

Drug Utilization Evaluation Anti Edema Otak pada Pasien Strok Hemoragik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Viktoria M. Chyntia¹, Rizaldy T. Pinzon²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Sleman, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Strok hemoragik adalah subtipenya stroke yang menyebabkan tingginya mortalitas dan morbiditas. Edema otak adalah salah satu kontributor yang menjadi penyebab kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan anti edema otak pada pasien strok hemoragik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta serta mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap luaran klinis pasien. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental analitik dengan rancangan *cohort retrospective* dan dilaksanakan pada bulan April–Mei 2018 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Subjek penelitian adalah pasien strok hemoragik intraserebral yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Rasionalitas penggunaan obat dievaluasi berdasarkan Panduan Praktik Klinis Neurologis (Perdossi) 2016, *Drug Information Handbook 20th Edition*, dan luaran klinis berdasarkan Skala Rankin. Data diolah secara statistik menggunakan uji *Chi-Square* dan regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 52 subjek penelitian, subjek laki-laki berjumlah 26 (50,0%) dan subjek perempuan berjumlah 26 (50,0%). Penggunaan anti edema otak rasional pada 43 subjek (82,7%) dan tidak rasional pada 9 subjek (17,3%). Penggunaan obat yang tidak rasional meliputi tidak tepat dosis (11,5%) dan tidak tepat obat (5,8%). Sebanyak 17 subjek (32,7%) yang mendapat terapi rasional luaran klinisnya membaik, sedangkan 26 subjek (50,0%) luaran klinisnya memburuk. Pada subjek yang mendapat terapi tidak rasional, sebanyak 1 subjek (1,9%) luaran klinisnya membaik, sedangkan 8 subjek (5,4%) luaran klinisnya memburuk. Hasil analisis bivariat antara rasionalitas penggunaan anti edema otak dengan luaran klinis menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p=0,139$) dan hasil analisis multivariat menunjukkan multivitamin adalah faktor yang paling mempengaruhi luaran klinis ($RR\ 13,968$; $95\%CI\ 1,459–133,711$; $p=0,022$).

Kata kunci: Anti edema otak, *drug utilization evaluation*, strok hemoragik

Drug Utilization Evaluation of Anti Brain Oedema for Hemorrhagic Stroke Patients in Bethesda Hospital Yogyakarta

Abstract

Hemorrhagic stroke is a subtype of stroke that causes high mortality and morbidity. However, brain oedema is one of the contributors that cause mortality. The purpose of this study was to evaluate the rationality of anti-brain oedema use in hemorrhagic stroke patients at Bethesda Hospital Yogyakarta and to determine factors that influence a patient's clinical outcome. The study was a non-experimental method conducted using a cohort retrospective design from April to May 2018 at Bethesda Hospital Yogyakarta. According to the inclusion criteria, subjects were intracerebral hemorrhagic stroke patients and were obtained using a consecutive sampling technique. Furthermore, evaluation of the rational use of anti-brain oedema was based on *Panduan Praktik Klinis Neurology* (Perdossi) 2016, *Drug Information Handbook 20th Edition* and ranking scale to assess outcome. Data were statistically processed using the Chi-Square test and logistic regression. The results showed that of the 52 subjects, 26 were males (50.0%) and 26 females (50.0%); rational use of anti-brain oedema was in 43 subjects (82.7%) while 9 subjects (17.3%) was irrational; irrationality consisted of a wrong dose (11.5%) and wrong medicine (5.8%); about 17 subjects (32.7%) obtaining rational therapy had better outcome while 26 subjects (50.0%) had worse outcome; also 1 subject (1.9%) obtaining irrational therapy had better outcome meanwhile 8 subjects (5.4%) had a worse outcome. However, the result of bivariate analysis showed no significant relationship between rationalities of the use of anti-brain oedema and clinical outcome ($p=0.139$), and multivariate analysis indicated multivitamin as the most influencing factor to the clinical outcome ($RR\ 13.968$; $95\%CI\ 1.459–133.711$; $p=0.022$).

Keywords: Anti brain oedema, *drug utilization evaluation*, hemorrhagic stroke

Korespondensi: Viktoria M. Chyntia, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281, Indonesia, *email*: victoriachyntia28@gmail.com

Naskah diterima: 26 Juni 2020, **Diterima untuk diterbitkan:** 18 Januari 2021, **Diterbitkan:** 30 Maret 2021

Pendahuluan

Strok adalah defisit neurologis fokal dengan *onset* mendadak yang berlangsung sekitar 24 jam di daerah vaskular. Strok digolongkan menjadi dua, yaitu strok iskhemik dan strok hemoragik. Kejadian strok iskhemik lebih besar dibandingkan strok hemoragik. Tercatat 87% pasien strok mengalami strok iskhemik dan 13% mengalami stroke hemoragik.¹ Strok memiliki dampak serius antara lain kecacatan dan kematian.²

