

Benefit dan Side Effect dari Penggunaan Profilaksis Aspirin Low Dose pada Pasien High Risk Stroke

Bambang Subakti Zulkarnain

Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; bambang-s-z@ff.unair.ac.id (koresponden)

Eka Octaviana Puspitasari

Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia; eka.octaviana.puspitasari-2021@ff.unair.ac.id

ABSTRACT

Cardiovascular disease is a disease with disorders of the heart and blood vessels such as coronary heart disease, heart failure, hypertension and stroke. Aspirin or acetylsalicylic acid is recommended in the primary prevention of cardiovascular disease in adult patients who are at risk of having a heart attack in the next ten years or are also at risk of stroke. Low doses of acetylsalicylic acid (75-162 mg) have anti-platelet aggregation activity and reduce the risk of arterial blockages. The use of low-dose acetylsalicylic acid as a secondary prevention measure has been reported to reduce the risk of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), but is also associated with an increased risk of bleeding in patients. The review aimed to determine the benefit and risk profile of low-dose ASA therapy. The method used in making this review was a narrative review. The results of the review showed that low-dose aspirin had been shown to increase the risk of bleeding. Regarding the benefits and risks, the use of low-dose aspirin must be based on the individual condition of the sufferer. Patients with a low risk of bleeding, and those aged 40 -59 years can consider using low dose aspirin. It was concluded that the use of acetylsalicylic acid carries a risk of bleeding.

Keywords: acetylsalicylic acid; low dose; cardiovascular; bleeding

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit dengan gangguan pada jantung dan pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, hipertensi, dan stroke. Aspirin atau asam asetilsalisilat direkomendasikan dalam pencegahan utama penyakit kardiovaskular pada pasien dewasa yang beresiko mengalami serangan jantung dalam sepuluh tahun mendatang atau juga risiko kejadian *stroke*. Asam asetilsalisilat dosis rendah (75-162 mg) mempunyai aktivitas antiagregasi platelet dan menurunkan resiko sumbatan pada arteri. Penggunaan asam asetilsalisilat dosis rendah sebagai tindakan pencegahan sekunder dilaporkan menurunkan resiko *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), namun juga dikaitkan dengan meningkatnya resiko pendarahan pada pasien. Review bertujuan untuk mengetahui profil manfaat dan resiko terapi ASA dosis rendah. Metode yang digunakan dalam pembuatan review ini adalah tinjauan naratif. Hasil review menunjukkan bahwa aspirin dosis rendah terbukti dapat meningkatkan risiko perdarahan. Sehubungan dengan manfaat dan risikonya, penggunaan aspirin dosis rendah harus berdasarkan kondisi individu penderita. Pasien dengan risiko perdarahan yang rendah, dan usia 40 -59 tahun dapat dipertimbangkan dalam penggunaan aspirin dosis rendah. Disimpulkan bahwa penggunaan asam asetilsalisilat berisiko pada terjadinya perdarahan.

Kata kunci: asam asetilsalisilat; dosis rendah; kardiovaskular; perdarahan

PENDAHULUAN

Asam asetilsalisilat (ASA) atau aspirin dosis rendah didefinisikan sebagai dosis aspirin kurang dari 325 mg/ hari. Dosis harian aspirin 30-100 mg dilaporkan cukup untuk menghambat platelet TXA₂, sebaliknya aspirin dosis tinggi disebutkan mempunyai efek yang lebih rendah terhadap fibrin daripada terapi ASA dengan dosis harian 75 mg. Diketahui jika aspirin utamanya diabsorpsi di dalam lambung dan usus halus bagian atas.⁽¹⁻³⁾

Mekanisme utama antitrombosis dari aspirin adalah inhibisi sintesis PGH/COX melalui asetilasi irreversibel *serine* yang spesifik, yaitu *serine* 530 dari COX-1 dan *serine* 516 dari COX-2, dengan hambatan ASA terhadap COX-1 adalah 170 kali lipat lebih poten daripada COX-2. Dengan adanya ASA, maka COX-1 akan diinaktivasi sepenuhnya dan COX-2 akan mengkonversi asam arakidonat menjadi *15-R-hydroxyeicosatetraenoic acid* (15-R-HETE). Kegagalan konversi asam arakidonat menjadi PGH₂ akan menurunkan pembentukan prostaglandin dan TXA₂. Produksi platelet dari TXA₂ ini merupakan respon terhadap seperti kolagen, trombin dan ADP yang mengakibatkan amplifikasi agregasi platelet serta vasokonstriksi. ASA juga memfasilitasi inhibisi aktivasi platelet oleh netrofil, efek ini diperantarai oleh adanya proses *nitric oxide* (NO)/ cGMP-dependent, juga hambatan pada sintesis prostasiklin dalam sel endotelial yang diketahui dapat meningkatkan produksi NO. Selain itu, aspirin juga dilaporkan dapat menurunkan progresivitas aterosklerosis dengan cara melindungi LDL dari modifikasi oksidatif, juga memperbaiki disfungsi endotelial dalam pembuluh darah *atherosclerotic*.⁽⁴⁾

