

**Studi Efikasi dan Pemantauan Reaksi Obat Merugikan dari Antiplatelet pada Pasien Pasca Stroke Iskemik di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung**

**Efficacy Study and Monitoring of Adverse Drug Reactions of Antiplatelet Therapy in Post-Ischemic Stroke Patients at dr. Hasan Sadikin General Hospital**

**Raden Retno Ariani<sup>1</sup>, Lia Amalia<sup>1</sup>, Suryani Gunadharma<sup>2</sup>, Kusnandar Anggadiredja<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

\*Email Korespondensi: [feminimmail@gmail.com](mailto:feminimmail@gmail.com)

**Abstrak**

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling banyak terjadi. Resiko kejadian stroke ulang meningkat pada pasien yang telah mengalami stroke sebelumnya. Terapi antiplatelet dapat mencegah terjadinya stroke ulang pada pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menilai keberhasilan terapi pencegahan stroke ulang pada pasien stroke iskemik yang menerima terapi antiplatelet dan mengidentifikasi reaksi obat merugikan yang terjadi selama penggunaan obat tersebut. Metode yang digunakan adalah kohort prospektif dengan pembandingan internal, sedangkan pengambilan sampel dilakukan secara *non-probability* menggunakan teknik *consecutive sampling* hingga diperoleh 45 sampel. Hasil penelitian menunjukkan 3 bulan setelah penggunaan antiplatelet, stroke ulang hanya terjadi pada 1 orang (5%) yang menggunakan terapi asetosal dan 8 orang (40%) pada pasien yang mengalami putus obat antiplatelet sebelum 3 bulan. Selama penggunaan asetosal terjadi beberapa reaksi obat merugikan seperti nyeri ulu hati (13,95%), mual (6,98%), ekimosis (4,65%), dan berkurangnya turgor kulit (2,36%). Terdapat perbedaan bermakna untuk kejadian stroke ulang ( $p < 0.05$ ) antara kelompok pengguna asetosal dengan kelompok yang mengalami putus obat selama 3 bulan penelitian. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan asetosal efektif mencegah stroke ulang selama tiga bulan penelitian berdasarkan angka kejadian stroke ulang. Reaksi obat merugikan yang terjadi 6,83% berupa nyeri ulu hati, mual, dehidrasi dan ekimosis.

**Kata Kunci:** stroke iskemik, antiplatelet, asetosal, reaksi obat merugikan, efikasi

**Abstract**

Ischemic stroke is the most prevalent type of stroke. The risk of stroke recurrence is increased in patients who have previous stroke episode. Antiplatelet therapy could prevent stroke recurrency. This

study aimed to assess efficacy antiplatelet in preventing recurrence stroke in ischemic stroke patients and to identify adverse drug reactions (ADRs) occurred during treatment. This study was a prospective cohort study with internal comparator. Subjects were recruited with non-probability method using consecutive sampling, resulting in a total of 45 subjects. After three months of antiplatelet use, stroke recurrence occurred in 1 subject (5%) under acetosal, and 8 subjects (40%) in antiplatelet discontinuation before 3 months. Significant difference ( $p < 0.05$ ) was observed between acetosal users and drug discontinuing subjects during the three-month study. During acetosal use the following ADRs occurred, heartburn (13.95%), nausea (6.98%), ecchymosis (4.65%) and reduced skin turgor (2.36%). The results suggest that acetosal is effective in preventing stroke recurrence only 26,83% the accompanying ADRs that include heartburn, nausea, dehydration and ecchymosis.

**Keywords:** ischemic stroke, asetosal, antiplatelet, adverse drug reactions, drug efficacy

---

**Received:** 27 July 2023

**Accepted:** 30 October 2023

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1944>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

#### How to Cite:

Ariani, R. R., Amalia, L., Gunadharma, S., Anggadiredja, K., 2023. Studi Efikasi dan Pemantauan Reaksi Obat Merugikan dari Antiplatelet pada Pasien Pasca Stroke Iskemik di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. *J. Sains Kes.*, 5(5). 850-859. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1944>

## 1 Pendahuluan

Stroke merupakan suatu kondisi gangguan fungsi otak yang timbul mendadak akibat tersumbatnya aliran darah ke otak atau pecahnya pembuluh darah, yang berlangsung lebih dari 24 jam. Secara umum stroke dibagi menjadi stroke iskemik dan stroke pendarahan. Stroke iskemik terjadi akibat berkurangnya aliran darah ke salah satu bagian otak karena adanya sumbatan pembuluh darah, sedangkan stroke pendarahan terjadi akibat pecahnya pembuluh darah otak, yang menyebabkan darah keluar dari pembuluh darah ke rongga intrakranial [1].

