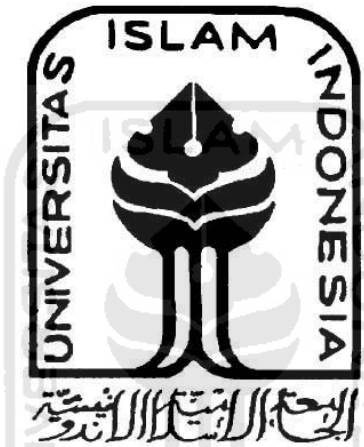
HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

SKRIPSI



Oleh :

Dyah Ayu Merdekawati

03613147

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA YOGYAKARTA
NOVEMBER 2007

HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Oleh :

DYAH AYU MERDEKAWATI

03613147

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA YOGYAKARTA
NOVEMBER 2007

SKRIPSI

HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK
TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK
PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI
DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Yang diajukan oleh

DYAH AYU MERDEKAWATI

03613147

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Saepudin, M.Si., Apt.	Vitarani Dwi A. N., M.Si., Apt.

SKRIPSI

HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Oleh :

DYAH AYU MERDEKAWATI
03613147

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta
Tanggal : 17 Desember 2007

Ketua Penguji,

Saepudin, M.Si., Apt

Anggota penguji,

Vitarani Dwi AN, M.Si., Apt

Anggota penguji,

Farida Hayati, M.Si., Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Akhmad Fauzy, S.Si., M.Si.,PhD.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 19 November 2007

Penulis

DYAH AYU MERDEKAWATI

PERSEMBAHAN

Dengan segenap ketulusan dan kerendahan hati.....

ku persembahkan karya yang sederhana ini untuk :

Allah SWT

Yang selalu ada dalam hatiku..... Hingga kurasakan beban tak begitu berat disaat aku terjatuh, terhempas, tenggelam dalam pahitnya kenyataan hidup ini..... Thanks ya Allah.....

Kedua orang tuaku

Ayahanda Soeprapto dan Ibunda Nani Jatmikowati..... Yang selalu ku sayangi..... Sebagai tanda bakti, hormat, dan sayangku..... Terimakasih telah memberikan kasih sayang, semangat dan doa yang tiada henti untukku.....

Almamaterku.....

Masa depanku.....

THANK S TO...

Adik-adikku

Ajeng, Galih, Firza..... Yang selalu menjadi semangatku untuk dapat meraih masa depan yang sukses.....

Temen-temen baikku

Asih,Asfi,Ama, Ua..... Thanks ya girls atas segala partisipasinya... Kalian emang temen-temen yang baek... Jaga terus tali pertemenan kita ya girls... Hez... Juga buat anak-anak kos "CK" makasih banget ya prens atas sgala dukungannya... Seneng deh bisa mengenal kalian smua.....

Serta buat semua orang yang pernah mengenal jati diri seorang Ayce... Thanks ya smuanya.....

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena limpahan kasih sayang-Nya yang telah memberi karunia, petunjuk dan kemudahan bagi penulis sehingga penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA dapat diselesaikan.

Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi syarat kelulusan Strata-1 Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dan dorongan yang diberikan oleh berbagai pihak, penulisan skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Saepudin, M.Si, Apt, selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan waktu, saran, dan sumbangan pemikiran dalam membimbing penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Vitarani Dwi AN, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing pendamping yang juga telah memberikan waktu, saran dan masukan dari awal penelitian hingga akhir penyusunan skripsi ini.
3. Farida Hayati, M.Si., Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan waktu, saran dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Yandi Syukri, M.Si., Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Suparmi, Dra, M.Si, Apt, selaku Dosen Pembimbing Akademik.
6. Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta atas bantuan dan kerja samanya.

7. Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta atas bantuan dan kerja samanya.
8. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung sudah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penyusun menyadari bahwa penyusunan skripsi ini jauh dari kesempurnaan dan tidak lepas dari kekurangan, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.

Yogyakarta, 19 November 2007

Penulis

Dyah Ayu MW

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....i
HALAMAN PENGESAHAN.....ii
HALAMAN PERNYATAAN.....iv
HALAMAN PERSEMBAHAN……..……v
KATA PENGANTAR.....vii
DAFTAR ISI..... ix
DAFTAR GAMBAR..... x
DAFTAR TABEL.....xi
DAFTAR LAMPIRAN.....xii
INTISARI.....xiii
ABSTRACT.....xiv
BAB I : PENDAHULUAN.....1
A. Latar Belakang Masalah.....1
B. Perumusan Masalah.....3
C. Tujuan Penelitian.....4
D. Manfaat Penelitian.....4
BAB II : STUDI PUSTAKA.....5
Uraian Tentang Infark Miokard.....5
Uraian Tentang Hemoragik 7
Uraian Tentang Antikoagulan…….....9
Uraian Tentang Antiplatelet.....13
Uraian Tentang Geriatri……..……16
Landasan Teori……..…18

Hipotesis……...……...…19

BAB III : METODOLOGI PENELITIAN……..20

A. Rancangan Penelitian.....20

B. Batasan Operasional Variabel.....20

C. Populasi dan Sampel Penelitian.....21

D. Pengambilan dan Pengumpulan Data.....22

E. Proses Penelusuran Data.....22

F. Analisis Hasil.....22

BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN.....24

BAB VII : PENUTUP……..…….38

A. Kesimpulan.....38

B. Saran.....38

DAFTAR PUSTAKA.....39

LAMPIRAN.....42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan rancangan studi *case control*…….……20

Gambar 2. Klasifikasi komplikasi hemoragik yang terjadi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006….....33

DAFTAR TABEL

Tabel I. Karakteristik umum pasien dalam penelitian…….....24

Tabel II. Karakteristik pasien terkait dengan kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006.....27

Tabel III. Karakteristik pasien yang tidak mengalami kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006…….…....27

Tabel IV. Klasifikasi penyakit penyerta pasien yang mengalami hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006……..…....39

Tabel V. Jenis komplikasi perdarahan yang dialami pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006……..32

Tabel VI. Hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006.....34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kasus Terpapar (menggunakan antitrombotik).....42

Lampiran 2. Kasus Tidak Terpapar (tidak menggunakan antitrombotik).....48

Lampiran 3. Kontrol Terpapar (menggunakan antitrombotik).....49

Lampiran 4. Kontrol Tidak Terpapar (tidak menggunakan antitrombotik).....53

Lampiran 5. Hasil Output Regresi Logistik……....55

Lampiran 6. Surat Keterangan Selesai Penelitian……..57

HUBUNGAN KEJADIAN HEMORAGIK TERKAIT DENGAN PENGGUNAAN ANTITROMBOTIK PADA PASIEN INFARK MIOKARD GERIATRI DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

INTISARI

Hemoragik merupakan suatu gangguan pada sistem hemostasis dan berpotensi besar untuk menyebabkan terjadinya kematian. Hemoragik dapat disebabkan oleh beberapa faktor salah satunya adalah akibat penggunaan obat-obat antitrombotik. Antiplatelet dan antikoagulan merupakan golongan obat antitrombotik. Keduanya dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit dengan kecenderungan tromboemboli. Infark miokard merupakan salah satu penyakit yang memiliki kecenderungan tromboemboli. Risiko infark miokard meningkat dengan bertambahnya usia. Sekitar 75% penderita infark miokard merupakan pasien geriatri. Penggunaan antitrombotik dalam jangka panjang baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi dapat mengakibatkan perdarahan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antitrombotik baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri penderita infark miokard di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Metode penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan studi *case control*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif di unit rekam medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta mengenai pasien geriatri penderita infark miokard yang mengalami kejadian hemoragik dan non hemoragik selama periode tahun 2001–2006. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan antitrombotik dengan kejadian hemoragik. Hasil uji statistik menggunakan analisis Regresi Binary Logistik dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan jenis terapi memiliki pengaruh terhadap kejadian hemoragik.

Kata kunci : hemoragik, antiplatelet, antikoagulan, geriatri, tromboemboli, infark miokard.

RELATIONSHIP BETWEEN HEMORRHAGE AND ANTITHROMBOTIC USE IN GERIATRIC PATIENT WITH MYOCARDIAL INFARCTION AT RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

ABSTRACT

Hemorrhage is the hemostatic dysfunctions and death from hemorrhage can generally occur surprisingly quickly. Antithrombotic medications such as antiplatelet and anticoagulant are the one of the risk factors for hemorrhage. Antiplatelet and anticoagulant are prescribed for thromboembolic conditions including myocardial infarction. Risk of myocardial infarction increasing by age. 75% myocardial infarction patients are geriatrics. Long term antithrombotic treatment in a single and combination can conjure the risk of hemorrhage. This research aim to know the incidence of hemorrhage associated with antithrombotic therapy in geriatric patient with myocardial infarction at RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Research method follows the *design study case control*. Technique of data collecting conducted by retrospective in medical records unit of RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta hitting geriatric patient with myocardial infarction are occurrence hemorrhage and non hemorrhage during year period 2001-2006. From research result that the incidence of hemorrhage is associated with antithrombotic therapy. From the Regression Binary Logistics analysis (95% confidence) showing the type of therapy is affect hemorrhage.

Keyword: hemorrhage, antiplatelet, anticoagulant, geriatric, thromboembolic, myocardial infarction.

BAB 1
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hemoragik (perdarahan secara medis) merupakan salah satu kejadian yang berpotensi besar untuk menyebabkan terjadinya kematian, terutama pada pasien usia lanjut yang telah mengalami penurunan dalam kemampuan menjaga keseimbangan homeostatik. Hemoragik yang secara umum terjadi dapat menjadi berbahaya jika telah menyebabkan terjadinya hipovolemia atau hipotensi (Anonim, 2006).

Penyakit atau kondisi-kondisi medis tertentu, seperti hemofilia dan jumlah platelet yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya hemoragik. Begitu juga dengan penggunaan obat-obat antitrombotik, seperti warfarin, dapat meningkatkan risiko hemoragik. Kematian yang disebabkan karena hemoragik umumnya dapat terjadi dengan cepat (Anonim, 2006).

Usia merupakan faktor utama yang dapat meningkatkan risiko terkena perdarahan. Sebuah studi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko perdarahan sebesar 32% - 46% setiap 10 tahun pada pasien diatas usia 40 tahun (Fitmaurice *et al*., 2002).

Hemoragik merupakan komplikasi yang paling utama pada terapi antikoagulan. Terdapat hubungan yang kuat antara intensitas terapi antikoagulan dengan risiko terkena hemoragik yang telah dilaporkan pada pasien yang mengalami *deep vein thrombosis* (trombosis vena), klep jantung, stroke iskemik, dan atrial fibrilasi. Adanya masalah fisik dan medis secara bersamaan dapat meningkatkan interaksi dan risiko perdarahan yang berkaitan dengan pemberian warfarin dan antikoagulan lainnya pada pasien usia lanjut. Kelemahan fisik serta adanya penurunan fungsi kognitif pada beberapa pasien usia lanjut juga dapat mengurangi reaksi tubuh terhadap antikoagulan dan dapat menimbulkan risiko terkena perdarahan serta interaksi obat. Risiko hemoragik yang terjadi selama terapi dengan menggunakan warfarin dapat disebabkan karena kondisi spesifik pasien yang tidak normal, yakni

seperti semakin bertambahnya usia (>75 tahun), hipertensi, stroke iskemik, dan penyakit jantung yang serius (Anonim, 2003; Levine *et al*., 2004).