The United States preventive services task force (USPSTF) merekomendasikan aspirin atau asam asetilsalisilat sebagai pencegahan utama penyakit kardiovaskular pada pasien dewasa yang beresiko mengalami serangan jantung dalam sepuluh tahun mendatang atau kejadian *stroke* (>10%) pada individual yang tidak beresiko tinggi terhadap pendarahan.^(5,6) ASA dosis rendah dipertimbangkan sebagai profilaksis utama dan sekunder terhadap tromboisis arterial.⁽⁷⁾

ASA dosis rendah (75-162 mg) mempunyai aktivitas antiagregasi platelet dan menurunkan resiko sumbatan pada arteri. Penggunaan ASA dosis rendah sebagai tindakan pencegahan sekunder dilaporkan menurunkan resiko *major adverse cardiovascular events* (MACE) setidaknya sebesar 20%, termasuk 9% diantaranya merupakan penurunan resiko kematian terkait kardiovaskular.⁽⁸⁾ *American Heart Association*

merekomendasikan ASA dosis rendah sebagai pencegahan sekunder terhadap MACE dan *major adverse limb events* (MALE) pada pasien penyakit jantung koroner atau dengan aterosklerosis vascular.⁽⁹⁾

Aspirin dosis rendah juga diketahui dapat menurunkan resiko kanker, angka mortalitas dan menurunkan keparahan penyakit kronis lainnya. Mekanisme ASA dosis kecil pada pencegahan kanker adalah melalui aktivitas penghambatan COX-dependent, mekanisme tidak terikat pada COX yang menyebabkan elevasi ekspresi protein MMR dan apoptosis, serta mediasi dari defisiensi zat besi kronis. Diketahui jika penggunaan aspirin jangka panjang dikaitkan dengan setidaknya 20% penurunan kadar serum ferritin.⁽¹⁰⁾ Aspirin dosis rendah mempunyai efek signifikan sebagai pencegahan terhadap MACE, namun juga dikaitkan dengan meningkatnya resiko pendarahan pada pasien.⁽¹¹⁾

Berdasarkan pemaparan di atas, review ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui profil manfaat dan resiko terapi ASA dosis rendah, serta dapat memberikan rekomendasi terapi kepada klinisi dengan mempertimbangkan *outcomes* dan *adverse event* berdasarkan hasil studi yang sudah dipublikasikan sebelumnya.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan *review* artikel ini adalah studi pustaka. Sumber berasal dari pustaka primer maupun sekunder. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan *search engine* pustaka secara online seperti *Google Scholar*, *ScienceDirect*, dan *PubMed*. Pencarian pustaka adalah dengan rentan waktu 7 tahun terakhir. Telusur pustaka hanya dilakukan pada pasien yang menggunakan aspirin dosis rendah, bukan menggunakan kombinasi dua antiplatelet. Kemudian ketika pustaka telah didapat dan dikumpulkan maka hasil disusun dalam bentuk tabel, dan penulisan *review* artikel disusun sesuai dengan format yang diberikan dari hasil studi literatur.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan karakteristik hasil study terkait efikasi dan *safety low dose* ASA yang diperoleh dari studi literatur terdahulu.

