

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIPLATELET TERHADAP KEJADIAN PERDARAHAN SALURAN CERNA BESERTA FAKTOR RISIKONYA PADA PASIEN STROKE

THE EVALUATION OF ANTIPLATELET THERAPY AND GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH THE RISK FACTORS IN STROKE PATIENT

Martha Evy Susanti*, Rizaldy Pinzon**, Sugiyanto*

ABSTRACT

Introduction: Antiplatelet therapy is widely used in patients with ischemic stroke. The use of antiplatelet is recommended to reduce the incidence of recurrent stroke and other cardiovascular events. One side effect of antiplatelets is gastrointestinal bleeding that can increase mortality.

Aims: To measure the frequency of gastrointestinal bleeding on average annually in the use of antiplatelet drugs acetylsalicylic acid or other antiplatelet therapy, either alone or in combination in patients with ischemic stroke and to obtain an overview on the use of dual antiplatelets that may increase the incidence of gastrointestinal bleeding.

Methods: This was a two-part study. It involved an observational cross-sectional frequency study using stroke registry data from January 2011 to December 2013, and a case-control study using secondary data of stroke patients from January 2010 to December 2013 in Bethesda hospital, Yogyakarta. We selected a group of patients newly diagnosed with ischemic stroke who received antiplatelet therapy and gastrointestinal bleeding (60 patients), compared with a control group that did not experienced gastrointestinal bleeding (60 patients). A second study, a retrospective study of the risk factors that may increase the incidence of gastrointestinal bleeding was done.

Results: In the frequency study, the number of ischemic stroke patients for 3 years (January 2011 to December 2013) were 1,267 patients, and the prevalence of gastrointestinal bleeding events occurred was 4.1%/person/year. Based on bivariate analysis, the risk factors that affected the gastrointestinal bleeding were the use of antiplatelet combined with anticoagulant ($p=0.003$; $OR=3.76$).

Discussion: Dual antiplatelets <23 days were relatively safe. Combination antiplatelet and anticoagulant increase the risk of GI tract bleeding compare with antiplatelet alone, and other factors such as: age, and other comorbidities (hypertension, DM, liver and kidney dysfunction) did not show any significantly induce the GI tract complication.

Keywords: Antiplatelet, gastrointestinal bleeding, ischemic stroke, risk factors

ABSTRAK

Pendahuluan: Antiplatelet adalah salah satu terapi yang digunakan dalam tatalaksana stroke iskemik untuk mengurangi/mencegah kejadian stroke berulang dan kejadian kardiovaskular lainnya. Efek samping antiplatelet adalah perdarahan saluran cerna, sehingga dapat meningkatkan kematian.

Tujuan: Mengetahui prevalensi perdarahan saluran cerna pada pasien stroke iskemik yang menggunakan antiplatelet dan mendapatkan gambaran penggunaan antiplatelet ganda yang dapat meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna.

Metode: Studi observasional dengan metode potong lintang menggunakan data *stroke registry* bulan Januari 2011 sampai Desember 2013, dan studi kasus kontrol yang menggunakan data bulan Januari 2010 sampai Desember 2013 pasien rawat inap di RS Bethesda, Yogyakarta. Kriteria inklusi adalah subjek dewasa dengan stroke iskemik pertama kali yang baru menggunakan antiplatelet, mengalami perdarahan saluran cerna (untuk kasus), atau tidak mengalami perdarahan saluran cerna (untuk kontrol). Dinilai pula faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna.

Hasil: Dari 1.267 pasien stroke iskemik selama 3 tahun (Januari 2011 sampai Desember 2013) didapatkan prevalensi perdarahan saluran cerna sebesar 4,1% orang/tahun. Faktor risiko yang kemungkinan mempengaruhi terjadinya perdarahan saluran cerna adalah penggunaan antiplatelet bersama antikoagulan ($p=0,003$; $RO=3,76$; $IK\ 95\%\ 1,51-9,36$). Variabel lain tidak mempengaruhi secara bermakna.

Diskusi: Pemberian antiplatelet ganda selama <23 hari relatif aman. Kombinasi antiplatelet dan antikoagulan meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna dibandingkan dengan pemberian antiplatelet saja, dan faktor-faktor lain seperti umur dan komorbiditas lainnya (hipertensi, diabetes

mellitus, gangguan fungsi hati dan ginjal) tidak menunjukkan adanya komplikasi pada saluran cerna secara signifikan.

