

## STUDI INTERAKSI PENGGUNAAN OBAT PADA PASIEN STROKE DI RUMAH SAKIT : LITERATUR REVIEW

Mida Pratiwi <sup>1</sup>, Alfiana Prmasita Gonibala <sup>2</sup>, Kaka Widi Rahayu <sup>3</sup>

<sup>1,3</sup> Universitas Aisyah Pringsewu

<sup>2</sup> Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika

<sup>1</sup> [midapratiwi28@gmail.com](mailto:midapratiwi28@gmail.com), <sup>2</sup> [alfianagonibala95@gmail.com](mailto:alfianagonibala95@gmail.com), <sup>3</sup> [kakawidi3@gmail.com](mailto:kakawidi3@gmail.com)

### ABSTRAK

Stroke adalah merupakan penyakit yang menyebabkan kematian utama yang terjadi akibat terjadi penyumbatan atau pembuluh darah di otak mengalami pendarahan sehingga terjadi kematian sel pada area otak. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengumpulkan informasi terkait dengan kejadian interaksi obat pada pasien dengan penyakit stroke. Metode yang digunakan merupakan deskriptif kualitatif dengan jenis penelitian studi Pustaka (*library research*) yang mengumpulkan informasi ataupun karya tulis ilmiah dan memiliki hubungan dengan literature review berdasarkan analisis PICO. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan interaksi obat masih banyak terjadi pada pasien stroke. Interaksi obat terjadi melalui mekanisme interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik. Onset interaksi obat dapat terjadi secara cepat terlihat dalam waktu 24 jam dan secara lambat. Interaksi obat yang banyak terjadi yaitu antara antiplatelet yang dikonsumsi bersamaan dengan obat-obatan hipertensi yaitu golongan CCBs dapat menurunkan efek antihipertensi; amlodipine, nimodipine, ACEI dapat menyebabkan efek hipotensi dan vasodilator captopril berkurang; captopril, ARB dapat menurunkan efek obat hipertensi; valsartan, candesartan. Interaksi obat antara aspirin dan beberapa golongan obat hipertensi dapat mengurangi interaksi obat antara antiplatelet warfarin dan paracetamol yang dapat meningkatkan efek antitrombotik dari antikoagulan. Interaksi aspirin sebagai antiplatelet dengan obat golongan PPI; omeprazole, lansoprazole dan interaksi dapat juga terjadi antara aspirin yang dikonsumsi bersamaan dengan diuretik seperti furosemide.

**Kata Kunci :** Interaksi, Farmakodinamik, Farmakokinetik, Pasien Stroke

### PENDAHULUAN

Menurut Badan Organisasi Indonesia atau WHO  $\geq 20$  tahun orang di Amerika mengalami stroke dan diperkirakan mencapai 6,6 juta jiwa. Stroke adalah penyebab utama yang dapat menyebabkan kematian. Stroke dapat di artikan sebagai gangguan

neurologis lokal maupun global dengan kejadian yang mendadak, berlangsung lebih dari 24 jam tanpa ada penyebab dan mengakibatkan kecacatan jangka panjang yang serius di beberapa negara khusunya Amerika dan Indonesia (Mozaffarian *et al*, 2015).

Stroke pada tahun 2018 dapat mencapai angka yang tertinggi

terutama pada usia 75 tahun keatas. Di Indonesia penyakit stroke mengalami kenaikan pada prevalensinya yang cukup signifikan dari tahun 2013 dari 7,0 permil meningkat menjadi 10,9 permil.

Terapi farmakologi stroke iskemik dapat diberikan obat golongan neuruprotektan seperti sitikolin dan pirasetam, trombolitik, antiplatelet seperti aspirin dan clopidogrel, golongan antikoagulan, golongan obat antihipertensi, serta golongan antihiperlipidemia (Dedi *et al*, 2017). Kemudian untuk stroke hemoragik terapi farmakologinya akan bergantung pada durasi waktu serangan pada pasien (Dipiro *et al.*, 2008).