Tabel 1. Karakteristik studi efikasi dan *safety low dose* ASA

No	Study	Design	Subjek	Comparator	Follow-up	Confounding	Adverse event	Limitasi	Hasil
1.	Veronese et al (2020) ⁽¹²⁾	<i>Systematic Review - Meta Analysis</i> (n = 67): *CVD pada populasi umum (23 RCT) *Pendarahan mayor pada individual non CVD (10 RCT) *Pencegahan utama pada pendarahan intrakranial (11 RCT) *Pencegahan utama pendarahan mayor pada saluran cerna (10 RCT) *Pencegahan utama pada pendarahan mayor (10 RCT) *CVD serius pada orang non CVD (11 RCT) *Pendarahan subarahnoid pada stroke dan TIA (2 RCT) *Emboli paru pasien kanker dengan kemoterapi (2 RCT) <i>Systematic Review - Meta Analysis</i> studi observasional	Populasi umum, non CVD, stroke, TIA, pasien kanker	Cilostazol <i>Low molecular weight heparins</i> (LMWH)	≥6 bulan	Penyakit penyerta, dosis aspirin, obat yang digunakan, jenis kelamin	Resiko CVD pada Non CVD: RR = 0.83; 95% CI: 0.79–0.87 Resiko CVD pada populasi umum: RR = 0.83; 95% CI: 0.79–0.89 Resiko GIT mayor: RR = 1.47; 95% CI: 1.26–1.72 Pendarahan intrakranial RR = 1.34; 95% CI: 1.18–1.53 Pendarahan mayor pada non CVD RR = 1.62; 95% CI: 1.26–2.08	a. Variasi <i>design</i> studi, populasi dan karakteristik subjek penelitian b. Resiko <i>uncertainty</i> dan heterogenitas klinis c. Tidak menjelaskan dosis aspirin yang digunakan d. Kualitas <i>evidence</i> studi yang rendah. e. Tidak terdapat informasi lebih lanjut tentang severitas penyakit dan <i>cofounders</i> f. Tidak dapat menjelaskan resiko terhadap <i>adverse outcomes</i>	Penggunaan aspirin dosis rendah dapat menurunkan resiko kardiovaskular pada pasien populasi umum, namun penggunaan jangka panjang aspirin dapat meningkatkan resiko perdarahan gastrointestinal dan perdarahan intrakranial. Perdarahan dapat terjadi baik pada individu dengan atau tanpa kejadian kardiovaskular.

No	Study	Design	Subjek	Comparator	Follow-up	Confounding	Adverse event	Limitasi	Hasil
2.	Rothwell PM et al (2018) ⁽¹³⁾	Systematic Review - Meta Analysis dari 10 RCT (n = 117279)	Diabetes (BB < 70 kg dan ≥70 kg)	-	-	Penyakit penyerta, riwayat merokok, jenis kelamin, BB	PREVENTIF: Stroke: (HR = 0.86, 95% CI: 0.76–0.97; p value = 0.014) Infark Myokard: (HR = 0.87, 95% CI: 0.78–0.98; p-value = 0.019) Vascular death (HR = 0.98, 95%CI :0.86–1.12; p-value = 0.76) All cardiovascular events (ACE) (HR =0.88 , 95%CI :0.81–0.95; p-value =0.0008) RESIKO ACE (HR 95% CI) Semua partisipan: 1.18 (0.99–1.41) Diabetes: 1.58 (1.06–2.35) Non Diabetes: 1.10 (0.90–1.34) Usia <70 th: 1.18 (0.98–1.42) Usia ≥70 th: 1.14 (0.58–2.25) Dosis harian berselang: 1.40 (0.98–2.00) 1.12 (0.91–1.37) Wanita: 1.40 (1.02–1.92) Pria: 1.09 (0.88–1.35) RESIKO STROKE: 1.55 (1.11–2.17) RESIKO MI: 1.06 (0.84–1.33) RESIKO CV DEATH 1.02 (0.76–1.37)	a. Faktor resiko dan obat yang digunakan b. Inkonsistensi pada populasi penelitian c. Hanya menjelaskan pencegahan sekunder pada stroke, tidak dapat digeneralisasikan pada pencegahan sekunder CVD lainnya d. Resiko bias karena perubahan BB selama waktu follow up	ASA dosis rendah (75 – 100 mg) hanya efektif dalam pencegahan kejadian vascular pada pasien dengan berat badan >70 kg. ASA dosis rendah mampu mencegah kejadian stroke pada perempuan, namun penggunaan dua antiplatelet lebih menjanjikan jika dibandingkan dengan penggunaan tunggal aspirin dosis rendah dalam mencegah kejadian stroke.
3.	Zheng et al. (2019) ⁽¹⁴⁾	Systematic Review - Meta Analysis 13 RCT (n = 164225)	HTN, non CVD, beresiko CV, diabetes mellitus, ABPI, dislipidemia, ras kulit hitam atau hispanik	Placebo	Median 5 tahun (4.7-6.7 tahun)	Ras, usia, penyakit penyerta, faktor resiko terhadap CVD, dosis aspirin, jenis kelamin	Penurunan resiko (dosis ≤100 mg/d) Composite cardiovascular outcome: (HR, 0.89 [95% CrI, 0.83- 0.95]) MI: (HR, 0.87 [95% CrI, 0.76-1.00]) Total Stroke: (HR, 0.90 [95% CrI, 0.82-0.98]) Ischemic Stroke: (HR, 0.79 [95% CrI, 0.74-0.85]) Pendarahan mayor: (HR, 1.54 [95% CrI, 1.35-1.76]), Pendarahan intrakranial: (HR, 1.31 [95% CrI, 1.11-1.56]) GIB: (HR, 1.55 [95% CrI, 1.36-1.77])	a. Kualitas data yang digunakan b. Variasi pada definisi outcomes dan durasi follow up c. Variasi dosis aspirin yang digunakan d. Resiko bias karena horizon pengamatan	Aspirin dosis rendah terbukti dapat menurunkan kejadian composite cardiovascular outcome yaitu mortalitas kardiovaskular, MI non fatal, dan stroke iskemik pada kedua kelompok non kardiovaskular dan diabetes. Namun aspirin dosis rendah dapat meningkatkan risiko perdarahan pada intracranial dan gastrointestinal

