

Pola Pengobatan Stroke Iskemik Pada Pasien Lansia di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Glenn Mark Togu,* Lisda Amalia,**
Trully Deti Rose Sitorus***

*Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

**Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

***Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: Stroke iskemik di Indonesia menjadi salah satu penyakit utama penyebab disabilitas dan mortalitas pada pasien lansia. Penuaan dikaitkan dengan peningkatan penyakit penyerta. Banyaknya penyakit penyerta pada lansia meningkatkan potensi peresepan polifarmasi yang berpotensi meningkatkan kejadian efek samping obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik demografi, pola pengobatan, dan efek samping pengobatan pada pasien lansia dengan stroke iskemik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan potong lintang yang dilakukan pada September-Oktober 2020. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien stroke iskemik yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pendidikan Dr. Hasan Sadikin periode 2015–2019 dengan metode simple random sampling.

Hasil: Karakteristik demografis pasien lansia dengan stroke iskemik didominasi oleh lansia muda berusia 60-69 tahun, laki-laki, dengan hipertensi sebagai faktor risiko terbanyak. Pola pengobatan politerapi (2-4 obat) ditemukan pada 79 pasien dan polifarmasi (>5 obat) terdapat pada 21 pasien. Enam pasien politerapi dan empat pasien polifarmasi mendapat efek samping pengobatan. Efek samping pengobatan yang terjadi meliputi stress ulcer, perdarahan saluran cerna atas, dan anemia.

Kesimpulan: Pola pengobatan didominasi oleh pengobatan politerapi (2-4 obat). Persentase pasien polifarmasi (>5 obat) yang mengalami efek samping pengobatan lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan pengobatan politerapi. Efek samping pengobatan didominasi oleh stress ulcer.

Kata Kunci: Pola Pengobatan, Stroke Iskemik, Lansia

Ischemic Stroke Treatment Pattern in Elderly Patient in Hasan Sadikin General Hospital, Bandung

Glenn Mark Togu,* Lisda Amalia,** Trully Deti Rose Sitorus***

*Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia
**Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia
***Department of Pharmacology and Therapeutic, Faculty of Medicine,
Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstract

Background: Ischemic stroke in Indonesia is one of the main causes of disability and mortality in elderly. Aging is related with the increase of comorbidities. The comorbidities in elderly increase the potential for polypharmacy prescribing which increases the incidence of drug side effects. This study's purpose is to know the demographic characteristic, treatment pattern, and side effect of the treatment in elderly patients with ischemic stroke.

Methods: This study is a descriptive study with a cross-sectional design which was conducted throughout September–October 2020. This study used secondary data from ischemic stroke patients' medical records admitted in Dr. Hasan Sadikin Central General Hospital's in 2015–2019, with simple random sampling.

Result: Result of this study shows that most elderly patients with ischemic stroke were young elderly aged 60-69 years, male, with hypertension as the major risk factor. Polytherapy (2-4 drugs) was found in 79 patients and polypharmacy (>5 drugs) was found in 21 patients. Six patients with polytherapy and four patients with polypharmacy experienced drug side effects. Drug side effects of treatment observed were stress ulcer, upper gastrointestinal bleeding, and anemia.

Conclusions: The treatment patterns were dominated by polytherapy (2-4 drugs). The percentage of elderly patients with polypharmacy (>5 drugs) experiencing side effects was more than those with polytherapy. Drug side effects were dominated by stress ulcer.

Keywords: Elderly, Ischemic stroke, Treatment pattern

Pendahuluan

Stroke merupakan gangguan fungsi otak dengan tanda dan gejala fokal atau global yang cepat, berlangsung selama lebih dari 24 jam atau mengakibatkan kematian, tanpa sebab lain selain dari penyebab vaskular.¹ Insidensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia yang mana sekitar dua pertiga insidensi stroke terjadi pada mereka yang berusia lebih dari 65 tahun.² Prevalensi stroke di Indonesia paling tinggi terdapat pada kelompok lansia, yaitu 4,53% pada kelompok 65–74 tahun dan 5,02% pada usia 75 tahun ke atas.³ Di antara semua kejadian stroke, 87% ditempati oleh stroke iskemik.⁴

Stroke iskemik merupakan serangkaian disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark serebral, spinal, atau retina fokal.⁵ Infark terjadi akibat adanya oklusi arteri serebral, baik secara trombotik, embolik, maupun lakunar.¹ Stroke iskemik disebabkan oleh faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor

yang dapat dimodifikasi.⁴ Untuk mencapai hasil fungsional yang baik, diperlukan tata laksana yang tepat dan cepat.⁶

