BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kejadian stroke mungkin didahului oleh *serangan iskemik transien* (TIA) yang serupa dengan angina pada serangan jantung. TIA adalah serangan-serangan defisit neurologik yang mendadak dan singkat akibat iskemia otak fokal yang cenderung membaik dengan kcepatan dan tingkat penyembuhan bervariasi tetapi biasanya 24 jam. Istilah ini merupakan istilah klinis dan tidak mengisyaratkan penyebab (Fagan & Hess, 2008).

Stroke menduduki urutan ketiga penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Stroke masih merupakan penyebab utama dari kecacatan. Data menunjukkan, setiap tahunnya stroke menyerang sekitar 15 juta orang di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, lebih kurang lima juta orang pernah mengalami stroke. Sementara di Inggris, terdapat 250 ribu orang hidup dengan kecacatan karena stroke. Di Asia, khususnya di Indonesia, setiap tahun diperkirakan 500 ribu orang mengalami serangan stroke (Fagan & Hess, 2008).

Dari jumlah itu, sekitar 2,5 persen di antaranya meninggal dunia. Sementara sisanya mengalami cacat ringan maupun berat. Angka kejadian stroke di Indonesia meningkat dengan tajam. Bahkan, saat ini Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita stroke terbesar di Asia, karena berbagai sebab selain penyakit degeneratif, terbanyak karena stres, ini sangat memprihatinkan mengingat Insan Pasca Stroke (IPS) biasanya merasa rendah diri dan emosinya tidak terkontrol dan selalu ingin diperhatikan (Roger *et al*., 2011).

Jumlah penderita stroke di Indonesia menduduki peringkat pertama sebagai negara terbanyak yang mengalami stroke di seluruh Asia (Yayasan Stroke Indonesia, 2012). Prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3 dari 1000 populasi. Angka prevalensi ini meningkat dengan meningkatnya usia. Data nasional Indonesia menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian tertinggi, yaitu 15,4%. Didapatkan sekitar 750.000 insiden stroke per tahun di Indonesia, dan 200.000 diantaranya merupakan stroke berulang (KEMENKES RI, 2013).

Di daerah Surakarta saja jumlah pasien penderita stroke pada tahun 2015 bisa dibilang cukup tinggi, data yang diperoleh dari ruang ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta, dalam dua bulan terakhir (Januari – Februari 2015) tercatat ada 36 pasien stroke yang mengalami kondisi kritis. Dari jumlah tersebut, sebanyak 22 pasien atau 60% berujung kematian. Data tersebut di atas belum termasuk pasien stroke dalam keadaan tidak kritis, hal ini memberikan gambaran masih tingginya penderita stroke, terutama yang berujung pada kematian (Herlambang, 2009).

The European Stroke Initiative merekomendasikan pencegahan primer bahwa antikoagulan oral (INR 2,0 sampai 3,0) diindikasikan pada stroke yang disebabkan oleh fibrilasi atrium. Diperlukan antikoagulasi dengan derajat yang lebih tinggi (INR 3,0 sampai 4,0) untuk pasien stroke yang memiliki katup prostetik mekanis. Bagi pasien yang bukan merupakan kandidat untuk terapi warfarin (Coumadin), maka dapat digunakan aspirin tersendiri atau dalam kombinasi dengan dipiridamol sebagai terapi antitrombolitik awal untuk profilaksis stroke (Fagan & Hess, 2008).

Tingginya angka kejadian stroke menjadi pusat perhatian dalam dunia kesehatan. Di Indonesia pada tahun 2007 rata-rata biaya terapi total untuk stroke iskemik Rp 4.340.000,00 dan hemoragik Rp 5.300.000,00. Biaya obat stroke iskemik rata-rata sebesar Rp 1.728,45 dan hemoragik sebesar Rp 2.121.000,00 (Damayanti, 2010). Di Amerika pada tahun 2003, diperkirakan biaya stroke akut adalah $42 juta. Biaya rata-rata untuk stroke iskemik adalah $15,00, untuk perdarahan intraserebral $24,11 dan untuk perdarahan subarachnoid $31,65 (Perkins *et al*., 2009). Kemudian pada tahun 2007 biaya rata-rata per orang untuk perawatan stroke diperkirakan sebesar $7,65 dan tahun 2008 mencapai $34,3 miliar untuk biaya langsung dan tidak langsung (Roger *et al.*, 2011).

American Heart Association memperkirakan total biaya menjadi 51 milyar dolar pada 1999. Dapat disimpulkan bahwa kecemasan yang timbul pada keluarga pasien stroke terjadi karena ketidaktahuan terhadap apa yang akan terjadi terhadap anggota keluarga mereka (Roger *et al*., 2011).

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dilihat bahwa biaya terapi Stroke sangat mahal, sehingga hal inilah yang mendukung diadakannya analisis biaya pengobatan Stroke pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi yang termasuk salah satu rumah sakit rujukan pelayanan kesehatan.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana biaya pengobatan Stroke pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Januari-Juni 2015, meliputi:

1. Berapa besar rata-rata total biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien dalam terapi stroke setiap perawatan.
2. Apakah komponen biaya terbesar yang harus dikeluarkan oleh pasien.

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui biaya pengobatan stroke pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Januari-Juni 2015 berdasarkan jenis pembiayaan dan diagnosis stroke, meliputi:

1. Besar rata-rata total biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien dalam terapi stroke setiap perawatan berdasarkan pembiayaan dan diagnosis stroke.
2. Komponen biaya terbesar yang harus dikeluarkan oleh pasien berdasarkan pembiayaan dan diagnosis stroke.