No	Study	Design	Subjek	Comparator	Follow-up	Confounding	Adverse event	Limitasi	Hasil
4.	Wu IC <i>et al.</i> (2016) ⁽¹⁵⁾	Observasional retrospektif (n = 1000000)	Hipertensi, Diabetes melitus, peptic ulcer, Atrial fibrillation, congestive heart failure	Antikoagulan	-	Penyakit penyerta, riwayat penggunaan obat, jenis kelamin	<i>Rate differences</i> Resiko Major Event dengan frekuensi Aspirin ($\geq 80\%$ vs. $< 20\%$) Pendarahan (GIB dan stroke) 2.48%; 95% CI (1.35%, 3.61%; $P < 0.001$) Iskemik: 1.91%; 95% CI (0.53%, 3.31%; $P < 0.01$) Kanker -0.35%; 95% CI (-1.21%, 0.51%; $P < 0.01$) <i>Adjusted net clinical risk</i> : 3.93%; 95% CI (2.01%, 5.84%; $P < 0.001$)	a. Resiko bias <i>underestimation</i> dan imprecisi karena data yang digunakan hanya berdasarkan peresepan b. Tidak diketahui kepatuhan pasien dalam minum obat c. Faktor resiko sebagai <i>cofounders</i> tidak dapat dijelaskan d. Populasi hanya pada ras asia tidak dapat digeneralisasikan	Penggunaan asoirin dosis rendah dalam jangka waktu panjang tidak memberikan efek pencegahan primer pada pasien dengan penyakit pembuluh darah dan kanker.
5.	Fernandez <i>et al.</i> (2019) ⁽¹⁶⁾	Cohort (n = 65231)	Kaukasian Afrikan (non hispanik) non CVD DM, riwayat tukak lambung	-	Median 11.3 Tahun	Usia, ras, resiko terhadap CVD, penyakit penyerta, riwayat penggunaan NSAID, dosis aspirin, sosioekonomi	<i>Fatal ischemic heart disease</i> : Kaukasian: (HR = 0.86; 95% CI, 0.68–1.10) Wanita kaukasian: (HR = 0.72; 95% CI, 0.51–1.02) Afrikan: (HR = 1.18; 95% CI, 0.98–1.40)	a. Resiko bias karena tidak ada <i>random allocation</i> b. Impresisi hasil karena tidak dapat mendeskripsikan dengan jelas pengaruh <i>cofounders</i> terhadap <i>outcome</i> c. Tidak diketahui dengan jelas durasi terapi aspirin d. Dosis ASA tidak diketahui	penggunaan aspirin dosis rendah untuk penveghahan primer pada pasien kardiovaskular berhubungan dengan penurunan insiden kematian akibat jantung iskemik pada pasien dengan ras kulit putih, dan terutama pada Wanita.
6.	Berger <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁷⁾	Observasional Cohort (n = 1285)	PAD, CAD kaukasian, afrikaamerika, asia, perokok, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, keganasan, CPD, PCI, CABG	-	Mean 2.3 tahun	Usia, ras, penyakit penyerta, CVD, riwayat merokok, <i>concomitant meds</i> , dosis ASA, severitas penyakit	MACE pada subjek dengan <i>Coronary Artery Disease</i> vs COMPASS MI: 5.1% vs 2.4% Stroke: 4.4% vs 1.6% Mortalitas CV: 5.0% vs 2.2% <i>Composite of CVE</i> : 11.7% vs 5.6% MACE pada subjek dengan <i>Peripheral Artery Disease</i> vs COMPASS MI: 4.7% vs. 2.7% Stroke: 5.0% vs. 1.9% Mortalitas karena CV: 6.5% vs. 3.1% <i>Composite of CVE</i> : 14.0% vs. 6.9% MALE Critical limb ischemia: 12.9% vs. 1.0% Amputasi vaskular: 2.5% vs. 1.1%)	a. Tingginya <i>drop out</i> sampel dari sampel awal yang diidentifikasi menjadi yang memenuhi inklusi b. Resiko bias <i>underestimation</i> dan imprecisi MACE/MALE karena data informasi terkait durasi, indikasi, dosis ASA terbatas c. Tidak melakukan analisis lebih lanjut terhadap <i>cofounders</i> d. Resiko bias karena tidak ada <i>random allocation</i>	Kejadian penurunan MACE dan MALE dilaporkan lebih tinggi jika dibandingkan dengan uji coba COMPASS, namun peningkatan penurunan MACE ini sejalan dengan risiko perdarahan yang akan meningkat. Penggunaan monoterapi ASA dosis rendah sebagai strategi penveghahan sekunder mungkin kurang optimal.

