

EFEKTIVITAS TERAPI ANTIPLATELET GANDA DENGAN KOMBINASI CLOPIDOGREL DAN ASPIRIN PADA PASIEN DENGAN RIWAYAT PENYAKIT STROK ISKEMIK : *LITERATURE REVIEW*

Mar-atul Khoiroh^{1*}, Irma Elfiyani¹, Asri Wido Mukti¹

¹*Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas PGRI Adi Buana
Surabaya*

*[*khoiroh.maratul@gmail.com](mailto:khoiroh.maratul@gmail.com) (087880615509)*

Submitted: 11-03-24

Revised: 29-09-26

Accepted: 30-09-26

ABSTRAK

Stroke iskemik merupakan salah satu jenis stroke yang disebabkan karena adanya pembentukan thrombus lokal atau fenomena emboli, akibatnya terjadilah penyumbatan secara tiba-tiba di area arteri serebral. Tujuan pada penelitian ini adalah mengetahui efektivitas terapi antiplatelet ganda dengan kombinasi clopidogrel dan aspirin. Metode dalam penelitian pencarian artikel jurnal berbahasa Indonesia dan Bahasa Inggris menggunakan database *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kriteria inklusi yaitu pemelihan jurnal dengan bahasan berdasar kata kunci yang dicari dan dipublikasikan dalam waktu 10 tahun terakhir (2014-2024). Hasil dari penelitian yang diperoleh menunjukkan Terapi pemberian kombinasi pada pasien stroke iskemik memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dengan monoterapi. Terapi antiplatelet ganda dapat mengurangi resiko terjadinya kejadian berulang namun memiliki efek dalam resiko pendarahan yang masih relatif aman.

Kata kunci : Antiplatelet, aspirin, clopidogrel, stroke iskemik

ABSTRACT

Ischemic stroke is a type of stroke caused by local thrombus formation or an embolic phenomenon, resulting in sudden blockage of a cerebral artery. This study aimed to determine the effectiveness of dual antiplatelet therapy with a combination of clopidogrel and aspirin. This literature review searched Indonesian- and English-language journal articles in the Google Scholar and PubMed databases. The inclusion criteria were articles selected on the basis of the search keywords and published within the last 10 years (2014-2024). The results showed that combination therapy in ischemic stroke patients had effectiveness not much different from monotherapy. Dual antiplatelet therapy can reduce the risk of recurrent events, while its bleeding risk remains relatively safe.

Keywords : Antiplatelet, aspirin, clopidogrel, ischemic stroke

PENDAHULUAN

Stroke diartikan sebagai suatu penyakit yang ditandai dengan keadaan dimana aliran darah ke otak terputus. Stroke merupakan penyakit syaraf yang ditandai dengan tersumbatnya pembuluh darah. Adanya penggumpalan darah yang terbentuk di otak dapat mengganggu aliran dan menyebabkan arteri tersumbat atau pembuluh darah pecah sehingga bisa dapat menyebabkan adanya pendarahan. Ketika arteri yang menuju ke otak pecah, akan terjadi stroke dan mengakibatkan sel pada otak secara mendadak mati karena kekurangan suplai oksigen. Selain itu, stroke dapat mengakibatkan gangguan demensia dan depresi [1]. Pada tahun 2013, stroke menjadi salah satu penyebab kematian kedua dengan persentase sebesar 11,8% dari angka total kematian pada seluruh dunia [2]. Penyakit stroke iskemik merupakan salah satu jenis stroke yang disebabkan karena adanya pembentukan thrombus lokal atau fenomena emboli, akibatnya terjadilah penyumbatan secara tiba-tiba di area arteri serebral. Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling umum terjadi terhitung hampir 80% dari semua stroke [3]. Faktor risiko stroke dikategorikan menjadi dua diantaranya faktor yang dapat dimodifikasi meliputi trombosis serebral, hipertensi, merokok, diabetes, penyakit jantung, obesitas, *life style*, stres, dan konsumsi alkohol. Sedangkan pada faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi antara lain umur, jenis kelamin, etnis (mengenai pola makan), genetik, dan kelainan sistem enzim.[4].

