

Perbandingan Efek Samping Antiplatelet Tunggal dan Ganda terhadap Gastrointestinal pada pasien Strok Iskemik

Harni Sartika Kamaruddin¹, Mufidah Murdifi², Cahyono Kaelan³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November, Kolaka, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Abstrak

Antiplatelet merupakan terapi yang digunakan secara tunggal maupun ganda untuk stroke iskemik. Namun, pengobatan antiplatelet dapat memberikan risiko efek samping terhadap gastrointestinal. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk membandingkan efek samping penggunaan antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) dan antiplatelet ganda (aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg) terhadap gejala klinis efek samping terhadap gastrointestinal pada pasien stroke iskemik. Desain dan subyek penelitian ini menggunakan uji klinik kohort observasional prospektif dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, sebanyak 78 pasien rawat inap dipilih secara consecutive sampling dan dibagi 2 kelompok masing-masing berjumlah 39 subjek. Pengobatan Aspirin 80 mg adalah kelompok 1 dan pengobatan Aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg adalah kelompok 2. Data risiko efek samping diambil berdasarkan gejala klinis, data objektif pada saat pre dan post pengobatan hingga timbulnya keluhan gejala klinis. Penelitian dihentikan jika pasien memiliki gejala klinis efek samping terus memburuk. Uji Mann-Whitney digunakan untuk melihat perbandingan data laboratorium antara kedua kelompok dan Uji Chi Square digunakan untuk melihat perbandingan risiko efek samping. Hasil uji menunjukkan penggunaan antiplatelet ganda memberikan risiko pada kejadian mual ($p=0,007$; $OR=3,918$, 95% $CI=1,396-10,998$), muntah ($p=0,008$; $OR=3,681$, 95% $CI=1,365-9,998$) dan nyeri ulu hati ($p=0,007$; $OR=3,918$ 95% $CI=1,396-10,998$) dibanding pada kelompok antiplatelet tunggal. Dapat disimpulkan bahwa terapi antiplatelet ganda memberikan risiko gejala klinis efek samping terhadap gastrointestinal lebih besar dibandingkan antiplatelet tunggal, sehingga penting dilakukan pemantauan terapi obat serta edukasi terhadap pasien jika gejala perdarahan timbul agar segera menghubungi tim medis.

Kata kunci: antiplatelet, gastrointestinal, stroke iskemik

Comparison of the Side Effects of Single and Multiple Antiplateletons against Gastrointestinal in Ischemic Stroke Patients

Abstrak

Antiplatelet therapy is used alone or multiple for ischemic stroke. However, antiplatelet treatment can pose a risk of gastrointestinal side effects. This study was conducted to compare the side effects of single antiplatelet (aspirin 80 mg) and multiple antiplatelet agents (aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg) on clinical symptoms of gastrointestinal side effects in ischemic stroke patients. The design and subjects of this study used a prospective observational cohort clinical trial conducted at Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodo, as many as 78 hospitalized patients selected by consecutive sampling and divided into 2 groups each totaling 39 subjects. Aspirin 80 mg treatment is group 1 and Aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg treatment is Group 2. Data on the risk of side effects were taken based on clinical symptoms, objective data during pre and post-treatment until the onset of clinical symptoms. The study was discontinued if the patient's clinical symptoms continued to worsen. The Mann-Whitney used to compare the laboratory data between the two groups and the Chi-Square used to compare the risk of side effects. The test results showed that the use of multiple antiplatelets gave a risk of nausea ($p=0.007$; $OR=3.918$, 95% $CI=1.396-10.998$), vomiting ($p=0.008$; $OR=3.681$, 95% $CI=1.365-9.998$) and heartburn liver ($p=0.007$; $OR=3.918$ 95% $CI=3.918-10.998$) than in the single antiplatelet group. It can be concluded that dual antiplatelet therapy poses a greater risk of gastrointestinal side effects than single antiplatelet therapy, so it is important to monitor drug therapy and educate patients if bleeding symptoms occur to immediately contact the medical team.

Keywords: antiplatelet, gastrointestinal, ischemic stroke

Korespondensi: Harni Sartika Kamaruddin, Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November, Kolaka, Indonesia, email: harni_sartika@usn.ac.id

Pendahuluan

Antiplatelet merupakan terapi dalam tatalaksana pengobatan stroke iskemik dan paling sering digunakan.¹ Stroke merupakan penyebab utama kecacatan fisik, penyebab kedua kematian di usia menengah ke atas di negara yang berpenghasilan tinggi, sehingga stroke merupakan tantangan kesehatan global yang terus meningkat.² Berdasarkan penelusuran literatur, menyatakan pasien stroke iskemik yang dirawat di rumah sakit memiliki risiko tinggi terhadap komplikasi medis, sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Beberapa pasien stroke iskemik mengalami perdarahan gastrointestinal dikaitkan dengan prognosis yang kurang baik.^{3,4}