No	Study	Design	Subjek	Comparator	Follow-up	Confounding	Adverse event	Limitasi	Hasil
7.	Ma, H., et al (2021) ⁽¹⁸⁾	Systematic Review - Meta Analysis 8 RCT (n = 32204)	Diabetes Non CVD Dislipidemia Hipertensi Asymptomatic peripheral disease	Placebo Vitamin E 300 mg/d	3.6 tahun - 10.1 Tahun	Jenis kelamin, usia, keparahan penyakit, penyakit penyerta, dosis ASA	All cause mortality (ACM): (OR 0.95, 0.88-1.03, P=0.24, I2 = 0%). Cardiovascular mortality (CVM): (OR 0.94, 0.76-1.16, P=0.55, I2 = 42%) Pendarahan: (OR 1.42, 0.87-2.34, P=0.16, I2 = 74%) MACE: (OR 0.89, 0.82-0.96, P=0.003, I2 = 0%)	a. Inkonsistensi definisi outcomes pada studi b. Heterogenitas yang tinggi pada studi c. Impresisi hasil karena variasi waktu follow up dan dosis ASA d. Tidak dapat menjelaskan pengaruh cofounders dan tidak dilakukan analisis sub grup	Aspirin memiliki hasil yang tidak signifikan dalam penurunan kejadian risiko perdarahan pada pasien kardiovaskular dengan diabetes.
8.	Phan et al (2017) ⁽¹⁹⁾	Systematic Review - Meta Analysis dari: 4 Case control 1 Case series 1 Observasional 1 Analisis sub grup	COPD, DM, MI, Angina, PVD, HRCT, arterial HTN, epilepsi, aneurisme serebral	-	-	Usia, jenis kelamin, Penyakit penyerta, keparahan penyakit, riwayat penggunaan obat, dosis ASA, durasi terapi ASA, riwayat merokok, sosioekonomi, riwayat konsumsi alkohol, BMI, status diet dan nutrisi	Aneurysm sub arachnoid (aSAH) ASA < 3 bulan: (OR, 1.61; 95% CI, 1.20-2.18; I2 = 37%; P=0.002), ASA 3-12 bulan: (OR, 1.12; 95% CI, 0.79-1.58; I2 = 78%; P=0.53) ASA 1-3 tahun: (OR, 1.01; 95% CI, 0.87- 1.17; I2 = 0%; P=0.86). ASA > 3 tahun: (OR, 0.92; 95% CI, 0.68-1.25; I2 = 64%; P=0.60) ASA ≤2x/ minggu: (OR, 0.85; 95% CI, 0.55-1.33; I2 = 0%; P=0.48) ASA ≥3x/ minggu: (OR, 1.00; 95% CI, 0.49-2.05; I2 = 76%; P=1.00).	a. Resiko bias karena tidak ada random allocation b. Heterogenitas pada populasi sampel c. Variasi pada time horizon durasi follow up d. Tidak dilakukan analisis lebih lanjut terhadap cofounders	Penggunaan aspirin kurang dari 3 bulan memiliki hubungan dengan risiko perdarahan subaracknoid aurism. Penggunaan aspirin tidak menunjukkan hubungan antara kejadian perdarahan dengan frekuensi penggunaan aspirin (≤2 kali pepr minggu maupun ≥3 kali per minggu).
9.	Gelbenegger G et al (2019) ⁽²⁰⁾	Systematic Review - Meta analysis dari 13 RCT (n = 164225)	Resiko tinggi IHD, HTN, DM, obesitas, hiperkolesterolemia, infark miokard, diabetes mellitus, resiko CHD	Placebo Vitamin E	Mean 3.6 - 10.3 tahun	Usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dosis ASA, durasi terapi ASA, BB, obat yang digunakan (PPIs, statin), Riwayat merokok	ACM: RR 0.98; 95% CI, 0.93-1.02; p = 0.26; I2 = 0% CVM: (RR 0.99; 95% CI, 0.90-1.08; p = 0.75; I2 = 0%; MACE: RRR (RR 0.91; 95% CI, 0.86-0.95; p < 0.0001; I2 = 0%) ARR 0.052%; NNT 1908 MI: (RR 0.86; 95% CI, 0.77-0.95; p = 0.005; I2 = 50%; ARR .041%; NNT 2452; Stroke Iskemik: (RR 0.90; 95% CI, 0.82-0.99; p = 0.03; I2 = 17%; ARR 0.022%;	a. Inkonsistensi definisi outcomes/ end point b. Variasi durasi follow up c. Tidak dapat menjelaskan pengaruh severitas terhadap outcomes d. Resiko bias karena mengikuti sertakan time line studi yang sudah usang e. Analisis lebih lanjut terhadap beberapa covariates tidak dilakukan	Penggunaan aspirin pada pasien dengan kardiovaskular tidak menurunkan risiko penvvegahan primer kardiovaskular. Penggunaan aspirin dapat meningkatkan risiko kejadian perdarahan, dan penggunaan statin dengan aspirin dapat menurunkan MACE.