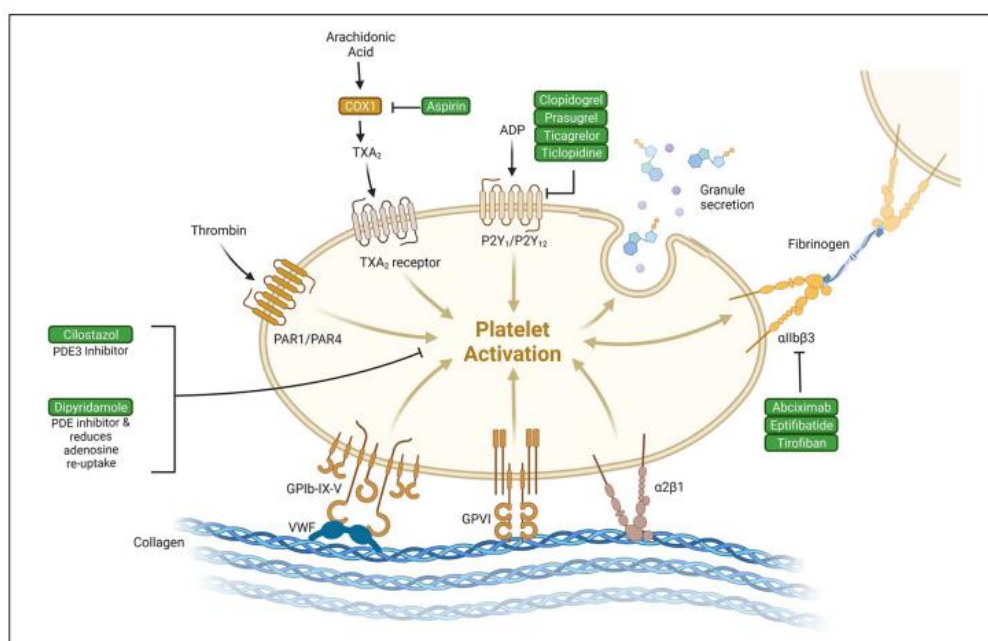
Platelet secara patofisiologi berperan penting dalam pembentukan trombus pada stroke iskemik [5]. Sehingga dalam terapi farmakologinya, digunakan terapi antiplatelet. Antiplatelet merupakan obat yang dapat menghambat kemampuan trombosit untuk tidak melekat antara satu sama lain sehingga bisa membentuk suatu sumbatan pada arteri dan menghambat terbentuknya suatu trombus [3]. Penggunaan obat antiplatelet dapat mengurangi risiko stroke secara relatif. Tidak hanya itu, penggunaan antiplatelet dapat mengurangi risiko terjadinya infark miokard, dan kematian sebanyak 22% [6]. Umumnya penggunaan antiplatelet tunggal lebih banyak disukai dibandingkan dengan kombinasi antiplatelet. Hal ini disebabkan karena antiplatelet ganda dapat memungkinkan penyebab peningkatan pendarahan [7].

Dibeberapa penelitian yang sudah dilakukan, menyebutkan bahwa perbandingan pemberian kombinasi aspirin dan clopidogrel dengan pemberian aspirin tunggal tidak lebih efektif dalam mengurangi kejadian stroke. Namun, dalam penelitian lain yang ditujukan dalam mencegah terjadinya stroke berulang disebutkan apabila dibandingkan dengan penggunaan aspirin tunggal, pemberian antiplatelet ganda dengan kombinasi aspirin dan clopidogrel memiliki tingkat keefektifan yang lebih tinggi dengan persentase perbandingan 11,7% vs 8,2% tanpa meningkatkan risiko atau kejadian perdarahan [6]. Sehingga pada *literature review* ini

akan dilakukan analisis mengenai efektivitas dari terapi kombinasi antiplatelet aspirin dan clopidogrel terhadap monoterapi antiplatelet pada pasien dengan riwayat penyakit stroke dengan jenis stroke iskemik.

