PENGARUH PEMBERIAN OBAT ANTI HIPERTENSI AMLODIPIN DAN CANDESARTAN TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PADA TAHUN 2021

Skripsi



Oleh:

Zada Amalia Agatha Sari 1858011046

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG 2022

PENGARUH PEMBERIAN OBAT ANTI HIPERTENSI AMLODIPIN DAN CANDESARTAN TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PADA TAHUN 2021

Oleh:

Zada Amalia Agatha Sari 1858011046

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2022

Judul Proposal

: PENGARUH PEMBERIAN OBAT ANTI
HIPERTENSI AMLODIPIN DAN
CANDESARTAN TERHADAP PENURUNAN
TEKANAN DARAH PASIEN STROKE
ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD Dr. H.
ABDUL MOELOEK PADA TAHUN 2021

Nama Mahasiswa

: Zada Amalia Agatha Sari

No. Pokok Mahasiswa

: 1858011046

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc.

NIP.197904192003122002

Dr. Suharmanto, S.Kep, MKM

NIP 198802182019032007

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr.

meijar R.W., S.K.M., M.Kes.

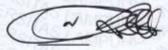
997022001

MENGESAHKAN

1. Tim penguji

Ketua

: dr. Novita Carolia, S. Ked., M. Sc



Sekretaris

: Dr. Suharmanto, S. Kep, MKM



Penguji

: dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S. Ked., M. Farm



Bukan Pembimbing

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 21 November 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

- 1. Skripsi dengan judul "PENGARUH PEMBERIAN OBAT ANTI HIPERTENSI AMLODIPIN DAN CANDESARTAN TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK PADA TAHUN 2021" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau plagiarism
- Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 7 November 2022

METERAL MALES DATE OF THE PROPERTY OF THE PROP

Zada Amalia Agatha Sari

NPM. 1858011046

RIWAYAT HIDUP

Penulis merupakan anak perempuan yang dilahirkan di Tanjung Selor pada tanggal 28 Agustus 1999, sebagai anak pertama dari empat bersaudara dari Bapak Sapta Desrian, S.St dan ibu Suriana, SE, M.AP. Penulis memiliki 2 saudara perempuan yang bernama Zaskya Amanda Ramadhyna dan Zhivana Samantha Almira serta 1 saudara laki-laki yang bernama Muhammad Zaheer Nasrullah. Penulis menyelesaikan Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) pada tahun 2005 di TK Tunas Rimba Tanjung Selor, Sekolah Dasar (SD) penulis diselesaikan di SDN 019 Tanjung Selor pada tahun 2011, Sekolah Menengah Pertama (SMP) penulis diselesaikan di SMPN 1 Tanjung Selor pada tahun 2014, dan Sekolah Menengah Atas pada SMAN 1 Tanjung Selor pada tahun 2017.

Pada tahun 2018, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melui jalur mandiri SMMPTN Barat. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah aktif mengikuti organisasi BEM Fk Unila 2018/2019, 2019/2020 sebagai anggota divisi pengabdian masyarakat.

SANWACANA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang yang telah memberikan rahmat serta karunia-Nya selama penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pengaruh Pemberian Obat Anti Hipertensi Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Stroke Iskemik Rawat Inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Pada Tahun 2021"

Terima kasih juga disampaikan kepada kedua orang tua penulis, Sapta Desrian, S.St dan ibu, Suriana, SE, M.AP, yang telah membesarkan dan membimbing penulis di tiap langkah kehidupan penulis dengan penuh kasih sayang serta menyampaikan doa, keringat, air mata, dan senantiasa selalu untuk mendukung studi penulis. Dalam proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, saran, dan kritik dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulisingin mengucapkan rasa terimakasih kepada:

- Dr. Muhammad Sofwan Effendi, M, Ed., selaku PLT Rektor Universitas Lampung.
- 2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW., SKM., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- 3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M.Kes., AIFO selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- 4. dr. Novita Carolia, S.Ked, M.Sc, selaku Pembimbing I,yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis, terimakasih dokter atas waktu dan pelajaran yang sudah diberikan.
- 5. Dr. Suharmanto, S.Kep., MKM, selaku Pembimbing II, yang telah memberikan kesediaan waktu untuk membimbing dan memberikan masukan selama proses penulisan skripsi, terimakasih bapak telah memaklumi kekurangan penulis

- selama bimbingan. selama proses penulisan skripsi dan telah memaklumi kekurangan penulis selama bimbingan.
- 6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S. Ked., M. Farm, selaku penguji utama dan pembahas, terimakasih atas waktu, saran, dan ilmu yang telah diberikan dalam proses penulisan skripsi ini.
- 7. Kepala Bagian Instalasi Rekam Medik dan seluruh petugas rekam medis, dan seluruh karyawan RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yang telah membantu penulis dalam pencarian dan pengumpulan data.
- 8. dr. Hanna Mutiara, S. Ked., M. Kes selaku Pembimbing Akademik.

 Terimakasih telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis.
- 9. Segenap keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan doa selama penyusunan skripsi.
- 10. Seluruh dosen, staf, dan karyawan atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
- 11. Kepada dr. Elnath Suprihatin, yang selalu mendengarkan segala keluh kesah, memberikan semangat, dan terimakasih sudah selalu memberikan motivasi.
- 12. Kepada rinda, yaya, ayu, rya, vero dan Tini, terimakasih sudah menjadi teman penulis sejak SMP dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
- 13. Kepada Tiara, Tania dan Indah, terimakasih sudah memberikan masukan maupun semangat kepada penulis.
- 14. Kepada keluarga hantuku Calmi, Shafira, Pande, Heickal, Anfasha, Ariq, Farid, Bona dan Charity yang sudah senantiasa mewarnai kehidupan perkuliahan, berbagai tawa, berbagai sedih hingga berbagai masalah hidup.
- 15. Kepada DPA 18 (Auric), terimakasih atas segala semangat serta dukungan yang telah diberikan selama ini.
- 16. Teman Kosan Puspita Putri Ulayya, Betsheba, Sezia, dan Zakiah yang telah menemani hari-hari penulis dan bisa diandalkan kapanpun penulis membutuhkan.
- 17. Teman-teman angkatan 2018 (F18RINOGEN) yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuan dan dukungan selama proses perkuliahan.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan balasan yang berlipat atas segala bantuan dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Aamiin.

Bandar Lampung, 7 November 2022

Penulis

ABSTRACT

THE EFFECT OF AMLODIPINE AND CANDESARTAN AS ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS ON BLOOD PRESSURE REDUCTION IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT ABDUL MOELOEK HOSPITAL IN 2021

By

Zada Amalia Agatha Sari

Background: The incidence of ischemic stroke is 10 times than hemorrhagic stroke in western countries, but hemorrhagic stroke has a higher risk of mortality. Stroke in Indonesia is the most common disease and ranks first in Asia. Based on age, those aged over 60 years are in the first place in Asia and those aged 15-59 are in the fifth rank for stroke. One focus of stroke therapy is hypertension management. Lowering blood pressure in ischemic stroke patients has the potential to reduce the risk of brain edema, the risk of hemorrhage, and prevent further vascular damage. Methods: This study used an observational study design with retrospective data collection. The population is ischemic stroke patients who used antihypertensive drugs like amlodipine and candesartan in 100 medical records. The analytical test in this study use the Paired Sample Test, One Way ANOVA and Post Hoc-LSD **Results:** The results showed that men who were more affected by ischemic stroke were 58 (58%), aged >50 years as many as 39 people (39%) and 53 people who had no job (53%), the mean of amlodipine for reducing blood pressure in ischemic stroke patient was 22,587, the mean of candesartan for reducing blood pressure in ischemic stroke patient was 32, 400, and the average combination of candesartan and amlodipine for reducing blood pressure in ischemic stroke patients was 38,909 with p-value <0,05. Based on the One Way ANOVA and Post Hoc-LSD test, pvalue <0,05 was obtained in the amlodipine, candesartan and combination candesartan dan amlodipine.

Conclusion: There is an effect of the antihypertensive drug amlodipine, candesartan and combination amlodipine and candesartan on reducing blood pressure in ischemic stroke patients. The most effective antyhipertenive drug therapy in reducing systolic blood pressure is a combination drug anda reducing diastolic blood pressure is candesartan

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN OBAT ANTI HIPERTENSI AMLODIPIN DAN CANDESARTAN TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI RSUD ABDUL MOELOEK PADA TAHUN 2021

Oleh

Zada Amalia Agatha Sari

Latar Belakang: Kejadian stroke iskemik 10 kali lebih sering dibandingkan stroke perdarahan di negara-negara barat, namun stroke perdarahan memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik. Penyakit stroke di Indonesia merupakan penyakit terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia. Berdasarkan umur, usia diatas 60 tahun menduduki urutan pertama di Asia dan usia 15-59 menduduki urutan kelima terkena stroke. Salah satu fokus terapi stroke adalah manajemen hipertensi. Penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik berpotensi menurunkan risiko terjadinya edem otak, risiko hemoragi, dan mencegah kerusakan vaskular lebih lanjut.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada bulan Mei-Juni 2022. Jumlah sampel penelitian sebanyak 100 sampel. Uji analitik pada penelitian ini menggunakan uji *Paired Sample Test* dan *One Way* ANOVA