No	Study	Design	Subjek	Comparator	Follow-up	Confounding	Adverse event	Limitasi	Hasil
							NNT 4448; Pendarahan mayor: (RR 1.46; 95% CI, 1.30–1.64; p < 0.00001; I2 = 31%; ARI 0.077%; NNH 1295 Analisis sub-grup: MACE co-administration statin vs ASA monoterapi (RR 0.88; 95% CI, 0.80–0.96; p = 0.007; I2 = 0%) vs (RR 0.94; 95% CI, 0.83–1.08; p = 0.39; I2 = 25%; MACE pada perokok (RR 1.11; 95% CI, 0.96–1.28; p = 0.16; I2 = 0%; Pria: MACE: (RR 0.89; 95% CI, 0.83–0.95; p = 0.0008; I2 = 12%) MI: (RR 0.76; 95% CI, 0.57–1.01; p = 0.06; I2 = 76%) Stroke Iskemik: (RR 1.02; 95% CI, 0.72–1.44; p = 0.93; I2 = 55%). Wanita: MACE:(RR 0.95; 95% CI, 0.88–1.02; p = 0.16; I2 = 0%) MI: (RR 1.03; 95% CI, 0.84–1.25; p = 0.26) Stroke Iskemik: (RR 0.77; 95% CI, 0.63–0.94; p = 0.010) Diabetes: MACE: (RR 0.91; 95% CI, 0.85–0.99; p = 0.02; I2 = 0%) MI: l (RR 0.94; 95% CI, 0.72–1.23; p = 0.65; I2 = 53%) Stroke Iskemik: (RR 0.76; 95% CI, 0.59–0.98; p = 0.03; I2 = 43%)		
ASA = Asam asetilsalisilat; BB = berat badan; CAD = Chronic Coronary Artery Disease; CVD = cardiovascular; MACE = Major Adverse Cardiovascular Events; MALE = Major Adverse Limb Events; NSAID = Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs; TIA = Transient Ischaemic Attack; PAD = Peripheral Artery Disease									

PEMBAHASAN

Dari studi litelatur, didapatkan 9 pustaka yang membahas mengenai efek penggunaan aspirin dosis rendah pada pasien dengan kardiovaskular seperti *myocard infarction* (MI), *coronary artery disease* (CAD), *stroke*, *angina pectoris*, *atrial fibrillation* (AF), *congestive heart failure* (CHF) dan pasien CVD *post- percutaneous coronary intervention* (PCI). Kelompok pasien lainnya adalah pasien dengan diabetes mellitus, hipertensi, pneumonia, kanker, tukak lambung, COPD dan anurisme serebral.

Pada subjek penelitian dilaporkan adanya *confounding variables* yang mungkin mempengaruhi *outcomes*, diantaranya adalah usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, riwayat pengobatan (*co-medications*, regimen terapi

dan dosis obat yang diberikan), riwayat merokok, ras/ etnik, faktor resiko terhadap CVD, severitas penyakit dan konsumsi alkohol.