Antiplatelet merupakan kelompok obat yang berperan dalam penghambatan pelepasan dan agregasi platelet [8]. Obat antiplatelet secara umum dipergunakan untuk mengurangi terjadinya penyumbatan arteri pada pasien yang memiliki penyempitan pembuluh darah disebabkan oleh penumpukan plak [9]. Obat antiplatelet memiliki manfaat yang besar dalam mencegah stroke, namun tetap menimbulkan risiko perdarahan pada penggunaan antiplatelet ganda [10]. Berdasar bukti secara klinis terdapat tiga macam antiplatelet, yaitu : Siklooksigenase-1 (COX-1) inhibitor, misal aspirin, Adenosine 5'-diphosphate (ADP) antagonis reseptor, misal clopidogrel dan thienopyridine (tiklopidin), Glikoprotein IIb / IIIa antagonis, misal abciximab, tirofiban, dan eptifibatide.

Di antara banyaknya obat antiplatelet, aspirin dan clopidogrel menjadi obat antiplatelet yang paling sering diberikan yang ditujukan dalam sebuah pengobatan maupun pencegahan dalam kejadian stroke iskemik berulang. Aspirin dan clopidogrel juga merupakan obat antiplatelet yang termasuk dalam daftar obat nasional. (FORNAS) [9].



Gambar 1. Mekanisme kerja antiplatelet [11]

Aspirin merupakan obat antiplatelet yang paling umum digunakan pada fase akut maupun dalam pencegahan sekunder stroke iskemik, baik sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat antiplatelet lainnya [11]. Mekanisme kerja dari aspirin itu sendiri yaitu dengan cara

menghambat terjadinya penggumpalan atau pembekuan darah dari jalur agregasi trombosit. Penyumbatan ini dilakukan dengan menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) melalui proses asetilasi (reaksi kimia dengan tujuan untuk menggantikan gugus asetil dengan senyawa lain) sehingga terjadi penurunan produksi dari tromboxan A₂, derivat prostaglandin, dan promotor agregasi platelet [9].

Berdasarkan data dari the *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, dosis harian aspirin berkisar antara 75 hingga 150 mg dengan dosis tinggi yang sama efektifnya dalam pencegahan terjadinya trombolisis serta memiliki tingkat risiko terjadinya perdarahan rendah [9]. Berdasarkan pedoman *American Heart Association* atau *American Stroke Association* menganjurkan bahwa terapi antiplatelet menjadi landasan sebagai terapi antitrombotik dalam pencegahan sekunder stroke iskemik dan saat ini penggunaan dosis awal 50 mg/hari 24 jam untuk stroke nonkardioemboli hingga 48 jam setelah selesainya pengobatan alteplase. Hal tersebut diperuntukkan dalam hal mengurangi angka kematian dan kecacatan jangka panjang [4]. Namun, pada pasien yang menerima trombolisis dengan pengobatan alteplase untuk memecah gumpalan darah, dianjurkan untuk menunda pemberian aspirin selama 24 jam. Hal ini dikarenakan dapat meningkatkan risiko perdarahan intraserebral bila diberikan bersamaan dengan alteplase, dibandingkan tanpa pengobatan tambahan. Adanya gambaran secara klinis ditunjukkan dengan kejadian vascular berulang seperti TIA, stroke dan infark miokard merupakan kegagalan dari pengobatan aspirin yang dapat diukur dengan peningkatan kadar TXA₂ dan pembentukan sumbat trombosit yang cepat [11].

Clopidogrel merupakan obat antiplatelet golongan adenosine 5'-diphosphate (ADP), dengan sifat sebagai anti inflamasi dan berperan dalam menghambat ADP- serta menginduksi terjadinya agregasi platelet [9]. Clopidogrel dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya oleh sistem sitokrom P450 hati [11]. Ketika clopidogrel diserap dari usus, zat tersebut dibatasi oleh P-glikoprotein dan dikodekan oleh gen ABCB1. Kebanyakan obat dimetabolisme ± 85% menjadi bentuk nonaktif melalui esterase, dan sisanya diubah dari prodrug menjadi bentuk aktif melalui isoform aktif oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Pengikatan permanen metabolit aktif ke reseptor P2Y₁₂ secara efektif menghambat aktivitas trombosit dan agregasi trombosit yang diinduksi ADP. Clopidogrel secara permanen menghambat reseptor ADP yang dikodekan oleh gen P2RY12 dan terlibat dalam inaktivasi reseptor fibrinogen glikoprotein IIb/IIIa, terhadap agregasi trombosit.[9].

Clopidogrel dilisensikan untuk penatalaksanaan stroke iskemik pada fase akut jika pasien diketahui alergi terhadap aspirin dan sebagai pencegahan sekunder jangka panjang.