D. Tinjauan Pustaka

1. Penyakit Stroke

Definisi Stroke, Stroke adalah sindrom yang terdiri dari tanda dan atau gejala hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal (atau global) yang berkembang cepat (dalam detik atau menit) yang disebut dengan *Transient Ischaemic Attack* (TIA). Gejala-gejala ini berlangsung lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian (Ginsberg, 2008).

a. Epidemiologi Stroke

Stroke adalah penyebab kematian tersering ketiga pada orang dewasa di Amerika Serikat. Angka kematian setiap tahun akibat stroke

baru atau rekuren adalah lebih dari 200.000. Insiden stroke secara nasional diperkirakan adalah 750.000 per tahun, dengan 200.000 merupakan stroke rekuren. Angka di antara orang Amerika keturunan Afrika adalah 60% lebih tinggi daripada orang Kaukasian (Roger *et al.*, 2011).

Insiden yang lebih tinggi ini mungkin berkaitan dengan peningkatan insiden (yang tidak diketahui sebabanya) hipertensi pada orang Amerika keturunan Afrika. Walaupun orang mungkin mengalami stroke pada usia berapapun, dua pertiga stroke terjadi pada orang berusia lebih dari 65 tahun. Berdasarkan data dari seluruh dunia, statistiknya bahkan lebih mencolok: penyakit jantung koroner dan stroke adalah penyebab kematian tersering pertama dan kedua dan menempati urutan kelima dan keenam sebagai penyebab kecacatan (Roger *et al.*, 2011).

Evaluasi *data base* mortalitas *World Health Organization* (WHO) mengisyaratkan bahwa faktor utama yang berkaitan dengan *"*epidemi*"* penyakit kardiovaskular adalah perubahan global dalam gizi dan merokok, ditambah urbanisasi dan menuanya populasi (WHO, 2011).

Kemungkinan meninggal akibat stroke inisial adalah 30% sampai 35%, dan kemungkinan kecacatan mayor pada yang selamat adalah 35% sampai 40% (Lane, 2006).

Sekitar sepertiga dari semua pasien yang selamat dari stroke akan mengalami stroke berikutnya dalam 5 tahun; 5% sampai 14% dari mereka akan mengalami stroke ulangan dalam tahun pertama. Sampai tahun 2001, laporan tentang insiden stroke hanya mencakup stroke simtomatik, walaupun stroke *"silent"* diperkirakan 5 sampai 20 kali lebih sering terjadi, menurut para peneliti di University of California di Los Angeles (WHO, 2011).

Stroke mengenai 1 dari 600 pasien per tahun dan sekitar 5% populasi berusia di atas 65 tahun akan mengalami stroke. Sekitar 85% kasus penyebabnya iskemik (trombosis atau emboli), 10% disebabkan oleh perdarahan intraserebral, dan 5% akibat perdarahan sub-araknoid. Stroke

merupakan penyebab dari 12% kematian di negara industri (Roger *et al.*, 2011).

Stroke adalah penyakit neurologi yang paling mengancam kehidupan dan merupakan penyebab kematian nomor 3 di Amerika Serikat setelah penyakit jantung dan kanker (Price & Wilson, 2006). Diperkirakan, insiden stroke di Amerika Serikat lebih dari 700.000 tiap tahun dan meninggal lebih dari 160.000 tiap tahunnya (Nasution, 2007).

Umur dan jenis kelamin merupakan dua di antara faktor risiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi. Stroke dapat menyerang semua umur, tetapi lebih sering dijumpai pada populasi usia tua. Setelah berumur 55 tahun, Risikonya berlipat ganda setiap kurun waktu sepuluh tahun (Wiratmoko, 2008). American Heart Association meng-ungkapkan bahwa serangan stroke lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dibuktikan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa prevalensi kejadian stroke lebih banyak pada laki-laki (Goldstein *et al*., 2006).

b. Penyebab Penyakit

Penyebab utama dari stroke diurutkan dari yang paling penting adalah aterosklerosis (trombosis), embolisme, hipertensi yang menimbulkan perdarahan intraserebral dan ruptur aneurisme sakular. Stroke biasanya disertai satu atau beberapa penyakit lain seperti hipertensi, penyakit jantung, peningkatan lemak dalam darah, diabetes melitus, atau penyakit vaskular primer (Soertidewi & Misbach, 2007).

1) Trombosis

Trombosis (penyakit trombo-oklusif) merupakan penyebab stroke yang paling sering. Biasanya ada kaitannya dengan kerusakan lokal dinding pembuluh darah akibat aterosklerosis. Trombosis serebri merupakan suatu penyakit orang tua. Usia yang paling sering terserang oleh penyakit ini berkisar antara 60 sampai 69 tahun.

2) Embolisme

Embolisme serebri termasuk urutan kedua dari berbagai penyebab utama stroke. Penderita embolisme biasanya lebih muda dibanding

dengan penderita trombosis. Meskipun lebih jarang terjadi embolus juga mungkin berasal dari plak ateromatosa sinus karotikus atau arteria karotis interna. Tempat yang paling sering terserang embolus serebri adalah arteria serebri media, terutama bagian atas.

3) Perdarahan serebri

Perdarahan serebri termasuk urutan ketiga dari semua penyebab utama kasus GPDO (gangguan pembuluh darah otak) dan merupakan sepersepuluh dari semua kasus penyakit ini. Timbulnya penyakit ini mendadak dan evolusi dapat dikatakan cepat dan konstan, berlangsung beberapa menit, beberapa jam, bahkan kadang-kadang sampai beberapa hari.

4) Aneurisme sakular

Aneurisme sakular (*aneurisme berry*) dapat berukuran lebih kecil dari ujung jarum pentul, atau berdiameter hingga 2-3 cm dan sering terjadi di daerah sirkulus Wilisi. Aneurisme ini berupa gelembung berdinding tipis yang menonjol dari arteria pada tempat-tempat yang lemah. Salah satu ciri khas yang menyolok dari aneurisme adalah kecenderungan mengalami perdarahan ulang (Price & Lorraine, 2005).

c. Diagnosis Penyakit

Diagnosis pada penderita stroke meliputi:

1) Angiografi Serebral

Membantu menentukan penyebab stroke secara spesifik, seperti perdarahan atau adanya obstruksi arteri, adanya titik oklusi atau *rupture*.

