

**DRUG RELATED PROBLEMS PADA PENATALAKSANAAN PASIEN
STROKE DI INSTALASI RAWAT INAP RSAL DR. RAMELAN SURABAYA
PERIODE 1 SEPTEMBER - 31 OKTOBER 2006**

Bangunawati Rahajeng^{1*}, Widyati², Zullies Ikawati³

¹Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta

²Departemen Farmasi, RSAL Dr Ramelan, Surabaya

³Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*e-mail: bangunawati.r@umy.ac.id

ABSTRAK

Stroke merupakan penyakit yang memerlukan perawatan jangka panjang sehingga untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik perlu kerjasama antara dokter, perawat, apoteker, pasien, dan keluarga pasien. Kejadian *drug related problems* sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang berisiko meningkatkan kesakitan, kematian, dan biaya. Penelitian ini bertujuan untuk menelusuri kejadian *DRPs* pada pasien stroke rawat inap dan untuk mengetahui apakah terjadi *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke rawat inap di RSAL Dr Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006. Penelitian dilakukan dengan rancangan studi *cross-sectional* yang dikerjakan secara prospektif terhadap suatu populasi terbatas, yaitu seluruh pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006. Data pasien stroke rawat inap didapat dari poli saraf dan UGD, kemudian dilakukan pencatatan status pasien dari rekam medik di bangsal rawat inap. Kekurangan rekam medik dilengkapi dengan melihat catatan perawat, melihat kondisi pasien langsung dengan mengikuti visite dokter, dan wawancara pasien atau keluarga pasien. Data yang diperoleh dilakukan kajian *DRPs* dengan acuan *guidelines stroke* yang ada, dihitung persentasenya. Sebanyak 102 dari 109 pasien memenuhi kriteria inklusi. Pada 102 pasien didapat 67 pasien mengalami *DRPs* (65,69 %) dan 35 pasien tidak mengalami *DRPs* (34,31 %). Jenis *DRPs* yang terjadi adalah *drug needed* 27 pasien (22,50 %), *wrong drug/inappropriate drug* 32 pasien (26,67 %), *wrong dose* 26 pasien (21,67 %), *adverse drug reaction* 16 pasien (13,33 %), *drug interaction* 19 pasien (15,83 %).

Kata kunci: *drug related problems*, stroke

ABSTRACT

Stroke is a disease which requires long term care so that good cooperation among doctors, nurses, pharmacists, patients and patients' family is needed to achieve good therapeutic outcome. Drug related problems (DRP) generally occur among inpatients. They may increase risks of illness, death and cost. The study was meant to find out occurrence of DRP among stroke inpatients and identify whether there were drug related problems in the treatment of stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya during 1st September - 31st October 2006. The study was an analytical cross sectional design conducted prospectively to limited population, i.e. all stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya from 1st September - 31st October 2006. Data of stroke inpatients were obtained from Neurology Polyclinic and Emergency Unit; then the recording of the patient's status was made from medical records of inpatients ward. Incomplete medical records were minimized by looking at nurses' notes, the condition of the patient by following doctors' visits, interview with the patient and patient's family. Data obtained were studied on DRP using stroke guideline and calculated their percentage. Out of 109 stroke patients, as many as 102 fulfilled inclusion criteria. Out of 102 patients, 67 patients (65.69 %) had drug related problems, 35 patients (34.31 %) did not have drug related problems. Types of drug related problems were drug needed 27 patients (22.50 %), wrong drug/ inappropriate drug 32 patients (26.67 %), wrong dose 26 patients (21.67 %), adverse drug reaction 16 patients (13.33 %), drug interaction 19 patients (15.83 %).

Keywords: drug related problems, stroke

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker. Stroke terjadi pada lebih dari 700.000 individu per tahun dengan angka kematian sebesar 150.000. Stroke juga merupakan penyakit yang "mahal" karena penderita stroke sering memerlukan perawatan lebih lanjut dan rehabilitasi jangka panjang (Dipiro *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Lumbantobing, 2003). Untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik pada pasien stroke yang menjalani rawat inap diperlukan kerjasama multidisiplin ilmu antara dokter, perawat, farmasis, dan tenaga kesehatan lain, bahkan keluarga pasien (Dipiro *et al.*, 2005; Scottish, 1997).

Drug-related problems (DRPs) sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang berisiko meningkatkan kesakitan dan kematian serta menaikkan biaya. Peran farmasis dalam hal ini adalah membantu menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah yang terbaik dengan cara mengidentifikasi *DRPs* baik yang potensial terjadi maupun yang aktual terjadi, serta mencegah terjadinya potensial *DRPs*, sejalan dengan perkembangan pelayanan kesehatan yang lebih berfokus pada *patient oriented* (AHFS, 2005; Cipolle *et al.*, 1998; Cohen, 1999; Floriddia, 2000).

Studi retrospektif *DRPs* pada pasien stroke yang dilakukan Yulia (2001) menunjukkan bahwa pasien stroke rawat inap di RSUD DR. Soetomo Surabaya mengalami *DRPs* sebagai berikut: penggunaan tanpa indikasi (22,75 %), tidak tepat lama pemberian (18,6 %), gagal menerima obat (18,6 %), tidak tepat saat pemberian (18 %), tidak tepat obat (5,4 %), dan interaksi obat (3,0 %). Studi prospektif terbatas oleh Nurul (2005) pada 18 pasien stroke rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Surakarta ditemukan 16 mengalami *medication error* (88,89 %) dengan tipe *prescribing error* (25 %) dan *wrong administration technique* (75 %), penggunaan antibiotik kurang tepat 78,6 %, penanganan hiperglikemi pada pasien stroke kurang tepat 12,5 %, kejadian efek samping 1,92 % (Nurul, 2005; Yulia, 2001).

Jumlah penderita stroke yang tercatat di paviliun VII bangsal neurologi RSAL Dr. Ramelan antara Juli 2005 - 8 Agustus 2006 yang menjalani rawat inap sebanyak 466 pasien (187 pasien wanita, 279 pasien laki-laki) dimana 37 pasien mengalami kematian (12 pasien wanita, 25 pasien laki-laki). Kasus stroke menempati urutan ke-4 dari 10 besar penyebab kematian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya selama 2005. Rata-rata pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya menjalani rawat inap selama 11 hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara observasional dengan desain *cross-sectional* deskriptif secara prospektif. Subyek penelitian adalah pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan periode 1 September - 31 Oktober 2006. Data yang diperoleh dilakukan kajian terhadap adanya *DRPs*. *DRPs* yang diidentifikasi meliputi: *Drug needed* (kebutuhan akan obat, termasuk *referred to as no drug*); *Wrong/ Inappropriate Drug* (salah obat); *Wrong dose*; *Adverse Drug Reaction*; *Drug Interaction*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006 adalah sebanyak 109 pasien, dengan 7 diantaranya dieksklusi karena berbagai sebab. Sebanyak 2 pasien meninggal dunia 1 - 2 hari setelah dirawat (sehingga tidak dapat dilakukan evaluasi), 1 pasien kemudian didiagnosis tumor otak, 1 pasien tidak ditemukan kelainan neurologi akibat stroke, 1 pasien hanya mengalami TIA, dan 2 pasien pulang paksa sehingga belum atau tidak dilakukan pengamatan. Dengan demikian penelitian ini dilakukan pada pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006 sebanyak 102 pasien dengan karakteristik tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

No	Karakteristik Pasien		Persentase (%)	
1.	Usia (tahun)	a. 40-50th	9	8,82
		b. 51-60th	37	36,27
		c. 61-70th	38	37,25
		d. 71-80th	17	16,67
		e. 81-90th	1	0,98
2.	Jenis Kelamin	a. Laki-laki	56	54,90
		b. Perempuan	46	45,10
3.	Jenis stroke	a. Infark	81	79,41
		b. Perdarahan	21	20,59

Usia pasien stroke dalam penelitian ini terbanyak adalah antara 51 - 70 tahun. Menurut Goldstein *et al.* (2006) bahwa risiko stroke meningkat dua kali lipat pada usia >55 tahun. Penelitian WHO MONICA menunjukkan bahwa insidensi stroke bervariasi antara 48 - 240 per 100.000 per tahun pada usia 45 - 54 tahun. Sementara penelitian di Amerika Serikat menunjukkan angka 113,8 kasus stroke per 100.000 orang per tahun pada usia < 55 tahun.

