

**POLA PENGGUNAAN ANTIPLATELET
PADA PASIEN STROKE DI RSMH
TAHUN 2019-2020**

Skripsi

diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Ahmad Sutri Rizal
04011181722021

**F A K U L T A S K E D O K T E R A N
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

Pola Penggunaan Antiplatelet pada Pasien Stroke di RSMH Tahun 2019-2020

Oleh:

Ahmad Sutri Rizal
04011181722021

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 19 Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr.Nita Parisa,M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II
dr.Theodorus,M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

Penguji I
dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed
NIP. 198911102015042004

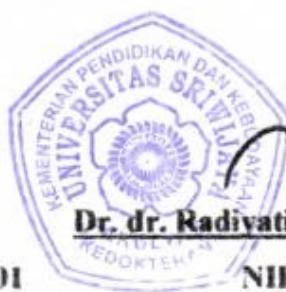
Penguji II
dr. Evi Lusiana, M.Biomed
NIP. 198607112015042004

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001



Wakil Dekan I

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes

NIP. 197207172008012007

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 19 Januari 2021
Yang membuat pernyataan



(Ahmad Sutri Rizal)

Pembimbing I

Mengetahui,

Pembimbing II



dr.Nita Parisa,M.BmD
NIP. 198812132014042001



dr.Theodorus,M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

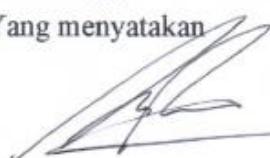
Nama	:	Ahmad Sutri Rizal
NIM	:	04011181722021
Fakultas	:	Kedokteran
Program studi	:	Pendidikan Dokter
Jenis karya	:	Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pola Penggunaan Antiplatelet pada Pasien Stroke di RSMH Tahun 2019-2020

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 19 Januari 2021
Yang menyatakan



(Ahmad Sutri Rizal)
NIM. 04011181722021

POLA PENGGUNAAN ANTIPLATELET PADA PASIEN STROKE DI RSMH TAHUN 2019-2020

(Ahmad Sutri Rizal, Januari 2021, 138 Halaman)

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Stroke adalah kerusakan otak atau sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh kelainan suplai darah. Pemberian antiplatelet merupakan salah satu terapi pada pasien stroke. Antiplatelet yang sering digunakan yaitu aspirin dan clopidogrel. Pola pemberian antiplatelet yang tidak tepat dapat menyebabkan efek samping yang merugikan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola pemberian antiplatelet pada pasien stroke di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data rekam medis pasien stroke di Rumah Sakit Mohammad Hoesin periode 1 Juli 2019 – 30 Juni 2020 selama 1 bulan yang memenuhi kriteria inklusi dengan analisa data menggunakan SPSS.

Hasil: Prevalensi penggunaan antiplatelet adalah 30,1% dengan prevalensi tertinggi pada perempuan (16,3%), umur 41-60 tahun (15,5%), dan riwayat penyakit hipertensi (20,3%). Semua antiplatelet menggunakan dosis rendah, aspirin 80mg/hari (100%) dan clopidogrel 75mg/hari (100%). Frekuensi pemberian 1 kali/hari (100%), dan lama pemberian ≤1 bulan (100%). Karakteristik pasien stroke sebagian besar adalah perempuan (52,8 %), kelompok umur 41-60 tahun (59,3 %) dan berprofesi sebagai ibu rumah tangga (42,3%). Interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi yang bersifat antagonis (50,7 %).

Simpulan: Prevalensi antiplatelet pada pasien stroke sebesar 30,1% dengan pola pemberian terbanyak adalah aspirin dosis rendah (80mg/hari) yang diberikan dalam dosis tunggal dan interaksi mayoritas bersifat antagonis.

Kata Kunci: Antiplatelet, Aspirin, Clopidogrel, Stroke, Pola Penggunaan

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Nita Parisa, M.BmD
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP.196009151989031005

**THE PATTERN OF ANTIPLATELET USE IN STROKE PATIENTS AT
MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG FROM 1st JULY
2019-30th JUNE 2020**

(Ahmad Sutri Rizal, January 2021, 138 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Introduction: Stroke is damage to the brain or spinal cord caused by abnormal blood supply. Antiplatelet administration is a form of therapy for stroke patients. Antiplatelets that are often used are aspirin and clopidogrel. An inappropriate pattern of antiplatelet administration can cause adverse side effects to the patient. This study aims to determine the pattern of anti-platelet administration in stroke patients at Mohammad Hoesin Hospital, Palembang.

Methods: This study was a descriptive study using medical record of stroke patients at Mohammad Hoesin Hospital for the period from 1 June 2019 – 31 Mei 2020. There were 109 medical record data that met the inclusion criteria from 1st July 2019 – 30th June 2020. There were 123 medical record that met the inclusion criteria with data analysis using SPSS.

Results: The prevalence of antiplatelet use was 30.1% with the highest prevalence in women (16.3%), age 41-60 years (15.5%), and a history of hypertension (20.3%). All antiplatelets used a low dose, aspirin 80 mg/day (100%) and clopidogrel 75 mg/day (100%). The frequency of administration was once a day (100%), and the duration of administration was ≤1 month (100%). The characteristics of stroke patients were mostly women (52.8%), age group 41-60 years (59.3%) and work as housewives (42.3%). Drug interactions that occurred most were antagonistic interactions (50.7%).

Conclusion: The prevalence of antiplatelet in stroke patients was 30.1% with the most administration pattern was low-dose aspirin (80mg/day) given in a single dose and the majority of interactions were antagonistic.