2) CT Scan

Memperlihatkan adanya edema, hematoma, skemia dan adanya infark.

3) Fungsi Lumbal

Menunjukkan adanya tekanan normal dan biasanya ada trombosis, emboli serebral, dan TIA. Tekanan meningkat dan cairan yang mengandung darah menunjukkan adanya hemorogik subaraknoid atau

perdarahan intracranial. Kadar protein total meningkat pada kasus trombosis sehubungan dengan adanya proses inflamasi.

4) MRI

Menunjukkan daerah yang mengalami infark, hemorogik, Malformasi Arteriovena (MAV).

5) Ultrasonografi Doppler

Mengidentifikasi penyakit arteriovena (masalah sistem arteri karotis (cairan darah/muncul plak) *aterioscleroses*).

6) EEG

Mengidentifikasi masalah didasarkan pada gelombang otak dan mungkin memperlihatkan daerah lesi yang spesifik.

7) Sinar X Tengkorak

Menggambarkan perubahan kelenjar lempeng pineal yang berlawanan dari masa yang luas. Klasifikasi internal terdapat pada trombosis selebral (Lane, 2006).

Pemeriksaan penunjang yang biasa dilakukan pada pasien stroke meliputi:

1) Darah lengkap dan LED
2) Ureum, Elektrolit, Glukosa, dan Lipid
3) Rontgen dada dan EKG (Ekokardiografi)
4) CT *scan* kepala

CT *scan* mungkin tidak perlu dilakukan oleh semua pasien, terutama jika diagnosis klinisnya sudah jelas, tetapi pemeriksaan ini berguna untuk membedakan infark serebri atau perdarahan, yang berguna dalam menentukan tata laksana (Ginsberg, 2008).

Pemeriksaan fisik dan neurologis yang lengkap harus dilakukan.

1) Memeriksa masalah dengan visi, gerakan, sensitifitas, refleks, pemahaman, dan berbicara. Dokter dan perawat akan mengulangi ujian ini sepanjang waktu untuk melihat apakah stroke Anda semakin memburuk atau membaik.

2) Mendengarkan suara yang abnormal, yang disebut kabar angin, saat menggunakan stetoskop untuk mendengarkan arteri karotid di leher. Sebuah kabar angin disebabkan oleh aliran darah turbulen.
3) Memeriksa dan menilai tekanan darah Anda, yang mungkin tinggi.

Pengujian dapat membantu dokter menentukan jenis, lokasi, dan penyebab stroke dan untuk menyingkirkan gangguan lain yang mungkin bertanggung jawab atas gejala.

1) Dupleks Karotis - (sejenis USG ujian) dapat menunjukkan jika penyempitan pembuluh darah leher (karotis stenosis) menyebabkan stroke.
2) Sebuah angiogram kepala yang dapat mengungkapkan pembuluh darah tersumbat atau pendarahan, dan membantu dokter Anda memutuskan apakah arteri dapat dibuka kembali menggunakan tabung tipis.
3) Uji laboratorium akan menyertakan hitung darah lengkap (CBC), pendarahan waktu, dan tes pembekuan darah (waktu prothrombin atau waktu tromboplastin parsial).
4) Elektrokardiogram (EKG) dan pemantauan irama jantung dapat membantu menentukan apakah sebuah jantung berdetak tidak teratur (misalnya atrial fibrilasi) yang disebabkan stroke.
5) Sebuah tekan tulang belakang (cairan serebrospinal) juga dapat dilakukan (Lane, 2006).

d. Jenis Stroke

Jenis stroke terbagi dalam dua golongan besar, yakni stroke penyumbatan dan stroke pendarahan.

a. Stroke penyumbatan (*Iskemik*) terjadi karena sumbatan atau penyempitan di dalam pembuluh darah ke otak terganggu. Gangguan peredaran darah di otak membuat otak kekurangan oksigen dan nutrisi. Bila ini terjadi dalam waktu lama menyebabkan otak mengalami kerusakan.

b. Sedangkan stroke pendarahan (Hemoragik) sangat berbahaya. Stroke ini terjadi karena ada pembuluh darah yang pecah. Stroke pendarahan biasanya karena adanya kelainan bawaan dimana pembuluh darah di otak tidak sempurna. Namun stroke jenis ini jarang terjadi (Lane, 2006).

e. Penatalaksanaan Terapi

a. Terapi

Pasien dengan disabilitas neurologis yang signifikan harus segera di rawat, terutama di unit spesialistik. CT scan segera dapat membedakan lesi stroke iskemik atau hemoragik, sehingga pada stroke iskemik aspirin 300 mg per hari dapat segera diberikan. Terdapat bukti bahwa kombinasi dipiridamol dan aspirin lebih efektif daripada pemberian aspirin saja.

Jadi dipiridamol sebaiknya diberikan sedini mungkin pada stroke iskemik, dengan dosis 25 mg dua kali sehari dan ditingkatkan bertahap (selama 7-14 hari) hingga 200 mg dua kali sehari dengan preparat lepas lambat. Monoterapi dengan klopidogrel 75 mg per hari diberikan jika pasien tidak dapat mentoleransi aspirin.

Penggunaan rutin heparin tidak direkomendasikan karena resiko perdarahan intrakranial atau ekstrakranial yang lebih berat daripada keuntungannya. Akan tetapi, heparin intravena dapat diberikan pada keadaan khusus, misalnya pada pasien yang mengalami perburukan gejala akibat thrombosis vertebrobasilar. Peran terapi trombolitik masih belum jelas.