Jenis stroke yang terjadi adalah stroke iskemik 81 pasien (79,41 %) dan stroke perdarahan (hemoragik) 21 (20,59 %) pasien yang terdiri dari perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraserebral. Pada beberapa negara di dunia, penderita stroke memiliki komposisi 70 % stroke iskemik, 27 % stroke hemoragik, dan 3 % stroke dengan sebab yang tidak diketahui. Jumlah penderita stroke hemoragik di Cina berkisar 17,1 - 39,4 %, di Jepang sampai 38,7 % (Jarnison *et al.*, 2006).

1. Drug Needed

Terdapat 27 pasien yang mengalami DRPs jenis *drug needed* pada penelitian ini, meliputi 12 jenis obat yang dibutuhkan pasien stroke rawat inap, karena belum diberikan pada saat dirawat atau belum diresepkan pada saat pulang sementara pasien mempunyai faktor risiko yang belum diterapi, atau penghentian obat terlalu awal.

Tabel 2. Kejadian *Drug Needed* pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

Jenis Drug Needed	Jumlah Pasien	Kondisi Klinis	Sifat DRPs
Anti hipertensi	3	TD (mmHg) : 150/80; 150/100; 160/120	Aktual
Penurun kolesterol	6	Kolesterol 255-339 mg/dL LDL 200-257 mg/dL	Aktual
Penurun trigliserida	1	TG 245 mg/dL	Aktual
Aspirin	6		Aktual
Insulin	3	GDP 197-232 mg/dL GD2JPP 225-323 mg/dL	Aktual
Anti diabetik oral	3	Pasien dg DM	Aktual
Warfarin	1	Pasien dg AF, <i>decompensasi cordis</i>	Aktual
Penurun asam urat	2	8,8 mg/dL (♂); 6,3mg/dL (♀)	Aktual
Antibiotika	1	L : 15400/mm ³ , LED 42/jam, T 37, 8°C	Aktual
Natrium	2	Na : 126-128 mEq/dL	Aktual
Kalium	1	K : 2,7 mEq/dL	Aktual
Terapi anemia	2	Hb : 7-7,5g/dL	Aktual

Menurut Misbach dkk (2004), pemberian antihipertensi dapat ditunda 7 - 10 hari pasca serangan awal stroke, jadi pasien seharusnya mendapatkan antihipertensi saat pulang. Sebanyak 1 pasien juga mempunyai riwayat diabetes, dimana menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004) dan Chobanian *et al.* (2004), pasien hipertensi dengan diabetes, target optimal tekanan darah adalah 130/80mmHg untuk mencegah serangan stroke berulang. Tekanan darah pasien ini saat pulang 150/80mmHg. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor)* adalah antihipertensi yang direkomendasikan. Penggunaan antihipertensi pada pasien stroke akut masih kontroversi. Kenaikan tekanan darah dapat terjadi sebagai hasil dari stress stroke, kandung kemih yang penuh, nyeri, hipertensi sebelumnya, respon fisiologis dari hipoksia atau naiknya tekanan intrakranial. Alasan penurunan tekanan darah adalah untuk mengurangi risiko perdarahan, mencegah kerusakan vaskuler, mengurangi terbentuknya edema otak, dan mencegah stroke berulang. Tetapi penurunan tekanan darah yang terlampau mendadak dapat memperparah keadaan iskemi yang dapat memperluas daerah infark. Pada beberapa pasien tekanan darah turun dengan sendirinya ketika dipindahkan ke ruang yang lebih tenang, kandung kemih kosong, nyeri terkontrol, dan pasien cukup istirahat. Oleh karena itu ketika antihipertensi digunakan, harus secara hati-hati dan diperlukan monitoring tekanan darah secara ketat.

Meningkatnya kadar kolesterol dalam darah terutama *LDL (Low Density Lipoprotein)* merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner yang merupakan faktor risiko terjadinya stroke. Hubungan antara kadar kolesterol dan risiko terjadinya stroke belum jelas benar, tetapi 3 studi prospektif pada laki-laki, menunjukkan meningkatnya kejadian stroke pada kadar kolesterol total yang tinggi terutama diatas 240-270mg/dL. Kenaikan risiko stroke iskemik sebesar 25 % pada setiap kenaikan kadar kolesterol total 1mmol/L (38,7mg/dL) ditemukan di Asia Pasifik, sementara di Eropa ditemukan kenaikan hanya 6 % (Goldstein *et al*, 2006). Menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004), pemberian statin diindikasikan jika LDL kolesterol > 3,5mmol/L (135,45mg/dL), sedang menurut Barrie *et al.* (2004) pasien yang menerima statin mempunyai target penurunan LDL kolesterol sampai dengan < 100mg/dL mengikuti aturan *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (level evidence A). Suatu *systematic review* menemukan batas atas total kolesterol pada pasien dengan riwayat infark miokard dan penyakit jantung koroner adalah 5 mmol/L (193,5mg/dL) (Manktelow *et al*, 2006). Kenaikan trigliserida

adalah sebagai hasil dari sindrom metabolik dan hubungan dengan kejadian stroke iskemik telah dilaporkan pada beberapa kasus (Goldstein *et al.*, 2006; Talbert, 2005).

Adams *et al.* (2003) membuat rekomendasi untuk aspirin sebagai berikut: Aspirin harus diberikan pada 24 atau 48 jam setelah serangan akut pada kebanyakan pasien (grade A); Pemberian aspirin sebagai terapi tambahan 24 jam setelah pemberian trombolitik tidak direkomendasikan (grade A); Aspirin tidak digunakan sebagai terapi pengganti pada intervensi akut terutama *r-tPA* iv sebagai terapi akut stroke iskemik (grade A); Tidak ada rekomendasi yang telah dibuat untuk penggunaan antiplatelet lain (grade C). Pasien dapat diperiksa jumlah trombositnya untuk menentukan apakah aspirin dapat digunakan lagi atau ditunda penggunaannya (Borna *et al.*, 2005, mensyaratkan trombosit $> 140.000/\text{mm}^3$). Aspirin biasanya dapat digunakan lagi 2 minggu setelah tanda-tanda perdarahan hilang.