End point outcomes yang diamati adalah insidensi *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*, *composite cardiovascular outcomes*, *all cause mortality (ACM)*, infark miokard (MI), *gastrointestinal bleeding (GIB)*, *stroke*, *hemorrhage*, *aneurysm subarachnoid haemorrhage (aSAH)*, *Major Adverse Limb Events (MALE)* dan *cardiovascular mortality*. Disebutkan terdapat variasi definisi MACE pada studi yang melibatkan. *Outcomes* diamati secara singkat dan dalam jangka panjang. *Adjusted net clinical risk* dijelaskan pada beberapa studi.

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit dengan gangguan pada jantung dan pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, hipertensi, dan stroke⁽²¹⁾. Berdasarkan guideline dari *European Society of Cardiology (ESC)*, terapi antiplatelet merupakan terapi utama dalam manajemen penanganan kardiovaskular. Salah satu obat yang digunakan adalah aspirin⁽²²⁾.

Berdasarkan studi yang dideskripsikan pada tabel 1, terdapat lima penelitian yang menjelaskan jika terapi ASA dosis rendah secara signifikan dapat menurunkan resiko *composite cardiovascular outcomes*, stroke iskemik dan *non fatal* infark miokard pada kelompok individu yang tidak mempunyai riwayat CVD namun beresiko terhadap kardiovaskular, serta pada pasien dengan diabetes mellitus. Efektivitas aspirin dosis rendah ini dipengaruhi oleh kondisi pasien, severitas penyakit, berat badan, usia dan etnis^(12-14,16,18). Fernandez *et al* melaporkan jika ASA secara signifikan menurunkan resiko MACE pada wanita ras kaukasian namun tidak teramati pada etnis afrikan, demikian pula dengan individu yang mempunyai berat badan ≥ 70 kg^(13,16).

Pada penelitian lain juga dijelaskan jika ASA dosis rendah tidak memberikan efek yang signifikan terhadap insidensi ACM dan CVM pada individu non CVD atau pada pasien diabetes⁽¹⁸⁾. Aspirin juga dilaporkan jika tidak berpengaruh signifikan dalam menurunkan resiko MACE pada pasien perokok⁽¹³⁾, sebaliknya ASA akan meningkatkan resiko *adverse cardiovascular event* pada pasien usia > 70 tahun⁽¹³⁾. Nicholas *et al* dalam studinya menjelaskan jika *co-administration* ASA dosis rendah dan statin dapat menurunkan resiko MACE lebih signifikan daripada monoterapi ASA⁽²⁰⁾. Aspirin dosis rendah juga dikaitkan dengan meningkatnya resiko pendarahan yaitu pendarahan saluran cerna dan atau pendarahan subaraknoid^(12,14). Kejadian pendarahan ini tidak dipengaruhi oleh frekwensi dan durasi terapi aspirin⁽¹⁵⁾. Hasil studi ini bertentangan dengan studi terbaru yang dilakukan oleh Ma H *et al* yang melaporkan jika kejadian pendarahan mayor tidak terkait dengan terapi ASA dosis rendah⁽¹⁸⁾. Untuk meminimalkan efek samping potensial *gastrointestinal bleeding*, ASA dosis rendah dapat diberikan bersama dengan golongan obat *pompa proton inhibitor (PPIs)*⁽²³⁾.

Penggunaan aspirin dosis rendah pada pasien kardiovaskular masih diperdebatkan. Penggunaan aspirin selalu dikaitkan dengan kejadian perdarahan pada pasien kardiovaskular, dan hal ini dipaparkan dalam 5 hasil studi litelatur. Kejadian perdarahan dapat terjadi dalam perdarahan gastrointestinal, intracranial dan subaraknoid. Hanya satu dari litelatur yang mengatakan bahwa penggunaan aspirin jangka panjang tidak memiliki hubungan terhadap risiko kejadian perdarahan.

Penggunaan aspirin dosis rendah harus disesuaikan dengan keadaan pasien. Pasien dengan risiko rendah terhadap kejadian perdarahan dan bersedia mengkonsumsi aspirin, dapat menggunakan aspirin sebagai terapi. Penggunaan aspirin dosis rendah untuk pencegahan primer pasien kardiovaskuler sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun⁽²⁴⁾.