Di Amerika Serikat, penggunaan aktivator plasminogen jaringan (alteplase) dalam 3 jam (mungkin 6 jam) dari *onset* stroke iskemik direkomendasikan (Misbach *et al*., 2004).

b. Pencegahan

Rekurensi dapat dicegah dengan memodifikasi faktor resiko, terutama berhenti merokok dan manipulasi diet (rendah lemak hewani,

rendah garam, menghindari konsumsi alkohol berlebihan) dan penggunaan obat-obat penurun kolesterol, misalnya pravastatin. Untuk jangka panjang, penting dilakukan kontrol tekanan darah.

Untuk 2 minggu pertama setelah stroke iskemik, sebaiknya pasien tidak diberi terapi antihipertensi yang melebihi terapi sebelum stroke, kecuali terdapat bukti adanya hipertensi maligna. Penurunan tekanan darah yang terlalu cepat dapat memperburuk iskemia pada regio di mana sirkulasi serebri sudah berkurang.

Terapi antiplatelet diindikasikan untuk seumur hidup, diberikan sedini mungkin setelah terjadi infark serebri. Dosis awal aspirin (300 mg per hari) dapat diturunkan menjadi 75 mg per hari setelah 4 minggu. Pada fibrilasi atrium dan penyakit jantung lain yang dapat menjadi sumber emboli, dapat diberi profilaksis antikoagulan dengan warfarin (Price & Lorraine, 2007).

c. TIA (Transient Ischaemik Attack)

Bersamaan dengan peningkatan risiko infark miokard setelah TIA, maka risiko gabungan stroke, infark miokard atau penyakit vaskular berat lainnya adalah 9% per tahun. Hingga 15% pasien dengan stroke pertama kali memiliki riwayat TIA. Fakta ini menekankan pentingnya identifikasi TIA untuk pencegahaan stroke, dengan cara:

1) Memodifikasi faktor resiko:
   a) Menangani hipertensi
   b) Berhenti merokok
   c) Menurunkan kolesterol serum dengan diet dan obat- obatan
2) Obat Antiplatelet (aspirin dosis rendah):
   a) Kontraindikasi pada pasien ulkus peptikum aktif
   b) Beberapa bukti menganjurkan kombinasi aspirin dan dipiridamol yang lebih efektif daripada pengobatan tunggal
   c) Klopidogrel merupakan obat antiplatelet pilihan untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi aspirin
3) Antikoagulan (warfarin):

Jika diketahui sumber emboli dari jantung (kardiogenik), meliputi fibrilasi atrium nonreumatik

4) Endarterektomi Karotis

Setelah terjadi TIA atau serangan stroke minor, mungkin diperlukan intervensi bedah untuk membersihkan aretoma pada arteri karotis intema pada kasus stenosis karotis berat yang simtomatik (stenosis lebih dari 70%) (Ginsberg, 2008).

2. Terapi Khusus Stroke Iskemik

Tujuan intervensi terapi pada stroke akut adalah untuk memperbaiki hasil, fungsional setelah terjadinya stroke. Pengembangan terapi eksperimental dinilai efektifitasnya berdasar pada pengecilan area infark setelah dilakukan terapi. Secara implisit dianggap bahwa bila area infark bisa diperkecil maka tentunya hasil terapi akan baik. Prinsip penanganan stroke iskemik adalah:

a. Membatasi daerah yang rusak (infark)
b. Mengatasi penyakit dasarnya
c. Meningkatkan aliran darah otak
d. Mencegah terjadinya edema otak, dengan memberikan zat hiperosmolar
e. Memperbaiki aliran darah di daerah iskemik

Sasaran terapi khusus stroke iskemik adalah untuk menyelamatkan daerah yang iskemik dengan memperbaiki mikrosirkulasi dan melakukan usaha untuk melindungi saraf sehingga terhindar dari kerusakan permanen atau infark (Misbach *et al*., 2004).

a. Melakukan Reperfusi

Yaitu mengembalikan aliran darah ke otak secara adekuat sehingga perfusi meningkat, obat-obat yang dapat diberikan:

1) Trombolitik agent:

a) R tPA (Recombinant tissue plasminogen activator)

Zat ini berfungsi untuk menghancurkan trombus (*trombolisis*), sekitar 6% terjadi transformasi dari keadaan iskemik ke infark, diberikan dalam 3 jam setelah onset, dosis alteplase 0,9 mg/kgBB intravena (10% bolus, 90% sisanya secara infus dalam 60 menit),

dapat digunakan bila memenuhi syarat-syarat khusus seperti stroke unit, paska melakukan r-tpa dilarang melakukan suntikan intra arterial, dilarang memberikan anti koagulan atau anti platelet.

b) Urokinase

Pemberian melalui kateter pada angografi, bila tidak koma > 2 jam dosis 500 ribu unit.

2) Obat antiagregasi trombosit (inhibitor platelet)

a) Obat ini berfungsi mencegah menggumpalnya trombosit darah dan mencegah terbentuknya trombus atau gumpalan darah, yang dapat menyumbat lumen pembuluh darah.

Contoh obat:

(1) Asam asetil salisilat (asetosal) atau aspirin, dosis 2x 80-200 mg per hari, diberikan dalam 48 jam.

(2) Tiklodipin (Ticid), dosis 2x 250 mg sehari. Pada TIA untuk mencegah kambuhnya atau terjadinya stroke yang lebih berat, maka lama pengobatan dengan antiagregasi 1-2 tahun atau lebih, efek sampingnya dapat terjadi pendarahan.

(3) Pentoksifilin (Trental), dosis per infus 200 mg dalam 500 cc cairan infus perhari selama fase akut, lalu dilanjutkan 2-3x 400mg per oral 1 per hari.