Strok hemoragik merupakan subtipe strok dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi apabila dibandingkan strok iskhemik. Edema otak merupakan salah satu kontributor yang menjadi penyebab kematian pada pasien strok hemoragik,³ dan merupakan kondisi patologi yang fatal karena adanya peningkatan volume otak yang disebabkan oleh akumulasi cairan yang abnormal dalam parenkim serebral. Akumulasi cairan yang abnormal akan meningkatkan tekanan intrakranial. Peningkatan tekanan intrakranial akan menyebabkan berkurangnya darah di serebral, hipoksia, tekanan pada jaringan serebral, dan hernia. Tekanan intrakranial perlu dikendalikan untuk menghindari dampak serius seperti kerusakan fungsi saraf dan kematian.^{4,5}

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan prevalensi strok di Indonesia yang terdiagnosa tenaga kesehatan (nakes) khususnya di Provinsi D.I. Yogyakarta sebesar 16,9%, menempatkan provinsi D.I. Yogyakarta di urutan kedua provinsi dengan kejadian strok tertinggi di Indonesia di antara dua provinsi lainnya yaitu Sulawesi Selatan (17,9%) dan Sulawesi Tengah (16,6%).⁶ Besar presentase kejadian strok iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2015 sebesar 76,28%, strok hemoragik intraserebral 20,90%, dan strok hemoragik subaraknoid 2,82%.⁷

Penatalaksanaan terapi untuk pasien strok hemoragik yang mengalami edema otak

meliputi pemberian diuretik, steroid, larutan hipertonik, serta operasi.⁸ Obat yang digunakan sebagai anti edema otak berdasarkan penelitian Kumar *et al.* di India adalah manitol (34,93%), furosemid (26,5%), kortikosteroid (8,46%), gliserol (7,23%), dan spironolakton (10,84%).⁹

Penggunaan obat yang rasional merupakan salah satu hal penting yang perlu diperhatikan dalam penatalaksanaan terapi pasien strok hemoragik. Suatu penggunaan obat dikatakan rasional apabila memenuhi kriteria antara lain: tepat diagnosis; tepat indikasi penyakit; tepat pemilihan obat; tepat dosis; tepat cara pemberian; tepat interval waktu pemberian; tepat lama pemberian; waspada terhadap efek samping; tepat penilaian kondisi pasien; obat harus efektif, aman, bermutu, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau; tepat informasi; tepat tindak lanjut; tepat penyerahan obat; dan pasien patuh terhadap pengobatan.¹⁰

Penggunaan obat yang tidak rasional akan memengaruhi tingkat keberhasilan dari suatu terapi, dapat meningkatkan biaya pengobatan, serta memperburuk luaran klinis pasien seperti memperpanjang lama rawat inap dan menyebabkan kecacatan bahkan kematian.¹¹ Kecacatan pascastrok dapat dinilai melalui kemampuan pasien untuk dapat melanjutkan fungsinya kembali seperti sebelum sakit dan dapat melakukan aktivitas secara mandiri. Salah satu skala ukur yang dapat digunakan untuk menggambarkan kecacatan pasien strok adalah *modified ranking scale*.¹²

Selain penggunaan obat yang tidak rasional, faktor usia juga dapat memengaruhi luaran klinis pasien. Penelitian Radholm *et al.*¹³ menjelaskan bahwa pasien yang berusia >75 tahun memiliki kemungkinan empat kali mengalami kematian atau cacat dibandingkan dengan pasien yang berusia <52 tahun (OR 4,36; IK95% 3,12–6,08; *p*=0,002). Hal ini didukung oleh penelitian Muhamarram *et al.*¹⁴ yang menjelaskan kondisi fisiologi pada pasien yang lebih muda masih berfungsi baik

dan memiliki kemampuan regenerasi yang lebih baik jika dibandingkan dengan pasien geriatri. Selain itu, jenis kelamin juga dapat memengaruhi luaran klinis pasien. Penelitian Xing *et al.*¹⁵ menjelaskan pasien laki-laki memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan perempuan karena perempuan memiliki hormon gonadal yang berfungsi sebagai neuroprotektif, menurunkan lipid, dan meningkatkan respon vasomotor dinding pembuluh darah.

Pasien strok hemoragik yang memiliki penyakit penyerta akan lebih lama dirawat dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit penyerta. Sebanyak 31% pasien strok dengan tipe hemoragik intraserebral yang tiba di rumah sakit dengan hipertensi akan lebih lama dirawat yaitu selama 1 minggu.¹⁶

Penelitian Pinzon dan Wijaya menjelaskan bahwa komplikasi berupa infeksi saluran kemih (ISK), perdarahan saluran cerna, dan *onset* ≥ 3 jam merupakan faktor-faktor yang menyebabkan pasien lebih lama dirawat dan faktor yang menyebabkan kematian. Adanya infeksi akan mengaktivasi limfosit sehingga menyebabkan kerusakan saraf sekunder dan memperburuk luaran fungsional. Perdarahan saluran cerna akibat *stress ulcer* disebabkan oleh adanya peningkatan tekanan intrakranial yang menghasilkan hiperaktivitas vagal serta peningkatan sekresi asam lambung. Pada strok hemoragik intraserebral, pembuluh darah ruptur disertai dengan hematoma sehingga menyebabkan kerusakan pada parenkim otak. Perihematomal edema terbentuk dalam tiga jam pertama dari *onset* gejala dan puncaknya terjadi antara 10–20 hari.¹⁷ Lokasi pendarahan di bagian infratentorial yang meliputi batang otak dan sereblum juga meningkatkan tingkat mortalitas pada pasien strok hemoragik.¹⁸

Kesadaran saat masuk rumah sakit yang dinilai berdasarkan nilai *Glasgow Coma Scale* (GCS) juga dapat memengaruhi luaran klinis pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Hedge *et al.*¹⁹ menjelaskan bahwa semakin rendah

nilai GCS akan memperburuk luaran klinis pasien. Pasien yang memiliki nilai GCS <8 mengalami kematian (OR 7,68; IK95% 5,05 –11,68; $p<0,001$).