Menurut data Riset Kesehatan Dasar 2013, prevalensi stroke di Indonesia adalah 12,1 per 1.000 penduduk. Angka tersebut meningkat dibandingkan data dari Riskesdas 2007 sebesar

8,3 %. Stroke telah menjadi penyebab kematian utama di hampir semua rumah sakit di Indonesia, yakni 14,5%. Dari total kasus stroke yang terjadi 87% merupakan stroke iskemik [2]. Manifestasi klinik dari iskemik serebral akut, seperti stroke iskemik sering diikuti oleh penyakit pembuluh darah, termasuk stroke ulang. Untuk mengurangi resiko terjadinya keberulangan,, terapi antiplatelet adalah salah satu komponen kunci dalam terapi pencegahan stroke iskemik ulang. Antiplatelet yang biasa digunakan adalah asetosal, dypiridamol, clopidogrel, dan ticagrelor [3]. Terapi antiplatelet tunggal umumnya lebih disukai daripada terapi antiplatelet kombinasi yang dapat meningkatkan resiko pendarahan [4]. Asetosal merupakan antiplatelet yang paling banyak digunakan, yang secara relatif dapat mengurangi kejadian vascular ulang sebesar

13% hingga 22% dan menurunkan resiko kejadian stroke berulang sebesar 15% [5].

Pemantauan aspek keamanan obat paska pemasaran dilakukan untuk mengetahui efektifitas dan keamanan obat pada kondisi nyata atau praktek klinik yang sebenarnya. Reaksi obat merugikan dapat dicegah, dengan pengetahuan yang bertambah, yang diperoleh dari kegiatan pemantauan aspek keamanan obat paska pemasaran [6]. Pemantauan reaksi obat merugikan dari golongan antiplatelet masih belum banyak dipublikasikan di Indonesia, sehingga pencegahan kemunculan reaksi obat merugikan masih belum banyak dilakukan. Reaksi obat merugikan sendiri merupakan salah satu penyebab ketidakpatuhan pasien dalam menggunakan obat [7], sehingga penelitian mengenai reaksi obat yang merugikan perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya, meningkatkan kepatuhan pasien dan mencapai tujuan terapi.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observational kohort prospektif dengan mengambil semua subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hingga batas minimum jumlah subjek terpenuhi. Seleksi subjek penelitian dilakukan berdasarkan diagnosis akhir pasien ketika menjalani perawatan di Rumah Sakit periode Januari hingga Mei 2018 lalu dilakukan pemantauan selama pasca perawatan 3 bulan ditutup dengan wawancara langsung untuk mengelompokkan subjek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

### 2.2 Sampel Penelitian

Penetapan jumlah sampel penelitian atau wakil dari populasi pada penelitian ini menggunakan rumus data analitik kategorik tidak berpasangan seperti pada Persamaan 1 [8].

$$n = \frac{(z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2} \quad \text{(Persamaan 1)}$$

Keterangan:  $Z_{\alpha}$ = deviat baku alfa;  $Z_{\beta}$ = deviat baku beta;  $P_2$ =proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya;  $Q_2= 1-P_2$ ;  $P_1-P_2$ =selisih proporsi minimal dianggap bermakna (0,2);  $P_1$ = proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti;  $Q_1=1-P_1$ ;  $P=(P_1+P_2)/2$ ;  $Q=1-P$ .

Ditetapkan kesalahan tipe I sebesar 5% ( $Z_{\alpha}=1,96$ ) dan kesalahan tipe II 20% ( $Z_{\beta}=0,84$ ), dengan hipotesis 2 arah. Nilai  $P_2$  berdasarkan penelitian sebelumnya adalah 9,1% [9] dan  $P_1$  sebesar 50%. Berdasarkan perhitungan jumlah sampel yang diperlukan pada setiap kelompoknya adalah 18,56, dilakukan pembulatan sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan 20 subjek setiap kelompoknya.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah pasien rawat inap berusia  $\geq 18$  tahun dengan diagnosis stroke iskemik dan mendapatkan terapi antiplatelet. Pasien bersedia mengikuti penelitian dan berkenan untuk menandatangani inform consent atau pernyataan kesediaan secara lisan dalam bentuk rekaman telepon yang didapatkan setelah 3 bulan pasca perawatan. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan adalah subjek dengan diagnosis stroke ulang, subjek dengan riwayat penyakit

HIV, dan subjek yang tidak dapat dihubungi setelah 3 bulan pasca perawatan.

### 2.3 Pengumpulan Data, Lokasi Penelitian, dan Waktu Penelitian

Instrumen penelitian menggunakan data primer dan data sekunder. Data primer meliputi data hasil wawancara mengenai status kesehatan pasien setelah 3 bulan pasca perawatan, kepatuhan minum obat dengan kuisioner MMAS (*Modification Morisky adherence scale*), dan efek samping yang dirasakan selama penggunaan obat. Sedangkan data sekunder meliputi data demografi pasien, dosis antiplatelet yang digunakan, obat lain yang digunakan bersama antiplatelet dan diagnosis akhir pasien didapat melalui rekam medik pasien. Penelitian dilakukan pada bulan Januari hingga Mei 2018 dengan pasien yang

berasal dari Poli Syaraf RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung.