3) Antikoagulan

Antikoagulan mencegah terjadinya gumpalan darah dan embolisasit rombus. Antikoagulan terutama digunakan pada penderita stroke dengan kelainan jantung yang dapat menimbulkan embolus. Contoh: Heparin, Coumadin, Dicumarol oral.

a) *Low molecular weight Heparin*

Walaupun penggunaan heparin pada stroke masih diperdebatkan, namun heparin masih direkomendasikan untuk profilaksis sekunder dini (stroke ulangan), pada pasien yang diduga mengalami stroke fase akut dalam usaha melakukan reperfusi, misalnya pada stroke karena emboli, asal tensi sistolik tidak > 180

mmHg, masih dapat diberikan sampai 72 jam setelah onset terutama untuk infark yang luas.

Dosis Heparin dimulai dengan 5000 unit intravena bolus dan dilanjutkan 1000 unit per jam, dosis heparin bervariasi tergantung pada berat badan pasien dengan lama pemberian 5-7 hari.

Untuk mengatasi timbulnya trombositopenia, maka perlu dilakukan hitung platelet setiap hari. Tromboplastin antara 2-2,5 menit, saat masuk dan diperiksa paling tidak tiap 12 jam untuk melakukan penyesuaian dosis heparin, dapat juga digunakan coumarin dan dicumarol.

b) Intra-arterial pro-urokinase

Pemberian dengan kateter pada angeografi dan bila tidak ada koma > 2 jam, berikan dengan dosis 500.000 unit dalam 30 menit sampai dengan 1,5 juta unit melalui *infuse* (Misbach *et al*., 2004).

b. Neuroproteksi (obat yang berfungsi melindungi otak)

1) Antagonis kalsium : nimodipin
   a) Bekerja dengan menghambat influks kalsium yang berlebihan ke dalam neuron
   b) Bersifat melindungi otak (neuroproteksi), bekerja sebagai anti iskemik
   c) Dosis tablet 4x1 per hari, selama 21 hari
   d) Dosis infus l-2 cc per jam, selama 5 hari, lalu lanjutkan dengan tablet sampai hari ke 21
   e) Sebaiknya di berikan sebelum 12 jam setelah onset
2) Antagonis glutamate = antagonis NMDA (N-methyl-D-aspartate)

   Mekanisme kerja : secara kompetitive mencegah terikatnya glycine pada reseptor glutamate

   NMDA . ada 2 golongan:

   a) Kompetitive terhadap NMDA

      Misal: Selfotel, diberkan 12 jam setelah stroke, trial telah dihentikan karena trial gagal

b) Non konpetitive terhadap NMDA

Dextrorphan, kurang populer dan banyak efek samping Aphigenal-Hcl, Cerestat telah memasuki trial fase III, efek samping dapat terjadi neuropsikiatrik atau psikotik.

Magnesium (Mg+)

3) Antagonis AMPA (a-amino-3hydrocyl-5-methyl-4-inoxazole propionate atau KA (kainite)

4) Fosfenitoin

a) Derivat fenition (antikonvulsan) yang larut dalam air dan dapat diinjeksikan dengan cepat

b) Cara kerja:mencegah penyebaran depolarisasi listrik pada area penumbra sehingga pelepasan glutamate yang lebih lanjut dapat dicegah.

5) Membran Stabilizer

a) Sitikolin (Nicholin)

Sitikolin adalah prekusor dari phospatidylkolin, konstituen utama dari membran sel. Mekanisme kerja obat ini belum jelas, tetapi diduga bahwa sitikolin bekerja lewat kemampuannya untuk mencegah penimbunan asam lemak bebas, asam arakhidonat dan digliserida pada tempat kerusakan. Sitikolin mungkin juga mencegah kerusakan membran dan mendorong perbaikan karena perannya sebagai perantara dalam sintesa fosfatidil kolin.

Warach dan Clark mendapatkan hasil memuaskan penggunaan sitilkolin pada stroke uskemik akut, dengan dosis 500 - 750 mg per hari. Obat ini relatif aman, efek samping hampir tidak ada. Dosis oral 500 mg dan 2000 mg, memperlihatkan pengurangan pertumbuhan volume infark. Selama fase akut, diberikan sitikolin tiap 8 jam 250 mg intravena.

6) Anti Serotonin

Contoh: Naftidrofuril, dosis 3 x 100 - 200 mg per hari, selama paling sedikit 3 bulan.

7) Inhibitor Trombosit

Misal: Tiklodipin, Cilostazol, Indobufen, Dipiridamol.

8) Nootropik (Neuropeptide)

a) Pirasetam (Nootropil)

Cara kerja secara pasti belum diketahui, diperkirakan Pirasetam berikatan pada membran sel (kepala polar dari fosfolipid), merestorasi integritas dan kecairan membran dan menormalisir fungsi membran.

Selama fase akut dosis per infus 6 x 0,5 - 1 gram per hari, dilanjutkan 3 x 400 - 800 mg per oral per hari.

b) Nisergolin (Sermion)

Selama fase akut diberikan per i.v. atau i.m. 3x1 ampul per hari, dilanjutkan dengan pemberian per oral 60 mg per hari.

c) Hydergin

Dosis per infus 6 ampul (0.3 mg) dalam 1000 cc NaCl 0.9% selama 10 hari di lanjutkan per oral 4,5 mg per hari.

9) Cerebrolysin (Caspase inhibitor)

Cerebrolysin adalah obat golongan peptide yang di buat dari pemecahan ensimatik protein otak yang bebas lemak. Konon katanya obat ini mempunyai sifat neuroprotektif dan neurotropik. Pada trial pertama diberikan Cerebrolisin secara intravena, 50 ml per hari dikombinasi dengan obat standart stroke, yaitu aspirin 250 mg ditambah pentoksifilin 300 mg i.v. cerebrolisin diberikan selama 21 hari.

