

Resistensi antiplatelet pada Stroke Iskemik

Antiplatelet resistance in Ischaemic Stroke

Nurul Rakhmawati*, Paryono**, Indarwati Setyaningsih**

*RS Pusat Otak Nasional Jakarta

** Departemen Neurologi FKMK, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

antiplatelet resistance, clopidogrel resistance, aspirin resistance, ischaemic stroke

Aspirin and clopidogrel are antiplatelet agents often used in ischemic strokes. The presence of antiplatelet resistance is the cause of recurrent stroke although the patient has routinely taken medication. The percentage of antiplatelet resistance in several studies varies greatly from 3-85% in aspirin and 28-44% in clopidogrel. The underlying mechanism of antiplatelet resistance is unknown. Underdiagnosed antiplatelet resistance in cases of recurrence ischemic stroke and absence of researches of antiplatelet resistance in ischemic stroke in Indonesia prompted the authors to write a literature review.

ABSTRAK

Kata kunci:

Resistensi antiplatelet, resistensi clopidogrel, resistensi aspirin, stroke Iskemik,

Aspirin dan clopidogrel merupakan agen antiplatelet yang sering digunakan pada stroke iskemik. Terdapatnya resistensi antiplatelet menjadi penyebab terjadinya stroke rekuren yang telah rutin minum obat. Persentase terjadinya resistensi antiplatelet pada beberapa penelitian sangat bervariasi mulai 3-85% pada aspirin dan 28-44% pada clopidogrel. Mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi antiplatelet belum diketahui dengan pasti. Underdiagnosed resistensi antiplatelet pada kasus rekuren stroke iskemik, belum adanya penelitian, dan pembahasan resistensi antiplatelet pada stroke iskemik di Indonesia mendorong penulis untuk melakukan penulisan tinjauan pustaka.

Correspondence:

Nurul Rakhmawati, email : nuruldrw@gmail.com

PENDAHULUAN

Hampir 185.000 setiap tahunnya terjadi stroke berulang di Amerika Serikat, dan sepertiga hingga setengahnya berhubungan dengan adanya resistensi antiplatelet.¹ Terjadinya trombus arteri intrakranial meskipun telah menggunakan obat antiplatelet mendukung konsep “resisten antiplatelet”.² Makna lain resistensi antiplatelet adalah kegagalan pengobatan antiplatelet, antiplatelet nonresponsif atau efikasi yang tidak adekuat.³

Kejadian penyakit kardiovaskular masih dapat berulang pada beberapa pasien meskipun telah menggunakan terapi antiplatelet, hal ini terkait dengan antiplatelet yang kurang responsif. Sekitar 20% pasien yang pernah mengalami kejadian kardiovaskular rekuren, termasuk trombosis *stent* subakut dan kematian mendadak yang telah mendapatkan terapi antiplatelet ganda sesuai standar. Kondisi ini menunjukkan adanya pengaruh obat antiplatelet yang tidak adekuat atau disebut resistensi antiplatelet.⁴

Rerata kejadian resisten antiplatelet pada pasien stroke atau *transient ischemic attack* (TIA), mulai 3-85% pada aspirin dan 28-44% pada clopidogrel. Perbedaan

rerata resistensi clopidogrel dan aspirin tergantung pada *assay*/ teknik pemeriksaan.³ Terdapat kecenderungan bahwa semakin meningkatnya usia, maka respon antiplatelet semakin inadkuat,^{5,6} melaporkan resisten aspirin tertinggi ditemukan pada laki-laki ($p = 0,02$) dan terutama yang merokok, namun, penelitian yang dilakukan oleh Sadiq menunjukkan hasil yang berbeda.⁷

Platelet memiliki peran vital dalam patofisiologi terjadinya pembentukan trombus pada stroke iskemik, penyakit kardiovaskular, dan penyakit vaskular perifer, di mana trombosis menjadi penyebab terjadinya stroke sekitar 70% di Taiwan. Aspirin dan clopidogrel merupakan agen antiplatelet yang sering digunakan dalam pencegahan stroke iskemik. Platelet dapat mengaktifkan beberapa *pathways* dan agen antiplatelet berfungsi memblokir satu atau lebih di antaranya. Mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi antiplatelet belum diketahui dengan pasti.⁸

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji resistensi aspirin atau clopidogrel pada stroke iskemik baik berdasarkan mekanisme, penyebab dan faktor yang mempengaruhi, pemeriksaan maupun manajemen terapi.

Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tenaga kesehatan dan masyarakat tentang adanya risiko rekurensi stroke iskemik yang disebabkan resistensi aspirin atau clopidogrel sehingga dapat dilakukan pencegahan.

PEMBAHASAN

Mekanisme pembentukan atherosklerotik

Lesi awal atherosklerosis adalah *fatty streak*. *Fatty streak* merupakan hasil dari akumulasi serum lipoprotein di dalam tunika intima dinding pembuluh darah. Secara mikroskopik *fatty streak* menunjukkan gambaran lipid yang sarat akan makrofag, T limfosit, dan *smooth muscle cells*. *Fatty streak* bisa berkembang menjadi plak fibrosa. Hasil dari akumulasi lipid yang progresif ini adalah migrasi dan proliferasi dari *smooth muscle cells*. Terdapat hubungan yang kompleks antara elemen seluler dan lesi atherosklerosis. Elemen seluler terdiri dari sel endotel, sel-sel otot polos, platelet dan leukosit. Fungsi vasomotor, trombogenesis dinding pembuluh darah, aktivasi sistem koagulasi, sistem fibrinolitik, migrasi dan proliferasi sel otot polos serta inflamasi seluler adalah proses kompleks yang berhubungan dengan proses biologi. Hal ini mempunyai kontribusi terjadinya atherogenesis dan manifestasi klinis dari atherosklerosis.⁹

Mekanisme pembentukan trombus

Dasar patologi terbentuknya atherotrombotik adalah platelet yang mengandung generasi platelet pada lokasi terjadinya plak pembuluh darah yang ruptur. Matrik subendotelial kolagen dan von Willebrand Faktor (vWF) keluar setelah cedera pembuluh darah. Aktivasi platelet diikuti proses adhesi oleh kolagen dan vWF melalui membran reseptor spesifik. Thrombin dihasilkan oleh paparan dengan *tissue factor* yang merupakan platelet agonis. Hasil aktivasi platelet adalah pelepasan adenosine diphosphate (ADP) dari jaringan granula dan thromboxane A₂ dihasilkan dari jalur cyclooxygenase-1 (COX-1). COX-1 mengubah asam arakidonat (berasal dari membran fosfolipid) menjadi prostaglandin (PG) H₂ dan platelet spesifik thromboxane (Tx) synthase mengubah PGH₂ menjadi TxA₂. Melalui mekanisme autokrin dan parakrin, agonis ini bertanggung jawab untuk amplifikasi aktivasi platelet. Meskipun TxA₂ dan ADP bertindak secara sinergis selama agregasi platelet, sinyal berkelanjutan reseptor ADP-P2Y₁₂ sangat penting untuk aktivasi reseptor GPIIb/IIIa dan generasi trombus tetap stabil. Aktivasi platelet memperlihatkan permukaan serin fosfatidil yang menyediakan "binding site" untuk faktor koagulasi dan generasi trombin. Jaringan fibrin dihasilkan oleh aktivasi trombin

yang berikatan dengan agregat platelet dan membentuk gumpalan stabil di lokasi cedera.^{9,10}