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan yang lebih banyak terkena stroke iskemik adalah laki-laki yaitu sebanyak 58 (58%), usia >50 tahun sebanyak 39 orang (39%) dan pada orang yang tidak bekerja sebanyak 53 orang (53%), rerata obat amlodipin terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik adalah 22,587, rerata obat candesartan terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik adalah 32,400 dan rerata kombinasi obat candesartan dan amlodipin terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik adalah 38,909 dengan *p value* <0,05. Berdasarkan uji *One Way ANOVA* dan *Post Hoc-LSD* didapatkan *p-value* <0,05 pada kelompok amlodipin, candesartan dan kombinasi candesartan dan amlodipin.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh obat anti hipertensi amplodipin, candesartan dan kombinasi obat candesartan dan amlodipin terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik. Terapi obat antihipertensi yang paling efektif menurunkan tekanan darah sistolik adalah obat kombinasi dan menurunkan tekanan darah diastolik adalah obat candesartan

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	7
1.1 Latar Belakang	7
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	10
1.3.1 Tujuan Umum	10
1.3.2 Tujuan Khusus	10
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Bagi Peneliti	10
1.4.2 Bagi Fakutas Kedokteran Universitas Lampung	
1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan	10
1.4.4 Bagi Masyarakat	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1 Stroke Iskemik	12
2.1.1 Definisi Stroke Iskemik	12
2.1.2 Klasifikasi Stroke Iskemik	13
2.1.3 Etiologi Stroke Iskemik	14
2.1.4 Patofisiologi Stroke Iskemik	15
2.1.5 Faktor Risiko Stroke Iskemik	17
2.1.6 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik	20
2.1.7 Tatalaksana Terapi Stroke Iskemik	20
2.2 Hipertensi	24
2.2.1 Definisi	24
2.2.2 Klasifikasi Hipertensi	25
2.2.3 Patofisiologi Hipertensi	26
2.2.4 Jenis Obat Hipertensi	28

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	57
5.1 Kesimpulan	57
5.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori	33
Gambar 2. Kerangka Konsep	34
Gambar 3. Prosedur Penelitian.	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi menurut JNC VIII (JNC VIII, 2014)	25
Tabel 2. Definisi Operasional	38
Tabel 3. Karakteristik Responden	41
Tabel 4. Uji Normalitas	42
Tabel 5. Uji Paired Sample Test Obat Amlodipin	42
Tabel 6. Uji Paired Sample Test Obat Candesartan	43
Tabel 7. Uji Paired Sample Test Kombinasi Obat Candesartan dan Amloo	lipin 43
Tabel 8. Uji Homogenitas Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik	44
Tabel 9. Uji One Way ANOVA Perbedaan Rerata Penurunan Tekanan Dar	ah
Sistolik dan Diastolik Kelompok yang di Terapi dengan	
Candesartan, Amlodipin dan Kombinasi Candesartan dan Amlodi	ipin 44
Tabel 10. Uji <i>Post Hoc-LSD</i> Penurunan Tekanan Darah Sistolik	45
Tabel 11. Uji <i>Post Hoc-LSD</i> Penurunan Tekanan Darah Diastolik	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Etik
Lampiran 2	Surat Izin Pre Survey
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian
Lampiran 4	Data Penelitian
Lampiran 5	Analisis Karakteristik Umum
Lampiran 6	Uji Paired Sample Test
Lampiran 7	Uji One Way ANOVA
Lampiran 8	Dokumentasi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama bagi masyarakat. Stroke merupakan penyebab kematian kedua di dunia dan merupakan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat di bawah penyakit kardiovaskuler dan kanker (Ivanov *et al.*, 2015). Serangan stroke yang mendadak dapat menyebabkan kecacatan fisik dan mental serta kematian, baik pada usia produktif maupun lanjut usia (Dewi *et al.*, 2016).

Menurut *Global Burden Disease* pada tahun 2019 terdapat 12,2 miliar kasus stroke, 143 miliar angka kematian yang disebabkan oleh stroke dan 6,55 miliar meninggal karena stroke. Kejadian stroke iskemik sebanyak 62,4% (Lavely *et al.*, 2021). Menurut *Word Health Assosiation* (WHO) pada tahun 2020 terdapat 15 juta orang di dunia menderita stroke setiap tahunnya, diantaranya 5 juta orang meninggal, 5 juta sisanya cacat permanen. Sekitar 795.000 orang di Amerika Serikat mengalami kematian setiap tahunnya, 610.00 mengalami serangan stroke yang pertama, 400.000 orang terkena stroke iskemik dan 100.000 orang terkena stroke hemoragik (Ovbiagele, 2011). Menurut terbitan *Journal American Heart Association (JAHA)*, prevalensi kematian akibat stroke di Amerika Serikat sebanyak 50-100 orang dari 100.000 penderita stroke dan terjadi peningkatan pada individu yang berusia 25 tahun sampai 44 tahun (*Journal American Heart Association*, 2016).

Penyakit stroke di Indonesia merupakan penyakit terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia. Berdasarkan umur, usia diatas 60 tahun menduduki urutan pertama di Asia dan usia 15-59 menduduki urutan kelima terkena stroke. Wilayah Kalimantan Timur merupakan wilayah tertinggi pengidap stroke

sebanyak 14,7%, Yogyakarta sebanyak 14,3%, Bangka Belitung dan DKI Jakarta sebanyak 11,4% (Kemenkes RI, 2018). Data dari Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2013 penderita stroke berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan diperkirakan 1.236.825 orang. Sebanyak 500.000 penduduk di Indonesia setiap tahunnya terkena serangan stroke, sekitar 2,5% atau 125.000 orang meninggal dan sisanya cacat ringan maupun berat (Kemenkes RI, 2013). Faktor risiko terbesar dalam stroke iskemik adalah hipertensi yang merupakan penyebab 50% dari stroke iskemik. Tekanan darah tinggi menyebabkan tegangan pada pembuluh darah di seluruh tubuh sehingga jantung harus memompa lebih kuat untuk menunjang sirkulasi, serta meningkatnya permeabilitas sawar darah-otak dan edema serebri. Tegangan ini dapat mencederai pembuluh darah, menjadikannya lebih keras dan sempit (aterosklerosis), pembentukan thrombus lokal, dan lesi iskemik.Penyumbatan lebih mudah terjadi pada keadaan aterosklerosis yang dapat menyebabkan stroke atau Transient Ischemic Attack (Jessica et al., 2014).

Rekomendasi terapi anti hipertensi pada pasien stroke yaitu terapi sekunder yang bertujuan untuk pencegahan terhadap terjadinya stroke yang, menurunkan risiko terjadinya edema otak, risiko hemoragik, dan mencegah kerusakan vaskular yang lebih lanjut (Muir, 2013). Obat-obatan anti-hipertensi yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah pada pasien stroke, diantaranya diuretik, angiotensin converting enzyme (ACE-Inhibitor), penghambat reseptor angiotensin converting enzyme (angiotensin-receptor blocker), penghambat kanal kalsium (calcium channel blocker) (Katzung, 2014).

Berdasarkan penelitian Karuniawati, 2015 pemberian terapi anti hipertensi dapat menurunkan angka kejadian sroke berulang dari 69% menjadi 23% (Karuniawati, 2015). Pasien yang memiliki tekanan darah yang meningkat pada stroke harus diturunkan secara bertahap dengan memperhatikan kondisi yang dialami pasien. Terapi anti hipertensi pada pasien stroke iskemik yaitu dapat berupa terapi tunggal (monoterapi) maupun terapi kombinasi dari dua, tiga atau bahkan empat anti hipertensi, akan tetapi penggunaan terapi

kombinasi obat harus dilakukan secara tepat (Juwita, Almasdy dan Hardini 2018).

Amlodipin merupakan obat anti hipertensi golongan *Calsium Channel Blocker* dan termasuk dalam obat anti hipertensi yang dianjurkan oleh PERDOSSI dalam penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke iskemik. Obat ini diketahui dapat memberikan efek perlindungan yang baik bagian pasien stroke yaitu menghambat *influx* kalsium sehingga terjadi relaksasi otot (Jeffers *et al.*, 2015). Obat anti hipertensi dari golongan CCB selain untuk menurunkan tekanan darah, juga berguna dalam mencegah stroke tipe atherotrombotik pada arteri besar di otak. CCB terbukti memberikan proteksi yang lebih baik dibandingkan beta blocker, diuretik, ACEI (Inzitari, 2015).

Candesartan merupakan obat anti hipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blocker* yang dapat menurunkan risiko stroke lebih besar daripada diuretik, dihydropiridine CCB, ACEI, dan beta blocker dengan penurunan tekanan darah yang sama (Ravenni dan Roberta, 2011). Mekanisme kerja obat ini ini dengan cara menghambat efek angiotensin II seperti vasokontriksi, sekresi aldosteron, rangsangan saraf simpatis, efek sentral angiotensin II (sekresi vasopresin, rangsangan haus), stimulasi jantung, efek renal serta efek jangka panjang berupa hipertrofi otot polos pembuluh darah dan miokard (Fagan & Hess, 2014).

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan penelitian mengenai studi pengaruh pemberian obat anti hipertensi amlodipin dan candesartan terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik rawat inap di RSUD Abdul Moeloek pada tahun 2021.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian berdasarkan latar belakang di atas adalah "apakah ada pengaruh pemberian obat anti hipertensi Amlodipin dan Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian obat anti Hipertensi Amlodipin dan Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh obat anti hipertensi Amplodipin terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik.
- b. Mengetahui pengaruh obat anti hipertensi Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.
- Mengetahui pengaruh obat anti hipertensi kombinasi Amplodipin dan Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.
- d. Mengetahui keefektivitas obat anti hipertensi Amlodipin,
 Candesartan dan Kombinasi Candesartan dan Amlodipin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana untuk menambah wawasan dan mengaplikasikan ilmu yang telah dipelajari selama masa perkuliah, khususnya metedologi penelitian.