Keywords: Antiplatelet, Aspirin, Clopidogrel, Stroke, Drug Utilization

Mengetahui,

Pembimbing I

dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan laporan akhir skripsi yang berjudul “Pola Penggunaan Antiplatelet pada Pasien Stroke di RSMH Tahun 2019-2020” dengan baik. Laporan akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bimbingan oleh berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Allah SWT karena telah memberikan kesehatan dan kelancaran dalam penyusunan skripsi ini.
2. Kepada kedua orang tua saya, Ibu Elda Sinarti dan Ayah Sudarto yang selalu memberikan motivasi, doa ,dan kasih sayang yang tak terhingga kepada saya. Begitupun kakak, Mas Nug yang telah mendukung dan menyemangati saya.
3. dr. Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Theodorus, M.Med.Sc. yang telah sabar dalam membimbing dan selalu membantu saya menyelesaikan masalah dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed. yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Mouldina Sandika Putri alias Molin yang sudah memberikan waktunya untuk berdiskusi tanpa debat
6. Sahabat saya, Haidar, Fakhri, sahabat PKHR, Satria ST, dan teman-teman lainnya yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa laporan akhir skripsi ini memiliki banyak kekurangan, baik aspek kualitas maupun kuantitas dari materi penelitian yang disajikan. Oleh karena itu, penulis membutuhkan saran dan masukan untuk laporan akhir skripsi ini yang bersifat membangun. Akhir kata, saya berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Palembang, 19 Januari 2021



Ahmad Sutri Rizal
NIM 04011181722021

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1.Tujuan Umum	3
1.3.2.Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1.Manfaat Akademis.....	4
1.4.2.Manfaat Praktisi	4
1.4.3.Manfaat Sosial	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Stroke	5
2.1.1.Definisi.....	5
2.1.2.Klasifikasi	5
2.1.3.Etiologi.....	11
2.1.4.Patogenesis	12
2.1.5.Diagnosis.....	17
2.1.6.Penatalaksanaan.....	23

2.2. Antiplatelet	29
2.2.1. Struktur Kimia Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel)	29
2.2.2. Farmakodinamik dan Mekanisme Kerja Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel)	30
2.2.3. Farmakokinetik Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel).....	35
2.2.4. Indikasi Penggunaan Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel) ...	40
2.2.5. Kontraindikasi Penggunaan Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel)	40
2.2.6. Dosis dan Pemberian Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel) ..	41
2.2.7. Efek Samping Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel)	42
2.2.8. Interaksi Antiplatelet (Aspirin dan Clopidogrel) dengan Obat Lain.....	44
2.3. Antiplatelet dan Stroke	46
2.4. Kerangka Teori.....	47
2.5. Kerangka Konsep	49
BAB III METODE PENELITIAN	50
3.1. Jenis Penelitian	50
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	50
3.3. Populasi dan Sampel.....	50
3.3.1. Populasi.....	50
3.3.2. Sampel	50
3.3.3. Kriteria Inklusi	50
3.3.4. Kriteria Eksklusi	50
3.4. Besar Sampel.....	51
3.5. Cara Pengambilan Sampel	51
3.6. Variabel Penelitian	51
3.7. Definisi Operasional	51
3.8. Alat & Bahan.....	54
3.8.1. Alat	54
3.8.2. Bahan	54
3.9. Cara Kerja Penelitian	54

3.10. Parameter Keberhasilan	54
3.11. Teknik Pengumpulan Data.....	54
3.12. Cara Pengolahan dan Teknik Analisis Data.....	55
3.13. Alur Penelitian.....	55
3.14. Karakteristik Pasien Penyakit Stroke.....	56
3.15. Prevalensi Penggunaan Antiplatelet yang menderita Penyakit Stroke	56
3.16. Proporsi Penggunaan Antiplatelet pada Penyakit Stroke.....	57
3.17. Jadwal Kegiatan.....	59
3.18. Anggaran	60
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	61
4.1. Karakteristik Penderita Stroke.....	61
4.2. Prevalensi Penggunaan Antiplatelet yang Menderita Stroke	65
4.3. Prevalensi Pengguna Antiplatelet yang Menderita Stroke Berdasarkan Jenis Kelamin	67
4.4. Prevalensi Pengguna Antiplatelet yang Menderita Stroke Berdasarkan Kelompok Usia.....	68
4.5. Prevalensi Pengguna Antiplatelet yang Menderita Stroke Berdasarkan Riwayat Penyakit.....	69
4.6. Dosis Penggunaan Antiplatelet pada Pasien Stroke	70
4.7. Frekuensi Penggunaan Antiplatelet pada Pasien Stroke	71
4.8. Lama Pemberian Antiplatelet pada Pasien Stroke.....	72
4.9. Interaksi Antiplatelet dengan Obat lain.	73
4.9.1. Interaksi Sinergi	74
4.9.2. Interaksi Potensiasi	75
4.9.3. Interaksi Antagonis	76
4.10. Rasionalitas Penggunaan Antiplatelet	79
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	80
5.1Kesimpulan.....	80
5.2Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	81

LAMPIRAN	96
BIODATA.....	138

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Stroke: TOAST, CCS, ASCOD	6
Tabel 2.2 Klasifikasi Stroke: ASCOD	6
Tabel 2.3 Etiologi Stroke	12
Tabel 2.4 Frekuensi Gejala yang Menyertai pada atau Mendekati Onset Menurut Subtipe Stroke (%)	18
Tabel 2.5 Insidensi Berbagai Faktor Risiko pada Setiap Jenis Stroke	19
Tabel 2.6 Proporsi dari Faktor Ekologi	19
Tabel 2.7 Penilaian CHA ₂ DS ₂ -VASc	23
Tabel 2.8 Rekomendasi Penggunaan Antitrombotik Jangka Panjang Untuk Berbagai Kondisi Jantung	25
Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel dalam Penelitian	52
Tabel 3.2 Contoh Tabel Karakteristik Pasien Penyakit Stroke	56
Tabel 3.3 Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Antiplatelet Berdasarkan Jenis Kelamin	56
Tabel 3.4 Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Antiplatelet Berdasarkan Usia	57
Tabel 3.5 Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Antiplatelet Berdasarkan Riwayat Penyakit	57
Tabel 3.6 Contoh Tabel Proporsi Dosis Pemberian Clopidogrel	57
Tabel 3.7 Contoh Tabel Proporsi Dosis Pemberian Aspirin	57
Tabel 3.8 Contoh Tabel Proporsi Frekuensi Pemberian Antiplatelet	58
Tabel 3.9 Contoh Tabel Proporsi Lama Pemberian Antiplatelet	58
Tabel 3.10 Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Sinergi	58
Tabel 3.11 Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Potensiasi	58
Tabel 3.12 Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Antagonis	59