Pasien-pasien yang dianggap membutuhkan insulin pada penelitian ini adalah pasien dengan riwayat diabetes mellitus yang mengalami hiperglikemia pada saat serangan stroke. Penatalaksanaan kadar gula darah pada pasien stroke harus dilakukan dengan hati-hati, karena keadaan hiperglikemi maupun hipoglikemi mempunyai akibat yang kurang baik. Kenaikan kadar gula pada pasien stroke dapat terjadi pada semua pasien (diabetik dan non diabetik). Hal ini karena hiperglikemi merupakan konsekuensi dari stroke yang menunjukkan keadaan vaskuler yang serius atau sebagai akibat gangguan metabolisme karena stroke. Efek merugikan dari keadaan hiperglikemi belum jelas benar, tetapi diperkirakan berhubungan dengan kenaikan asidosis sekunder jaringan menjadi glikolisis anaerobik dan kenaikan permeabilitas *Blood-Brain Barrier* (3B). Sementara itu keadaan hipoglikemi menyebabkan munculnya tanda-tanda neurologi yang mirip dengan serangan stroke dan *brain injury*.

Menurut beberapa *guidelines* warfarin digunakan untuk mencapai *INR* 2-3 pada kelompok risiko tinggi untuk emboli otak berulang (fibrilasi atrium non valvuler, katup jantung buatan, trombus mural dalam ventrikel, infark miokard baru) (Class I, level A) (Sacco *et al.*, 2006, *The Intercollegiate Working Party for Stroke*, 2004). Aspirin juga dapat diberikan sebagai pengganti warfarin jika pasien tidak dapat menerima warfarin, pada pasien ini tidak ada kontra indikasi pemberian warfarin.

Penurun asam urat (allopurinol) direkomendasikan untuk menurunkan kadar asam urat untuk menghindari komplikasi lebih lanjut. Jika pasien mengalami gangguan fungsi ginjal ($\text{Clcr} \approx 17,2\text{ml/mnt}$) maka perlu penyesuaian dosis jika diberikan allopurinol yaitu 100mg/hari oral.

Pasien stroke sering mengalami leukositosis sebagai akibat gangguan aliran darah serebral (mengakibatkan penurunan produksi energi, kerusakan mitokondrial, kematian sel, aktivasi reseptor glutamat/ eksitotoksitas, akumulasi berlebihan Na, Cl, Ca intraneural, aktivasi leukosit/ pelepasan mediator inflamasi), sehingga kadang leukositosis bukan merupakan tanda infeksi dan tidak memerlukan terapi.

Hiponatremia sering tidak menampilkan gejala klinis yang berarti tetapi berhubungan dengan keadaan pasien yang buruk dan merupakan prognosis yang jelek pada pasien stroke hemoragik. Mayberg *et al.* (1994) merekomendasikan pemberian larutan isotonik (1/2 Normal Salin) secara iv untuk mencegah kontraksi volume yang mempengaruhi perfusi otak dan fungsi ginjal (level III - IV, grade C), sementara larutan hipotonik merupakan kontra indikasi karena meningkatkan risiko edema otak. Abnormalitas elektrolit jarang terjadi pada pasien stroke iskemik, tetapi harus tetap dimonitor dan disubstitusi jika diperlukan. Secara klinik hipokalemia ringan sering tanpa gejala. Hipokalemia sedang mempunyai gejala-gejala seperti kram, lemah, tidak nyaman,

nyeri otot, dan hipokalemia berat berhubungan dengan aritmia jantung (hipertensi esensial dan perubahan gelombang pada pemeriksaan *ECG*) yang jika tidak diterapi dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien stroke.

Pada pasien anemia kadar hemoglobin yang rendah menurunkan pasokan oksigen ke jaringan termasuk ke otak dan dapat memperparah kondisi iskemik. Terapi antianemia yang sesuai perlu diberikan pada pasien dalam kondisi tersebut.

Penelitian ini mengidentifikasi 32 pasien yang mengalami *wrong drug* atau *innappropriate drug*. Hal ini diuraikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Kejadian *Wrong Drug/ Inappropriate Drug* pada pasien stroke di instalasi rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006

Kejadian <i>Wrong Drug</i>	Jenis Obat	Jumlah Pasien	Sifat DRPs
Tidak ada problem medik yg jelas	Simvastatin, fraksiparin, sefotaksim	7	Aktual
Obat tidak sesuai problem medik	Dexamethason, asam mefenamat, dipiridamol	2	Aktual
Problem medik hanya sebentar	Allopurinol, fenofibrat	6	Aktual
Duplikasi/kombinasi berlebihan	Lisinopril+kaptopril, nimodipin+nifedipin, seftriakson+seftazidim, aspirin+klopidogrel, aspirin+klopidogrel+pentoksifillin, klopidogrel+warfarin, 2 jenis betahistin	9	Aktual
Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien termasuk kontra indikasi	asam traneksamat, manitol, pirasetam, nifedipin, gliklazid, salbutamol, galantamin,	8	Salbutamol dan galantamin potensial
EBM kurang	Pentoksifillin	5	potensial

i. Tidak ada problem medik yang jelas

Penggunaan simvastatin, fraksiparin (na-nadroparin), dan sefotaksim dengan indikasi yang kurang jelas. Golongan statin mempunyai kemampuan menurunkan kolesterol total dengan cara menghambat sintesa *LDL* kolesterol dan menaikkan katabolismenya. Golongan ini sebenarnya juga dapat menurunkan trigliserida dengan penurunan yang rendah dan menaikkan *HDL* (*High Density Lipoprotein*) dengan kenaikan yang rendah, sehingga harus digunakan pada dosis tinggi (Talbert, 2005). Sebanyak dua pasien diberikan simvastatin 10mg 1x sehari, sehingga penurunan trigliserida mungkin terjadi sangat lambat atau bahkan tidak terjadi. Simvastatin dapat digunakan pada pasien stroke dengan penyakit jantung koroner dan kenaikan plasma lipid dan mengurangi risiko stroke sebesar 30 % (Fagan *et al.*, 2005).

Fraksiparin yang berisi sodium nadroparin (na-nadroparin) merupakan heparin dengan berat molekul rendah (*Low Molecular Weight/ LMW* Heparin). Menurut Sacco *et al.* (2006) pemakaian *LMW* Heparin adalah untuk *deep vena thrombosis* (*DVT*) sebagai profilaksi risiko pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut (grade A). Penggunaannya untuk mengurangi *pulmonary embolism* (*PE*) belum terbukti secara klinik dan harus diperhitungkan rasio risiko manfaat karena menyebabkan perdarahan sistemik dan intraserebral. *LMW* Heparin iv tidak direkomendasikan pada beberapa kelompok pasien stroke iskemik akut yang diduga menjadi mekanisme atau lokasi terjadinya stroke (kardioemboli, arterosklerotik pembuluh darah besar,

vertebrobasilar, atau *progressing stroke*) karena data yang kurang memadai (grade U). Meskipun LMW Heparin efektif pada pasien atrial fibrilasi tetapi tidak lebih efektif daripada aspirin yang lebih mudah digunakan dan direkomendasikan pada berbagai jenis stroke (grade A)

ii. Obat tidak sesuai problem medik

Termasuk dalam kategori ini adalah pemakaian dexamethason pada pasien stroke hemoragik, asam mefenamat pada pasien yang tidak mengalami nyeri, dan penggunaan dipiridamol menggantikan aspirin pada pasien stroke iskemik. Penggunaan kortikosteroid pada stroke perdarahan belum ada *EBM* yang cukup untuk dijadikan rekomendasi, bahkan muncul beberapa efek samping (kenaikan gula darah, infeksi dan perdarahan GI). Hal ini bisa jadi karena inflamasi banyak terjadi pada neuron yang mati daripada neuron iskemik (Feigin *et al.*, 2005).

