

Studi pola administrasi penggunaan asetosal pada pasien stroke iskemik

Pattern administration study of asetosal in stroke ischaemic patient

Irsan Fahmi Almuhtarihan^{1*}, Jimmy Setiawan Irianto¹, Didik Hasmono¹, Nailis Syifa¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Muhammadiyah Malang,

Jl. Bendungan Sutami No. 188, Sumber Sari, Lowokwaru, Malang, 65145 Indonesia

Article Info:

Received: 07-02-2024

Revised: 08-03-2024

Accepted: 20-03-2024

✉ * E-mail Author: nailissyifa@umm.ac.id

ABSTRACT

Ischemic stroke is caused by a thrombotic or embolic event that narrows the arteries causing decreased blood flow to the brain. Therefore, antiplatelet therapy is used to inhibit the formation of thromboxane. Asetosal is considered as first line antiplatelet and its effectiveness is well established, but there is still confusion in clinical practice regarding the optimal dose for stroke prevention and treatment. This study aims to determine the pattern of acetosal administration in ischemic stroke patients in dr. Moh Saleh General Hospital, Probolinggo. This study was observational with retrospective methods in ischemic stroke patients from January 2021 until December 2021. Acetosal is only used alone in all patients (20 patients). All patients are given acetosal 80 mg. Switching therapy from clopidogrel (1x75 mg) p.o to Acetosal (1x80 mg) p.o was found in one patient.

Keywords: *acetosal, antiplatelet, ischemic stroke*

ABSTRAK

Stroke iskemik disebabkan oleh peristiwa trombotik atau emboli yang menyempitkan arteri sehingga menyebabkan penurunan aliran darah ke otak. Oleh karena itu, terapi antiplatelet digunakan untuk menghambat pembentukan tromboksan. Asetosal dianggap sebagai antiplatelet lini pertama dan efektivitasnya sudah diketahui dengan baik, namun masih terdapat kebingungan dalam praktik klinis mengenai dosis optimal untuk pencegahan dan pengobatan stroke. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola pemberian asetosal pada pasien stroke iskemik di RSUD dr. RSUD Moh Saleh Probolinggo. Penelitian ini bersifat observasional dengan metode retrospektif pada pasien stroke iskemik pada bulan Januari 2021 sampai dengan Desember 2021. Asetosal digunakan sendiri pada semua pasien (20 pasien). Semua pasien diberikan asetosal 1x80 mg p.o. Peralihan terapi dari clopidogrel (1x75 mg) p.o ke asetosal (1x80 mg) p.o ditemukan pada satu sampel.

Kata Kunci: asetosal, antiplatelet, stroke iskemik

1. PENDAHULUAN

Stroke merupakan suatu gejala yang berkembang cepat serta ditandai gangguan fokal atau global dan diduga berasal dari vaskular pada otak selama lebih dari 24 jam dan dapat menyebabkan kematian. Kondisi stroke terjadi saat suplai darah yang sedang menuju ke otak berkurang atau terganggu. Saat suplai darah tidak cukup didapatkan oleh otak, maka sel otak dapat mati dan dapat mengalami gejala yang berbeda-beda pada setiap orang. Stroke dapat diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan patofisiologinya, yaitu stroke hemoragik yang disebabkan karena adanya perdarahan pembuluh darah di otak dan stroke iskemik yang disebabkan adanya gumpalan atau plak yang menyumbat pada pembuluh darah di otak¹.

Prevalensi stroke tertinggi terjadi di negara-negara berkembang. Dibandingkan dengan negara-negara lain di Asia Tenggara, Indonesia memiliki angka kematian berdasarkan usia dan jenis kelamin (193,3/100.000) serta tahun hidup yang hilang karena disabilitas (3.382,2/100.000) tertinggi. Selain itu, hampir 85 % stroke yang terjadi adalah stroke iskemik². Penyebab stroke iskemik dapat diakibatkan oleh pembentukan trombus atau emboli sehingga menyumbat arteri pada pembuluh darah. Aterosklerosis merupakan penyebab dalam banyaknya kasus, akan tetapi 30 % tidak diketahui etiologinya. Plak dari aterosklerotik dapat pecah sehingga dapat memicu pembentukan trombus. Gumpalan tersebut dapat membuat oklusi dan akhirnya menyumbat pembuluh darah otak. Pada emboli kardiogenik, aliran darah statis di atrium maupun ventrikel juga dapat menyebabkan suatu bentuk gumpalan yang dapat terlepas dan berjalan melalui aorta menuju otak³.