Proses pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*), fungsi utama farmasi adalah mencegah adanya *Drug Related Problems* (DRPs) atau yang berarti permasalahan pada obat (Toukhy, *et al.*, 2021). Kesalahan yang berkaitan dengan DRPs dapat berupa interaksi obat. Efek yang dapat disebabkan akibat interaksi obat tidak akan baik pada pasien. Interaksi obat merupakan proses yang terjadi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan (Solang, 2021).

Interaksi obat dengan obat yang lain dapat terjadi karena akibat dari

penggunaan dua obat atau lebih yang digunakan secara bersamaan. Interaksi obat yang akan muncul dapat menguntungkan atau merugikan. Efek yang menguntungkan dapat membantu mekanisme obat lain, namun efek yang merugikan dapat menyebabkan efek merugikan atau bahkan membahayakan pasien. Kejadian interaksi obat yang meningkat menimbulkan efek yang tidak diinginkan sehingga pasien kadang merasa tidak baik keadaanya. Dengan semakin besar potensi dan seringnya penggunaan obat stroke perlu dilakukan monitoring yang disebut *Multiple Drug Therapy* (Katzung, 2007).

Polifarmasi merupakan istilah yang digunakan untuk pengobatan lebih yang tidak di rekomendasikan seperti seharusnya. Penggunaan obat yang berlebih akan berakibat fatal pada selanjutnya (Maher *et al*, 2014). Penggunaan obat yang berlebih akan mengakibatkan pengobatan lain hasil akibat dari efek merugikan tersebut. Polifarmasi secara data signifikan dapat meningkatkan resiko interaksi obat dengan obat (Rambadhe *et al*, 2012). Secara garis besar, pasien stroke menerima obat yang polifarmasi karena kondisi pasien dengan komplikasi atau

penyakit lain (Fagan & Hess, 2005).

Banyaknya kejadian yang berkaitan dengan polifarmasi, dimungkinkan dapat terjadinya interaksi obat semakin lama semakin meningkat, tidak lain adalah dalam terapi pengobatan stroke. Kejadian ini semacam penting untuk diperhatikan karena interaksi obat dapat berpengaruh pada respon tubuh dan pada proses pengobatan serta pada pemulihan pasien (Nurmahmudah *et al*, 2016). Berdasarkan data prevalensi stroke yang cukup tinggi, interaksi obat pada pasien stroke dapat terjadi akibat perubahan efek terapi bahkan dapat menimbulkan reaksi toksik pada pasien pada kondisi tertentu, maka perlu dilakukan *literature review* dalam studi interaksi obat pada pasien stroke.

## METODE PENELITIAN

Pada penelitian yang telah dilakukan adalah menggunakan metode deskriptif kualitatif. Penelitian berupa studi kepustakaan (*library research*) merupakan pengumpulan informasi dari artikel atau karya tulis ilmiah yang singkron dengan *literature review* yang akan dibuat. Review yang digunakan dalam penelitian ini berupa artikel yang sudah publish dari jurnal. Proses pencarian jurnal dilakukan

dengan aplikasi perish, mencari di *google scholar*, atau pada Harzing's publish yang dapat memuat beberapa artikel atau jurnal yang berbeda. Artikel yang dipilih dalam penelitian ini merupakan jurnal yang telah memenuhi kriteria berdasarkan analisis PICO yang merupakan analisis untuk melihat antara karakteristik pasien, intervensi dan luaran terapinya sama. Kata kunci yang digunakan adalah “interaksi obat, stroke dan efek obat”. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penelitian tentang interaksi obat pada pasien stroke dan diambil berdaarkan penelitian dari 10 tahun terakhir (Arfania *et al*, 2023).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan menelaah jurnal artikel dengan topik yang selaras. Interaksi obat adalah peristiwa peristiwa yang menunjukkan ketika obat diberikan bersamaan dengan lain, maka obat tersebut memberikan reaksi yang berlebihan pada tubuh. dampaknya efek kerja dapat berkurang, bertambah atau tidak memberikan efek sama sekali. Berdasarkan beberapa *literature* penelitian interaksi obat pada pasien stroke adalah sebagai berikut :

