

616.157
HAL
u e.1

LAPORAN PENELITIAN
KARYA AKHIR

1 BK P
BC. 13

UJI KLINIK
PENAMBAHAN TICLOPIDINE
PADA PENGELOLAAN
INFARK MIOKARD AKUT

(PANDANGAN TERHADAP RISIKO PERDARAHAN)



dr samsirun halim

BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG

1999

LEMBAR PENGESAHAN

LAPORAN PENELITIAN

UJI KLINIK PENAMBAHAN TICLOPIDINE
PADA PENGELOLAAN INFARK MIOKARD AKUT
(pandangan terhadap risiko perdarahan)

OLEH
SAMSIRUN HALIM

DISETUJUI OLEH :

1. PEMBIMBING PENELITIAN

Dr. SUGIRI DSPD, DSJP



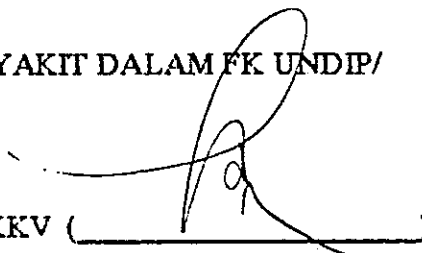
2. KETUA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I (PPDS I)
BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP/RSUP Dr KARIADI
SEMARANG

DR. Dr. DARMONO DSPD - KE



3. KETUA BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP/
RSUP Dr KARIADI SEMARANG

DR. PRIJANTO POERJOTO DSPD-KKV



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karuniaNya laporan penelitian ini dapat diselesaikan. Laporan karya akhir ini berjudul : UJI KLINIK PENAMBAHAN TICLOPIDINE DALAM PENGELOLAAN INFARK MIOKARD AKUT, (*pandangan terhadap risiko perdarahan*) yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian pada bidang Ilmu Penyakit Dalam di FK UNDIP/RSUP Dr KARIADI Semarang.

Dari tahap awal pendidikan sampai terwujudnya laporan karya akhir ini berkat bimbingan, bantuan dan dorongan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan yang baik ini saya menghaturkan terimakasih dan penghargaan kepada :

Dr.M.Sulaeman,DSA,MM, M.Kes dan Dr. Anityo Mochtar, DSPD,DSJP. Direktur dan mantan direktur RSUP Dr Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan kepada saya dalam mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang.

Dr.M. Anggoro DB Sachro, DTM & H, DSA(K) dan Prof. Dr.Soebowo DSPA. Dekan dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang.

Prof.Dr.KRT. Boedhi-Darmojo,DSPD,DSJP,K-GER. mantan Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam, Kepala sub Bagian /Instalasi Geriatri Medik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, atas segala pengarahan yang sangat berharga selama kami mengikuti PPDS L

Prof.DR.Dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, DSPD-KE. mantan Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi yang dengan bijaksana dan kearifannya telah menerima, membimbing dan mendidik saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

Dr.Prijanto Poerjoto DSPD,DSJP,KKV. Ketua Bagian /SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi, atas segala petunjuk, bimbingan, nasehat dan dorongan yang sangat berguna bagi saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

Prof.Dr Soenarto DSPD, KH-KR mantan Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, bimbingan dan pengarahan selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

DR.Dr. Darmono DSPD-KE. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat yang sangat berguna selama saya menjalani pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

Dr Sugiri DSPD,DSJP selaku pembimbing dalam penelitian ini yang telah memberikan ide, bimbingan, dorongan, nasehat dengan penuh perhatian dan kesabaran mulai dari awal penelitian sampai selesainya penulisan laporan penelitian ini.

Dr F Sumanto PM,DSPD,KGEH sebagai ketua tim koordinator seminar proposal penelitian karya akhir beserta seluruh anggota tim atas segala kritikan, saran, bantuan dan bimbingannya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Dra Katharina Kartini Apt, Mars dan staf atas bantuannya dalam randomisasi dan penyiapan obat penelitian.

Dr Darminto, atas bantuannya dalam pengolahan data penelitian sehingga laporan penelitian ini dapat diwujudkan.

Semua Kepala Sub Bagian dan Staf bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing saya dalam menjalani PPDS I

Semua teman sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam, atas segala dorongan, kerjasama, bantuan dalam penelitian dan selama saya mengikuti pendidikan.