Banyak kejadian pada gangguan kardiovaskular yang dihubungkan dengan kecenderungan trombosis seperti penyakit jantung iskemik, infark miokard, stroke, atrial fibrilasi, penyakit klep jantung, dan hipertensi yang memerlukan penggunaan terapi antitrombotik**.** Dari seluruh penyakit yang diderita geriatri, penyakit kardiovaskular menempati urutan paling atas**.** Kerusakan akibat penuaan biasanya akan mengalami dua macam interaksi, yang berasal dari penuaan itu sendiri atau proses patologis yang mengikuti penyakit jantung tersebut. Geriatri sering mengalami kelainan klinis akibat komorbiditas serta polifarmasi**,** sehingga monitoring secara klinis pada penggunaan terapi antitrombotik perlu dilakukan, terutama pada pasien usia lanjut. (Anonim, 2003; Farid, 2006).

Pada Infark Miokard Akut (IMA) terjadi sumbatan akibat gumpalan darah yang lebih menetap sehingga aliran darah terhenti. Pertolongan pertama untuk penderita IMA yakni dengan memberikan aspirin/antiplatelet dan pengobatan trombolisis saat terjadi serangan. Dengan cara ini, pasien yang datang ke RS sebelum 4 jam, angka kematiannya dapat diturunkan sampai kira-kira 40% (Hidayati, 2002).

Aspirin dan antikoagulan terbukti efektif dalam menurunkan risiko reinfark dan kematian setiap bulan akibat infark miokard. Smith *et al*. (1990) melaporkan bahwa kedua macam obat antitrombotik tersebut dapat menurunkan 24% risiko kematian, 34% risiko terkena reinfark, dan 55% risiko terkena stroke. Aspirin lebih aman dibandingkan antikoagulan sehingga dapat digunakan secara rutin untuk terapi antitrombotik pasien infark miokard. Insiden perdarahan banyak terjadi pada kelompok pasien yang menggunakan antikoagulan dalam terapi antitrombotiknya (julian *et al*.,1996).

Penggunaan obat-obat antitrombotik secara kombinasi dapat menimbulkan risiko tertentu dan berkaitan dengan tingginya insiden untuk terkena perdarahan pada saluran cerna (gastrointestinal). Sebuah studi menemukan bahwa penggunaan kombinasi obat-obat antitrombotik masih terus meningkat dan hal ini berkaitan dengan tingginya tingkat perdarahan. Penggunaan clopidogrel dalam bentuk tunggal

sebagai antitrombotik hanya menimbulkan risiko perdarahan yang kecil pada saluran cerna, akan tetapi ketika diberi bersamaan dengan aspirin dapat menimbulkan risiko perdarahan yang lebih besar bahkan melebihi efek samping dari aspirin itu sendiri yang diberikan dalam bentuk tunggal (Anonim 2006).

Antiplatelet dan antikoagulan merupakan golongan obat yang dapat mempengaruhi sistem koagulasi darah, keduanya biasa digunakan untuk pencegahan dan pengobatan pada penyakit dengan kecenderungan tromboemboli. Akan tetapi pada penggunaannya yang berlebih atau penggunaannya pada jangka panjang baik itu dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya dapat menyebabkan terjadinya hemoragik (Anonim, 2000). Sebuah penelitian di Amerika pada tahun 1993 memperlihatkan bahwa risiko perdarahan saluran cerna (gastrointestinal hemorrhage) meningkat secara signifikan seiring dengan lamanya terapi aspirin (Derry, 2000).

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hemoragik pada stroke harus dipertimbangkan, terutama untuk pasien yang sedang menjalani terapi dengan antiplatelet. Adapun faktor-faktor tersebut yakni seperti penggunaan dosis tinggi aspirin, meningkatnya usia, serta hipertensi yang tidak terkontrol (Gorelick *et al*., 2005).

Pada beberapa jurnal ilmiah juga disebutkan bahwa penggunaan antiplatelet dan antikoagulan dapat meningkatkan risiko terkena hemoragik terutama pada pasien geriatri. Hal inilah yang mendorong dilakukannya penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan) baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri.

B. Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara penggunaan antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan) baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya terhadap

risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri penderita infark miokard di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan) baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri penderita infark miokard di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

D. Manfaat Penelitian

1. Sebagai salah satu sumber informasi tentang potensi kejadian hemoragik terkait dengan penggunaan antitrombotik (antiplatelet dan antikoagulan) baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya
2. Dapat digunakan sebagai masukan bagi rumah sakit, sebagai salah satu bahan acuan dalam peningkatan mutu pelayanan medik pada pengobatan penyakit dengan kecenderungan tromboemboli sehingga dapat mencegah terjadinya hemoragik terutama pada pasien geriatri.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Uraian tentang Infark Miokard

Infark miokard terjadi akibat adanya gangguan suplai darah ke daerah miokard secara tiba-tiba, yang disebabkan karena adanya sumbatan pada arteri koroner. Sumbatan yang cukup lama dapat mengganggu fungsi miokard dan memicu terjadinya nekrosis miokard (Terry *et al*., 2003)

Infark miokard terutama disebabkan oleh kelainan miokardium akibat insufisiensi aliran darah koroner karena arterosklerosis yang merupakan proses degeneratif, di samping banyak faktor lain (Santoso *et al*., 2005).

Penyebab infark miokard adalah terlepasnya plak arteriosklerosis dari salah satu arteri koroner dan kemudian tersangkut di bagian hilir sehingga menyumbat aliran darah ke seluruh miokardium yang diperantarai oleh pembuluh tersebut. Infark miokard juga dapat terjadi jika lesi trombotik yang melekat di arteri menjadi cukup besar untuk menyumbat total aliran ke bagian hilir, atau jika suatu ruang jantung mengalami hipertrofi berat sehingga kebutuhan oksigen tidak dapat terpenuhi (Santoso *et al*., 2005).

Aterosklerosis sendiri merupakan suatu keadaan arteri besar dan kecil yang ditandai oleh endapan lemak, trombosit, makrofag dan leukosit di seluruh lapisan tunika intima dan akhirnya ke tunika media. Telah diketahui bahwa aterosklerosis bukanlah suatu proses berkesinambungan, melainkan suatu penyakit dengan fase stabil dan fase tidak stabil yang silih berganti. Perubahan gejala klinik yang tiba-tiba dan tak terduga agaknya berkaitan dengan ruptur plak, meskipun ruptur tidak selalu diikuti gejala klinik. Seringkali ruptur segera pulih, dengan cara inilah proses plak berlangsung (Santoso *et al*., 2005).

Perubahan ateroskeloris dapat menyebabkan terjadinya trombosis arteri, karena itu terapi yang berguna adalah menghambat fungsi trombosit untuk mencegah

terjadinya trombus arteri dan komplikasinya (Mutschler, 1991).

Diagnosis infark miokard ditegakkan setelah ditemukan beberapa gejala, antara lain yakni seperti: riwayat penyakit dan kondisi klinis pasien (nyeri menetap, berkeringat dingin, mual, palpitasi, pucat, hipotensi, takikardi atau bradikardi, dan udem paru), perubahan EKG secara progresif, dan perubahan enzim serum secara progresif (troponin) (Terry *et al*., 2003).

Manajemen terapi infark miokard diperlukan untuk mencegah terjadinya kematian akibat infark miokard, adapun strategi dalam manajemen terapi infark miokard yakni: mereduksi kerja jantung, support metabolik, dan terapi reperfusi. Obat-obat seperti nitrogliserin, β-blocker, CCB (Calcium Channel Blocker), serta ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) ditujukan untuk mereduksi kerja jantung. Sedangkan obat-obat seperti fibrinolitik, antiplatelet, dan antikoagulan ditujukan untuk terapi reperfusi (Terry *et al*., 2003).

Pengobatan trombosis, seperti diterangkan Shufrie, terdiri dari trombolisis dan antitrombotik. Antikoagulan merupakan terapi utama dalam pengobatan trombosis vena dan tromboemboli. Antikoagulan dapat diberlakukan pada semua kasus trombosis. Tujuan pengobatan dengan antikoagulan sendiri untuk pencegahan utama pada status trombofilik, terapi trombosis, dan pencegahan sekunder pada status trombofilik dengan riwayat trombosis sebelumnya (Hidayati, 2002).

Pada Infark Miokard Akut (IMA) terjadi sumbatan akibat gumpalan darah yang lebih menetap sehingga aliran darah terhenti. Saat ini, diketahui bahwa penyebab IMA yang sangat berperan adalah stabil atau tidaknya dinding plak aterosklerosis. Bila plak ini rentan sobek atau pecah, meskipun baru ada penyempitan 50%, akan timbul Angina Pektoris Tidak Stabil (APTS) atau IMA. Lima persen penderita APTS akan mengalami IMA dalam 4 - 6 minggu dan 25% memerlukan perawatan di RS selama 1 tahun, 15 - 20% orang yang mengalami IMA meninggal sebelum memperoleh pertolongan medik, dan 15% meninggal di rumah sakit (Hidayati, 2002).

Pertolongan pertama untuk penderita IMA yakni dengan memberikan aspirin/antiplatelet saat terjadi serangan dan pengobatan trombolisis ketika tiba di RS.

Dengan cara ini, pasien yang datang ke RS sebelum 4 jam, angka kematiannya dapat diturunkan sampai kira-kira 40%. Sedangkan pencegahan dini dapat dilakukan dengan mendeteksi dan menghilangkan faktor-faktor risiko yang bisa dimodifikasi seperti merokok, tekanan darah tinggi, diabetes, atau obesitas (Hidayati, 2002)

2. Uraian tentang hemoragik

Hemoragik merupakan suatu gangguan pada sistem hemostasis. Hemostasis itu sendiri merupakan proses penghentian perdarahan pada pembuluh darah yang cedera. Proses pembekuan darah akan dihentikan oleh sistem antikoagulan dan fibrinolitik di dalam tubuh. Adapun faktor-faktor yang menghentikan proses pembekuan darah antara lain, yakni:

a. Larutnya faktor pembekuan darah dalam darah yang mengalir
b. Pembersihan bentuk aktif faktor pembekuan darah yang cepat oleh hati
c. Adanya mekanisme antikoagulan alami (Rosmiati *et al*., 1995).

Gangguan pada sistem hemostasis biasanya melibatkan faktor platelet, koagulasi darah, maupun keduanya. Hemoragik (perdarahan) dapat terjadi ketika dalam darah terdapat penurunan produksi platelet maupun defisiensi faktor koagulasi darah (seperti vitamin K). Banyak obat yang dapat memberikan efek yang merugikan bagi darah, dengan reaksi yang sering ditimbulkannya yakni dengan meningkatkan kerusakan atau menurunkan produksi elemen-elemen darah. Adapun obat-obat yang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan yakni seperti obat-obat antikoagulan, obat-obat antiplatelet, dan obat-obat trombolitik lainnya. (Avery, 1976).

Hemoragik berdasarkan jumlah volume darah yang keluar (hilang), dikelompokkan menjadi empat kelas oleh sebuah perguruan tingi di Amerika Serikat, yakni:

1. Hemoragik kelas 1, melibatkan kurang dari atau sampai 15% volume darah. Tidak terdapat perubahan secara khas pada tanda-tanda vital tubuh dan keberadaan cairan tubuh yang keluar tersebut tidaklah selalu diperlukan.
2. Hemoragik kelas 2, melibatkan 15-30% dari volume darah total. Meliputi

pasien yang sering mengalami takikardi dengan perbedaan kecil antara tekanan darah sistolik dan diastoliknya. Tubuh mencoba untuk berusaha mengimbanginya dengan melakukan vasokonstriksi periferal. Kulit terlihat pucat dan terasa dingin ketika disentuh. Tranfusi darah tidaklah begitu diperlukan.