Penatalaksaan terapi untuk pasien strok hemoragik intraserebral tidak hanya dengan pemberian anti edema, namun juga terdapat obat penyerta yang meliputi antihipertensi, antidiabetik, antipiretik, tromboprofilaksis, neuroprotektor, dan antiepilepsi (Perdossi, 2016).²⁰ Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan anti edema otak pada pasien strok hemoragik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta serta mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap luaran klinis pasien.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian berjenis non eksperimental analitik dengan rancangan *cohort retrospective* yang dilaksanakan pada bulan April–Mei 2018 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Subjek penelitian ini adalah pasien strok hemoragik intraserebral di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta periode tahun 2015–2017. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien strok hemoragik intraserebral laki-laki atau perempuan yang berusia ≥ 18 tahun, mengalami edema otak berdasarkan hasil CT scan dan diagnosis dokter serta mendapatkan terapi anti edema otak. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan catatan rekam medis yang tidak lengkap, pasien pulang paksa, dan pasien dirujuk ke rumah sakit lain. Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *consecutive sampling*. Sampel minimal yang ditetapkan adalah 52 sampel yang dihitung menggunakan *sample size calculator Openepi*.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah: jenis kelamin (laki-laki dan perempuan), usia (>70 , 61–70, 51–60, 40–50, dan <40 tahun), komorbiditas (hipertensi, dislipidemia, *ischemic*

heart disease, atrial fibrilasi, dan diabetes melitus), komplikasi (perdarahan saluran cerna, pneumonia, infeksi saluran kemih, dan dekubitus), *onset* (>24 , 12–24, 6–12, 3–6, dan <3 jam), lokasi perdarahan (infratentorial dan supratentorial), tingkat kesadaran (GCS <8, 9–12, 13–14 dan 15), anti edema otak (manitol, furosemid, dan kombinasi manitol-furosemid), rasionalitas penggunaan anti edema otak, dan obat penyerta (asam traneksamat, statin, anti hipertensi, anti diabetik, citicoline, dan multivitamin). Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu luaran klinis pasien.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rekam medis. Alat ukur yang digunakan yakni Panduan Praktek Klinis Neurologis (Perdossi) 2016 dan *Drug Information Handbook 20th Edition* untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan anti edema otak. Evaluasi meliputi tepat indikasi, tepat dosis, dan tepat obat. Hasil evaluasi digunakan untuk mengelompokkan penggunaan anti edema otak ke dalam kelompok rasional atau tidak rasional.

Luaran klinis pasien dikelompokkan ke dalam dua kategori, yakni luaran klinis membaik atau luaran klinis memburuk yang dinilai berdasarkan Skala Rankin. Luaran klinis membaik jika Skala Rankin bernilai 0–1. Luaran klinis memburuk jika Skala Rankin bernilai 2–5. Skala Rankin terdiri dari rentang 0–5. Skala 0: pasien mandiri tanpa gejala sisa, skala 1: pasien membutuhkan sedikit bantuan, skala 2: pasien membutuhkan banyak bantuan, skala 3: pasien bergantung penuh, skala 4: pasien menjalani program *homecare*, dan skala 5: pasien meninggal dunia.¹²

Data penelitian diolah secara statistik menggunakan program SPSS versi 22. Uji statistik yang digunakan untuk mengetahui pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat adalah uji *Chi-Square* dengan tingkat kepercayaan 95% dan uji *Fisher* sebagai alternatif apabila persyaratan pada uji *Chi-Square* tidak terpenuhi.

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta dengan nomor surat 575/C.16/FK/2018 dan telah mendapat izin untuk menggunakan subjek uji manusia. Penelitian ini juga telah mendapat izin dari Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta dengan nomor surat 1484/KC.48/2018.

Hasil

Hasil karakteristik pasien strok hemoragik intraserebral di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2015–2017 berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 52 subjek yang menjadi sampel penelitian ini, jumlah subjek laki-laki adalah 26 orang (50,0%) dan subjek perempuan 26 orang (50,0%). Kejadian strok hemoragik intraserebral lebih banyak terjadi pada subjek yang berusia 61–70 tahun (38,5%). Hipertensi merupakan komorbiditas tertinggi yang terjadi pada 35 subjek (67,3%). Komplikasi selama perawatan yang terjadi adalah perdarahan saluran cerna (11,5%) dan pneumonia (3,8%). Sebanyak 17 subjek (32,7%) dibawa ke rumah sakit dalam waktu >24 jam setelah pasien mengalami gejala strok (*onset*). Perdarahan di bagian infratentorial dialami oleh 10 subjek (19,2%) sedangkan perdarahan di bagian supratentorial dialami oleh 42 subjek (80,8%). Sebanyak 27 subjek (51,9%) datang dalam kondisi sadar (GCS 15). Anti edema otak yang paling banyak digunakan yaitu furosemid (61,5%), manitol (28,8%) dan kombinasi manitol-furosemid (9,6%). Obat penyerta yang paling banyak digunakan yaitu asam traneksamat (76,9%) dan anti hipertensi (75%).