Stroke iskemik dan perdarahan gastrointestinal memiliki hubungan erat telah terbukti di beberapa negara.⁴ Prevalensi kejadian perdarahan gastrointestinal akut paling tinggi di negara Asia pada pasien stroke iskemik akut dengan insiden 0,1 hingga 8,0% dari jumlah populasi yang diteliti.⁵ Clopidogrel dan Aspirin adalah antiplatelet yang cenderung sering digunakan dalam pengobatan dan pencegahan kekambuhan stroke iskemik yang terdapat dalam formularium nasional (FORNAS).⁶ Aspirin dosis rendah merupakan terapi untuk pencegahan sekunder terhadap kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan dosis tinggi.^{1,5} Indikasi pencegahan lebih cepat jika dikombinasikan dengan antagonis P2Y₁₂.⁷ Terapi antiplatelet berpotensi dalam pencegahan atherothrombosis pada pasien dengan arteri koroner. Namun, memberikan efek samping yang merugikan pada cedera mukosa gastrointestinal dan perdarahan.⁸

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Susanti et al.(2014) yang melibatkan 1.267 penderita stroke iskemik mengungkapkan bahwa sebesar 4,1% penderita stroke iskemik mengalami insidensi perdarahan gastrointestinal.⁹

Penggunaan NSAIDs berdampak pada timbulnya efek samping dan komplikasi seperti gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi, dan pendarahan gastrointestinal. Menurut Rumalla & Mittal (2016), perdarahan gastrointestinal pasien stroke iskemik meningkat sehingga angka kematian di rumah sakit lebih tinggi pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal (16,1%) dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (5,4%, $P < 0,0001$).¹⁰ Penggunaan terapi antiplatelet jangka panjang menyebabkan perdarahan gastrointestinal.¹¹ Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, belum kami temui penelitian yang membandingkan gejala klinis efek samping penggunaan antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) dan antiplatelet ganda (aspirin 80 mg + clopidogrel 75mg) dengan uji klinik kohort prospektif terhadap gastrointestinal pada pasien stroke iskemik

Metode

Desain penelitian menggunakan uji klinik kohort prospektif observasional. Pasien yang dilibatkan dalam penelitian merupakan pasien yang baru masuk di UGD dengan diagnosa utama stroke iskemik. Subyek penelitian dipilih secara consecutive sampling, subyek penelitian adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini merupakan pasien dengan diagnosa Non-hemorrhagic Stroke, tidak pernah mendapatkan terapi antiplatelet sebelumnya, tidak mengalami penurunan kesadaran, pasien berusia 40 tahun sampai 70 tahun, bersedia menjadi responden selama penelitian. Sebaliknya, kriteria eksklusi yaitu merupakan pasien dengan komplikasi Chronic Kidney Disease (CKD), pasien dengan komplikasi Congestive Heart Failure (CHF), menggunakan obat antiinflamasi non steroid (OAINS), memiliki riwayat gastritis,

menggunakan obat PPI, sucralfate, antagonis H2R, memiliki komplikasi penyakit kelainan darah, trombositopenia, anemia dan terinfeksi *Helicobacter pylori*. Jenis kelamin tidak diperhitungkan selama bukan faktor yang dapat mempengaruhi respon pasien terhadap pengobatan.

Sebelumnya pasien diberi penjelasan mengenai prosedur penelitian serta permintaan persetujuan sebagai subjek yang diinformasikan dan dikumpulkan dalam informed consent. Kelompok dibagi menjadi 2 yaitu kelompok 1 yaitu pasien yang mendapat antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) dan kelompok 2 merupakan pasien yang mendapat terapi antiplatelet ganda (aspirin 80 mg+ clopidogrel 75 mg). Kriteria pemberian terapi sesuai (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia 2016). Dilakukan pengambilan dan pencatatan tanda vital, tekanan darah, hasil pemeriksaan laboratorium, penyakit penyerta, usia, jenis kelamin serta pengobatan yang diperoleh pasien dalam logbook. Wawancara dilakukan dengan menggunakan kuisioner pada awal masuk hingga timbul keluhan gejala efek samping. Keluarga pasien diminta mengisi catatan harian pada kartu harian dan mendaftarkan informasi asupan makanan dan keluhan gejala klinis selama perawatan. Pengambilan dan pengumpulan data dihentikan jika pasien mengalami timbulnya gejala klinis efek samping penggunaan antiplatelet dan diberikan terapi golongan PPI, sucralfat, antagonis H2R.