Dosis loading clopidogrel ialah 300 atau 600 mg yang direkomendasikan sebagai pengobatan akut diikuti dengan 75 mg setiap hari untuk jangka panjang. Dosis awal clopidogrel 300 mg pada pasien dengan stroke sedang hingga berat [11].

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian kualitatif dengan desain penelitian literature review. Metode yang digunakan ialah dengan studi pustaka pencarian artikel jurnal berbahasa Indonesia dan Bahasa Inggris menggunakan database *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kriteria inklusi pemilihan jurnal yaitu publikasi jurnal mengandung bahasan dari kata kunci yang dicari dan dipublikasikan pada 10 tahun terakhir (2014-2024).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan literature review yang dilakukan, diperoleh data mengenai efektivitas terapi kombinasi aspirin dan clopidogrel sebagai berikut :

Tabel 1. Efektivitas Kombinasi Antiplatelet Ganda

No.	Judul Jurnal	Author	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Perbandingan Efektivitas Penggunaan Obat Antiplatelet Clopidogrel dan Kombinasi Clopidogrel Dengan Aspilet Pada Pasien Stroke Iskmik di RSUD Kab. Bekasi	Lukas and Pravita, 2020	Penelitian ini digunakan metode secara deskriptif berdasarkan data retrospektif <i>crosssectional</i> . Kriteria inklusi pasien stroke iskemik pada poli syaraf di RSUD Kabupaten Bekasi.	Kombinasi antiplatelet clopidogrel dengan aspilet memiliki efektivitas yang sama dengan clopidrogel tunggal. Berdasarkan dari hasil penelitian yang dilakukan, dikemukakan bahwa antiplatelet tunggal yaitu clopidogrel dan kombinasi antiplatelet clopidogrel dengan antiplatelet bermerk dagang aspilet tidak memiliki perbedaan secara signifikan dalam tingkat efektivitas. Hal ini ditunjukkan berdasarkan nilai PT dan aPTT dengan perbedaan yang tidak signifikan antara sebelum ataupun setelah menggunakan clopidogrel tunggal dan kombinasi clopidogrel dengan aspilet.

2.	Analisis Efektivitas dan Efek Samping Penggunaan Clopidogrel Tunggal dan Kombinasi Clopidogrel-Aspilet Pada Pasien Stroke Iskemik di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar	Inayah <i>et al.</i> , 2019	Penelitian dilakukan secara prospektif dan retrospektif dengan metode uji klinik dengan metode cohort	Ditinjau dari nilai PT, aPTT dan Barthel Index Pada penggunaan antiplatelet memberikan efektivitas yang sama antara terapi tunggal dan kombinasi. Namun, pada penggunaan terapi kombinasi antara Clopidogrel-Aspilet memberikan efek samping terhadap gastrointestinal dengan tingkat lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan Clopidogrel secara terapi tunggal. Sehingga disarankan penggunaan clopidogrel tunggal lebih baik.
3.	Perbandingan Manfaat Antiplatelet Kombinasi Aspirin dan Clopidogrel Dengan Aspirin Tunggal Pada Stroke Iskemik	Fatoni <i>and</i> Gofir, 2014	Penelitian dilakukan dengan cara pengamatan analitik dengan metode kohort retrospektif dengan penelusuran data rekam medis	Tidak ada perbedaan antara efektivitas terapi antiplatelet ganda kombinasi aspirin dan klopidoogrel dengan antiplatelet monoterapi aspirin tunggal terhadap kejadian stroke berulang dalam kurun waktu 6 bulan setelah serangan stroke iskemik pertama yang terjadi pada pasien.
4.	Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA	Johnston <i>et al.</i> , 2018	Penelitian dilakukan dengan uji coba acak. Pasien dengan stroke iskemik minor atau TIA berisiko tinggi untuk menerima clopidogrel dengan dosis awal 600 mg pada hari ke-1, diikuti dengan 75 mg/hari, ditambah aspirin (dengan dosis 50 - 325 mg/hari) atau dosis aspirin saja dalam kisaran yang sama.	Kejadian iskemik mayor terjadi pada 121 dari 2432 pasien (5,0%) yang menerima clopidogrel plus aspirin dan pada 160 dari 2449 pasien (6,5%) yang menerima aspirin plus plasebo. Perdarahan mayor terjadi pada 23 pasien (0,9%) yang menerima clopidogrel plus aspirin dan pada 10 pasien (0,4%) yang menerima aspirin plus placebo.
5.	A Cost-Effectiveness and	Nafrialdi <i>et al.</i> , 2018	Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif	Data yang diperoleh dari 123 pasien Acute Syndrome Coronary