1.4.2 Bagi Fakutas Kedokteran Universitas Lampung

Mahasiswa dapat menambah pengetahuan dan minat untuk mempelajari lebih dalam terkait pengaruh pemberian obat anti hipertensi amlodipin dan candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik di RSUD Abdul Moeloek.

1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh pemberian obat anti hipertensi amlodipin dan candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik di RSUD Abdul Moeloek.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Sebagai informasi dan pengetahuan bagi masyarakat, terutama kelompok yang berisiko tinggi agar dapat melakukan pencegahan sedini mungkin untuk menghindari serangan stroke.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi Stroke Iskemik

Stroke merupakan sindrom klinis berupa definisit neurologis fokal atau global berlangsung selama 24 jam yang disebabkan oleh gangguan peredaran pembuluh darah otak sehingga dapat menimbulkan kematian yang awalnya timbul mendadak dan progresi cepat (Markus, 2012). Dari semua kejadian stroke, stroke iskemik terjadi sekitar 87 persen dan terjadi ketika arteri di otak tersumbat (AHA, 2020). Otak bergantung pada pembuluh nadi untuk membawa darah segar yang mengangkut oksigen dan nutrisi ke otak untuk menghilangkan karbon dioksida dan limbah seluler dari jantung dan paru-paru. Jika arteri tersumbat, maka sel-sel otak (neuron) tidak dapat membuat energi yang cukup dan pada akhirnya akan berhenti bekerja, apabila tetap tersumbat dalam beberapa menit dapat mengakibatkan kematian sel-sel otak (Stroke *Center*, 2020).

Penyempitan pembuluh darah di leher atau di kepala yang paling sering disebabkan oleh aterosklerosis atau deposisi kolesterol dan sisanya disebabkan oleh kriptogenik disebut stroke iskemik (Stroke Center, 2020). Penyempitan pembuluh darah yang dikarenakan ateroskerosis dapat menyebabkan pembentukkan trombus lokal atau terbentuknya emboli sehingga menyebabkan terjadinya oklusi pada arteri serebral (Fagan, 2015). Stroke iskemik adalah suatu disfungsi klinis atau terdapat kerusakan jaringan otak yang disebabkan aliran darah yang berkurang ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen dijaringan otak (Kaplan, 2014).

2.1.2 Klasifikasi Stroke Iskemik

Klasifikasi stroke iskemik berdasarkan penyebabnya terdiri dari :

a. Stroke Emboli

Ketika bekuan darah atau fragmen plak aterosklerosis yang terbentuk dalam sistem peredaran darah lepas dan dimobilisasi melalui aliran darah dan menyumbat arteri serebral maka terjadilah stroke emboli (Fann, 2015). Secara umum, stroke emboli terjadi karena gumpalan di dalam arteri, tetapi dalam kasus ini gumpalan atau emboli terbentuk di tempat lain seperti di jantung dan arteri besar di dada dan leher bagian atas. Detak jantung yang tidak teratur atau disebut fibrilasi atrium yang menyeabkan terbentuknya gumpalan di jantung sehingga membatasi aliran darah ke otak dan mengakibatkan defisit fisik dan neurologis yang hampir seketika merupakan penyebab utama stroke emboli (AHA, 2020).

b. Stroke Trombotik

Stroke trombosis dapat mengenai pembuluh darah besar termasuk sistem arteri carotis atau pembuluh darah kecil termasuk percabangan sirkulus wilis dan sirkulasi posterior. Stroke trombotik terjadi karena terdapat gumpalan darah yang terbentuk dalam arteri serebral yang disebabkan oleh aterosklerosis dimana endotel pembuluh darah terus rusak, sehingga terjadi aktivasi berbagai enzim vasoaktif yang mengarah pada pembentukan plak aterosklerosis dalam arteri serebral. Selanjutnya perubahan patologis aterosklerosis seperti trombosis. ulserasi dan kalsifikasi meningkatkan risiko pembentukan bekuan darah. Selain itu, kondisi patologis lainnya seperti hiperkoagulasi, displasia fibromuskular, arteritis dan trauma arteri, dapat memicu stroke trombotik (Rinawati & Munir, 2017).

Klasifikasi stroke iskemik berdasarkan waktu terjadinya terdiri dari: (Irfan,2013)

a. Transient Ischaemic Attack (TIA)

ringan sampai semakin berat.

Serangan neurologis yang berlangsung dalam hitungan menit sampai seharinya dalam hitungan menit dan dalam waktu kurang dari 30 menit membaik.

b. Reversible Ischaemic Neurological Deficit (RIND)

Stroke yang kurang dari 1 minggu membaik dan tidak meninggalkan gejala sisa.

c. Stroke In Evolution (SIE)/Progressing StrokeStroke yang gejala klinisnya berkembang secara bertahap dari yang

d. Complete Stroke

Defisit neurologis akut berlangsung lebih dari 24 jam yang disebabkan oleh gangguan pembuluh darah otak. Defisit neurologisnya sudah tidak berkembang lagi dan menetap.

2.1.3 Etiologi Stroke Iskemik

Etiologi stroke iskemik menurut Muttaqin 2012, yaitu:

1. Trombosis Cerebral

Trombosis ini terjadi pada pembuluh darah yang mengalami oklusi sehingga menyebabkan iskemia jaringan otak yang dapat menimbulkan oedema dan kongesti di sekitarnya. Trombosis dapat terjadi pada orang tua yang sedang tidur atau bangun tidur. Penyebab iskemia serebral dikarenakan penurunan aktivitas simpatis dan penurunan tekanan darah. Tanda dan gejala neurologis seringkali memburuk pada 48 jam setelah trombosis.

2. Emboli

Emboli merupakan bekuan darah yang disebabkan penyumbatan pembuluh darah otak. Emboli berasal dari *thrombus* jantung yang terlepas sehingga menyumbat sistem arteri serebral.

3. Hemoragik

Perdarahan ini terjadi karena atherosklerosis dan hipertensi. Pecahnya pembuluh darah otak menyebabkan perembesan darah kedalam parenkim otak yang mengakibatkan penekanan, pergeseran dan pemisahan jaringan otak yang berdekatan, sehingga otak membengkak, jaringan otak tertekan, dan terjadi *infark* otak dan oedema.

4. Hipoksia setempat

Spasme arteri serebral disertai perdarahan subarachnoid dan Vasokontriksi arteri otak disertai sakit kepala migrain.

2.1.4 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik paling sering disebabkan oleh kurangnya aliran darah ke sebagian atau seluruh bagian otak yang mengkibatkan hilangnya neuron dari glukosa dan oksigen yang menyebabkan kegagalan produksi senyawa fosfat energi tinggi seperti adenine trifosfat (ATP). Hal ini berpengaruh pada proses pembentukan energi yang penting untuk kelangsungan hidup sel jaringan dan dapat menyebabkan penurunan membran sel saraf karena kematian sel akibat dari terganggunya proses sel normal jika terus berlanjut. Iskemia juga dapat disebabkan karena kekurangan oksigen saja (kerusakan hipoksiaiskemik yang mungkin terjadi pada pasien yang mengalami serangan jantung, kolaps pernapasan ataupun karena keduanya) atau kehilangan glukosa saja (yang mungkin terjadi karena overdosis insulin pada pasien diabetes). Tekanan darah yang sangat rendah dapat menghasilkan pola infark aliran yang berbeda, yang biasanya *infark* terjadi pada jaringan arteri utama otak. Umumnya, stroke iskemik hanya melibatkan sebagian dari otak akibat oklusi arteri besar atau kecil. Hal ini dapat berkembang dengan cepat di beberapa bagian arteri dan menjadi emboli atau embolus tunggal yang pecah dan mengalir dalam aliran darah. Saat arteri tersumbat dan otak kekurangan aliran darah, terjadi penghambatan pada hampir seluruh fungsi alami dari syaraf. Fungsi normal syaraf akan terhenti dan akan terjadi gejala yang

relevan dengan daerah otak yang terlibat misalnya kelemahan, mati rasa dan kehilangan penglihatan) (McElveen, 2011).

Jaringan serebrovaskuler yang terkena iskemia memiliki dua lapisan, yaitu inti dari iskemia berat dengan aliran darah kurang dari 10-25%, menujukkan adanya nekrosis baik neural maupun sel glia dan lapisan luar iskemia yang tidak parah (penumbra) yang di suplai oleh kolateral dan mengandung sel-sel yang didapatkan kembali oleh pemberian terapi dalam waktu yang tepat. Berdasarkan kejadian iskemik, perfusi pada inti iskemik adalah 10-20ml/100g/menit atau kurang, sedangkan hipoferfusi pada daerah penumbra kritis yaitu kurang dari 18-20 ml/100g/menit dan berisiko menyebabkan kematian jika tidak dipulihkan dalam waktu 2 jam. Sebaliknya, jika penumbra berperfusi setidaknya sekitar 60 ml/100g/menit kemungkinan kematian akan berkurang. Neuron pada penumbra sebagian besar mengalami disfungsi, tapi dapat pulih jika di reperfusi pada waktu yang tepat. Intervensi farmakologis yang diberikan secepatnya dapat membantu proses rekanalisasi pembuluh darah yang tersumbat, karena tidak hanya menyelamatkan neuron dan sel glia dari penumbra tapi juga sel glia pada inti iskemia sehingga dapat mengurangi infark jaringan (Dewi et al., 2011).