Tata laksana stroke iskemik mencakup manajemen non-farmakologis dan farmakologis. Manajemen non-farmakologis mencakup terapi pembedahan dan suportif. Manajemen farmakologis mencakup manajemen tekanan darah, suhu, gula darah, kejang, pemberian fibrinolisis, antiplatelet, antikoagulan, profilaksis trombosis vena dalam, manajemen depresi, dan tata laksana faktor risiko.⁶

Lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.⁷ Pada lansia, terjadi penuaan yang dikaitkan dengan peningkatan jumlah penyakit penyerta dan penurunan toleransi terhadap obat. Peningkatan jumlah penyakit penyerta pada lansia menyebabkan polifarmasi terjadi pada 20-50% pasien.⁸ Polifarmasi diketahui dapat meningkatkan kejadian efek samping obat.⁹

Saat ini, stroke iskemik di Indonesia menjadi salah satu penyakit utama penyebab

disabilitas dan mortalitas pada pasien lansia. Banyaknya penyakit penyerta yang meningkatkan potensi peresepan polifarmasi berpotensi meningkatkan kejadian interaksi obat dan timbulnya efek samping obat.^{9,10} Saat ini, terdapat sejumlah penelitian mengenai efek samping yang terjadi pada pengobatan polifarmasi, namun penelitian tentang pola pengobatan pada pasien stroke iskemik di kelompok usia ini masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola pengobatan pada pasien lansia dengan stroke iskemik dan efek samping yang terjadi pada pengobatan yang diberikan. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu upaya untuk menyediakan pengobatan yang rasional, efektif, dan minimal efek samping pada pasien lansia dengan stroke iskemik.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang (*cross-sectional*) yang dilakukan pada bulan September sampai dengan Oktober 2020. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien lansia dengan stroke iskemik yang dirawat di bangsal neurologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada periode 2015–2019. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien lansia berusia 60 tahun ke atas yang didiagnosis stroke iskemik akut serangan pertama oleh dokter spesialis saraf RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan dibuktikan dengan pencitraan otak.⁷ Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu rekam medik pasien yang tidak lengkap (karakteristik pasien, pola pengobatan, dan efek samping) dan/atau tidak terbaca. Penelitian dilaksanakan setelah peneliti mendapat surat pembebasan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dan izin penelitian dari RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Pengambilan sampel menggunakan teknik *simple random sampling*. Sampel yang diambil dihitung berdasarkan besar sampel minimal penelitian deskriptif kategorik dengan tingkat kemaknaan ditetapkan 95% dan proporsi ditetapkan sebesar 0,5 sehingga didapatkan minimal 96 sampel.¹¹

Dari 140 rekam medik, terdapat 125 rekam medik yang lolos kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Dari 110 rekam medik, dilakukan pemilihan secara acak dengan menggunakan aplikasi *random.org* untuk memilih 100 rekam medik yang kemudian diikutsertakan dalam penelitian.

Penelitian ini melihat karakteristik demografi pasien lansia dengan stroke iskemik, pola

pengobatan, dan efek samping pengobatan. Untuk mengamati karakteristik usia pasien, usia dibagi menjadi 3 kategori, di antaranya 60-69 tahun (lansia muda), 70-79 tahun (lansia madya), dan ≥ 80 tahun (lansia tua).¹² Faktor risiko stroke iskemik diamati dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, serta diagnosis akhir pada rekam medik. Pola pengobatan, baik monoterapi, politerapi, dan polifarmasi diamati dari rekam medik. Monoterapi didefinisikan sebagai terapi menggunakan satu obat. Politerapi didefinisikan sebagai terapi menggunakan dua obat atau lebih.¹³ Polifarmasi adalah penggunaan minimal lima obat secara bersamaan.¹⁴ Pada penelitian ini, pemberian dua hingga empat obat dikategorikan sebagai politerapi, sedangkan pemberian ≥ 5 obat dikategorikan sebagai polifarmasi. Efek samping pengobatan didapatkan dari status klinis, penunjang, maupun diagnosis akhir di rekam medik. Pengumpulan data dan analisis deskriptif dilakukan dengan menggunakan piranti lunak *Microsoft Excel 2013* dan *IBM SPSS Statistics* versi 26.