Menurut Sacco *et al.* (2006) aspirin merupakan *first line* antiplatelet, jika ada resistensi atau terjadi efek samping baru aspirin digantikan, biasanya oleh klopidogrel (class IIa, level B). Penggunaan dipiridamol tanpa kombinasi tidak lazim dilakukan. Studi yang pernah dilakukan *The ESPS-2 (The Second European Stroke Prevention Study)* menunjukkan efektifitas dipiridamol lepas lambat bila dikombinasi dengan aspirin dibanding aspirin saja atau dipiridamol saja (class IIa, level A), tetapi 25 % pasien mengalami pemutusan terapi awal karena sakit kepala (10 %) dibanding aspirin (3 %).

iii. Problem medik hanya terjadi sebentar (sembuh/ hilang sendiri)

Pada penelitian ini ditemukan pemakaian 2 jenis obat yang belum diperlukan. Allopurinol pada pasien dengan kadar asam urat batas atas dan fenofibrat pada kadar trigliserida batas atas.

iv. Duplikasi terapi (termasuk kombinasi yang berlebihan)

Terjadi 7 jenis kombinasi (duplikasi terapi) yaitu: lisinopril dan kaptopril, nimodipin dan nifedipin, seftriakson dan seftazidim, aspirin bersama klopidogrel dan pentoksifillin, aspirin dan klopidogrel, warfarin dan klopidogrel, 2 jenis betahistin digunakan bersama. Kombinasi lisinopril dan kaptopril terjadi pada satu pasien, sedang kombinasi nimodipin dan nifedipin terjadi pada dua pasien. Kedua jenis kombinasi ini adalah kombinasi anti hipertensi satu golongan. Lisinopril dan kaptopril adalah golongan *ACE Inhibitor*, sedang nimodipin dan nifedipin golongan *Calcium Channel Blocker (CCB)* dihidropiridin. Kombinasi anti hipertensi sering digunakan pada kasus-kasus tekanan darah yang tinggi dengan komplikasi, tetapi kombinasi dari golongan yang berbeda seperti diuretik tiazid dan *ACE Inhibitor*, atau *Angiotensin II Receptor blocker (ARB)*; *ACE Inhibitor*, diuretik dan *CCB*. Kombinasi ini dimungkinkan karena mekanisme yang berbeda. *CCB* dapat dikombinasi bila berasal dari subgolongan yang berbeda (dihidropiridin dan non dihidropiridin, seperti diltiazem dan nifedipin) walaupun jarang dilakukan. Jadi kombinasi satu golongan antihipertensi tidak lazim digunakan karena justru akan memperbesar efek samping.

Kombinasi yang digunakan pada pasien di penelitian ini adalah seftriakson dan seftazidim dimana keduanya adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi III sehingga memiliki mekanisme kerja yang sama. Kombinasi seperti ini selain menaikkan biaya juga risiko tinggi terjadi efek samping, resistensi dan super infeksi. Kedua pasien mengalami infeksi saluran

kemih, sehingga jika dilakukan kombinasi dapat menggunakan sefalosporin generasi III (sefotaksim atau seftriakson) dengan quinolon (siprofloksasin).

Kombinasi aspirin dan klopidoogrel direkomendasikan oleh Sacco *et al.* (2006) pada pasien stroke dengan riwayat miokard infark atau penyakit jantung lainnya dan hanya dengan aspirin dosis rendah (class III, level A), karena kombinasi ini meningkatkan risiko perdarahan 1,3 % - 2,6 % (Fagan *et al.*, 2005; Hankey *et al.*, 2005). Pasien kemudian juga mendapatkan pentoksifilin yang mempunyai kemampuan sebagai vasodilator, sehingga risiko perdarahan semakin diperbesar. Sacco *et al.* (2006) menyatakan bahwa terapi menggunakan anti koagulan dengan penambahan antiplatelet tidak direkomendasikan sebagai terapi rutin, hanya pada keadaan-keadaan tertentu karena meningkatkan risiko perdarahan. Keadaan yang membolehkan kombinasi ini adalah miokard infark akut, *LV (left ventricular) mural thrombus, rheumatic mitral valves disease, prosthetic heart valves*. Penggunaan kombinasi ini harus dalam pengawasan ketat dan hanya dilakukan pada pasien rawat inap.

Sebanyak 1 pasien stroke iskemik juga mengalami vertigo. Pasien ini mendapatkan resep pulang betahistin mesilat 3x1 dan betahistin diHCl 2x1. Kombinasi seperti ini tidak efektif dan rawan terjadi overdosis dan meningkatkan efek samping berupa mual, muntah, dan ruam. Pada kasus ini dosis masih masuk kisaran terapeutik sehingga hanya potensial terjadi *DRPs*. Pada penatalaksanaan vertigo, kombinasi yang sering digunakan adalah flunarizin + cinnarizin, flunarizin/cinnarizin + dimenhidrinat.

v. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien (termasuk kontraindikasi)

Pasien mengalami stroke iskemik dengan emboli dan asam traneksamat dimaksudkan untuk hematuria. Salah satu kontraindikasi asam traneksamat adalah pasien dengan penyakit tromboemboli. Pada pasien-pasien seperti ini untuk menghentikan hematuria cukup diberikan vitamin K. Pasien yang juga telah mendapatkan klopidoogrel maka warfarin bisa tetap digunakan dengan dosis minimal untuk mencapai *INR* 2-3 dengan penambahan vitamin K 2 - 5mg (Hirsh *et al.*, 2003).

Kontraindikasi penggunaan manitol terjadi pada pasien yang juga mengalami gangguan fungsi ginjal dengan nilai BUN-kreatinin tinggi (BUN 34.8mg/dL, kreatinin 1.7mg/dL). Manitol adalah diuretik osmotik yang bekerja menurunkan tekanan intrakranial dengan menurunkan total air dalam tubuh lebih dari total kation tubuh sehingga menurunkan volume intraseluler. Efek ini hanya bermanfaat jika ginjal dalam kondisi normal. Kontrol osmolalitas diperlukan untuk mengurangi efek samping (310 - 320mOsm/kg). Pada kasus exaserbasi akut dengan *CHF* dan *pulmonary edema* dimana terjadi ekspansi volume intravaskuler cepat, furosemid direkomendasikan sebagai terapi untuk menggantikan manitol menurunkan tekanan intrakranial dengan monitoring elektrolit ketat.

Kontra indikasi pemakaian pirasetam terjadi pada pasien yang mempunyai harga SGOT/SGPT diatas normal (48u/L dan 39u/L) dan mengalami kenaikan drastis selama perawatan (SGOT : 73u/L, SGPT : 205u/L, diperkirakan merupakan efek samping fenitoin). Pirasetam tidak boleh diberikan pada pasien disfungsi hepatic atau kerusakan ginjal (diperkirakan karena efek *rheological*).

Pemberian nifedipin pada pasien yang berada dalam kondisi tidak bisa menelan. Nifedipin dalam bentuk sediaan lepas lambat tablet salut yang tidak boleh digerus. Jika diinginkan penggunaan nifedipin sebaiknya digunakan tablet biasa (bukan lepas lambat).

Pemilihan anti diabetik oral juga harus memperhitungkan kondisi pasien. Pada pasien dengan berat badan berlebih golongan sulfonilurea tidak direkomendasikan karena cenderung menaikkan berat badan. Untuk kasus seperti ini metformin lebih dianjurkan karena tidak menaikkan berat badan.