Penggunaan Antiplatelet pada Stroke Iskemik

Obat yang menghambat fungsi platelet digunakan untuk mengurangi risiko kejadian penyumbatan arteri pada pasien dengan aterosklerosis. Ada tiga agen antiplatelet yang memiliki bukti klinis: 1) siklooksigenase-1 (COX-1) inhibitor, seperti aspirin; 2) adenosine 5'-diphosphate (ADP) antagonis reseptor, seperti thienopyridine (tiklopidin) dan clopidogrel; 3) glikoprotein IIb / IIIa antagonis, seperti abciximab, eptifibatide dan tirofiban.¹¹ Dari sekian banyak jenis antiplatelet, Aspirin dan clopidogrel merupakan antiplatelet yang sering digunakan dalam pengobatan dan pencegahan kekambuhan stroke iskemik, juga merupakan antiplatelet yang terdapat dalam formularium nasional (FORNAS).¹²

Setiap individu memiliki variabilitas respons terhadap obat yang sama. Farmakokinetik obat meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi), dan eliminasi. Hal-hal tersebut berkontribusi terhadap variasi konsentrasi plasma obat dan atau metabolit aktif pada individu yang berbeda yang mendapat dosis sama. Farmakodinamik merupakan efek biokemikal dan fisiologikal obat dan mekanisme aksi obat yang menghasilkan hubungan kompleks antara konsentrasi yang diberikan dan besarnya respons klinis yang diamati. Farmakokinetik dan farmakodinamik obat meliputi sumber utama variabilitas inter dan intraindividual dalam respon obat dan sebagai dasar pemahaman keberhasilan atau kegagalan terapi atau pun efek samping.¹³

Mekanisme kerja dan metabolisme aspirin

Aspirin (asam asetilsalisilat) di absorpsi dari perut dan usus halus bagian atas secara cepat oleh difusi pasif dan mencapai kadar plasma puncak dalam waktu sekitar 30-40 menit setelah pemberian formulasi oral lepas cepat. Sediaan *enteric coated* membutuhkan waktu hingga 3-4 jam untuk mencapai kadar plasma puncak. Aspirin menghambat agregasi platelet melalui jalur agregasi tromboxan. Blokade dilakukan dengan menginhibisi enzim siklooksigenase-1 (COX-1) melalui proses asetilasi, yang menghasilkan berkurangnya produksi tromboxan A₂, derivat prostaglandin dan promotor agregasi platelet.⁵

Mekanisme kerja Clopidogrel

Clopidogrel yang merupakan derivat thienopyridine, yang memiliki efek anti inflamasi selain menghambat ADP- yang menginduksi terjadinya agregasi platelet.

Clopidogrel merupakan prodrug yang harus dikonversi ke bentuk aktif di hepar. Setelah clopidogrel diabsorpsi di dalam usus, dimana penyerapan dibatasi oleh P-glikoprotein yang dikodekan oleh gen ABCB1. Sebagian besar obat (sekitar 85%) dimetabolisme oleh esterase menjadi bentuk yang tidak aktif, sedangkan sisanya dikonversi dari prodrug ke bentuk aktif oleh enzim sitokrom P450 (CYP) oleh isoform aktif. Ikatan permanen metabolit aktif tersebut dengan reseptor P2Y₁₂ menghasilkan blokade efektif terhadap aktivasi platelet yang diinduksi ADP serta agregasi platelet. Clopidogrel secara ireversibel menghambat reseptor ADP, dikodekan oleh gen P2RY12 yang bertanggung jawab untuk menonaktifkan reseptor fibrinogen, glikoprotein IIb/IIIa, untuk agregasi platelet. Langkah oksidatif CYPdependen sangat penting untuk konversi prodrug ke bentuk aktifnya, juga pengangkutan alel CYP2C19 dan CYP3A4 tertentu, misalnya, dapat dikaitkan dengan respons terhadap clopidogrel karena metabolisme clopidogrel yang bergantung pada terjadinya oksidasi. Polimorfisme gen CYP2C19 terdiri dari kehilangan fungsi alel dari isoform fungsi 1 dan *2 dan *3. Metabolisme yang buruk dapat berasal dari kerusakan kedua fungsi alel, jika salah satu yang rusak maka disebut kerusakan intermediate. Selain itu, terdapat gen CYP2C19 *17 yang berfungsi sebagai jalur cepat konversi clopidogrel ke bentuk aktifnya. Obat-obatan tertentu seperti *Proton Pump Inhibitor* (PPI) juga di metabolisme di hati bersamaan dengan clopidogrel, sehingga dikaitkan dengan berkurangnya respons clopidogrel yang berkurang.¹⁴ Ketika clopidogrel diberikan bersama dengan aspirin maka kejadian trombotik dapat menurun secara signifikan.^{4,15}