Tabel 3.13 Jadwal Kegiatan	59
Tabel 3.14 Anggaran Penelitian	60
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Stroke Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia	61
Tabel 4.2 Karakteristik Pasien Stroke Berdasarkan Pekerjaan dan Jenis Stroke	63
Tabel 4.3 Prevalensi Pengguna Antiplatelet pada Pasien Stroke	65
Tabel 4.4 Prevalensi Pengguna Antiplatelet Berdasarkan Jenis Stroke	66
Tabel 4.5 Prevalensi Antiplatelet pada Pasien Stroke	67
Tabel 4.6 Prevalensi Pengguna Antiplatelet Berdasarkan Jenis Kelamin	67
Tabel 4.7 Prevalensi Pengguna Antiplatelet Berdasarkan Kelompok Usia	68
Tabel 4.8 Prevalensi Pengguna Antiplatelet Berdasarkan Riwayat Penyakit	69
Tabel 4.9 Dosis Pemberian Aspirin	70
Tabel 4.10 Dosis Pemberian Clopidogrel	71
Tabel 4.11 Frekuensi Pemberian Antiplatelet	71
Tabel 4.12 Lama Pemberian Antiplatelet	72
Tabel 4.13 Tabel Interaksi Antiplatelet dengan Obat Lain	73
Tabel 4.14 Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Sinergi	74
Tabel 4.15 Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Potensiasi	75
Tabel 4.16 Tabel Interaksi Obat dengan Antiplatelet yang Bersifat Antagonis	76
Tabel 4.17 Rasionalitas Pemberian Clopidogrel	79

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
Gambar 2.1	Pembuluh darah serebral	14
Gambar 2.2	Aterotrombosis	14
Gambar 2.3	Hyaline arteriolosclerosis & Hyperplastic arteriolosclerosis	15
Gambar 2.4	Diagram lingkaran Willis yang menunjukkan situs utama aneurisma intracranial	16
Gambar 2.5	Gambar ilustrasi malformasi arteriovenosa lobus parietal yang tidak pecah	17
Gambar 2.6	Manajemen medis stroke dan TIA	20
Gambar 2.7	Algoritma untuk manajemen pasien stroke yang dicurigai dengan platform NT-proBNP POCT di UGD	22
Gambar 2.8	Struktur kimia aspirin	29
Gambar 2.9	Struktur kimia clopidogrel	30
Gambar 2.10	Ilustrasi skematis jalur persinyalan ADP yang dimediasi reseptor P2 platelet dan perannya dalam aktivasi platelet	31
Gambar 2.11	Gambaran skematis peran aktivasi platelet P2Y ₁₂ pada inflamasi	32
Gambar 2.12	Gambaran skematis proses persiapan dan efek antitumor sinergis dari CPG/PPa NP di bawah iradiasi laser	34
Gambar 2.13	Jalur metabolisme clopidogrel	37
Gambar 2.14	Profil farmakokinetik dari metabolit tiol aktif	38
Gambar 2.15	Lokasi CYP di dalam sel	39
Gambar 2.16	Kerangka Teori	48
Gambar 2.17	Kerangka Konsep	49
Gambar 4.1	Distribusi Pasien Stroke Berdasarkan Jenis Stroke dan Jenis Kelamin.	64

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data pasien stroke	96
Lampiran 2. Data obat pasien stroke	102
Lampiran 3. Data perhitungan SPSS	109
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian FK Unsri	124
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian RSMH	125
Lampiran 6. Daftar Konsultasi Skripsi	126
Lampiran 7. Sertifikat Layak Etik Penelitian	127

DAFTAR SINGKATAN

ABCB1	: ATP-binding cassette, B1
AC	: Adenylate Cyclase
ACE	: Angiotensin-Converting Enzyme
ACS	: <i>Acute Coronary Syndrome</i>
ADP	: Adenosine Diphosphate
ASI	: Air Susu Ibu
ATP	: Adenosine Triphosphate
AUC	: Area Under the Curve
CCB	: Calcium-Channel Blockers
CCL5	: CC Chemokine Ligand 5
CD40	: Cluster Of Differentiation 40
CD40L	: Cluster Of Differentiation 40 Ligand
CES1	: <i>Carboxylesterase 1</i>
CES1P1	: Carboxylesterase 1 Pseudogene 1
CIS	: <i>Cerebral Ischemic Stroke</i>
CPG	: Clopidogrel
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CT	: Computed Tomography
CTA	: Computed Tomography Angiography
CXCL4	: CXC Chemokine Ligand 4
CXCL7	: CXC Chemokine Ligand 7
CXCL8	: CXC Chemokine Ligand 8
DALYs	: <i>Disability-Adjusted Life Years</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DOAC	: <i>Direct Oral Anticoagulants</i>
DVT	: Deep Vein Thrombosis
DWI	: Diffusion-Weighted Imaging
EKG	: Elektrokardiogram
FDA	: Food and Drug Administration

FFP	: Fresh Frozen Plasma
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein
GRE	: Gradient Recalled Echo
GSH	: Glutathione
H2RA	: Histamine2-Receptor Antagonists
ICH	: <i>Intracerebral Hemorrhage</i>
INR	: International Normalized Ratio
IL-1	: Interleukin 1
IL-8	: Interleukin 8
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LMWH	: Low-Molecular-Weight Heparin
Mac-1	: macrophage receptor 1
MDR1	: Multi-Drug Resistance Protein 1
MRA	: Magnetic Resonance Arthrography
MR-DWI	: Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NETs	: Neutrophil Extracellular Trap
NPs	: Nanoparticles
NSAID	: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
NSTEMI	: <i>Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>
NT-proBNP	: N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OAC	: Oral Anticoagulant
PAR	: Protease Activated Receptor
PCC	: <i>Prothrombin Complex Concentrate</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PDT	: <i>Photodynamic Therapy</i>
PF4	: Platelet Factor 4
PFO	: <i>Patent Foramen Ovale</i>
P-gp	: P-glycoprotein
PI3K	: Phosphoinositide-3-kinase

PKA	: Protein Kinase A
PLC	: Phospholipase C
PON1	: Paraoxonase 1
PPa	: <i>Photosensitizer Pyropheophorbide</i>
PPI	: Proton Pump Inhibitor
PSGL-1	: P-selectin glycoprotein ligand-1
PTT	: <i>Partial Thromboplastin Time</i>
RANTES	: Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
RBP4	: retinol-binding protein 4
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSMH	: Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin
SAH	: <i>Subarachnoid Hemorrhage</i>
sCD40L	: soluble CD40 ligand
SSRIs	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
STEMI	: <i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>
TEE	: <i>Transesophageal Echocardiography Essentials</i>
TG	: Thyroglobulin Gene
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TOF-MRA	: Time-of-flight Magnetic Resonance Angiography
tPA	: <i>tissue Plasminogen Activators</i>
TTE	: Transthoracic Echocardiography
TTP	: Trombotik Trombositopenia
TXA2	: Thromboxane A2
UA	: <i>Unstable Angina</i>
US-Duplex	: Ultrasound Duplex
USG	: Ultrasonography
US-TCD	: Ultrasound Transcranial Doppler
VASP	: Vasodilator-stimulated Phosphoprotein
VKA	: Vitamin K Antagonist.
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke adalah kerusakan otak atau sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh kelainan suplai darah. Istilah stroke sering digunakan ketika gejala mulai secara tiba-tiba (Caplan & Liebeskind, 2016). Sedangkan istilah stroke menurut WHO meliputi *cerebral ischemic stroke* (CIS), *intracerebral hemorrhage* (ICH), *subarachnoid hemorrhage* (SAH), dan *stroke not known if ischemic or hemorrhage* (SNKIH) (WHO, 2019).