Pada triai kedua diberikan hanya Cerebrolisin i.v. 20 ml per hari yang dimulai 12 jam pasca stroke.

Dibandingkan dengan plasebo, kedua triai tersebut dilaporkan bagus.

10) Penggunaan Ancord

Obat ini didapat dari bisa ular viper yang terdapat di malaysia. Studi terakhir dilaporkan pada pertemuan American Heart Association

tahun 1999 (Stroke Treatment with Ancrod Trial=STAT) : 248 pasien mendapat Ancrod dan 252 pasien mendapat Plasebo 3 jam setelah onset.

Dosis Ancrod harus sedemikian rupa hingga kadar fibrinogen tinggal 40-70 mg/dl. Hasil triai: kelompok yang mendapat Ancrod secara umum sembuh dalam keadaan lebih baik. Dibandingkan kelompok yang mendapat plasebo.

11) NOS Inhibitor (Nitric Oxide Synthase Inhibitors)

NO (EDRF= *Endothelyum Derived Relaxing Factor*) dalam endotelium vaskuler bertanggung jawab terhadap tonus otot sehingga terjadi vasodilator.

Contoh: Lubeluzole, derivat senyawa Benzothiazole yang berefek neuroprotektan.

Cara kerja: memblok saluran sodium, sehingga dapat mencegah keluarnya glutamat dari sel, menghambat efek toksik berupa oksid yang di rangsang oleh glutamat. Mengurangi penumpukan kalsium intrasel oleh keluarnya ion K+.

Awal pemberian: 6 jam pasca stroke

Efek samping: dapat timbul fibrilasi pada ventrikel.

12) Menthionine reductase catalase

(CQ-10) coenzyme Q-10 (dosis: Ubi-Ql kapsul 30 mg sehari setelah makan). CQ-10 merupakan ubiquinone yang larut dalam lemak, dan merupakan struktur kimia yang mirip dengan vitamin K dan vitamin E.

a) Vitamin E (alfa tokoferol)

Dosis 400 1U per hari

b) Vitamin C

Dosis 1000 mg per hari

c) Beta karoten

Dosis 25.000 1U per hari

13) Agent Neuroprotektif lainnya

a) GABA Agonist

Clomethiazole, suatu agonis GABA yang menurunkan eksitatori neurotransmiter, melalui peningkatan aktivitas dari penghambatan pathways. Di Eropa digunakan untuk ahli convulsant dan berefek sedative.

b) Statin

Statin memiliki efek aksi neuroprotektif statin memulihkn fungsi endotel dan efek anti inflamasi, anti oksidan dan efek anti trombotik yang dapat menjadi neuroprotektif selama iskemia cerebral dan reperfusi. Statin adalah Beta hidroksi Beta methy glutamryl.

14) Anti Adhesion Antibodies Enlimobab

Antibody monoklonal dapat memblok adesi molekuk intraseluler (ICAM) pada endoyelium untuk mencegah adesi leukosit pada dinding pembuluh darah. Hasil pada studi mortalitas dan kesembuhan buruk meningkat dibanding plasebo. Juga menaikkan temperatur yang menyebabkan kesembuhan stroke buruk.

Efek samping: terbentuk respon immun terhadap antibodi murine.

15) Anti platelet antibodies

Anti adesi anti body monoklonal lain yang target kerjanya pada platelet. Anti body ini menghambat agregasi platelet, berpotensi mencegah iskemia tambahan selama injury pada reperfusi.

Contoh: Abciximab (Repro), Eli Lily and Company sedang di trial. Obat ini telah digunakan sehubungan dengan coronary angioplasty dan stentis (Misbach *et al*., 2004).

c. Obat lain yang dapat memperbaiki disfungsi endotel, antara lain:

1) ACE Inhibitor

Dapat memperbaiki disfungsi endotel dengan cara menghambat pembentukan angiotensin II, sebab angiotensin II bersifat vasokonstritoor, merangsang proliferasi dan migrasi sel otot polos.

2) Beta Blockers (Carvedilol)

Memperbaiki disfungsi endotel dengan cara menghambat oksidative stress yang menyebabkan terjadinya injury sel-sel endotel, dalam hal ini Beta Blockers bersifat anti oksidan.

3) Antagonis Kalsium

Antagonis Kalsium bekerja dengan menghambat influks Ca++ dari ekstra sel ke dalam sel otot polos vaskuler, sehingga terjadi defek dilatasi. Akibat proses aterosklerosis Ca-H- intraseluler yang berlebihan akan menimbulkan aktivasi platelet, vasokonstruksi, dan proliferasi sel otot polos vaskuler serta disfungsi endotel dengan meningkatnya produksi endotelin-1 (ET_1) yang bersifat Vasokonstriktor dan berkurangnya NO, yang bersifat vasodilator. Jadi dengan menghambat penumpukan Ca-H- intraseluler maka antagonis kalsium mampu memperbaiki disfungsi endotel.

4) Vitamin E

Vitamin E (a-tokoferol) dengan memperbaiki disfungsi endotel sebagai anti oksidan yang mempunyai daya anti atelogemik dengan cara menghambat oksidasi LDL-C menjadi OX-LDL. Selain itu vitamin dalam sel otot polos dapat menghambat kerja protein kinase C-a (PKC-a) yang sangat berperan dalam proliferatife signal transduktion pathway. Aktivasi dari PKC-a akan meningkatkan aktivitas trankripsi faktor AP-1, satu faktor yang berperan penting pada aterogenesis. Dengan cara itu vitamin E dapat memperbaiki ekspresi genetik yang sudah berubah pada proses aterosklerosis.