Semua staf paramedik, staf administrasi di lingkungan RSUP dr Kariadi khususnya di Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Unit Penyakit Jantung dan Instalasi Rawat Intensif atas bantuannya dan kerjasamanya selama menjalani penelitian dan pendidikan.

Semua penderita yang ikut berpartisipasi dalam penelitian ini, atas kerelaan dan kesediaan bapak/ibu dalam menjalani prosedur penelitian yang saya lakukan.

Akhirnya kepada Bapak (almarhum), Ibunda tercinta dan seluruh keluarga, terutama istri saya tercinta dr Sotianingsih, putra-putri saya Alvin, Stefanie, Billy, yang dengan tabah dan setia membantu, mendampingi serta memberikan dorongan dan doa selama menempuh pendidikan spesialisasi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan karuniaNya kepada kita semua.

Semarang, September 1999

SAMSIRUN HALIM

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
ABSTRAK	vi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Hipotesis	2
1.4 Tujuan Penelitian	2
1.5 Manfaat Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
1. Hemostasis Normal	3
1.1 Hemostasis primer	3
1.2 Hemostasis sekunder	3
1.3 Proses fibrinolisis	4
2. Hemostasis abnormal	5
2.1 Kelainan pembuluh darah	5
2.2 Kelainan trombosit	5
2.3 Kelainan mekanisme pembekuan	6
2.4 Aktifitas fibrinolisis meningkat	6
3. Pengaruh aspirin, heparin dan ticlopidine terhadap hemostasis	6
3.1. Aspirin	6
3.2. Heparin	7
3.3. Ticlopidine	8
4 Kerangka teori	8

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	10
3.1 Disain Penelitian	10
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	10
3.3 Populasi Penelitian	10
3.4 Sampel Penelitian	10
3.5 Kriteria sampel penelitian	11
3.6 Perlakuan	11
3.7 Variabel penelitian	11
3.8 Bahan dan Alat	11
3.9 Definisi Operasional	12
3.10 Pengumpulan Data	13
3.11 Analisa Data	13
3.12 Pelaksanaan penelitian	13
3.13 Kerangka konsep penelitian	13
3.14 Bagan alur penelitian	14
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Karakteristik responden	15
4.2 Perbedaan PTTK antara 2 kelompok penelitian	18
4.3 Kebutuhan heparin antara 2 kelompok penelitian	19
4.4 Perbedaan PTTK menurut subgrup jenis kelamin	20
4.5 Perbedaan PTTK menurut subgrup umur	22
4.6 PTTK sebelum dan 12 jam sesudah terapi	24
4.7 Trombosit sebelum dan hari keenam sesudah perlakuan	25
4.8 Keterbatasan penelitian	26
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	27
5.1. Kesimpulan	27
5.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1 : Karakteristik sampel penelitian	15
2. Tabel 2 : Distribusi sampel penelitian menurut jenis kelamin	16
3. Tabel 3 : Distribusi sampel penelitian menurut kelompok umur	17
4. Tabel 4 : Perbedaan PTTEK antara 2 kelompok penelitian	18
5. Tabel 5 : Kebutuhan heparin antara 2 kelompok penelitian	19
6. Tabel 6 : Perbedaan PTTEK antara 2 kelompok pada subgrup wanita	20
7. Tabel 7 : Perbedaan PTTEK antara 2 kelompok pada subgrup pria	21
8. Tabel 8 : Perbedaan PTTEK antara 2 kelompok pada subgrup umur < 60 tahun	22
9. Tabel 9 : Perbedaan PTTEK antara 2 kelompok pada subgrup umur \geq 60 tahun	23
10. Tabel 10: PTTEK awal dan 12 jam setelah perlakuan	24
11. Tabel 11: Jumlah trombosit awal dan hari keenam setelah perlakuan	25

ABSTRACT

Background : The early administration of thrombolytic agents for salvaging the myocardium during acute myocardium infarction (AMI) is still the first choice in management of AMI patients. Ticlopidine as an inhibitor of platelet aggregation has proved beneficial effect on unstable angina and stroke patients and also showed an effect as 'anticoagulant' during implantation stent on coronary diseases. Using combination ticlopidine, aspirin and heparin for treatment AMI had been reported with the result for the AMI patient with ticlopidine gave the better regression ST segment, but is this combination safe especially for the risk of bleeding ?