	Safety Analysis of Dual Antiplatelet Therapy Comparing Aspirin Clopidogrel to Aspirin-Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome		pada pasien ACS di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo antara tahun 2014 dan 2016. rasio biaya-efektivitas inkremental (ICER).	yang diobati dengan Aspirin-Clopidogrel dan 57 pasien ACS yang diobati dengan Aspirin-Ticagrelor. Tidak ada perbedaan secara signifikan berdasar hasil statistik yang diperoleh diantara kelompok Aspirin-Clopidogrel dan Aspirin-Ticagrelor. Kelompok Aspirin-Ticagrelor memiliki insiden perdarahan mayor yang lebih tinggi daripada kelompok Aspirin-Clopidogrel dengan persentase 5,3% vs 1,62%, terutama pada pasien geriatri.
6.	Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Acute, Nonminor Stroke A Nationwide, Multicenter Registry-Based Stud	Kim <i>et al.</i> , 2019	Penelitian dilakukan secara retrospektif berdasarkan data pendaftaran Pusat Penelitian Klinis untuk Stroke, pendaftaran prospektif dan berbasis web dari pasien yang dirawat di 15 rumah sakit akademik atau pusat stroke regional di Korea Selatan selama Januari 2011 – Mei 2017	Pemberian terapi clopidogrel dan aspirin pada pasien dengan stroke iskemik akut, nonminor, dan nonkardioemboli, Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) tidak mengurangi risiko kejadian outcome primer atau kejadian stroke berulang dibandingkan dengan terapi aspirin tunggal selama pengobatan 3 bulan. Tetapi dapat meningkatkan pendarahan dengan kondisi yang relevan aman.
7.	Comparative Effectiveness of Combined Antiplatelet Treatments in Acute Minor Ischaemic Stroke	Kim <i>et al.</i> , 2022	Secara retrospektif dari registrasi Clinical Research Collaboration for Stroke-Korea (CRCS-K), berbasis web yang terdiri di 16 rumah sakit akademis atau pusat stroke regional di Korea Selatan pada pasien yang dirawat selama Januari 2011- Juli 2018	Pada pasien dengan stroke iskemik akut, minor, non-kardioemboli pemberian clopidogrel-aspirin dibandingkan dengan inisiasi awal antiplatelet kombinasi lainnya (kebanyakan kombinasi berbasis cilostazol) dapat mengurangi risiko kejadian vaskular komposit primer dan terjadinya kekambuhan selama 3 bulan pertama setelah stroke.

8.	Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke	Gao <i>et al.</i> , 2023	uji coba faktorial secara double-blind, acak, terkontrol plasebo, yang melibatkan pasien dengan stroke iskemik ringan atau serangan iskemik transien risiko tinggi (TIA). Pasien dibagi secara acak, dengan rasio 1:1, dalam waktu 72 jam setelah timbulnya gejala.	Di antara pasien dengan stroke iskemik ringan atau TIA risiko tinggi, pada pemberian terapi kombinasi clopidogrel-aspirin yang dimulai dalam waktu 72 jam setelah timbulnya stroke menyebabkan risiko stroke baru yang lebih rendah dalam waktu 90 hari dibandingkan dengan terapi aspirin saja, namun dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke baru pada hari ke-90. Tetapi dapat meningkatkan pendarahan.
9.	Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy in Mild-to-Moderate Stroke During Hospitalization	Fan <i>et al.</i> , 2022	Analisis data retrospektif multisenter dengan kriteria inklusi pasien mengalami stroke iskemik akut ringan hingga sedang dalam 72 jam setelah timbulnya stroke iskemik yang menerima pengobatan aspirin monotherapy atau terapi dual antiplatelet dengan clopidogrel plus aspirin	Pada pasien stroke ringan hingga sedang selama 72 jam sejak serangan awal, terapi kombinasi antara aspirin-clopidogrel lebih baik daripada monoterapi aspirin dalam mengurangi kejadian akhir selama rawat inap dengan tingkat penurunan kejadian vascular isemik yang lebih jelas. Terapi antiplatelet ganda dalam penelitian ini tidak meningkatkan resiko kejadian perdarahan
10.	Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Mild-to-Moderate Acute Ischemic Stroke According to the Risk of Recurrent Stroke	Lee <i>et al.</i> , 2020	Analisa retrospektif berdasarkan database registrasi stroke multisenter prospektif nasional antara Januari 2011 dan Juli 2018 dengan pasien stroke ringan hingga sedang, akut, stroke iskemik nonkardioembolik	Kejadian luaran primer secara signifikan lebih sering dialami pada pasien dengan aspirin monoterapi dibandingkan antiplatelet ganda. Penurunan resiko kejadian vaskular primer dalam waktu 3 bulan terjadi pada kelompok pasien stroke iskemik akut nonkardioembolik ringan hingga sedang dengan terapi antiplatelet ganda clopidogrel-aspirin. Pada pasien dengan stenosis arteri intracranial, efek