Resistensi Antiplatelet

Resistensi terhadap obat digunakan bila obat tidak dapat mencapai target farmakologis, sebagai konsekuensi dari penurunan bioavailabilitas, *in vivo* inaktivasi, atau interaksi negatif dengan zat lain atau untuk perubahan target.¹¹

Definisi resistensi antiplatelet menurut European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis masih belum jelas karena belum adanya metode standar untuk memantau fungsi platelet serta nilai potong yang jelas yang bisa digunakan secara luas untuk pengukuran fungsi platelet sehingga dapat mengelompokkan pasien sebagai *responders* atau *non-responders* (resisten). Resistensi antiplatelet dapat dibagi menjadi 2 hal, yaitu resistensi klinis dan laboratoris. Resistensi klinis ditegakkan bila didapatkan kejadian kardiovaskular pada pasien dalam terapi antiplatelet. Sedangkan resistensi laboratoris dinilai ada bila reaktivitas platelet *in vitro* tidak dapat dihambat meskipun menggunakan obat antiplatelet.¹⁶

Resistensi antiplatelet dapat dideskripsikan menjadi 3 cara yaitu berdasarkan pemeriksaan laboratorium, *high on-treatment platelet reactivity* (HPR), dan klinis. Reaktivitas platelet dalam terapi merupakan ukuran batas absolut reaktivitas platelet selama terapi, sedangkan HPR adalah kategori klasifikasi yang ditentukan ketika reaktivitas platelet dalam terapi berada pada atau di atas batas yang dapat diantisipasi untuk merepresentasikan kondisi klinis *hyporesponsiveness*, seperti adanya dengan kejadian kardiovaskular mayor.¹⁷

Mekanisme resistensi antiplatelet

Secara farmakologis, resistensi obat didefinisikan berdasarkan pengukuran metabolit spesifik terhadap target obat, yaitu cAMP untuk clopidogrel dan tromboksan untuk aspirin. Variabilitas respons individu terhadap obat-obat antiplatelet diduga melibatkan berbagai faktor, salah satunya ketidakpatuhan minum obat dan absorpsi obat yang buruk.¹⁸ Faktor farmakokinetik dan farmakodinamik mencakup bioavailabilitas, polimorfisme genetik, aktivasi jalur stimulasi platelet alternatif, percepatan pergantian platelet dan faktor yang berhubungan dengan tingkat resistensi antiplatelet, yang berkontribusi terhadap variabel inhibisi platelet oleh agen platelet (Tabel 1).

Bhatt, menyebutkan terdapat 3 faktor yang berperan dalam resistensi aspirin. 3 hal tersebut antara lain faktor klinis, faktor seluler, dan faktor genetik.¹⁹ Faktor klinis yang terkait adalah Non-absorpsi, interaksi dengan NSAIDs, sindrom koroner akut, gagal jantung kongestif, hiperglikemi, dan gelombang katekolamin. Faktor seluler yang berhubungan dengan resistensi aspirin antara lain insuffisiensi suppressi COX-1, over-ekspresi mRNA COX-2, eritrosit menginduksi aktivasi platelet, peningkatan norepinefrin, generation 8-*iso-PGF 2 α* dan resolvins. Faktor genetik yang berhubungan antara lain COX-1, polimorfisme reseptor GP IIb/IIIa, polimorfisme reseptor kolagen, polimorfisme reseptor von Willebrand Faktor (vWF), dan polimorfisme nukleosid tunggal P2Y1.²⁰