Methods : This trial was a double blind randomized clinical trial designed to assess the risk of bleeding by measuring PTTK value and trombocyt count between non ticlopidine group (heparin 5000 u bolus continue with 1000 u/h + aspirin 160 mg once daily + placebo once daily) and ticlopidine group (heparin 5000 u bolus continue with 1000 u/h + aspirin 160 mg once daily + ticlopidine 250 mg once daily) on Q wave AMI patients who cannot be treated with thrombolytic agents, during August 1997 - December 1998 in ICCU Kariadi Hospital Semarang. PTTK value was measured each 12 hours after the treatment begin and trombocyte count before and 5 days after treatment .

Results : During this trial period there were 98 AMI patients in ICCU Kariadi hospital Semarang, with 40 patients were enrolled in this trial and the other 58 patients were excluded because 13 of them were non Q wave AMI, 3 were treated with thrombolytic agents, 14 were without chest pain, 24 were having chest pain > 24 h and 2 refused to enroll this trial. Patients on ticlopidine group showed PTTK value longer on 12 hours observation than non ticlopidine group although this different was statistically insignificant. The different PTTK value between ticlopidine and non ticlopidine group on age dan sex group also showed that on 12 hours observation, PTTK value on ticlopidine group was longer than non ticlopidine group. On patient whom have the PTTK value before treatment between ticlopidine and non ticlopidine also showed that ticlopidine group the 12 hours PTTK value longer than the non ticlopidine group. Age and sex not influence this result. PTTK value after the first 12 hours till the end of observation showed that the non ticlopidine group longer than the ticlopidine group. After 5 days treatment trombocyte count decreased between the two group although statistically insignificant, on the non ticlopidine group give the lower trombocyte count than non ticlopidine group

Conclusions : PTTK value on combination aspirin, heparin and ticlopidine showed not different compared to combination aspirin and heparin on observation except on the first 12 hours. This trial cannot answer the different PTTK value on the first 12 hours. Trombocyte count between ticlopidine group and non ticlopidine group also stastically not different. This combination seem not increasing the risk of bleeding during 5 days observation except for the first 12 hours.

Key word : Ticlopidine, Myocard Infarction, Risk of bleeding

ABSTRAK

Pemberian dini obat trombolitik untuk menyelamatkan miokardium dari serangan infark miokard akut (IMA) masih menjadi pilihan utama dalam pengelolaan penderita IMA. Ticlopidine sebagai obat anti agregasi trombosit telah terbukti manfaatnya dan efikasinya untuk pasien dengan angina pektoris tak stabil dan stroke. Dalam pemasangan stent pada penderita koroner ticlopidine juga terbukti mempunyai efek yang setara dengan antikoagulan. Kombinasi ticlopidine, aspirin dan heparin telah diujicobakan pada penderita IMA dengan hasil regresi segmen ST lebih baik pada kelompok ticlopidine, tapi sejauh mana keamanan kombinasi ini terhadap risiko perdarahan mengingat kombinasi aspirin dan heparin saja sudah meningkatkan risiko perdarahan menjadi 1 %?

Penelitian ini merupakan suatu uji klinik dengan buta ganda yang didesain untuk mengetahui risiko perdarahan ditinjau dari parameter pemanjangan PTTK dan trombosit pada kelompok tanpa ticlopidine (heparin bolus 5000 u unit diikuti dengan 1000u/jam + aspirin 1x160 mg+ plasebo 1x1 tablet) dan kelompok ticlopidine (heparin bolus 5000 u diikuti dengan 1000u/jam + aspirin 1x160 mg +ticlopidine 1x250mg) pada penderita IMA gelombang Q yang tidak mendapat terapi trombolitik selama bulan Agustus 1997 - Desember 1998 di ICCU RSUP dr Kariadi Semarang. PTTK dinilai tiap 12 jam sesudah pemberian obat sampai heparinasi selesai sedangkan trombosit dinilai dari sebelum terapi dan akhir terapi