## 2.4 Pengolahan Data

Data yang diperoleh merupakan data kategori meliputi angka kejadian stroke ulang, munculnya efek samping, dan kepatuhan subjek minum obat. Data yang diperoleh ditabulasi menggunakan *Microsoft software (excel)* dan ditampilkan dalam bentuk tabel persentase, sedangkan analisis statistik kejadian stroke ulang dilakukan menggunakan uji *Fisher,s Exact* dengan  $p < 0,05$ .

## 3 Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Karakteristik Data Awal Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik pada bulan Januari hingga Mei 2018, tercatat 115 orang subjek yang masuk ke dalam kriteria inklusi tersebut. Kemudian dilakukan seleksi subjek penelitian dengan menggunakan kriteria eksklusi, sehingga 40 orang subjek tidak memenuhi kriteria tersebut. Dari 75 subjek yang tersisa hanya didapatkan 45 subjek penelitian yang memiliki informasi yang lengkap setelah 3 bulan pasca perawatan dan bersedia diikutsertakan ke dalam penelitian. Subjek penelitian terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang menggunakan asetosal 80-100 mg sehari sebanyak 41 orang dan 4 orang menggunakan klopidoogrel 75 mg.

Tabel 1. Karakteristik data awal subjek penelitian.

Karakteristik	Asetosal (n=41) %	Klopidoogrel (n=4) %
Demografi		
Rentang Usia (tahun)	24-86	53-80
Median usia (tahun)	58	59,5
Wanita	65,85	75
Laki-laki	34,15	25
Pendidikan		
SD	24,39	25
SMP	7,32	-
SMA	68,29	50
Perguruan Tinggi	-	25

Diperoleh data deskriptif subjek yang terdiri dari usia, jenis kelamin, domisili dan pendidikan, seperti yang ditunjukkan pada

Tabel 1. Usia dan jenis kelamin adalah faktor resiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi. Dari data usia, stroke banyak terjadi pada usia lanjut dan sering terjadi pada usia lebih dari 55 tahun, resiko terjadinya stroke menjadi dua kali lebih tinggi setelah usia 55 tahun [10].

Sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 1 subjek penelitian yang didiagnosis stroke iskemik lebih banyak pasien perempuan pada semua kelompok, sehingga dalam usia yang sama perempuan lebih beresiko mengalami stroke dibandingkan laki-laki dan stroke dapat menyebabkan kematian lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki terutama pada usia menopause yang disebabkan berkurangnya hormon estrogen yang sangat bermanfaat bagi kesehatan seluruh organ tubuh termasuk pembuluh darah dan jantung [11].

Faktor resiko yang dapat dimodifikasi terdiri dari faktor resiko mayor (hipertensi, kelainan jantung, dan diabetes) dan faktor resiko minor (hiperlipidemia, merokok, inaktivitas fisik, konsumsi alkohol, dll). Faktor resiko mayor yang paling banyak dialami subjek penelitian seperti yang ditunjukkan oleh Tabel 2 adalah hipertensi (kelompok asetosal sebesar 95,12% dan klopidoogrel 75%), sedangkan faktor resiko minor yang paling banyak terjadi adalah hiperlipidemia (kelompok asetosal sebesar 43,90% dan klopidoogrel 50%). Hipertensi adalah faktor resiko yang secara tunggal paling sering terjadi walaupun tidak disertai dengan faktor resiko lainnya, hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa subjek dengan factor resiko hipertensi memiliki peluang 5,69 kali lebih besar terkena stroke daripada pasien yang tidak memiliki faktor resiko hipertensi [11].

Pada penelitian ini subjek yang mengalami penyakit jantung sebesar 4,88%, terlihat pada Tabel 2. Fibrilasi atrial dan aritmia kardiak, adalah penyakit jantung yang paling sering menyebabkan stroke kardioemboli. Infark kardioemboli adalah salah satu jenis stroke yang parah karena persentase pasien bebas gejala pasca perawatan di rumah sakit sangat rendah, juga resiko berulangnya emboli lebih cepat yang tidak bisa diabaikan dengan angka mortalitas yang tinggi setelah stroke akut [12]. Selain hipertensi, terbentuknya aterosklerosis menjadikan seseorang memiliki resiko mengalami stroke iskemik. Penyakit diabetes

mellitus, hiperlipidemia dan memiliki kebiasaan merokok dapat memicu terbentuknya aterosklerosis dan beresiko mengalami stroke iskemik [13].

Tabel 2 Faktor resiko yang dapat dimodifikasi pada subjek penelitian.