**Tabel 1.** Interaksi Obat pada pasien Stroke

No	Sumber	Interaksi Obat	Hasil
1.	Veryanti & Safira (2020).	Clopidogrel x Aspirin	Jika dikonsumsi secara bersama dapat beresiko meningkatkan perdarahan tetapi mekanismenya belum diketahui
		Amlodipine x Simvastatin	Simvastatin kadarnya di dalam darah akan meningkat sehingga beresiko toksik dan efek samping lebih riskan untuk muncul
		Nimodipine x Phenitoin	Penitoin mampu menurunkan kadar dari nimodipin, walaupun mekanismenya perlu dipelajari lebih lanjut. Efeknya tekanan darah pasien tidak mencapai target yang diinginkan
2.	Kusuma & Nawangsari, D. (2020).	Aspirin x Amlodipine	Aspirin dapat menurunkan efek antihipertensi
		Metil Prednisolone x Amlodipine	Metilprednisolone dapat beresiko menurunkan efek dari obat antihipertensi dengan meningkatkan kadar natrium dan retensi cairan pasien
		Warfarin x Paracetamol	Paracetamol dapat meningkatkan efek antitrombotik dari antikoagulan
3.	Nurmahmudah <i>et al</i> , (2016).	Aspirin x Captopril	Efek hipotensi pada pasien dan vasodilator dari captopril akan berkurang,
		ACEI x KCl	Peningkatan konsentrasi serum dari kalium yang disebabkan karena ACEI- Inhibitor mampu menurunkan sekresi aldosteron sehingga menyebabkan retensi kalium
4.	Solang <i>et al</i> (2021).	Aspirin x Clopidrogel	Terjadinya resiko intrakarnial atau perdarahan gastrointestinal
5.	Khusna & Nugraheni (2018)	Aspirin x Amlodipin	Mampu melemahkan efek antihipertensi sehingga tekanan darah pasien dapat meningkat
6.	Witasari <i>et al</i> (2014).	Aspirin x Ibu Profen	Menurunkan respon antiplatelet
		Aspirin x Omeprazole	Menurunkan respon antiplatelet
7.	Meila, O., & Rochana, H. I. (2017)	Pradaxa x Ascardia	Mengakibatkan meningkatnya resiko perdarahan
		Aspirin x Clopidogrel	Mengakibatkan meningkatnya resiko perdarahan
		Simarc x Clopidogrel	Pemberian kombinasi dari antikoagulan yang bersamaan menyebabkan resiko perdarahan
		Aspirin x Valsartan	Menurunkan efek valsartan, hasil akhir yang adalah tekanan darah pasien tidak stabil
		Clopidogrel x Omeprazole	Menurunkan efek clopidogrel dan menyebabkan infark miokard semakin meluas
8.	Fazira (2021)	Miniaspi x Amlodipin	Aspilet dapat menurunkan efek antihipertensi
		Miniaspi x Captopril	Pengurangan efek hipotensi dan vasodilator dari captopril
		Aspilet x Omeprazole	Omeprazole bisa menurunkan bioavaibilitas oral aspirin dan salisilat lain
		Aspilet x Candesartan	NSAID menurunkan sintesis pada vasodilatasi prostaglandin renal sehingga mempengaruhi homeostatis dan mengurangi efek antihipertensi.
		Atorvastatin x Clopidogrel	Kombinasi ini dapat mengurangi efek clopidogrel
9.	Tahir <i>et al</i> (2021)	Aspilet x Clopidogrel	Meningkatkan pendarahan
		Aspilet x Amlodipin	Menyebabkan tekanan darah meningkat
		Aspilet x Candesartan	Mengurangi efek dari candesartan dalam menurunkan tekanan darah pasien (Drugs.com, 2024)

		Aspilet x Captopril	Menyebabkan perdarahan yang tidak biasa, sakit perut yang parah, kelemahan, dan munculnya tinja berwarna hitam (Drugs.com, 2024)
10. Janafrish <i>et al</i> (2015)	Clopidogrel x Simvastatin	Menghambat aktivasi Clopidogrel sebagai antiplatelet sehingga dapat menurunkan efek terapi dari clopidogrel	
	Aspilet x Clopidogrel	Beresiko pendarahan apabila diberikan pada dosis tinggi, dengan dosis yang rendah secara bersamaan efek antiplatelet akan dapat meningkat.	
	Aspilet x Captopril Aspilet x Furosemid	Dapat mengurangi efek antihipertensi dari captopril Menurunkan efek dari furosemid	
11. Annafiatuzakiah, dan Rahmawati, F. (2023).	Clopidogrel x Omeprazole	Mengurangi efektivitas clopidogrel dalam mencegah stroke atau serangan jantung.	
	Aspirin x Valsartan	Mengurangi efek dari valsartan pada terapi hipertensinya	
	Aspirin x HCT	Mengurangi efek Hidroclortiazide dalam menurunkan tekanan darah	
	Aspirin x Candesartan	Mengurangi efek dari candesartan dalam mengatasi hipertensinya	