5) Aspirin

Memperbaiki disfungsi endotel dengan *pathway* yang lain, yaitu dengan menginhibisi endothelium-derived cyclooxygenase- dependent constricting factor.

6) Asam Folat

Dapat menurunkan homosistein yang terbukti berperan sebagai salah satu picu terjadinya endothelial injury (Misbach *et al*., 2004).

3. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi didefenisikan sebagai deskripsi dan analisis dari biaya terapi dalam suatu system pelayanan kesehatan, lebih spesifik lagi adalah sebuah penelitian tentang proses identifikasi, mengukur dan membandingkan biaya, resiko dan keuntungan dari suatu program, pelayanan dan terapi serta determinasi suatu alternatif terbaik.

Evaluasi farmakoekonomi memperkirakan harga dari produk atau pelayanan berdasarkan satu atau lebih sudut pandang. Tujuan dari farmakoekonomi diantaranya membandingkan obat yang berbeda untuk pengobatan pada kondisi yang sama selain itu juga dapat membandingkan pengobatan yang berbeda untuk kondisi yang berbeda (Vogenberg, 2001).

Prinsip farmakoekonomi antara lain menetapkan masalah, identifikasi alternatif intervensi, menentukan hubungan antara *income* dan *outcome* sehingga dapat diambil kesimpulan yang tepat, identifikasi dan mengukur *outcome* dari alternatif intervensi, menilai biaya dan efektivitas, dan langkah terakhir adalah interperensi dan pengambilan kesimpulan (Vogenberg, 2001).

Farmakoekonomi diperlukan karena adanya sumber daya yang terbatas misalnya pada RS pemerintah dengan dana terbatas. Hal yang terpenting adalah bagaimana memberikan obat yang efektif dengan dana yang tersedia, pengalokasian sumber daya yang tersedia secara efesien, kebutuhan pasien, profesi pada pelayanan kesehatan (dokter, farmasis, perawat) dan administrator (Vogenberg, 2001).

Metode evaluasi farmakoekonomi terdiri dari lima macam yaitu. *Cost-Analysis* (CA). *Cost-Mininization Analysis* (CMA), *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost-Utility Analysis* (CUA), *Cost-Benefit Analysis* (CBA) (Trisnantoro, 2005).

a. *Cost-Analysis* (CA)

Cost-Analysis, yaitu tipe analisis yang sederhana yang mengevaluasi interverensi biaya (Tjandrawinata, 2000). *Cost-Analysis* dilakukan untuk melihat semua biaya dalam pelaksanaan atau pengobatan, dan tidak membandingkan pelaksanaan, pengobatan atau evaluasi efikasi

(Tjandrawinata, 2000). Trisnantoro (2005) menjelaskan adanya tiga syarat mutlak yang harus dilakukan, sebelum analisis biaya dilakukan, yaitu :

1) Struktur organisasi rumah sakit yang baik
2) Sistem akuntansi yang tepat
3) Adanya informasi statistik yang cukup baik

Penerapan analisis biaya (*Cost-Analysis*) di rumah sakit selalu mengacu pada penggolongan biaya (Trisnantoro, 2005). Trisnantoro (2005) menggolongkan biaya menjadi 8 macam, yaitu :

a. Biaya langsung (*direct cost)* merupakan biaya yang melibatkan proses pertukaran uang untuk penggunaan sumber. Sumbernya bias bermacam-macam, yaitu orang, alat, gedung, dan lain-lain. Kaitannya dengan pertukaran uang, misalnya pasien diberi obat, maka pasien tersebut harus mebayarnya dengan sejumlah uang tertentu. Contoh biaya langsung adalah biaya obat-obatan, biaya operasional (misalnya upah untuk dokter dan perawat, sewa ruangan, pemakaian alat, dan lainnya), dan biaya lain-lain (seperti : bonus, subsidi, sumbangan).
b. Biaya tidak langsung (*indirect cost)* merupakan biaya yang tidak melibatkan proses pertukaran uang untuk penggunaan sumber karena berdasarkan komitmen. Contohnya adalah biaya untuk hilangnya produktifitas (tidak masuk kerja, upah), waktu (biaya perjalanan, menunggu), dan lain-lain (seperti biaya untuk penyimpanan, pemasaran, dan distribusi).
c. Biaya tak teraba (*intangible cost)* merupakan biaya yang dikeluarkan untuk hal-hal yang tak teraba, sehingga sukar diukur. Biaya ini bersifat psikologis, sukar dijadikan nilai mata uang (maksudnya sukar dirupiahkan), sehingga sukar diukur. Contohnya adalah biaya untuk rasa nyeri atau penderitaan, cacat, kehilangan kebebasan, dan efek samping.
d. Biaya tetap (*fixed cost*) merupakan biaya yang tidak dipengaruhi oleh perubahan volume keluarnya (*output*). Jadi biaya ini tidak berubah meskipun ada peningkatan atau penurun *output*, kecuali untuk gaji

berkala. Contohnya adalah gaji PNS (Pegawai Negeri Sipil), sewa ruangan, dan ongkos peralatan.

e. Biaya tidak tetap (*variable cost)* merupakan biaya yang dipengaruhi oleh perubahan volume keluar (*output)*. Jadi, biaya ini akan berubah apabila terjadi peningkatan atau penurunan output. Contohnya adalah komisi penjualan dan harga obat.

f. Biaya rata-rata (*average cost*) merupakan biaya konsumsi sumber per unit *output*. Jadi hasil pembagian dari biaya total dengan volume atau kuantitas output. Biaya rata-rata adalah total biaya dibagi jumlah kuantitas *output*.

g. *Marginal cost* merupakan perubahan total biaya hasil dari bertambah atau berkurangnya unit dari *output*.