Faktor Risiko	Asetosal (n=41) %	Klopidogrel (n=4) %
Merokok	26,83	25
Hipertensi	95,12	75
Hiperlipidemia	43,90	50
Diabetes melitus tipe 2	21,95	25
Penyakit jantung	4,88	25
Hiperkoagulasi	2,44	-
Obesitas	2,44	-

Kondisi gangguan hemostatik dan kelainan faktor inflamasi merupakan kondisi yang potensial beresiko mengalami stroke, namun kasus seperti ini masih jarang dilaporkan. Pada penelitian ini, terlihat pada Tabel 2, 2,44% subjek penelitian memiliki faktor resiko hiperkoagulasi, yaitu suatu kondisi darah memiliki kecenderungan untuk menggumpal yang dapat memicu terjadinya trombosis arteri yang berujung pada kondisi iskemik [14]. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi merupakan sasaran terapi pada pasien stroke paska akut. Manajemen faktor resiko pada stroke bertujuan untuk prevensi stroke sekunder (pencegahan kejadian stroke berikutnya) [1]. Dari sejumlah faktor resiko yang dapat dimodifikasi, hanya kebiasaan merokok yang bukan merupakan sasaran terapi farmakologi sehingga dibutuhkan kesadaran dari subjek untuk secara sukarela menghentikan kebiasaan rokok.

### 3.2 Kepatuhan Terhadap Penggunaan Antiplatelet

Pada perjalanan penggunaan obat antiplatelet pasca perawatan stroke akut di rumah sakit, beberapa subjek penelitian berhenti menggunakan antiplatelet dengan beberapa alasan. Setelah 3 bulan pasca perawatan kelompok yang menggunakan

asetosal terbagi kembali menjadi kelompok yang sangat patuh minum obat (*Modification Morisky adherence scale <6*) sebanyak 20 orang, 2 orang beralih menggunakan klopidogrel dan 19 orang berhenti menggunakan antiplatelet, sedangkan kelompok klopidogrel terpecah menjadi 3 orang tetap menggunakan klopidogrel dan 1 orang berhenti menggunakan obat antiplatelet. Sehingga setelah 3 bulan penelitian terdapat 3 kelompok, yaitu kelompok yang menggunakan asetosal 80-100 mg berjumlah 20 orang, klopidogrel 75 mg berjumlah 5 orang, dan kelompok putus obat antiplatelet 20 orang (19 orang asetosal, 1 orang klopidogrel).

Tabel 3 Alasan pasien menghentikan penggunaan antiplatelet.

Alasan	N	%
Tidak mau berobat, obat tidak tersedia di apotek terdekat	1	5
Tidak mau berobat, tidak ada waktu dan sudah sehat	1	5
Tidak mau berobat, tidak ada biaya	2	10
Tidak mau berobat	3	15
Tidak diresepkan kembali saat kontrol	5	25
Tidak mau minum obat, tidak nyaman	3	15
Merasa tidak ada perubahan, tidak nyaman	3	15
Beralih ke herbal	2	10
Total	20	100

Sebagaimana yang ditunjukkan Tabel 3 alasan yang paling tinggi terjadi adalah tidak diresepkannya kembali antiplatelet pada saat kunjungan ke dokter (25%). Dari Tabel 4 terlihat rentang usia pada kelompok putus obat adalah 24-86 tahun, sehingga subjek dengan usia termuda dan usia tertua terdapat pada kelompok ini. Pada usia muda dimana subjek masih berada pada usia produktif dengan sejumlah aktivitas menyebabkan kurangnya kepatuhan subjek dalam pengobatan ditambah prognosis pasca stroke akut primer sangat baik, terlihat pada Tabel 3 subjek putus obat dengan alasan tidak mau berobat karena tidak adanya waktu dan merasa sudah tidak adalagi gejala sisa.

Tabel 4 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kelompok.

Karakteristik	Asetosal (n=20)	Putus obat antiplatelet (n=20)	Klopidogrel (n=5)
Rentang usia(tahun)	38-70	24-86	36-64
Median usia	58	59	59
Wanita n (%)	15 (75%)	12(60%)	3 (60%)
Laki-laki n (%)	5 (25%)	4 (40%)	2 (40%)
Domisili Kota Bandung n (%)	12 (60%)	7 (35%)	2 (40%)

Sedangkan pada usia yang terlampaui tua ketidaknyamanan dalam penggunaan obat, kondisi fisik yang sudah tidak mendukung, serta dukungan keluarga dalam pengobatan menjadi faktor penentu dalam tercapainya kepatuhan minum obat. Selain usia, faktor penentu kepatuhan minum obat pada subjek adalah jarak dari domisili pasien ke fasilitas kesehatan. Jauhnya jarak dari tempat tinggal ke fasilitas kesehatan, menyebabkan lebih banyak waktu, tenaga dan biaya yang dibutuhkan untuk mendapatkan pengobatan yang berujung rendahnya kepatuhan subjek dalam minum obat. Dari Tabel 3 menunjukkan 2 % subjek dari kelompok putus obat antiplatelet tidak mau berobat dikarenakan permasalahan ekonomi, sehingga pelayanan kesehatan gratis yang diberikan oleh pemerintah tidak dapat menjadi faktor pendorong kepatuhan pasien karena masih tingginya biaya yang harus disediakan pasien untuk mencapai fasilitas kesehatan yang tidak menjadi bagian dari program jaminan kesehatan gratis yang diberikan pemerintah, terlihat dari Tabel 4 subjek dari kelompok putus obat lebih banyak berasal dari luar kota Bandung. Sedangkan berdasar jenis kelamin, wanita lebih tinggi mengalami putus obat dibandingkan dengan laki-laki.