Merujuk pada nilai *net clinical risk*, disimpulkan jika monoterapi ASA dosis rendah tidak memberikan *net clinical benefit*. Sehingga pemberian ASA pada pasien masih harus dipertimbangkan untuk masing masing individu. Penilaian dapat dilihat dari kondisi pasien seperti usia dan resiko perdarahan. Kejadian MACE, stroke iskemik dan infark miokard pada pasien diabetes tidak dipengaruhi oleh ASA, sehingga pada pasien diabetes penggunaan ASA harian tidak direkomendasikan⁽²⁰⁾. Penggunaan aspirin dalam pasien dengan diabetes masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Adanya perbedaan hasil pada studi diatas dapat disebabkan oleh resiko bias, yaitu diamati adanya inkonsistensi pada tipe studi yang dianalisis, kriteria populasi subjek, juga impresi *outcomes* karena variasi durasi *follow up* dan *potential bias* dari *confounding factors*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang komprehensif yaitu dengan menggunakan *design RCT*, menganalisis pengaruh *covariates*, melakukan standarisasi *end point outcomes* dan mengevaluasi pengaruh aspirin berdasarkan hasil *sub group analysis*.

Berdasarkan hasil studi litelatur dapat direkomendasikan bahwa monoterapi aspirin dosis rendah dapat diberikan sedini mungkin sebagai terapi preventif pada individu berusia 40-59 tahun yang mempunyai satu atau lebih faktor risiko kardiovaskular. Aspirin dosis rendah tidak direkomendasikan pada pasien dengan usia lebih dari 60 tahun. Perlu dilakukannya monitoring ketat terhadap risiko terjadinya perdarahan saluran cerna karena monoterapi aspirin dosis rendah. Dan perlunya penambahan terapi statin untuk memberikan efek penurunan resiko MACE yang lebih signifikan.

KESIMPULAN

Mengingat *net benefit* yang tidak signifikan dari penggunaan monoterapi aspirin dosis rendah, sehingga terapi ASA tidak bisa digeneralisasikan. Perlu dilakukan *assessment* lebih lanjut terkait profil *benefit* - resiko pada individu tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Undas A, Undas R, Musial J, Szczeklik A. A low dose of aspirin (75 mg/day) lowers thrombin generation to a similar extent as a high dose of aspirin (300 mg/day). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000.
2. Antovic A, Perneby C, Ekman GJ, Wallen HN, Hjemdahl P, Blombäck M, et al. Marked increase of fibrin gel permeability with very low dose ASA treatment. *Thromb Res*. 2005;116(6):509–17.
3. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfield T. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2014;6(1):51–9.
4. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101(10):1206–18.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. 2019;140:596–646.
6. Stuntz M, Bernstein B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015. *Prev Med Reports*. 2017;5:183–6.
7. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA*. 2007.
8. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.
9. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124(22):2458–73.
10. Thorat MA, Cuzick J. Role of aspirin in cancer prevention. *Current Oncology Reports*. 2013.
11. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: A systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess (Rocky)*. 2013;17(43).
12. Veronese N, Demurtas J, Thompson T, Solmi M, Pesolillo G, Celotto S, et al. Effect of low-dose aspirin on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(8):1465–75.
13. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2018;392(10145):387–99.
14. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2019.
15. Wu IC, Hsieh HM, Yu FJ, Wu MC, Wu TS, Wu MT. A long-term risk-benefit analysis of low-dose aspirin in primary prevention. *Eur J Clin Invest*. 2016.
16. Fernandez-Jimenez R, Wang TJ, Fuster V, Blot WJ. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: Use patterns and impact across race and ethnicity in the southern community cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):1–16.
17. Berger A. Incidence of major adverse cardiovascular and/or limb events among patients using aspirin for secondary prevention. *Adv Cardiovasc Res*. 2020;3(2):266–74.
18. Ma H, Gu Q, Niu H, Li X, Wang R. Benefits and risks associated with aspirin use in patients with diabetes for the primary prevention of cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(September):1–8.
19. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Thomas AJ. Aspirin and risk of subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017;48(5):1210–7.
20. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, Halvorsen S, Lesiak M, Schoergenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: A meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med*. 2019;17(1):1–16.
21. Kemenkes RI. Situasi kesehatan jantung. Jakarta: Kemenkes RI; 2014.
22. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–826.
23. Weisman SM, Brunton S. Primary prevention of CVD with aspirin: benefits vs risks. *J Fam Pract*. 2021;70(6):S41–6.
24. Tracer H, Newhouse CN. Aspirin use to prevent cardiovascular disease. *Am Fam Physician*. 2022.