Trombosis dapat terbentuk di arteri ekstrakranial atau intracranial saat intima menjadi kasar dan plak terbentuk selama terjadi luka pada pembuluh darah. Luka endothelial merangsang platelet untuk menempel dan beragregasi kemudian koagulasi aktif dan trombus terbentuk pada tempat plak. Aliran darah pada sistem ektrakranial dan intracranial menurun dan sirkulasi kolateral mempertahankan fungsinya. Saat mekanisme pertahanan sirkulasi kolateral gagal, perfusi terganggu dan akhirnya menyebabkan penurunan perfusi dan kematian sel. Pada stroke emboli, klot berjalan dari sumber terbentuknya menuju ke pembuluh darah serebral. Mikroemboli dapat terpecah dari plak sclerosis di arteri karotid atau bersumber dari jantung seperti atrial fibrilasi, patent foramen ovale, atau hipokinetik ventrikel kiri. Emboli dapat berupa darah, lemak

ataupun udara yang dapat muncul selama prosedur operasi, kebanyakan muncul data operasi jantung tapi juga setelah operasi tulang (Hinkle, 2017). Mekanisme ketiga dari stroke iskemik adalah hipoperfusi sistemik yang umumnya terjadi karena hilangnya tekanan arteri. Beberapa hal yang dapat menyebabkan hipoperfusi sistemik adalah *infark miokard* dan/atau aritmia. Area otak di tepi distal dari cabang arteri yang biasa disebut batas antara daerah arteri serebral inti, cenderung terganggu. Hipotensi berat dapat menimbulkan efek yang sama dengan iskemik, terutama dalam konteks stenosis yang signifikan dari arteri karotid dan dapat memicu batas unilateral iskemia (Maas and Safdieh, 2011).

2.1.5 Faktor Risiko Stroke Iskemik

Faktor risiko stroke iskemik dibagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah (Goldstein *et al.*, 2011).

a. Faktor risiko yang dapat dirubah, yaitu :

1) Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk sema tipe stroke. Peningkatan tekanan darah dapat menyebabkan peningkatan risiko stroke. Kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah. Edema otak dapat terjadi apabila tekanan darah tidak diturunkan pada saat serangan stroke akut. Hialinisasi pada lapisan otot pembuluh serebral yang mengakibatkan diameter lumen pembuluh darah tersebut akan menjadi tetap dikarenakan tekanan meningkat cukup tinggi . Hal ini berbahaya karena pembuluh serebral tidak dapat berdilatasi atau berkonstriksi dengan leluasa untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik. Bila terjadi penurunan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi ke jaringan otak tidak adekuat. Hal ini akan mengakibatkan iskemik serebral. Sebaliknya, bila terjadi kenaikan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi pada dinding kapiler menjadi tinggi sehingga terjadi edema, dan kemungkinan perdarahan pada otak atau stroke hemoragik.

Edem otak dapat terjadi apabila hipertensi tidak diturunkan pada saat serangan stroke akut (PERDOSSI, 2011).

2) Merokok

Tingkat kematian penyakit stroke karena merokok di Amerika Serikat pertahunnya diperkirakan sekitar 21.400 (tanpa ada penyesuaian untuk faktor risiko) dan 17.800 (setelah ada penyesuaian). Hal ini menunjukkan bahwa rokok memberikan kontribusi terjadinya stroke yang berakhir dengan kematian sekitar 12% sampai 14% (Goldstein *et al.*, 2011).

3) Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus dapat meningkatkan risiko stroke iskemik dengan risiko relatif mulai dari 1,8 kali lipat menjadi hampir 6 kali lipat. Seseorang dengan diabetes melitus lebih rentan terhadap aterosklerosis dan peningkatan prevalensi proaterogenik, terutama hipertensi dan lipid darah yang abnormal. Berdasarkan data dari *Center for Disease Control and Prevention* 1997-2003 menunjukkan bahwa prevalensi stroke berdasarkan usia 17 sekitar 9% stroke terjadi pada pasien dengan penyakit diabetes pada usia lebih dari 35 tahun (Goldstein *et al*, 2011).

4) Penyakit Jantung

Pasien dengan penyakit jantung terutama penyakit yang disebut atrial fibrilasi banyak menyerang laki-laki dewasa dan ditemukan 1-1,5% pada populasi di negara-negara barat. Stroke dengan atrial fibrilasi sering diikuti dengan peningkatan morbiditas, mortalitas dan penurunan kemampuan fungsi. Denyut jantung di atrium kiri ini mencapai empat kali lebih cepat dibandingkan di bagan-bagian lain jantung. Ini menyebabkan aliran darah menjadi tidak teratur dan secara insidentil terjadi pembentukan gumpalan darah. Gumpalangumpalan inilah yang kemudian dapat mencapai otak dan menyebabkan stroke (Goldstein *et al*, 2011).

b. Faktor risiko yang tidak dapat diubah, yaitu :

1) Usia

Seiring dengan bertambahnya usia resiko terkena stroke dapat meningkat. Risikonya berlipat ganda setiap kurun waktu sepuluh tahun setelah berusia 55 tahun. Dua pertiga dari semua serangan stroke terjadi pada orang yang berusia di atas 65 tahun. *Nationwide Inpatient Sample* individu usia 25 hingga 34 tahun dan usia 35 hingga 44 tahun menunjukkan rata-rata pasien stroke rawat inap meningkat. Stroke yang terjadi di usia muda memiliki potensi mengalami gangguan seumur hidup dan kecacatan seumur hidup (Meschia *et al.*, 2014).

2) Jenis Kelamin

Risiko stroke pada pria 1,25 lebih tinggi dari pada wanita, tetapi serangan stroke pada pria lebih terjadi di usia lebih muda sehingga tingkat kelangsungan hidup juga lebih tinggi. Angka kematian stroke pada pria lebih tinggi daripada wanita, akan tetapi banyak wanita yang meninggal karena stroke setiap tahunnya di banding pria dengan persentasinya mencapai 61%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa wanita memiliki stroke yang lebih parah di bandingkan dengan pria, dan menunjukkan wanita dengan stroke iskemik akut memiliki kemungkinan lebih kecil menerima pengobatan trombolisis dengan intravena aktivator plasminogen jaringan daripada pria. Berdasarkan 21 penelitian, pada wanita lebih tinggi dibanding pada pria yang mengalami kematian akibat stroke dengan persentase masingmasing 24,7% dan 19,7% (Ovbiagele & NguyenHuynh, 2011).

3) Riwayat Keluarga

Keluarga yang memiliki riwayat stroke dapat meningkatkan kejadian stroke sebesar 30% berdasarkan sebuah studi metaanalisis dari studi cohort. Wanita yang mempunyai riwayat stroke keluarga lebih sering terkena stroke di bandingkan pria yang memiliki riwayat stroke keluarga. Riwayat stroke dalam keluarga Stroke terkait dengan keturunan. Peran fakto fenitik yang menyebabkan stroke antara lain adalah tekanan darah tinggi, penyakit jantung, diabetes, dan cacat pada bentuk pembuluh darah gaya hidup dan pola suatu keluarga juga dapat mendukung risiko stroke (Meschia *et al.*, 2014).

2.1.6 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik

Stroke iskemik gejala utamanya adalah timbulnya defisit neurologist, secara mendadak/subakut dan sebelumnya di dahului gejala prodromal, terjadinya pada waktu istirahat atau bangun pagi dan biasanya kesadaran tidak menurun, kecuali bila embolus cukup besar, biasanya terjadi pada usia > 50 tahun. Stroke iskemik dibagi atas Pendarahan Intra Serebral (PIS) dan Perdarahan Subaraknoid (PSA) (Rendi, 2015).

Stroke akibat PIS mempunyai gejala yang tidak jelas, kecuali nyeri kepala karena hipertensi, serangan sering kali siang hari, saat aktifitas atau emosi/marah, sifat nyeri kepala hebat sekali, mual dan muntah sering terdapat pada permulaan serangan, kesadaran biasanya menurun dan cepat masuk koma (60% terjadi kurang dari setengah jam, 23% antara setengah jam s.d dua jam, dan 12% terjadi setelah dua jam, sampai 19 hari) (Rendi & Margareth, 2015). Pada pasien PSA gejala prodormal berupa nyeri kepala hebat dan akut, kesadaran sering terganggu dan sangat bervariasi, ada gejala/tanda rangsang maningeal, oedema pupul dapat terjadi bila ada subhialoid karena pecahnya aneurisma pada arteri komunikans anterior atau arteri karotis interna. Gejala neurologis tergantung pada berat ringannya gangguan pembuluh darah dan lokasinya (Rendi & Margareth, 2015).

2.1.7 Tatalaksana Terapi Stroke Iskemik

Obat pilihan pertama stroke iskemik akut adalah alteplase 0.9mg/kg iv (max 90 kg) sampai 1 jam pada pasien terpilih, dalam onset 3 jam. Pilihan kedua yaitu aspirin 160-325mg/hari dimulai dalam 48 jam setelah onset. Obat alternatifnya adalah alteplase dengan dosis bervariasi intra arteri, diberikan hingga 6 jam setelah onset pada pasien terpilih. Pencegahan

sekunder non kardioemboli adalah aspirin 50-325 vmg/hari atau clopidogrel 75mg/hari atau aspirin 25 mg, dipiridamol lepas lambat 200mg bisa diberikan dua kali sehari. Untuk kardioemboli (terutama fibrilasi atrial) menggunakan warfarin (INR-2,5). Untuk anti hipertensi pada penanganan akut dan pencegahan sekunder dapat menggunakan ACE inhibitor dengan diuretik atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) dan untuk menurunkan kadar kolesterol dapat digunakan obat golongan statin (Dipiro, 2010).

1) Trombolitik

Untuk melarutkan *thrombus* dengan mengaktivasi plasminogen maka menggunakan obat trombolitik. Obat ini dapat menimbulkan suatu keadaan pelarutan/lisis tergeneralisasi saat pemberian intravena. Sehingga *thrombus* hemostatis protektif maupun thromboemboli dapat dihancurkan. Pada stroke iskemik harus diberikan sedini mungkin agar efek trombolitik lebih afektif. Jika umur *thrombus* kurang dari tujuh hari maka obat trombolitik dapat bekerja. Obat yang termasuk trombolitik adalah strepkinase, urokinase, r-TPA (*recombinant human tissue plasminogen activator*), alteplase,anistreplase dan reteplase (Katzung, 2014).