Hasil

Karakteristik demografis pasien serta pola pengobatan dari 100 subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2. Pasien didominasi dengan lansia muda, laki-laki, dan dengan hipertensi sebagai faktor risiko terbanyak. Pengobatan politerapi (2-4 obat) terdapat pada 79 pasien (79%) dan polifarmasi (> 5 obat) terdapat pada 21 pasien (21%). Efek samping pengobatan terjadi pada sepuluh pasien (10%) seperti yang ditampilkan

Tabel 1. Karakteristik Demografis Pasien Lansia dengan Stroke Iskemik di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Karakteristik Demografi	Kategori	Total/Persentase (n=100)
Usia	lansia muda (60-69 tahun)	68
	lansia madya (70-79 tahun)	26
	lansia tua (≥ 80 tahun)	6
Jenis Kelamin	Laki-Laki	55
	Perempuan	45
Faktor Risiko	Hipertensi	89
	Dislipidemia	47
	Gangguan Jantung	28
	Diabetes Mellitus (DM)	18
	Merokok	17
	Hiperurisemia	15
	Obesitas	1
	Hipерkoagulasi	1

Tabel 2. Pola Pengobatan Pasien Lansia dengan Stroke Iskemik di RSUP Dr. Hasan Sadikin

Pola Pengobatan	Kategori	Total/Persentase (n=100)
Monoterapi		0
Politerapi (2-4 obat)	2 obat	24
	3 obat	32
	4 obat	23
Polifarmasi (> 5 obat)	5 obat	20
	6 obat	1

pada Tabel 3. Di antaranya, terdapat enam pasien mendapat pengobatan politerapi (2-4 obat) dan empat pasien mendapat polifarmasi (> 5 obat). Semua pasien yang mendapatkan efek samping pengobatan mengalami *stress ulcer*.

Diskusi

Salah satu faktor risiko stroke iskemik yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia.¹⁵ Sekitar dua pertiga insidensi stroke terjadi pada mereka yang berusia lebih dari 65 tahun.² Penelitian sebelumnya menemukan bahwa prevalensi tertinggi diamati pada lansia berusia 70–79 tahun.¹⁵ Pada penelitian ini, pasien lansia pada rentang usia 60-69 tahun ditemukan lebih mendominasi. Hal ini dikaitkan dengan angka harapan hidup di Indonesia, yaitu 69,44 tahun pada laki-laki dan 73,33 tahun pada perempuan.¹⁶

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa stroke iskemik pada lansia didominasi oleh laki-laki. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, yang mana dari antara 144.722 pasien stroke >60 tahun, pasien laki-laki

lebih banyak dibandingkan dengan perempuan.¹⁵ Tingginya prevalensi stroke pada laki-laki dikaitkan dengan faktor risiko hipertensi, fibrilasi atrium, infark miokardium, merokok, dan konsumsi alkohol yang lebih sering terdapat pada laki-laki.¹⁷ Berbeda dengan penelitian Changshen Yu, *et al.*, prevalensi yang lebih tinggi ditemukan pada perempuan ($p = 0,01$).¹⁸

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko stroke iskemik yang tidak dapat dimodifikasi.¹⁵ Studi sebelumnya menyatakan tekanan darah meningkat seiring pertambahan usia.¹⁹ Selain itu, terjadi konstiksi progresif pembuluh darah, penurunan resistensi arteri, dan peningkatan tekanan darah sistolik pada lansia.²⁰ Hal tersebut konsisten dengan temuan pada penelitian ini, di mana hipertensi menjadi faktor risiko yang paling banyak ditemukan.

Terapi obat pada stroke iskemik diberikan untuk revaskularisasi jaringan iskemik dan pengendalian faktor risiko.⁶ Pasien stroke iskemik aterotrombotik lebih direkomendasikan untuk mendapat antiplatelet daripada antikoagulan dan penggunaan klopidogrel

Tabel 3. Efek Samping Pengobatan Pasien Lansia dengan Stroke Iskemik di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Pola Pengobatan	Efek Samping
Asa ^a ; atorvastatin; alopurinol; omeprazole; sukralfat	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; citicholine; captopril; amlodipin; furosemid; atorvastatin; omeprazole	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; amiodaron; omeprazole; sukralfat; citicholine	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; captopril; amlodipin; omeprazole; sukralfat	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; captopril; omeprazole; sukralfat	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; alopurinol; omeprazole; sukralfat	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; citicholine; omeprazole; sukralfat	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; bisoprolol; ramipril; omeprazole	<i>Stress ulcer</i>
clopidogrel; amlodipin; omeprazole	<i>Stress ulcer</i>
Asa ^a ; amlodipin; ranitidin	<i>Stress ulcer</i> ; perdarahan saluran cerna atas, anemia