### 3.3 Efikasi Antiplatelet

Setelah 3 bulan pasca perawatan stroke akut di rumah sakit, dilakukan wawancara mengenai proses pengobatan dan kejadian yang terjadi selama proses pengobatan. Ditunjukkan oleh Tabel 5, diperoleh angka kejadian stroke ulang, dari kelompok yang menggunakan asetosal adalah 1 kasus (5%), klopidogrel 1 kasus, dan kelompok putus obat sebanyak 8 kasus (40%). Setelah dilakukan uji statistik dengan uji *Fisher's Exact* didapatkan nilai p sebesar 0,02, yang lebih kecil dari tingkat signifikansi sebesar 0,05 ( $p < 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan

antara penggunaan asetosal dan angka kejadian stroke ulang. Sedangkan kelompok klopidogrel tidak dapat dibandingkan karena hingga akhir penelitian tidak mencapai jumlah yang cukup untuk dilakukan uji statistik.

Tabel 5 *Endpoint* efikasi pengobatan setelah 3 bulan

Kejadian Stroke	Asetosal (n=20)	Putus obat (n=20)	Klopidogrel (n=5)
Stroke ulang, n (%)	1 (5%)	8 (40%)	1 (20%)
Tidak stroke ulang n (%)	19 (95%)	12 (40%)	4 (80%)

Catatan : *Fisher's exact test*  $p=0,02$

Pada Tabel 6 terlihat dari 20 subjek putus obat antiplatelet, 12 subjek menggunakan obat antiplatelet selama 2 minggu. Kasus stroke ulang mulai terjadi setelah 2 minggu dan paling banyak terjadi setelah 2 bulan pasca perawatan di rumah sakit. Asetosal memiliki efek antiplatelet dengan menghambat aktivitas siklooksigenase secara *irreversible*, di dalam platelet, sehingga menghambat konversi asam arakidonat menjadi tromboksan A2 (TXA2) yang merupakan vasokonstriktor kuat dan menstimulasi agregasi platelet. Platelet mengalami kerusakan selama masa aktifnya (5-7 hari) setelah terpapar asetosal. Onset efek antiplatelet dari asetosal adalah kurang dari 60 menit dengan durasi kerja 5-6 jam [13]. Clopidogrel adalah molekul tienopiridin berupa metabolit aktif yang secara selektif menghambat ikatan antara adenosin dipospat dengan reseptornya pada permukaan platelet kemudian mengaktifkan kompleks glikoprotein sehingga terjadi penghambatan agregasi platelet. Dari penelitian sebelumnya clopidogrel menurunkan resiko terjadinya stroke iskemik 8,7% dibandingkan dengan asetosal, namun memiliki resiko pendarahan intracranial yang sama dan pendarahan gastrointestinal yang lebih rendah dibanding asetosal [15].

Kelemahan dari penelitian ini adalah hampir semua subjek pasien pada kelompok putus obat antiplatelet menghentikan seluruh penggunaan obat, sehingga tujuan terapi pasca stroke untuk mengontrol faktor resiko tidak tercapai. Stroke ulang yang banyak terjadi pada kelompok putus obat antiplatelet selain dapat disebabkan karena tidak digunakannya antiplatelet sebagai terapi pencegahan stroke ulang juga dapat disebabkan oleh tidak terkontrolnya faktor resiko.

Tabel 6 Lama penggunaan obat antiplatelet pada pasien putus obat

Lama penggunaan	Jumlah Subjek		Stroke ulang
	N	%	
0-2 minggu	12	60	1 subjek mengalami stroke ulang setelah 3 minggu, 2 subjek mengalami stroke ulang setelah 2-4 minggu pasca perawatan, dan 5 subjek mengalami stroke ulang setelah 2-3 bulan pasca perawatan
2-4 minggu	4	20	-
1-2 bulan	4	20	-
2-3 bulan			-
Total	20	100	

Pada kasus stroke sekunder yang terjadi pada subjek pengguna asetosal diduga disebabkan karena adanya resistensi asetosal, dimana asetosal tidak mampu mencegah terjadinya kejadian thrombosis arteri pada beberapa pasien tertentu. Namun, perlu dilakukan pengujian lebih lanjut untuk membuktikan dugaan tersebut. Resistensi asetosal dapat disebabkan oleh beberapa sebab seperti, bioavailabilitas asetosal, fungsi platelet, polimorfisme, platelet berinteraksi dengan sel darah yang lain, penggunaan rokok, meningkatnya norepinefrin yang disebabkan oleh kondisi stress psikologi, dan meningkatnya sensitifitas platelet terhadap kolagen [16].