Interaksi obat yang banyak diamati dalam penelitian adalah interaksi obat potensial yakni interaksi obat dengan obat yang mungkin dapat terjadi setelah pasien mengkonsumsi obat tersebut. Onset interaksi obat dibagi menjadi dua yaitu cepat dan lambat. Cepat (*rapid*) ialah efek yang akan terlihat dalam waktu 24 jam setelah pemberian obat yang berinteraksi sehingga diperlukan penanganan segera untuk mencegah terjadinya efek interaksi obat. Lambat (*delayed*) yaitu efek tidak akan terlihat jelas hingga obat yang berinteraksi diberikan selama beberapa hari sampai beberapa minggu, sehingga tidak dibutuhkan penanganan yang cepat (Nurmahmudah *et al*, 2016).

Aspirin dan Klopidoogrel bila dikonsumsi bersamaan dapat

meningkatkan resiko perdarahan tetapi mekanismenya belum diketahui. Amlodipin menghambat sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 yang memetabolisme simvastatin sehingga kadar simvastatin dalam darah meningkat. Akibatnya dapat meningkatkan resiko toksisitas dan efek samping simvastatin. Phenitoin dan Nimodipin jika diberikan bersamaan dapat menurunkan kadar nimodipin yang memiliki mekanisme yang belum diketahui, namun karena kedua obat ini dimetabolisme pada isoenzim yang sama (Stockley, 2010). Saat review pada penelitian yang telah dilakukan, pasien mendapatkan terapi phenitoin bersama nimodipin menunjukkan penurunan pada tekanan darah yang tidak optimal. Target tekanan darah yang diinginkan adalah

< 140/90 mmHg pada pasien dan Ketika masih berkisar antara 150-160mmHg/100-110 mmHg. Adapun usaha terapi pasien yang dilakukan dokter untuk mengoptimalkan terapi adalah dengan memberikan dosis nimodipine yang ditingkatkan

Amlodipin yang termasuk dalam antihipertensi golongan penghambat saluran *Calcium Chanel Blocker* yang direkomendasikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Putri, 2014 menunjukkan bahwa Amlodipin merupakan obat yang paling sering diresepkan pada pasien stroke. Efek dari Amlodipin diketahui dapat memberikan perlindungan yang cukup baik bagi pasien stroke dengan menghambat influx pada kalsium sehingga terjadi relaksasi pada otot. Selain itu, obat ini merupakan agen terapeutik yang efektif dalam penurunan dan mengontrol tekanan darah baik pada sistolik maupun diastolik apabila dibandingkan obat antihipertensi lain pada pasien stroke.

Berdasarkan tabel 1 dan penelitian dari Kusuma & Nawangsari, (2020) memaparkan bahwa antiplatelet yang relative banyak digunakan dalam terapi stroke adalah aspirin. Rekomendasi antiplatelet karena merupakan obat yang menghambat agregasi trombosit

dan mampu menghambat pembentukan thrombus pada sistem arteri. Aspirin sendiri memiliki mekanisme dengan cara menghambat (Cyclooxygenase-1) secara irreversible yang berguna untuk menghambat produksi TXA2 dan mengakibatkan menurunnya sintesis tromboksan yang mana ini dibutuhkan untuk dapat memfasilitasi agregasi platelet.

Interaksi aspirin dan amlodipin dapat menyebabkan tekanan darah meningkat melalui interaksi farmakodinamik dan dapat menurunkan efektifitas amlodipin sebagai obat anti hipertensi. Penggunaan aspirin sebagai antiplatelet dan amlodipin secara bersamaan dapat menurunkan efek antihipertensi sehingga tekanan darah tidak terkontrol dengan baik. Mekanisme tersebut tekait dengan perubahan pada tonus di pembuluh darah pasien yang kemudian tergantung pada prostasiklin dan prostanoid pada vasodilatori. Ketika aspirin ditambahkan ke pengobatan pasien hipertensi yang menggunakan amlodipin interaksi yang terjadi dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah, dengan kata lain hipertensinya tidak menjadi lebih baik (Kusuma & Nawangsari, 2020)

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan

adanya interaksi obat antara methyl predinisolon dan amlodipin yang mana mampu menurunkan efek dari obat antihipertensi dengan meningkatkan kadar natrium dan retensi cairan. Pada penelitian Hidayah *et al*, (2017) juga menjelaskan kejadian interaksi obat yang bersifat merugikan pasien paling banyak terjadi adalah NSAID dengan antihipertensi. Salah satu contoh dari penggunaan NSAID adalah dapat menghambat sintesis prostaglandin sehingga tidak spesifik dalam menurunkan tekanan darah dan memperburuk fungsi ginjal (Hidayah *et al*, 2017).

Interaksi obat yang terjadi pada pasien stroke juga terdapat pada penggunaan obat bersamaan antara warfarin dan paracetamol dipaparkan dalam penelitian Sulistiyowatiningsih (2016) dan Kusuma & Nawangsari, (2020) yang mana paracetamol dapat meningkatkan efek antitrombotik warfarin sebagai antikoagulan. Interaksi obat di rumah sakit pada penggunaan obat oleh pasien stroke juga terjadi di RSUD Banyumas. Interaksi obat antara aspirin dengan captoril secara bersamaan akan menyebabkan efek penurunan tekanan darah spesifik atau efek hipotensi berat dan vasodilator captoril berkurang,

sehingga tekanan darah pasien tidak mengalami penurunan. Pasien hipertensi bisanya diberikan terapi tambahan furosemid untuk menurunkan tekanan darahnya. Interaksi obat yang terjadi termasuk dengan tingkat keparahan yang sedang karena penurunan status klinik pasien sehingga dibutuhkan tambahan terapi.

Mekanisme interaksi obat yang terjadi antara captoril dan aspirin adalah aspirin mampu menghambat sintesis prostaglandin yang kemudian memiliki efek berlawanan dengan captoril. Aksi dari captoril adalah dengan menghambat perubahan dari angiotensin I menjadi angiotensin II (Nurmahmudah *et al*, 2016). Obat golongan ACEI sering di rekomendasikan untuk pasien hipertensi. Pasien stroke akut yang menggunakan diuretik akan sering mengalami penurunan kadar kalium atau hipokalemia sehingga diberikan suplemen kalium. Obat golongan ACEI mampu mengurangi sekresi aldosteron sehingga terjadi penumpukan kalium. Penggunaan obat golongan ACEI secara bersamaan KCl yang merupakan suatu suplemen kalium dapat terjadi interaksi obat yang berakibat kadar kalium meningkat.

Interaksi obat golongan ACEI

seperti captopril atau lisinopril bersama dengan KCl merupakan interaksi obat *onset delayed* karena tidak dapat diketahui kapan terjadinya peningkatan kadar kalium yang signifikan, hanya menunjukkan terdapat peningkatan saja. Monitoring terapi dan pemantauan kadar obat perlu dilakukan pada pasien untuk mencegah hal yang tidak diinginkan (Nurmahmudah *et al*, 2016).

Penelitian yang dilakukan Witasari *et al* (2014) menunjukkan bahwa terdapat interaksi saat menggunakan antiplatelet pada pasien stroke. Aktivitas antiplatelet digunakan pada pasien stroke untuk membantu patogenesis terjadinya penyakit stroke iskemik. Penggunaan aspirin sebagai agen antiplatelet merupakan terapi yang di rekomendasikan sesuai dengan standar terapi untuk mencegah kejadian iskemia yang berlanjut. Penggunaan antiplatelet sayangnya masih jarang diobservasi dengan ketat penggunaannya. Beberapa kasus yang ditemukan pada pasien dengan kejadian tromboemboli selama penggunaan aspirin. Pasien kebanyakan menunjukkan tidak respons terhadap aspirin atau biasanya disebut resisten terhadap aspirin. Secara teori saat pasien menggunakan

aspirin atau antiplatelet lain bersama dengan golongan NSAID, proton pump inhibitor (PPI), statin, dihydropyridine dan obat antihipertensi CCB dapat menurunkan respon dari antiplatelet (Witasari *et al*, 2014).

Kombinasi dari penggunaan obat yang tidak tepat dapat menyebabkan interaksi yang merugikan bahkan dapat memperburuk kondisi pasien. Penggunaan suatu antikoagulan secara bersamaan, seperti ascardia dan Pradaxa. Obat antikoagulasi yang disebutkan dapat mengakibatkan meningkatnya antikoagulan dalam tubuh. Kombinasi aspirin dan clopidogrel yang keduanya bekerja sebagai antikoagulan bersamaan dapat menyebabkan resiko perdarahan (*hemorrhage*). Biasanya pada kasus ini perlu penambahan terapi golongan PPI atau H2A untuk menurunkan resiko pendarahan pada pasien.

Pemberian antikoagulan bersama dengan antihipertensi secara bersamaan akan mengakibatkan aspirin dapat menurunkan efek valsartan, sehingga hasil yang didapat adalah tekanan darah pasien tidak terkontrol dan masih tetap tinggi. Pemberian omeprazole atau lansoprazole secara bersamaan dengan clopidogrel dapat menyebabkan efek menurunnya kadar

clopidogrel dan menyebabkan infark semakin meluas (Meila & Rochana, 2017).

Interaksi obat dapat berupa farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi obat simvastatin dan amlodipin termasuk kedalam interaksi farmakokinetik yang masuk kategori serius yang beresiko miopati dan rhabdomyolisis. Interaksi pada fase metabolisme yaitu amlodipin dapat mengganggu eliminasi statin dengan menghambat CYP450 3A4, hingga kadar simvastatin bertambah. Interaksi obat lain yang umumnya terjadi yaitu interaksi amlodipin dan miniaspi (aspirin).

Menurut Fazira, (2021) penggunaan aspirin dan amlodipin secara bersamaan dapat menurunkan respon antihipertensi yang mengalami penghambatan pada saluran kalsium. Ketika suatu aspirin ditambahkan pada rejimen pasien hipertensi yang sudah menggunakan amlodipin menyebabkan tekanan darah tidak terkontrol dan mengalami peningkatan. Tekanan darah yang meningkat melalui interaksi farmakodinamik sehingga menurunkan efektifitas amlodipin sebagai obat anti hipertensi. Penelitian lainnya juga mendukung hasil diatas yang mana memaparkan bahwa aspirin dapat

melemahkan efek antihipertensi dan menyebabkan tekanan darah pasien meningka (Khusna & Nugraheni, 2018). Selanjutnya candesartan yang dikonsumsi bersamaan dengan aspirin dapat menjadikan sintesis prostaglandin vasodilatasi ginjal menurun, sehingga mengurangi efek antihipertensi serta berpengaruh pada homeostatis cairan (Fazira, 2021).

## KESIMPULAN

Studi interaksi antar obat pada pasien stroke masih banyak ditemukan, baik interaksi farmakodinamik ataupun farmakokinetik. Onset interaksi obat yang terjadi juga berbeda-beda pada setiap kejadianya, ada yang secara cepat (rapid) dan juga secara lambat (delayed). Interaksi obat yang banyak terjadi pada pasien stroke yaitu antara antiplatelet seperti warfarin dan aspirin dengan obat-obatan hipertensi seperti ARB, ACEI dan lainnya. Interaksi obat juga terjadi pada kombinasi obat antiplatelet dengan diuretik serta golongan PPI.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anies. (2018). Penyakit Degeneratif. Yogyakarta: Az-ruzz Media.
- Annafiatuzakiah, A., & Rahmawati, F. (2023). Drug Related Problems Pada Pasien Rawat Inap Geriatri

- Dengan Stroke Iskemik Di RS Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak. *Jurnal Kesehatan*, 1(5), 733-745.
- Arfania, M., Frianto, D., Anita, A., Helsen, H., Ujung, R. M. U., & Nurulhadi, Z. F. (2023). Literarature Review: Peran Obat Golongan Statin Terhadap Pasien Stroke Iskemik Berulang. *Innovative: Journal Of Social Science Research*, 3(2), 8288-8301.
- Dedi, D., Syamsul, D., & Siregar, R. T. (2023). Profil Penggunaan Obat pada Pasien Stroke Iskemik pada Pasien di Poli Neurologi. *Borneo Nursing Journal (BNJ)*, 5(1), 36-45.
- Fagan, S.C., and Hess, D.c. (2005). *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, 3rd Edition. Appleton and Lange Stamford Conecticut, USA.
- Fazira, E. (2021). Hubungan Antara Interaksi Obat Dengan Lama Rawat Inap Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020. (Doctoral dissertation, Universitas Islam Sultan Agung).
- Hidayah, K., Kundarto, W., & Farida, Y. (2017). Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Pereseptan Obat Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus. In *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)* (Vol. 3, No. 1).
- Janafrish, C. E., Ramadhan, A. M., & Rijai, L. (2015). Karakteristik dan Pengobatan Pasien Stroke Diinstalasi Rawat Inap RSUD AW Sjahranie Samarinda Periode 2014. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 1, pp. 155-163).
- Katzung, B. G. (2007). *Basic & Clinical Pharmacology*, Tenth Edition. Lange Medical Publications, United States. 11-33.
- Khusna, R. H., & Nugraheni, A. Y. (2018). Evaluasi Ketepatan Obat Dan Dosis Serta Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Di Instalasi Rawat Inap RSUD Kabupaten Batang Periode 2016 (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Kusuma, I. Y., & Nawangsari, D. (2020). Identifikasi Potensi Drug Interaction Pada Pasien Stroke Di Rsud Margono Soekarjo Purwokerto. *Pharmacoscript*, 3(1), 54-66.
- Meila, O., & Rochana, H. I. (2017). Kajian Drug Related Problems (DRPs) Terhadap Pengobatan Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional Jakarta Periode Januari–Desember 2015 S. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 48-53.
- Nurmahmudah, N., Suhesti, T. S., & Utami, E. D. (2016). Identifikasi Interaksi Obat Pada Pasien Stroke di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Daerah Banyumas. *Acta Pharmaciae Indonesia: Acta Pharm Indo*, 4(1), 21-28.
- Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 13(1), 57–65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660

- Putri L.E., (2014). Studi penggunaan amlodipin pada pasien strokehemoragik. Skripsi: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Rambadhe S, Chakarborty A, Shrivastava A. 2012. Toxicol Int : Ptial UK. A survey on polypharmacy and use of inappropriate medications. Vol 19(1):68–73.
- Solang, N. G., Wiyono, W., & Mpila, D. A. (2021). Identifikasi Interaksi Obat Potensial Pada Pasien Stroke Rawat Inap di RSUP Prof. DR. RD Kandou Manado. *Pharmacon*, 10(1), 639-648.
- Sulistiyowatiningsih, E., Hidayati, S. N., & Febrianti, Y. (2016). Kajian Potensi Interaksi Obat pada Pasien Gagal Jantung dengan Gangguan Fungsi Ginjal di Instalasi Rawat Inap RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Periode 2009-2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 25-33.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. Vol. 131, Circulation. 2015. 29–39 p.
- Tahir, R. W. M., Rija'i, H. R., & Indriyanti, N. (2021, December). Kajian Efektivitas Pengobatan pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSUD Nunukan: Study of Treatment Effectiveness in Ischemic Stroke Inpatients Instalation Nunukan Hospital. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 14, pp. 254-261).
- Veryanti, P. R., & Safira, I. (2020). Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Strok di Rumah Sakit Pusat Otak Nasional. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1).
- Witasari, H. A., Pinzon, R. T., & Kristin, E. (2014). Pengaruh Diabetes Mellitus Terhadap Resistensi Aspirin Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta Effect Of Diabetes Mellitus On Aspirin Resistance In Ischemic Stroke Patients At Bethesda Hospital. *Pharmaciana*, 4(2).