Kata Kunci: Antiplatelet, faktor risiko, perdarahan saluran cerna, stroke iskemik

*Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, **SMF Saraf RS Bethesda/FK Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta. **Korespondensi:** medidoc2002@yahoo.com

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit serebrovaskular yang terjadi secara tiba-tiba dan menyebabkan kerusakan neurologis.¹ Di Indonesia, data Kementerian Kesehatan RI (2011) menunjukkan bahwa setiap 1.000 orang, 8 orang diantaranya terkena stroke. Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, 1 diantaranya karena stroke.² Stroke dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu stroke perdarahan dan stroke iskemik. Sekitar 85% dari semua stroke disebabkan oleh stroke iskemik.³

Salah satu terapi yang digunakan dalam tatalaksana terapi stroke iskemik adalah penggunaan obat antiplatelet. Pada pasien stroke iskemik, penggunaan antiplatelet direkomendasikan untuk mengurangi atau mencegah kejadian stroke berulang dan kejadian kardiovaskular lainnya (Kelas I, *Evidence level A*).⁴ Meskipun terapi antiplatelet efektif untuk mengurangi kejadian stroke, namun antiplatelet mempunyai efek samping perdarahan saluran cerna. Penelitian metode kohort oleh Hamidon dan Raymond di Malaysia, dengan 115 pasien stroke iskemik yang mendapat terapi asam asetilsalisilat (ASA) selama dirawat inap pada Juni 2000 sampai dengan Januari 2001, menunjukkan bahwa 5,2% (6 pasien) mengalami perdarahan saluran cerna. Penelitian ini menyimpulkan bahwa perdarahan saluran cerna dapat meningkatkan mortalitas dengan faktor risiko terbesar ditemukan pada pasien lanjut usia dan infark di area *middle cerebral artery* (MCA).⁵

Penelitian The SPS3 Investigators dengan metode *randomized clinical trial* (RCT) di Amerika Utara, Amerika Latin, dan Spanyol, melibatkan 2.500 pasien dengan usia rata-rata 63 tahun dan 63% adalah laki-laki menunjukkan bahwa risiko perdarahan pada terapi antiplatelet ganda (asam asetilsalisilat plus klopidoogrel) dua kali lipat lebih besar dibandingkan asam asetilsalisilat saja (*hazard ratio* 1,97; IK 95% 1,41-2,71; $p < 0,001$).⁶ Mortalitas meningkat pada pasien yang mendapatkan antiplatelet ganda dibanding asam asetilsalisilat saja (*hazard ratio* 1,52; IK95% 1,14-2,04; $p = 0,004$).

Berdasarkan penelitian diatas, pemberian antiplatelet efektif untuk mengurangi kejadian stroke namun berisiko menimbulkan perdarahan saluran cerna, bahkan dapat meningkatkan kematian, sehingga penggunaan antiplatelet harus dalam pemantauan yang ketat. Penulis melakukan penelitian tentang evaluasi penggunaan obat antiplatelet, karena penelitian serupa belum banyak dilakukan di Indonesia.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk menilai prevalensi perdarahan saluran cerna pada pasien stroke iskemik yang menggunakan obat antiplatelet dan gambaran penggunaan antiplatelet ganda yang dapat meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna di RS Bethesda Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini termasuk penelitian observasional dengan menggunakan 2 metode penelitian terhadap pasien rawat inap di RS Bethesda, Yogyakarta mulai Januari 2010 sampai Desember 2013. Metode pertama adalah potong lintang untuk mengetahui frekuensi perdarahan saluran cerna pada pasien stroke iskemik pertama kali yang mendapatkan antiplatelet, berdasarkan data *stroke registry* bulan Januari 2011 sampai Desember 2013. Metode kedua adalah kasus kontrol untuk menilai faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna. Data yang digunakan adalah sejak bulan Januari 2010 sampai Desember 2013 dengan jumlah sampel 60 subjek untuk masing-masing kelompok berdasarkan hasil perhitungan.

