

**Original Research**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIPLATELET CLOPIDOGREL DAN KOMBINASI CLOPIDOGREL DENGAN ASPILET PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DI RSUD KAB. BEKASI**

**COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF USING CLOPIDOGREL ANTIPLATELET DRUG AND CLOPIDOGREL COMBINATION WITH ASPILET IN ISKEMIC STROKE PATIENTS IN RSUD KAB. BEKASI**

Stefanus Lukas<sup>1\*</sup>, Ayu Pravita<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Fakultas Ilmu Farmasi, Universitas 17 Agustus 19445, Jakarta, Indonesia, 14310

\*E-mail : Stefanuslukas@yahoo.com

Diterima: 04/09/2019

Direvisi: 07/10/2019

Disetujui: 17/11/2019

**Abstrak**

Stroke merupakan penyebab kematian ketiga terbesar di dunia dengan angka kejadian lebih dari 5,1 juta. Pada tahun 2020 diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal karena stroke. Data Riskesdas pada tahun 2013 menunjukkan bahwa 7 dari 1000 orang di Indonesia terkena stroke. Salah satu terapi yang digunakan untuk penderita stroke iskemik adalah antiplatelet. Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada system arteri. Penggunaan antiplatelet penting untuk stroke iskemik akut. Pemberian terapi antiplatelet bisa menurunkan angka kejadian stroke berulang dari 68% menjadi 24%. Untuk mengetahui efektivitas sebelum dan sesudah penggunaan obat antiplatelet clopidogrel tunggal dan kombinasi clopidogrel dan aspirin dengan menggunakan indikator PT dan APTT pada pasien stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Bekasi. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan data yang bersifat retrospektif *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara *non-probability sampling* dengan Teknik kuota sampling pada 37 pasien Stroke Iskemik di RSUD Kab.Bekasi. Analisa data dengan uji analisis *non-parametric*, *Mann-Whitney signed rank test* jika data tidak berdistribusi normal serta uji chi square. Penggunaan Clopidogrel tunggal maupun kombinasi Clopidogrel dengan Aspirin tidak mempengaruhi nilai PT dan APTT pada pasien stroke iskemik. Karena tidak ada perbedaan signifikan dari nilai PT dan APTT pada penggunaan obat antiplatelet dosis tunggal dengan antiplatelet dosis kombinasi. Efektivitas dari penggunaan obat antiplatelet clopidogrel dan kombinasi clopidogrel dengan aspirin tidak terlihat jelas karena p value (>0,05) sehingga perbedaan efektivitas tidak signifikan.

**Kata kunci:** Stroke iskemik; Antiplatelet; Clopidogrel ; Aspirin ; PT; aPTT

## **Abstract**

Stroke is the third largest cause of death in the world with an incidence of more than 5.1 million. In 2020 an estimated 7.6 million people will die of a stroke. Riskesdas data in 2013 showed that 7 out of 1000 people in Indonesia had a stroke. One of the therapies used for ischemic stroke sufferers is antiplatelet. Antiplatelet is a drug that can inhibit platelet aggregation so that thrombus formation is inhibited, which is especially often found in the arterial system. The use of antiplatelet is important for acute ischemic stroke. Giving antiplatelet therapy can reduce the incidence of recurrent strokes from 68% to 24%. To determine the effectiveness before and after the use of a single clopidogrel antiplatelet drug and a combination of clopidogrel and aspilet using PT and APTT indicators in Ischemic stroke patients at the Bekasi District General Hospital. This research uses descriptive method with cross-sectional retrospective data. Sampling was done by non-probability sampling with quota sampling technique in 37 Ischemic Stroke patients in RSUD Kab. Data analysis using non-parametric analysis, Mann-Whitney signed rank test if the data are not normally distributed and chi square test. The use of a single Clopidogrel or a combination of Clopidogrel with Aspilet does not affect the value of PT and APTT in ischemic stroke patients. Because there is no significant difference from the value of PT and APTT on the use of single-dose antiplatelet drugs with combination antiplatelet doses. The effectiveness of the use of clopidogrel antiplatelet drugs and the combination of clopidogrel with aspilet is not apparent because of the p value ( $> 0.05$ ) so the difference in effectiveness is not significant.