^aAsa: asam asetilsalisilat

lebih baik dibandingkan dengan aspirin saja.²¹ Terdapat dua kelompok obat penurun kadar asam urat, yaitu kelompok *xanthine oxidase inhibitor* dan kelompok urikosurik. Alopurinol merupakan obat pilihan pertama.²²

Antihipertensi berupa golongan diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitor*, *calcium channel blocker*, *beta blocker*, *alfa blocker*, ataupun vasodilator langsung dapat diberikan untuk mencegah stroke berulang. Antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah yang direkomendasikan masih tidak pasti karena pengetahuan mengenai perbandingan tentang obat-obatan tersebut masih terbatas. Pemberian obat disesuaikan secara personal berdasarkan mekanisme farmakologis obat, karakteristik masing-masing pasien dan indikasi pemberian obat. Statin efektif mengurangi risiko stroke dan penyakit kardiovaskular pada pasien stroke iskemik yang juga menderita aterosklerosis, *low density lipoprotein* ≥ 100 mg/dl, dan tanpa menderita penyakit jantung koroner.²¹

Sitoprotektor ataupun *histamin 2 receptor blocker* (H2RB) dapat diberikan untuk mencegah perdarahan lambung. Apabila terjadi *stress ulcer*, diberikan *proton pump inhibitor* (PPI) seperti omeprazole. Berdasarkan studi AHA/ASA, neuroprotektor belum menunjukkan hasil yang efektif pada pasien stroke iskemik. Sebaliknya, studi oleh Perdossi menunjukkan efek positif neuroprotektor berupa perbaikan motorik, skor *Modified Rankin Scale*, dan *Barthel index*.²¹ Amiodaron digunakan untuk mengontrol laju ventrikel pada pasien dengan fibrilasi atrium, gagal jantung, atau adanya hipotensi.²³

Pada penelitian ini, 6 dari 79 pasien (7,59%) dengan pengobatan politerapi dan 4 dari 21 pasien (19,04%) polifarmasi mendapat efek samping pengobatan. Hal ini dikaitkan dengan polifarmasi yang meningkatkan potensi kejadian interaksi obat dan efek samping obat.^{9,10}

Stress ulcer merupakan peradangan akut dan erusif pada saluran cerna atas.²⁵ Usia adalah faktor predisposisi independen untuk terjadinya ulkus dan perdarahan saluran cerna, dimana risiko meningkat secara signifikan pada individu berusia >65 tahun. Pada lansia, terjadi perubahan faktor protektif pada mukosa lambung dan usus. Di antaranya, terjadi penurunan: sel penghasil mukus; produksi prostaglandin; hidrofobisitas permukaan mukosa; konsentrasi glutation; ekspresi faktor trefoil; sekresi bikarbonat basal; proliferasi sel epitel; pengosongan lambung; dan aliran darah lambung. Perubahan ini mengakibatkan

kan mukosa gastroduodenal rentan sehingga menyebabkan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna atas pada pasien lansia.²⁶

Terapi antiplatelet efektif dalam mengurangi insidensi penyakit serebrovaskular. Namun, penggunaannya sering dikaitkan dengan gangguan gastrointestinal yang berkisar dari dispepsia ringan hingga perdarahan atau perforasi yang mengancam jiwa. Perdarahan saluran cerna atas dapat terjadi pada konsumsi aspirin dosis rendah (75-325 mg). Risiko perdarahan dengan dosis standar pengobatan antiplatelet non-aspirin (clopidogrel atau ticlopidine) serupa dengan risiko dengan aspirin 100 mg/hari (OR: 2,7-4 vs 2,3-3,1).²⁷