3. Hemoragik kelas 3, melibatkan hilangnya 30-40% volume sirkulasi darah. Tekanan darah menurun, kecepatan jatung meningkat, terjadi perfusi periferal, dan status mental bertambah buruk. Tranfusi darah pada umumnya diperlukan.
4. Hemoragik kelas 4, melibatkan hilangnya >40% volume sirkulasi darah. Memerlukan tindakan yang lebih lanjut secara agresif untuk mencegah terjadinya kematian (Anonim 2006).

Ketika terjadi penurunan salah satu atau lebih faktor pembekuan darah yang secara berlebihan maka perdarahan dapat terjadi. Adapun bentuk hemoragik (perdarahan secara medis) yang dapat terjadi yakni seperti: hematoma, perdarahan pada hidung (mimisan), batuk darah, muntah darah, perdarahan saluran cerna (gastrointestinal hemorrhage), darah di dalam feses (melena), darah di dalam urin (hematuria), dan perdarahan gusi. Hemoragik dapat disebabkan oleh sejumlah faktor termasuk penyakit yang diderita dan penggunaan obat. Beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas antikoagulan dan dapat menyebabkan terjadinya hemoragik jika dosis antikoagulan itu sendiri tidak diturunkan secara tepat (Anonim, 1992).

Kondisi-kondisi medis tertentu dapat membuat pasien rentan untuk terkena hemoragik, yakni kondisi-kondisi yang dapat mempengaruhi fungsi normal hemostasis tubuh. Hemostasis melibatkan beberapa komponen utama yang penting, yakni sistem platelet dan koagulan. Platelet merupakan komponen darah kecil yang membentuk suatu sumbatan di dalam dinding pembuluh darah untuk menghentikan perdarahan. Terdapat beberapa faktor pembekuan darah yang berpengaruh terhadap suatu kompleks untuk membentuk bekuan darah. Jika terjadi defisiensi faktor pembekuan darah dapat menyebabkan terjadinya perdarahan secara klinik (Anonim,

2006).

Antiplatelet dan antikoagulan merupakan golongan obat yang dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan penyakit dengan kecenderungan tromboemboli (pembekuan darah seperti pada infark miokard, penyakit jantung reumatik, serangan stroke iskemik, trombosis vena, dan emboli paru). Karena penggunaannya yang dalam jangka panjang baik itu dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi, dapat mengakibatkan efek samping yang tidaklah sedikit, salah satunya adalah kejadian hemoragik (perdarahan). Sebagai contoh, aspirin dengan efeknya (aksinya) pada fungsi platelet dan perpanjangan waktu perdarahan pada pasien yang menggunakan antikoagulan (Avery, 1976).

Perdarahan secara medis merupakan perdarahan yang disebabkan karena kondisi-kondisi medis tertentu yang bisa juga didasari oleh kelainan bentuk anatomik seperti kelemahan pada pembuluh darah (aneurisme atau pembedahan), malformasi arteriovena, ulserasi. Dengan cara yang sama, kondisi-kondisi lainnya seperti kematian jaringan, kanker, atau infeksi juga dapat mendorong terjadinya perdarahan (Anonim, 2006).

Adapun variabel yang dapat mempengaruhi terjadinya risiko hemoragik pada geriatri yakni seperti peningkatan sensitivitas terhadap efek antikoagulan (seperti menurunnya intake vitamin K), penggunaan obat secara bersamaan yang dapat meningkatkan risiko terkena perdarahan, adanya ketidaknormalan dan penyakit lain (penyakit penyerta seperti trombositopenia) yang dapat meningkatkan risiko perdarahan (Fitmaurice *et al*., 2002).

3. Uraian Tentang Antikoagulan

Antikoagulan merupakan obat yang digunakan untuk mencegah pembentukan klot (gumpalan/bekuan darah) atau mencegah membesarnya suatu gumpalan yang telah terbentuk. Antikoagulan oral dan heparin dapat menghambat pembentukan fibrin dan digunakan secara profilaksis untuk mengurangi insiden tromboemboli terutama pada vena. Kedua macam antikoagulan ini juga bermanfaaat untuk pengobatan trombosis arteri karena mempengaruhi pembentukan fibrin yang

diperlukan untuk mempertahankan gumpalan trombosit. Pada trombus yang sudah terbentuk, Antikoagulan hanya mencegah membesarnya trombus dan mengurangi kemungkinan terjadinya emboli, tetapi tidak memperkecil trombus (Rosmiati *et al*., 1995).

Antikoagulan digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Adapun beberapa faktor pembekuan darah tersebut meliputi: fibrinogen, protombin, tromboplastin jaringan, kalsium (Ca^{++}), dan antesenden tromboplastin plasma. Atas dasar inilah antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah *in vitro* pada pemeriksaan laboratorium atau tranfusi. Antikoagulan dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yakni: heparin, antikoagulan oral (seperti warfarin, dikumarol), dan antikoagulan yang bekerja dengan mengikat ion kalsium, salah satu faktor pembekuan darah (Rosmiati *et al*., 1995).

Antikoagulan dapat menurunkan kemampuan darah dalam membentuk suatu gumpalan (bekuan). Walaupun pembekuan darah sangat penting untuk mencegah terjadinya perdarahan yang serius, namun bekuan di dalam pembuluh darah dapat menghambat aliran darah ke organ utama sehingga dapat menyebabkan terjadinya serangan jantung dan stroke (Anonim, 2006).

Perdarahan merupakan komplikasi paling serius dan biasa terjadi pada penggunaan warfarin. Adapun faktor risiko untuk terkena perdarahan pada terapi menggunakan warfarin, antara lain yakni:

a) Usia > 75 tahun
b) Riwayat hipertensi yang tidak terkontrol (tekanan darah sistolik > 180 mmHg dan tekanan darah diastolik > 100 mmHg)
c) Ketergantungan alkohol dan gangguan hati
d) Luka yang mengakibatkan perdarahan (terutama seperti ulkus peptik)
e) Kecenderungan perdarahan (termasuk gangguan koagulasi, trombositopenia), atau penggunaan obat-obat NSAID secara bersamaan (Fitmaurice *et al*., 2002).

Antikoagulan oral dapat memperpanjang waktu yang diperlukan darah untuk membeku, juga menghambat pembentukan bekuan darah dalam pembuluh darah dengan mengurangi konsentrasi komponen yang diperlukan darah dalam plasma (Anonim, 1992).

Perdarahan merupakan komplikasi utama pada pemberian heparin. Perdarahan dapat dikurangi dengan pemantauan yang cermat pada dosis yang diberikan (Soenarto, 2001).

Heparin

Heparin merupakan suatu mukopolisakarida yang mengandung sulfat dan biasa digunakan sebagai antikoagulan alami guna mengatasi trombosis vaskular. Fungsi fisiologis heparin belum seluruhnya dapat dijelaskan, diperkirakan berkaitan dengan fungsi sel mast, metabolisme lemak, dan pemeliharaan sifat nontrombogenik sel endotel pembuluh darah. Heparin bersifat antikoagulan langsung. Aksi yang mengganggu perkembangan aktivitas trombopalstin ini tampak baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Secara tidak langsung heparin bekerja sebagai kofaktor plasma. Efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan heparin antara lain yaitu:

1) Terjadinya rambut rontok sampai botak yang sifatnya reversible
2) Osteoporosis sampai patah tulang pernah dilaporkan pada pasien yang mendapat heparin 15000 unit setiap hari selama 6 bulan
3) Perdarahan merupakan komplikasi utama pada pemberian heparin. Perdarahan dapat dikurangi dengan pemantauan yang cermat pada dosis yang diberikan
4) Trombositopenia dapat terjadi setelah pemberian heparin, karena itu perhitungan trombosit harus selalu dilakukan (Soenarto, 2001).

Heparin membatasi ekspansi trombus dengan menghambat pembentukan fibrin. Heparin merupakan obat antitrombotik utama untuk pengobatan trombosis vena profunda dan embolisme paru. Zat ini akan menurunkan episode tromboembolik berulang. Dalam klinik, heparin digunakan sebagai pencegah trombosis vena pasca

bedah pada pasien yang menjalani pembedahan elektif, dan penderita infark miokard fase akut. Pengulangan trombosis arteri koronia setelah pengobatan trombolitik berkurang dengan pemberian heparin. Heparin bekerja lebih cepat yang juga berakhir cepat pada penghentian terapi (Neal, 2005).

Heparin harus diberikan parenteral dengan suntikan subkutan atau intravena karena obat ini tidak mudah melewati membran. Dalam darah, heparin terikat pada banyak protein yang menetralkan aktivitasnya dan dapat menyebabkan resistensi pada obat tersebut. Meskipun umumnya terbatas dalam sirkulasi, heparin diambil oleh sistem retikuloendotelial dan mengalami depolimerisasi menjadi produk yang tidak aktif. Karenanya heparin mempunyai waktu paruh yang panjang pada pasien sirosis hati. Metabolit yang tidak aktif dan beberapa heparin asli dikeluarkan dalam urin, sehingga pada insufisiensi ginjal juga aka memperpanjang waktu paruhnya. Perlu diketahui bahwa waktu paruh heparin meningkat dengan dosis. Heparin berat molekul rendah (*LMW heparin*) mempunyai waktu paruh lebih panjang daripada heparin standar (Neal, 2005).

Adapun obat-obat Antitrombotik yang termasuk dalam kelompok heparin, antara lain yakni: Antitrombin III, Bemiparin, Dalteparin, Danaparoid, Enoxaparin, Heparin, Nadroparin, Parnaparin, Reviparin, Sulodexide, dan Tinzaparin (Anonim, 2007).

Antikoagulan oral (Antagonis vitamin K)

Yang termasuk dalam kelompok obat ini ialah kelas kumarin dan golongan indandion (fenindion). Sejumlah obat golongan kumarin ini telah dapat disintesis, strukturnya mirip vitamin K sintesis. Diperkirakan golongan antikoagulan ini kompetitif terhadap vitamin K, sehingga faktor-faktor pembekuan yang memerlukan vitamin K dalam pembentukannya akan terganggu. Gangguan pembekuan ini tidak berlangsung segera setelah meminum obat, melainkan tergantung dari penyusutan atau hilangnya faktor-faktor pembekuan yang bersangkutan. Perdarahan merupakan hal yang tidak diinginkan pada pemberian obat antikoagulan oral. Bila timbul perdarahan obat harus segera dihentikan, kemudian diberi vitamin K (Soenarto,

2001).

Seperti halnya heparin, antikoagulan oral berguna untuk pencegahan dan pengobatan tromboemboli. Untuk pencegahan, umunya obat digunakan dalam jangka panjang. Antikoagulan oral diindikasikan untuk penyakit dengan kecenderungan timbulnya tromboemboli, antara lain seperti pada: infark miokard, penyakit jantung reumatik, serangan iskemik, atrial fibrilasi, trombosis vena, emboli paru (Rosmiati *et al*., 1995).

Faktor penentu yang utama yang menyebabkan timbulnya perdarahan pada terapi dengan menggunakan antagonis Vitamin K adalah intesitas dari efek antikoagulan itu sendiri, karakteristik pasien (usia > 75 tahun, riwayat perdarahan sebelumnya, penyakit-penyakit kardiovaskular lainnya), penggunaan obat-obat yang dapat mengganggu hemostasis sacara bersamaan, serta lamanya terapi (Levine *et al*., 2004).