**Keywords:** Ischemic stroke; Antiplatelet; Clopidogrel; Aspilet; PT; aPTT

## **PENDAHULUAN**

Stroke iskemik merupakan stroke yang disebabkan oleh pembentukan thrombus local atau fenomena emboli, sehingga mengakibatkan oklusi dari arteri serebral. Stroke iskemik merupakan tipe stroke yang paling sering terjadi, hampir 80% dari semua stroke. Data Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (PERSI) tahun 2009 menunjukkan, penyebab kematian utama di rumah sakit akibat stroke sebesar 15%, artinya satu dari tujuh kematian disebabkan oleh stroke dengan tingkat kecacatan mencapai 65% [3].

Data Riskesdas pada tahun 2013 menunjukkan bahwa 7 dari 1000 orang di Indonesia terkena stroke. Riskesdas pada tahun 2007 menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian utama pada semua umur dengan proporsi stroke (15,4%). Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, 1 diantaranya karena stroke [3].

Salah satu terapi yang digunakan untuk penderita stroke iskemik adalah antiplatelet. Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada system arteri [4]. Penggunaan antiplatelet penting untuk stroke iskemik akut. Pemberian terapi antiplatelet bisa menurunkan angka kejadian stroke berulang dari 68% menjadi 24% [8].

Berbagai penelitian tentang efektivitas pemberian antiplatelet sebagai terapi pencegahan stroke berulang telah dilakukan, antara lain penelitian CHARISMA (clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events) yang menunjukkan kombinasi aspirin dan klopidogrel tidak lebih efektif daripada aspirin dalam menurunkan kejadian stroke, infark miokard atau kematian karena penyakit kardiovaskular. Penelitian CHANCE (clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack) yang dilakukan di Cina menunjukkan bahwa pemberian kombinasi aspirin klopidogrel lebih efektif dalam mencegah stroke berulang dibandingkan dengan aspirin tunggal (8,2% vs 11,7%), namun tidak meningkatkan risiko pendarahan [11]. Hasil penelitian antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular event in patient with vascular disease a systematic review and meta analysis menunjukkan kombinasi terapi aspirin dan klopidogrel efektif menurunkan risiko stroke iskemik dibandingkan aspirin tunggal sebesar 20% [5].

Penelitian dalam efektivitas penggunaan kombinasi antiplatelet belum banyak dilakukan meskipun panduan klinis dari beberapa sumber menunjukkan penggunaan kombinasi antiplatelet lebih baik dibandingkan dengan antiplatelet dosis tunggal.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan data yang bersifat retrospektif *cross-sectional* pada semua pasien yang mengalami stroke iskemik dan memenuhi kriteria inklusi di poli saraf RSUD Kab. Bekasi. Pendekatan dari metode ini dilakukan secara non-probability sampling dengan Teknik kuota sampling.

Analisis data menggunakan Analisis Univariat dan analisis bivariat. Analisis ini bertujuan untuk mendeskripsikan sosiodemografi pasien, penyakit penyerta pada pasien stroke iskemik serta perbedaan efektivitas obat antiplatelet klopidogrel tunggal dan kombinasi klopidogrel dan aspirin.

Uji statistik yang dipakai dalam penelitian ini adalah uji hipotesis dua proporsi (Mann-Whitney) yang di gunakan untuk melihat hubungan antara variabel kategorik signifikan atau tidak.

### ***Sampel (Bahan) Penelitian***

Bahan yang digunakan adalah data rekam medik pasien (data laboratorium PT dan aPTT).

### ***Prosedur kerja***

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat data-data yang ada di rekam medik pasien stroke iskemik yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah Kab. Bekasi periode Januari 2018-Desember 2018. Data yang dikumpulkan adalah Usia, Jenis kelamin, Riwayat merokok, Penyakit penyerta serta data laboratorium nilai PT dan aPTT.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berdasarkan hasil penelitian karakteristik penderita Stroke Iskemik di RSUD Kab. Bekasi dari total penderita stroke iskemik yang diteliti sebanyak 37 pasien. Ditinjau dari jenis kelamin didapatkan hasil 23 pasien (62%) berjenis kelamin laki-laki dan yang berjenis perempuan sebanyak 14 pasien (38%). Kejadian stroke banyak dialami oleh laki-laki karena laki-laki memiliki hormone testoteron yang bisa meningkatkan kadar LDL. Kadar LDL yang tinggi akan meningkatkan kadar kolesterol sehingga meningkatkan risiko penyakit degenerative seperti stroke iskemik [12].