Resisten aspirin dibatasi pada kondisi di mana aspirin tidak dapat menghambat COX-1 tergantung produksi TXA2 (dan, akibatnya, TXA2 tergantung fungsi platelet), sementara resistensi terhadap Thienopyridines dibatasi untuk situasi di mana Thienopyridines tidak mampu untuk menghambat reseptor platelet P2Y12.¹¹

Clopidogrel

Penelitian yang dilakukan oleh Nguyen *et al.*, yang membagi penyebab resistensi clopidogrel menjadi 2 faktor, yakni faktor ekstrinsik dan intrinsik. Faktor ekstrinsik antara lain dosis pemakaian clopidogrel, interaksi obat-obatan (Lipitor), aktivitas CYP3A4,

Tabel 1. Penyebab resistensi antiplatelet³

a. Resistensi Antiplatelet terkait inhibisi COX-1 atau P2Y12 yang tidak adekuat
1. Penurunan Bioavailabilitas :
- Komplians yang buruk
- Dosis yang tidak sesuai atau pemakaian obat di bawah dosis
- Penurunan absorpsi obat
- Peningkatan metabolisme
- Interaksi obat-obatan
• Aspirin: NSAIDs (ibuprofen, indometasin and naproxen), <i>proton pump inhibitors (PPI)</i>
• Clopidogrel: substrat CYP3A4 (atorvastatin, simvastatin and lovastatin) dan <i>inhibitor</i> (amlodipine)
• Substrat CYP2C19 dan <i>inhibitors</i> (omeprazole dan esomeprazole)
- Polymorfisme Genetik:
• Aspirin:
- Receptor: GPIa/IIa, GPIb a, GPIIIa (PIA1/A2), GPIIb/IIIa, GPIb/V/IX, thromboxane dan von Willebrand faktor receptor
- Enzim: COX-1, COX-2, thromboxane A2 synthase dan UDP-glucuronosyltransferase
- Polimorfisme faktor XIII Val34Leu
• Clopidogrel:
- Receptor: P2Y12
- Enzim: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, ABCB1 (P-glycoprotein), dll.
b. Resistensi Antiplatelet meskipun inhibisi COX-1 atau P2Y12 adekuat
1. Aktivasi jalur alternatif stimulasi platelet:
- Peningkatan epinefrin-aktivasi mediasi platelet
- Stress-menginduksi ekspresi COX-2 platelet (aspirin)
- Peningkatan sensitivitas platelet terhadap ADP dan kolagen
- Peningkatan pengeluaran ADP
- Sel Merah – menginduksi aktivasi platelet
- Pemberian PGH2 ke platelet (COX-1 <i>bypass</i>) atau sintesis langsung TbXA2, melalui endotel dan monosit (aspirin)
- Peningkatan agregasi platelet P2Y 1- <i>dependent</i> (clopidogrel)
2. <i>Accelerated Platelet Turnover</i> :
- Stress, perdarahan dan operasi
- Sindroma iskemik akut
- Infeksi atau inflamasi akut atau kronik
3. Lain-lain:
- Keparahan, durasi dan kontrol atherosclerosis
- Diabetes melitus dan faktor resiko vaskular lain
- Peningkatan reaktivitas basal platelet basal

Variabel absorpsi obat dan metabolisme *clearance* aktif. Faktor intrinsik antara lain variabilitas jumlah reseptor P2Y12 atau afinitas obat, peningkatan level ADP, Up-Regulasi aktivasi jalur platelet lain.²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Xingyang Yi *et.al.*, di departemen neurologi 2 rumah sakit China, dari 375 pasien stroke iskemik yang dilakukan pemeriksaan genotif cytochrom P450 (CYP) single nucleotide polymorphism (SNPs) didapatkan 153 pasien resisten clopidogrel.²¹ Frekuensi CYP35A (rs776746) dan CYP2C19*2 (rs4244285) genotif AA/AG lebih besar ditemukan pada resisten clopidogrel dibanding dengan yang sensitif.²²

Pemeriksaan resistensi aspirin dan clopidogrel. Tes fungsi platelet dirancang untuk mendeteksi kelainan reaktivitas platelet, yang disebabkan baik oleh bawaan (genetik) atau didapat. Tes fungsi platelet yang paling sering dilakukan adalah agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP atau kolagen. Agregometri platelet merupakan “standar emas” fungsi platelet. *Flow cytometry* juga sering digunakan untuk mengukur aktivasi platelet.