Pada tahun 2016, kematian akibat stroke menjadi paling banyak kedua terbesar di dunia setelah penyakit jantung iskemik dengan jumlah 5,5 juta jiwa. Stroke *hemorrhage* masih menjadi penyumbang terbesar angka kematian sebanyak 2,8 juta jiwa. Dalam penelitian lain menyebutkan bahwa angka insidensi stroke sebanyak 13,7 juta jiwa. Pria dan wanita usia dibawah 55-75 tahun diketahui tidak memiliki perbedaan berarti, namun pada usia 55-75 tahun angka insidensi pria cenderung meningkat dibanding wanita (Johnson *et al.*, 2019).

Asia merupakan penyumbang terbesar angka insidensi stroke di dunia, terutama China dengan 5.510.276 jiwa. Stroke masih menjadi masalah utama kesehatan di asia selatan, timur, dan tenggara. Setiap tahunnya, angka penyandang disabilitas/*Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) pasca stroke juga mengalami peningkatan. China masih menjadi yang tertinggi dengan 38.623.565 jiwa. Data seluruh negara terkait angka kematian, insidensi dan penyandang disabilitas stroke cenderung menurun dari 1990-2016, tetapi tidak untuk Indonesia. Indonesia bersama Korea Utara, Filipina, Kuwait menjadi negara asia yang paling konsisten dalam peningkatan angka tersebut (Venketasubramanian *et al.*, 2017; Johnson *et al.*, 2019)

Di Indonesia, berdasarkan hasil laporan riskesdas 2018 prevalensi stroke usia diatas 15 tahun sebesar 1,09% dibandingkan tahun 2013 sebesar 0,7%.

Data ini membuktikan bahwa peningkatan prevalensi stroke di Indonesia masih terus terjadi. Seiring dengan bertambahnya usia prevalensi diagnosis stroke di Indonesia mengalami peningkatan, dari usia 15-24 tahun sebanyak 0,06% hingga usia 75 tahun keatas sebesar 5,02%. Pria cenderung lebih banyak menderita stroke dibanding wanita (Indonesia, 2018).

Stroke berhubungan erat dengan kesehatan serebrovaskular seseorang. Bertambahnya usia, jenis kelamin (pria), genetik, obesitas, hipertensi, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, aktivitas fisik kurang, merokok (Venkatasubramanian *et al.*, 2017), dan rhinosinusitis kronis (Wattanachayakul, Rujirachun and Ungprasert, 2019) dapat menjadi faktor resiko stroke. Merokok satu batang per hari dapat meningkatkan resiko stroke hingga 1,25 kali untuk pria dan 1,31 kali untuk wanita (Hackshaw *et al.*, 2018). Berdasarkan data dari rumah sakit Cipto Mangunkusumo (Harris dkk, 2018), survei komunitas di sleman (Setyopranoto dkk, 2019) dan penelitian (Yudiarto dkk, 2017) bahwa diabetes mellitus, hipertensi, dan atrial fibrilasi menjadi faktor resiko stroke tertinggi di Indonesia. Kondisi tersebut dapat menyebabkan penggumpalan di dalam aliran darah. Maka dari itu, penggunaan antiplatelet secara rasional menjadi salah satu pengobatan stroke (Caplan & Saver, 2016)

Penggunaan obat antiplatelet pada pasien stroke masih menjadi perdebatan. Beberapa peneliti melaporkan obat antiplatelet bermanfaat untuk stroke iskemik akut (Claiborne Johnston *et al.*, 2018; Johnston *et al.*, 2019), perdarahan intraserebral (Veltkamp and Purrucker, 2017; Ding *et al.*, 2018), tatalaksana pipa embolisasi (Atallah *et al.*, 2017), dan perdarahan subarachnoid (Nagahama *et al.*, 2018). Obat antiplatelet antara lain aspirin dan clopidogrel, (Hogg & Weitz, 2017). Aspirin menghambat pembentukan TXA-2 melalui jalur COX-1, sedangkan Clopidogrel menghambat aktivasi reseptor P2Y₁₂ yang berperan dalam agregasi platelet (Mansour *et al.*, 2020).

Penggunaan antiplatelet pada penyakit kardioserebrovaskuler cukup tinggi. Pada tahun 2012 clopidogrel menjadi obat terlaris kedua di dunia (Savage & Fischman, 2019). Tercatat 19 juta resep clopidogrel dibuat pada

tahun 2017. Selain clopidogrel, aspirin juga memiliki jumlah peresepan yang tinggi. Pada tahun 2018, terdapat 19,75 juta resep telah dibuat (Kane, 2020)

Aspirin dilaporkan dapat menyebabkan efek samping berupa perdarahan mayor, dan 10-20% pasien pengguna aspirin mengalami kekambuhan sakit vaskular. Selain itu beberapa pasien telah terjadi efek resistensi terhadap aspirin. Disi lain, clopidogrel juga dihubungkan dengan berbagai kejadian perdarahan kecil intraserebral (Ge *et al.*, 2019) , subarachnoid (Heckmann, 2016), dan hematoma epidural spinal spontan (Aristedis and Dimitrios, 2017).

Setelah ditinjau penggunaan antiplatelet dalam mencegah terjadinya iskemik, tromboembolik, dan terjadinya perdarahan, maka dibutuhkan suatu penelitian yang lebih lanjut untuk mengetahui tingkat dan prosedur yang tepat pada pasien stroke.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pola pemberian obat antiplatelet pada pasien stroke di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin periode 1 Juni 2019 – 30 Juli 2020?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan antiplatelet pada pasien stroke di Bagian Neurologi Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui karakteristik pasien stroke di bagian neurologi RSMH Palembang.
- b. Mengetahui riwayat penyakit pengguna antiplatelet di bagian neurologi RSMH Palembang.
- c. Mengetahui variasi dosis, frekuensi, dan lama pemberian, antiplatelet pada pasien stroke di bagian neurologi RSMH Palembang.