Pada penelitian ini pasien stroke iskemik lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan karena perempuan lebih terlindungi dari penyakit jantung dan stroke sampai umur pertengahan akibat hormon estrogen yang dimilikinya. Setelah menopause risiko perempuan sama dengan laki-laki untuk terkena serangan stroke dan penyakit jantung. Banyak wanita menopause di Kanada meninggal akibat serangan stroke dan penyakit jantung pada setiap tahunnya dibandingkan dengan penyakit kanker [6].

Pada 37 pasien stroke iskemik, kejadian pada usia 36-45 tahun sebanyak 6 pasien (16,2%), usia 46-55 tahun sebanyak 18 pasien (48,6%), usia 56-65 tahun sebanyak 7 pasien (18,6%) dan usia di atas 65 tahun sebanyak 6 pasien (16,2%). Dapat disimpulkan bahwa pada usia 46-55 tahun beresiko terkena stroke iskemik. Usia merupakan faktor risiko stroke iskemik yang paling kuat. Dengan meningkatnya umur, maka meningkat pula insidens iskemik serebral tanpa memandang etnis dan jenis kelamin. Setelah usia 55 tahun, insidensi akan meningkat dua kali tiap decade [1].

Berdasarkan riwayat merokok pada pasien stroke iskemik didapatkan sebanyak 12 pasien (32,4%) yang merokok sedangkan pasien tidak merokok sebanyak 25 pasien (67,6 %). Perilaku merokok berasosiasi dengan hiperkoagulasi dalam tubuh, yang mengarah pada pembentukan trombus dan produksi plak. Hal ini bermula dari proses pembakaran produk rokok dan komponen penyusunannya yang membawa pada pembentukan tromboemboli yang kemudian mengalami translokasi ke bagian otak dan kemudian dapat menyebabkan terjadinya stroke. Namun pada penelitian ini, pasien yang tidak merokok banyak yang mengalami penyakit Stroke Iskemik, hal ini di karenakan penyakit Stroke Iskemik bukan hanya di sebabkan oleh perilaku merokok melainkan ada beberapa faktor resiko lain yaitu penyakit Hipertensi dan Dislipidemia atau karena faktor makanan.

Penyakit komplikasi yang menyertai penyakit stroke iskemik dari semua subjek penelitian ini adalah penyakit hipertensi 21 pasien (56,8%), penyakit diabetes melitus ada 8 pasien (21,6%), penyakit komplikasi hipertensi dengan diabetes melitus terdapat 4 pasien (10,8%), penyakit komplikasi hipertensi dengan dyslipidemia terdapat 4 pasien (10,8%). Berdasarkan table hasil tersebut dapat dilihat bahwa penyakit penyerta yang banyak terjadi pada pasien stroke iskemik adalah hipertensi dan diabetes melitus. Hipertensi merupakan faktor resiko pada pasien stroke iskemik [9].

Pencegahan stroke dianjurkan tekanan darah sistol <140 dan diastol <90 mmHg pada populasi umum dan <130/80 mmHg pada diabetes dan subyek berisiko tinggi kardiovaskular dan penyakit ginjal [10]. Dalam kajian menyampaikan diabetes melitus secara signifikan meningkatkan risiko stroke. Diabetes berisiko untuk terjadi stroke. Diabetes berkontribusi minimal 2 kali sebagai faktor risiko stroke dan kira-kira 20% pasien diabetes akan meninggal akibat stroke.

Berdasarkan hasil penelitian, pasien stroke iskemik lebih banyak memakai antiplatelet tunggal yaitu CPG atau clopidogrel dengan jumlah pasien sebanyak 26 pasien (70,3%), sedangkan pasien yang menggunakan obat kombinasi clopidogrel dan aspirin sebanyak 11 pasien (29,7%). Hal ini terjadi akibat penggunaan aspirin yang lebih tinggi menimbulkan penyakit gastrointestinal. Maka untuk meminimalisir keadaan tersebut, lebih banyak penggunaan clopidogrel tunggal saja. Selain itu, clopidogrel dan aspirin mempunyai fungsi yang sama yaitu sebagai antiplatelet.