Kriteria inklusi adalah subjek dengan diagnosis stroke iskemik pertama kali dan baru menggunakan antiplatelet, umur di atas 18 tahun, dan mengalami perdarahan saluran cerna (untuk kasus), atau tidak mengalami perdarahan saluran cerna (untuk kontrol). Kontrol dipilih dengan cara menyesuaikan umur dan jenis kelamin dengan kelompok kasus. Kriteria eksklusi adalah subjek yang hamil dan menyusui, data rekam medik kurang lengkap, menggunakan obat gastroprotektor, atau riwayat pengguna obat antiinflamasi nonsteroid (OAIN) jangka panjang.

Variabel penelitian berupa variabel bebas (obat antiplatelet, baik ganda maupun tunggal) dan variabel terikat (perdarahan saluran cerna dan variabel luar: umur, jenis kelamin, dosis antiplatelet, lama waktu penggunaan antiplatelet, penggunaan bersama obat lain, hipertensi, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, dan diabetes melitus). Analisis bivariat untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel luar sebagai faktor risiko dari variabel terikat, menggunakan *Chi-square test* dan uji alternatifnya yaitu uji *Fisher*, serta analisis multivariat menggunakan regresi logistik. Hasil analisis dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$. selanjutnya akan dimasukkan dalam analisis multivariat dengan regresi logistik menggunakan program SPSS.

HASIL

Dari 1.267 pasien stroke iskemik selama Januari 2011 sampai Desember 2013, sebanyak 52 orang mengalami perdarahan saluran cerna, sehingga prevalensi adalah 4,1% orang/tahun. Terdapat masing-masing 60 subjek pada kelompok kasus dan kontrol yang sebagian besar laki-laki (56,7%) berusia 61-70 tahun (35%). Baik kelompok kasus maupun kontrol mayoritas mengalami hipertensi, tidak mengalami diabetes ataupun gangguan fungsi hati (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek pada Kelompok Kasus (n=60) dan Kontrol (n=60)

Variabel	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Umur				
• >70 tahun	19	31,7	19	31,7
• 61-70 tahun	21	35,0	21	35,0
• 51-60 tahun	14	23,3	14	23,3
• 40-50 tahun	5	8,3	5	8,3
• <40 tahun	1	1,7	1	1,7
Jenis Kelamin				
• Laki-laki	34	56,7	34	56,7
• Perempuan	26	43,3	26	43,3
Hipertensi				
• Ya	31	51,7	39	65,0
• Tidak	29	48,3	21	35,0
Gangguan fungsi hati				
• Ya	5	8,3	0	0
• Tidak	55	91,7	60	100,0
Gangguan fungsi ginjal				
• Ya	7	11,7	1	1,7
• Tidak	53	88,3	59	98,3
Diabetes melitus				
• Ya	21	35,0	12	20,0
• Tidak	39	65,0	48	80,0

Tabel 2. Faktor Risiko yang Mempengaruhi Perdarahan Saluran Cerna

Variabel	Kasus (n=60)		Kontrol (n=60)		p	RO	IK95%
	n	%	n	%			
Hipertensi							
• Ya	31	51,7	39	65,0	0,139	1,74	0,83-3,62