- d. Mengetahui interaksi dengan obat lainnya yang digunakan bersama antiplatelet pada pasien stroke di bagian neurologi RSMH Palembang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

- a. Hasil dari penelitian diharapkan bermanfaat dalam memberi gambaran tentang bagaimana tingkat penggunaan antiplatelet pada pasien stroke.
- b. Dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan pembanding serta pelengkap untuk penelitian penggunaan antiplatelet.

1.4.2. Manfaat Praktisi

- a. Melalui penelitian ini diharapkan bisa memberi gambaran kepada praktisi kesehatan mengenai kasus stroke di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
- b. Melalui penelitian ini diharapkan bisa memberi informasi mengenai penggunaan antiplatelet pada pasien stroke di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.3. Manfaat Sosial

Melalui penelitian ini diharapkan bisa memberi gambaran kepada masyarakat umum mengenai penggunaan antiplatelet pada pasien stroke dengan sumber yang terpercaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeoye, A. M. *et al.* (2017) ‘Prevalence and Prognostic Features of ECG Abnormalities in Acute Stroke: Findings From the SIREN Study Among Africans’, *Global Heart*. doi: 10.1016/j.heart.2017.01.002.
- Agergaard, K. *et al.* (2017) ‘Clopidogrel–Paclitaxel Drug–Drug Interaction: A Pharmacoepidemiologic Study’, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1002/cpt.674.
- Ahangar, A. A. *et al.* (2018) ‘Sex difference in types and distribution of risk factors in ischemic and hemorrhagic stroke’, *International Journal of Stroke*. doi: 10.1177/1747493017724626.
- Altemimi, M. T. and Hashim, A. R. (2019) ‘Acute Stroke in Diabetes Mellitus: A Prospective Observational Study Evaluating the Course and Short-Term Outcome in Basrah, Southern Iraq’, *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.6017.
- Amarenco, P. *et al.* (2009) ‘Classification of stroke subtypes’, *Cerebrovascular Diseases*. doi: 10.1159/000210432.
- Amarenco, P. *et al.* (2013) ‘The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping)’, *Cerebrovascular Diseases*. doi: 10.1159/000352050.
- Arif, H. & Aggarwal, S., (2020). *Salicylic Acid (Aspirin)*. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>
- Aristedis, R. and Dimitrios, B. (2017) ‘Spinal epidural hematoma mimicking subarachnoid hemorrhage: A case study’, *Surgical Neurology International*. doi: 10.4103/sni.sni_197_17.
- Atallah, E. *et al.* (2017) ‘Safety and Efficacy of a 600-mg Loading Dose of Clopidogrel 24 Hours Before Pipeline Embolization Device Treatment’, *World Neurosurgery*. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.019.
- Avgil-Tsadok, M. *et al.* (2016) ‘Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation’, *Thrombosis and Haemostasis*. doi: 10.1160/TH15-03-0247.
- Ay, H. *et al.* (2007) ‘A computerized algorithm for etiologic classification of

- ischemic stroke: The causative classification of stroke system', *Stroke*. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- Bag, S. *et al.* (2014) 'Aspirin potentiates blood glucose lowering effect of glimepiride-pioglitazone combination in streptozotocin-induced diabetic rats', *Indian Journal of Pharmacology*. doi: 10.4103/0253-7613.140600.
- Bajracharya, N. *et al.* (2018) 'Incidence of drug-drug interactions among patients admitted to the Department of General Medicine in a tertiary care hospital', *Journal of Young Pharmacists*. doi: 10.5530/jyp.2018.10.98.
- Ballerini, P. *et al.* (2018) 'P2Y12 receptors in tumorigenesis and metastasis', *Frontiers in Pharmacology*. doi: 10.3389/fphar.2018.00066.
- Beavers, C. J. & Naqvi, I. A., (2020). *StatPearls*. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470539/>
- Berwanger, O. *et al.* (2019) 'Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.011.
- Bivard, A. *et al.* (2017) 'Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization', *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000004062.
- Bogorodskaya, M., Chow, F. C. and Triant, V. A. (2019) 'Stroke in HIV', *Canadian Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.032.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B. C., (2017). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13 ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Bustamante, A. *et al.* (2017) 'Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study', *Stroke*. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017076.
- Bykov, K. *et al.* (2017) 'Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors', *American Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.052.
- Campbell, B. C. V. *et al.* (2019) 'Ischaemic stroke', *Nature Reviews Disease Primers*. doi: 10.1038/s41572-019-0118-8.

- Caplan, L. R. & Liebeskind, D. S., (2016). Pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: L. R. Caplan, ed. *Caplan's Stroke*. New York: Cambridge University Press, p. 19.
- Caplan, L. R. & Saver, J., (2016). Treatment. In: L. R. Caplan, ed. *Caplan's Stroke*. New York: Cambridge University Press, p. 146.
- Capodanno, D. *et al.* (2018) 'Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention', *Nature Reviews Cardiology*. doi: 10.1038/s41569-018-0049-1.
- Carcel, C. *et al.* (2019) 'Sex differences in treatment and outcome after stroke: Pooled analysis including 19,000 participants', *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000008615.
- Caspi, D. *et al.* (2000) 'The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients', *Arthritis and Rheumatism*. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<103::AID-ANR13>3.0.CO;2-C.
- Cattaneo, M. (2019) 'P2Y12 antagonists', in *Platelets*. doi: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00051-5.
- Chen, C. J. *et al.* (2018) 'Restarting antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage: Functional outcomes', *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000005742.
- Chen, W., Pan, Y., Jing, . J. & Zhao, X., (2017). Recurrent Stroke in Minor Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack With Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), p. e005446.
- Claiborne Johnston, S. *et al.* (2018) 'Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA', *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.
- Coen Van Hasselt, J. G. and Iyengar, R. (2019) 'Systems pharmacology: Defining the interactions of drug combinations', *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021511.
- Cooper, T. K. *et al.* (2019) 'Hyaline Arteriolosclerosis in 30 Strains of Aged Inbred Mice', *Veterinary Pathology*. doi: 10.1177/0300985819844822.