Hasil analisis hubungan antara jenis kelamin, usia, komorbiditas, komplikasi, *onset*, lokasi perdarahan, kesadaran saat masuk rumah sakit, pola penggunaan anti edema otak, dan obat-obat penyerta yang berpengaruh terhadap luaran klinis berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa

Tabel 1 Karakteristik Pasien Stroke Hemoragik

Karakteristik Pasien	Frekuensi	
	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	26	50,0
Perempuan	26	50,0
Usia (tahun)		
>70	12	23,1
61–70	20	38,5
51–60	12	23,1
40–50	7	13,5
<40	1	1,9
Komorbiditas		
Hipertensi		
Ya	35	67,3
Tidak	17	32,7
Dislipidemia		
Ya	4	7,7
Tidak	48	92,3
Ischemic heart disease		
Ya	4	7,7
Tidak	48	92,3
Atrial fibrilasi		
Ya	0	0,0
Tidak	52	100,0
Diabetes melitus		
Ya	2	3,8
Tidak	50	96,2
Komplikasi		
Perdarahan saluran cerna		
Ya	6	11,5
Tidak	46	88,5
Pneumonia		
Ya	2	3,8
Tidak	52	96,2
Infeksi saluran kemih		
Ya	0	0,0
Tidak	52	100,0
Dekubitus		
Ya	0	0,0
Tidak	52	100,0
Onset		
>24 jam	17	32,7
12–24 jam	7	13,5
6–12 jam	9	17,3
3–6 jam	11	21,2
<3 jam	8	15,4
Lokasi Perdarahan		
Infratentorial	10	19,2
Supratentorial	42	80,8
Kesadaran Saat Masuk RS		
GCS <8	11	21,2
GCS 9–12	8	15,4
GCS 13–14	6	11,5
GCS 15	27	51,9

Tabel 1 Karakteristik Pasien Stroke Hemoragik (Tabel Lanjutan)

Karakteristik Pasien	Frekuensi	
	n	%
Pola Penggunaan Anti Edema Otak		
Manitol	15	28,8
Furosemid	32	61,5
Manitol + Furosemid	5	9,6
Obat-Obat Penyerta		
Asam traneksamat		
Ya	40	76,9
Tidak	12	23,1
Statin		
Ya	3	5,8
Tidak	49	94,2
Antihipertensi		
Ya	39	75,0
Tidak	13	25,0
Antidiabetik		
Ya	3	5,8
Tidak	49	94,2
Citicoline		
Ya	7	13,5
Tidak	45	86,5
Multivitamin		
Ya	8	15,4
Tidak	44	84,6

variabel yang berhubungan secara bermakna terhadap luaran klinis secara statistik adalah kesadaran saat masuk rumah sakit (GCS 15) dan obat penyerta multivitamin ($p<0,05$).

Hasil evaluasi rasionalitas penggunaan anti edema otak pada subjek berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa sebanyak 43 subjek (82,7%) mendapatkan anti edema otak rasional dan 9 subjek (17,3%) mendapatkan anti edema otak tidak rasional. Penggunaan anti edema otak tidak rasional yang diperoleh dalam penelitian ini meliputi tidak tepat dosis dan tidak tepat obat.

Penggunaan anti edema otak yang rasional diharapkan akan memberikan hasil terapi yang baik. Tabel 4 menunjukkan dari 9 subjek yang mendapatkan terapi yang tidak rasional, sebanyak 8 subjek (15,4%) memiliki luaran klinis yang memburuk dan 1 subjek (1,9%) memiliki luaran klinis membaik. Di lain pihak, dari total 43 subjek yang mendapatkan terapi rasional, subjek yang memiliki luaran klinis memburuk berjumlah 26 subjek (50,0%) dan subjek yang memiliki luaran klinis membaik

berjumlah 17 subjek (32,7%). Subjek yang mendapatkan terapi tidak rasional memiliki kemungkinan luaran klinis yang memburuk sebesar 1,4 kali dibandingkan subjek yang mendapat terapi rasional (RR 1,470; IK95% 1,052–2,054; $p=0,139$).

Hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik dua variabel yang berpengaruh terhadap luaran klinis yaitu kesadaran subjek saat masuk rumah sakit (GCS 15) dan obat penyerta multivitamin. Hasil ini tercantum dalam Tabel 5. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa variabel multivitamin memiliki pengaruh paling besar terhadap luaran klinis (RR 13,968; IK95% 1,459–133,711; $p=0,022$).