Selama periode penelitian ada 98 pasien IMA yang dirawat di ICCU RSUP dr Kariadi. 40 pasien ikut dalam penelitian ini sedangkan 58 pasien lainnya dikeluarkan dari penelitian karena IMA non Q (13), mendapat trombolitik (3), tanpa 'chest pain' (14), lama 'chest pain' > 24 jam (26) dan tidak bersedia ikut dalam penelitian (2). Penderita IMA yang mendapat ticlopidine menunjukkan PTTK yang lebih panjang pada 12 jam pertama dengan pemberian dosis heparin yang sama dibandingkan dengan kelompok non ticlopidine walaupun perbedaan ini secara statistik belum bermakna. Hasil yang sama juga terlihat bila dianalisa dengan melihat ada tidaknya pengaruh umur dan jenis kelamin terhadap pemanjangan PTTK, dan bila dibandingkan dengan data awal PTTK sebelum terapi dan 12 jam sesudah terapi sedangkan pada jam-jam pengamatan selanjutnya PTTK kelompok non ticlopidine justru menunjukkan hasil yang lebih panjang dibandingkan dengan kelompok ticlopidine meskipun ini secara statistik juga tidak bermakna. Faktor umur dan jenis kelamin tidak berperanan terhadap perbedaan PTTK pada 12 jam pertama. Jumlah trombosit menurun pada akhir pengamatan meskipun pada kelompok non ticlopidine penurunan lebih besar akan tetapi secara statistik hal ini tidak bermakna.

Perbedaan nilai PTTK pada 12 jam pertama ini belum dapat terjawab dalam penelitian ini, dan kombinasi aspirin, heparin dan ticlopidine tidak meningkatkan risiko perdarahan dibanding dengan pemberian aspirin dan heparin selama 5 hari pengamatan dari sudut pemanjangan PTTK dan jumlah trombosit kecuali pada 12 jam pertama

Kata kunci : Ticlopidine, Infark Miokard, Risiko Perdarahan

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

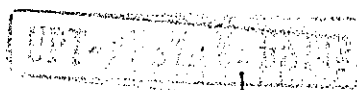
Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) yang pernah dilakukan di Indonesia menunjukkan bahwa morbiditas penyakit kardiovaskuler meningkat dari 1,1 permil pada tahun 1972 menjadi 5,9 permil pada tahun 1980 dengan angka kematian 9,9 %. Survei tahun tahun berikutnya menunjukkan angka kematian dari 9,9% pada tahun 1986 meningkat menjadi 16% pada tahun 1992(1). Data dari rumah sakit besar di Indonesia menunjukkan bahwa sejak tahun 1970 penyakit jantung iskemik (PJI) telah menggeser posisi penyakit jantung rematik (PJR) sebagai etiologi penyakit jantung. Di antara PJI, infark miokard akut (IMA) merupakan bentuk yang paling berbahaya dengan angka kematian yang paling tinggi (2).

Pengelolaan IMA dalam garis besarnya dibagi menjadi pengelolaan umum dan pengelolaan khusus. Pengelolaan khusus bertujuan untuk mempertahankan dan memperbaiki otot jantung. Obat-obat yang sering digunakan dalam pengelolaan khusus adalah : trombolitik, antikoagulansia, 'antiplatelet', golongan nitrat, penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE inhibitor), penyekat beta dan antagonis kalsium (3)

Pengobatan trombolitik telah diterima secara luas sebagai standar pengelolaan IMA, namun dinegara yang telah majupun sebagian besar penderita tidak dapat dilayani dengan standar ini (4).

Hasil penelitian *International Study of Infarct Survival (ISIS) II* menunjukkan apabila aspirin diberikan secara terpisah menurunkan angka kematian penderita IMA sama besarnya dengan streptokinase. Apabila kedua obat diberikan secara bersamaan efeknya menjadi lebih baik, sedangkan bila aspirin dikombinasi dengan heparin menunjukkan penurunan angka kematian yang lebih baik akan tetapi terjadi sedikit peningkatan risiko perdarahan.(5)

Ticlopidine adalah obat antiagregasi 'platelet' dengan mekanisme yang berbeda dengan aspirin (6). Hasil penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa ticlopidine juga mempunyai efek setara dengan antikoagulan (7,8). Dengan demikian kiranya dapat dipikirkan bahwa ticlopidine mempunyai efek sinergi terhadap aspirin maupun heparin. Penggunaan ticlopidine untuk angina tak stabil telah terbukti manfaatnya dalam menurunkan angka kematian(9). sedangkan penggunaan kombinasi aspirin, heparin dan ticlopidine pada IMA, sepengetahuan peneliti baru ada satu laporan pendahuluan (10).