2) Antikoagulan

Obat ini digunakan sebagai terapi untuk mencegah terjadinya trombus pada arteri kolateral. Obat antikoagulan yang digunakan adalah warfarin, heparin atau golongan LMHW (*Low Molecular Weight Heparin*) (Sjahrir *et al.*, 2011). Warfarin efektif digunakan untuk pencegahan stroke dengan pasien atrial fibrilasi. Penggunaan warfarin harus hati-hati karena dapat meningkatkan risiko perdarahan. Secara umum pemberian heparin, LMWH atau heparinoid setelah stroke iskemik tidak direkomendasikan karena pemberian heparin, LMWH atau heparinoid secara parenteral dapat meningkatkan komplikasi perdarahan yang serius. Pemberian antikoagulan rutin terhadap pasien stroke iskemik akut yang bertujuan untuk memperbaiki *outcome neurologic* atau sebagai

pencegahan dini terjadinya stroke ulang tidak direkomendasikan (PERDOSSI, 2011).

3) Antiplatelet

Obat ini untuk mencegah terjadinya trombus. *The American Heart Association* (AHA) merekomendasikan obat ini sebagai terapi antitrombotik yang digunakan sebagai pencegahan stroke iskemik sekunder. Obat yang biasa digunakan adalah asetosal, clopidogrel, cilastastol dan dipiridamol (Sjahrir *et al.*, 2011).

4) Neuroprotektif

Mekanisme kerja obat ini adalah melindungi atau mengurangi kerusakan saraf pada sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh serangan stroke iskemik, trauma atau karena penyakit neuro degeneratif. Pada stroke iskemik akut, dalam batas waktu tertentu sebagian besar jaringan neuron dapat dipulihkn. Mempertahakankan fungsi jaringan adalah tujuan dari neuroprotektif. Obat-pbat yang termasuk dalam golongan neuropretektif adalah nimodipin, piracetam dan sitikolin (Sjahrir *et al.*, 2011).

5) Anti hipertensi

Pengobatan hipertensi merupakan pencegahan efektif untuk serangan stroke yang pertama (prevensi primer), pengobatan hipertensi pada pasien yang pernah menderita TIA atau stroke ternyata juga mengurangi secara signifikan kemungkinan terjadinya stroke berulang (prevensi sekunder). JNC-7 merekomendasikan penggunann diuretik tiazid dan/ACEI, obat golongan ARB atau CCB untuk prevensi sekunder pada pasien yang pernah mengalami TIA atau stroke. Obat golongan beta blocker diberikan jika pasien memiliki riwayat *infark* miokard, risiko tinggi arteri koroner atau gagal jantung kongestif (Gofir,2009). Obat yang termasuk antuhipertensi adalah katopril (ACE 12 inhibitor), hidroklortiazid (diuretik), cadesartan (ARB) dan diltiazem atau amlodipin (CCB). Terapi yang diberikan secara parenteral pada pasien stroke iskemik

adalah labetalol, diltiazem, nikardipin dan nitrogliserin (Sjahrir *et al.* 2011).

Candesartan merupakan obat dari golongan antagonis resepton yang digunakan untuk pengelolaan hipertensi. Efek anti hipertensi muncul sekitar 2 jam setelah diberikan dapat menimbulkan efek anti hipertensi muncul dan dalam waktu sekitar 4 minggu setelah mulai terapi efek maksimal dapat dicapai. Dosis awal candesartan diberikan 8 mg sekali sehari atau 16 mg sekali sehari. Pemberian dosis awal yang lebih rendah pada pasien dengan deplesi volume intravaskuler harus dipertimbangkan dan dosis awal 4 mg sekali sehari disarankan (Sweetman, 2019).

Biovabilitas absolut candesartan adalah sekitar 40% saat diberikan dalam bentuk larutan dan sekitar 14% ketika diberikan dalam bentuk tablet. Lebih dari 99% candesartan terikat pada plasma protein. Konsentrasi plasma puncak diperoleh 3-4 jam setelah pemberian tablet oral dan waktun paruh plasma adalah sekitar 9 jam. Efek samping dari candesartan biasanya ringan dan sementara, antara lain pusing, sakit kepala, dan hipotensi ortostatik terkait dosis (Sweetman, 2019).

Amlodipin merupakan obat anti hipertensi golongan CCB yang mekanisme kerjanya sebagai vasodilator dengan menghambat masuknya ion kalsium pada sel otot polos vaskuler dan miokard sehingga tahanan perifer turun dan otot relaksasi. Golongan CCB mempunya sifat menguntungkan yaitu memiliki efek langsung pada nodus atrioventrikular dan sinoatrial, dapat menurunkan resistensi perifer tanpa penurunan fungsi jantung yang berarti, dan relatif aman bila dikombinasi dengan β -blocker. Sediaan amlodipin yang banyak dipergunakan yaitu dalam bentuk tablet 2,5 mg, 5 mg dan 10 mg. Amlodipin diberikan secara oral, tergantung pada toleransi dan respon pasien. Dosis awal 2,5 mg dan 5 mg sehari 1 tablet, dengan dosis maksimum 10 mg satu kali sehari. Bioavailabilitas amlodipin

relatif tinggi dibanding CCBs yang lain. Absorpsi amlodipin terjadi secara pelan-pelan sehingga dapat mencegah penurunan tekanan darah yang mendadak. Pada jam ke 24 kadar amlodipin masih 2/3 dari kadar puncak. Cukup diberikan sekali sehari karena waktu paruhnya panjang (Pionas, 2015).

Pada gangguan fungsi ginjal obat ini tidak perlu penyesuaian dosis karena dimetabolisme di hati dan hanya sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk utuh lewat ginjal. Efek samping obat ini adalah nyeri abdomen, palpitasi, mual, wajah memerah, gangguan tidur, edem, sakit kepala, pusing, letih. Obat amlodipin tidak boleh diberikan pada pasien syok kardiogenik, angina tidak stabil, stenosis aorta yang signifikan, menyusui (Pionas, 2015).

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi

Hipertensi adalah keadaan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (Dafriani, 2019). Hipertensi adalah tekanan darah tinggi yang tidak normal dan diukur paling tidak pada tiga kali dalam kesempatan yang berbeda. Seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darahnya lebih tinggi dari 140/90 mmHg (Elizabeth, 2012).

Hipertensi adalah tekanan darah yang yang meningkat abnormal dalam pembuluh darah arteri lebih dari suatu periode secara terus-menerus. Hipertensi dipengaruhi oleh faktor risiko ganda, baik yang bersifat endogen seperti usia, jenis kelamin dan genetik/keturunan, maupun yang bersifat eksogen seperti obesitas, konsumsi garam, rokok dan kopi (Hananta, 2011).

Hipertensi adalah suatu sindrom atau kumpulan gejala yang bermacammacam pada setiap individu berdasarkan *American Society of Hypertension* (ASH). Gejalanya adalah sakit kepala atau rasa berat ditengkuk, vertigo, jantung berdebar-debar, mudah lelah, penglihatan

kabur, telinga berdenging atau tinnitus dan mimisan (AHA dalam Kemenkes, 2018).

2.2.2 Klasifikasi Hipertensi

2.2.2.1 Klasifikasi berdasarkan derajat hipertensi

a. The Joint National Committee VIII (JNC VIII)

Berdasarkan *The Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VIII), klasifikasi hipertensi pada orang dewasa dapat dibagi menjadi kelompok optimal, normal, normal tinggi, prehipertensi, hipertensi derajat I dan derajat II. (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi menurut JNC VIII (JNC VIII, 2014)

Kategori	TDS (mmHg)	TTD (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal Tinggi	130-139	85-89
Hipertensi Derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi Derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi Derajat 3	≥ 180	≥ 110

2.2.2.2 Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya

Klasifikasi hipertensi berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi dua, yaitu:

a. Hipertensi primer

Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui dengan jelas. Hipertensi ini biasanya dikarenakan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak dan pola makan. Faktor ini terjadi sekitar 90% (Depkes R1, 2013).

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan penyakit yang diketahui penyebabnya. Penyakit ini disebabkan oleh faktor penyakit penyerta (komorbid) atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah. Faktor ini terjadi sebanyak 10% pada penderita hipertensi (Depkes RI, 2013).

2.2.3 Patofisiologi Hipertensi

Tekanan darah dipengaruhi volume sekuncup dan total *peripheral resistance*. Apabila salah satu dari variabel mengalami peningkatan yang tidak terkompensasi maka dapat menyebabkan timbulnya hipertensi. Tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi dan mempertahankan stabilitas tekanan darah dalam jangka panjang. Sistem pengendalian tekanan darah sangat kompleks. Pengendalian dimulai dari sistem reaksi cepat seperti refleks kardiovaskuler melalui sistem saraf, refleks kemoreseptor, respon iskemia, susunan saraf pusat yang berasal dari atrium, dan arteri pulmonalis otot polos. Sedangkan sistem pengendalian reaksi lambat melalui perpindahan cairan antara sirkulasi kapiler dan rongga intertisial yang dikontrol oleh hormon angiotensin dan vasopresin. Kemudian dilanjutkan sistem poten dan berlangsung dalam jangka panjang yang dipertahankan oleh sistem pengaturan jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ (Kaplan, 2014).

Mekanisme terjadinya hipertensi melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE berperan sebagai fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama (Kaplan, 2014).

Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Kaplan, 2014).

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Kaplan, 2014).

Manifestasi klinis hipertensi muncul setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun. Manifestasi klinis yang timbul dapat berupa nyeri kepala yang kadang-kadang disertai mual dan muntah akibat peningkatan tekanan darah intrakranium, penglihatan kabur akibat kerusakan retina, langkah tidak mantap karena kerusakan susunan saraf, nokturia (peningkatan urinasi pada malam hari) karena peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerolus, edema dependen akibat peningkatan tekanan kapiler.

Keterlibatan pembuluh darah otak dapat menimbulkan stroke atau serangan iskemik transien yang bermanifestasi sebagai paralisis sementara pada satu sisi atau hemiplegia atau gangguan tajam penglihatan. Gejala lain yang sering ditemukan adalah epistaksis, mudah marah, telinga berdengung, rasa berat di tengkuk, sukar tidur, dan mata berkunang-kunang (Kaplan, 2014).

2.2.4 Jenis Obat Hipertensi

a. Diuretika

Mekanisme kerja obat diuretika dengan cara peningkatan ekskresi garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun (Fagan, 2014). Diuretik dibagi menjadi beberapa golongan yaitu:

1) Golongan tiazid

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah hidroklorotiazid, bendroflumetiazid, klorotiazid dan indapamid. Peningkatan kadar glukosa darah, hiperurisemia, hiperkalsemia dan hipokalemia merupakan efek samping dari golongan ini tergantung pada dosis yang diberikan. (Katzung, 2014).

2) Golongan diuretik kuat (*loop diuretics*)

Diuretik kuat kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat daripada golongan tiazid. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah furosemid, torasemid, bumetanid dan asam etakrinat (Katzung, 2014).

3) Diuretik hemat kalium

Penggunaan diuretik hemat kalium lebih baik dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk mencega terjadinya hipokalemia. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah amilorid, tiamteren dan spironolakton (James *et al.*, 2014).

b. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE-Inhibitor)

Mekanisme kerja dari obat ini dengan cara menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II dan memblok agen vasodilator yaitu bradikinin. Sehingga terjadi penurunan tekanan kapiler glomerulus dan mengurangi albuminuria. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah benazepril, catopril, enalapril, lisinopril, moexipril, perindropil, quinapril, ramipril, trandolapril. Obat ACEI yang poten yaitu catopril dan enalapril (Fagan, 2014).

Obat golongan ACEI diberikan secara oral dan diberikan 1 jam sebelum makan, apabila diberikan saat makan maka akan mengurangi absorbsi dari obat sekitar 30%. Pada umumnya ACEI dibedakan menjadi 2 kelompok yaitu bekerja secara langsung (catopril) dan prodrug yaitu sebagian besar ACEI (kecuali lisinopril dan captropil) di metabolisme cepat dengan hidrolisis ester khususnya di hati menjadi bentuk diacid yang aktif. Bentuk obat aktif sebagian besar di eksresikan melalui saluran empedu. Dosis pertama ACEI diberikan saat malam hari karena penurunan tekanan darah yang mendadak mungkin terjadi, efek ini akan meningkat jika pasien mempunyai kadar natrium rendah (Gormer, 2012). Efek samping dari obat golongan ACEI yang perlu diperhatikan yaitu hiperkalemia. Pemberian ACEI harus berhati-hati pada pasien dengan deplesi cairan dan natrium, gagal jantung atau yang mendapat kombinasi beberapa anti hipertensi (Fagan, 2014).

c. Angiotensin Receptor Blocker

Mekanisme kerja golongan obat ini dengan cara menghambat efek angiotensin II seperti vasokontriksi, sekresi aldosteron, rangsangan saraf simpatis, efek sentral angiotensin II (sekresi vasopresin, rangsangan haus), stimulasi jantung, efek renal serta efek jangka panjang berupa hipertrofi otot polos pembuluh darah dan miokard. Obat ini tidak memblok angiotensin II pada reseptor AT-2 maka menghasilkan efek yang menguntungkan yaitu vasodilatasi, perbaikan

jaringan dan penghambatan pertumbuhan sel sehingga ketika obat ini digunakan maka efek tersebut tetap ada (Fagan, 2014). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah candesartan, eprosartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan dan losartan (Aminoff *et al.*, 2011).

Golongan ARB mempunya waktu paruh yang cukup panjang untuk pemberian satu kali perhari kecuali candesartan, eprosartan dan losartan mempunya waktu paruh paling pendek yaitu kurang lebih 1-2 jam dan diperlukan dosis dua kali perhari karena kurang lebih 15% losartan dalam tubuh diubah menjadi metabolit (5-carboxylic acid) dengan potensi 10 sampai 40 kali. Losartan diabsorbsi melalui saluran cerna dengan bioavabilitas sekitar 33%. Absorbsinya tidak dipengaruhi oleh adanya makanan di lambung. Losartan dieksresi melalui feses karena metabolitnya tidak menembus sawar darah otak sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal termasuk pada pasien hemodialisis dan pada usia lanjut, akan tetapi dosis harus disesuaikan pada gangguan fungsi hepar (Depkes RI, 2011). Efek samping ARB paling rendah yaitu dapat menyebabkan insufisiensi ginjal dan hiperkalemi (Fagan, 2014).

d. Calcium Channel Blocker

Mekanisme kerja obat ini dengan cara menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard (Katzung, 2014). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah verapamil, diltiazem, amlodipin, israipin, felodipin, nicardipin, nifedipin, nisoldipin (Aminoff *et al.*, 2011).

Golongan obat ini dibedakan atas 2 golongan yaitu :

 Nondihidropiridin (kelas fenilalkilamin dan bezodiazepin)
 Golongan obat ini mempengarui sistem konduksi jantung dan denyut jantung diperlambat. Efek anti hipertensinya melalui vasodilatasi perifer dan penurunan resitensi perifer (Aminoff *et al.*, 2011).

2. Dihidropiridin (1,4-dihidropiridin)

Golongan ini bekerja pada arteri sehingga dapat berfungsi sebagai anti hipertensi. Golongan ini mempunyai efek antiproteinuria pada pasien dengan albuminura <500 mg/24 jam tetapi tidak ada efek pada pasien denga albuminuria >500 mg/24 jam (Aminoff *et al.*, 2011). Semua obat golongan ini dimetabolisme di liver. Efek samping yang sering terjadi adalah kemerahan pada wajah, pusing, pembengkakan di pergelangan kaki, gangguan gastrointestinal termasuk konstipasi (Gormer, 2012).

2.3 Hubungan Hipertensi dengan Stroke Iskemik

Hipertensi merupakan faktor pencetus utama terjadinya kejadian stroke,baik stroke hemoragik ataupun iskemik. Hipertensi menyebabkan peningkatan tekanan darah perifer sehingga menyebabkan sistem hemodinamik yang buruk dan terjadilah penebalan pembuluh darah serta hipertrofi dari otot jantung. Hal ini dapat diperburuk dengan kebiasaan merokok dan mengonsumsi makanan tinggi lemak serta garam oleh pasien yang mana dapat menimbulkan plak aterosklerosis secafa terus menerus yang akan memicu timbulnya stroke (Yonata dan Pratama, 2016).

Apabila tekanan darah meningkat cukup tinggi selama berbulan-bulan atau bertahun- tahun, akan menyebabkan hialinisasi pada lapisan otot pembuluh darah serebral. Akibatnya, diameter lumen pembuluh darah tersebut akan menjadi tetap. Hal ini berbahaya karena pembuluh serebral tidak dapat berdilatasi atau berkonstriksi dengan leluasa untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik. Bila terjadi kenaikan tekanan darah sistemik maka tekanan perfusi pada dinding kapiler menjadi tinggi sehinggs terjadi hiperemia, edema, dan kemungkinan perdarahan pada otak. Pada hipertensi kronis dapat terjadi mikroaneurisma dengan diameter 1 mm (terutama terjadi pada arteri lentikulostriata). Pada lonjakan tekanan darah sistemik, sewaktu orang marah atau mengejan, aneurisma bisa pecah. Hipertensi yang kronis merupakan salah satu penyebab terjadinya disfungsi endotelial dari pembuluh darah. Tekanan darah seringkali meningkat pada periode post stroke dan merupakan beberapa

kompensasi respon fisiologi untuk mengubah perfusi serebral menjadi iskemik pada lapisan otak.Hasilnya terapi tekanan darah mengurangi atau menghalangi kerusakan otak akut hingga kondisi klinis stabil (Cintya *et al.*, 2013).

Pemberian obat anti hipertensi tidak diberikan untuk menormalkan tekanan darah, tetapi hanya mengurangi tekanan darah sampai batas tertentu sesuai protokol pengobatan dikarenakan pemberian obat anti hipertensi mempunya risiko terjadinya penurunan tekanan darah secara cepat, yang sangat berbahaya terhadap perfusi (aliran darah) ke otak (Chobanian *et al.*, 2014).