h. *Opportunity cost* merupakan besarnya biaya sumber pada saat nilai tertinggi dan penggunaan alternatif. Nilai alternatif harus sudah ada saat sesuatu diproduksi. *Opportunity cost* ini adalah ukuran terbaik dari nilai sumber.

b. *Cost-Minimization Analysis* (CMA)

Cost-Minimization Analysis adalah tipe analisis yang menentukan biaya program terendah dengan asumsi besarnya manfaat yang diperoleh sama. Analisis ini digunakan untuk menguji biaya relatif yang dihubungan dengan intervensi yang sama dalam bentuk hasil yang diperoleh. Suatu kekurangan yang nyata dari analisis *Cost-minimization* yang mendasari sebuah analisis adalah pada asumsi pengobatan dengan hasil yang ekuivalen. Jika asumsi tidak benar dapat menjadi tidak akurat, pada akhirnya studi menjadi tidak bernilai. Pendapat kritis analisis *cost-minimization* hanya digunakan untuk hasil prosedur hasil pengobatan yang sama (Orion, 1997).

Contoh analisis *cost-minimization* adalah terapi dengan antibiotika generic dengan paten, *outcome* klinik (efek samping dan efikasi sama), yang berbeda adalah onst dan durasinya. Maka pemilihan obat difokuskan pada obat yang biaya per harinya lebih murah (Vogenberg, 2001).

c. *Cost-Benefits Analysis* (CBA)

Analisis *Cost-benefit* adalah tipe analisis yang mengukur biaya dan manfaat suatu intervensi dengan beberapa ukuran moneter dan pengaruhnya terhadap hasil perawatan kesehatan. Tipe analisis ini sangat cocok untuk alokasi bahan-bahan jika keuntungan ditinjau dari perspektif masyarakat. Analisis ini sangat bermanfaat pada kondisi antara manfaat dan biaya mudah dikonversi ke dalam bentuk rupiah (Orion, 1997).

Analisis yang mengukur biaya dan bermanfaat suatu interverensi dengan beberapa ukuran moneter, dan pengaruhnya terhadap hasil perawat kesehatan, sehingga dapat digunakan untuk membandingkan perlakuan yang berbeda untuk kondisi yang berbeda. *Cost-Benefits Analysis* merupakan tipe penelitian farmakoekonomi yang komprehensif dan sulit dilakukan karena mengkonversi *benefit* yang paling besar (Tjiptoherijanto dan Soesetyo, 1994).

d. *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA)

Analisis *Cost-Effectiveness* adalah tipe analisis yang membandingkan biaya suatu interverensi dengan beberapa ukuran non-moneter, yang berpengaruh terhadap hasil perawatan kesehatan. Analisis *Cost-Effectiveness* merupakan salah satu cara untuk memilih dan menilai program yang terbaik bila terdapat beberapa program yang berbeda dengan tujuan yang sama tersedia untuk dipilih.

Kriteria pemilihan program yang akan dipilih berdasarkan *discounted unit cost* dari masing-masing alternatif program sehingga program yang mempengaruhi *discounted unit cost* terendahlah yang akan dipilih oleh para analisis atau pengambil keputusan (Tjiptoherijanto dan Soesetyo, 1994).

Analisis *Cost-Effectiveness* menganalisis suatu penyakit, berdasarkan pada perbandingan antara biaya suatu program pemberantasan tertentu dan akibat dari program tersebut dalam bentuk perkiraan dari kematian dan kasus-kasus yang bias dicegah. Contoh sederhana, program A dengan biaya US $ 25.000 dapat menyelamatkan 100 orang penderita.

Sehingga unit costnya atau CE rationya mencapai $ 1677 / *life*. Dalam hal ini jelaslah bahwa program A yang akan dipilih karena lebih efektif daripada program B (Tjiptoherijanto dan Soesetyo, 1994).

Aplikasi dari CEA misalnya dua obat atau lebih untuk mengobati suatu indikasi yang sama tapi *cost* dan efikasi berbeda. Analisis *Cost-effectiveness* mengkonversi *cost* dan *benefit* (efikasi) ke dalam ratio pada obat yang dibandingkan.

e. *Cost-Utility Analysis* (CUA)

Analisis *Cost-Utility* adalah tipe analisis yang mengukur manfaat dalam *Utility* beban lama hidup, menghitung biaya per *utility*, mengukur ratio untuk membandingkan di antara beberapa program. Analisis *Cost-Utility* mengukur nilai spesifik kesehatan dalam bentuk pilihan setiap individu atau masyarakat.

Seperti analisis *Cost-effectiveness, Cost-Utility analysis* membandingkan biaya terhadap program kesehatan yang diterima dihubungkan dengan peningkatan kesehatan yang diakibatkan perawat kesehatan (Orion, 1997).

Dalam *Cost-Utility analysis,* peningkatan kesehatan diukur dalam bentuk penyesuaian kualitas hidup (*Quality Adjusted Life Years, QALYs)* dan hasilnya ditunjukan dengan biaya per penyesuaian kualitas hidup. Data kualitas dan kuantitas hidup dapat dikonversi kedalam nilai QALYs, sebagai contoh jika pasien dinyatakan benar-benar sehat nilai QALYs dinyatakan dengan angka 1 (satu). Keuntungan dari analisis ini bergantung pada penentuan QALYs pada status tingkat kesehatan pasien (Orion, 1997).

4. Jenis Pembiayaan

Badan Penyelenggara Jaminan Sosial merupakan badan hukum publik yang diciptakan guna melaksanakan program jaminan sosial. BPJS ini meliputi BPJS Ketenagakerjaan dan BPJS Kesehatan. BPJS Kesehatan merupakan badan hukum yang diciptakan guna melaksanakan program jaminan kesehatan.

Pelaksanaan BPJS Kesehatan mulai beroperasi pada tanggal 1 Januari 2014 (Kementerian Kesehatan RI, 2014).