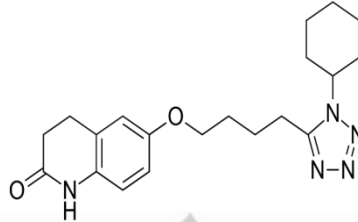
Penggunaan clopidogrel dikontraindikasikan bagi pasien yang mengalami hipersensitivitas, perdarahan aktif seperti ulkus peptikum atau perdarahan intrakranial, ibu menyusui. Clopidogrel dapat mengalami interaksi dengan beberapa obat contohnya adalah omeprazol, warfarin, esomeprazol (BPOM, 2015).

5) Efek Samping Obat

Berdasarkan informasi yang ada dalam PIONAS (2015) clopidogrel memiliki efek samping mayor berupa dispepsia, nyeri perut, diare, dan perdarahan saluran cerna. Mekanisme terjadinya efek samping clopidogrel diakibatkan adanya penghambatan reseptor P_2Y_{12} , clopidogrel merupakan antagonis *irreversible* dari reseptor P_2Y_{12} , reseptor tersebut diekspresikan dalam sistem gastrointestinal, fungsi reseptor P_2Y_{12} diekspresikan dalam sel enterochromaffin yang melapisi saluran cerna dan mengatur fungsi gastrointestinal. Akibat dari blockade reseptor P_2Y_{12} ini dapat menyebabkan penurunan fungsi lambung yang menyebabkan iritasi ataupun perdarahan pada gastrointestinal. Mekanisme clopidogrel menyebabkan perdarahan saluran cerna yaitu karena adanya penghambatan pada reseptor ADP yang berperan penting untuk aktivasi trombosit sehingga mengakibatkan terganggunya fungsi aktivasi trombosit dalam proses pembekuan darah dan juga integritas mukosa saluran

cerna bagian atas yang dapat menyebabkan perdarahan. Trombosit berperan dalam faktor pembekuan darah yaitu faktor trombosit III yang berperan dalam perubahan protrombin menjadi trombin, trombosit mengeluarkan ADP untuk mempercepat pembekuan gumpalan trombosit (Sutaryo *et al.*, 2004).

c. Cilostazol



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

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 Fisika Kimia

Gambar 2.3 menunjukkan struktur kimia dari cilostazol, cilostazol memiliki rumus kimia $C_{20}H_{27}N_5O_2$ dan memiliki berat molekul 369,46. Berbentuk kristal atau serbuk kristal, memiliki kelarutan yang rendah dalam metanol dan etanol, dan praktis larut dalam air, HCL 0,1 N dan NaOH 0,1 N (Attia *et al.*, 2011).

2) Mekanisme Kerja

Cilostazol merupakan antiplatelet yang bekerja dengan cara menghambat enzim *3-phosphodiesterase* sehingga akan meningkatkan siklik AMP intraseluler dan akibatnya adalah penghambatan agregasi platelet (Hall, dan Mazer., 2011).

3) Indikasi dan Dosis

Cilostazol terbukti efektif digunakan untuk mengatasi penyakit pembuluh darah perifer. Termasuk efektif untuk mencegah kekambuhan stroke iskemik.

Menurut PIONAS (2015) dosis pemakaian cilostazol pada orang dewasa yaitu 200mg dua kali sehari, tiga puluh menit sebelum atau dua jam setelah makan.

4) Kontraindikasi dan Interaksi Obat

Kontraindikasi cilostazol yaitu predisposisi pada perdarahan seperti pada tukak lambung aktif, stroke hemoragik pada enam bulan terakhir. Selain itu ibu hamil dan menyusui juga tidak dapat menggunakan terapi dengan cilostazol. Ada beberapa obat yang dapat berinteraksi dengan cilostazol, diantaranya clarithromycin dan rivaroxaban (BPOM, 2015).