Pembahasan

Hasil karakteristik pasien strok hemoragik intraserebral di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2015–2017 berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian oleh Hsieh *et al.*²¹

Tabel 2 Analisis Faktor yang Berpengaruh terhadap Luaran Klinis

Faktor	Luaran Klinis				RR	IK95%	Nilai-p
	Memburuk	n	Membaik	n			
Jenis Kelamin							
Laki-laki	17	32,7	9	17,3	1,000	0,673-1,485	1,000
Perempuan	17	32,7	9	17,3			
Usia (tahun)							
>70	9	17,3	3	5,8	0,750	0,541-1,040	1,000*
61–70	12	23,1	8	15,4	0,600	0,420-0,858	1,000*
51–60	9	17,3	3	5,8	0,750	0,541-1,040	1,000*
40–50	3	5,8	4	7,7	0,429	0,182-1,008	1,000*
<40	1	1,9	0	0			
Komorbiditas							
Hipertensi							
Ya	22	42,3	13	25,0	0,890	0,598-1,327	0,583
Tidak	12	23,1	5	9,6			
Dislipidemia							
Ya	3	5,8	1	1,9	1,161	0,635-2,123	1,000*
Tidak	31	59,6	17	32,7			
Ischemic heart disease							
Ya	2	3,8	2	3,8	0,750	0,276-2,039	0,602*
Tidak	32	61,5	16	30,8			
Diabetes melitus							
Ya	1	1,9	1	1,9	0,758	0,187-3,072	1,000*
Tidak	33	63,5	17	32,7			
Komplikasi							
Perdarahan saluran cerna							
Ya	5	9,6	1	1,9	1,322	0,868-2,013	0,651*
Tidak	29	55,8	17	32,7			
Pneumonia							
Ya	1	1,9	1	1,9	0,758	0,187-3,072	1,000*
Tidak	33	63,5	17	32,7			
Onset							
>24 jam	10	19,2	7	13,5	0,784	0,446-1,379	0,661*
12–24 jam	5	9,6	2	3,8	0,952	0,514-1,764	1,000*
6–12 jam	4	7,7	5	9,6	0,593	0,258-1,363	0,335*
3–6 jam	9	17,3	2	3,8	1,091	0,670-1,776	1,000*
<3 jam	6	11,5	2	3,8			
Lokasi Perdarahan							
Infratentorial	6	11,5	4	7,7	0,900	0,520-1,559	0,723*
Supratentorial	28	53,8	14	26,9			
Kesadaran Saat Masuk RS							
GCS <8	11	21,2	0	0	2,077	1,404-3,072	0,003*
GCS 9–12	6	11,5	2	3,8	1,558	0,890-2,726	0,244*
GCS 13–14	4	7,7	2	3,8	1,385	0,696-2,755	0,656*
GCS 15	13	25,0	14	26,9			
Pola penggunaan anti edema otak							
Manitol	7	13,5	8	15,4	0,467	0,272-0,802	0,055*
Furosemid	22	42,3	10	19,2	0,688	0,544-0,868	0,295*
Manitol + Furosemid	5	9,6	0	0			

*Uji Fisher

Tabel 2 Analisis Faktor yang Berpengaruh terhadap Luaran Klinis (Tabel Lanjutan)

Faktor	Luaran Klinis				RR	IK95%	Nilai-p
	Memburuk	Membaik	n	%			
Obat-Obat Penyerta							
Asam traneksamat							
Ya	28	53,8	12	23,1	1,400	0,768-2,554	0,300*
Tidak	6	11,5	6	11,5			
Statin							
Ya	2	3,8	1	1,9	1,021	0,447-2,331	1,000*
Tidak	32	61,5	17	32,7			
Antihipertensi							
Ya	25	48,1	14	26,9	0,926	0,601-1,426	1,000*
Tidak	9	17,3	4	7,7			
Antidiabetik							
Ya	2	3,8	1	1,9	1,021	0,447-2,331	1,000*
Tidak	32	61,5	17	32,7			
Citicoline							
Ya	3	5,8	4	7,7	0,622	0,259-1,496	0,218*
Tidak	31	59,6	14	26,9			
Multivitamin							
Ya	1	1,9	7	13,5	0,167	0,026-1,051	0,001*
Tidak	33	63,5	11	21,2			

*Uji Fisher

yang menunjukkan bahwa kejadian strok hemoragik intraserebral lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Demikian pula pada kelompok usia, hasil pada penelitian ini juga berbeda dengan hasil penelitian Hauer *et al.*²² yang menunjukkan bahwa kejadian strok hemoragik intraserebral lebih banyak terjadi pada usia 65–75 tahun. Hal ini disebabkan oleh perbedaan dalam pengelompokan usia; pada penelitian Hauer *et al.*²², kelompok usia terbagi ke dalam empat kelompok yaitu <55, 55–65, 65–75, dan ≥75 tahun, sedangkan pada penelitian ini, kelompok usia terbagi ke dalam lima kelompok yaitu >70, 61–70, 51–60, 40–50, dan <40 tahun.