Adapun obat-obat yang termasuk dalam kelompok antagonis vitamin K, antara lain yakni: Acenocoumarol, Clorindione, Dicoumarol, Diphenadione, Ethyl biscoumacetate, Phen procoumon, Phenindione, Tioclomarol, dan Warfarin (Anonim, 2007).

4. Uraian Tentang Antiplatelet

Antiplatelet merupakan obat yang dapat menghambat agregasi platelet sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri. Pemberian aspirin dosis 75 mg perhari sebagai tromboprophylaksis tidak menimbulkan risiko perdarahan pada saluran cerna, sedangkan pada pemberiannya dengan dosis 273 mg perhari dapat menimbulkan risiko perdarahan mutlak (Fitmaurice *et al*., 2002).

Cara kerja antiplatelet berbeda dengan antikoagulan, antiplatelet bekerja dengan menekan fungsi trombosit, sedangkan antikoagulan menekan pembentukan atau menekan fungsi faktor-faktor pembekuan. Antiplatelet terutama digunakan pada penyakit trombosis arteri, sedangkan antikoagulan digunakan untuk mengontrol gangguan emboli vena (Soenarto, 2001).

Antikoagulan kurang berguna dalam pencegahan trombosis arteri, karena dalam pembuluh darah yang memiliki aliran darah lebih cepat, trombin sebagian besarnya terdiri dari platelet dengan hanya sedikit fibrin. Obat antiplatelet mengurangi agregasi platelet dan trombosis arteri. Pada arteri dengan ateroma, plak yang sangat mungkin mengalami ruptur mempunyai inti yang sangat kaya akan lemak dan tertutup oleh selubung fibrosa tipis. Rupturnya selubung tersebut membuat kolagen subendotel terpapar sehingga mengaktivasi platelet dan menyebabkan agregasi. Keadaan tersebut melepaskan tromboksan A_2 (TXA_2), adenosin difosfat (ADP), dan 5-hidroksitriptamin (5HT) menyebabkan agregasi platelet selanjutnya, vasokonstriksi, dan aktivasi kaskade pembekuan. Obat antiplatelet, khususnya aspirin, telah terbukti dapat mengurangi risiko infark miokard pada pasien dengan angina tidak stabil, meningkatkan ketahanan hidup pasien yang pernah mengalami infark miokard dan menurunkan risiko stroke pada pasien dengan serangan iskemik sementara (Neal, 2005).

Adapun obat –obat yang bekerja sebagai antiplatelet, antara lain yakni: Aspirin (menghambat siklooksigenase), Clopidogrel dan Ticlopidine (menghambat Adenosine Diphosphate/ADP), Cilostazol (menghambat Phospodiesterase), Abciximab dan Eptifibatide (menghambat glikoprotein IIB/IIIA), Dypiridamole (menghambat reuptake adenosine), Aloxiprin, Beraprost, Ditazole, Carbasalate calcium, Cloricromen, Indobufen, Iloproat, Picotamide, Prasugrel, Prostacyclin, Tirofibran, Trepostinil, Dekstran, Sulfinpirazon, dan Triflusal (Anonim, 2007).

Obat-obat antiplatelet bekerja pada tempat berbeda-beda dari jalur platelet. Aspirin menghambat pembentukkan tromboksan A_2 pada jalur eikosanoid. Cilostazol dan dipiridamol meningkatkan kadar cAMP dengan menghambat fosfodiesterase. Berbeda dengan dipiridamol, Cilostazol menghambat phosphodiesterase 3 yang khas bekerja pada platelet dan pembuluh darah. Tiklopidin dan klopidogrel sebagai antagonis reseptor ADP. Abxicimab sebagai antagonis reseptor GPIIb/IIIa (Andradi, 2003).

Efek menguntungkan dari aspirin pada penyakit dengan kecenderungan tromboemboli diperoleh dari ihibisi sintesis TXA_2 platelet. TXA_2 merupakan

penginduksi kuat agregasi platelet. Sel endotel dinding pembuluh darah menghasilkan prostaglandin, PGI_2 (prostasiklin), yang kemungkinan merupakan antagonis fisiologis dari TXA_2. PGI_2 menstimulasi reseptor yang berbeda pada pletelet dan mengaktivasi adenilat siklase. Peningkatan cAMP yang terjadi kemudian berhubungan dengan penurunan kalsium intraselular dan inhibisi agregasi platelet (Neal, 2005).

Efektivitas antitrombotik aspirin terkait dengan aksi penghambatannya terhadap enzim siklooksigenase (COX) yang memetabolisme asam arakhidonat untuk menghasilkan berbagai prostanoid, termasuk tromboxan A_2. platelet diperoleh dari siklooksigenase-1 (COX-1) yang menghasilkan tromboxan A_2, suatu vasokonstriktor kuat dan merupakan agonis platelet. Efek aspirin terhadap COX-1 adalah irreversible, apabila hanya digunakan untuk sekali efektivitas dosis rendah harian. Dengan adanya penghambatan terhadap aktivitas COX-1 maka akan terjadi penurunan agregasi platelet sehingga dapat mengurangi potensiasi dari tromboembolik dan setaraf dengan diperpanjangnya waktu perdarahan. Walaupun ada beberapa studi yang mengusulkan untuk menggunakan agen antiplatelet lainnya, seperi triflusal, yang dapat mencegah kejadian vaskular dengan tingkat perdarahan yang lebih rendah, namun tetap saja hanya aspirin yang digunakan secara meluas (Gorelick *et al*., 2005).

Aspirin

Aspirin mampu menghambat pengeluaran ADP dari trombosit dan menghambat pembentukan prostasiklin dan tromboxan A_2, akibatnya trombosit tidak cepat menggerombol dan waktu perdarahan memanjang. Dosis antara 325-1300mg memberikan pengaruh antitrombosis dan waktu protombin akan memanjang dengan pemberian dosis tinggi ini. Sebaliknya dosis 100-300 mg tidak mempunyai pengaruh (Soenarto, 2001).

Aspirin dapat mengganggu hemostasis pada tindakan operasi dan bila diberikan besama heparin atau antikoagulan oral dapat meningkatkan risiko perdarahan (Rosmiati *et al*., 1995).

Dipiridamol

Dipiridamol berkhasiat sebagai vasodilator, yang apabila dikombinasikan dengan warfarin dapat menghambat terjadinya emboli pada pasien dengan prostetik. Obat ini secara klinis tidak mempunyai efek ADP. Cara kerja Dipiridamol yakni menekan fungsi trombosit dengan merangsang aktivitas prostasiklin. Dipiridamol banyak digunakan bersama aspirin pada pasien infark miokard akut. Dosis untuk profilaksis jangka panjang pada pasien dengan katup jantung buatan yakni 400mg/hari bersama dengan warfarin (Soenarto, 2001).

Dipiridamol digunakan bersama warfarin untuk mencegah pembentukan trombosis pada katup jantung buatan meskipun terdapat keraguan pada efikasinya. Dipiridamol merupakan penghambat fosfodiesterase dan diperkirakan dapat mengurangi agregasi platelet melalui peningkatan kadar cAMP. Dipiridamol merupakan inhibitor fosfodiesterase, namun dapat menstimulasi adenilat siklase (Neal, 2005).

Penggunaan Dipiridamol bersamaan dengan antikoagulan dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan (Avery, 1976).

Dekstran

Dekstran menghambat perlengketan trombosit dan mencegah bendungan (hambatan) pada pembuluh darah dengan mempengaruhi aliran darah. Dekstran dengan berat molekul yang rendah telah digunakan sebagai profilaksis pada penderita yang cenderung mengalami komplikasi tromboemboli pada pembedahan (Rosmiati *at al*., 1995).

Dektran tidak mempunyai pengaruh terhadap fungsi trombosit dalam darah, namun waktu pembekuan polimerisasi fibrin dan fungsi trombosit dapat terganggu secara *in vivo*. Pemberian infus dekstran harus hati-hati pada pasien dengan edema paru, payah jantung, dan fungsi ginjal yang menurun. Hal ini disebabkan karena dekstran dapat meningkatkan tekanan osmotik koloid (Soenarto, 2001).

Penggunaan dekstran dalam jumlah besar dapat menyebabkan terjadinya perdarahan, melalui aksinya menghambat agregasi platelet, meningkatkan fibrinolisis,

dan menghilangkan faktor pembekuan darah (globulin antihemofilik) (Aninim, 1992).

Pengunaan dekstran bersamaan dengan antikoagulan dapat meningkatkan risiko terjadinya perdarahan (Avery, 1976).

5. Uraian Tentang Geriatri (lanjut usia)

Secara kronologis seseorang digolongkan dalam usia lanjut apabila telah mencapai usia diatas 65 tahun. Namun demikian batasan ini tidaklah mutlak, karena dalam proses menjadi tua untuk setiap individu tidak sama. Banyak faktor yang perlu dipertimbangkan dalam memberikan batasan usia lanjut, seperti kondisi kesehatan, jiwa, sosial, ekonomi, dan lain sebagainya (Mustofa, 1995).

Usia lanjut adalah seorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas batasan ini sama dengan yang dikemukakan oleh Burnside dkk. Menurut WHO:

a) Elderly (64 - 74 thn)
b) Old (75 - 90 thn)
c) Very Old (> 90 thn)

(Depsos, 1999).

Geriatri merupakan pengguna obat yang paling utama. Timbulnya penyakit menetap seperti: artritis, penyakit kardiovaskular, penyakit parkinson, dan diabetes akan meningkat dengan bertambahnya usia. Penyakit-penyakit tersebut biasanya ditangani dengan penggunaan terapi obat, oleh karena itu pasien geriatri memerlukan lebih banyak obat, terutama bagi mereka yang menderita bermacam-macam penyakit. Penatalaksanaan obat seringkali terjadi akibat faktor-faktor farmakokinetik dan farmakodinamik yang terkait dengan bertambahnya usia (Prest, 2002).

Sejumlah perubahan akan terjadi dengan bertambahnya usia, termasuk anatomi, fisiologi, psikologi, juga sosiologi. Perubahan fisiologi yang terkait lanjut usia akan memberikan efek serius pada banyak proses yang terlibat dalam penatalaksanaan obat. Obat harus berada pada tempat kerjanya dengan konsentrasi yang tepat untuk mencapai efek terapetik yang diharapkan. Perubahan-perubahan farmakokinetik pada pasien lanjut usia memiliki peranan penting dalam bioavaibilitas obat tersebut. Adapun perubahan farmakokinetik tersebut meliputi perubahan pada

sistem absorpsi, distribusi, dan eliminasi (metabolisme dan ekskresi ginjal). Sedangkan untuk perubahan farmakodinamik pada usia lanjut meliputi penurunan dalam kemapuan menjaga keseimbangan homeostatis. Endokrin, transmisi neuromuskular, dan respon organ, semuanya akan menurun dengan bertambahnya usia yang berakibat pada ketidakmampuan untuk menjaga keseimbangan homeostasis (Prest, 2002).