5) Efek Samping

Efek samping obat yang sering terjadi pada pemberian cilostazol yaitu sakit kepala, diare, kotoran tidak normal, mual, muntah dyspepsia, perut kembung, dan nyeri perut (PIONAS, 2015). Dan berdasarkan penelitian penggunaan cilostazol tidak meningkatkan kejadian terjadinya perdarahan. Dalam studi penelitian menyebutkan bahwa penggunaan cilostazol pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer pada 60% pasien terapi dihentikan akibat terjadinya efek samping obat cilostazol (Hall, dan Mazer., 2011).

2. Stroke

a. Definisi

Stroke merupakan sindrom yang disebabkan oleh adanya gangguan aliran darah menuju otak, yang dapat menyebabkan terjadinya defisit neurologik atau kelumpuhan syaraf yang berlangsung lebih dari 24 jam. Defisit neurologik fokal yang berlangsung kurang dari 24 jam (biasanya 5-20 menit) dikenal sebagai *Transient Ishcemic Attack* (TIA) (Wittenarer, 2012).

b. Klasifikasi Stroke

1) Stroke Iskemik

Delapan puluh persen stroke merupakan stroke iskemik yang disebabkan adanya sumbatan trombotik atau tromboembolitik pada arteri. Pada stroke iskemik

biasanya terjadi kelumpuhan syaraf dan gangguan aliran darah menuju otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak (Hanum *et al.*, 2017).

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

a) *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.

b) *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.

2) Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik atau stroke perdarahan dapat diklasifikasikan menjadi perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subdural atau ekstradural (Goldszmidt, 2011).

c. Gejala dan Tanda Stroke Iskemik

- 1) Kesulitan berbicara, berbicara tidak jelas, dan sulit mengerti perkataan orang lain.
- 2) Gangguan penglihatan.
- 3) Adanya defisit neurologik seperti hemiparesis (lumpuh sebelah kanan atau kiri tubuh saja).
- 4) Mengalami vertigo dan sakit kepala yang berat.
- 5) Gerakan tidak terkoordinasi seperti kehilangan keseimbangan.
- 6) Gangguan kesadaran seperti pingsan atau bahkan koma.
- 7) Biasanya diawali dengan *Transient Ischemic Attack* (TIA) atau serangan stroke yang terjadi sementara (Setyopranoto, 2011).

d. Epidemiologi Stroke

Stroke merupakan penyebab kecacatan nomor satu di dunia, dua pertiga dari semua kematian akibat stroke terjadi di negara-negara berkembang (*Kabi et al.*, 2015). Menurut Riskesdas (2013) Stroke adalah penyebab kematian utama di Indonesia, prevalensi stroke di Indonesia sebesar 12,1 %. Angka tersebut naik sebesar 8,3% dibandingkan pada Riskesdas tahun 2007 (Wayunah, dan Saefulloh, 2016). Di Jawa tengah sendiri prevalensi penderita stroke mencapai 17,9% (Kemenkes, 2013). Sedangkan terjadinya penyakit stroke di Banyumas untuk stroke iskemik sebanyak 311 orang dan stroke hemoragik sebanyak 122 orang (Dinkes Banyumas, 2015).

e. Pemeriksaan Penunjang Stroke.

- 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 perdarahan intraserebral dan untuk membedakan 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). 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 (Notosiswoyo, 2004)

f. Strategi terapi stroke iskemik

- 1) Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi yang penting untuk dilakukan adalah dengan perbaikan gaya hidup dengan mengatur aktivitas dan asupan pola makan berupa

pengaturan pola makan, aktivitas kerja dan waktu istirahat yang cukup serta berolahraga secara teratur. Menghindari konsumsi alkohol dan rokok serta menghindari stres (Purnama *et al.*, 2013).