Komorbiditas yang paling tinggi adalah

hipertensi sebanyak 35 subjek (67,3%). Strok hemoragik intraserebral disebabkan oleh pembuluh darah yang pecah akibat hipertensi yang tidak terkontrol dalam jangka panjang. Hipertensi menyebabkan sel otot polos pembuluh darah mengalami proliferasi dan nekrosis sehingga akan digantikan dengan jaringan kolagen yang bersifat kaku dan rapuh kemudian akan mengalami dilatasi dan membentuk aneurisma. Aneurisma dapat pecah dan menyebabkan perdarahan.²³

Komplikasi selama perawatan yang terjadi adalah perdarahan saluran cerna (11,5%) dan pneumonia (3,8%). Hasil dari penelitian yang dilakukan Yang *et al.*²⁴ menjelaskan bahwa faktor prediktor perdarahan saluran

Tabel 3 Rasionalitas Penggunaan Anti Edema Otak

Rasionalitas Penggunaan Anti Edema Otak	Frekuensi	
	n	%
Tidak Rasional		
Tidak tepat indikasi	0	0,0
Tidak tepat dosis	6	11,5
Tidak tepat obat	3	5,8
Rasional	43	82,7

Tabel 4 Analisis Rasionalitas Penggunaan Anti Edema Otak terhadap Luaran Klinis

Rasionalitas Penggunaan Anti Edema Otak	Luaran Klinis				IK95%	Nilai-p
	Memburuk	Membaik	RR			
n	%	n	%			
Tidak rasional	8	5,4	1	1,9	1,470	1,052-2,054
Rasional	26	50,0	17	32,7		0,139*

cerna adalah usia dan nilai GCS. Nilai GCS yang rendah (<8) dan geriatri meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna. Penelitian dengan jenis multisenter, multietnik, dan studi kohort yang dilakukan oleh Lord *et al.*²⁵ menjelaskan bahwa pneumonia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien strok hemoragik yang dapat disebabkan oleh buruknya nilai GCS, intubasi, disfagia, edema pulmonari, prosedur invasif, dan *direct venous thromboembolism*.

Sebanyak 17 subjek (32,7%) dibawa ke rumah sakit dalam waktu >24 jam dan lokasi perdarahan paling banyak terjadi di bagian supratentorial (80,8%). Otak terbagi dalam dua bagian struktur yaitu supratentorial dan infratentorial. Bagian supratentorial terbagi lagi menjadi korteks dan subkorteks. Korteks terdiri dari lobus frontal, parietal, temporal, dan oksipital, sedangkan subkorteks terdiri dari ganglia basal, talamus, hipotalamus. Bagian infratentorial terdiri dari batang otak dan sereblum.²⁶ Penelitian Pinzon¹⁸ menjelaskan bahwa kejadian kematian pada pasien strok hemoragik berhubungan dengan lokasi dan luas perdarahan. Lokasi perdarahan di batang otak lebih berakibat fatal. Sebanyak 27 subjek (51,9%) datang dalam kondisi sadar (GCS 15). Penelitian Bhatia *et al.*²⁷ dan Hu *et al.*²⁸ menjelaskan rendahnya nilai GCS, *baseline* volume perdarahan yang lebih tinggi, dan

adanya perdarahan intraventrikular adalah faktor prediktor kematian.

Anti edema otak yang paling banyak digunakan yaitu furosemid (61,5%), manitol (28,8%) dan kombinasi manitol-furosemid (9,6%). Edema otak dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. Tekanan intrakranial merupakan tekanan di dalam ruang tengkorak yang dinamis dan fluktuatif, dan dipengaruhi oleh cairan serebrospinal, jaringan otak, dan darah.²⁹ Manitol adalah agen osmosis intravaskular yang menyeimbangkan gradien osmotik antara plasma dengan neuron dan dapat menarik cairan dari ruang serebral ekstravaskular ke vaskulatur untuk mengurangi edema serebral.³⁰ Kombinasi manitol dan furosemid memiliki efek yang lebih besar terhadap osmolalitas plasma dan dapat mengurangi cairan.⁸

Obat penyerta yang banyak digunakan adalah antifibrinolitik yaitu asam traneksamat dan antihipertensi. Antifibrinolitik digunakan untuk menstabilkan hematoma yakni dengan cara mencegah pecahnya jaringan fibrin³¹, sedangkan antihipertensi digunakan untuk menurunkan tekanan darah sistolik karena penurunan tekanan darah sistolik sampai 140 mmHg adalah aman dan efektif untuk memperbaiki luaran fungsional.³²

Dalam hasil penelitian ini, variabel yang berhubungan bermakna terhadap luaran klinis

Tabel 5 Analisis Multivariat Faktor yang Berpengaruh terhadap Luaran Klinis

Faktor	Luaran Klinis		
	RR	IK95%	Nilai-p
Kesadaran saat masuk RS (GCS <8)	0,000	0,000-.	0,999
Multivitamin	13,968	1,459 - 133,711	0,022

secara statistik adalah kesadaran saat masuk rumah sakit (GCS 15) dan obat penyerta multivitamin ($p<0,05$). Subjek dengan GCS <8 memiliki kemungkinan luaran klinis yang memburuk 2 kali dibandingkan subjek yang memiliki GCS 15 (RR 2,077; 95% IK 1,404–3,072; $p=0,003$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Ho *et al.*³³ yang menjelaskan subjek dengan nilai GCS rendah memiliki deteriorasi neurologi yang lebih besar. Subjek yang mendapatkan multivitamin memiliki kemungkinan luaran klinis yang memburuk sebesar 0,16 kali jika dibandingkan subjek yang tidak mendapat multivitamin (RR 0,167; 95% IK 0,026–1,051; $p=0,001$). Multivitamin memiliki efek sebagai antiapoptosis dan antinekrosis dengan meningkatkan regenerasi akson dan jalur metabolismik yang berkaitan dengan ketahanan sistem saraf sehingga akan meningkatkan perbaikan pada sistem saraf.³⁴