- Costa, A. C. *et al.* (2017) ‘Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs’, *Revista Portuguesa de Cardiologia*. doi: 10.1016/j.repc.2017.05.008.
- Diener, H. C. and Hankey, G. J. (2020) ‘Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar’, *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072.
- Driver, B., Marks, D. C. and Wal, D. E. (2020) ‘Not all (N)SAID and done: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol intake on platelets’, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. doi: 10.1002/rth2.12283.
- Edwards, N. J. *et al.* (2017) ‘Antiplatelet therapy for the prevention of peri-coiling thromboembolism in high-risk patients with ruptured intracranial aneurysms’, in *Journal of Neurosurgery*. doi: 10.3171/2016.9.JNS161340.
- Ekker, M. S. *et al.* (2018) ‘Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults’, *The Lancet Neurology*. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
- Espinosa, E. V. P., Murad, J. P. & Khasawneh, F. T., (2012). Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications. *Thrombosis*.
- Falsetti, L. *et al.* (2017) ‘From head to toe: Sex and gender differences in the treatment of ischemic cerebral disease’, *Pharmacological Research*. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.006.
- FDA, (2015). FDA. [Online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/200671s0001bl.pdf
- FDA, (2018). FDA. [Online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020839s0701bl.pdf
- Florescu, C. *et al.* (2019) ‘Antiplatelet therapy in secondary ischemic stroke prevention - A short review’, *Romanian Journal of Morphology and Embryology*.

- Fortuna, L. A. *et al.* (2016) 'Proton pump inhibitor use by aspirin-Treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events', *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv036.
- Frelinger, A. L. *et al.* (2010) 'The platelet activity after clopidogrel termination (PACT) study', *Circulation: Cardiovascular Interventions*. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.937961.
- Fukui, S. *et al.* (2017) 'Common and specific risk factors for ischemic stroke in elderly: Differences based on type of ischemic stroke and aging', *Journal of the Neurological Sciences*. doi: 10.1016/j.jns.2017.07.001.
- Fuster, V. and Sweeny, J. M. (2011) 'Aspirin: A historical and contemporary therapeutic overview', *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963843.
- Gairolla, J. *et al.* (2020) 'Clopidogrel response in ischemic stroke patients: Is polymorphism or gender more important? Results of the CRISP study', *Journal of Clinical Neuroscience*. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.038.
- Ganesan, S. *et al.* (2013) 'Clopidogrel variability: Role of plasma protein binding alterations', *British Journal of Clinical Pharmacology*. doi: 10.1111/bcp.12017.
- Gao, X. M. *et al.* (2016) 'Splenic release of platelets contributes to increased circulating platelet size and inflammation after myocardial infarction', *Clinical Science*. doi: 10.1042/CS20160234.
- Ge, L. *et al.* (2019) 'Cerebral microbleeds in patients with ischemic cerebrovascular disease taking aspirin or clopidogrel', *Medicine*. doi: 10.1097/MD.00000000000014685.
- Germans, M. R. *et al.*, (2017). Sex differences in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 129(2), pp. 458-464.
- Girotra, T. *et al.* (2018) 'Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention: Selection, Timing, and Dose', *Current Treatment Options in Neurology*. doi: 10.1007/s11940-018-0514-5.
- Hackam, D. G. and Spence, J. D. (2019) 'Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke

- and Transient Ischemic Attack’, *Stroke*. doi: 10.1161/strokeaha.118.023954.
- Hackshaw, A. et al. (2018) ‘Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports’, *BMJ (Online)*. doi: 10.1136/bmj.j5855.
- Hainsworth, A. H., Oommen, A. T. and Bridges, L. R. (2015) ‘Endothelial cells and human cerebral small vessel disease’, in *Brain Pathology*. doi: 10.1111/bpa.12224.
- Harmsze, A. M. et al. (2011) ‘Sulfonylureas and on-clopidogrel platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus patients’, *Platelets*. doi: 10.3109/09537104.2010.530359.
- He, M. F. et al. (2018) ‘A new algorithm for suspected stroke patient management with NT-proBNP POCT platform in the emergency department: A new algorithm for suspected stroke patient’, *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. doi: 10.1177/1024907917742875.
- Heckmann, J. G. (2016) ‘Spinal subarachnoid hemorrhage in cortical superficial siderosis after apixaban and clopidogrel therapy’, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. doi: 10.1007/s11239-015-1329-9.
- Hilkens, N. A. et al. (2018) ‘Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke’, *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000004997.
- Hobl, E. L. et al. (2014) ‘Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial’, *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.068.
- Hogg, K. & Weitz, J. I., (2017). BLOOD COAGULATION AND ANTICOAGULANT, FIBRINOLYTIC, AND ANTIPLATELET DRUGS. In: L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan & B. C. Knollmann, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Medical, p. 597.
- Hostettler, I. C., Seiffge, D. J. and Werring, D. J. (2019) ‘Intracerebral hemorrhage: An update on diagnosis and treatment’, *Expert Review of*

- Neurotherapeutics.* doi: 10.1080/14737175.2019.1623671.
- Indonesia, K. K. R., (2018). *HASIL UTAMA RISKESDAS 2018*, Jakarta: Kemenkes RI.
- Information, N. C. f. B., (2020). *PubChem Compound Summary for CID 60606, Aspirin.* [Online] Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspirin>
- Insull, W. (2009) ‘The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment’, *American Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
- Jackevicius, C. A. et al. (2019) ‘Submissions from the SPRINT Data Analysis Challenge on clinical risk prediction: A cross-sectional evaluation’, *BMJ Open*. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025936.
- Jameson, J. L. et al., 2019. *Harrison's Manual of Medicine*. 20 ed. New york: McGraw-Hill Education.
- Jiang, X. L. et al. (2015) ‘Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel’, *Clinical Pharmacokinetics*. doi: 10.1007/s40262-014-0230-6.
- Johnson, C. O. et al. (2019) ‘Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016’, *The Lancet Neurology*. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- Johnston, S. C. et al. (2018) ‘Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA’, *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/nejmoa1800410.
- Kane, S. P., (2020). *Clopidogrel Bisulfate, ClinCalc DrugStats Database*. [Online] Available at: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/ClopidogrelBisulfate>
- Karaźniewicz-Łada, M. et al. (2014) ‘Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases’, *Clinical Pharmacokinetics*. doi: 10.1007/s40262-013-0105-2.
- Khan, T. et al. (2020) ‘Frequency and nature of potential drug–drug interaction in medical wards: a cross-sectional study in a teaching hospital’, *Drugs and*