Metode pemeriksaan beserta kelemahan dan keuntungan resistensi antiplatelet dapat dilihat pada tabel 2.

Efek klinis resistensi aspirin dan clopidogrel. Resistensi platelet berhubungan dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik.^{20,23} Kejadian kardiovaskular terkait resistensi aspirin sebesar 41%, kematian 5,7% dan sindrom koroner akut sebesar 39,4%.²³ Pasien stroke iskemik yang resisten aspirin memiliki peningkatan risiko kejadian kardiovaskular, termasuk stroke, miokard infark, atau kematian akibat vaskular.²⁰ Status resistensi aspirin juga dikaitkan dengan ukuran infark, dan tingkat keparahan stroke.²²

Manajemen resistensi aspirin dan clopidogrel dilakukan dalam beberapa metode, di antaranya adalah menaikkan dosis baik saat *loading* atau *maintenance*, atau memodifikasi dengan antiplatelet lain.²⁴ Saat ini belum ada *guideline* khusus yang membahas manajemen resistensi aspirin. Pemberian aspirin dosis 75-1500 mg memiliki keuntungan dalam pencegahan sekunder.²⁴

Modifikasi gaya hidup seperti berhenti merokok, penurunan berat badan, dan aktivitas fisik, kepatuhan

Tabel 2. Metode pemeriksaan resistensi³

Pemeriksaan	Obat	Kelemahan	Keuntungan
Masa Perdarahan	Aspirin, thienopyridines	Reproduktifitas lemah Tergantung operator Pasien tidak nyaman Non spesifik	Tes klinis standar ; <i>In Vivo</i> ; fisiologis
Light transmission optical aggregometry	Aspirin, thienopyridines, Inhibitor GPIIb/IIIa	Membutuhkan waktu Tergantung Operator Volume sampel besar Mahal Sulit untuk dijadikan standarisasi Sensitivitas rendah	Standar emas
Platelet Works®, Helena, (TX, USA)	Aspirin, thienopyridines, GPIIb/IIIa inhibitors	Mahal Spesifisitas dan sensitivitas terbatas Penelitian kurang	Persiapan sampel sedikit
Multiplate® Platelet function Analyser† (Munich, Germany)	Aspirin, thienopyridines, Inhibitor GPIIb/IIIa (indirect)	Tumpang tindih antara non- <i>low</i> dan <i>high responders</i>	<i>Point of care</i>
VerifyNow® Accumetrics (CA, USA)	Aspirin, Thienopyridines, GPIIb/IIIa	Batasan nilai antara <i>low</i> dan <i>high responders</i>	<i>Point of care</i>
Platelet Function analyzer (PFA-100®), Dade Behring	Aspirin	Tidak ada penyesuaian instrumen, Tergantung pada hematokrit dan von Willebrand faktor; tidak sensitif terhadap clopidogrel	Sederhana, cepat, volume sampel sedikit, tidak perlu persiapan, uji seluruh komponen darah
Thromboelastography Thromboelastogram, Haemoscope Corporation, (IL, USA; TEG® or ROTEM®)	Aspirin, thienopyridines, Inhibitor GPIIb/IIIa	Tidak secara khusus tergantung platelet, sebagian besar mengevaluasi <i>clot properties</i>	<i>Point of care</i>
Flow cytometry	Aspirin, thienopyridines, Inhibitor GPIIb/IIIa	Mahal, Tergantung operator	Dibutuhkan sedikit volume darah
Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation (Flow cytometric)	Thienopyridines	Tergantung Operator Labor intensive	Dibutuhkan sedikit volume darah
Serum thromboxane B2 level	Aspirin	Tidak spesifik platelet, <i>prone to artifact</i>	<i>COX-1 dependent</i> Mudah didapat
Urinary 11-dehydro-thromboxane B2 Immunoassay (AspirinWorks®)	Aspirin	Tidak spesifik platelet Tergantung fungsi ginjal	<i>COX-1 dependent</i> Mudah didapat
Impact Cone and Platelet Analyzer, DiaMed (Cressier, Switzerland)	Aspirin	Tidak mudah di dapat	Sederhana, cepat, <i>point of care</i> , volume sampel sedikit, <i>high shear</i> , uji seluruh komponen darah