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z\alpha \sqrt{(2PQ)} + Z\beta \sqrt{(P_1 Q_1 + P_2 Q_2)}]^2}{P_1 - P_2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{[1,96\sqrt{(2,0,53,0,47)} + 0,84\sqrt{(0,71,0,29 + 0,26,0,74)}]^2}{(0,71 - 0,26)2} = 38$$

Keterangan: P1= Proporsi efek terapi standar (ditentukan dari pustaka), P2 = Proporsi efek terapi yang diteliti $Z\alpha$ = Level of significance (0,05) = 1,96 $Z\beta$ =Power of the test (80%)

= 0,84. Berdasarkan perhitungan, dari jumlah total pasien yang masuk rawat inap bahwa besar minimal sampel yang diperlukan yakni 38 subjek per kelompok.

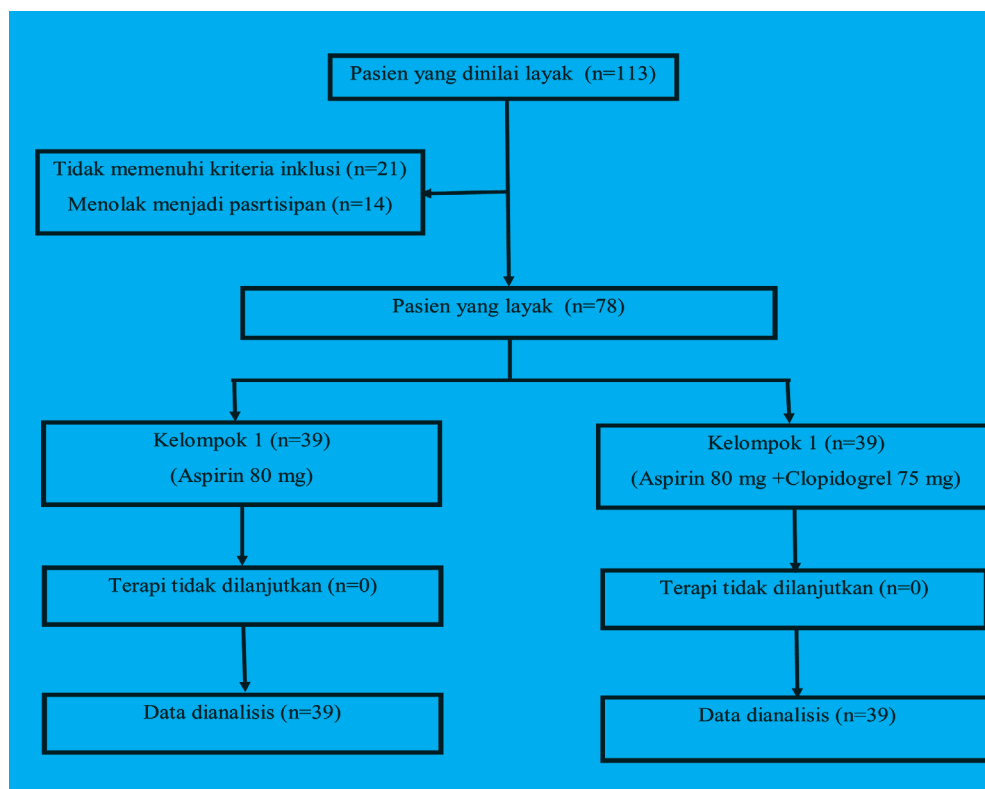
Penelitian ini disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dengan nomor ijin penelitian 342/H04.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2016. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

Data dianalisis menggunakan SPSS 23 program (IBM). Data dianalisis secara berturut-turut menggunakan uji univariat, bivariat dan multivariat. Uji komparatif kategorik tidak berpasangan untuk membandingkan keluhan gejala klinis antiplatelet tunggal maupun antiplatelet ganda pada awal masuk hingga timbulnya dilakukan menggunakan uji Chi-Square. Selanjutnya, variable dengan nilai $p < 0,025$ dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik untuk mengetahui variable gejala klinis kejadian efek samping terdapat gastrointestinal yang timbul karena pemberian antiplatelet.

Hasil

Sebanyak 113 pasien diikutsertakan dalam penelitian ini, dibagi menjadi dua kelompok sesuai dengan pengobatan yang diberikan. Namun, beberapa pasien tidak setuju ikut serta dalam penelitian, beberapa tidak masuk dalam kriteria inklusi dan masuk dalam kriteria eksklusi. Total 78 pasien yang menyelesaikan penelitian, 39 pasien dalam kelompok 1 merupakan kelompok yang mendapatkan terapi aspirin 80 mg dan 39 pasien dalam kelompok 2 yang merupakan kelompok yang mendapatkan terapi aspirin 80 mg dan + Clopidogrel 75 mg. Pasien dalam kajian ini dianalisis dan diperlihatkan dalam diagram CONSORT (Gambar 1).