Sejauh mana keamanan kombinasi tersebut terutama dalam hal risiko perdarahan belumlah diketahui secara pasti. Di antara parameter risiko perdarahan, hasil pemeriksaan *Partial Thromboplastin Time with Kaolin* (PTTK) merupakan salah satu pedoman dalam menentukan dosis pemberian heparin pada penderita IMA(11). Pemberian heparin dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia ('heparin induced trombocytopenia') mulai hari ketiga pemberian (12), demikian pula dengan pemberian ticlopidine (13), dengan demikian parameter risiko perdarahan yang akan dinilai dalam penelitian ini adalah nilai PTTK dan jumlah trombosit.

L2 RUMUSAN MASALAH

Masalah yang ingin dicari jawabannya melalui penelitian ini ialah :
Bagaimana pengaruh penambahan ticlopidine terhadap risiko perdarahan pada pengobatan penderita IMA (ditinjau dari parameter PTTK dan jumlah trombosit)?

L3. HIPOTESIS

Penambahan ticlopidine pada pengobatan IMA akan meningkatkan risiko perdarahan (ditinjau dari parameter PTTK dan jumlah trombosit)

L4 TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan PTTK dan jumlah trombosit antara kelompok yang mendapat ticlopidine dengan kelompok tanpa ticlopidine.

L5. MANFAAT PENELITIAN

Apabila terbukti kombinasi ticlopidine, aspirin dan heparin menyebabkan nilai PTTK lebih panjang dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat aspirin dan heparin, secara tidak langsung membuktikan bahwa ticlopidine mempunyai efek sinergis dengan heparin sehingga dosis pemberian heparin pada pasien IMA harus dikurangi dan meningkatkan kewaspadaan kita akan bahaya perdarahan, sebaliknya bila tidak terbukti , kombinasi ini aman untuk dipakai.

BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN

II. 1. HEMOSTASIS NORMAL

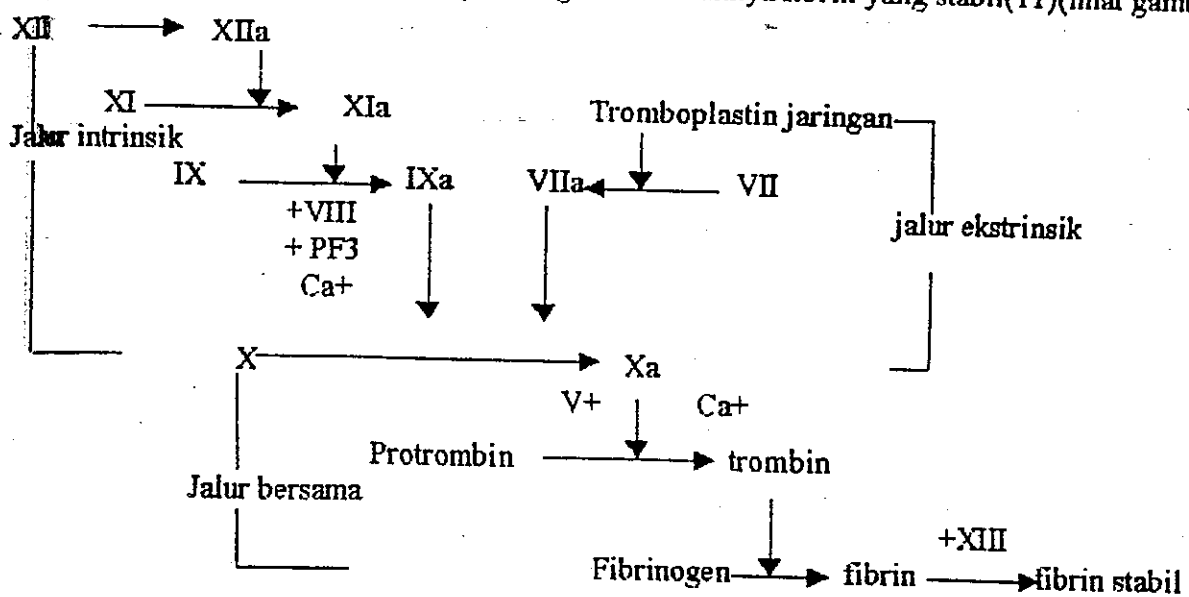
Hemostasis adalah usaha tubuh agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah dan agar darah tetap cair serta aliran darah berlangsung secara lancar. Mekanisme ini terdiri atas 3 fase, yaitu hemostasis primer, hemostasis sekunder dan proses fibrinolisis. (14, 15)