Setelah terjadinya stroke ulang subjek yang telah mengalami stroke ulang tetap mendapatkan terapi antiplatelet untuk mencegah stroke selanjutnya, Pada kelompok putus obat antiplatelet 6 dari 8 subjek mendapatkan antiplatelet asetosal, 1 orang menggunakan klopidoogrel dan 1 orang menggunakan terapi kombinasi asetosal 80 mg ditambah klopidoogrel 75 mg. Sedangkan pada kelompok asetosal dilakukan substitusi

antiplatelet menggunakan klopidoogrel, dan pada kasus stroke sekunder pada pengguna klopidoogrel dilakukan substitusi antiplatelet menggunakan asetosal.

Dalam sebuah penelitian menunjukkan penambahan asetosal pada penggunaan klopidoogrel untuk pasien yang beresiko tinggi terjadi stroke iskemik ulang tidak memberikan hasil yang signifikan berbeda dalam mengurangi kejadian kerusakan vascular. Namun, penambahan asetosal meningkatkan resiko yang mengancam nyawa atau pendarahan hebat [17]. Namun dalam penelitian lain menghasilkan jika dibandingkan dengan monoterapi, penggunaan kombinasi asetosal dan klopidoogrel dalam jangka waktu yang pendek lebih efektif dalam mencegah stroke sekunder tanpa meningkatkan resiko stroke hemoragi dan kejadian pendarahan hebat, namun, pada penggunaan jangka panjang kombinasi ini tidak mengurangi resiko kejadian stroke, dan dapat meningkatkan resiko pendarahan hebat [18].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan asetosal tunggal efektif untuk mengurangi resiko stroke ulang selama 3 bulan namun tidak diketahui penggunaannya dalam jangka panjang, Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan asetosal mengurangi resiko stroke ulang selama 6 minggu sekitar 60% dan stroke iskemik yang melumpuhkan atau fatal sebesar 70%, dengan manfaat terbesar bagi pasien yang mengalami stroke ringan [19]. Sehingga disarankan untuk penelitian dengan jangka waktu yang lebih panjang untuk melihat efektivitas asetosal terhadap angka kejadian stroke ulang, selain itu juga dapat melihat reaksi obat merugikan yang muncul dalam penggunaan jangka panjang.

### 3.4 Pemantauan Reaksi Obat Merugikan (ROM) Antiplatelet

Pada penelitian ini reaksi obat yang paling banyak muncul adalah gangguan saluran pencernaan seperti nyeri uluhati dan mual, ditunjukkan oleh Tabel 7. Asetosal menyebabkan kerusakan pada gastrointestinal melalui 3 jalur utama, penghambatan terhadap enzim siklooksigenase 1, penghambatan terhadap enzim siklooksigenase 2, dan efek sitotoksik langsung terhadap epitel. Pada

penghambatan enzim siklooksigenase 1 terjadi berkurangnya aliran darah ke mukosa, berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, rusaknya mekanisme agregasi platelet yang berakibat terhadap berkurangnya mekanisme pertahanan tubuh terhadap peningkatan asam lambung. Pada penghambatan enzim siklooksigenase 2 terjadi berkurangnya angiogenesis dan aktivasi leukosit yang merupakan mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Dari tiga jalur tersebut dapat berujung pada kerusakan dinding mukosa dan pendarahan. Namun belum diketahui secara pasti mekanisme terjadinya gangguan gastrointestinal pada penggunaan klopidogrel [20].

Tabel 7 ROM yang dirasakan subjek selama penggunaan asetosal [21][22].

ROM (reaksi obat merugikan)	Asetosal (n=41)		Klopidogrel (n=6)	
	N	%	N	%
Peningkatan suhu tubuh	1	2,44	-	-
Sulit buang air besar	4	9,76	1	14,29
Kulit kering	1	2,44	-	-
Nyeri ulu hati	6	14,63	1	14,29
Turgor kulit berkurang	1	2,44	-	-
Mual	3	7,32	1	14,29
Memar di kulit/ekimosis	2	4,88	-	-
Pusing	1	2,44	-	-
Sedasi	1	2,44	-	-

Subjek yang mengalami reaksi obat merugikan gangguan gastrointestinal sebagian besar menjalani tambahan terapi berdasarkan gejala untuk menangani reaksi obat merugikan seperti yang terlihat pada Tabel 8 dan Tabel 9. Obat yang paling banyak digunakan adalah omeprazol yang bekerja sebagai inhibitor pompa proton untuk mengurangi sekresi asam lambung. Omeprazol dan misoprostol yang bekerja sebagai analog prostaglandin merupakan obat pilihan untuk mencegah terjadinya ulser yang disebabkan asetosal [22].