2) Terapi farmakologis

Terapi farmakologis untuk pasien stroke iskemik menurut *Guideline American Heart Assosiation* (2013) adalah pemberian agentrombolitik, antikoagulan, antiplatelet dan neuroprotektif.

a) Agen trombolitik

Terapi trombolitik yang biasa digunakan dalam pengobatan stroke iskemik adalah *recombinant tissue Plasminogen Activator (rt-PA)* intravena (AHA, 2013). Mekanisme kerja rt-PA adalah dengan menginisiasi fibrinolisis lokal dengan cara mengikat fibrin dalam trombus dan mengkonversi plasminogen menjadi plasmin. Penggunaan antiplatelet dan antikoagulan harus dihindari selama dua puluh empat jam setelah pemberian rt-PA intravena, hal tersebut untuk mencegah terjadinya komplikasi perdarahan. Selain itu terapi trombolitik dengan menggunakan streptokinase dan alteplase juga dapat digunakan untuk stroke iskemik (AHA, 2013).

b) Antikoagulan

Warfarin dan heparin adalah contoh antikoagulan yang biasanya digunakan (Michael, dan Zelika., 2017). Heparin bekerja dengan mencegah pembentukan bekuan dan perpanjangan pembekuan yang ada dalam darah, heparin menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah, meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi trombin, serta mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Heparin dapat menyebabkan efek samping yang serius yaitu *Heparin Induced Trombositopenia* (HIT). HIT disebabkan karena adanya reaksi imunologis yang mengakibatkan penurunan kadar trombosit. Selain itu heparin juga dapat menyebabkan perdarahan, nekrosis kulit, utikaria serta peningkatan serum transaminase hati (Harter *et al.*, 2015).

Warfarin bekerja dengan menghambat karboksilasi vitamin K dari protein prekursornya, vitamin K berperan dalam proses pembekuan darah.

Warfarin tidak memiliki efek langsung terhadap trombus yang sudah terbentuk, tetapi dapat mencegah perluasan trombus. Warfarin dapat menyebabkan efek samping diantaranya perdarahan dari jaringan atau organ, nekrosis kulit dan jaringan lain, urtikaria, demam, dermatitis, kram perut (Harter *et al.*, 2015).

c) Neuroprotektan

Pemberian neuroprotektan bertujuan untuk mengurangi terjadinya kerusakan sel akibat terhambatnya aliran darah dan kurangnya suplai oksigen menuju otak. Obat neuroprotektan yang biasa dipakai pada terapi stroke iskemik adalah sitikolin dan pirasetam. Sitikolin bekerja dengan cara meningkatkan sintesis *phosphatidylcholine*. Sitikolin juga berperan dalam meningkatkan aliran darah otak (Praja *et al.*, 2013). Sedangkan 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 (Praja *et al.*, 2013).

3. Efek Samping Obat

a. Definisi dan Kejadian Efek Samping Obat

Efek samping obat atau *adverse drug reaction* merupakan respon obat yang membahayakan atau tidak diharapkan terjadi untuk tujuan profilaksis, diagnosis, maupun terapi. Di negara-negara barat *adverse drug reaction* dapat menyebabkan 3% sampai 12% pasien mengalami perawatan di rumah sakit, selain itu akibat terjadinya *adverse drug reaction* terjadi peningkatan biaya perawatan yang mencapai 5% sampai 10%. Efek samping obat memberikan respon yang tidak dapat diperkirakan, yang tidak dikehendaki, atau respon yang berlebihan akibat penggunaan obat (Kemenkes, 2011).