II.1.1 Hemostasis primer

Hemostasis primer dimulai dari vasokonstriksi lokal sampai pembentukan 'platelet plug'. Trombosit memegang peranan penting dalam hemostasis primer ini dengan mengadakan adesi, agregasi, pelepasan *Adenosine diphosphat* (ADP) dan serotonin yang menyebabkan vasokonstriksi lokal. (14,15,16)

II.1.2 Hemostasis sekunder

Hemostasis sekunder dimulai dari proses koagulasi sampai terbentuknya fibrin dan terjadi setelah adanya reaksi adesi dan agregasi trombosit. Pada luka pembuluh darah yang kecil tidak diperlukan hemostasis sekunder ini. Proses koagulasi ini pada dasarnya dibagi atas 3 jalur yaitu : 1) jalur intrinsik : dimulai dengan aktivasi faktor XII sampai terbentuknya faktor X aktif; 2) jalur ekstrinsik : jalur ini dimulai dari aktivasi faktor VII sampai terbentuknya faktor X aktif; 3) jalur bersama : jalur ini mulai dari aktivasi faktor X sampai dengan terbentuknya fibrin yang stabil(11)(lihat gambar 1)

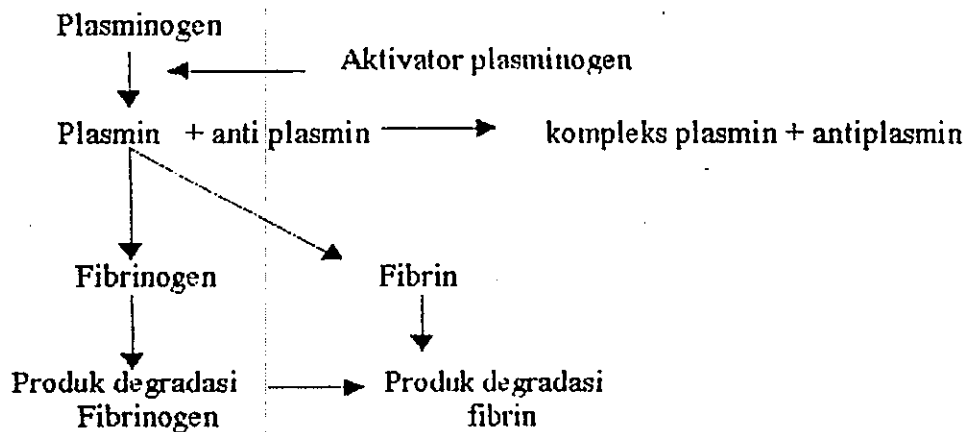


Gambar 1. Proses koagulasi (14)

Jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik itu saling menunjang. Bila ada defek pada salah satu faktor dari jalur ini akan menyebabkan diastesa hemoragik. Terhadap hemostasis sekunder ini ada suatu mekanisme kontrol khusus. Bila proses koagulasi berlebihan akan mengakibatkan terbentuknya trombosis yang berlebihan pula yang mengganggu lancarnya aliran darah. Untuk itu tubuh mempunyai mekanisme kontrol terhadap proses koagulasi ini.(14,15,16).

II.1.3 Proses fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses pelarutan fibrin secara ensimatik oleh suatu zat yang dinamakan plasmin (lihat gambar 2)



Gambar 2 : Proses fibrinolisis (14)

Plasminogen disintesis oleh sel-sel hati. Salah satu aktivator plasminogen dikeluarkan oleh sel-sel endotel yang rusak. Aktivator plasminogen ini akan mengubah plasminogen menjadi plasmin yang akan menghidrolisis fibrinogen dan fibrin menjadi produk degradasi fibrinogen dan fibrin(FDP). FDP ini mempunyai sifat antikoagulan dan dengan demikian juga dapat menghambat proses koagulasi yang berlebihan. Kelebihan plasmin dinetralisasi oleh antiplasmin yaitu suatu glikoprotein yang tempat sintesisnya masih belum diketahui (14,16).