antiplatelet ganda clopidogrel-aspirin dan aspirin monoterapi tidak berbeda signifikan, tetapi terapi antiplatelet ganda secara numerik mengurangi resiko kejadian vascular berulang

Berdasarkan penelitian Tangkudung *et al.* (2021) yang dilakukan secara retrospektif pada pasien dengan coiling intrakranial yang menerima clopidogrel dan/atau aspirin menemukan bahwa kejadian stroke dan serangan iskemik transien/transient ischemic attack (TIA) dalam waktu 60 hari secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pemberian antiplatelet [8].

Berdasarkan hasil review yang dilakukan didapatkan hasil bahwa rata-rata dalam hasil jurnal yang telah direview menyatakan terapi dengan antiplatelet ganda (clopidogrel-aspirin) memberikan efektivitas yang tidak jauh berbeda dengan antiplatelet monoterapi. Pemberian terapi antiplatelet ganda dapat menurunkan resiko terjadinya stroke berulang dan dapat mengurangi terjadinya resiko kejadian vascular berulang. Akan tetapi, pemberian terapi antiplatelet ganda Clopidogrel-Aspirin dapat memberikan resiko terjadinya perdarahan dengan tingkat yang relatif aman.

Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian antiplatelet ganda dengan kombinasi aspirin dan clopidogrel hanya bisa disarankan dan dianjurkan pada pasien dengan stroke iskemik dan riwayat infark miokard atau pemasangan stent koroner dengan catatan dosis aspirin yang dapat digunakan ialah dosis yang sangat rendah untuk meminimalkan risiko terjadinya perdarahan [4]. Selain itu, penggunaan antiplatelet sebaiknya ditunda atau dihentikan sementara pada pasien yang mengalami perdarahan gastrointestinal. Hal tersebut dikarenakan penggunaan antiplatelet akan memperparah perdarahan gastrointestinal.