minum obat, memperbaiki kondisi komorbid seperti hiperlipidemia, diabetes melitus, hipertensi, gagal jantung, menghindari obat-obat yang mempengaruhi absorpsi aspirin seperti penghambat pompa proton dan preparat salut enterik, obat-obat antiinflamasi non-steroid terbukti dapat meningkatkan fungsi platelet pada resistensi antiplatelet.²⁵

Menurut the Antithrombotic Trialists' Collaboration, dosis harian aspirin (75-150 mg) ataupun dosis tinggi sama efektifnya untuk mencegah kejadian trombolisis dan memiliki risiko perdarahan rendah. Pada penelitian lain menunjukkan bahwa aspirin 500 mg/hari secara signifikan memperpanjang waktu antara stroke pertama dan stroke kedua dibandingkan dengan dosis rendah.¹⁷

Pada pemberian *loading dose* yang lebih tinggi (1200 mg, sebagai ganti *loading dose* 600 mg) dan dosis rumatan (150 mg/hari, sebagai ganti terapi rutin 75mg/hari) terbukti aman dan efektif pada pasien pada stroke dengan resisten clopidogrel.³

Penelitian aspirin 650mg 2 kali sehari dengan ticlopidine 250mg 2 kali sehari untuk mencegah kejadian stroke, menunjukkan bahwa ticlopidine memiliki perbedaan signifikan terhadap kejadian stroke atau kematian akibat stroke dibanding pada pasien yang mendapat terapi aspirin.²⁴

Penggunaan clopidogrel sama efektifnya dengan kombinasi regimen aspirin/dipyridamole, namun lebih

efektif pada pemberian aspirin tunggal.²⁴ Terdapat bukti berbeda bahwa peningkatan dosis aspirin tidak memberi manfaat tambahan.²⁶ Antiplatelet golongan baru seperti prasugrel dan ticagrelor, belum di setujui penggunaannya pada stroke iskemik, sementara penggunaan triflusal, sarpoglerate dan cilostazol tidak lebih superior dibanding aspirin pada pencegahan stroke iskemik.²⁴

RINGKASAN

Resistensi antiplatelet merupakan fenomena yang menyebabkan gagalnya terapi stroke iskemik, dan tingginya tingkat rekurensi stroke iskemik. Pada stroke iskemik berulang yang telah dilakukan terapi secara rutin dan adekuat, perlu dilakukan pemeriksaan resistensi antiplatelet.

Resistensi antiplatelet didefinisikan berdasarkan klinis dan laboratorium, di mana klinis ditegakkan bila didapatkan kejadian kardiovaskular pada pasien dalam terapi antiplatelet, sedangkan berdasar laboratorium, dinilai ada apabila reaktivitas platelet *in vitro* tidak dapat dihambat meskipun menggunakan obat antiplatelet. Resistensi antiplatelet juga dapat dideskripsikan berdasarkan pemeriksaan laboratorium, *high on-treatment platelet reactivity* (HPR), dan klinis.

Penyebab resistensi obat secara umum disebabkan karena adanya gangguan pada faktor farmakodinamik dan farmakokinetik. Di mana berdasarkan mekanismenya, resistensi antiplatelet dibagi menjadi 2, yakni adanya resistensi antiplatelet ketika inhibisi tidak adekuat pada COX-1 maupun P2Y12 ataupun resistensi antiplatelet yang terjadi, meskipun inhibisi COX-1 atau P2Y12 adekuat.