II.2. HEMOSTASIS ABNORMAL

Perdarahan patologik disebabkan oleh kelainan pembuluh darah, kelainan trombosit (17,18) defek mekanisme pembekuan dan aktifitas fibrinolisis yang meningkat (19,20)

II.2.1 KELAINAN PEMBULUH DARAH

Kelainan pembuluh darah bisa disebabkan kerusakan struktur pembuluh darah dan kerusakan pembuluh darah akibat inflamasi atau proses imun pada jaringan ikat perivaskuler. Kelainan pembuluh darah ini merupakan kelompok yang heterogen dengan tanda spesifik mudah terjadi 'bruising' dan perdarahan spontan dari pembuluh darah kecil. Perdarahan sifatnya tidak berat berupa petekia, ekimosis. Pemeriksaan laboratorium tidak didapatkan kelainan yang berarti atau walaupun ada hanya minimal (17,18). Test Tourniquet kadang positif dan waktu perdarahan jarang meninggi. Penyebab kelainan ini bisa berupa kelainan kongenital atau didapat. Kelainan yang didapat bisa akibat pengobatan dengan kortikosteroid, kekurangan vitamin C, kelainan akibat infeksi atau obat-obatan dll. Obat yang dapat menimbulkan kelainan ini misalnya penisilin, INH, aspirin, tiazid dan oksitetrasiklin. (17).

II.2.2 KELAINAN TROMBOSIT

Kelainan trombosit dapat disebabkan 2 hal yaitu defek kuantitatif (trombositopenia) dan defek kualitatif (trombositopati)(18,21).

Trombositopenia sendiri bisa disebabkan karena produksi yang kurang, destruksi yang meningkat atau distribusi abnormal. Produksi yang kurang disebabkan karena produksi megakariosit yang turun misalnya pada anemia aplastik, leukemia atau trombopoeisis yang inefektif misalnya pada anemia defisiensi asam folat atau vitamin B12. Destruksi yang meningkat selain karena proses imun juga disebabkan oleh obat-obatan antara lain aspirin dengan mekanisme yang tidak diketahui, heparin dengan mekanisme merangsang pembentukan antibodi, serta adanya trombosis vaskuler dan pemakaian katup jantung buatan. Distribusi yang abnormal biasanya terjadi akibat pengumpulan trombosit yang berlebihan di limpa sehingga disirkulasi perifer jumlah trombosit menurun. (18,21)

Trombositopati bisa disebabkan karena kelainan yang diturunkan atau karena kelainan yang didapat. Kelainan yang didapat bisa disebabkan misalnya pemakaian anti agregasi trombosit akan menghambat pelepasan ADP sehingga tidak terjadi agregasi, atau pada penderita gagal ginjal kronik karena metabolik asam guaninosuksinat. (21)

IL2.3 KELAINAN MEKANISME PEMBEKUAN

Kelainan mekanisme pembekuan bisa karena kongenital atau didapat. Kelainan kongenital seperti hemofili A (kekurangan faktor VIII), hemofili B akibat kekurangan faktor IX, penyakit von Willebrand atau defisiensi faktor I, II, XI, XII dan XIII. Kekurangan faktor pembekuan ini akan menyebabkan pemanjangan PTTK dan waktu perdarahan. Kelainan yang didapat disebabkan kekurangan vitamin K, penyakit hati kronis, koagulasi intravaskuler disseminata juga akan menyebabkan pemanjangan PTTK dan *Plasma Prothrombin time* (PTT) (19,20).

IL2.4 AKTIFITAS FIBRINOLISIS YANG MENINGKAT

Merupakan kelainan yang jarang. Hal ini akan terjadi bila sejumlah aktifator plasminogen dilepas dalam aliran darah misal pada trauma yang luas dan bila ada gangguan fungsi hati hal ini akan makin menjadi (hati merupakan tempat menginaktifkan aktifator plasminogen ini) (19,20)

IL3. PENGARUH ASPIRIN, HEPARIN DAN TICLOPIDINE TERHADAP HEMOSTASIS.