Memar berbentuk bulat kemerahan terjadi pada 2 subjek yang ditunjukkan pada Tabel 7, memar berbentuk hampir bulat kemerahan seperti layaknya terbentur. Memar adalah salah satu tanda gangguan fungsi trombosit yang sering terjadi pada pasien yang menggunakan terapi asetosal, klopidogrel, obat antiinflamasi nonsteroid, dan antibiotik sefalosporin. Gangguan fungsi trombosit dapat ditandai

dengan waktu pendarahan yang memanjang dengan jumlah trombosit normal [14]. Subjek yang mengalami reaksi obat merugikan berupa memar tidak melakukan penanganan apapun terhadap ROM yang terjadi, dan berakhir dengan menghentikan penggunaan obat. Gejala memar kemudian hilang setelah penggunaan antiplatelet dihentikan.

Tabel 8 Penanganan reaksi obat merugikan asetosal

ROM	Penanganan	Kondisi 3 bulan pasca perawatan
Peningkatan suhu tubuh	-	Patuh minum obat
Sulit buang air besar	Pengaturan pola makan	3 subjek patuh minum obat, 1 subjek putus obat
Kulit kering	Penggunaan lotion pelembab	Patuh minum obat
Nyeri ulu hati	Terapi simtomatik / substitusi antiplatelet	Patuh minum obat
Turgor kulit berkurang	-	Patuh minum obat
Mual	Terapi simtomatik	2 subjek patuh minum obat, 1 subjek putus obat
Memar di kulit/ekimosis	-	1 subjek patuh minum obat, 1 subjek putus obat
Pusing	-	Patuh minum obat
Sedasi	Dihentikan dokter	Tidak minum obat

Tabel 9 Penanganan reaksi obat merugikan klopidogrel.

ROM	Penanganan	Kondisi Pasca 3 bulan perawatan
Sulit BAB	Pola makan	Patuh minum obat
Nyeri ulu hati	Terapi simtomatik PPI	Patuh minum obat
Mual	-	Patuh minum obat

Reaksi obat merugikan asetosal lainnya yang muncul dalam penelitian ini adalah penurunan turgor kulit, seperti yang ditunjukkan di Tabel 7. Penurunan turgor kulit terjadi karena kehilangan cairan yang berlebih dan menyebabkan tubuh mengalami dehidrasi. Turgor kulit didefinisikan sebagai derajat elastisitas kulit [23]. Tanda dehidrasi lain yang dapat terjadi adalah kulit kering dan pusing, pada penelitian ini terdapat satu subjek yang mengalami kulit kering dan pusing. Dehidrasi sendiri adalah salah satu gejala intoksikasi dari golongan salisilat yang disebabkan karena perangsangan pusat pernapasan sehingga timbul hiperventilasi, respirasi alkalosis, asidosis metabolik dan berujung terjadinya dehidrasi [23]. Pada subjek yang mengalami berkurangnya turgor kulit tidak dilakukan

penanganan apapun namun subjek tetap melanjutkan penggunaan antiplatelet, sedangkan pada pasien yang mengalami kulit kering menangani keluhan dengan penggunaan lotion pelembab seperti yang ditunjukkan pada Tabel 8.

Sulit buang air besar atau konstipasi adalah salah satu reaksi obat merugikan dari asetosal yang jarang terjadi. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dapat menjadi faktor resiko konstipasi kronis, yang disebabkan penghambatan sintesis prostaglandin [24]. Pada subjek yang mengalami konstipasi diberikan pengaturan pola makan dengan memperbanyak asupan serat dan pemberian terapi obat tambahan jika diperlukan. Terapi obat yang digunakan adalah natrium lauril sulfoasetat, natrium sitrat dan sorbitol dalam sediaan rektal atau bisakodil 10mg dalam sediaan rektal [22].

#### 4 Kesimpulan

Asetosal efektif untuk mencegah terjadinya stroke ulang dalam tiga bulan pasca terjadinya stroke akut. Namun, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk melihat efek jangka panjang terhadap kejadian stroke ulang

Reaksi obat merugikan yang paling banyak terjadi pada penggunaan asetosal adalah gangguan gastrointestinal yang ditandai dengan nyeri ulu hati dan mual. Selain itu, gangguan fungsi platelet yang ditandai dengan ekimosis dan dehidrasi yang ditandai dengan berkurangnya turgor kulit, kulit kering dan pusing. Reaksi obat merugikan yang terjadi dapat menurunkan kepatuhan minum obat pasien dan menyebabkan putus obat yang berujung pada tidak tercapainya tujuan terapi.

#### 5 Pernyataan

##### 5.1 Kontribusi Penulis

R. Retno Ariani : Melakukan pengumpulan data Pustaka serta menyiapkan draft manuskrip. Lia Amalia, Suryani Gunadharma, dan Kusnandar Anggadiredja : Pengarah, pembimbing, serta penyelarasan akhir manuskrip

##### 5.2 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

##### 5.3 Etik

Prosedur penelitian ini telah dikaji dan disetujui oleh Komisi Etik RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung dan telah memiliki *Ethical clearance* dengan nomor LB.04.01/A05/EC/042/II/2018.