Hasil evaluasi rasionalitas penggunaan anti edema otak pada 52 subjek menunjukkan bahwa 43 subjek (82,7%) mendapatkan anti edema otak rasional dan 9 subjek (17,3%) mendapatkan anti edema otak tidak rasional. Ketidakrasionalan penggunaan obat yang terjadi pada hasil penelitian ini yaitu tidak tepat dosis dan tidak tepat obat. Efek dari terapi obat dipengaruhi oleh dosis, cara, dan lama pemberian obat. Pemberian dosis yang berlebihan akan berisiko menimbulkan efek samping. Sebaliknya, dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya terapi yang diharapkan. Pemilihan obat juga harus dilakukan berdasarkan penilaian terhadap kondisi pasien karena terdapat kondisi yang tidak memungkinkan penggunaan suatu obat seperti pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hati.¹⁰

Dalam penelitian ini, sebanyak 8 subjek (15,4%) dari 9 subjek yang mendapat terapi tidak rasional memiliki luaran klinis yang memburuk dan 1 subjek (1,9%) memiliki luaran klinis membaik. Dari total 43 subjek yang mendapatkan terapi rasional, 26 subjek

(50,0%) memiliki luaran klinis memburuk dan 17 subjek (32,7%) memiliki luaran klinis membaik. Berdasarkan hasil analisis statistik, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara rasionalitas penggunaan anti edema otak terhadap luaran klinis ($p=0,139$) namun, subjek yang mendapat terapi tidak rasional memiliki kemungkinan luaran klinis yang memburuk sebesar 1,4 kali jika dibandingkan dengan subjek yang mendapatkan terapi rasional. Hal ini sesuai dengan pernyataan Kshirsagar¹¹ yang menjelaskan penggunaan obat yang tidak rasional akan memengaruhi keberhasilan dari suatu terapi, meningkatkan biaya pengobatan, memperburuk luaran klinis pasien, dan menimbulkan kecacatan bahkan kematian. Penelitian yang dilakukan Rahayu *et al.*³⁵ yang meneliti pengaruh rasionalitas penggunaan obat terhadap luaran klinis menunjukkan penggunaan obat yang rasional memberikan luaran klinis yang lebih baik secara signifikan dibandingkan penggunaan obat yang tidak rasional ($p=0,001$).

Kesadaran saat masuk rumah sakit (GCS <8) dan obat penyerta (multivitamin) adalah faktor yang memengaruhi luaran klinis pasien dalam penelitian ini. Berdasarkan hasil dari analisis multivariat, variabel multivitamin memiliki pengaruh paling besar terhadap luaran klinis (RR 13,968; 95% IK 1,459–133,711; $p=0,022$).

Keterbatasan penelitian ini terdapat pada desain penelitian yang digunakan. Penelitian ini menggunakan desain *cohort retrospective* dengan data rekam medis sehingga peneliti tidak mampu mengendalikan pengukuran terhadap subjek dari awal saat masuk sampai keluar rumah sakit. Keterbatasan lainnya yaitu jumlah sampel penelitian yang sedikit.

Simpulan

Penggunaan anti edema otak pada 52 pasien strok hemoragik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta tahun 2015–2017 menunjukkan

82,7% rasional dan 17,3% tidak rasional. Penggunaan obat yang tidak rasional meliputi tidak tepat dosis (11,5%) dan tidak tepat obat (5,8%). Rasionalitas penggunaan obat tidak memengaruhi luaran klinis pasien ($p=0,139$). Multivitamin merupakan faktor yang paling memengaruhi luaran klinis ($p=0,022$).

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

- DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* edisi ke-8. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2011.
- Feigen VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017; 120:439–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
- Sidharta JM, Purma AR, Reddy LVPK, Sagar NK, Teja MP, Subbaiah MV, Purushothaman M. Risk factors for medical complications of acute hemorrhagic stroke. *J Acute Dis*. 2015; 4(3):222–5. doi: 10.1016/j.joad.2015.07.002
- Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5):9949–75. doi: 10.3390/ijms16059949
- Yu SX, Zhang QS, Yin Y, Liu Z, Wu JM, Yang MX. Continuous monitoring of intracranial pressure for prediction of postoperative complications of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22): 4750–5.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- Pinzon RT, Adnyana KSG, Sanyasi, RDLR. Profil epidemiologi stroke: Gambaran tentang pola demografi, faktor risiko, gejala klinik, dan luaran klinis pasien stroke. Yogyakarta: Beta Grafika; 2016.
- Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3–4):155–69. doi: 10.1159/0 =00445170
- Kumar P, Scandashree K, Udaykumar P. Study of drugs used in cerebral edema in patients with stroke at a tertiary care center. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016;7(2):151–4. doi: 10.5455/njppp.2017.7.0824619082016
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Modul penggunaan obat rasional*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
- Kshirsagar NA. Rational use of medicines: Cost consideration & way forward. *Indian J Med Res*. 2016;144(4):502–5.
- Pinzon RT, Yemima H. Apakah pemberian citicoline dapat mencegah luaran klinis buruk pada pasien stroke?. *Farmaka*. 2017;15(4):68–79. doi: 10.24198/jf.v15i4.13736
- Radholm K, Arima H, Linley RI, Wang J, Tzourio C, Robinson T, et al. Older age is a strong predictor for poor outcome in intracerebral haemorrhage: The INTERACT2 study. *Age Ageing*. 2015;44(3):422–7. doi: 10.1093/ageing/afu198