- Therapy Perspectives.* doi: 10.1007/s40267-020-00710-4.
- Kobayashi, L. C., Beeken, R. J. and Meisel, S. F. (2017) ‘Biopsychosocial predictors of perceived life expectancy in a national sample of older men and women’, *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0189245.
- Konduru, S. S. T. *et al.* (2017) ‘Study of Symptoms, Risk Factors and Prescribing Patterns in Cerebral Stroke Patients’, *Indian Journal of Pharmacy Practice*. doi: 10.5530/ijopp.10.1.6.
- Kubica, J. *et al.* (2016) ‘Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors’, *International Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.077.
- Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster, J. C., (2018). *Robbins Basic Pathology*. 10 ed. Pennsylvania: Elsevier.
- Lanas, A. *et al.* (2015) ‘Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants’, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.007.
- Lawton, M. T. and Vates, G. E. (2017) ‘Subarachnoid hemorrhage’, *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMcp1605827.
- Lee, C. H., Franchi, F. and Angiolillo, D. J. (2020) ‘Clopidogrel drug interactions: a review of the evidence and clinical implications’, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. doi: 10.1080/17425255.2020.1814254.
- Li, L. *et al.* (2017) ‘Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study’, *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30770-5.
- Liao, L. *et al.* (2018) ‘Immunosuppressive effect of ticagrelor on dendritic cell function: A new therapeutic target of antiplatelet agents in cardiovascular disease’, *Journal of Biomedical Nanotechnology*. doi: 10.1166/jbn.2018.2612.
- Lu, H. *et al.* (2019) ‘Cangrelor or Clopidogrel in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-

- Analysis of Randomized Controlled Trials', *Diabetes Therapy*. doi: 10.1007/s13300-019-0593-7.
- Luy, M. and Gast, K. (2014) 'Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy', *Gerontology*. doi: 10.1159/000355310.
- Ma, Q. *et al.* (2019) 'Clinical outcomes and predictive model of platelet reactivity to clopidogrel after acute ischemic vascular events', *Chinese Medical Journal*. doi: 10.1097/CM9.000000000000210.
- Magwood, G. S., White, B. M. and Ellis, C. (2017) 'Stroke-Related Disease Comorbidity and Secondary Stroke Prevention Practices among Young Stroke Survivors', *Journal of Neuroscience Nursing*. doi: 10.1097/JNN.0000000000000313.
- Mansour, A. *et al.* (2020) 'P2y12 inhibition beyond thrombosis: Effects on inflammation', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms21041391.
- de Mendonça Furtado, R. H. *et al.* (2016) 'Drug interaction between clopidogrel and ranitidine or omeprazole in stable coronary artery disease: A double-blind, double dummy, randomized study', *American Journal of Cardiovascular Drugs*. doi: 10.1007/s40256-016-0172-5.
- Micklewright, J. J., Layhadi, J. A. and Fountain, S. J. (2018) 'P2Y 12 receptor modulation of ADP-evoked intracellular Ca 2+ signalling in THP-1 human monocytic cells', *British Journal of Pharmacology*. doi: 10.1111/bph.14218.
- Miller, E. C. *et al.* (2019) 'Aspirin reduces long-term stroke risk in women with prior hypertensive disorders of pregnancy', *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.0000000000006815.
- Mo, C. *et al.* (2015) 'PPI versus histamine H2 receptor antagonists for prevention of upper gastrointestinal injury associated with low-dose aspirin: Systematic review and meta-analysis', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0131558.

- Morgan, L. & Cavazos, J. E., (2014). *Treatment of Seizures in Patients with Significant Drug Interactions and Co-Morbidities*. [Online] Available at: <https://practicalneurology.com/articles/2014-july-aug/treatment-of-seizures-in-patients-with-significant-drug-interactions-and-co-morbidities#:~:text=It%20is%20notable%20that%20clopidogrel,non-enzyme%20inducing%20antiepileptic%20medication>
- Mostafizar, M. *et al.* (2017) ‘Characterization of binding sites of clopidogrel and interference of linoleic acid at the binding site on bovine serum albumin’, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*.
- Muehlschlegel, S. (2018) ‘Subarachnoid Hemorrhage’, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. doi: 10.1212/CON.000000000000679.
- Mund, M. E. *et al.* (2016) ‘Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: Legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union’, *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. doi: 10.1186/s12995-016-0118-5.
- Muniz, V. S. *et al.* (2015) ‘Purinergic P2Y12 receptor activation in eosinophils and the schistosomal host response’, *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0139805.
- Munoz, D. G. and Weishaupt, N. (2017) ‘Vascular Dementia’, in *The Cerebral Cortex in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders: Experimental Approaches to Clinical Issues*. doi: 10.1016/B978-0-12-801942-9.00005-7.
- Nagahama, Y. *et al.* (2018) ‘Dual antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Association with reduced risk of clinical vasospasm and delayed cerebral ischemia’, *Journal of Neurosurgery*. doi: 10.3171/2017.5.JNS17831.
- Nagavi, J. B., Gurupadayya, B. and Anantharaju, P. G. (2016) ‘Omeprazole and atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation in patients undergoing percutaneous coronary intervention in a tertiary health care system: A prospective drug–drug interaction study’,