• Tidak	29	48,3	21	35,0			
Gangguan fungsi hati							
• Ya	5	8,3	0	0	0,057	6,54	0,74-148,59
• Tidak	55	91,7	60	100,0			
Gangguan fungsi ginjal							
• Ya	7	11,7	1	1,7	0,061	0,13	0,02-1,08
• Tidak	53	88,3	59	98,3			
Diabetes melitus							
• Ya	21	35,0	12	20,0	0,066	0,46	0,20-1,06
• Tidak	39	65,0	48	80,0			
Penggunaan antiplatelet							
• Asam asetilsalisilat +Pentoksifillin+ Klopidogrel	2	3,3	10	16,7	0,115	0,14	0,02-0,96
• Asam asetilsalisilat +Pentoksifillin	43	71,7	39	65,0		0,79	0,23-2,69
• Asam asetilsalisilat +Klopidogrel	3	5,0	4	6,7		0,54	0,08-3,53
• Asam asetilsalisilat	7	11,7	5	8,3		Ref	
Dosis asam asetilsalisilat							
• 100mg	50	83,8	55	91,7	0,608	2,20	0,19-25,01
• 80mg	2	3,3	1	1,7			
Penggunaan bersama kortikosteroid							
• Ya	2	3,3	0	0	0,496	3,10	0,28-79,69
• Tidak	58	96,6	60	1			
Penggunaan bersama OAIN							
• Ya	1	1,7	7	11,7	0,061	7,79	0,93-65,43
• Tidak	59	100	53	88,3			
Penggunaan bersama antikoagulan							
• Ya	8	13,3	22	36,7	0,003	3,76	1,51-9,36
• Tidak	52	86,7	38	63,3			
Penggunaan bersama kortikosteroid dan OAIN							
• Ya	0	0	1	1,7	1,000	0,49	0,02-7,18
• Tidak	60	100	59	98,3			
Penggunaan bersama kortikosteroid & antikoagulan							
• Ya	1	1,7	0	0	1,000	2,03	0,14-58,27
• Tidak	59	98,3	60	100			
Penggunaan bersama OAIN dan antikoagulan							
• Ya	2	3,3	2	3,3	1,000	1,00	0,14-7,34
• Tidak	58	96,7	58	96,7			
Lama penggunaan antiplatelet							
• >10 hari	5	8,3	12	20,0	0,121	0,18	0,02-1,27
• 6 – 9 hari	12	20,0	16	26,7		0,32	0,05-1,84
• 2 – 5 hari	36	60,0	29	48,3		0,53	0,10-2,59
• 1 hari	7	11,7	3	5,0		Ref	

OAIN: obat antiinflamasi nonsteroid; RO: Rasio Odds; IK95%: Interval Kepercayaan 95%

Pada Tabel 2, faktor risiko yang kemungkinan mempengaruhi terjadinya perdarahan saluran cerna adalah penggunaan antiplatelet bersama antikoagulan ($p=0,003$; $RO=3,76$; $IK\ 95\% \ 1,51-9,36$). Variabel lain tidak mempengaruhi terjadinya perdarahan saluran cerna secara

signifikan, seperti penyakit penyerta hipertensi, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, diabetes mellitus, dosis asam asetilsalisilat, penggunaan bersama kortikosteroid, penggunaan bersama OAIN, dan lama waktu penggunaan antiplatelet.

PEMBAHASAN

Prevalensi perdarahan saluran cerna pada pemakaian antiplatelet penelitian ini adalah 4,1% orang/tahun. Angka ini lebih rendah dibanding penelitian Hansen dkk⁸ dengan metode kohort yang melibatkan 118.606, mendapatkan kejadian perdarahan 13,9% per tahun pada pemakaian kombinasi antiplatelet ganda (asam asetilsalisilat dan klopidoogrel) dengan antikoagulan (warfarin). Efek samping penggunaan antikoagulan adalah perdarahan,⁷ sehingga apabila kedua obat ini digunakan secara bersamaan, risiko perdarahan saluran cerna juga dapat meningkat.

Hasil analisis bivariat penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan antiplatelet tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan perdarahan saluran cerna. Kombinasi antiplatelet dan agen hemoreologik (asam asetilsalisilat 80 atau 100mg dan pentoksifillin 100mg/5ml injeksi) dibanding dengan antiplatelet tunggal (asam asetilsalisilat 100mg) memiliki nilai $RO=0,79$ (IK 95% 0,23-2,96). Demikian pula penggunaan antiplatelet ganda (asam asetilsalisilat 100mg dan klopidoogrel 75mg) dibanding antiplatelet tunggal (asam asetilsalisilat 100mg) memiliki nilai $RO=0,54$ (IK 95% 0,08-3,53). Hal ini menunjukkan bahwa pemakaian antiplatelet ganda tidak meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna dibanding antiplatelet tunggal pada pasien stroke iskemik di RS Bethesda Yogyakarta. Penyebabnya kemungkinan karena subjek adalah pasien yang baru pertama kali didiagnosis stroke iskemik dan baru pertama kali menggunakan antiplatelet selama rawat inap. Hal tersebut menjadi kelemahan penelitian ini.