b. Klasifikasi Efek Samping Obat

Tabel 2.1 Klasifikasi Efek Samping Obat

Type	Keterangan
Type A (tergantung dosis)	Efek samping obat terjadi akibat respon yang berlebihan terhadap obat dan bergantung pada dosis yang diberikan. Terkait dengan faktor farmakologi, efek samping obat dapat diprediksi dan dapat diatasi dengan memodifikasi dosis yang diberikan.
Type B (tidak tergantung dosis)	Tidak tergantung dosis, efek samping tidak dapat diprediksi. Penyebab yang paling sering terjadi yaitu akibat adanya reaksi imunologi dan tidak berhubungan dengan respon farmakologi, reaksi ini dapat di atasi dengan menghentikan pemakaian obat dan mengganti dengan obat lain.
Type C (terapi jangka panjang)	Semakin lama penggunaan obat maka akan meningkatkan risiko terjadinya efek samping yang lebih tinggi. Efek samping yang terjadi dapat disebabkan oleh adaptasi reseptor yang sensitif.
Type D (efek tertunda)	Biasanya bergantung dosis yang diberikan dan terjadi beberapa waktu setelah penggunaan obat.
Type E (<i>withdrawal syndrome</i>)	Efek samping muncul setelah obat digunakan dalam jangka waktu panjang, namun penggunaan obat dihentikan secara tiba-tiba. Reaksi dapat diatasi dengan menghentikan penggunaan obat secara perlahan.
Type F (<i>failure of therapy</i>)	Angka kejadiannya umum, dapat berhubungan dengan dosis dan biasanya disebabkan oleh interaksi obat.

Sumber: (Costable *et al.*, 2007).

Efek samping obat seringkali terjadi pada pasien geriatri, dalam studi penelitian disebutkan bahwa 14% subyek uji mengalami kejadian efek samping obat, dan kejadian terbanyak terjadi pada pasien geriatri hal ini karena sebagian besar pasien geriatri mendapatkan pengobatan polifarmasi sehingga prevalensi terjadinya efek samping dalam pengobatan cukup besar (Rahmawati, 2014).

4. Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo merupakan salah satu metode untuk menghitung kemungkinan terjadinya efek samping obat. Ada beberapa pertanyaan dalam skala Naranjo, apabila skor lebih dari 9 maka pasti merupakan *adverse drug reaction*, skor antara 5-8 maka kemungkinan besar terjadi *adverse drug reaction*, skor 1-4 kemungkinan terjadi *adverse drug reaction*, dan jika skor 0 maka bukan merupakan *adverse drug reaction* (BPOM, 2012).

Tabel 2.2 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. Jaminan Kesehatan Nasional

a. Definisi

Jaminan kesehatan nasional adalah suatu jaminan berupa kesehatan yang diberikan oleh pemerintah kepada masyarakat yang tegabung sebagai peserta JKN. Jaminan kesehatan tersebut dapat diperoleh melalui pemberi pelayanan

kesehatan atau biasa disingkat menjadi PPK. Pemberi pelayanan kesehatan adalah suatu organisasi yang merupakan tempat untuk memberikan pelayanan kesehatan bagi masyarakat. Ada tiga tingkatan pemberi pelayanan kesehatan yaitu PPK tingkat 1, PPK tingkat dua, dan PPK tingkat tiga (Jamkesda Kebumen, 2015).

Salah satu program unggulan untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan bagi peserta BPJS Kesehatan serta memudahkan akses pelayanan kesehatan kepada peserta penderita penyakit kronis, maka dilakukan optimalisasi implementasi program rujuk balik. Program rujuk balik diberikan kepada peserta BPJS penderita penyakit kronis, khususnya penyakit diabetes melitus, hipertensi, jantung, asma, stroke, epilepsi, penyakit kronik obstruktif akut, schizoprenia, dan *Systemic Lupus Erythematosus* yang sudah terkontrol (BPJS, 2014).

b. Klasifikasi Pemberi Pelayanan Kesehatan

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: RSUD dr. Soedirman Kebumen dan RSUD Prembun.
Tingkat 3	Pemberi pelayanan kesehatan tingkat lanjut. Contohnya: RSUD Banyumas, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, SUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Sumber: (Perda Banjarnegara, 2016)