Berdasarkan Tabel 1, diperoleh 78 pasien yang memenuhi kriteria inklusi mendapat



Gambar 1. CONSORT diagram

perawatan. Kelompok usia terbanyak untuk kedua kelompok berkisar pada 40 – 55 tahun, pasien Sebanyak 64,10% pasien stroke iskemik yang menerima terapi aspirin 80 mg berjenis kelamin laki-laki dengan rentang umur pasien 40-55 tahun. Penderita hipertensi pengguna aspirin 80 mg (64,10%), dislipidemia (43,5%) diabetes mellitus (58,9%) dan perokok (66,67%), dibandingkan pada penderita stroke yang menerima terapi aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg sebanyak 56,41 % pasien berjenis kelamin laki-laki, sebanyak (71,79%) pasien stroke dengan hipertensi, pasien stroke iskemik mengalami dislipidemia (41,02%), diabetes mellitus (58,9%) pada pasien yang menerima pengobatan aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg merupakan perokok (74,35%).

Hasil uji statistik berdasarkan uji Mann-whitney pemeriksaan darah rutin memperlihatkan data pemeriksaan hingga

hari timbulnya gejala klinis terlihat pada tabel 2. Pasien yang mendapat antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) dan antiplatelet ganda (aspirin 80 mg+ clopidogrel 75 mg), memiliki kadar hemoglobin normal sebanyak 25 (61,4%) pasien, kadar hematokrit normal 25 (61,4%) pasien. Pada pasien kelompok yang mendapat terapi antiplatelet. Kadar LDL (Low Density Lipoprotein, kelompok 1 (aspirin 80 mg) memiliki kadar 17 (43,5%) di atas nilai rujukan, pada kelompok 2 (aspirin 80 mg+ clopidogrel 75 mg) 16 (41,02%) pasien yang memiliki kadar LDL di atas nilai rujukan, pada kelompok terapi aspirin 80 mg mengalami hipertensi sebanyak 25 (64,1%) dan kelompok aspirin 80 mg+clopidogrel 75 mg mengalami hipertensi sebanyak 28 (71,7%). Kadar Gula Darah Sewaktu pada kelompok 1 (Aspirin 80 mg) 22(56,41%) memiliki kadar GDS tinggi, sedangkan pada kelompok 2 (aspirin 80 mg+clopidogrel 75

Tabel 1. Karakteristik Demografi Klinis Pasien Strok Iskemik

Karakteristik	Frekuensi (n, %) Aspirin80 mg	Aspirin80 mg + Clopidogrel 75 mg
	(n,%)	(n, %)
Jenis Kelamin		
a. Laki-laki	25 (64,10 %)	22 (56,41 %)
b. Perempuan	14 (35,89 %)	17 (43,58 %)
Umur		23 (58,97 %)
a. 40 - 55 tahun	25 (64,10 %)	16 (41,02 %)
b. 56 - 70 tahun	14 (35,89 %)	
Hipertensi	25 (64,10 %)	28 (71,79 %)
Dislipidemia	17 (43,58 %)	16 (41,02 %)
Diabetes Mellitus	16 (41,02 %)	23 (58,9 %)
Perokok	26 (66,67 %)	29 (74,53 %)

mg) 27(69,23%), hasil pemeriksaan kadar Gula Darah Puasa pada kelompok 2 (aspirin 80mg) memiliki kadar GDP 16(41,02%) tinggi dan pada kelompok antiplatelet ganda 23(58,9%) tinggi dengan nilai $p>0,05$. Berdasarkan nilai statistik uji Mann-Whitney kadar darah rutin, LDL, kadar gula darah tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien kelompok 1 dan kelompok 2. Analisis Uji Chi-Square menunjukkan bahwa pasien yang menerima pengobatan antiplatelet tunggal dan ganda tidak mengalami gejala khas perdarahan gastrointestinal yaitu hematemesis (muntah darah), hematochezia (munculnya darah segar pada feses) dan melena (feses berwarna gelap/kehitaman) ($p>0,05$) namun pasien mengalami gejala klinis efek samping gangguan pencernaan seperti yang ditunjukkan pada (Tabel 3). Berdasarkan analisis yang dilakukan menunjukkan pasien yang mendapat antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) dan antiplatelet ganda (aspirin 80 mg+ clopidogrel 75 mg), mengalami gejala risiko kejadian efek samping kurang dari 25 hari. Pada uji statistik menunjukkan gejala klinis yang timbul setelah pemberian antiplatelet tunggal (aspirin 80 mg) kejadian mual 17 dari 39

pasien (43,6%) sedangkan kelompok (aspirin 80 mg+ clopidogrel 75 mg) sebanyak 26 dari 39 (66,7%), kejadian muntah 28 (71,7%) pada kelompok antiplatelet tunggal dan 33 (84,6%) kelompok antiplatelet ganda, 30 (76,9%) dari 39 pasien yang mendapat terapi antiplatelet tunggal mengalami nyeri ulu hati sedangkan pada kelompok antiplatelet ganda sebanyak 32 (82,6%) dengan nilai $p<0,005$ artinya terdapat perbedaan yang bermakna terhadap efek samping yang ditimbulkan antara pemberian antiplatelet tunggal dan antiplatelet ganda.

Pembahasan

Kriteria subjek berdasarkan usia. Sebanyak 78 pasien yang memenuhi kriteria inklusi mendapat perawatan ditunjukkan pada tabel 1. Rentang umur pasien 40-55 tahun (64,10%) pada kelompok 1 dan kelompok 2 (58,97%) merupakan rentang usia yang banyak mengalami stroke. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Heri dkk (2019) dimana kelompok usia ini mengalami kejadian stroke paling banyak, hal dikarenakan kejadian stroke secara nyata terjadi peningkatan seiring dengan bertambahnya umur, dua kali setiap

Tabel 2. Perbandingan Data Objektif antara Antiplatelet ganda dan Antiplatelet tunggal

	Frekuensi (n, %)		Nilai p
	Aspirin 80 mg	Aspirin 80 mg + Clopidogrel 75 mg	
	(n,%)	(n, %)	
Hemoglobin			
Normal	28 (71,7%)	25 (61,4%)	0,205
Rendah	11(28,2%)	14 (35,8%)	
Hematokrit			
Normal	28 (71,7%)	25 (61,4%)	0,205
Rendah	11 (28,2%)	14 (35,8%)	
LDL			
Normal	22 (56,41 %)	23 (58,9%)	0,617
Tinggi	17 (43,5%)	16 (41,02%)	
Tekanan Darah			
Normal	14 (35,9%)	11 (28,2%)	0,103
Tinggi	25 (64,1%)	28 (71,7%)	
Kadar Gula Darah Sewaktu			
Normal	17 (43,58%)	12 (30,76%)	0,084
Tinggi	22 (56,41%)	27 (69,23 %)	
Kadar Gula Darah Puasa			
Normal	23(58,9%)	16 (41,02%)	0,165
Tinggi	16 (41,02%)	23 (58,9 %)	

dekade setelah umur 55 tahun. Serangan stroke sering terjadi pada pasien dengan kelompok usia yang lebih tua, pembuluh darah dengan orang yang lebih tua akan mengalami perubahan secara degeneratif yang memicu proses aterosklerosis. Hal ini menyebabkan pertambahan usia akan meningkatkan resiko terjadinya penyakit stroke.^{14,15}

Kriteria subjek berdasarkan jenis kelamin Sekitar 69,23% pasien stroke iskemik yang menerima terapi aspirin 80 mg paling banyak berjenis kelamin laki-laki dengan rentang umur pasien 40-55 tahun (64,10%). Hasil penelitian ini sesuai dengan kajian Barker-Collo et al. (2015) yang mengemukakan bahwa insiden stroke iskemik pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita. Sesuai dengan Samai & Martin. (2015), insidensi stroke iskemik pada wanita lebih rendah dibandingkan insidensi stroke iskemik pada

pria dengan 1,25 kali lipat. Laki-laki memiliki risiko lebih besar mengalami kejadian stroke karena salah satu faktor hormonal, laki-laki tidak mempunyai hormon estrogen yang dapat meningkatkan kadar HDL dalam darah yang dapat mencegah terjadinya atherosklerosis akibat terbentuknya plak-plak pada pembuluh darah.¹⁸

Kriteria subjek penelitian berdasarkan penyakit penyerta

Persentase penderita hipertensi pada pengguna aspirin 80 mg (64,10%) dan penderita stroke yang menerima terapi aspirin 80 mg + clopidogrel 75 mg (71,79%) hal ini sesuai kajian Turin et al., (2016) yang menyatakan bahwa hipertensi memberikan pengaruh yang sangat tinggi terhadap risiko stroke, khususnya stroke iskemik. Hipertensi merupakan faktor risiko tinggi cedera iskemik dan oklusi arteri karena memicu

Tabel 3. Perbandingan Risiko Gejala Klinis Efek Samping Terapi Antiplatelet Ganda dan Antiplatelet Tunggal

	Kelompok	Pemeriksaan		RR (CI 95 %)	p value
		Awal masuk	Timbulnya ES		
Hematemesis (n,%)	Aspirin 80 mg	6(15,3%)	10(25,6%)	0,714 (0,362 – 1,409)	0,462
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	13(33,3%)	14(35,8%)		
Hematochezia (n,%)	Aspirin 80 mg	10(25,6%)	12(30,7%)	0,611 (0,334 – 0,119)	0,160
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	12(30,7%)	17(43,6%)		
Melena (n,%)	Aspirin 80 mg	9(23,07%)	10(25,6%)	0,619 (0,364 – 1,052)	0,110
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	11(28,2%)	17(43,6%)		
Mual(n,%)	Aspirin 80 mg	8(20,5%)	17(43,6%)	0,656 (0,474 -0,909)	0,015
	Aspirin 80mg+ Clopidogrel 75 mg	10(25,6%)	26(66,7%)		
Muntah(n,%)	Aspirin 80 mg	15(38,4%)	28(71,7%)	0,645 (0,457 – 0,911)	0,017
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	16(41,02%)	33(84,6%)		
Nyeri ulu hati(n,%)	Aspirin 80 mg	10(25,6%)	30(76,9%)	0,656 (0,474 – 0,909)	0,015
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	12(30,7%)	32(82,0%)		
Nyeri perut(n,%)	Aspirin 80 mg	14(35,8%)	25(64,1%)	0,897 (0,672 – 1,196)	0,619
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	17(43,5%)	26(66,6%)		
Nafsu makan berkurang (n,%)	Aspirin 80 mg	8(20,5%)	25(64,1%)	0,893 (0,657 - 1,213)	0,627
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	10(25,6%)	28(71,7%)		
Diare(n,%)	Aspirin 80 mg	6 (15,3%)	15(38,46%)	1,042 (0,740 – 1,460)	1,000
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	6(15,3%)	18(46,15%)		
Pemeriksaan feses(n,%)	Aspirin 80 mg	8(20,5%)	11(28,2%)	1,316 (0,863 – 1,960)	0,254
	Aspirin 80 mg+ Clopidogrel 75 mg	7(17,9%)	17(43,6%)		

timbulnya plak aterosklerotik pada arteri serebral dan arteriol yang menyebabkan stroke. Berdasarkan data objektif pemeriksaan kadar LDL persentase pasien stroke iskemik mengalami displidemia (43,5%), hal ini sesuai dengan hasil penelitian Lauo A dkk (2016). Kadar LDL cenderung melekat pada

dinding pembuluh darah yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah, kadar LDL yang tinggi akan mengendap pada dinding pembuluh darah arteri dan membentuk plak menimbulkan dan penumpukan lemak yang memicu aterosklerosis. Plak menempel pada dinding pembuluh darah arteri otak

Tabel 4. Hasil analisis multivariat regresi logistik

Gejala Klinis	OR	IK 95%	Nilai p
Mual	3,918	1,396 -10,998	0,007
Muntah	3,681	1,365 – 9,998	0,008
Nyeri Ulu Hati	3,918	1,396 -10,998	0,007

maka akan menyebabkan stroke iskemik.¹⁸ Berdasarkan pemeriksaan kadar gula darah puasa pada (69,23%) dan pasien terdiagnosa diabetes mellitus (58,9%), hasil penelitian ini menggambarkan pasien yang memiliki diagnosa diabetes mellitus memiliki risiko tinggi terhadap kejadian stroke iskemik. Penelitian Hanjaya dkk (2019) menyatakan bahwa pasien dengan kadar glukosa yang tinggi meningkatkan risiko terkena stroke dua kali lipat lebih besar dibanding pasien dengan kontrol kadar gula darah yang baik. Perokok (66,67%) pada pasien yang menerima pengobatan aspirin 80 mg, sedangkan pada pasien stroke iskemik yang menerima pengobatan diabetes mellitus (58,9%) dan perokok 29 (74,53%). Merokok erat dikaitkan dengan pembekuan darah yang memicu pembentukan thrombus dan plak dengan pembentukan tromboemboli menyebabkan translokasi yang memicu stroke.¹⁵

Perbandingan risiko efek samping gejala klinis antiplatelet tunggal dan antiplatelet ganda

Gejala klinis merupakan keluhan yang dialami oleh pasien yang digunakan untuk penentu awal diagnosa secara klinik. Pemeriksaan gejala klinis penting untuk skrining diagnostik. Oleh karena itu, pencatatan dan analisis dari gejala klinis yang dialami oleh pasien dilakukan melalui wawancara dan pengisian kuisioner hingga gejala klinis timbul. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang menerima pengobatan antiplatelet tunggal dan ganda tidak mengalami gejala khas perdarahan gastrointestinal hematemesis, hematochezia

dan melena ($p > 0,005$). Peningkatan kejadian perdarahan gastrointestinal yang signifikan erat dikaitkan dengan pengobatan dalam jangka panjang. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Susanti et al. (2014) yang menunjukkan bahwa pengobatan antiplatelet ganda kurang dari 23 hari selama menjalani perawatan, tidak meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna jika dibanding pengobatan antiplatelet tunggal pada pasien stroke. Namun demikian, keluhan mual, muntah dan nyeri ulu hati, ($p < 0,05$). Terapi antiplatelet ganda (aspirin 80 mg+clopidogrel 75 mg) memiliki pengaruh terhadap kejadian mual ($p = 0,007$; OR=3,918, 95% CI=1,396-10,998). Risiko terjadinya mual pada pasien yang menggunakan terapi antiplatelet ganda 3,918 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi antiplatelet tunggal. Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Almasdy dkk (2018) kejadian mual diduga terjadi karena efek samping dari Aspirin, kejadian mual dapat terjadi dalam jangka panjang dan jangka pendek. Kejadian mual dan muntah merupakan efek samping dari mekanisme kerja aspirin yang mengiritasi lambung. Gejala klinis efek samping aspirin pada saluran cerna adalah epigastrium, mual dan muntah.^{22,23}

Aspirin yang tidak terionisasi dan berakumulasi dalam sel mukosa lambung sehingga menginduksi ulser, menyebabkan ulserasi dan mengubah permeabilitas sel karena suasana asam.²⁴ Clopidogrel memiliki aktivitas terhadap penghambatan ikatan Adenosine difosfat yang memiliki peranan terhadap penyembuhan tukak

lambung karena menghambat platelet faktor proangiogenic yang merupakan faktor percepatan penyembuhan luka yang terjadi pada lambung.²⁵ Pada kejadian muntah ($p=0,007$; $OR=3,681$, $95\% CI=1,365-9,998$). Risiko terjadinya muntah pada pasien yang menggunakan terapi antiplatelet ganda 3,681 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi antiplatelet tunggal. Nyeri ulu hati ($p=0,007$; $OR=3,918$ $95\% CI=0,396-10,998$), risiko nyeri ulu hati pada pasien yang menggunakan terapi ganda 3,918 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi tunggal. Hal ini sesuai dengan penelitian Inayah et al (2018) yang menyatakan bahwa terapi antiplatelet ganda memberikan perbedaan yang bermakna terhadap nyeri ulu hati pada pasien antiplatelet ganda dibanding pemberian antiplatelet tunggal. Efek sistemik aspirin dalam menghambat COX-1 memproduksi prostaglandin yang memiliki peran dalam sitoproteksi dan perlindungan dalam saluran cerna serta meningkatkan aliran darah dalam mukosa, menstimulasi sintesis, sekresi lendir dan bikarbonat. Prostaglandin memiliki fungsi dalam pertahanan mukosa lambung, dengan terhambatnya prostaglandin dapat menyebabkan tukak lambung dan memicu kejadian perdarahan saluran cerna.^{9,27} Aspirin tidak terionisasi dan berakumulasi dalam sel mukosa lambung sehingga menyebabkan ulserasi dan mengubah permeabilitas sel karena suasana asam.¹⁷ Hal ini mengakibatkan inaktivasi platelet serta pembekuan darah dapat menyebabkan efek samping perdarahan.¹⁸ Pada data objektif hasil uji diperoleh nilai $p>0,005$ hal ini bermakna tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok antiplatelet tunggal dengan antiplatelet ganda. Pada kedua kelompok memiliki kadar hemoglobin dan kadar hematokrit normal (71,7%) pada kelompok antiplatelet tunggal dan kelompok antiplatelet ganda sebanyak (61,4%). Hal ini menyatakan bahwa tidak

ada perbedaan bermakna terapi antiplatelet terhadap kadar darah rutin. Kejadian pendarahan gastrointestinal merupakan kondisi yang memerlukan perhatian khusus bukan hanya di Indonesia tetapi di Denmark hingga 43% dari jumlah populasi pasien rawat inap dengan kejadian perdarahan ulkus terkait dengan pengobatan antiplatelet.²⁸

Dalam penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan. Pada subjek penelitian diberikan terapi untuk penambah darah diberikan pada pasien sehingga kadar darah rutin dapat terkontrol. Variabel pengacau yang kemungkinan ada, faktor luar selama pemberian terapi yang mungkin dapat mempengaruhi kondisi pasien.

Simpulan

Hasil penelitian ini menyimpulkan, terapi antiplatelet ganda memberikan risiko gejala klinis efek samping terhadap gastrointestinal lebih besar dibandingkan antiplatelet tunggal, sehingga penting dilakukan pemantauan terapi obat serta edukasi terhadap pasien jika gejala perdarahan timbul agar segera menghubungi tim medis.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Jauch EC., Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management

- of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Practice Guidelines Stroke*. 2013;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Theadom AM, Abajobir AA, Mishra SR., Ahmed MB, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-897. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
 3. Camara-Lemarrroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera, F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. In *Journal of the Neurological Sciences*. Neuro Sci. 2014 Nov 15;346(1-2):20-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.027.
 4. Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, et al. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *BMC Gastroenterology*. 2014 Jul 25;14:130. doi: 10.1186/1471-230X-14-130.
 5. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, et al. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the fukuoka stroke registry. *Cerebrovasc Dis Extra* 2014. Jul 22;4(2):156-64. doi: 10.1159/000365245.
 6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Depkes RI. 2013:40
 7. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):544-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498
 8. Parekh PJ, Oldfield EC, Johnson DA. Current strategies to reduce gastrointestinal bleeding risk associated with antiplatelet agents. *Drugs*. 2015 Sep;75(14):1613-25. doi: 10.1007/s40265-015-0455-1.
 9. Susanti ME, Pinzon R, Sugiyanto. Evaluasi Penggunaan Obat Antiplatelet Terhadap Kejadian Pendarahan Saluran Cerna Beserta Faktor Resikonya Pada Pasien Stroke. *J Neurona*. 2014; Vol 32 No.1.
 10. Rumalla K, & Mittal MK. Gastrointestinal Bleeding in Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Analysis of Hospitalizations in the United States. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(7):1728-1735. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.044
 11. Vardi M, Cryer BL, Cohen M, Lanis A, Lapuerta P, Goldsmith MA, et al. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(3):365-74. doi: 10.1111/apt.13260.
 12. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia 2016. *Panduan Praktik Klinis Neurologi*. Perdossi. Jakarta. 2016
 13. Heri P, Kusuma LB., I Made Oka A., Perbedaan Kejadian Depresi Pasca Stroke pada pasien stroke Iskemik Lesi Hemisfer Kiri dan Kanan di RSUP Sanglah Tahun 2017. *J. Medika*, 2019. Vol.8 No.3
 14. Kabi GYCR, Rizal T, Mieke AHNK. Gambaran Faktor Risiko pada Penderita Stroke Iskemik yang Dirawat Inap Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2012- Juni 2013. *Jurnal e-Clinic*. 2015; 3(1)
 15. Jauch EC., Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et

- al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Practice Guidelines Stroke*. 2013;44(3):870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
16. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):203-14. doi: 10.1159/000441103
17. Samai AA., dan Martin-Schild S. Sex Differences in Predictors of Ischemic Stroke: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 2015 Jul 27;11:427-36. doi: 10.2147/VHRM.S65886
18. Heart and Stroke Foundation of Canada/AHA. 2010. A Perfect Storm of Heart Disease Looming On Our Horizon
19. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *Journal of Hypertension*. 2016;34(1):116-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000000753.
20. Laulo A, Tumbuoimbela M.J, Mahama C.N. Gambaran Profil Lipid Pada Pasien Stroke iskemik dan stroke Hemoragik yang dirawat inap di Irina F RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado periode Juli 2015-Juni 2016. *Jurnal e-Clinic*, Vol.4 No.3
21. Hanjaya H, Paryono, Setyopranoto, Thursina C, satiti S. Hubungan Kadar Gula Darah Puasa saat Terjadinya Stroke dengan NIH Stroke Scale pada pasien Stroke Iskemik Akut di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta. *Callosum Neurology*. 2019. Vol 2. Nomor 1:37-40
22. Almasdy D, Sari YO, Ilahi HT, Kurniasih N. Pengembangan Instrumen Pemantauan Efek Samping Obat : Efek samping Obat Pada Pasien Stroke Iskemik. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 2018. Vol 5. No.3 pp.225-232.
23. Katzung B. *Farmakologi Dasar dan Klinik* (terjemahan), Edisi 10. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010
24. Cryer, B., & Mahaffey, K. W. (2014). Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: Pathobiology, diagnosis, and treatment. In *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2014;3;7:137-46. doi: 10.2147/JMDH.S54324.
25. Thomson RM and Anderson DC. Aspirin and Clopidogrel for Prevention of Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(2):327. doi: 10.1007/s11910-012-0327-y.
26. Inayah N, Manggau MA, Amran Y. Analisis Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Clopidogrel Tunggal dan Kombinasi Clopidogrel-Aspirin Pada Pasien Stroke Iskemik Di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 2018. 22(3):81-84
27. Chou YF, Weng WC, Huang WY. Association between gastrointestinal bleeding and 3-year mortality in patients with acute, first-ever ischemic stroke. *J of Clinical Neuroscience*. 2017;44:289-293. doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.068
28. Danish Clinical Register of Emergency Surgery (DCRES). Annual report of Danish Clinical Register of Emergency Surgery (DCRES). DCRES 2013.