Selain itu, penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan lama waktu penggunaan antiplatelet sesuai dengan lama rawat inap, yaitu rerata $5,7\pm 2,1$ hari. Setelah subjek pulang mendapat terapi antiplatelet untuk mencegah stroke berulang, subjek tidak dipantau lagi mengalami perdarahan saluran cerna atau tidak. Jenis antiplatelet yang digunakan juga berbeda. Pada penelitian ini antiplatelet yang paling banyak digunakan (63,3%) adalah kombinasi ASA dan pentoksifillin. Pentoksifillin merupakan golongan *phosphodiesterase inhibitor* yang bersifat sebagai agen hemoreologik, tidak mempengaruhi waktu perdarahan. Efek samping pentoksifillin adalah mual (2%) dan muntah (1%), oleh karena itu penambahan pentoksifillin pada ASA tidak meningkatkan efek samping perdarahan saluran cerna.⁹

Lama waktu penggunaan antiplatelet tidak mempunyai hubungan yang signifikan dengan perdarahan saluran cerna baik secara statistik maupun secara klinis. Pada penelitian Derry dan Loke, disimpulkan bahwa dengan pemakaian yang lama, ASA meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna secara bermakna.¹⁰ Pada penelitian ini hasil yang didapat berbeda, kemungkinan karena data yang diambil adalah data selama subjek dirawat inap saja, yang berkisar 1-23 hari, sehingga dengan waktu yang relatif singkat tersebut tidak dapat diambil hubungan antara lama waktu pemberian antiplatelet dengan kejadian perdarahan saluran cerna.

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa hanya satu variabel yang bermakna terhadap perdarahan saluran cerna, yaitu penggunaan antiplatelet bersama antikoagulan. Hasil ini serupa dengan penelitian lain. Hamidon dkk⁴ memperlihatkan bahwa usia tua, penggunaan bersama anti koagulan, merokok, dan DM meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna. Demikian pula Barada dkk¹¹ yang menunjukkan bahwa penggunaan anti platelet bersama antikoagulan meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna secara signifikan.

KESIMPULAN

Didapatkan frekuensi perdarahan saluran cerna pada pasien stroke yang menggunakan anti platelet sebanyak 4,1%. Pemakaian antiplatelet ganda kurang dari 23 hari selama perawatan di rumah sakit, tidak meningkatkan kejadian perdarahan saluran cerna dibanding pemakaian antiplatelet tunggal pada pasien stroke iskemik.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk berbagai variabel yang kemungkinan berpengaruh secara klinis terhadap perdarahan saluran cerna pada pasien stroke iskemik yang menggunakan antiplatelet, khususnya variabel yang tidak dapat diteliti oleh peneliti pada penelitian ini, seperti riwayat merokok, riwayat menggunakan NSAID. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode kohort prospektif dengan periode waktu yang lebih panjang dan subjek yang lebih besar untuk melihat perdarahan saluran cerna pada pasien stroke iskemik yang menggunakan antiplatelet ganda dibanding antiplatelet tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikawati Z. Farmakoterapi penyakit sistem saraf pusat. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2011.
2. Kusumaningtyas T. Dampak pemberlakuan *clinical pathway* terhadap kualitas pelayanan stroke di RS Bethesda Yogyakarta [tesis]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2013.
3. Gofir A. Manajemen stroke *evidence based medicine*. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press; 2009.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, dkk. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:227-276.
5. Hamidon BB, Raymond AA. The risk factors of gastrointestinal bleeding in acute ischaemic stroke. *Med J Malaysia*. 2006;61(3):288-291.
6. SPS3 Investigators. Effects of klopidogrel added to aspirin in patient with recent lacunar stroke. *Engl J Med*. 2012;367:817-825.
7. Nugroho A. E. Farmakologi obat-obat penting dalam pembelajaran ilmu farmasi dan dunia kesehatan. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2011.
8. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Petersen MLF, Raunso J, Gadsboll N, dkk. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and klopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-1441.
9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. Edisi ke-17. United States of America: Lexi-Comps Drug Reference Handbook; 2008-2009.
10. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-1187.
11. Barada K, Abdul-Baki H, El Haji IE. Gastrointestinal bleeding in the setting of anticoagulation and antiplatelet therapy. *J Clin Gastroenterol*. 43(1):5-12