Salbutamol harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler (aritmia, hipertensi, CHF) karena dapat menaikkan tekanan darah, denyut jantung (nadi), dan menghasilkan stimulasi CNS (eksitasi). Untuk kasus seperti ini bisa digunakan bronkodilator lain seperti ipratropium bromida. Hal ini termasuk potensial DRPs.

Galantamin harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit jantung karena mengakibatkan bradikardi, pingsan, dan nyeri dada. Pasien ini mempunyai riwayat penyakit jantung dan rutin mengkonsumsi diltiazem dan ISDN. Pada kasus seperti ini dapat digunakan terapi demantia yang mempunyai mekanisme yang berbeda dengan galantamin (inhibitor kolinesterase) misalnya selegilin, walaupun ada efek samping pada kardiovaskuler tetapi lebih ringan (Faulkner *et al.*, 2005). Kejadian ini termasuk potensial DRPs.

vi. EBM kurang mendukung

Pemakaian pentoksifilin pada pasien stroke akut masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat direkomendasikan sebagai terapi walaupun diketahui memiliki kemampuan vasodilator, mampu memperbaiki *cerebral blood flow*, menghambat agregasi platelet, pelepasan radikal bebas, dan neuroprotektif (Bath *et al.*, 2004). Penggunaannya harus dipertimbangkan dengan biaya dan risiko terjadinya efek samping.

2. Wrong Dose

Kejadian *wrong dose* yang ditemukan terjadi pada 26 pasien, dengan kasus terbanyak adalah dosis insulin kurang adekuat, dengan rincian tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Kejadian *Wrong Dose* pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006

Jenis <i>Wrong Dose</i>	Nama Obat	Jumlah Pasien	Sifat DRPs
Dosis insulin kurang	Insulin	9	Aktual
Dosis obat diresepkan kurang	Aspirin, kaptopril, metronidazol, nifedipin,	3	Aktual
Dosis obat diresepkan berlebih	Fenofibrat	1	Aktual
Lama pemakaian tidak sesuai	Sefotaksim, seftriakson, ketorolak, asam traneksamat	7	Aktual
Interval tidak sesuai/penyesuaian	Allopurinol, digoxin, seftazidim, meropenem, fenofibrat	5	Aktual
<i>Undercompliance</i>	fenitoin+carbamazepim+clobazam	1	Aktual
<i>Loading dose</i>	Fenitoin	2	Aktual

i. Dosis obat yang diresepkan terlalu rendah

Dosis terapeutik aspirin sebagai antiplatelet yang telah disepakati oleh Sacco *et al.* (2006) adalah 50-325mg/hari (class IIa, level A). Sementara pemakaian kaptopril sebagai antihipertensi menurut Lacy *et al.* (2006) adalah dosis dewasa inisial 12,5-25mg 2-3x sehari, dapat dinaikkan sampai 50mg 3xsehari dengan maksimal dosis 150mg/hari. Chobanian *et al.* (2004) merekomendasikan dosis 25-100mg/hari dalam 2 dosis terbagi. Kaptopril mempunyai t_{1/2} eliminasi 2 jam pada individu normal, jadi diberikan 2 - 3 kali sehari agar konsentrasi plasma terjaga pada kisaran terapeutik.

Pasien yang mendapatkan metronidazol injeksi 2x1 (500mg/100ml). Dosis lazim pemberian metronidazol untuk infeksi anaerob menurut Lacy *et al.* (2006) adalah 500mg tiap 6-8 jam (3-4 x sehari) tidak boleh lebih dari 4g/hari. Jika ada gangguan fungsi ginjal dengan harga Clcr < 10ml/mnt diberikan dosis 50 % dari dosis lazim. Estimasi Clcr pasien ini adalah 17,2ml/mnt sehingga belum diperlukan penyesuaian dosis.

Pemberian nifedipin dengan dosis kurang yaitu menerima 2x5mg setelah sebelumnya menerima 1x30mg *sustained release* selama satu hari. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (CTscan : *Intracerebral Hemorrhagi* dan *intraventricular hemorrhagi*) dengan tekanan darah yang tidak terkontrol. Selain nifedipin digunakan 3 antihipertensi lain. Dosis lazim nifedipin jika digunakan *sustained release* kemudian tablet tunggal adalah 30mg *sustained release* kemudian 10 - 30mg tablet 3xsehari dengan dosis maksimal 120-180mg/hari.

ii. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi

Menurut Semla *et al.* (2002), dosis lazim fenofibrat untuk geriatri adalah 200mg/hari.

iii. Lama pemakaian tidak sesuai

Obat-obat dengan lama pemakaian yang tidak sesuai kebanyakan terjadi pada pemakaian antibiotik golongan sefalosporin generasi III (sefotaksim, seftriakson), dan ketorolak. Antibiotik sebaiknya digunakan selama 1 - 2 minggu tergantung infeksi yang terjadi, kecuali kasus khusus. Penggunaan lebih dari 2 minggu tidak menambah manfaat, meningkatkan efek samping, interaksi obat, dan super infeksi.

Menurut Lacy *et al.* (2006) penggunaan ketorolak tidak boleh lebih dari 5 hari, karena dapat memperlama waktu perdarahan (apalagi kedua pasien mengalami stroke perdarahan). Pasien harus dalam keadaan *euvolumic* selama pengobatan dan kadang diperlukan narkotik dosis rendah untuk mengatasi nyeri.

Pemakaian asam traneksamat lebih dari 8 hari juga tidak dianjurkan karena akan mengakibatkan timbulnya thrombus (asam traneksamat mengganggu melarutnya fibrin sehingga menghambat aktivasi plasminogen dan fibrinolisis). Pasien ini mengalami hematuria. Asam traneksamat hanya diindikasikan pada penggunaan jangka pendek (2 - 8 hari).

iv. Interval tidak sesuai/ perlu ada penyesuaian

Penyesuaian dosis atau interval pemberian dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati atau ginjal untuk obat-obat tertentu. Penelitian ini mencatat 5 pasien yang membutuhkan penyesuaian dosis karena gangguan fungsi ginjal. Pasien ini masuk dengan harga BUN 15,5mg/dL dan serum kreatinin 2,5mg/dL. Terjadi penurunan fungsi ginjal progresif dalam waktu satu minggu BUN 37,8mg/dL, serum kreatinin 3,45mg/dL, sehingga perlu penyesuaian dosis pada beberapa obat yang digunakan. Ada dua obat yang memerlukan penyesuaian pada pasien ini, yaitu allopurinol dan digoxin.

Sebanyak 1 pasien mengalami stroke iskemik dengan komplikasi CKD (*Chronic Kidney Disease*), DM dan *decompensasi cordis*. Obat yang perlu disesuaikan adalah antibiotik seftazidim. Harga perkiraan Clcr pasien ini \approx 13,5ml/mnt sehingga penyesuaian interval seftazidim perlu dilakukan menjadi 1x1g. Sefalosporin generasi III adalah antibiotik *time dependent*, sehingga seftriakson pada pasien ini sebaiknya diberikan 2x1g daripada 1x2g. Pasien yang lain mempunyai Clcr kira-kira 20ml/mnt. Pasien ini mengalami stroke iskemik

dengan komplikasi atrial fibrilasi dan *decompensasi cordis*. Pasien mengalami sepsis dan sudah diterapi antibiotik siprofloksasin kombinasi ampicillin-sulbactam. Sesuai hasil kultur sensitifitas kuman diketahui hanya meropenem yang masih sensitif, sehingga antibiotik diganti meropenem diberikan 4x500mg iv. Pasien ini seharusnya mengalami penyesuaian dosis menjadi 2x250mg iv.