Penatalaksanaan stroke dapat diberikan secara farmakologi dan non farmakologi. Secara farmakologi, terapi trombolitik digunakan sebagai penanganan 3 jam setelah serangan akut stroke, contohnya tPA (tissue plasminogen activator) yang merupakan terapi trombolitik pilihan pertama. Jika tPA tidak tersedia dapat diberikan antiplatelet. Setelah masa akut, terapi pemeliharaan dapat diberikan antiplatelet dan antikoagulan jika diperlukan. Pemberian obat golongan statin dapat dilakukan jika ditemukan adanya dislipidemia. Pemberian neuroprotektan juga dapat dilakukan sebagai perlindungan pada otak dan mencegah meluasnya infark pada otak⁴.

Obat antiplatelet, baik digunakan tunggal atau dalam kombinasi, merupakan terapi utama untuk penyakit yang terkait dengan peningkatan risiko aterotrombotik, seperti serangan jantung dan stroke. Beberapa agen antiplatelet telah terbukti berkhasiat dalam pencegahan stroke iskemik. Ini termasuk clopidogrel, ticagrelor, dipyridamole pelepasan diperpanjang, dan asetosal. Asetosal merupakan antiplatelet sering diresepkan karena harganya yang terjangkau, kurangnya kebutuhan untuk pemantauan ekstensif, dan bukti kemanjuran klinis dalam berbagai situasi⁵.

Dalam pemberian antiplatelet, terdapat beberapa pertimbangan yang perlu dipertimbangkan. Salah satu masalah yang menjadi penyerta dalam terapi antiplatelet adalah aktivasi dan agregasi trombosit yang cepat yang sebagai respons terhadap cedera vaskular juga merupakan mekanisme fisiologis yang penting. Oleh karena itu, memblokir fungsi trombosit dapat meningkatkan risiko perdarahan. Selain itu, individu dalam suatu populasi atau kelompok penyakit juga akan bervariasi dalam aktivitas

trombosit dan kecenderungan trombotik karena variasi fenotipe atau genotipe trombosit. Permasalahan tersebut mempersulit pengembangan pedoman klinis praktis untuk obat antiplatelet, termasuk salah satunya adalah terkait penentuan dosis antiplatelet yang sesuai⁶. Meskipun aspirin sering diresepkan dan sudah dilakukan ratusan studi klinis, masih terdapat kebingungan dalam praktik klinis mengenai dosis optimal untuk pencegahan dan pengobatan stroke. Asetosal dengan dosis 50 mg setiap hari bermanfaat pada beberapa pasien, tetapi pasien lain juga bisa memerlukan dosis yang lebih tinggi (160–325 mg)^{5,6}.

Berdasarkan informasi diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui demografi pasien stroke iskemik dan pola penggunaan asetosal baik dari dosis, rute frekuensi, kombinasi terapi, serta terapi penyerta pada pasien stroke iskemik di RSUD Dr. Mohamad Saleh di Kota Probolinggo. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dalam meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian.

2. METODOLOGI

Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Mohammad Saleh Probolinggo berdasarkan surat kelaikan etik No. 96/Litbang.KEPK/2022. Metode penelitian yang digunakan merupakan penelitian observasional karena peneliti tidak memberikan perlakuan langsung terhadap sampel yang diteliti. Desain penelitian ini berupa deskriptif *cross sectional*. Metode pengumpulan data secara retrospektif yaitu dengan mengolah data Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien untuk menjelaskan pola penggunaan asetosal pada pasien stroke iskemik. Kriteria inklusi meliputi seluruh pasien stroke iskemik dengan atau tanpa penyakit penyerta yang menerima terapi asetosal. Kriteria eksklusi adalah RMK pasien yang tidak terdapat data penggunaan obat yang jelas pada tiap hari rawat inap. Jumlah populasi penelitian ini ada 20 orang, sehingga metode sampling yang digunakan adalah *total sampling*. Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Mohammad Saleh Probolinggo dengan periode RMK Januari - Desember 2021. Data yang diambil meliputi data demografi dan dosis, rute, frekuensi, dan kombinasi terapi asetosal, dan terapi penyerta pada pasien stroke iskemik. Data tersebut kemudian akan dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel sebanyak 20 pasien dan seluruhnya memenuhi kriteria inklusi.

Usia Pasien Stroke Iskemik

Tabel 1. Usia Pasien Stroke Iskemik

Usia	Jumlah	Persentase (%)
35-44 tahun	2	10
45-54 tahun	6	30
55-64 tahun	7	35
65-74 tahun	4	20
≥ 75 tahun	1	5
Total	20	100

Berdasarkan data demografi usia pada tabel 1, pasien stroke iskemik paling banyak berusia lansia (12 pasien (60%)). Banyaknya angka kejadian stroke berhubungan dengan bertambahnya usia seseorang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa ditemukan adanya pengaruh yang signifikan antara usia terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik⁷. Peningkatan usia berhubungan dengan penuaan karena semua organ mengalami penurunan fungsi termasuk elastisitas dari pembuluh darah. Setelah melewati usia 54 tahun, insiden stroke meningkat karena pembuluh darah akan mengalami perubahan struktur menjadi tidak elastis terutama penebalan bagian intima endotel yang menyebabkan lumen semakin sempit yang berdampak pada aliran darah sehingga meningkatkan faktor risiko seperti hipertensi, diabetes mellitus, dan aterosklerosis. Seseorang yang bertambah usia akan mengalami kerentanan terhadap kejadian stroke yang meningkat menjadi dua kali lipat⁸.

Jenis Kelamin Pasien Stroke Iskemik

Tabel 2. Jenis Kelamin Pasien Stroke Iskemik

Usia	Jumlah	Persentase (%)
Laki-Laki	13	65
Perempuan	7	35
Total	20	100

Tabel 2 memberikan informasi bahwa jenis kelamin pasien stroke iskemik terbanyak adalah laki-laki dengan jumlah 13 pasien (65%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta ditahun 2015-2017 yang menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak menderita stroke iskemik (55,8%) dibanding pasien perempuan (44,2%) dengan tipe stroke paling umum yaitu iskemik⁹. Salah satu penyebab laki-laki lebih banyak mengalami stroke adalah adanya hormon testoteron yang bisa meningkatkan kadar LDL dan kolestrol total. Laki-laki juga tidak dapat memproduksi hormon estrogen seperti yang terjadi pada perempuan. Hormon estrogen memiliki peranan penting dalam menjaga pembuluh darah di otak agar tetap sehat dengan cara meningkatkan efisiensi mitokondria pembuluh darah di otak. Selain itu, estrogen juga dapat meningkatkan HDL darah yang berfungsi mencegah terjadinya aterosklerosis. Estrogen dapat berperan juga sebagai antioksidan untuk mencegah terjadinya oksidasi LDL serta memiliki fungsi penting sebagai vasodilator pembuluh darah jantung sehingga aliran darah dan suplai oksigen tercukupi⁸.

Penyakit Penyerta Pasien Stroke Iskemik

Tabel 3. Penyakit Penyerta Pasien Stroke Iskemik

Penyakit Penyerta	Jumlah	Persentase (%)
Hipertensi	20	100
Diabetes Mellitus	9	45
Dislipidemia	5	25
Asam Urat	1	5

Keterangan : satu pasien dapat memiliki lebih dari satu diagnosis penyerta

Data penyakit penyerta pada pasien stroke iskemik dapat dilihat pada tabel 3. Seluruh pasien ternyata juga menderita penyakit hipertensi (20 pasien), diikuti dengan diabetes mellitus (9 pasien). Hipertensi merupakan faktor risiko utama stroke. Sekitar 87% stroke disebabkan oleh penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah di otak yang memotong aliran darah ke sel otak. Hipertensi menambah beban kerja jantung melalui perusakan arteri dan organ dari waktu ke waktu. Hipertensi menyebabkan kerusakan pada lapisan dalam pembuluh darah dimana kondisi ini akan mempersempit arteri¹⁰. Selain itu, kondisi diabetes mellitus juga dua kali lebih berisiko terkena stroke. Diabetes mellitus dapat mempercepat terjadinya plak baik di pembuluh darah kecil maupun pembuluh darah besar pada seluruh tubuh baik otak maupun jantung. Hal ini disebabkan diabetes melitus menyebabkan terjadinya disfungsi endotel vaskular, peningkatan kekakuan arteri, peradangan sistemik, dan penebalan membran basal kapiler¹¹

Pola Penggunaan Asetosal pada Pasien Stroke Iskemik

Tabel 3. Pola Penggunaan Asetosal pada Pasien Stroke Iskemik

Usia	Jumlah	Persentase (%)
Tunggal	20	100
Kombinasi	0	0
Total	20	100

Seluruh pasien mendapatkan terapi asetosal tunggal seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2. Penggunaan antiplatelet tunggal disarankan baik pada tatalaksana akut maupun sebagai pencegahan sekunder. Dalam kondisi stroke iskemik akut, penggunaan asetosal tunggal direkomendasikan pada pasien yang mengalami stroke iskemik kurang dari 24-48 jam dengan skor NIHSS lebih dari 3. Selain itu, pasien stroke iskemik yang sudah lebih dari 24-48 jam sejak kejadian awal juga direkomendasikan untuk mendapat terapi asetosal tunggal sebagai pencegahan sekunder. Sedangkan pada pasien yang mengalami *transient ischemic stroke*, penggunaan asetosal tunggal dapat diberikan pada pasien dengan *low risk transient ischemic stroke*¹².

Tabel 4. Regimentasi Dosis pada Pasien Stroke Iskemik

Dosis	Jumlah	Persentase (%)
1x80 mg PO	20	100
Total	20	100

Keseluruhan pasien stroke iskemik mendapat asetosal dengan dosis 1x80 mg PO. Dosis asetosal yang disarankan untuk pencegahan jangka panjang penyakit kardiovaskular adalah 50-325 mg¹². Dalam suatu studi percobaan acak terkontrol dengan plasebo menunjukkan bahwa aspirin adalah agen antitrombotik yang efektif bila digunakan dalam jangka panjang dengan dosis berkisar antara 50 sampai 100 mg/hari, dan terdapat data yang menunjukkan bahwa aspirin efektif pada dosis serendah 30 mg/hari. Dalam uji coba SALT Collaborative Group Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT), aspirin dengan dosis 75 mg/hari terbukti mengurangi risiko stroke atau kematian pada pasien dengan transient ischemic attack. Dalam uji coba acak

CURRENT-OASIS 7, aspirin yang diberikan dengan dosis 75 hingga 100 mg/hari menghasilkan perdarahan gastrointestinal yang lebih sedikit dibandingkan dengan dosis 300 hingga 325 mg/hari. Insiden perdarahan besar jenis lain tidak berbeda antara kedua kelompok. Dari studi tersebut dapat disimpulkan bahwa kurangnya hubungan dosis-respons terhadap efektivitas aspirin dan keterkaitan dosis pada perdarahan gastrointestinal mendukung penggunaan aspirin dengan dosis efektif terendah sebagai strategi paling tepat untuk memaksimalkan efektivitas dan meminimalkan toksisitas¹³.

Tabel 5. Switching Terapi Antiplatelet pada Pasien Stroke Iskemik

Terapi Awal	Pergantian Terapi	Jumlah	Persentase (%)
Clopidogrel (1 x 75 mg) p.o	Asetosal (1 x 80 mg) p.o	1	5

Clopidogrel dan aspirin merupakan agen antiplatelet yang dapat diberikan sebagai monoterapi antiplatelet untuk mencegah kejadian buruk kardiovaskuler dan serebrovaskuler¹². Walaupun begitu, penggunaan clopidogrel berisiko memiliki risiko perdarahan lebih tinggi dibanding asetosal. Han *et. al.* melakukan penelitian tentang cedera gastrointestinal yang diinduksi antiplatelet. Dalam penelitian tersebut, pasien diacak untuk menerima aspirin plus plasebo, clopidogrel plus plasebo, atau terapi antiplatelet ganda (DAPT). Insiden perdarahan pada 12 bulan pasca DAPT adalah 0% untuk aspirin, 1,2% untuk clopidogrel dan 5,4% pada kelompok DAPT¹⁴. Oleh karena itu, pada pasien yang berisiko atau mengalami perdarahan gastrointestinal, pada penggunaan antiplatelet monoterapi, pergantian clopidogrel menjadi aspirin dapat dipertimbangkan. Selain itu, mengingat kemungkinan interaksi clopidogrel dengan penghambat pompa proton (PPI), akan lebih baik mempertimbangkan aspirin dibandingkan clopidogrel¹⁵.

Penggunaan asetosal pada penelitian ini digunakan sebagai pencegahan sekunder pada stroke. Pencegahan sekunder stroke adalah pencegahan yang dilakukan pada orang yang sudah mengalami serangan stroke, agar tidak terjadi serangan stroke berulang¹⁶. Dalam penentuan ketepatan dosis, terdapat perbedaan dari beberapa *guideline* yang membahas terkait pemberian dosis asetosal pada pencegahan stroke sekunder. Kebanyakan *guideline* terbaru dari Eropa menyatakan bahwa pemberian asetosal dosis rendah aman dan efektif pada pasien kronis dengan ASCVD, namun *guideline* dari Amerika Serikat masih belum memberikan rekomendasi pasti dengan menyatakan rentang dosis aspirin yang diberikan berkisar dari 50-325 mg. Walaupun begitu, beberapa penelitian klinis terbaru di Amerika Serikat, seperti ADAPTABLE, menyatakan bahwa pengobatan pasien ASCVD dengan asetosal dosis rendah 81 mg sama efektifnya dengan penggunaan asetosal dosis tinggi 325 mg untuk pencegahan kejadian kardiovaskular yang merugikan. Hal ini tentunya juga menurunkan risiko perdarahan karena penggunaan asetosal dosis yang lebih besar. Menurut pendapat peneliti, penggunaan asetosal pada penelitian ini sudah tepat dan sesuai.

Terapi Penyerta pada Pasien Stroke Iskemik

Golongan Terapi	Golongan Obat	Jenis Obat	Regimen Dosis	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Antihipertensi	Angiotensin-converting enzyme (ACE Inhibitor)	captopril	(2x25 mg) p.o	1	5
			(2x50 mg) p.o	4	20
	Angiotensin II receptor blockers (ARB)	candesartan	(1x8 mg) p.o	3	15
			Calcium channel blockers (CCB)	amlodipin	(1x10 mg) p.o
Neuroprotektan	Neuroprotektan	inj. furosemid	(2x10 mg) i.v	1	5
			inj. citicolin	(2x500 mg) i.v	20
		citicolin	(2x500 mg) p.o	1	5
			piracetam	(3x3gr) i.v	1
Dislipidemia	Statin	atorvastatin	(1x20 mg) p.o	17	85
		simvastatin	(1x20 mg) p.o	1	5
		inj. omeprazole	(2x40mg) i.v	16	80
Acid suppressant	PPI	inj. pantoprazole	(2x40mg) i.v	4	20
Antiplatelet	Antiplatelet	clopidogrel	(1x75 mg) p.o	1	5
Antiemetik	Antagonis 5-HT3	ondansentron	(1x4mg) iv	6	30
Antidiabetes	Biguanida	metformin	(3x500 mg) p.o	1	5
	Insulin <i>Rapid-Acting</i>	novorapid	(3x4 iu) s.c	1	5
	Sulfonilurea	glimepirid	(1x2 mg) p.o	3	15
Analgesik	Non-Opioid	inf. paracetamol	(3x500 mg) i.v	9	45
Antibiotik	Beta laktam	inj meropenem	(3x1gr) i.v	1	5
		inj. ceftriaxone	(3x1gr) i.v	3	15

Keterangan : satu pasien bisa mendapatkan lebih dari satu terapi penyerta

Pasien stroke iskemik juga dapat diberi terapi penyerta lain untuk mengatasi problem medis yang dapat terjadi bersamaan dengan stroke yang dialami pasien. Terapi ini diantaranya seperti trombolitik, antikoagulan, antiplatelet, antihipertensi, neuroprotektan. Semua pasien dalam penelitian ini tidak mendapatkan trombolitik. Hal ini disebabkan karena pasien datang di Instalasi Gawat Darurat setelah 3 jam terjadinya serangan stroke sehingga sudah melewati *golden period* penanganan stroke iskemik untuk mendapatkan terapi trombolitik¹⁷. Selain terapi trombolitik, terapi *acid suppressant* dan neuroprotektan juga diberikan kepada semua pasien stroke iskemik, diikuti terapi dislipidemia kepada 18 pasien, dan terapi hipertensi kepada 10 pasien. Terapi acid suppressant diberikan untuk mencegah produksi asam lambung berlebih selama pasien dirawat serta dapat mencegah gastrointestinal bleeding akibat penggunaan analgesik maupun antibiotik¹⁸. Terapi neuroprotektan bermanfaat untuk meningkatkan plastisitas otak sehingga dapat mengurangi kerusakan otak akut dan meningkatkan pemulihan fungsional. Terapi neuroprotektan terbukti bermanfaat khususnya pada pasien yang tidak mendapatkan terapi trombolitik¹⁹. Terapi dislipidemia khususnya golongan statin bertujuan untuk mengontrol perkembangan regresi aterosklerosis sehingga mengurangi resiko terbentuknya plak aterosklerosis melalui mekanisme pleiotropik statin²⁰.

4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

- a. Pasien stroke iskemik pada penelitian ini lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki, berusia lansia (> 60 tahun), dan memiliki riwayat penyakit hipertensi dan/atau diabetes melitus
- b. Asetosal adalah agen antiplatelet yang diberikan kepada semua pasien dengan dosis 1 x 80 mg peroral
- c. Peralihan terapi dari clopidogrel (1x75 mg) p.o ke acetosal (1x80 mg) p.o. ditemukan pada satu sampel.
- d. Terapi penyerta yang paling sering diberikan adalah antihipertensi, neuroprotektan, dan anti dislipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)* [Internet]. 1 September 2020 [dikutip 30 Januari 2024];48(9):561. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409792/>
2. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 Oktober 2020 [dikutip 30 Januari 2024];21(20):1–24. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589849/>
3. DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editor. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* [Internet]. 11 ed. New York: McGraw Hill Education; 2020 [dikutip 15 September 2022]. Tersedia pada: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2577>
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, dkk. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 1 Desember 2019 [dikutip 30 Januari 2024];50(12):E344–418. Tersedia pada: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000211>
5. Ansara AJ, Nisly SA, Arif SA, Koehler JM, Nordmeyer ST. Aspirin dosing for the prevention and treatment of ischemic stroke: an indication-specific review of the literature. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1 Mei 2010 [dikutip 1 Juli 2024];44(5):851–62. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388864>
6. Metharom P, Berndt MC, Baker RI, Andrews RK. Current state and novel approaches of antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 27 Juni 2015 [dikutip 29 Juni 2024];35(6):1327–38. Tersedia pada: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838432>
7. Corso G, Bottacchi E, Tosi P, Caligiana L, Lia C, Veronese Morosini M, dkk. Outcome Predictors in First-Ever Ischemic Stroke Patients: A Population-Based Study. *Int Sch Res Notices*. 25 Desember 2014;2014:1–8.

8. Laily SR. Relationship Between Characteristic and Hypertension With Incidence of Ischemic Stroke. *Jurnal Berkala Epidemiologi* [Internet]. 28 April 2017 [dikutip 31 Januari 2024];5(1):48–59. Tersedia pada: <https://e-journal.unair.ac.id/JBE/article/view/3142>
9. Totting S, Pinzon RT, Widiasmoko B. Hubungan Diabetes Melitus dengan Gangguan Fungsi Kognitif Post Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 20 Februari 2018 [dikutip 1 Februari 2024];6(3):647–53. Tersedia pada: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/752>
10. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke* [Internet]. 1 April 2022 [dikutip 1 Februari 2024];53(4):1054–64. Tersedia pada: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.121.035850>
11. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci* [Internet]. 1 April 2016 [dikutip 1 Februari 2024];351(4):380. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC5298897/>
12. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, dkk. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 1 Juli 2021 [dikutip 1 Februari 2024];52(7):E364–467. Tersedia pada: <http://ahajournals.org>
13. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplaetlet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 [dikutip 6 Februari 2024];141(2 Suppl):e89S. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC3278069/>
14. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, dkk. Magnetically Controlled Capsule Endoscopy for Assessment of Antiplatelet Therapy–Induced Gastrointestinal Injury. *J Am Coll Cardiol*. 18 Januari 2022;79(2):116–28.
15. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 5 Mei 2015 [dikutip 6 Februari 2024];6(2):17. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC4419089/>
16. Kementerian Kesehatan. Pencegahan Stroke - Sekunder - Penyakit Tidak Menular Indonesia [Internet]. 2018 [dikutip 4 Juli 2024]. Tersedia pada: <https://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/stroke/page/8/pencegahan-stroke-sekunder>
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, dkk. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 1 Desember 2019 [dikutip 6 Februari 2024];50(12):E344–418. Tersedia pada: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000211>

18. Aronson JK. Inhibiting the proton pump: Mechanisms, benefits, harms, and questions. *BMC Med* [Internet]. 9 November 2016 [dikutip 15 September 2022];14(1):1–4. Tersedia pada: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0724-1>
19. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1 Agustus 2014;23(7):1764–9.
20. Zhao J, Zhang X, Dong L, Wen Y, Cui L. The Many Roles of Statins in Ischemic Stroke. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 24 September 2014 [dikutip 6 Februari 2024];12(6):564. Tersedia pada: </pmc/articles/PMC4428028/>