Perubahan respon penderita lanjut usia disebabkan oleh banyak faktor, yakni:

1) penurunan fungsi ginjal (filtrasi glomerulus dan sekresi tubuli), merupakan perubahan faktor farmakokinetik yang terpenting. Penurunan filtrasi glomerulus terjadi sekitar 30% pada usia lanjut
2) perubahan faktor-faktor farmakodinamik, yakni peningkatan sensitivitas reseptor, terutama reseptor di otak (terhadap obat-obat yang bekerja sentral), dan penurunan mekanisme homeostatik
3) adanya berbagai penyakit
4) penggunaan banyak obat sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi obat

Akibatnya seringkali terjadi respon yang berlebihan atau efek toksik serta berbagai efek samping bila mereka mendapat dosis yang biasa diberikan pada penderita dewasa muda (mustofa, 1995).

Salah satu faktor yang menentukan kualitas pelayanan kesehatan pada usia lanjut adalah kualitas pengobatan yang diberikan. Banyak masalah yang dapat mempengaruhi pengobatan pada usia lanjut baik berasal dari pasien, penulis resep, maupun obatnya itu sendiri. Apabila masalah tersebut kurang diperhatikan, maka pengobatan menjadi tidak rasional, dan menyebabkan berbagai dampak negatif seperti meningkatnya risiko efek samping obat, menurunnya mutu pengobatan dan meningkatnya biaya pengobatan (Mustofa, 1995).

Menurunnya fungsi ginjal secara fisiologik pada usia lanjut (menurunnya bersihan kreatinin) menyebabkan obat-obat terutama yang dieliminasi melalui ginjal diekskresikan menjadi lebih lambat (Mutschler, 1991).

Besarnya dosis obat yang diberikan dapat diperkirakan dari berat badan

penderita, indeks terapi obat, dan cara eliminasi obat. Untuk obat-obat yang eliminasi utamanya melalui ekskresi ginjal, besarnya penurunan dosis dapat diperhitungkan berdasarkan besarnya penurunan bersihan kreatinin penderita. Sedangkan untuk obat-obat lain, besarnya penurunan dosis hanya dikira-kira saja berdasarkan *educated guess* (Mustofa, 1995).

B. Landasan Teori

Terjadinya hemoragik dapat disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya adalah akibat penggunaan obat-obat antitrombotik yang tidak tepat atau secara bersamaan. Antikoagulan dan antiplatelet merupakan obat-obat antitrombotik yang dapat digunakan dalam terapi penyakit-penyakit yang memiliki kecenderungan tromboemboli. Adapun penyakit tersebut yakni seperti infark miokard yang sebanyak 75% penderitanya terdiri dari geriatri. Antikoagulan dengan aksinya dalam menghambat pembentukkan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah, sehingga dapat mencegah pembentukkan klot (gumpalan/bekuan darah). Pemakaian antikoagulan yang tidak secara hati-hati seringkali dapat menimbulkan komplikasi perdarahan, terutama jika digunakan secara bersamaan dengan obat-obat antitrombotik lainnya.

Antiplatelet bekerja denga cara menghambat agregasi platelet sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri. Tetapi penghambatan agregasi platelet yang secara terus menerus dapat menyebabkan terjadinya penurunan jumlah platelet yang sangat drastis dan mengakibatkan semakin lamanya pembentukkan trombus, sehingga dapat dengan mudahnya menimbulkan perdarahan.

Kombinasi antara antikoagulan dan antiplatelet dapat menimbulkan efek yang merugikan, yakni seperti perdarahan. Heparin dan aspirin dapat memperpanjang waktu perdarahan, dimana heparin memperkuat aksi dari aspirin sehingga efek samping yang ditimbulkanpun meningkat. Hal ini didukung oleh penelitian yang

dilaporkan oleh Greg *et al.* (2006) yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan risiko untuk terkena komplikasi perdarahan ketika aspirin dikombinasikan dengan warfarin atau antikoagulan yang lainnya.

C. Hipotesis

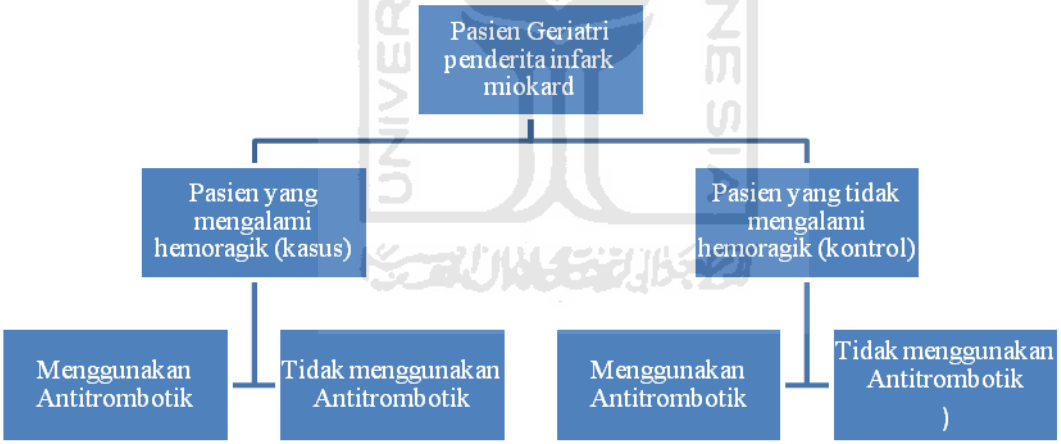
Terdapat hubungan antara penggunaan antitrombotik terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri penderita infark miokard di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan di unit rekam medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menggunakan rancangan studi *case control*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif di unit rekam medis RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta mengenai pasien geriatri penderita infark miokard yang mengalami hemoragik dan non hemoragik selama periode tahun 2001-2006.

Adapun bagan rancangan studi *case control* dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 1. Bagan rancangan studi *case control*

B. Batasan Operasional

1. Pasien adalah semua pasien geriatri penderita infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006 baik

yang mengalami hemoragik maupun tidak mengalami hemoragik

2. Kasus adalah pasien geriatri penderita infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang mengalami hemoragik baik itu yang menggunakan antitrombotik maupun tidak menggunakan antitrombotik
3. Kontrol adalah pasien geriatri penderita infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang tidak mengalami hemoragik baik itu yang menggunakan antitrombotik maupun tidak menggunakan antitrombotik
4. Hemoragik adalah hemoragik yang dialami pasien sesuai dengan yang tertera di rekam medis, yang meliputi: hematoma, perdarahan pada hidung (mimisan/epistaksis), perdarahan gusi, batuk darah, muntah darah, perdarahan saluran cerna, darah di dalam feses (melena), darah di dalam urin (hematuria)
5. Obat-obat antitrombotik adalah obat antikoagulan dan antiplatelet yang digunakan pasien sesuai yang tertera di rekam medis, baik dalam bentuk monoterapi maupun kombinasi keduanya
6. Interaksi obat adalah interaksi antara obat antikoagulan dan antiplatelet yang terjadi pada pasien, yang meliputi interaksi antara heparin dan aspirin
7. Pasien geriatri adalah pasien yang berusia lebih dari atau sama dengan 60 tahun dan berjenis kelamin laki-laki dan perempuan yang menderita infark miokard sesuai dengan yang tertera di rekam medis
8. Penyakit penyerta adalah penyakit yang menyertai kejadian hemoragik dan non hemoragik pada pasien sesuai dengan yang tertera di rekam medis, yang meliputi: Gangguan Sistem kardiovaskular, gangguan Endokrin dan metabolisme, penyakit pada system syaraf, penyakit pada saluran pernafasan, dan penyakit pada saluran cerna.

C. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien geriatri penderita infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006. Pendataan dilakukan dengan mencatat nomor rekam medis pasien yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

D. Pengambilan dan Pengumpulan Data

Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif. Data pasien diambil menggunakan metode sensus, yaitu jumlah seluruh pasien geriatri penderita infark miokard yang menjalani perawatan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang tercantum dalam kartu medis selama periode tahun 2001-2006. Tahap pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat laporan dari unit rekam medis berupa daftar nomor register dari para penderita infark miokard. Nomor register digunakan untuk mengumpulkan kartu rekam medis pasien. Data yang diambil dari kartu rekam medis tersebut antara lain: nomor rekam medis, jenis kelamin, umur, tanggal masuk dan keluar pasien, lama perawatan, diagnosa awal dan diagnosa akhir, adanya penyakit penyerta dan komplikasi yang terjadi, golongan obat dan macam obat yang diberikan, dosis obat yang diberikan, jalur pemakaian dan jangka waktu pemakaian, serta parameter laboratorium laboratorium (INR, APTT,PT).

E. Proses Penelusuran Data

Deskripsi umum hasil penelitian ini disajikan berdasarkan pada proses penelusuran data yang dilakukan dengan jalan mengamati satu persatu kartu status penderita, dimulai dari nomor register yang terdapat dalam laporan unit rekam medik pasien geriatri penderita infark miokard (MI) di unit rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006. Usia pasien dalam penelitian ini dibatasi pada usia lanjut yaitu di atas 60 tahun. Agar lebih spesifik batasan usia pasien geriatri dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi beberapa rentang usia yakni usia 60-70 tahun, usia 71-80 tahun, usia 81-90 tahun, dan usia > 90 tahun.

F. Analisis Hasil

Data-data yang diperoleh dijabarkan dalam bentuk tabel berdasarkan jenis penyakit atau komplikasi yang dialami pasien, selanjutnya dianalis secara deskriptif analitik menggunakan metode statistik SPSS 11.5 melalui analisis Regresi Binary Logistik dengan taraf kepercayaan 95%, dengan tujuan untuk memperoleh gambaran

tentang potensi kejadian hemoragik terkait dengan pengunaan Antiplatelet dan Antikoagulan pada pasien geriatri di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Analisis hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji kai kuadrat (uji X^2) atau Chi-square, yang ditujukan untuk menguji kesesuaian hubungan antara penggunaan antiplatelet dan antikoagulan terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri. Adapun rumus statistik uji kai kuadrat adalah sebagai berikut:

$$X^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Dengan hipotesis sebagai berikut:

Ho = tidak terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik

Hi = terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik

Dimana jika X^2 hitung > X^2 tabel maka Ho ditolak.

Sedangkan untuk mengetahui besarnya hubungan sebab akibat antara paparan obat dan kejadian hemoragik dilakukan dengan menggunakan nilai OR, yang dinyatakan dengan beberapa kali risiko untuk terjadinya hemoragik pada kelompok paparan obat dibandingkan dengan kelompok tanpa paparan obat. Adapun rumus nilai OR adalah sebagai berikut:

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Umum Pasien

Dari proses penelusuran data didapatkan 190 pasien geriatri penderita infark miokard yang di rawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006, sebanyak 95 pasien dikategorikan sebagai kelompok kasus dan 95 pasien lainnya sebagai kelompok kontrol. Berdasarkan data yang diperoleh menunjukkan data mengenai pasien rawat inap penderita infark miokard yang meliputi jenis kelamin, diagnosa penyakit dengan atau tanpa penyakit penyerta, klasifikasi penyakit penyerta, dan jenis terapi yang digunakan. Ringkasan karakteristik umum pasien disajikan pada tabel I.

Tabel I. Karakteristik umum pasien dalam penelitian

Karakteristik	Kategori	Jumlah pasien	Presentase *)
Jenis kelamin	1. Laki-laki	140	74,0%
	2. Perempuan	50	26,0%
Umur	1. 60 – 70 tahun	140	74,0%
	2. 71 – 80 tahun	39	20,5%
	3. 81 – 90 tahun	10	5,0%
	4. > 90 tahun	1	0,5%
Penyakit penyerta	1. Gangguan Sistem kardiovaskular	46	24,0%
	2. Gangguan Endokrin dan metabolisme	40	21,0%
	3. Gangguan Sistem kardiovaskular-endokrin dan metabolisme	64	34,0%
	4. Penyakit lain	16	8,0%
	5. Tanpa penyakit penyerta	24	13,0%
Jenis terapi	1. Monoterapi Antiplatelet	52	27,4%
	2. Monoterapi Antikoagulan	2	1,0%
	3. Terapi Kombinasi	84	44,2%
	4. Tanpa Obat	52	27,4%

*) Presentase dihitung dari jumlah total pasien baik yang mengalami kejadian hemoragik dan tidak mengalami kejadian hemoragik.