##### 5.4 Penyanggah Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

#### 6 Daftar Pustaka

- [1] Tadi P, Lui F. Acute Stroke. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>
- [2] Badan Litbangkes Kemenkes RI. 2013. Hasil Utama Riskesdas 2013;[Internet]. Diambil dari: <https://labmandat.litbang.kemkes.go.id/riset-badan-litbangkes/menu-riskesnas/menu-riskesdas/374-rkd-2013>. Diakses 24 Juni, 2023
- [3] Hackam DG, Spence JD. 2019. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 50(3):773-778. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023954. PMID: 30626286.
- [4] Octariani S, Mayasari D, dan Ramadhan A. 2021. Kajian Literatur: Perbandingan Efektivitas Antiplatelet Kombinasi Aspirin- Clopidogrel dan Aspirin Pada Stroke Iskemik. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 14. 2614-4778
- [5] Baigent C, Blackwell L, Collins L, et al. 2009. Aspirin in The Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease :Collaborative Meta Analysis of Individual Participants Data Froms Randomized Trial. *The Lancet*. 373.1849-60
- [6] Direktorat Pengawasan Distribusi Obat Terapeutik dan PKRT BADAN POM RI. 2012. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. BPOM RI. Jakarta. hal 4-5.
- [7] Gede I. 2015. Faktor- Factor yang Mempengaruhi Kepatuhan Pasien pada Pengobatan Telaah Sistematis. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. Vol 1.1-8
- [8] Dahlan MS. 2014. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan, edisi 6. Salemba Medika. Jakarta
- [9] Dewa I, Taslim R dan Ardi P. 2016. Hubungan Antara Tingkat Kepatuhan Minum Obat Antiplatelet Aspirin dengan Kejadian Stroke

- Iskemik Berulang di RS Bethesda Yogyakarta. *Media Farmasi*. Vol 13. 49-60
- [10] American Stroke Association. Stroke Risk not Within Your Control. 2021; [4 tayangan]. diperoleh dari <https://www.stroke.org/en/about-stroke/stroke-risk-factors/stroke-risk-factors-not-within-your-control>. diakses 25 Juli, 2023.
- [11] Azzahra V, Ronoatmodjo S. 2022. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian stroke pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun di provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (analisis Riskesdas 2018). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 6(2):91-96.
- [12] Arboix A. 2015. Cardiovascular risk factors for acute stroke: risk profile in the different subtypes of ischemic stroke. *Wood J clin*. 3(5):418-429.
- [13] Fagan SC, Hess DC. Stroke. 2020. in: Dipiro JT, Talbert RL, Yee Gc., Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Editors. *Pharmacotherapy : a Pathophysiology Approach* 11<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill Co. USA. p 372-382.
- [14] Mehta A, Hoffbrand V. 2014. Hematology at a Glance 4<sup>th</sup> edition. Willey Blackwell Publishing ltd. London
- [15] Assaufi, M. H., Ardana, M., & Masruhim, M. A. (2016). Evaluasi Terapi Obat Antiplatelet pada Pengobatan Pasien Stroke di Instalasi Rawat Inap RSUD AM Parikesit Tenggarong Periode Tahun 2014. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 4(1), 215-221.
- [16] Sisodia P, Bhatia R. 2018. Aspirin Resistance and Stroke. *Journal of Stroke Medicine*. 1(1):19-27. doi:10.1177/2516608518777017
- [17] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. 2004. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Jul 24-30;364(9431):331-7. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4. PMID: 15276392
- [18] Zhang Q, Wang C, Zheng M, Li Y, Li J, Zhang L, Shang X, Yan C. 2015. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 39(1):13-22. doi: 10.1159/000369778. Epub 2014 Dec 24. Erratum in: *Cerebrovasc Dis*. 39(3-4):249-51. PMID: 25547900.
- [19] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. 2016. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 23;388(10042):365-375. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8. Epub 2016 May 18. PMID: 27209146; PMCID: PMC5321490.
- [20] Wallace JL. 2008. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself. *Physiol Rev*. 88: 1547-1565.
- [21] Ren W, Wang W, Guo Y. 2022. Analysis of Adverse Reactions of Aspirin in Prophylaxis Medication Based on FAERS Database. *Comput Math Methods Med*. 26;2022:7882277. doi: 10.1155/2022/7882277. PMID: 35664643; PMCID: PMC9162824.
- [22] Lacy, C.F., Armstrong, L.L. et al. 2021. *Drug Information Handbook* 21<sup>th</sup> edition American Pharmacist Association. Lexicomp. Ohio.
- [23] Goehring MT. 2002. Measures of skin turgor in humans : a systematic review of the literature. *Index Wound Manag Prev*. 86(4):14-24.
- [24] Darsono L. 2002. Diagnosis dan terapi intoksikasi salisilat dan parasetamol. *JKM*. 2(1): 30-38.