KESIMPULAN

Terapi pemberian kombinasi pada pasien stroke iskemik memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dengan monoterapi. Terapi antiplatelet ganda (DAPT) dengan kombinasi clopidogrel-aspirin dapat mengurangi resiko terjadinya kejadian berulang namun memiliki efek dalam resiko perdarahan yang masih relatif aman. Sehingga penggunaan antiplatelet ganda kombinasi clopidogrel-aspirin tidak disarankan pada pasien dengan resiko terjadinya perdarahan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] D. Kuriakose and Z. Xiao, "Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives," *IJMS*, vol. 21, no. 20, p. 7609, Oct. 2020, doi: 10.3390/ijms21207609.
- [2] N. Inayah, M. A. Manggau, and Y. Amran, "Analisis Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Clopidogrel Tunggal Dan Kombinasi Clopidogrel- Aspilet Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rsup Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar," *MFF*, vol. 22, no. 3, pp. 81–84, Mar. 2019, doi: 10.20956/mff.v22i3.5811.
- [3] S. Lukas and A. Pravita, "Perbandingan Efektivitas Penggunaan Obat Antiplatelet Clopidogrel Dan Kombinasi Clopidogrel Dengan Aspilet Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rsud Kab. Bekasi," 2020.
- [4] D. Dedi, D. Syamsul, and R. T. Siregar, "Profil Penggunaan Obat Pada Pasien Stroke Iskemik Pada Pasien Di Poli Neurologi," *borneo nurs. j.*, vol. 5, no. 1, pp. 36–45, Jan. 2023, doi: 10.61878/bnj.v5i1.75.
- [5] S. Agustina, J. S. Widjaja, R. Puspasari, and D. Chandra, "Studi Pasien Stroke Iskemik dengan Terapi Antiplatelet di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Tingkat III Brawijaya Surabaya, Indonesia, Agustus–November 2022," *Cermin Dunia Kedokteran*, vol. 50, no. 8, pp. 410–413, Aug. 2023, doi: 10.55175/cdk.v50i8.998.
- [6] R. Fatoni and A. Gofir, "PERbandingan Manfaat Antiplatelet Kombinasi Aspirin Dan Klopidoogrel Dengan Aspirin Tunggal Pada Stroke Iskemik," vol. 4, 2014.
- [7] S. Octariani, D. Mayasari, and A. M. Ramadhan, "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," *Proc. Mul. Pharm. Conf.*, vol. 14, pp. 405–412, Dec. 2021, doi: 10.25026/mpc.v14i1.597.
- [8] G. Tangkudung, D. Susanto, and F. P. Wijaya, "Rasionalisasi Penggunaan Antiplatelet Pada Prosedur Neurointervensi Vaskular," vol. 4, no. 3, pp. 1–11, 2021.
- [9] N. Rakhmawati and I. Setyaningsih, "Resistensi antiplatelet pada Stroke Iskemik," *Berkala Neurosains*, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, 2019.
- [10] S. Megawati, R. Rahmawati, and N. Fhatonah, "Evaluasi Penggunaan Obat Antiplatelet Pada Pasien Stroke Iskemik Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Kabupaten

- Tangerang Tahun 2019,” *J.Far*, vol. 8, no. 1, p. 39, Feb. 2021, doi: 10.47653/farm.v8i1.531.
- [11] M. Kamarova *et al.*, “Antiplatelet Use in Ischemic Stroke,” *Ann Pharmacother*, vol. 56, no. 10, pp. 1159–1173, Oct. 2022, doi: 10.1177/10600280211073009.
- [12] S. C. Johnston *et al.*, “Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA,” *N Engl J Med*, vol. 379, no. 3, pp. 215–225, Jul. 2018, doi: 10.1056/NEJMoA1800410.
- [13] N. Nafrialdi, N. M. Handini, I. Instiaty, and I. P. Wijaya, “A cost-effectiveness and safety analysis of dual antiplatelet therapy comparing aspirin–clopidogrel to aspirin–ticagrelor in patients with acute coronary syndrome,” *Med J Indones*, vol. 27, no. 4, pp. 262–70, Dec. 2018, doi: 10.13181/mji.v27i4.3024.
- [14] J.-T. Kim *et al.*, “Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Acute, Nonminor Stroke: A Nationwide, Multicenter Registry-Based Study,” *Stroke*, vol. 50, no. 11, pp. 3147–3155, Nov. 2019, doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026044.
- [15] S. Kim *et al.*, “Comparative effectiveness of combined antiplatelet treatments in acute minor ischaemic stroke,” *Stroke Vasc Neurol*, vol. 7, no. 1, pp. 13–21, Feb. 2022, doi: 10.1136/svn-2020-000841.
- [16] Y. Gao *et al.*, “Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke,” *N Engl J Med*, vol. 389, no. 26, pp. 2413–2424, Dec. 2023, doi: 10.1056/NEJMoA2309137.
- [17] H. Fan *et al.*, “Dual Versus Mono Antiplatelet Therapy in Mild-to-Moderate Stroke During Hospitalization,” *Dual versus mono antiplatelet therapy in mild-to-moderate stroke during hospitalization*, vol. 9, no. 4, pp. 506–514, 2022.
- [18] H.-L. Lee *et al.*, “Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Mild-to-Moderate Acute Ischemic Stroke According to the Risk of Recurrent Stroke: An Analysis of 15 000 Patients From a Nationwide, Multicenter Registry,” *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*, vol. 13, no. 11, p. e006474, Nov. 2020, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006474.