Berdasarkan data pada tabel I dapat diketahui jumlah pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006, sebanyak 74% dialami oleh pasien laki-laki dan sisanya dialami oleh pasien perempuan. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006 lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh Santoso *et al.* (2005) yang menyatakan bahwa jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko biologis untuk terkena infark miokard. Wanita hingga usia menopause tidak mudah untuk mengalami penyakit ini, dan kemudian menjadi sama rentannya seperti pria, diduga oleh adanya efek perlindungan estrogen.

Batasan usia geriatri dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi beberapa rentang usia, sebagian besar pasien geriatri dalam penelitian ini berusia antara 60 - 70 tahun (74%). Hal ini berkaitan dengan besarnya harapan hidup pasien yaitu dengan pertambahan usia pasien maka harapan hidupnya akan semakin rendah, karena akan semakin mengalami penurunan fungsi-fungsi fisiologis tubuhnya. Seperti yang terlihat pada tabel I, semakin lanjut rentang usia pasien semakin sedikit jumlah pasiennya. Dengan bertambahnya usia harapan hidup manusia Indonesia, kejadiannya akan makin meningkat dan menjadi suatu penyakit yang penting apalagi sering menyebabkan kematian mendadak.

Pada penelitian ini baik pada kelompok kasus maupun kontrol banyak terjadi diagnosa infark miokard yang disertai penyakit penyerta. Hal ini terlihat pada tabel I yang menunjukkan bahwa kejadian infark miokard yang disertai penyakit penyerta jauh lebih banyak dibandingkan dengan kejadian infark miokard yang tanpa disertai penyakit penyerta. Adapun golongan penyakit penyerta yang paling banyak diderita adalah kombinasi penyakit sistem kardiovaskular dengan penyakit endokrin dan gangguan metabolisme, dimana golongan penyakit-penyakit ini merupakan penyakit degeneratif yang menempati urutan paling atas. Penyakit degeneratif terjadi seiring dengan bertambahnya usia.

Diabetes melitus (DM) telah diketahui sebagai faktor risiko utama untuk penyakit jantung. Hipertensi lebih banyak 1,5 sampai 3 kali lipat ditemukan pada

penderita DM dibandingkan dengan yang tanpa DM. Setiap kenaikan 5 mmHg tekanan darah sistolik atau diastolik akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 20-30% pada penderita DM. Tingginya kadar gula dalam darah dapat mempersempit pembuluh darah besar maupun kecil. Apabila DM ini tidak dikontrol dengan baik maka dapat memicu kadar lemak dalam darah menjadi tinggi sehingga menyebabkan terjadinya aterosklerosis (terdapatnya aterom pada dinding arteri, berisi kolesterol dan zat lemak lainnya). Hal ini menyebabkan terjadinya arteriosklerosis. Bila ateroma yang terbentuk semakin tebal, dapat merobek lapisan dinding arteri dan terjadi bekuan darah yang dapat menyumbat aliran darah dalam arteri tersebut. Hal ini yang dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah serta suplai zat-zat penting seperti oksigen ke daerah atau organ tertentu seperti jantung. Bila mengenai arteri koronaria yang berfungsi mensuplai darah ke *miokardium*, maka suplai darah jadi berkurang dan menyebabkan kematian di daerah tersebut (disebut sebagai infark miokard) (Basuni, 2007).

Pasien yang menderita infark miokard cenderung dapat mengalami tromboemboli, sehingga perlu diberikan terapi menggunakan obat-obat antitrombotik yakni seperti antiplatelet dan antikoagulan. Pada tabel I terlihat bahwa terapi menggunakan kombinasi antiplatelet–antikoagulan adalah yang paling banyak digunakan. Hal ini terkait dengan efek yang ditimbulkannya, dimana kombinasi antiplatelet–antikoagulan lebih kuat dan efektif dibandingkan dengan antiplatelet maupun antikoagulan saja. Pemberian antiplatelet seperti aspirin memiliki efek yang relatif lemah jika diberikan secara monoterapi sehingga untuk memperkuat aksinya perlu dikombinasikan dengan antikoagulan seperti heparin (Kathryn *et al.*, 1997).

2. Karakteristik Pasien Terkait Dengan Kejadian Hemoragik

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dari 190 pasien terdapat 95 pasien diantaranya mengalami kejadian hemoragik dan 95 pasien sisanya tidak mengalami kejadian hemoragik. Sebagian besar pasien penderita infark miokard yang mengalami kejadian hemoragik memiliki riwayat hipertensi yang sudah cukup

lama. Untuk lebih lengkapnya, karakteristik pasien yang mengalami kejadian hemoragik dan tidak mengalami kejadian hemoragik disajikan dalam tabel II dan III.

Tabel II. Karakteristik pasien terkait dengan kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006

Karakteristik	Kategori	Jumlah pasien	Presentase*)
Jenis kelamin	1. Laki-laki	71	51%
	2. Perempuan	24	48%
Umur	1. 60 – 70 tahun	69	49%
	2. 71 – 80 tahun	20	51%
	3. 81 – 90 tahun	6	60%
	4. > 90 tahun	-	-
Penyakit penyerta	1. Gangguan Sistem kardiovaskular	25	54%
	2. Gangguan Endokrin dan metabolisme	19	48%
	3. Gangguan Sistem kardiovaskular-endokrin dan metabolisme	36	56%
	4. penyakit lain	8	50%
	5. Tanpa penyakit penyerta	7	29%
Jenis terapi	1. Monoterapi Antiplatelet	6	12%
	2. Monoterapi Antikoagulan	1	50%
	3. Terapi Kombinasi	83	99%
	4. Tanpa Obat	5	10%

*) Presentase dihitung perkategori dari jumlah total pasien baik yang mengalami kejadian hemoragik dan tidak mengalami kejadian hemoragik.

Tabel III. Karakteristik pasien yang tidak mengalami kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006

Karakteristik	Kategori	Jumlah pasien	Presentase*)
Jenis kelamin	1. Laki-laki	69	49%
	2. Perempuan	26	52%
Umur	1. 60 – 70 tahun	71	51%
	2. 71 – 80 tahun	19	49%
	3. 81 – 90 tahun	4	40%
	4. > 90 tahun	1	-
Penyakit penyerta	1. Gangguan Sistem kardiovaskular	21	46%
	2. Gangguan Endokrin dan metabolisme	21	53%
	3. Gangguan Sistem kardiovaskular-endokrin dan metabolisme	28	44%
	4. Penyakit lain	8	50%
	5. Tanpa penyakit penyerta	7	71%
Jenis terapi	1. Monoterapi Antiplatelet	46	88%
	2. Monoterapi Antikoagulan	1	50%
	3. Terapi Kombinasi	1	1%
	4. Tanpa Obat	47	90%

*) Presentase dihitung perkategori dari jumlah total pasien baik yang mengalami kejadian hemoragik dan tidak mengalami kejadian hemoragik.

Tabel II menunjukkan beberapa karakteristik pasien yang mengalami kejadian perdarahan, sedangkan tabel III menunjukkan beberapa karakteristik pasien yang tidak mengalami kejadian perdarahan. Dari tabel II terlihat bahwa presentase jenis kelamin laki-laki dan perempuan yang mengalami kejadian perdarahan memiliki signifikansi yang kecil, menurut hasil penelitian ini terlihat bahwa presentase jenis kelamin laki-laki yang mengalami kejadian perdarahan baik itu dengan penggunaan obat antitrombotik maupun tanpa penggunaan obat antitrombotik, lebih tinggi dibandingkan pasien perempuan. Pada tabel III terlihat bahwa jenis kelamin perempuan memiliki presentase yang lebih tinggi untuk tidak mengalami kejadian perdarahan, hal ini berarti bahwa jenis kelamin perempuan memiliki potensi yang kecil untuk mengalami kejadian perdarahan dibandingkan jenis kelamin laki-laki. Dengan melihat data pada tabel II dan III, maka dapat dikatakan bahwa menurut penelitian ini, jenis kelamin laki-laki memiliki potensi untuk terkena perdarahan lebih besar dibandingkan jenis kelamin perempuan. Dalam suatu jurnal penelitian yang dilakukan oleh Howard *et al*. (1999) disebutkan bahwa angka kematian yang disebabkan oleh perdarahan saluran cerna (gastrointestinal hemorrhage) banyak terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan dengan pasien perempuan. Namun sampai saat ini hasil penelitian yang ada masih belum dapat menjelaskan bagaimana pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap kejadian perdarahan.

Pada umumnya pasien lanjut usia akan sering mengalami reaksi obat yang tidak dikehendaki dibandingkan dengan pasien dewasa. Hal ini dimungkinkan antara lain karena pasien lanjut usia lebih sering mendapatkan terapi obat, namun hal ini bukanlah satu-satunya penyebab. Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki pada pasien lanjut usia adalah perubahan farmakokinetika seperti: absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat. Faktor-faktor tersebut sangat tergantung pada kondisi organ tubuh pasien. Begitu juga dengan kejadian perdarahan, pasien lanjut usia cenderung lebih mudah untuk terkena perdarahan, seperti yang terlihat pada tabel II, menunjukkan bahwa peningkatan usia pasien sebanding dengan peningkatan peluang pasien tersebut untuk terkena

perdarahan. Pada tabel III terlihat bahwa semakin meningkat usia pasien maka semakin kecil peluang pasien tersebut untuk terhindar dari kejadian perdarahan. Dengan melihat adanya perbedaan prosentase pada tiap-tiap rentang usia, maka dapat dikatakan bahwa pasien yang berusia > 80 tahun memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk terkena perdarahan. Dalam suatu penelitian yang dilaporkan oleh *American Heart Association Scientific Session* (2004) disebutkan bahwa usia lanjut (< 60, 61-69, 70-79, ≥ 80 tahun) dapat meningkatkan risiko terkena perdarahan, akan tetapi usia ≥ 80 tahun memiliki risiko yang lebih besar untuk terkena perdarahan.

Penyakit penyerta yang terjadi pada kasus perdarahan pasien rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006 dikelompokkan dalam 4 golongan penyakit, yaitu: penyakit sistem kardiovaskular, penyakit endokrin dan gangguan metabolisme, kombinasi penyakit sistem kardiovaskular-endokrin dan gangguan metabolisme, serta penyakit lain. Hal ini seperti yang disajikan dalam tabel IV.