Penyesuaian dosis fenofibrat juga harus dilakukan pada pasien yang mengalami stroke iskemik dengan harga Clcr kira-kira 30ml/mnt, sehingga fenofibrat secara teori harus diberikan dengan dosis 54mg tablet *micronized* sekali sehari atau 67mg kapsul *micronized* sekali sehari. (AHFS, 2005). Di Indonesia tidak ada sediaan seperti ini sehingga bisa diberikan tablet 100mg sekali sehari. Pasien yang lain memerlukan penyesuaian dosis seftazidim. Pasien ini mengalami serangan stroke kedua dengan komplikasi hipertensi, DM dan gangguan fungsi ginjal. Harga estimasi Clcr pasien ini 32ml/mnt sehingga seftazidim yang diberikan 3x1g harus diubah menjadi 2x1g sesuai tabel 21.

v. **Undercompliance**

Undercompliance adalah ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Pasien yang mengalami DRPs berupa kepatuhan adalah pasien geriatri (77 tahun) dengan riwayat epilepsi. Pasien ini mengalami stroke perdarahan yang juga rawan terjadi kejang. Pasien ini sudah diberikan antiepilepsi sebelumnya (rutin fenitoin, kemudian ganti carbamazepin), tetapi karena *undercompliance* pasien ini sering kambuh. Kekambuhan pada pasien ini bukan karena resisten pada antiepilepsi yang telah digunakan, tetapi karena ketidakpatuhan dan stroke yang dialaminya. Jadi penggunaan kombinasi antiepilepsi akan menambah ketidakpatuhan pasien. Ketidakpatuhan pasien epilepsi terjadi pada lebih dari 60 % pasien dan meningkat sejalan dengan kompleksitas pengobatan dan tidak tergantung usia, jenis kelamin, tipe epilepsi maupun frekuensi serangan (Gidal *et al.*, 2005). Ketidakpatuhan dapat diatasi dengan pemberian konseling kepada keluarga pasien.

vi. **Loading dose**

Penggunaan fenitoin sebagai anti kejang dan profilaksi kejang pada pasien stroke memerlukan *loading dose* pada awal pemakaian karena onset (mula kerja) yang lambat (0,5-1jam). Sebanyak 2 pasien adalah pasien stroke perdarahan yang rawan terjadi kejang. Pada kedua pasien ini digunakan fenitoin injeksi 3x1ampul (3x100mg). *Loading dose* sebagai antikejang adalah 15-20mg/kg BB iv dengan kecepatan tidak boleh lebih dari 50mg/mnt, jika diberikan peroral *loading dose* diberikan dalam 3 dosis terbagi tiap 2 - 4 jam untuk mengurangi efek pada GI. Dosis pemeliharaan iv dan oral adalah 300mg/hari atau 5-6mg/kg dalam 3 dosis terbagi atau 1 - 2 dosis terbagi pada *extended release*. *Loading dose* yang umum untuk pasien dewasa adalah 1000mg yang diberikan dalam 3 dosis terbagi, yaitu 400mg, 300mg, dan 300mg selang waktu 2 jam untuk meminimalkan efek samping pada gastrointestinal.

3. **Adverse Drug Reaction**

Adverse Drug Reaction (ADR) adalah kejadian yang berhubungan dengan obat yang tidak dikehendaki terjadi pada dosis terapeutik, yang pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan hasil diskusi dengan klinisi. Pada penelitian ini tercatat 16 pasien yang mengalami *ADR*.

Tabel 5. Kejadian ADR pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

Nama Obat	Adverse Drug Reaction	Jumlah Pasien	Sifat DRPs
Lisinopril	batuk	4	Aktual
Diltiazem, nimodipin, simetidin	pusing	1	Aktual
Itrakonazol	mual	1	Aktual
Aspirin, klopidogrel, allopurinol, fenofibrat, diklofenak	rasa tidak enak di perut	2	Aktual
Fluoksetin	insomnia	1	Aktual
Salbutamol	hipokalemia	2	Aktual
Amlodipin	edema perifer	1	Aktual
NaCl	kenaikan tekanan darah	1	Aktual
Aspirin+klopidogrel+pentoksifilin	melena	2	Aktual
Lisinopril, amitriptylin, sefotaksim	drug eruption	1	Aktual
Aspirin	urtikaria	1	Aktual
Lisinopril	kenaikan serum kreatinin	1	Aktual
Fenitoin	kenaikan SGPT-SGOT	1	Aktual

i. Efek samping

Efek samping paling banyak terjadi, yaitu pada 4 pasien, dengan kejadian terbanyak adalah batuk kering yang disebabkan golongan *ACE Inhibitor*. Lisinopril lebih banyak dipakai daripada kaptopril, lisinopril menyebabkan batuk kering pada 4 - 9 % pemakainya. Penelitian ini mencatat kejadian batuk kering berat atau ringan pada 4 pasien.

Efek samping lain yang terjadi adalah pusing yang dialami pasien yang lain. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (*Intracerebral hemorrhagi*) dengan tekanan darah tidak terkontrol, sehingga diberikan kombinasi terapi antihipertensi yaitu diltiazem, nifedipin, nimodipin, lisinopril, bisoprolol. Pasien dirawat selama 30 hari dan mengeluh pusing. Pusing ini bisa disebabkan oleh perjalanan penyakit, berbaring lama, dan diperparah oleh penggunaan obat yang menyebabkan pusing. Diltiazem diketahui menyebabkan pusing pada 5 - 12 % pemakainya, nimodipin 1 - 4 %, dan simetidin 1 - 10 %. Pasien mual yang lain mendapatkan itrakonazol karena mengalami penyakit kulit (lama berbaring). Itakonazol potensial menyebabkan mual (11 %), sehingga pasien merasa tidak enak di perut dan masih memerlukan simetidin. Jika itrakonazol tetap digunakan sebaiknya simetidin diganti dengan ranitidin dengan efek pusing lebih rendah dan tidak bereaksi dengan itrakonazol.

Efek samping berupa rasa tidak enak pada gastro intestinal terjadi pada pasien 2 pasien. Pasien pertama adalah pasein stroke iskemik dengan hemiparese dan komplikasi hipertensi. Pasien ini menerima kombinasi aspirin dan klopidogrel yang keduanya mengakibatkan gangguan pada gastrointestinal. Aspirin menyebabkan mual, muntah, *dyspepsia*, rasa tidak nyaman pada epigastrik, *heartburn*, nyeri lambung, GI ulserasi (6 - 31 %), erosi gastrik, eritema gastrik, ulser duodenal. Klopidogrel menyebabkan nyeri abdomen (2 - 6 %), *dyspepsia* (2 - 5 %), diare (2 - 5 %), mual (3 %). Pasien ini juga menerima obat lain yang menyebabkan gangguan pada GI yaitu allopurinol. Allopurinol menyebabkan mual (1,3 %) dan muntah (1,2 %). Sebaiknya salah satu antiplatelet dihentikan. Pasien ini menerima antasid untuk mengatasi rasa tidak enak pada perutnya.