2.4 Manjemen Hipertensi pada Stroke Iskemik

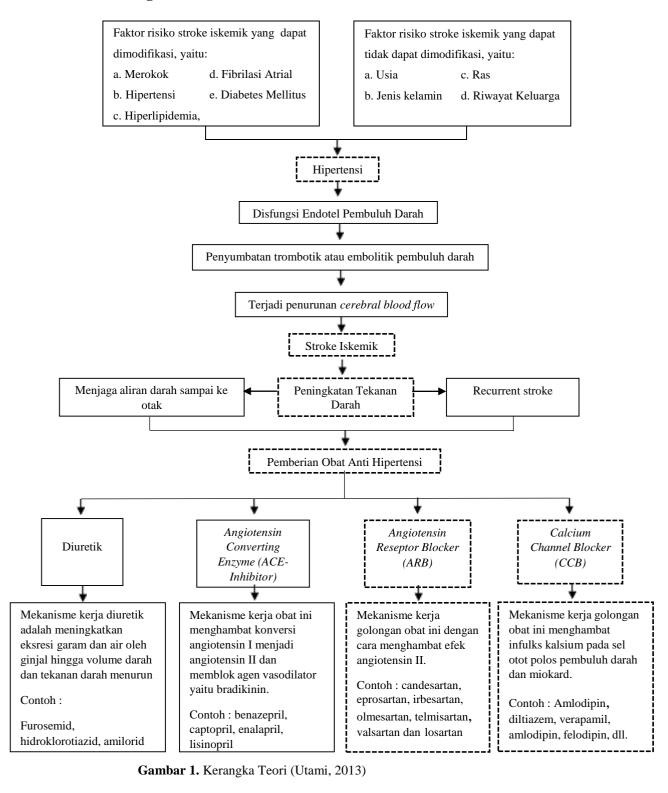
Manajemen hipertensi pada stroke iskemik berdasarkan guideline stroke tahun 2011 Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI, 2011) :

- a. Tekanan darah tidak segera diturunkan, kecuali tekanan sistolik ≥220 mmHg, diastolik ≥120 mmHg dan *Mean Arterial Blood Pressure* (MAP) ≥130 mmHg (pada dua kali pengukuran dengan selang waktu 30 menit)) atau didapatkan *infark* miokard akut, gagal jantung kongestif serta gagal ginjal. Maksimal 20% penurunan tekanan darah dan obat yang direkomendasikan anatara lain : natrium nitropusid, penghambat reseptor alfa-beta, penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE-Inhibitor) atau antagonis kalsium.
- b. Apabila tekanan darah sistolik >180 mmHg atau MAP >130 mmHg disertai dengan gejala dan tanda tekanan intrakranial meningkat maka dilakukan pemantauan tekanan intrakranial. Tekanan darah diturunkan dengan menggunakan obat anti hipertensi intravena secara kontinu atau intermite dengan pemantauan tekanan perfusi serebral ≥60 mmHg.
- c. Apabila tekanan darah sistolik >180 mmHg atau MAP >130 mmHg tanpa disertai dengan gejala dan tanda tekanan intrakranial meningkat maka tekanan darah diturunkan secara berhati-hati dengan menggunakan obat anti hipertensi intravena kontinu atau intermiten dengan pemantauan tekana darah setiap 15 menit hingga MAP 10 mmHg atau tekanan darah 160/90 mmHg.

d. Target penurunan tekanan darah 15-25% pada jam pertama yaitu 160/90 mmHg dalam 6 jam pertama. Penurunan tekanan darah pada stroke iskemik dapat dipertimbangkan hingga lebih rendah dari target diatas pad akondisi tertentu yang mengancam target organ lainnya, misalnya diseksi aorta, *infark* miokard akut, edema paru, gagal ginjal akut dan ensefalopati hipertensi.

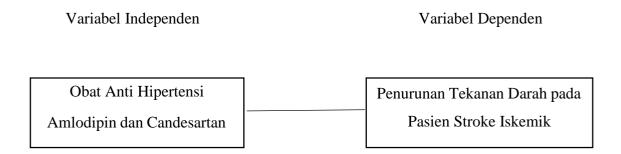
2.5 Kerangka Penelitian

2.5.1 Kerangka Teori



Ш	Variabel yang tidak diteliti
	Variabel yang di teliti

2.5.2 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

- H0: Tidak terdapat pengaruh obat anti hipertensi Amlodipin degan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik
- H1: Terdapat pengaruh obat anti hipertesi Amlodipin dengan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik
- H0: Tidak terdapat pengaruh obat ati hipertensi Candesartan dengan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik
- H1: Terdapat pengaruh obat anti hipertensi Candesartan dengan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik
- H0: Tidak terdapat pengaruh obat anti hipertensi Amlodipin dan Candesartan dengan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik
- H1: Terdapat pengaruh obat anti hipertensi Amlodipi dan Candesartan dengan penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Abdul Moeloek, Bandar Lampung, Lampung. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Mei-Juni 2022.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah jumlah data rekam medis pasien RSUD Abdul Moeloek yang menderita stroke iskemik sebanyak 100 pasien pada bulan Januari 2021 hingga Desember 2021.

3.2.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah data rekam medis pasien stroke iskemik yang menggunakan obat anti hipertensi Amlodipin, Candesartan dan kombinasi obat Amplodipin dan Candesartan di RSUD Abdul Moeloek dari bulan Januari-Desember 2021 yang sesuai dengan kriteria inklusi.

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan data dilakukan dengan retrospektif pada pasien stroke iskemik yang sedang menggunakan obat anti hipertensi di RSUD Abdul Moeloek pada tahun 2021. Pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling*, yaitu semua pasien stroke iskemik yang sedang

menggunakan obat anti hipertensi di RSUD Abdul Moeloek pada tahun 2021.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

- Pasien yang terdiagnosa penyakit stroke iskemik yang menggunakan obat anti hipertensi amlodipin, candesartan dan kombinasi obat amlodipin dan candesartan.
- 2) Pasien yang berumur lebih dari 25 tahun .

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- 1) Pasien stroke iskemik yang data rekam medis tidak lengkap
- 2) Pasien stroke iskemik yang mempunyai penyakit komorbid

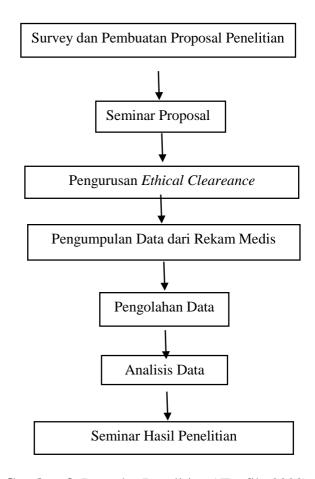
3.5 Instrumen Penelitian

1. Rekam Medis

Data sekunder yang diperoleh dari RSUD Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

2. Laptop dan program software statistik

3.6 Prosedur Penelitian



Gambar 3. Prosedur Penelitian (Taufik, 2020)

3.6.1 Pengolahan Data

Setelah melakukan pengumpulan data dari rekam medis, maka data yang diperoleh diubah kedalam bentuk tabel dan kemudian data diolah menggunakan program komputer. Proses pengolahan data terdiri dari beberapa langkah, yaitu :

1. Editing Data

Pada tahap ini peneliti melakukan pemeriksaan terhadap rekam medis mengenai kelengkapan pengobatannya agar dapat terbaca dan relevan. Apabila terjadi kesalahan atau kekurangan dalam pengambilan data, maka akan diperbaiki dan dilakukan pendataan ulang

2. Koding Data

Pada tahap ini peneliti mengubah kalimat atau kata menjadi bentuk angka, seperti amlodipin dikode 1, candesartan dikode 2 dan kombinasi amlodipin dan candesartan dikode 3.

3. Data entry

Peneliti memasukkan data ke dalam excel meliputi karakteristik dan pengobatan yang selanutnya dianalisis menggunakan SPSS.

4. Tabulating

Peneliti melakukan analisis menggunakan SPSS, kemudian membuat tabel distribusi frekuensi dan tabel perbedaan rerata penurunan tekanan darah.

5. Cleaning

Peneliti melakukan pengecakkan kembali apakah tabel-tabel yang terisi sudah benar dan lengkap

3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.7.1 Identifikasi Varibel Penelitian

Terdapat dua variabel pada penelitian ini yaitu variabel bebas (*variable independent*) dan variabel terikat (*variable dependent*). Variabel bebas pada penelitian ini adalah obat anti hipertensi. Variabel terikat pada penelitian ini adalah penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.

3.7.2 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

	-	aber 2. Demisi O	<u> </u>			
No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Dependen: Penurunan tekanan darah	Keadaan dimana terdapat hasil penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang di lihat melalui catatan rekam medis	Rekam medis	Menyalin dari rekam medis	Rerata penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik	Numerik
2.	Independen: Pemberian Obat anti hipertensi	Obat anti hipertensi yang diberikan pada pasien stroke iskemik adalah: Obat golongan Antagonis Angiotensin II seperti: Candesartan Obat Golongan Calcium Channel Blocker (CCB) seperti: Amlodipin	Rekam medis	Menyalin dari rekam medis	 Kelompok yang diberikan amlodipin Kelompok yang diberikan candesartan Kelompok kombinasi amlodipin dan candesartan 	Nominal/ Kategorik

3.8 Teknik Analisis Data Statistik

Setelah data diperoleh maka data dianalisis dengan program software statistik dan hasilnya dalam bentuk narasi dan tabel. Analisis yang digunakan adalah analisis biyariat yaitu analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan atau berkorelasi. Dalam penelitian ini analisis bivariat dilakukan untuk melihat adanya pengaruh dari obat anti hipertensi terhadap penurunan rekanan darah pada pasien stroke iskemik. Pertama melakukan uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, jika nilai p >0,05 maka data terdistribusi normal. Kemudian dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji Levene untuk mengetahui apakah dua data atau lebih memiliki varian yang sama atau tidak. Apabila nilai signifikansi (p)>0.05 dapat disimpulkan data sudah homogen. Selanjutnya melakukan uji Paired Sample Test untuk menguji pengaruh masing-masing obat terhadap tekanan darah sistolik dan diastolik. Kemudian melakukan uji *One Way ANOVA* dengan syarat data sudah terdistribusi normal dan homogen. Hasil uji akan bermakna bila p<0,05. Untuk mengetahui kelompok yang diberikan amlodipin, kelompok yang diberikan candesartan dan kelompok yang diberikan kombinasi candesartan dan amlodipin yang mengalami perbedaan maka dilakukan uji Post Hoc-LSD.