14. Muhamram FR, Fauzi AA, Rahardjo P, Lestari P. Profile of clinical and radiological factors of intracerebral hemorrhage stroke patients in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *J Ilmiah Kedokt Universitas Airlangga.* 2019;10(1):15–9. doi: 10.20473/juxta.V10 I120 19.15-19
15. Xing Y, An Z, Zhang X, Yu N, Zhao W, Ning X, et al. Sex differences in the clinical features, risk factors, and outcome of intracerebral hemorrhage: A large hospital based stroke registry in China. *Sci Rep.* 2017;7(1):286. doi: 10.1038/s41598-017-00383-6
16. Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD. Hospital treatment costs and length of stay associated with hypertension and multimorbidity after hemorrhagic stroke. *BMJ Neurol.* 2017;17(1):158. doi: 10.1186/s12883-017-0930-2
17. Pinzon RT, Wijaya VO. Complications as poor prognostic factor in patients with hemorrhagic stroke: A hospital-based stroke registry. *Int J Neurol Neurother.* 2020;7:096. doi: 10.23937/2378-3001/1410096
18. Pinzon RT. Awas stroke. Yogyakarta: Beta Grafika; 2016.
19. Hedge A, Menon G, Kumar V, Prasad GL, Kongwad LI, Nair R, et al. Clinical profile and predictors of outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage from tertiary care centre in South India. *Stroke Res Treat.* 2020;2020:2192709. doi: 10.1155/2020/2192709
20. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Panduan praktik klinis neurologi. 2016.
21. Hsieh H, Yang C. The role of matrix metalloproteinase-9 in pro-inflammatory factors-induced brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Inflammation Cell Signal.* 2014;1:e124. doi: 10.14800/ICS.124
22. Hauer AJ, Ruigrok YM, Algra A, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Luijckx GJ, et al. Age-specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005090. doi: 10.1161/JAHA.116.005090
23. Schlunk F, Greenberg SM. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion. *Transl Stroke Res.* 2015;6(4):257–63.
24. Yang TC, Li JG, Shi HM, Yu DM, Shan K, Li LX, et al. Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: A retrospective review of 808 cases. *Am J Med Sci.* 2013;346(4):279–82. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318271a621
25. Lord AS, Langefeld CD, Sekar P, Moomaw CJ, Badjatia N, Vashkevich A, et al. Infection after intracerebral hemorrhage: Risk factors and association with outcomes in the ERICH study. *Stroke.* 2014;45(12):3535–42. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006435
26. Santoso J. Pemeriksaan klinik dasar. Surabaya: Airlangga University Press; 2016.
27. Bhatia R, Singh H, Singh S, Padma MV, Prasad K, Tripathi M, et al. A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol India.* 2013;61(3):244–8.
28. Hu X, Zhang JH, Qin X. Risk factors of early death in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage during hospitalization. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;111:387–91. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8_66
29. Affandi IG, Panggabean R. Pengelolaan tekanan tinggi intrakranial pada stroke. *Cermin Dunia Kedokt.* 2016;43(3):180–4.
30. Wang X, Arima H, Yang J, Zhang S, Wu G, Woodward M, et al. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage propensity score and multivariable

- intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results. *Stroke.* 2015;46(10):2762–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009357
31. Arumugam A, Rahman NAA, Theophilus SC, Shariffudin A, Abdullah JM. Tranexamic acid as antifibrinolytic agent in non traumatic intracerebral hemorrhages. *Malays J Med Sci.* 2015;22(Spec Issue): 62–71.
32. Hemphill CJ, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke.* 2015;46:2032–60. doi: 10.1161/STR.000000000000069
33. Ho YN, Hsu SY, Lin YT, Cheng FC, Lin YJ, Tsai NW, et al. Predictive factors of neurologic deterioration in patient with spontaneous cerebellar hemorrhage: A retrospective analysis. *BMC Neurol.* 2018;19(1):81. doi: 10.1186/s12883-019-1312-8
34. Altun I, Kurutas EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):842–5. doi: 10.4103/1673-5374.177150
35. Rahayu YD, Wahyono D, Mustofa. Evaluasi rasionalitas penggunaan antibiotik terhadap luaran klinis pada pasien anak penderita pneumonia. *J Manag Pharm Pract.* 2014;4(4):264–70. doi: 10.22146/jmpf.297