**Tabel 1.** Distribusi Data Demografi Pasien Stroke Iskemik

Variabel		Jumlah Pasien (n)	Presentase (%)
JenisKelamin	Laki-laki	23	62
	Perempuan	14	38
Usia	36-45 Tahun	6	16,2
	46-55 Tahun	18	48,6
	56-65 Tahun	7	18,9
	>65 Tahun	6	16,2
Status merokok	Ya	12	32,4
	Tidak	25	67,6
FaktorRisiko	Hipertensi	21	56,8
	Diabetes Melitus	8	21,6
	Hipertensi + Diabetes Melitus	4	10,8
	Hipertensi + Dislipidemia	4	10,8
Antiplatelet	Clopidogrel	26	70,3
	Aspirin+Clopidogrel	11	29,7

Nilai PT dan aPTT yang normal pada setiap laboratorium berbeda, sedangkan untuk range PT dan aPTT di Laboratorium RSUD Kab. Bekasi adalah 10,3-12,9 detik dan 25,8-33,7 detik.

**Tabel 2.**Perbandingan nilai PT pada penggunaan terapi antiplatelet

OBAT	Nilai PT (Mean ± SD)		Keterangan	PT Normal
	PT I	PT II		
<b>Kelompok I (Clopidogrel)</b>	12,04 ± 2,42	11,54 ± 0,94	↓0,5 (4,15%)	10,3-12,9
<b>Kelompok II (Aspilet + Clopidogrel)</b>	12,12 ± 2,67	11,80 ± 0,86	↓0,32(2,64%)	
<b>P value</b>	0,635	0,384		

Keterangan :

PT I = Nilai PT sebelum pemberian antiplatelet

PT II = Nilai PT sesudah pemberian antiplatelet

**Tabel 3.**Perbandingan nilai aPTT pada penggunaan terapi antiplatelet

OBAT	Nilai aPTT (Mean ± SD)		Keterangan	aPTT Normal
	aPTT I	aPTT II		
<b>Kelompok I (Clopidogrel)</b>	34,58 ± 4,69	29,55 ± 2,52	↓ 5,03 (14,54%)	25,8 – 33,7
<b>Kelompok II (Aspilet + Clopidogrel)</b>	32,39 ± 6,61	30,32± 4,07	↓ 2,07 (6,39%)	
<b>P value</b>	0,566	0,806		

Keterangan :

aPTT I = Nilai aPTT sebelum pemberian antiplatelet

aPTT II = Nilai aPTT sesudah pemberian antiplatelet

Nilai PT dan APTT rata-rata dari kedua obat antiplatelet dibandingkan secara statistic menggunakan uji Mann-Whitney dengan taraf kepercayaan 95% (signifikasi maksimal 0,05). Uji Mann-whitney merupakan uji non parametrik yang digunakan untuk membandingkan nilai yang terdapat pada variabel terikat pada 2 kelompok.

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, perubahan nilai PT terhadap aspirin tunggal sebesar (12,29), clopidogrel tunggal sebesar (12,34) dan pada DLBS1022 sebesar (12,12) memperlihatkan tidak ada perbedaan yang bermakna diantara ketiganya ( $p = 0,709$ ). Sedangkan pada perubahan nilai aPTT terlihat bahwa pada pemberian aspirin sebesar (29,88), clopidogrel sebesar (30,23) dan DLBS sebesar (30,10) juga tidak memperlihatkan tidak ada perbedaan yang bermakna atau signifikan diantara ketiganya. Sehingga  $p$  value yang didapat sebesar ( $p=0,990$ ).

Berdasarkan hasil penelitian, diperlihatkan hasil pemeriksaan PT sebelum pemberian terapi, pada kelompok I (Clopidogrel 75 mg tablet tunggal) sebesar  $(12,04 \pm 2,42)$ , selanjutnya pada kelompok II (kombinasi Clopidogrel 75 mg tablet dengan Aspilet 80 mg) adalah  $(12,12 \pm 2,67)$  dengan nilai  $p=0,617$ . Hasil pemeriksaan APTT didapatkan pada kelompok I sebesar  $(34,58 \pm 4,69)$  selanjutnya pada kelompok II adalah  $32,39 \pm 6,61$  dengan nilai  $p=0,549$ . Perbedaan rata-rata profil perdarahan terhadap semua kelompok berdasarkan pemeriksaan setelah memperoleh terapi, tampak bahwa perubahan nilai PT terhadap pemberian Clopidogrel 75 mg tablet tunggal  $(11,54 \pm 0,94)$ , pemberian kombinasi Clopidogrel 75 mg tablet dengan Aspilet 80 mg  $(11,80 \pm 0,86)$  memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna diantara keduanya ( $p=0,549$ ). Demikian juga pada nilai APTT terhadap pemberian Clopidogrel 75 mg tablet tunggal  $(29,55 \pm 2,52)$ , pada pemberian kombinasi Clopidogrel 75 mg tablet Aspilet 80 mg  $(30,32 \pm 4,07)$  keduanya juga tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p = 0,803$ ), artinya penggunaan Clopidogrel tunggal maupun kombinasi dengan Aspilet tidak mempengaruhi nilai PT dan APTT pada pasien stroke iskemik.