Belum ada *guidelines* khusus yang membahas manajemen resistensi antiplatelet pada stroke iskemik, namun pada percobaan yang dilakukan dalam beberapa penelitian, stroke iskemik dengan resistensi antiplatelet dapat dilakukan dengan meningkatkan dosis antiplatelet maupun dengan mengganti obat antiplatelet yang sedang digunakan dengan beberapa rekomendasi yang telah dilakukan oleh peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, *et al.* On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, 2014. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.
2. Hankey GJ, and Eikelboom, JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367:606-617.
3. Topçuoğlu MA, Arsava EM, and Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(2):251-263.
4. Sweeny JM, Gorog DA, and Fuster V. Antiplatelet drug “resistance”. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6:273-282.
5. Saraf S, Bensalha I and Gorog DA. Antiplatelet Resistance-Does it Exist and How to Measure it? *Clinical medicine. Cardiology*. 2009;3:77-91.
6. Gurn PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, *et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:230-235.
7. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *International Journal of Cardiology*. 2005;101(1):71-76.
8. Sadiq PA, Puri A, Dixit M, Ghatak A, Dwivedi SK, Narain VS, *et al.* Profile and Prevalence of Aspirin Resistance in Indian Patients with Coronary Artery Disease. *Indian Heart J*. 2005;57:658-661.
9. Gofir A. Klasifikasi Stroke. Dalam: Manajemen Stroke. Yogyakarta: Pustaka Cendikia Press. 2009:19-43.
10. Tantry US, and Gurbel PA. Antiplatelet Drug Resistance and Variability in Response: The Role of Antiplatelet Therapy Monitoring. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19:3795-3815.
11. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: Molecular mechanisms and laboratory detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(Suppl. 1):230-237.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Depkes RI. 2013:40.
13. Rocca B and Petrucci G. Variability in the Responsiveness to Low-Dose Aspirin: Pharmacological and Disease-Related Mechanisms. *Hindawi Publishing Corporation Thrombosis*. 2012;376721:11. Available from: doi:10.1155/2012/376721.
14. Gorelick PB and Farooq MU. Advances in Our Understanding of Resistance to Antiplatelet Agents for Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke Research & Treatment*. 2013;727842:pp.1-7.
15. Thomson RM and Anderson DC. Aspirin and Clopidogrel for Prevention of Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(2):327.
16. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, *et al.* Interindividual variability in the response to oral antiplatelet

- drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2009;30(4):426-435.
17. Kumbhani DJ, Marso SP, Alvarez CA, McGuire DK. State-of-the-Art:Hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2015;9(2):1-19.
 18. Prisco D and Marcucci R. Antiplatelet Drug's Resistance. *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*. 2009;2:24-28.
 19. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(6):1127-1129.
 20. Casterella PJ. Oral Antiplatelet Therapy Resistance: Definition, diagnosis, and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007:pp.1-7.
 21. Xingyang Yi, Jing Lin, Qiang Z, Lang Wu, Wen Cheng, and Chun Wang. Clopidogrel Resistance Increases Rate of Recurrent Stroke and Other Vascular Events in Chinese Population. *Journal cerebrovascular disease*. 2016.
 22. Wang J, Zhang CJ, Zhang J, He Y, Lee YM, Chen S, et al. Mapping sites of aspirin-induced acetylations in live cells by quantitative acid-cleavable activity-based protein profiling (QA-ABPP). *Scientific Reports*. 2016;5:7896.
 23. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, and Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder (A pilot-study including 180 post-stroke patients). *Thromb Res*. 1993;71:397-403.
 24. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan R. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*. 2008;336:195-198.
 25. John S & Katzan I. Recurrent Stroke while on Antiplatelet Therapy. *Neurol Clin*. 2015;33(2):475-489.
 26. Kasmeridis C, Apostolakis S, and Lip GYH. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013;13(2):242-250.