Pasien kedua mengalami hal yang sama. Pasien ini mengeluhkan rasa tidak enak di perutnya. Obat-obat yang dikonsumsi yang menyebabkan rasa tidak enak di perut adalah allopurinol, fenofibrat, dan diklofenak. Fenofibrat diberikan karena trigliserida pasien tinggi. Efek samping fenofibrat pada GI adalah nyeri abdomen (5 %) dan konstipasi. Pasien ini menerima na-diklofenak untuk mengatasi nyeri akibat gout. Diklofenak diketahui mempunyai efek samping pada GI berupa kram abdomen (3 - 9 %), nyeri abdomen (3 - 9 %), konstipasi (3 - 9 %), diare (3 - 9 %), flatulen (3 - 9 %), muntah (3 - 9 %), distensi abdomen (1 - 3 %), *peptic ulcer*/ perdarahan GI (0,6 - 2 %). Pasien ini menerima ranitidin untuk mengatasi rasa tidak nyaman di perut. Pasien ini adalah pasien geriatri sehingga jika dosis fenofibrat sesuai akan mengurangi efek samping pada GI, dapat juga mengganti diklofenak dengan *NSAID* lain yang efek pada GI lebih kecil, misal ibuprofen (daya analgesik lebih lemah).

Fluoksetin adalah antidepresan yang dapat diberikan pada pasien dengan gangguan depresi. Pasien ini gelisah dan tidak bisa tenang. Efek samping fluoksetin yang muncul pada pasien ini adalah insomnia. Frekuensi insomnia pada pemakaian fluoksetin cukup besar yaitu 10 - 33 %. Sebaiknya fluoksetin pada pasien ini dihentikan karena pasien ini sudah menerima alprazolam, dimana alprazolam sendiri berinteraksi dengan fluoksetin.

Salbutamol mempunyai efek samping antara lain takikardi, hipertensi, atrial fibrilasi, hipokalemia, kenaikan serum glukosa, sampai *Stevens Johnson syndrome*. Terdapat 1 pasien menerima salbutamol untuk mengatasi pneumonia. Takikardi terjadi sehari setelah pemberian nebulizer salbutamol. Pasien ini juga mengalami hipokalemia tetapi sebelum menerima salbutamol, jadi salbutamol potensial memperparah hipokalemia pasien. Sebaiknya salbutamol diganti ipratropium bromida dan pasien diberi oksigenasi yang cukup. Pasien ini akhirnya meninggal karena komplikasi sepsis dan asidosis respiratorik. Efek samping salbutamol berupa hipokalemia juga muncul pada 1 pasien. Pasien ini mendapatkan salbutamol karena PPOM. Jika memungkinkan sebaiknya salbutamol diganti dengan ipratropium bromida sebagai bronkodilator dengan oksigenasi yang cukup.

Amlodipin menyebabkan edema perifer pada 2 - 5 % pemakainya dan tergantung dosis. Sebanyak 1 pasien mengalami edema perifer 2 hari setelah dirawat. Sebelum menjalani rawat inap pasien yang dirawat karena fraktur tulang dan stroke iskemik ini rutin mengkonsumsi amlodipin 5mg 1x1 karena ada riwayat penyakit jantung. Pada saat terjadi edema, kadar albumin pasien ini turun dibawah normal (2,7g/dL). Saat kadar albumin naik menjadi 2,9g/dL, edema berkurang. Penanganan edema pada pasien ini jika tidak mungkin menghentikan amlodipin adalah dengan diuretik (pasien sudah diberi furosemid).

Pasien lain adalah pasien stroke perdarahan dengan berbagai komplikasi (hipertensi, AF, gangguan fungsi ginjal). Pada hari-hari terakhir perawatan pasien ini mengalami hiponatremia (128mEq/L) dan diterapi dengan NaCl 3 %. Penggunaan NaCl pada pasien hipertensi harus dilakukan dengan hati-hati dan monitor tekanan darah dengan ketat.

Efek samping kombinasi aspirin + klopidoqrel + pentoksifillin berupa melena terjadi pada pasien dua pasien. Pasien pertama menerima kombinasi ini selama 7 hari. Pasien pulang dengan kondisi yang membaik dan masuk rumah sakit lagi dengan melena 2 hari setelah di rumah. Pasien ini tidak ada riwayat penyakit hati (cirrhosis) maupun gastrointestinal. Pasien kedua menerima kombinasi ini hanya satu hari, 7 hari berikutnya pasien menerima kombinasi aspirin dan klopidoqrel. Kondisi pasien yang buruk membuat pasien ini akhirnya meninggal dan dilaporkan oleh perawat, bahwa pasien mengalami melena.

ii. Alergi

Jenis alergi yang teramati pada penelitian ini adalah urtikaria karena penggunaan aspirin dan *drug eruption* karena lisinopril, amitriptylin dan sefotaksim (diduga). Urtikaria kronis terjadi pada 1 pasien karena penggunaan aspirin. Antiplatelet pada pasien ini kemudian diganti dengan klopidothrombopogrel yang mempunyai mekanisme berbeda dari aspirin.

Pasien lain mengalami *drug eruption* berupa bentol merah dan gatal di seluruh badan. Konsultasi kepada dokter spesialis kulit hanya dinyatakan sebagai *drug eruption*. Dari obat-obat yang digunakan pasien ini diduga ada 3 obat yang dapat mengakibatkan *drug eruption* pada pasien, yaitu lisinopril (1 - 2 %), sefotaksim (1 - 10 %), dan amitriptylin yang baru digunakan 10 hari. Obat-obat ini kemudian dihentikan dan pasien hanya menerima dexamethason dan mebhidrolin napadisilat sampai pulang dalam keadaan membaik.

iii. *Drug induced laboratory change dan drug induced disease*

Drug induced laboratory change dan drug induced disease adalah obat yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium dan dapat menyebabkan penyakit. Pada penelitian ini terjadi dua kejadian yaitu penggunaan lisinopril yang mengakibatkan naiknya serum kreatinin sehingga menyebabkan *acute renal failure* dan penggunaan fenitoin yang menyebabkan naiknya enzim hepatic (SGPT/SGOT) sehingga menyebabkan kerusakan hati.

Pasien tersebut adalah pasien yang mengalami kenaikan serum kreatinin setelah penggunaan lisinopril. Pasien ini adalah pasien stroke perdarahan dengan riwayat AF, gangguan fungsi ginjal, dan hipertensi. Pasien datang dengan harga serum kreatinin 2,5mg/dL (normal : 0,5-1,5mg/dL) dan BUN 15,5mg/dL (normal: 10-24mg/dL). Pasien mendapat terapi lisinopril untuk hipertensinya. Setelah memakai lisinopril selama 4 hari serum kreatinin meningkat menjadi 3,45mg/dL dan 4 hari berikutnya menjadi 4,1mg/dL. Mekanismenya yaitu melalui adanya kerusakan perfusi ginjal, sel juxtaglomerular dari ginjal mengeluarkan renin ke dalam plasma dan limfa. Renin kemudian memecah angiotensin menjadi angiotensin I (AT I) yang kemudian diubah menjadi angiotensin II (AT II) oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). AT II menyebabkan dua kejadian fisiologis yang dapat memperbaiki perfusi ginjal. Pertama, efek langsung berupa vasokonstriksi yang mengurangi darah ke organ mayor dan secara tidak langsung menaikkan volume intravaskuler melalui mekanisme aktivasi aldosteron dan vasopresin. Kedua, terutama adalah vasokonstriksi *arteriole efferent* dari ginjal yang menjaga agar tekanan hidrostatik intraglomerular adekuat. Pada kondisi penurunan tekanan arteri atau sirkulasi volume efektif, sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktivasi sehingga menyebabkan kenaikan renin plasma dan AT II. Pemberian *ACE Inhibitor* menghambat pembentukan AT II yang dibutuhkan untuk vasokonstriksi *arteriole efferent*, sehingga kompensasi fisiologis yang diharapkan untuk menjaga tekanan hidrostatik glomerular tidak tercapai. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan hidrostatik glomerular dan *GFR* (*Glomerular Filtration Rate*) yang ditandai naiknya serum kreatinin (Koda-Kimble *et al.*, 2005). Suatu *review* yang dilakukan Ali Ahmed menemukan bahwa pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebelumnya dan menerima terapi *ACE Inhibitor* mengalami kenaikan serum kreatinin 25 % dari *baseline*. Kenaikan akut terjadi pada 2 minggu pertama (15 % dari *baseline*) dan kenaikan gradual (10 %) pada 4 minggu terapi. Setelah 4 minggu serum kreatinin stabil selama intake garam dan cairan normal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal kenaikan serum kreatinin terjadi lebih lambat (10 % dari *baseline*) pada minggu pertama terapi *ACE Inhibitor*. Pasien