Beberapa obat disebutkan dapat mengurangi kejadian *stress ulcer*, di antaranya sukralfat, H2RB, dan PPI. Sukralfat bekerja dengan berikatan pada sel epitel, membentuk penghalang sitoprotektif pada ulkus sehingga melindungi mukosa lambung dari efek asam dan pepsin. H2RB secara kompetitif menghambat ikatan histamin dengan reseptor G-protein pada membran basolateral sel parietal lambung, menyebabkan berkurangnya produksi asam dan sekresi lambung secara keseluruhan. PPI menonaktifkan enzim H/K ATPase di permukaan sel parietal, menghambat sekresi ion hidrogen, dengan demikian meningkatkan pH lambung. Sukralfat lebih efektif dari plasebo, tetapi telah terbukti kurang efektif daripada H2RB dalam mengurangi perdarahan yang signifikan. PPI lebih efektif daripada H2RB dalam mengurangi perdarahan saluran cerna bagian atas.²⁵

Keterbatasan penelitian ini adalah informasi tentang faktor riwayat penyakit dahulu dan faktor risiko yang menggunakan metode anamnesis rentan terhadap adanya *recall bias*. Selain itu, data mengenai riwayat *stress ulcer* atau penyakit gastrointestinal sebelumnya tidak tersedia pada rekam medik.

Kesimpulan

Pola pengobatan pasien lansia dengan stroke iskemik serangan pertama yang dirawat di bangsal neurologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2015-2019 didominasi oleh pengobatan politerapi (2-4 obat). Persentase pasien polifarmasi yang mengalami efek samping lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan pengobatan politerapi. Efek samping pengobatan didominasi dengan *stress ulcer*.

Penelitian lebih lanjut mengenai pola pengobatan lansia dengan stroke iskemik perlu dilakukan agar dapat menjadi acuan dalam

evaluasi terapi farmakologis sehingga tercapai tata laksana yang efektif dan minimal efek samping.

Daftar Pustaka

1. Sabaté, E., Wimalaratna S. Priority medicines for Europe and the world “A public health approach to innovation”. WHO. 2012.
2. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical neurology. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 2015.
3. Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. Hasil utama riset kesehatan dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indones. 2018;1–100.
4. AHA. Heart disease and stroke statistics - 2019 Update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2019.
5. AHA/ASA. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(7):2064–89.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. Stroke. 2019.
7. Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis lanjut usia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2008.
8. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. Am J Geriatr Pharmacother. 2004;2(4):212.
9. Cantlay A, Glyn T, Barton N. Polypharmacy in the elderly. Polypharmacy in Psychiatry. 2002.
10. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Drug metabolism in the elderly: A multifactorial problem? Maturitas. 2017;100:27–32.
11. Sopiudin Dahlan M. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Salemba Medika. 2013.
12. Badan Pusat Statistik. Statistik penduduk lanjut usia 2019. Badan Pusat Statistik. 2019.
13. Dorland. Dorland’s illustrated medical dictionary. 32nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
14. WHO. Medication safety in polypharmacy. World Health Organ Tech Rep Ser. 2019;11–3.
15. Xia X, Yue W, Chao B, Li M, Cao L, Wang L, et al. Prevalence and risk factors of stroke in the elderly in Northern China: Data from the National Stroke Screening Survey. J Neurol. 2019;266(6):1449–58.
16. BPS. [database on the Internet]. Badan pusat statistik. c2020 - [cited 2020 Des 2]. Available from: <https://www.bps.go.id/linkTable-Dinamis/view/id/1114>
17. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. Vasc Med. 2017;22(2):135–45.
18. Yu C, An Z, Zhao W, Wang W, Gao C, Liu S, et al. Sex differences in stroke subtypes, severity, risk factors, and outcomes among elderly patients with acute ischemic stroke. Front Aging Neurosci. 2015;7:1–6.
19. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke risk factors, genetics, and prevention. Circ Res. 2017;120(3):472–95.
20. Nair AK, Sabbagh MN, editor. Geriatric neurology. Chichester: Wiley; 2014.
21. Perdossi. Guideline stroke tahun 2011. Etiol Pathophysiol Imaging Neuropathol Pa. 2011;2(stroke):1–10.
22. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman diagnosis dan pengelolaan gout. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2018.
23. PERKI. Pedoman tata laksana fibrilasi atrium. Centra Communications. 2018;54–5.
24. Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: Prevalence, pathology and association with adverse outcomes. Crit Care. 2014;18(2).
25. Kang JM, Kim N, Lee BH, Park HK, Jo HJ, Shin CM, et al. Risk factors for peptic ulcer bleeding in terms of Helicobacter pylori, NSAIDs, and antiplatelet agents. Scand J Gastroenterol. 2011;46(11):1295–301.
26. Laine L. Review article: Gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - What’s the risk? Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(6):897–908.
27. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(2):235–42. 