3.9 Etika Penelitian

Penelitian mendapatkan persetujuan dan Keterangan Lolos Kaji Etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Bandar Lampung dengan nomor surat No: 1694/ UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian obat anti hipertensi amlodipin dan candesartan terhadap pasien stroke iskemik rawat inap di RSUD Abdul Moeloek pada tahun 2021, penulis menyatakan kesimpulan sebagai berikut:

- a. Terdapat pengaruh obat anti hipertensi Amplodipin terhadap penurunan tekanan darah pasien stroke iskemik.
- b. Terdapat pengaruh obat anti hipertensi Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.
- c. Terdapat pengaruh obat anti hipertensi kombinasi Amplodipin dan Candesartan terhadap penurunan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.
- d. Efektivitas terapi obat anti hipertensi berdasarkan efek penurunan tekanan darah sistolik menggunakan terapi kombinasi obat candesartan dan amlodipin dan penurunan tekanan darah diastolik menggunakan obat cancedsartan.

5.2 Saran

Saran Dari seluruh proses penelitian yang dilaksanakan, saran yang dapat ditemukan adalah:

1. Kepada pihak rumah sakit bertugas yang agar dapat memperlengkapkan status pasien pada rekam medis.Hal ini memudahkan peneliti yang melakukan penelitian akan menggunakan rekam medis.

2. Kepada masyarakat,diharapkan setelah membaca karya tulis ini dapat memberi pengetahuan tentang pemberian obat anti hipertensi terhadap pasien stroke iskemik

DAFTAR PUSTAKA

- Aminoff, Michael J, Barbour, David, Baron. 2011. Systemic hypertension in: McPhee, Papadakis, current medical diagnosis & treatment Forty-ninth Edition. New York: The McGrew-Hill Companies.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS *et al.* 2011. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly. Journal of American Society of Hypertension. 5(4). 259-352.
- Badriyah J, Amalia L & Suwarman. 2016. Gambaran faktor risiko kejadian stroke di RSHS Bandung periode Januari 2015-Desember 2016. Jurnal Neuroanastesi Indonesia. 7(3). 134–9.
- Chen GV & Yang MS. 2013. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: A meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. Plus one jurnal. 8(3).
- Chobanian AV, Bakris GL, Cushman WC, Green LA, Jones DW, Materson BJ *et al.* 2014. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*. 289(19). 2560-71.
- Cintya AD, Yuliami S & Susila S. 2013. Gambaran faktor risiko dan tipe stroke pada pasien rawat inap di bagian penyakit dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan periode 1 Januari 2010-31 Juni 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2(2). 32-45
- Dafriani, P. 2019. Buku ajar anatomi dan fisiologi untuk mahasiswa kesehatan. Padang: CV Berkah Prima
- Dewi RK, Pinzon RT & Priatmo S. 2016. Pemberian kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 sebagai faktor determinan penurunan nilai total gejala pada pasien neuropati perifer diabetik. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*. 13(2). 97-194.
- Dikici S, Kocaman G, Ozdem S & Kocer A. 2012. Amlodipine-induced delirium in a patient with ischemic stroke. The neurologist. 18(3). 171-172.

- Dipiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL. 2015. *Pharmacoterapy handbook*, 9th ed. McGraw-Hill Education: United States.
- Fadhila SN, Permana D. 2020. The use of antihypertensive drugs in the treatment of essential hypertension at outpatient installation Puskesmas Karang Rejo. Yarsi Journal of Pharmacology. 1(1). 7 14.
- Fares H, Dinicolantonio J, O'Keefe JH, Lavie CJ. 2016. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes [Online Jurnal] Tersedia dari: https://openheart.bmj.com/content/openhrt/3/2/e000473.full.pdf
- Gofir A. 2011. *Manajemen stroke*. Edisi kedua. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. 2011. Guidelines for the primary prevention of stroke guideline for health care professionals from the American Heart Association. *American Heart Association*. 42(2): 517-84.
- Gormer, Beth. 2012. Farmakologi hipertensi. Diterjemahkan oleh: Diana Lyrawati. Jakarta
- Hananta, IPY, Freitag H. 2011. *Deteksi dini dan pencegahan hipertensi dan stroke*. Yogyakarta: MedPress
- Irfan M. 2010. Fisioterapi bagi insan stroke. Yogyakarta: Graha Ilmu
- Ivanov, Alexander, Mohamed, Ambreen, Korniyenko. 2015. Permissive hypertnsion in acute ischemic stroke. *JACC*. 65(7). 24-28
- James PA, Oparil S. Cushman WC. Dennison-Himmerlfarb C. Handler, J Lackland DT *et al.* 2014. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report form the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 311(5). 507-20.
- Jessica G, Gorshkov M, Khan N, Stella S, Dakalopoulou. 2014. Hypertension as a risk factor for ischemic stroke in women. *Canadian Journal of Cardiology*. 30(7). 774-82.
- Journal American Heart Association (JAHA). 2016. Ischemic stroke rate increase in young adult: Evidence for a generation effect [Online jural] Tersedia dari: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.113.10.e409
- Juwita DA, Almasdy D, Hardini T. 2018. Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien stroke iskemik di rumah sakit Strok Nasional Bukittinggi. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 7(2). 99-107.

- Kabi GYCR, Tumewah R, Kembuan MAHN. 2015. Gambaran faktor risiko pada penderita stroke iskemik yang dirawat inap neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Mando periode Juli 2012-Juni 2013. Jurnal e-Clinic. 3(1). 457-462.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. *Farmakologi dasar & klinik. Edisi 12*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Kristiyawati SP, Irawaty D & Hariyati RTS. 2011. Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian stroke di RS Panti Wilasa Citarum Semarang. Jurnal Keperawatan dan Kebidanan. 1 (1). 1-7.
- Kurniawati L. 2015. Studi penggunaan antihipertensi pada pasien stroke. [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Laily SR. 2017. Hubungan karakteristik penderita dan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik. Jurnal Berkala Epidemiologi. 5(1). 48-59.
- Lidia C, An A, Kahtan MI. 2016. Karakteristik penderita stroke iskemik di RSUD dr. Abdul Aziz Singkawang. Jurnal Cerebellum. 2(1). 415-420.
- Ling WU, Song BD, Qiang S. 2014. Calcium channel blocker compared with angiotensin receptor for patients with hypertension: A metaAnalysis of randomized Controlled Trials. The Journal of clinical hypertension. 16(11). 838-845.
- Maydinar DD, Effendi S, Sonalia E. Hipertensi, usia, jenis kelamin dan kejadian stroke di ruang rawat inap stroke RSUD dr. M. Yunus Bengkulu. Jurnal Sains Kesehatan. 24(2). 19-32.
- Meschia JF, Bushnell CD, Albala BB, Braun LT, Bravata DM, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *HHS Public Access.* 45(12). 3754-832.
- Misbach J, Tobng SM, Ranakusuma TA, Suryamiharja A & Harris S. 2011. Guideline stroke 2011. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).
- Muir, W. Keith. 2013. Stroke. Medicine. 41(3). 69-173.

- Muttaqin A. 2012. *Asuhan keperawatan klien dengan gangguan sistem persyarafan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Notoatmodjo. 2012. Metodologi kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Ovbiagele B & Nguyen-Huynh MN. 2011. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 8. 319-29.
- Putri LSA, Satriyasa BK, Jawi IM. 2019. Gambaran pola penggunaan obat antihipertensi pada pasien di instalasi rawat inap RSUP Sanglah Denpasar tahun 2016. Jurnal Medika Udayana. 8(6).
- Ravenni & Roberta. 2011. Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy. PagePress Neurology International Journal. 3(7). 45-49.
- Rendy M & Margareth. 2015. Asuhan keperawatan medikal bedah dan penyakit dalam. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Rinawati, SB. Munir, W. 2017. Buku ajar neurologis. Sagung Seto: Malang
- Sadock BJ, Sadock VA & Ruiz P. 2014. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences / Clinical Psychiatry.* 11 th Edition. Lippincott Wiliams & Wilkins. USA: A Wolter Kluwer Company.
- Sanjaya S, Bharti S, Navneet A. 2016. Combination therapy in hypertension: An update. Diabetology and metabolic syndrome journal. 7(10). 44-59.
- Sjahrir, Imam M, Asriningrum, Machin & Abdulloh. 2011. *Buku ajar ilmu penyakit saraf*. Surabaya. Universitas Airlangga
- Sweetman SC. 2019. *Matindele the complete drug reference*. USA: Pharmaceutical Press.
- Tandi J, Waruwu DS & Martina A. 2018. Kajian penggunaan antihipertensi pada pasien Stroke di instalasi rawat inap RSU Anutapura Palu tahun 2017. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 7(4). 260–269.
- Utami MR. 2013. Hubungan antara riwayat hipertensi dengan keadian stroke non hemoragik pada lansia di RS Muhammadiyah Palembang Periode 1 Januari-31 Desember 2011. [Skripsi]. Palembang: Universitas Muhammadiyah Palembanf.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. 2013. Clinical practice guidelines for the maganement of hypertension in the community. A statement by the American Society of Hypertension and

- the International Society of Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 16(1). 14-26
- Yonata A & Pratama ASP. 2016. Stroke hipertensi sebagai faktor pencetus terjadinya stroke. Majority. 5(30). 17-21.
- Zhang MD, Song MD, Xu MD. 2017. Effectiveness and safety of valsartan or amlodipine in hypertensive patient with Stroke. Medicine (Baltimore). 96(26). 1