Tabel IV. Klasifikasi penyakit penyerta pasien yang mengalami hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006

No	Golongan penyakit penyerta	Jenis penyakit	Jumlah kasus	presentase*)
1	Gangguan Sistem kardiovaskular	Hipertensi	18	72%
		CHF, Decom. Cordis	5	20%
		CAD, IHD	2	8%
2	Gangguan Endokrin dan metabolisme	Dislipidemi	4	21%
		Hiperkolesterolemia	4	21%
		Hiperurikemi	1	4%
		Insufisiensi Renal	2	8%
		Gangguan hati	1	4%
		Anemia	1	4%
		Diabetes Mellitus	6	24%
3	Penyakit lain	Penyakit pada Sistem syaraf	1	12%
		Penyakit pada Saluran pernafasan	2	25%
		Penyakit pada Saluran cerna	5	63%

*) Presentase dihitung perkategori golongan penyakit penyerta dari jumlah total pasien yang mengalami kejadian hemoragik

Keterangan :
CHF = Coronary Heart Failure
Decom. Cordis = Decompensata Cordis
CAD = Coronary Arterial Disease
IHD = Infark Heart Disease

Tabel IV menunjukkan golongan penyakit penyerta yang paling banyak diderita pasien infark miokard yang mengalami kejadian perdarahan adalah penyakit pada sistem kardiovaskular. Adapun penyakit penyerta yang paling dominan dalam golongan penyakit ini adalah hipertensi. Dari tabel IV terlihat bahwa hipertensi memiliki presentase terbesar terkait dengan kejadian perdarahan sehingga dapat dikatakan bahwa hipertensi memiliki potensi yang cukup besar untuk menyebabkan terjadinya perdarahan. Perlu diketahui bahwa tekanan yang cukup tinggi didalam pembuluh darah dapat menyebabkan dinding pembuluh darah tersebut menjadi lemah dan dapat menimbulkan terjadinya kerusakan yang dapat berakibat pada perdarahan. Adapun presentase penyakit penyerta yang paling besar kedua terkait dengan kejadian perdarahan adalah golongan penyakit pada saluran cerna. Adanya suatu penyakit atau semacam luka pada saluran cerna berpotensi besar untuk menimbulkan perdarahan terutama pada penggunaan obat-obat antitrombotik yang secara oral, yakni seperti aspirin. Aspirin banyak digunakan untuk pengobatan penyakit kardiovaskular, akan tetapi pada penggunaanya yang dalam jangka panjang dapat menimbulkan risiko terkena perdarahan saluran cerna, sehingga adanya ulkus pada saluran cerna dapat meningkatkan potensi untuk terkena perdarahan. Hal ini mendukung literatur dari Fitmaurice *et al*. (2002), dari penelitian epidemiologik yang menunjukkan bahwa risiko hipertensi dan luka yang mengakibatkan perdarahan (terutama seperti luka pada saluran cerna) berkaitan secara langsung dengan adanya peningkatan potensi untuk terjadi perdarahan pada penggunaan obat-obat antitrombotik.

Tujuan penggunaan obat-obat antitrombotik seperti antiplatelet dan antikoagulan adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas pada kasus

tromboemboli. Tromboemboli harus dapat diatasi segera tanpa harus mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung maupun kualitas hidup . Obat-obat yang digunakan untuk terapi repererfusi infark miokard dalam penelitian ini ada 2 jenis, yakni golongan antiplatelet sebanyak 2 macam (Ascardia® dan Trombo Aspilet®) dan golongan antikoagulan sebanyak 3 macam (Lovenox®, Fraxiparin®, dan Heparin®). Pada penggunaan obat-obat antitrombotik terutama antikoagulan harus mempertimbangkan INR (International Normalized Ratio), yakni suatu ukuran yang ditetapkan oleh WHO untuk menilai kecenderungan perdarahan dan dapat mempengaruhi terjadinya perdarahan. INR diperoleh dari perbandingan antara nilai PT (Protrhombine Time) pasien dengan rata-rata nilai PT normal. Pasien yang mendapatkan terapi obat-obat tersebut disarankan memiliki nilai INR 2-3. INR diperlukan untuk memastikan obat-obat antitrombotik yang diberikan memberikan efek terapetik yang diinginkan tanpa menyebabkan perdarahan. Pasien geriatri dalam penelitian ini rata-rata memiliki nilai INR yang normal (<3), sehingga dapat diberikan antitrombotik terutama antikoagulan dalam terapinya.

Pada tabel II terlihat bahwa presentase penggunaan antikoagulan dalam menimbulkan perdarahan lebih besar dibandingkan antiplatelet, akan tetapi presentase penggunaan kombinasi antiplatelet-antikoagulan dalam menimbulkan perdarahan jauh lebih besar dibandingkan penggunaan antikoagulan saja. Hal ini berarti bahwa penggunaan obat-obat antitrombotik secara kombinasi berpotensi besar untuk menimbulkan perdarahan. Berdasarkan data-data tersebut maka dapat dikatakan bahwa antikoagulan lebih berpotensi untuk menyebabkan perdarahan dibandingkan dengan antiplatelet, akan tetapi apabila antikoagulan ini dikombinasikan dengan antiplatelet maka akan jauh lebih berpotensi untuk menyebabkan perdarahan.

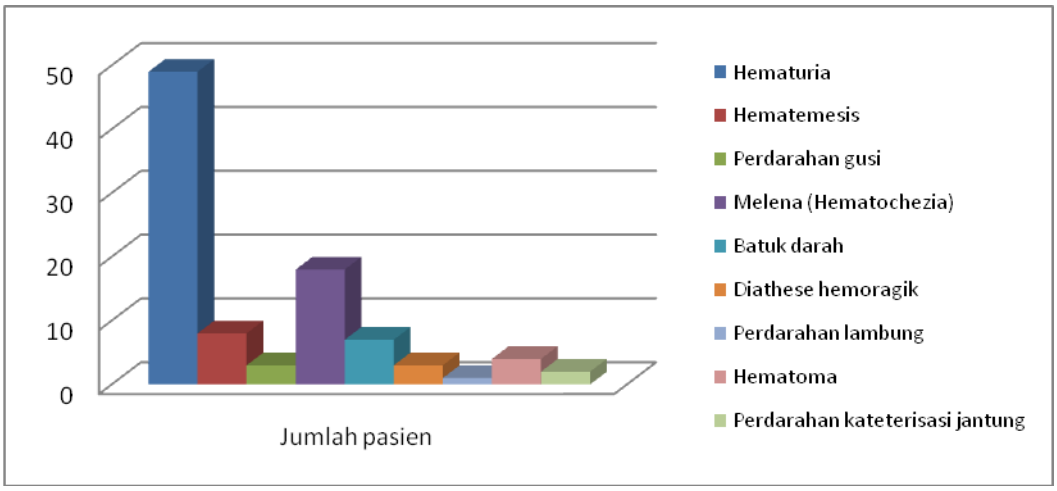
Pemberian obat antitrombotik secara kombinasi ini dapat menyebabkan adanya interaksi antar obat. Interaksi obat adalah peristiwa dimana kerja obat dipengaruhi oleh obat lain, sehingga efek obat dapat bertambah kuat karena adanya interaksi ini. Akibat yang tidak dikehendaki dari peristiwa ini yakni meningkatnya efek samping obat, yakni seperti perdarahan.

Adapun kombinasi obat antitrombotik yang paling sering diberikan pada pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006, yakni heparin dan aspirin. Kombinasi kedua obat ini dapat menimbulkan efek yang merugikan. Perlu diketahui bahwa kombinasi heparin dan aspirin dapat menimbulkan komplikasi perdarahan. Heparin dan aspirin dapat memperpanjang waktu perdarahan, dimana heparin memperkuat aksi dari aspirin sehingga efek samping yang ditimbulkannyapun meningkat. Interaksi antara heparin dan aspirin ini merupakan kejadian interaksi dengan level signifikan 1, yaitu kejadian interaksi yang memiliki alasan jelas, cukup sering terjadi, memiliki data yang cukup baik, dan ada bukti klinis. Adapun jenis komplikasi perdarahan yang terjadi pada pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006 disajikan dalam tabel V dan gambar 2.

Tabel V. Jenis komplikasi perdarahan yang dialami pasien infark miokard di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006

No	Jenis komplikasi perdarahan	Jumlah pasien	presentase*)
1	Hematuria	49	52%
2	Hematemesis	8	9%
3	Perdarahan gusi	3	3%
4	Melena (Hematochezia)	18	19%
5	Batuk darah	7	7%
6	Diathese hemoragik	3	3%
7	Perdarahan lambung	1	1%
8	Hematoma	4	4%
9	Perdarahan kateterisasi jantung	2	2%

*) Presentase dihitung dari jumlah total pasien yang mengalami kejadian hemoragik



Gambar 2. Klasifikasi komplikasi hemoragik yang terjadi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006

Gambar 2 menunjukkan jenis komplikasi perdarahan yang terjadi pada pasien infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006, yang termasuk pada kelompok kasus dalam penelitian ini. Adapun jenis komplikasi perdarahan yang paling banyak terjadi adalah hematuria. Hematuria dapat disebabkan oleh adanya kelainan atau kelemahan jaringan dalam sistem urinaria, beberapa obat juga dapat menyebabkan terjadinya hematuria. Adanya kelainan atau semacam luka pada jaringan dalam sistem urinaria dapat menyebabkan jaringan tersebut menjadi peka terhadap reaksi obat yang terjadi, sehingga ketika obat-obat antitrombotik diberikan, jaringan tersebut akan merespon reaksi obat-obat tersebut secara berlebihan akibatnya efek yang ditimbulkanpun menjadi lebih besar,dan sebagai salah satu efek dari obat-obatan tersebut perdarahan pun dapat terjadi. Dalam suatu penelitian yang dilaporkan oleh Culclasure *et al*. (1994) disebutkan bahwa pada pasien yang menggunakan antikoagulan dengan komplikasi hematuria ditemukan adanya penyakit saluran genitourinari.

3. Analisis Hubungan Hemoragik Dengan Penggunaan Antiplatelet dan Antikoagulan

Data-data yang telah diperoleh dalam penelitian selanjutnya dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yakni kelompok: Kasus terpapar (hemoragik dengan

antitrombotik), Kasus tidak terpapar (hemoragik tanpa antitrombotik), Kontrol terpapar (non hemoragik dengan antitrombotik), dan Kontrol tidak terpapar (non hemoragik tanpa antitrombotik). Selanjutnya dilakukan analisis hipotesis dengan menggunakan uji kai kuadrat (uji X^2) atau Chi-square, yang ditujukan untuk menguji kesesuaian hubungan antara penggunaan antiplatelet dan antikoagulan terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien geriatri. Tabulasi data disajikan pada tabel IV.

Tabel VI. Hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta selama periode 2001-2006

	Menggunakan Antitrombotik	Tidak menggunakan Antitrombotik	Total
Hemoragik	90	5	95
Non Hemoragik	48	47	95
Total	138	52	190

Ho = tidak terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik

Hi = terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik

$$X^2 = \frac{N\,(ad - bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

$$X^2 = \frac{190\,(4230 - 240)^2}{(95)(95)(138)(52)}$$

$$X^2 = 46{,}7 \qquad (p < 0{,}05)$$

Berdasarkan hasil perhitungan yang dilakukan, diperoleh nilai $X^2 = 46,7$ ($p < 0,05$). karena $X^2 = 46,7 > X^2_{1,095} = 3,84$ maka Ho ditolak, yang berarti bahwa terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik. Berdasarkan data yang diperoleh dalam penelitian ini terlihat bahwa penggunaan terapi kombinasi antikoagulan-antiplatelet memiliki prosentase yang jauh lebih besar untuk menyebabkan perdarahan dibandingkan monoterapi dengan

antikoagulan maupun antiplatelet. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dalam penelitian ini terdapat hubungan antara penggunaan antikoagulan dan antiplatelet dengan kejadian hemoragik. Dimana hal ini berkaitan erat dengan jenis terapi yang digunakan pasien dalam penelitian ini, yakni dengan jenis terapi kombinasi antikoagulan-antiplatelet yang paling banyak digunakan. Hal ini berarti bahwa kombinasi antiplatelet-antikoagulan memiliki potensi untuk menyebabkan terjadinya perdarahan.