Dari hasil yang didapatkan, penggunaan clopidogrel tunggal maupun kombinasi clopidogrel dengan aspilet mempunyai efektivitas yang sama. Sehingga penggunaannya dapat dilakukan dan menjadi pilihan dalam terapi antiplatelet. Hal ini berdasarkan dari hasil yang didapatkan dari penelitian bahwa clopidogrel tunggal dan kombinasi clopidogrel dengan aspilet tidak mempunyai perbedaan yang signifikan dalam tingkat efektivitas.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil analisis sosiodemografi, menunjukkan bahwa data pasien stroke iskemik yang menjalani pengobatan di RSUD Kab. Bekasi sebanyak 37pasien. Proporsi jenis kelamin Laki-laki lebih besar, terdapat 23 pasien (62%). Proporsi usia 46 – 55 lebih besar, terdapat 18 pasien (48,6%). Proporsi pasien tidak merokok lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang merokok, terdapat 25 pasien (67,6%). Pasien stroke iskemik yang menderita penyakit hipertensi sebanyak 21 pasien (56,8%), Diabetes Melitus 8 pasien (21,6%), Hipertensi dengan Diabetes Melitus sebanyak 4 pasien (10,8%) dan penyakit Hipertensi dengan dyslipidemia sebanyak 4 pasien (10,8 %). Pasien stroke iskemik yang menggunakan clopidogrel tunggal dalam pengobatannya ada 26 pasien (70,3%). Sedangkan pasien yang menggunakan kombinasi clopidogrel dan aspilet sebanyak 11 pasien (29,7%).

Tidak ada perbedaan yang signifikan antara nilai PT dan aPTT sebelum maupun sesudah menggunakan clopidogrel tunggal dan kombinasi clopidogrel dengan aspilet. Karena nilai p value yang didapatkan ( $>0,05$ ) sehingga perbedaan efektivitas tidak terlihat jelas.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Saya mengucapkan terimakasih kepada RSUD Kab.Bekasi yang telah menyediakan tempat dan membantu dalam penelitian ini.

## **DAFTAR RUJUKAN**

1. Ardelt, AA.Acute Ischemic Stroke. In : Hrrigan M.R and Dereines, J.P, ed. Handbook Of Cerebrovascular Disease and Nerointerventional Technique. Human Press. Newk York. P.2009.571-605.



2. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV..Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation Research*.2017.120:472-495
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskedas).2013.Departemen Kesehatan.Jakarta.
4. Fagan, S. C. & Hess, D.C., dalam Dipiro, J.T., Talbert, R.I., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells,B.G., Posey, L.M. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*.Mc Graw Hill. Medical Publishing Division.2008.New York.
5. Gouya, G., Arrich, J., Wolzt, M., Huber, K., Verheugt, F.W.A., Gurbel, P.A., et al.,*Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patient with Vascular Diseases A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Stroke*.2014.45:492–503.
6. Heart and Stroke Foundation. *A Perfect Storm of Heart Disease Loomin On Our Horizon*.2010.
7. Junaidi, Iskandar..*Stroke WaspadaiaAncamannya*.2011.Yogyakarta : ANDI.
8. Karuniawati, H., Ikawati, Z., Gofir, A.2015.Pencegahan Sekunder untuk Menurunkan Kejadian Stroke Berulang pada Stroke Iskemik, *Jurnal Manajemen dan PelayananFarmasi(JMPF)*; Vol. 5 No.1.
9. Kimball, S.H., 2009. Evaporation is the Primary Mechanism of Tear Film Thinning.
10. Ravenni, Roberta et al. Primary Stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy?. *PagePress Neurology Internatonal Journal*.2011.Vol. 3, p. 45-49.
11. Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *NewEngland Journal of Medicine*.2013.369: 11–19.
12. Watila, M.M., Nyandaiti, Y. W., Bwala, S. A., Ibrahim, A. “Gender Variation Risk Factors and Clinical Presentation of Acute Stroke”, *Journal of Neuroscience and Behavioural Health*.2010. Volume 3(3), hal. 38-43.