dengan fungsi ginjal normal tetapi ada kelainan jantung, depleksi volume, atau bilateral stenosis arteri ginjal mengalami kenaikan serum kreatinin yang sangat signifikan ($\approx 225\%$ dari *baseline*). Pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $> 1,5\text{mg/dL}$) yang menerima terapi *ACE Inhibitor* berisiko 5 kali mengalami hiperkalemi daripada pasien dengan fungsi ginjal normal dan adanya kelainan jantung menaikkan risiko hiperkalemi 3 kali dari pasien normal. Penggunaan bersama diuretik menurunkan risiko 60% hiperkalemi (Ahmed, 2002).

Penggunaan fenitoin pada pasien dipenelitian ini menyebabkan kenaikan enzim hepatik. Pasien ini tidak ada riwayat gangguan fungsi hati sebelumnya. Sebaiknya fenitoin diganti dengan antikejang lain yang tidak menaikkan enzim hepatik (anti kejang golongan baru). Fenitoin merupakan *drug induced hepatotoxicity* dengan intensitas $< 1\%$, melalui morfologi nekrosis submasif, hepatitis lobular, hepatitis kolestatis, hepatitis granulomatous dengan mekanisme hipersensitifitas, idiosinkrasi, dan metabolit toksik.

4. Drug Interaction

Kejadian interaksi obat pada penelitian ini teramati pada 1 pasien. Jenis interaksi obat yang diidentifikasi adalah jenis interaksi obat yang memiliki level signifikansi 1 dan 2. Kajian potensial ini terjadi pada 1 pasien yang mendapatkan carbamazepin + diltiazem. Interaksi antar obat ini termasuk kategori interaksi dengan level signifikansi 2. Diltiazem menghambat metabolisme di hati meningkatkan konsentrasi serum carbamazepin sehingga toksisitas meningkat, carbamazepin menaikkan metabolisme diltiazem.

KESIMPULAN

Hasil penelitian prospektif yang melibatkan 102 pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan periode 1 September - 31 Oktober 2006 ditemukan 67 (65,69%) pasien mengalami *DRPs* dengan rincian *drug needed* (22,50%), *wrong drug/ inappropriate drug* (26,67%), *wrong dose* (21,67%), *adverse drug reaction* (13,33%), *drug interaction* (0,98%). Hasil penelitian ini merekomendasikan perlunya disusun standar pelayanan medis stroke dengan mengacu pada *guidelines* yang sudah ada dan peningkatan peran farmasis klinik di unit stroke untuk mengurangi kejadian *DRPs* sehingga meningkatkan *outcome* pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams H.P, Jr, Adams R.J, Brott T, delZoppo G.J, Furlan A, Goldstein L.B, Grubb R.L, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski T.G, Marler J.R, Hademenos J, 2003, Guideline for the early management of patient with ischemic stroke, *Stroke*, 34,1056
- Ahmed A, 2002, Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Heart Failure and Renal Insufficiency: How Concerned Should We Be by the Rise in Serum Creatinine?, *J Am Geriatr Soc*, 50, 1297 doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50321.x
- American Society of Health-System Pharmacist, 2005, *Medication Teaching Manual: The Guide to Patient Drug Information*, Bethesda MD, American Society of Health-System Pharmacists Inc., Wisconsin Avenue
- Bath P.M., Bath-Hextall F.J., Pentoxifylline, 2004, Propentofylline and Pentifylline for acute ischemic stroke, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD0000162

- Barrie W, Harrison V, Khanderia U, Kiningham R, Rubenfire M, Standiford C, Green L, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Screening and management of lipids*, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Öhlin H, Erlinge D, 2005, Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels, *Thromb J* 3,10
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, National Institutes of Health Publication D4-5230
- Cipolle R.J, Strand L.M, Morley P.C, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, Health Professions Division
- Cohen M.R, 1999, *Medication Errors*, The American Pharmaceutical Association, Washington, USA
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Faukkner J.D, Bartlett J, Hicks P, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Alzheimer's Disease*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Feigin V.L, Anderson N, Rinkel G.J.F, Algra A, van Gijn J, Bennet D.A, 2005, Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage, *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, CD 004583
- Floriddia D.G, *Management of Medication Errors*, 2000, American Pharmaceutical Association Annual Meeting
- Gidal B.E, Garnett W.R, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Epilepsy*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL, 2006, Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 37, 1583-1633
- Hankey J.H, Eikelboom J.W, 2005, Adding Aspirin to Clopidogrel after TIA and ischemic stroke, *Neurology* 64, 1117-1121
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, 2003 American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 107(12):1692-711. [254 references] PubMed, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J., 2005, *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, 2006, *Drug Information Handbook*, 14th Ed, Lexi-comp, Ohio, USA
- Lumbantobing SM, 2003, *Stroke Bencana Peredaran Darah di Otak*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Manktelow B, Gillies C, Potter J.F, 2006, Intervention in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence, *Cochrane Database Syst Rev.*(4): CD 002091

- Mayberg MR, Chair H, Batjer H, Dacey R, Diringer M, Haley E.C, Heros R.C, Sternau L.L, Torner J, Adams H.P.Jr, Feinberg W, Thies W, 1994, Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Americans Heart Association*, 71-0060
- Misbach J, Tobing S.M.L., Ranakusuma T.A.S., Suryamiharja A, Harris S, Bustami M, 2004, *Guideline Stroke*, Kelompok Studi Serebrovaskuler Persatuan Dokter Saraf Indonesia, PERDOSSI, Jakarta
- Sacco R.L, Adams R, Albers G, Alberts M.J, Benavente O, Furie K, Goldstein L.B, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston S.C, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton E.J, Marks M, Schwamm L.H, Tomsick T, National Guideline Clearinghouse, 2006, *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack*, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1997, *Management of Patients with Stroke*, A National Clinical Guidelines Recommended for use in Scotland
- Semla T.P., Beizer J.L., Higbee M.D., 2002, *Geriatric Dosage Handbook*, 7th Ed, American Pharmacists Association, Lexi-comp
- Stockley I.H, 2002, *Stockley's Drug Interaction*, 6th Ed, Pharmaceutical Press, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London
- Talbert R.L, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Hyperlipidemia*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- The Intercollegiate Working Party for Stroke, Royal College Physicians, 2004, *National Clinical Guidelines for Stroke*, 2nd ed, London