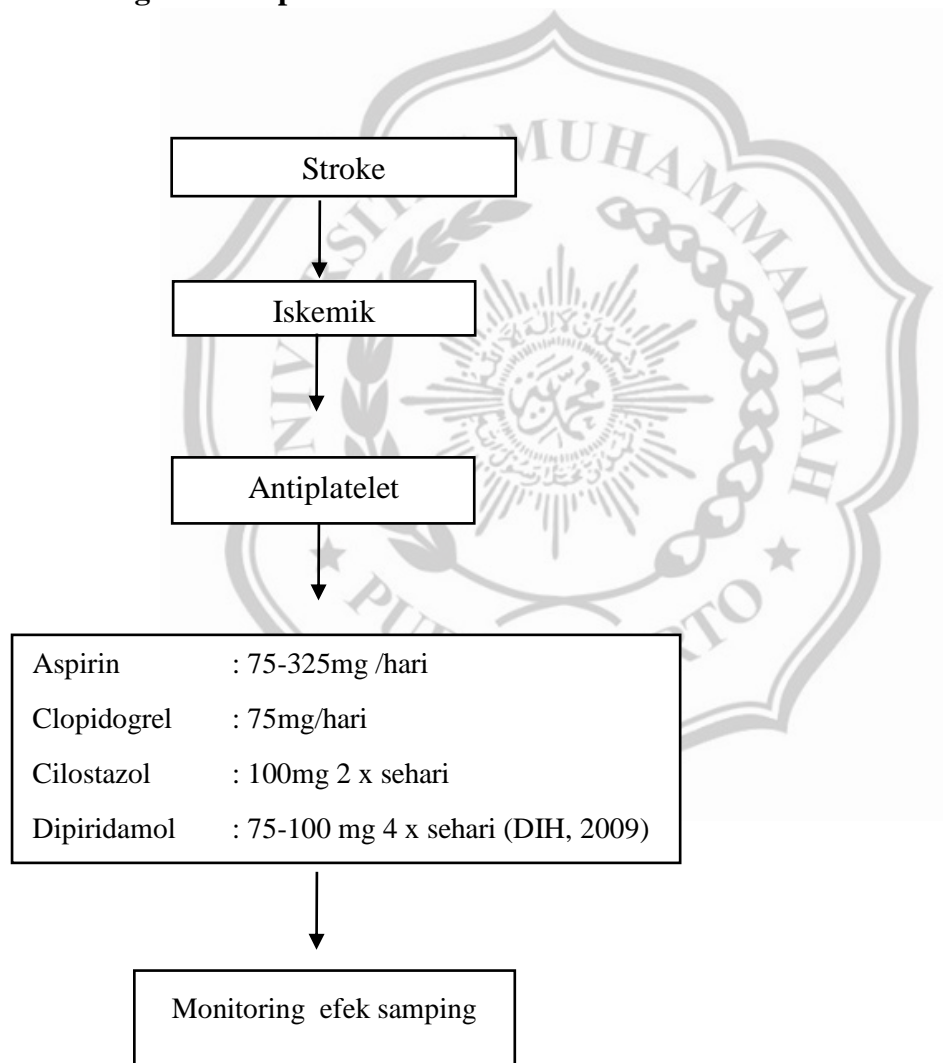
6. Rekam Medik

Rekam medik merupakan suatu berkas data yang berisi informasi mengenai kesehatan pasien, informasi tersebut meliputi identitas pasien, segala tindakan yang dilakukan kepada pasien dalam rangka pemberian pelayanan kesehatan. Menurut Undang-undang nomer 44 tahun 2009 setiap rumah sakit

diwajibkan melakukan penyelenggaraan rekam medis sebagai suatu bentuk pelayanan kesehatan yang bertanggung jawab (Samandari, 2016).

Tujuan adanya rekam medik adalah untuk menunjang tercapainya tertib administrasi dalam rangka upaya peningkatan pelayanan kesehatan. Pembuatan rekam medik juga bertujuan untuk memperoleh catatan atau dokumen yang akurat dari pasien mengenai riwayat medisnya (Samandari, 2016).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep