

Kajian Literatur: Perbandingan Efektivitas Antiplatelet Kombinasi Aspirin-Clopidogrel dan Aspirin pada Stroke Iskemik

Literature Review: Comparison of The Antiplatelet Effectiveness of the Aspirin-Clopidogrel Combination and Aspirin in Ischemic Stroke

Salwa Octariani*, Dewi Mayasari, Adam M. Ramadhan

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis",
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: salwa.oct8@gmail.com

Abstrak

Stroke iskemik adalah kondisi akibat dari kurangnya aliran darah ke otak. Salah satu terapi yang digunakan untuk penyakit stroke iskemik ialah antiplatelet. Terapi antiplatelet tunggal umumnya lebih disukai daripada terapi antiplatelet kombinasi, karena terapi kombinasi menghasilkan peningkatan perdarahan, yang melebihi manfaat apapun. Berbagai penelitian tentang efektivitas antiplatelet antara kombinasi aspirin dan clopidogrel dengan aspirin pada penderita stroke iskemik telah dilakukan. Namun hingga saat ini belum ada konsensus yang menyatakan *outcome* yang lebih baik diantara terapi aspirin tunggal dengan kombinasi aspirin-clopidogrel. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektivitas dari kombinasi aspirin- clopidogrel dan aspirin pada stroke iskemik. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah tinjauan literatur menggunakan *database Google Scholar, PubMed, dan Science Direct*. Dari 5 literatur yang telah dikaji menunjukkan bahwa pada pasien stroke iskemik minor kombinasi aspirin-clopidogrel lebih efektif dibandingkan aspirin tunggal yang dilihat dari beberapa parameter diantaranya *Modified Rankin Scale (mRS), European Quality of Life - 5 Dimension (EQ-5D), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*, agregasi platelet leukosit dan agregat platelet-leukosit.

Kata Kunci: Aspirin, Aspirin dan Clopidogrel, Stroke Iskemik

Abstract

Ischemic stroke is a condition resulting from a lack of blood flow to the brain. One of the therapies used for ischemic stroke is antiplatelet. Single antiplatelet therapy is generally preferred over

combination antiplatelet therapy, because combination therapy results in increased bleeding, which outweighs any benefits. Various studies on the effectiveness of antiplatelet between the combination of aspirin and clopidogrel with aspirin in ischemic stroke patients have been carried out. However, until now there is no consensus that the outcome is better between single aspirin therapy with the aspirin-clopidogrel combination. The aim of this study was to compare the effectiveness of the combination aspirin-clopidogrel and aspirin in ischemic stroke. The method used in this study is a literature review using Google Scholar, PubMed, and Science Direct databases. From the 5 literature that has been reviewed, it shows that in patients with minor ischemic stroke the combination of aspirin-clopidogrel is more effective than single aspirin which is seen from several parameters including Modified Rankin Scale (mRS), European Quality of Life – 5 Dimension (EQ-5D), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), leukocyte platelet aggregation and leukocyte-platelet aggregate.

Keywords: Aspirin, Aspirin and Clopidogrel, Ischemic Stroke

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v14i1.597>

1 Pendahuluan

Stroke memiliki angka kematian dan kecacatan yang tinggi. Menurut *World Health Organization* (2016), stroke menempati peringkat ke-2 sebagai penyakit tidak menular penyebab kematian dan peringkat ke-3 penyebab kecacatan di seluruh dunia. Prevelensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia. Stroke dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis utama yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik disebabkan oleh bekuan di pembuluh darah di otak, sedangkan stroke hemoragik disebabkan karena pendarahan di otak [1] Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling umum, terhitung sekitar 80-90% dari semua stroke [2].

Salah satu terapi yang digunakan untuk penyakit stroke iskemik yaitu antiplatelet. Antiplatelet adalah obat yang banyak digunakan untuk mencegah aktivasi platelet dan agregasi, menghambat pembentukan trombus arteri yang dapat berkontribusi pada perkembangan infark miokard dan stroke [3]. Pemilihan terapi antiplatelet harus didasarkan pada waktu, keamanan, efektivitas, biaya, karakteristik pasien, dan preferensi pasien [4]. Efektivitas adalah tingkat keberhasilan pengobatan dalam mencapai tujuan [5]. Terapi antiplatelet tunggal umumnya lebih disukai daripada terapi

antiplatelet ganda (DAPT) karena DAPT menghasilkan peningkatan perdarahan, yang melebihi manfaat apapun [6]. Namun, ada bukti bahwa DAPT jangka pendek dapat memberikan manfaat yang melebihi risiko pada pasien dengan stroke iskemik minor akut atau TIA risiko tinggi [7].

Menurut *European Stroke Organisation* (2008) kombinasi aspirin dan clopidogrel tidak di rekomendasikan pada pasien dengan kejadian stroke yang baru terjadi. Namun, menurut pedoman *American Heart Association/American Stroke Association* saat ini merekomendasikan kombinasi aspirin dan clopidogrel untuk penanganan stroke iskemik minor dan *high-risk* TIA [8]. Berbagai penelitian tentang efektivitas antiplatelet antara kombinasi aspirin dan clopidogrel dengan aspirin pada penderita stroke iskemik telah dilakukan. Pada penelitian CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*) menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi clopidogrel dan aspirin lebih efektif menurunkan risiko stroke berulang selama 90 hari dibandingkan dengan aspirin saja tanpa meningkatkan perdarahan [7]. Pada penelitian POINT (*The Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and minor ischemic stroke*) menunjukkan bahwa kombinasi clopidogrel dan aspirin memiliki risiko kejadian stroke iskemik yang

lebih rendah tetapi risiko perdarahan yang lebih tinggi pada 90 hari dibandingkan dengan aspirin saja [9].

Namun hingga saat ini belum ada konsensus yang menyatakan *outcome* yang lebih baik diantara terapi aspirin dengan kombinasi aspirin dan clopidogrel. Sehingga berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan kajian literatur untuk mengetahui mana terapi antiplatelet yang paling efektif dari kedua terapi tersebut pada penyakit stroke iskemik.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian kualitatif dengan desain penelitian *literature review*. Penelitian ini dilakukan dengan cara pencarian artikel jurnal menggunakan database *Google Scholar, PubMed, dan Science Direct* yang sesuai dengan topik penelitian. Pencarian jurnal menggunakan format *PICO framework* yang terdiri dari *Population/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*. Jurnal yang telah dikumpulkan kemudian diseleksi berdasarkan tahun penerbitan yang dimulai dari tahun 2014 hingga 2020 menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Adapun data yang

dikumpulkan antara lain jumlah pasien, skor, dan data laboratorium yang dilihat dari beberapa parameter diantaranya *Modified Rankin Scale (mRS), European Quality of Life – 5 Dimension (EQ-5D), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*, agregasi platelet dan agregat platelet-leukosit. Hasil dari kajian literature dimasukan ke dalam tabel hasil penelitian, kemudian dibuat suatu kesimpulan mengenai perbandingan efektivitas antiplatelet kombinasi aspirin-clopidogrel dan aspirin tunggal pada stroke iskemik.

3 Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil kajian literatur yang telah dilakukan, untuk melihat efektivitas antiplatelet kombinasi aspirin-clopidogrel dan aspirin dilihat dari beberapa parameter diantaranya mRS, EQ-5D, NIHSS, aPTT, agregasi platelet dan agregat platelet-leukosit. Data penelitian yang diperoleh mengenai perbandingan kedua terapi tersebut didapatkan berdasarkan *outcome* beserta skor kuesioner dan data laboratoriumnya yang ditunjukkan pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Perbandingan Efektivitas Kombinasi Aspirin-Clopidogrel dan Aspirin berdasarkan *Outcome*

Parameter	Outcome	Jumlah Pasien yang Menerima Pengobatan		Prevalensi Kejadian Pasien		Nilai p	Study Design	
		Aspirin (n)	Aspirin + Clopidogrel (n)	Aspirin (n (%))	Aspirin + Clopidogrel (n (%))			
mRS: 2-6[10,11]	Kecacatan fungsional	2569	2562	299 (11.6)	254 (9.9)	0.046	RCT	
		1281	1305	250 (19.2)	221 (17.3)	0.21	RCT	
EQ-5D[10]	Kualitas hidup buruk	2569	2562	175 (6.8)	142 (5.5)	0.06	RCT	
Agregasi platelet dan Agregat platelet-leukosit[12]	Perburukan neurologis	286	284	28 (9.8)	10 (3.5)	0.001	RCT	
		326	321	19 (5.8)	9 (2.8)	-	RCT	
Agregasi platelet dan Agregat platelet-leukosit[12]	Stroke iskemik berulang	286	284	18 (5.3)	5 (1.7)	0.006	RCT	
		aPTT rendah[14]	372	392	37 (9.9)	44 (11.2)	0.57	
		aPTT sedang[14]	1780	1755	205 (11.5)	130 (7.4)	0.001	RCT
		aPTT tinggi[14]	386	389	43 (11.1)	24 (6.2)	0.01	
Agregasi platelet dan Agregat platelet-leukosit[12]	Perdarahan intraserebral	286	284	1 (0.4)	1 (0.4)	0.99	RCT	
		aPTT rendah[14]	372	392	2 (1.4)	3 (2.6)	0.56	
		aPTT sedang[14]	1780	1755	5 (0.3)	5 (0.3)	0.98	RCT
		aPTT tinggi[14]	386	389	3 (0.8)	2 (0.5)	0.65	
Agregasi platelet dan Agregat platelet-leukosit[12]	Perdarahan ekstrakranial	286	284	3 (1.0)	5 (1.8)	0.45	RCT	

Keterangan:

Modified Rankin Scale (mRS), EuroQuality of Life-5 Dimension (EQ-5D), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), Arachidonic Acid (AA), Adenosine Diphosphate (ADP)

Tabel 2. Perbandingan Efektivitas Kombinasi Aspirin-Clopidogrel dan Aspirin berdasarkan Skor NIHSS dan mRS serta data laboratorium

Berdasarkan Skor NIHSS dan mRS					
Parameter	Perlakuan	Aspirin	Aspirin + Clopidogrel	Nilai p	Study Design
Skor NIHSS[13]	Hari ke-1	3.32 ± 1.13	3.69 ± 0.85	0.493	RCT
	Hari ke-14	0.98 ± 0.27	0.84 ± 0.23	0.519	
Skor mRS[15]	Hari ke-0	4.2	3.5	0.001	Cohort
	Hari ke-90	4.1	2.3	0.001	
Berdasarkan Data Laboratorium					
Parameter	Perlakuan	Aspirin(%)	Aspirin + Clopidogrel (%)	Nilai p	Study Design
Agregasi Platelet[12] <i>AA-induced</i>	Hari ke-1	89.5 ± 11.7	88.6 ± 10.2	0.63	RCT
	Hari ke-30	20.6 ± 8.4	14.6 ± 7.5	0.001	
<i>ADP-induced</i>	Hari ke-1	89.0 ± 13.9	87.6 ± 12.6	0.572	
	Hari ke-30	70.0 ± 13.6	47.6 ± 10.9	0.001	
Agregat platelet-leukosit[12] Leukosit	Hari ke-1	23.5 ± 4.4	24.3 ± 5.2	0.063	
	Hari ke-30	20.0 ± 3.8	16.1 ± 5.8	0.001	
Neutrofil	Hari ke-1	22.5 ± 4.9	22.2 ± 5.2	0.361	
	Hari ke-30	22.3 ± 4.9	18.1 ± 4.2	0.001	
Monosit	Hari ke-1	30.5 ± 6.5	31.5 ± 7.0	0.122	
	Hari ke-30	28.1 ± 6.7	22.1 ± 5.6	0.001	
Limfosit	Hari ke-1	25.4 ± 5.1	24.7 ± 6.4	0.172	
	Hari ke-30	24.4 ± 4.9	20.6 ± 5.8	0.001	

Keterangan:

Modified Rankin Scale (mRS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Arachidonic Acid (AA), Adenosine Diphosphate (ADP)

3.1 Parameter Modified Rankin Scale (mRS)

Modified Rankin Scale (mRS) adalah skala yang digunakan untuk mengukur derajat kecacatan pada pasien yang pernah mengalami stroke [16]. MRS adalah skala yang diberi skor dari 0 (tidak ada gejala sama sekali) sampai 5 (cacat parah), dan 6 (kematian). Uji coba stroke membagi mRS menjadi dua kelompok, misalnya skor 0 sampai 1 didefinisikan sebagai positif (keberhasilan pengobatan) versus skor 2 sampai 6 didefinisikan sebagai negatif (kegagalan pengobatan) [17]. Berdasarkan *outcome* pasien dapat dilihat dari Tabel 1, diperoleh hasil bahwa status fungsional yang buruk lebih rendah terjadi pada pasien yang menerima kombinasi aspirin dan clopidogrel (11.6 %) dibandingkan pasien yang menerima aspirin tunggal (9.9%) dengan nilai p yaitu 0.046. Pada penelitian yang lain, prevalensi kecacatan fungsional juga lebih rendah pada pasien yang menerima kombinasi aspirin dan clopidogrel (17.3%) dibandingkan pasien yang menerima aspirin tunggal (19.2%) dengan nilai p yaitu 0.21 [11].

Dari parameter tersebut dapat dikatakan bahwa pemberian kombinasi aspirin-clopidogrel lebih unggul dibandingkan aspirin

tunggal dalam meningkatkan hasil fungsional yang buruk pada pasien stroke iskemik minor[10,11]. Sedangkan berdasarkan skor mRS dapat dilihat pada Tabel 2, skor mRS pada kelompok aspirin tunggal berkurang dari 4.2 menjadi 4.1. Sedangkan pada kelompok kombinasi aspirin dan clopidogrel berkurang dari 3.5 menjadi 2.3. Penurunan skor mRS lebih besar pada pasien yang menerima kombinasi aspirin-clopidogrel menunjukkan adanya peningkatan status fungsional pasien stroke iskemik, dikarenakan semakin rendah skor mRS maka status fungsional semakin baik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi clopidogrel dengan aspirin lebih unggul daripada aspirin saja untuk mencegah risiko stroke dan tidak meningkatkan risiko perdarahan [15]

3.2 Parameter European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D)

European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) adalah salah satu kuesioner umum yang paling umum digunakan untuk mengukur kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan pasien [18]. EQ-5D diperlukan untuk mengetahui perbandingan antar penyakit dan terapi EQ-5D terdiri dari 5 subskala (dimensi), termasuk mobilitas, perawatan diri, aktivitas

sehari-hari biasa, nyeri/ketidaknyamanan, dan kecemasan/depresi dengan 3 tingkat keparahan [19]. Dari parameter EQ-5D dapat dilihat dari Tabel 1, menunjukkan bahwa prevalensi kualitas hidup yang buruk lebih rendah terjadi pada pasien yang menerima terapi kombinasi aspirin dan clopidogrel (5.5 %) dibandingkan pasien yang menerima terapi aspirin tunggal (6.8%) dengan nilai p yaitu 0.06. Sehingga dari parameter tersebut dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kombinasi aspirin dan clopidogrel dan kelompok aspirin tunggal pada pasien stroke iskemik minor [10]

3.3 Parameter National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah salah satu pengukuran yang paling umum digunakan untuk tingkat keparahan stroke awal dan respons terhadap pengobatan, terutama dalam keadaan akut, dan memiliki banyak keuntungan [20]. NIHSS digunakan sebagai parameter untuk mengukur fungsi neurologis pada pasien dengan tanda dan gejala stroke. NIHSS terdiri dari 11 unsur, yang masing-masing memiliki skor kemampuan tertentu antara 0 dan 4. Unsur-unsur tersebut dijumlahkan untuk memberikan penilaian keseluruhan tentang keparahan stroke, dengan skor mulai dari 0 hingga 42 [21]. Derajat keparahan stroke diukur menggunakan skor NIHSS, yang dimana nilai 0 yaitu tidak ada gejala stroke, rentang 1-4 yaitu stroke ringan/minor, rentang 5-15 yaitu stroke sedang, rentang 16-20 yaitu stroke sedang-berat, dan rentang 21-42 yaitu stroke berat [22]. Keparahan stroke saat onset dikaitkan dengan kematian, kecacatan fungsional, dan pemulihan [21]. Berdasarkan *outcome* dapat dilihat dari Tabel 1, diperoleh hasil bahwa perburukan stroke terjadi pada lebih rendah terjadi pada pasien yang menerima kombinasi aspirin-clopidogrel (2.8%) dibandingkan pasien yang menerima aspirin tunggal (5.8%) yang dianalisis secara deskriptif.

Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kejadian terjadinya perburukan neurologis lebih rendah pada pasien yang menerima kombinasi aspirin-clopidogrel dibandingkan pasien yang menerima aspirin tunggal. Sedangkan berdasarkan skor NIHSS yang dilihat dari Tabel 2, skor NIHSS selama 14 hari pada kelompok aspirin tunggal berkurang dari 3.32

menjadi 0.98, sedangkan pada kelompok kombinasi aspirin dan clopidogrel berkurang dari 3.69 menjadi 0.84. Skor NIHSS kombinasi aspirin-clopidogrel dan aspirin tunggal mengalami penurunan setelah 2 minggu pengobatan ($p = 0,001$), yang masing-masing menurun sebesar 77,24% dan 70,48%. Penurunan skor NIHSS berarti menunjukkan adanya perbaikan status neurologis pada pasien stroke iskemik. Sehingga berdasarkan skor NIHSS, menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi aspirin-clopidogrel dapat meningkatkan status neurologis atau mengurangi kerusakan neurologis dini stroke iskemik akut dibandingkan dengan aspirin tunggal. Dengan demikian hasil ini menyatakan bahwa terapi kombinasi aspirin dan clopidogrel lebih unggul dibandingkan aspirin tunggal dalam pengobatan awal stroke iskemik akut [13].

3.4 Paramater Agregasi Platelet dan Agregat Platelet-Leukosit

Aktivasi platelet seperti agregasi platelet dan agregasi platelet-leukosit sangat penting dalam patogenesis penyakit serebrovaskular iskemik akut [12, 23]. Aktivasi platelet yang berlebihan menyebabkan peningkatan pembentukan trombin dan pembentukan trombus yang berpotensi abnormal [24]. Trombin mengaktifkan trombosit melalui *protease-activate receptor* (PAR) 1 dan PAR 4, yang mentransduksi sinyalnya melalui *G-protein coupled receptors* (Gq and G12/13) sehingga hal ini dapat meningkatkan aktivasi trombosit [25]. Berdasarkan *outcome* dapat dilihat pada Tabel 1, menunjukkan bahwa perburukan/kerusakan neurologis dan stroke iskemik berulang lebih banyak terjadi pada pasien yang menerima aspirin tunggal dibandingkan pasien yang menerima kombinasi aspirin dan clopidogrel dengan prevalensi kerusakan neurologis pada kelompok aspirin-clopidogrel dan kelompok aspirin tunggal yaitu 3,52% dan 9,78% ($p=0.001$) serta prevalensi stroke iskemik berulang pada kelompok aspirin-clopidogrel dan kelompok aspirin tunggal yaitu 1.76% dan 6.29% ($p = 0.006$). Untuk hasil keamanan, tidak ada perbedaan yang signifikan antara 2 kelompok mengenai perdarahan intraserebral dan perdarahan ekstraneural seperti perdarahan gastrointestinal atau hematuria ($p > 0,05$), maka tidak ada

kejadian perdarahan yang serius pada pasien secara keseluruhan.

Berdasarkan data laboratorium yang dilihat pada Tabel 2, kadar agregasi platelet dan agregat platelet-leukosit selama 30 hari lebih tinggi pada pasien yang diberikan aspirin tunggal dibandingkan dengan kombinasi aspirin-clopidogrel, ($p=0.001$) yang menunjukkan bahwa terapi kombinasi aspirin-clopidogrel dapat menghambat aktivitas platelet secara lebih efisien dibandingkan aspirin tunggal [12]. Agregasi platelet yang diinduksi AA (*Arachidonic Acid*) atau ADP (*Adenosine Diphosphate*) lebih tinggi pada kelompok aspirin tunggal dibandingkan kelompok kombinasi aspirin dan clopidogrel, yang dimana asam arakidonat dapat merangsang agregasi platelet setelah diubah menjadi prostaglandin G_2 dan H_2 dan kemudian diubah menjadi tromboksan A_2 . Tromboksan A_2 akan merangsang sekresi ADP dan terjadi agregasi platelet [26]. Maka hal ini menunjukkan bahwa peningkatan platelet yang diinduksi AA dan ADP dapat menjadi salah satu faktor penting dalam menyebabkan kejadian iskemik berulang setelah stroke iskemik [27]. Sehingga berdasarkan angka kejadian pasien dan data laboratorium menunjukkan bahwa terapi kombinasi aspirin-clopidogrel lebih efektif mengurangi kejadian kerusakan neurologis dan mengurangi kejadian stroke iskemik berulang daripada aspirin tunggal [12]

3.5 Paramater Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)

Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) adalah tes skrining koagulasi yang digunakan untuk menilai status koagulasi pada pasien dengan faktor koagulasi dari jalur intrinsik dan umum. Tes dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain faktor kadar VIII, IX, XI, XII, X, II, dan fibrinogen [27]. APTT mengukur waktu yang diperlukan untuk menghasilkan fibrin dari inisiasi jalur intrinsik [28]. Kisaran normal aPTT yaitu 20 hingga 35 detik, tetapi nilainya sedikit berbeda di antara laboratorium [29]. Berdasarkan parameter aPTT, Xie, *et al.* melakukan penelitian mengenai efek kombinasi aspirin-clopidogrel dan aspirin tunggal pada stroke berulang akan dipengaruhi oleh aPTT. Subjek dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok aPTT rendah (≤ 24.5 detik), kelompok aPTT sedang (24.6- 35.8 detik), dan

kelompok aPTT tinggi (≥ 35.9 detik). Dari parameter aPTT yang dilihat pada Tabel 1, menunjukkan bahwa stroke dan stroke iskemik terjadi pada sekitar 7% pasien yang diberikan kombinasi aspirin-clopidogrel dan sekitar 11% pasien yang diberikan aspirin tunggal pada kelompok aPTT sedang atau tinggi. Sedangkan pada kelompok aPTT rendah stroke iskemik terjadi pada sekitar 11.2% pasien yang diberikan kombinasi aspirin-clopidogrel dan sekitar 9.9% pasien yang diberikan aspirin tunggal.

Pada kelompok aPTT rendah, pasien yang menerima kombinasi aspirin dan clopidogrel lebih tinggi mengalami stroke iskemik berulang. Hal ini mungkin dikarenakan, aPTT yang singkat merupakan penanda thrombin bersirkulasi tinggi. Thrombin menstimulasi/mengaktivasi platelet a melalui PAR (*Protease Activated Receptor*) 1 dan 4, yang termasuk dalam *G protein-coupled receptors*. PAR1 menyumbang aktivasi platelet dengan konsentrasi trombin yang rendah, tetapi PAR4 berkontribusi untuk memberi sinyal pada konsentrasi trombin yang lebih tinggi [30]. Dikarenakan konsentrasi thrombin dalam darah tinggi, hal ini mengakibatkan PAR 4 menjadi lebih aktif dalam efek prokoagulan dibandingkan PAR 1, sehingga stimulasi PAR 4 menghasilkan pelepasan mikropartikel 3 kali lebih besar dalam memediasi proses koagulasi dan agregasi platelet [14]. Selain itu, beberapa penelitian melaporkan bahwa PAR 4 memiliki efek langsung dan tidak langsung pada pensinyalan P2Y12 dalam trombosit. Pada trombosit manusia, menunjukkan bahwa PAR 4 berkerja bersinergi dengan reseptor P2Y12 untuk menginduksi aktivasi platelet dan respons PAR 4 dipertahankan pada sebagian besar pasien yang menerima clopidogrel [14,31]. Sehingga PAR 4 sebagai kontributor besar dalam agregasi platelet tidak dapat dihambat secara efektif oleh clopidogrel, yang merupakan penghambat reseptor P2Y12. Maka penjelasan ini mendukung bahwa terapi kombinasi aspirin dan clopidogrel tidak lebih baik dibandingkan aspirin tunggal pada kelompok aPTT rendah/singkat Sehingga dari parameter tersebut dapat disimpulkan bahwa kombinasi aspirin-clopidogrel lebih unggul dibandingkan dengan aspirin tunggal pada kelompok aPTT sedang atau tinggi, tetapi tidak pada kelompok aPTT rendah [14].

4 Kesimpulan

Kombinasi aspirin dan clopidogrel lebih efektif dibandingkan aspirin tunggal pada pasien iskemik minor untuk mengurangi stroke iskemik berulang, mengurangi kecacatan fungsional, meningkatkan kualitas hidup, dan memperbaiki kerusakan/status neurologis yang dilihat dari parameter mRS, EQ-5D, NIHSS, aPTT, agregasi platelet dan agregat platelet-leukosit.

5 Kontribusi Penulis

Salwa Octariani berkontribusi dalam melakukan pengumpulan dan analisis data pustaka serta menyiapkan draft manuskrip. Adam M. Ramadhan dan Dewi Mayasari berkontribusi sebagai pengarah serta pembimbing pelaksanaan penelitian dan pembuatan manuskrip.

6 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan yang dilaporkan oleh penulis

7 Daftar Pustaka

- [1] Parmar, P. 2011. Stroke Classification and Diagnosis. *Royal Pharmaceutical Society, Volume XI*: 45-67.
- [2] Albay, Christessa Emille Que, Frederick Gavril D. Leyson, and Federick C. Cheng. 2020. Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy for Acute Non-Cardio Embolic Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack, an Efficacy and Safety Analysis-Updated Meta-Analysis. *BMC Neurology* 20 (1): 1-11
- [3] Bain, Amie. 2018. Antiplatelet Use in Practice. *British Journal of Cardiac Nursing* 13 (6): 272-278
- [4] Degrauwe, S., Pilgrim, T., Aminian, A., Noble, S., Meier, P., & Iglesias, J. F. 2017. Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: *Open heart*, 4(2).
- [5] Simamora, Roymond H. 2008. *Buku Ajar Pendidikan Dalam Keperawatan*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- [6] Diener, H. C., et al. 2004. Aspirin and Clopidogrel Compared with Clopidogrel Alone After Recent Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack in High-Risk Patients (MATCH): Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, 364(9431), 331-337.
- [7] Wang, Yongjun, et al. 2013. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 369, 11-19.
- [8] Powers, W. J., et al. 2018. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46-e99
- [9] Johnson, Walter, Oyere Onuma, Mayowa Owolabi, dan Sonal Sach. 2016 "Stroke: a Global Response is Needed. *Bulletin of the World Health Organization* 94(9): 634.
- [10] Wang, Xianwei, et al. 2015. Effect Of Clopidogrel With Aspirin on Functional Outcome in TIA Or Minor Stroke: CHANCE Substudy. *Neurology* 85 (7): 573-579.
- [11] Cucchiara, Brett, et al. 2020. Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in The POINT Trial. *Stroke* 51(3): 792-799.
- [12] Yi, Xinyang, et al. 2014. A Comparative Study of Dual Versus Monoantiplatelet Therapy in Patients With Acute Large-Artery Atherosclerosis Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 23 (7): 1975-1981.
- [13] He, Fan, et al. 2015. Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone for Preventing Early Neurological Deterioration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience* (22) 1: 83-86.
- [14] Xie, X., et al. 2019. Effect of Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy on Recurrent Stroke Modulated by Activated Partial Thromboplastin Time. *European Journal of Neurology* 26 (9): 1168-e78.
- [15] Ibrahim, E. A. A., and M. A. M. Ahmed. 2019. The Outcome of Acute Ischemic Stroke in Sudanese Patients on Dual Anti-platelet Therapy Clopidogrel and Aspirin vs. Aspirin Using Modified Ranking Scale at the National Centre for Neurological Science. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res* 1 (105)
- [16] Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. 2002. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*. 33 (9): 2243-2246.
- [17] Mendelow, A. David. 2015. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Elsevier Health Sciences,
- [18] Gusi, N., Olivares, P. R., Rajendram, R., Preedy, V. R., dan Watson, R. R. 2010. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. New York, NY: Springer New York, 87-99.
- [19] Lu, Wen-Shian, et al. 2016. Convergent Validity And Responsiveness Of The EQ-5D Utility Weights For Stroke Survivors. *Journal Of Rehabilitation Medicine* 48(4): 346-351.

- [20] Marsh, Elisabeth B., *et al.* 2016. The NIH Stroke Scale Has Limited Utility in Accurate Daily Monitoring of Neurologic Status. *The Neurohospitalist* 6(3): 97-101.
- [21] Sucharew, Heidi, *et al.* 2013. Profiles of The National Institutes of Health Stroke Scale Items as a Predictor Of Patient Outcome. *Stroke* 44(8): 2182-2187.
- [22] Elsaid Reham Abdelhamed Abdelmawla dan Amina Mohamed AbdelFatah Sliman. 2020. Physiological Parameters Deterioration in Acute Stage After Stroke: Rehabilitation Versus Conventional Care. *Journal of Nursing Education and Practice* 10 (3)
- [23] Fateh-Moghadam, Suzanne, *et al.* 2007. Hyperresponsiveness of Platelets in Ischemic Stroke. *Thrombosis And Haemostasis* 97(06): 974-978.
- [24] Sabra, Ahmed, *et al.* 2016. Assessment of Platelet Function in Patients with Stroke Using Multiple Electrode Platelet Aggregometry: A Prospective Observational Study. *BMC Neurology* 16(1): 1-8.
- [25] Stegner, David, Vanessa Klaus, dan Bernhard Nieswandt. 2019. Platelets as Modulators of Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in Immunology* 10: 2505.
- [26] Maclouf, Jacques, *et al.* 1984. Arachidonic Acid-Induced Human Platelet Aggregation Independent Of Cyclooxygenase And Lipoxygenase. *Prostaglandins* 28(3): 383-398.
- [27] Levy, Jerrold H., *et al.* 2014. Clinical Use of The Activated Partial Thromboplastin Time And Prothrombin Time for Screening: A Review of The Literature and Current Guidelines for Testing. *Clinics in Laboratory Medicine* 34(3): 453-477.
- [28] Lin, H. C., Kuo, W. Y., dan Kuo, Y. C. 2015. Shortened Activated Partial Thromboplastin Time Is Associated With Acute Ischemic Stroke, Stroke Severity, and Neurological Worsening. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 24(10): 2270 – 2276.
- [29] Levy, Jerrold H. dan Andrew McKee. 2007. Bleeding, Hemostasis, and Transfusion Medicine. *Cardiothoracic Critical Care*: 437.
- [30] Lin, Yu-Chuan, *et al.* 2019. Selective Inhibition of PAR4 (Protease-Activated Receptor 4)-Mediated Platelet Activation by a Synthetic Nonanticoagulant Heparin Analog. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 39.4: 694-703
- [31] Rudinga, G. Rwibasira, Khan, G. J., dan Kong, Y. 2018. Protease-Activated Receptor 4 (PAR4): A Promising Target for Antiplatelet Therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 573.