- IJC Metabolic and Endocrine.* doi: 10.1016/j.ijcme.2016.09.004.
- Nam, Y. H. *et al.* (2018) ‘Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study’, *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0193800.
- National Center for Biotechnology Information, (2020). *PubChem Compound Summary for CID 60606, Clopidogrel.* [Online] Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clopidogrel>
- Nikolaev, S. I. *et al.* (2018) ‘Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain’, *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa1709449.
- Poorthuis, M. H. F. *et al.* (2017) ‘Female-and male-specific risk factors for stroke a systematic review and meta-analysis’, *JAMA Neurology*. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3482.
- Prootty, M. B. *et al.* (2018) ‘Prescribing patterns of oral antiplatelets in Wales: Evolving trends from 2005 to 2016’, *Future Cardiology*. doi: 10.2217/fca-2018-0003.
- Pugliese, F. *et al.* (2019) ‘Short-vs. long-term dual antiplatelet therapy in secondary prevention for ischaemic stroke: A network metanalysis’, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz024.
- Rahman, H. *et al.* (2019) ‘Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Stroke*. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023978.
- Reiner, M. F. *et al.* (2017) ‘Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression’, *Cardiovascular Research*. doi: 10.1093/cvr/cvw233.
- Ropper, A. H., Samuels, M. A., Klein, J. P. & Prasad, S., (2019). *Adams and Victor’s PRINCIPLES OF NEUROLOGY*. 11 ed. New York: McGraw-Hill.
- Rothwell, P. M. *et al.* (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’, *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8.
- Roy-O'Reilly, M. and McCullough, L. D. (2018) ‘Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology’, *Endocrinology*. doi: 10.1210/en.2018-00465.
- Sauer, C. M. et al. (2018) ‘Effect of long term aspirin use on the incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis’, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.013.
- Savage, M. P. & Fischman, D. L., (2019). Clopidogrel Hypersensitivity: Overview of the Problem. *Current Vascular Pharmacology*, 17(2), pp. 108-109.
- Sepúlveda, C., Palomo, I. and Fuentes, E. (2017) ‘Antiplatelet activity of drugs used in hypertension, dyslipidemia and diabetes: Additional benefit in cardiovascular diseases prevention’, *Vascular Pharmacology*. doi: 10.1016/j.vph.2017.03.004.
- Serbin, M. A., Guzauskas, G. F. and Veenstra, D. L. (2016) ‘Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among PCI-treated ACS patients: A meta-analysis’, *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.8.939.
- Shao, H. et al. (2016) ‘Metabolic Interaction Potential between Clopidogrel and Sulfonylurea Antidiabetic Agents: Effects on Clopidogrel Bioactivation’, *Pharmacology*. doi: 10.1159/000441230.
- Shinoda, Y. et al. (2016) ‘Potential drug interaction between paclitaxel and clopidogrel’, *Biomedical Reports*. doi: 10.3892/br.2016.685.
- Shulman, J. G. and Cervantes-Arslanian, A. M. (2019) ‘Infectious Etiologies of Stroke’, *Seminars in Neurology*. doi: 10.1055/s-0039-1687915.
- Subramanian, A., Adhimoolam, M. and Kannan, S. (2018) ‘Study of drug-Drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital’, *Perspectives in Clinical Research*. doi: 10.4103/picr.PICR_145_16.
- Suh, D. H. et al. (2016) ‘P2Y12 antagonist attenuates eosinophilic inflammation and airway hyperresponsiveness in a mouse model of asthma’, *Journal of*

- Cellular and Molecular Medicine.* doi: 10.1111/jcmm.12727.
- Tarkiainen, E. K., Holmberg, M. T., Tornio, A. & Neuvonen , M., (2015). Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), pp. 650-658..
- Thomason, J. et al. (2020) ‘Effects of clopidogrel and prednisone on platelet function in healthy dogs’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.15759.
- Thomson, R. M. and Anderson, D. C. (2013) ‘Aspirin and Clopidogrel for Prevention of Ischemic Stroke’, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. doi: 10.1007/s11910-012-0327-y.
- Tison, P. et al. (1994) ‘Treatment of hypertension with dihydropyridine calcium antagonists and aspirin’, in *Blood Pressure, Supplement*.
- Tsivgoulis, G. et al. (2018) ‘Recent advances in primary and secondary prevention of atherosclerotic stroke’, *Journal of Stroke*. doi: 10.5853/jos.2018.00773.
- Turner, M. D. et al. (2014) ‘Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
- Vemulapalli, H. et al. (2020) ‘ADP exerts P2Y12 -dependent and P2Y12 - independent effects on primary human T cell responses to stimulation’, *Journal of Cell Communication and Signaling*. doi: 10.1007/s12079-019-00540-8.
- Venketasubramanian, N. et al. (2017) ‘Stroke epidemiology in south, east, and south-east asia: A review’, *Journal of Stroke*. doi: 10.5853/jos.2017.00234.
- Wang, Q. et al. (2020) ‘Cytochrome P450 enzyme-mediated auto-enhanced photodynamic cancer therapy of co-nanoassembly between clopidogrel and photosensitizer’, *Theranostics*. doi: 10.7150/thno.42633.
- Wang, X. H. et al. (2019) ‘Antiplatelet vs. R-tPA for acute mild ischemic stroke: A prospective, random, and open label multi-center study’, *International Journal of Stroke*. doi: 10.1177/1747493019832998.

- Wang, Y. *et al.* (2015) ‘Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial one-year outcomes’, *Circulation*. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014791.
- Wang, Z. Y. *et al.* (2015) ‘Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: Updated review and risk management in combination therapy’, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. doi: 10.2147/TCRM.S80437.
- Wattanachayakul, P., Rujirachun, P. and Ungprasert, P. (2019) ‘Risk of Stroke among Patients with Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.002.
- WHO, (2019). *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*, Geneva: WHO.
- Wilkinson, D. A. *et al.* (2018) ‘Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage’, *Neuropharmacology*. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.033.
- Xhelili, E. *et al.* (2016) ‘The Antiplatelet Effect of Clopidogrel Decreases with Patient Age’, *Angiology*. doi: 10.1177/0003319716631249.
- Xu, J. *et al.* (2019) ‘Efficacy of clopidogrel for stroke depends on CYP2C19 genotype and risk profile’, *Annals of Neurology*. doi: 10.1002/ana.25535.
- Xu, N. *et al.* (2018) ‘Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke: Evidence from randomized controlled trials’, *Drug Design, Development and Therapy*. doi: 10.2147/DDDT.S170803.
- Yi, X. *et al.* (2017) ‘Statin and Aspirin Pretreatment Are Associated with Lower Neurological Deterioration and Platelet Activity in Patients with Acute Ischemic Stroke’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.030.
- Yi, X. *et al.* (2020) ‘Prevalence of stroke and stroke related risk factors: A population based cross sectional survey in southwestern China’, *BMC Neurology*. doi: 10.1186/s12883-019-1592-z.
- Zhang, F. L. *et al.* (2017) ‘Prevalence of stroke and associated risk factors: A

- population based cross sectional study from northeast China', *BMJ Open*. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015758.
- Zhang, Y. J. *et al.* (2017) 'Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel: Evidences and perspectives', *International Journal of Environmental Research and Public Health*. doi: 10.3390/ijerph14030301.
- Zhu, H. J. *et al.* (2013) 'Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activations', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. doi: 10.1124/jpet.112.201640.