Dari tabel VI juga didapatkan nilai OR (Rasio Odds) yang menyatakan besarnya hubungan sebab akibat antara paparan obat dan kejadian hemoragik, yang dinyatakan dengan beberapa kali risiko untuk terjadinya hemoragik pada kelompok paparan obat dibandingkan dengan kelompok tanpa paparan obat.

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

$$OR = \frac{(90)(47)}{(5)(48)}$$

$$OR = 17{,}625$$

Berdasarkan hasil perhitungan yang dilakukan, didapatkan nilai OR = 17,625 menunjukkan bahwa OR > 1 (17 kali lebih besar) yang berarti bahwa pasien yang menggunakan antitrombotik memiliki risiko 17 kali lebih besar untuk terkena hemoragik dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan antitrombotik.

Selanjutnya dilakukan juga analisis secara deskriptif analitik dengan menggunakan metode statistik SPSS 11,5 melalui analisis Regresi Binary Logistik dengan taraf kepercayaan 95%, dengan tujuan untuk memprediksi variabel dependent (tergantung) yang berupa sebuah variabel binary (pasangan) dengan menggunakan data variabel bebas yang sudah diketahui besarnya.

Dari hasil olah data uji regresi linier berganda didapatkan bahwa dari semua variabel independent hanya jenis terapi saja yang memiliki pengaruh terhadap kejadian hemoragik secara statistik. Secara statistik jenis terapi dikatakan memiliki

pengaruh secara signifikan terhadap kejadian perdarahan. Hal ini sangat mendukung hasil yang diperoleh dari perhitungan menggunakan uji kai kuadrat (uji X^2) atau Chi-square yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan antitrombotik dengan kejadian hemoragik. Dalam suatu penelitian yang dilaporkan oleh Greg *et al.* (2006) menyebutkan bahwa terjadi peningkatan risiko untuk terkena komplikasi perdarahan ketika aspirin dikombinasikan dengan warfarin atau antikoagulan yang lainnya.

Secara statistik dikatakan bahwa variabel umur tidak memiliki pengaruh secara signifikan terhadap kejadian perdarahan. Menurut hasil penelitian yang dilaporkan oleh Fitmaurice *et al*. (2002) disebutkan bahwa terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya risiko perdarahan pada geriatri, antara lain yakni seperti meningkatnya sensitivitas terhadap efek antikoagulasi (yang dapat disebabkan karena menurunnya intake vitamin K), penggunaan obat secara bersamaan yang dapat meningkatkan risiko terkena perdarahan, adanya ketidaknormalan dan penyakit lain (penyakit penyerta seperti trombositopenia) yang dapat meningkatkan risiko perdarahan. Sehingga dapat dikatakan bahwa variabel umur tidak selalu berpengaruh terhadap kejadian perdarahan, adapun variabel umur dapat mempengaruhi kejadian perdarahan yakni jika disertai dengan faktor-faktor yang telah disebutkan dalam penelitian tersebut.

Berdasarkan hasil analisis secara statistik, variabel jenis kelamin juga didapatkan tidak memiliki pengaruh secara signifikan terhadap kejadian perdarahan. Menurut hasil penelitian yang juga dilaporkan oleh Howard *et al*. (1999) disebutkan bahwa angka kematian yang disebabkan oleh perdarahan saluran cerna (gastrointestinal hemorrhage) banyak terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan dengan pasien perempuan, sebagai tambahan kejadian ini juga dipengaruhi oleh hasil diagnosis masing-masing pasien. Sehingga belum dapat dikatakan bahwa jenis kelamin berpengaruh secara umum terhadap kejadian perdarahan. Sampai saat ini hasil penelitian yang ada masih belum dapat menjelaskan bagaimana pengaruh perbedaan jenis kelamin terhadap kejadian perdarahan.

Begitu juga dengan variabel Penyakit Penyerta, secara statistik penyakit penyerta didapatkan tidak memiliki pengaruh terhadap kejadian perdarahan. Menurut hasil penelitian yang dilaporkan oleh Fitmaurice *et al*. (2002) disebutkan bahwa terdapat beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kejadian perdarahan terkait dengan adanya penyakit penyerta, yakni antara lain adanya luka pada jaringan yang dapat menyebabkan perdarahan (seperti luka pada saluran cerna), adanya kecenderungan untuk terkena perdarahan (seperti gangguan koagulasi, trombositopenia), riwayat hipertensi yang tidak terkontrol, serta adanya penyakit/gangguan hati. Seperti yang disebutkan oleh Fitmaurice *et al*. dalam literaturnya yang menyatakan bahwa dari penelitian epidemiologik menunjukkan risiko hipertensi dan luka yang mengakibatkan perdarahan (terutama seperti luka pada saluran cerna) berkaitan secara langsung dengan adanya peningkatan potensi untuk terjadi perdarahan pada penggunaan obat-obat antikoagulan. Sehingga dapat dikatakan bahwa adanya penyakit penyerta pada seseorang tidak selalu berpengaruh terhadap kejadian perdarahan tanpa disertai adanya faktor lain.

Dengan memperhatikan hasil penelitian yang diperoleh maka diharapkan perlu adanya monitoring secara klinis (salah satunya dengan pengukuran APTT/Active Partial Thromboplastin Time) pada terapi penggunaan kombinasi antikoagulan-antiplatelet sehingga tindakan ini diharapkan dapat meminimalkan kejadian perdarahan yang kemungkinan disebabkan oleh pemberian kombinasi obat-obat tersebut.

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada pasien geriatri penderita infark miokard yang dirawat inap di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta selama periode tahun 2001-2006, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan antitrombotik terhadap risiko terjadinya hemoragik pada pasien infark miokard geriatri di RSUP Dr. Sardjito yogyakarta.

B. Saran

1. Penelitian ini dapat dikembangkan pada aspek keamanan selain interaksi, efek samping, dan kontra indikasi atau dapat dilanjutkan dengan waktu pengamatan berikutnya
2. Perlu adanya monitoring pasien geriatri yang mendapat terapi antiplatelet dan antikoagulan terkait adanya risiko perdarahan.
3. Perlunya penelusuran data penunjang yang lebih lengkap terkait adanya keterbatasan dalam penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

Andradi, S., 2003, Mekanisme Trombosis dan Implikasinya, *Konas Bali*, Juli 2003.

Depkes RI, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, departemen kesehatan RI, Jakarta.

Anonim, 2003, *Hemorrhagic*, available at http://www.lef.org/protocols/prtcl-101.shtml#intracerebral, (diakses tanggal 15 desember 2006).

Anonim, 2006, *Bleeding*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Bleeding, (diakses tanggal 11 desember 2006).

Anonim,2007, *Anticoagulant*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Anti coagulant (diakses tanggal 19 januari 2007).

Anonim, 2007, *Anticoagulant & Antiplatelet Drug*, available at http://www.healthatoz/atoz/common/standard/transform.jsp?requestURI=/healthatoz/atoz/ency/a-encyndex.jsp, (diakses tangal 16 januari 2007).

Anonim, 2007, *Antiplatelet drug*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Anti plateletdrug, (diakses tanggal 19 januari 2007).

Avery, G.S., 1976, *Drug Treatment: Principles and Practise of Clinical Pharmacology and Therapeutis*, ADIS press, Sidney.

Culclasure, T.F., Bray, V.J., Hasbargen, J.A., 1994, The significance of hematuria in the anticoagulated patient, *J. Int. Med*, Vol. 154 No. 6.

Collins, R., Macmahon, S., Flather, M., Baigent, C., Remvig, L., 1996, Clinical effects of anticoagulant therapy In suspected acute myocardial infarction, *BMJ*, 313(7058):652.

Daniel, 2006, Penyakit Jantung Degeneratif: Awasi Jantung Lansia, *Farmacia*, mei 2006.

Derry, S., 2000, Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis, *BMJ*, 321:1183-1187.

Fitmaurice, D.A., Andrew, D.B., Gregory, Y.H., 2002, Bleeding risk of antithrombotic therapy, *BMJ*, 325:828-831.

Gorelick, P. B., Steven, M., Weisman, 2005, Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use, *Stroke*, 1801:8-36.

Grahame, D.G., and Aronson, J.K., 1992, *Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, Oxford University Press, New York.

Hallas, J., et al., 2006, Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding, *BMJ*, 333:726.

Hampton, K.K., Preston, F.E., ABC of clinical haematology: Bleeding disorders, Thrombosis, and Anticoagulation, *BMJ*, 314:1026.

Hidayati, W. B., 2002, Infark Miokard Salah Satu Manifestasi Trombosis Vena Dalam, *Farmacia*, september 2002.

Howard, S., Gordon, Gary, F., Rosenthal, 1999, The Relationship of Gender and In-Hospital Death: Increased Risk of Death in Men, *Medical Care*, Vol. 37, No. 3, pp. 318-324.

Julian, D. G., Chamberlain, D.A., Pocock, S.J., 1996, A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial, *BMJ*, 313:1429-1431.

Levine, M. N., et al., 2004, *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment*, available at http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/126/3 suppi/2875, (diakses tanggal 19 januari 2007).

Murti, B., 1996, *Penetapan Metode Statistik Non-parametrik Dalam Ilmu-ilmu Kesehatan*, Gramedia, Jakarta.

Mustofa, 1995, *Penatalaksanaan Obat Pada Usia Lanjut*, Buletin ISFI, Yogyakarta, vol.2, nomor 2, 1-13.

Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, Buku ajar farmakologi dan toksikologi, edisi kelima, ITB, Bandung.

Neal, M.J., 2005, At a Galance *Farmakologi Medis*, edisi kelima, Erlangga, Jakarta.

Prest, M., 2002, Farmasi Klinis: *Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, Elex media komputindo, Jakarta.

Radi, B., 2007, *Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Utama Penyakit Jantung*, available at http://www.pjnhk.go.id/content/blogcategory/28/31, (diakses tanggal 12 september 2007).

Rosmiati, H., and Gan, Vincent H., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, Bagian farmakologi fakultas kedokteran UI, Jakarta.

Saloheimo, P., et al., 2001, Use of Aspirin, Epistaksis, and Untreated Hypertension as Risk Factor for Primary Intracerebral Hemorrhage in Middle-aged and Elderly Poeple, *Stroke*, 32:399-404.

Santoso, M., Setiawan, T., 2005, *Penyakit Jantung Koroner*, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Ukrida, Jakarta.

Seagroat, V., Bulstrode, C., Murray, D.W., 1994, Antiplatelet prophylaxis combination treatment may cause bleeding, *BMJ*, 308:651-652.

Soenarto, 2001, Buku Ajar: *Ilmu Penyakit Dalam*, jilid II, edisi III, Balai penerbit, FKUI, Jakarta.

Supranto, J., 1992, *Teknik Sampling Untuk Survei dan Eksperimen*, Rinekacipta, Jakarta.

Terry, L., Schwinghammer, 2003, *Pharmacotherapy Handbook*, fifth edition, Mc Graw- Hill ,Medical Publishing Division, New York.

Weil, John, Collin, Duncan, Lawson, D., Lungman, M., Vessey, m., 1995, Propylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding, *BMJ*, 310:827-830.

Woodhouse, K., Shetty, H.G.M., 1992, *Clinical pharmacy and Therapeutics*, fifth edition, Williams and Wilkins, Baltimore, USA.