IL3.1. ASPIRIN

Obat ini semula dikenal hanya sebagai antipiretik dan analgesik ternyata mempunyai manfaat yang demikian besar pada bidang kardiovaskuler. Aspirin menghambat pembentukan tromboxan A₂ trombosit sehingga agregasi dapat dicegah, karena trombosit tidak mampu membuat siklooksigenase (COX) baru maka hambatan ini berlangsung selama umur trombosit (10 hari), sedangkan pada pembuluh darah aspirin mencegah pembentukan prostasiklin. Berbeda dengan trombosit, pembuluh darah mampu mensintesis COX maka hambatan pada pembuluh darah sifatnya hanya sementara (22) Selain menghambat agregasi trombosit, aspirin juga dapat mempengaruhi kualitas pembuluh darah (17) dan dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit akibat reaksi imun sehingga menimbulkan destruksi yang meningkat (21) serta menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan (22).

Aspirin diabsorpsi dengan cepat di lambung dan usus halus mencapai kadar yang dapat diukur dalam waktu 20 menit dan menunjukkan kemampuan menghambat trombosit dalam waktu 60 menit (22), akan tetapi ternyata dalam penelitian klinik aspirin tidak mampu mencegah patensi awal yang dicapai dengan trombolitik (23) dan baru berefek dengan baik setelah 1 minggu pemberian (24).

Efek samping yang sering dilaporkan adalah perdarahan saluran cerna dan stroke hemoragik. Aspirin sendiri jarang menyebabkan perdarahan abnormal kecuali pada penderita dengan defek hemostasis darah seperti hemofilia, uremia dan kombinasi dengan obat trombolitik atau antikoagulansia (22).

Dari hasil penelitian *ISIS II* yang menunjukkan manfaat aspirin dalam menurunkan kematian pasca infark, hasil penelitian ini merekomendasikan pemberian aspirin pada infark miokard akut kecuali ada kontraindikasi yang sangat jelas misalnya alergi, riwayat perdarahan saluran cerna atas yang baru, atau perdarahan intrakranial yang baru terjadi(5).

II.3.2 HEPARIN

Heparin mengikat antitrombin III membentuk kompleks yang berafinitas lebih besar dari antitrombin III sendiri, terhadap beberapa faktor pembekuan darah aktif, terutama trombin dan faktor Xa, sehingga heparin mempercepat inaktivasi faktor pembekuan darah(12,25). Heparin dengan berat molekul rendah (<6000) beraktivitas anti-Xa kuat dan sifat antitrombin sedang dan sebaliknya heparin dengan berat molekul tinggi (>25.000) beraktivitas anti-Xa sedang dan antitrombin kuat. Dosis kecil heparin dengan AT-III menginaktivasi faktor Xa dan mencegah perubahan protrombin menjadi trombin. Heparin dengan dosis yang lebih besar bersama AT-III menghambat pembekuan dengan menginaktivkan trombin dan faktor-faktor pembekuan sebelumnya, sehingga mencegah perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Heparin juga menginaktivkan faktor XIII dan mencegah terbentuknya fibrin yang stabil (25). Selain efek antikoagulan, heparin juga menghambat fungsi trombosit, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, juga menghambat proliferasi sel otot polos vaskuler dan menunda reaksi hipersensitifitas tipe lambat (12).

Absorpsi heparin dari saluran cerna sangat jelek dan biasanya diberikan dalam bentuk suntikan intravena. Setelah disuntikkan heparin terikat dengan protein plasma. Farmakokinetik heparin sangatlah kompleks dan tidak dipahami secara sempurna. Efek antikoagulan heparin dipengaruhi oleh trombosit, fibrin, permukaan vaskuler dan plasma protein. Trombosit menghambat efek antikoagulan heparin dengan cara mengikat faktor Xa dan melindunginya dari inaktivasi kompleks heparin - antitrombin III dan mengeluarkan faktor trombosit 4 yang menetralkan heparin. Fibrin akan mengikat trombin dan melindunginya dari kompleks heparin-antitrombin III (12)

Efek samping yang paling umum dari heparin adalah perdarahan. Komplikasi lain adalah trombositopenia dengan atau tanpa trombosis, osteoporosis, reaksi hipersensitifitas. Variabel yang ikut menentukan terjadinya perdarahan adalah dosis heparin, respon pasien, cara pemberian, faktor

lain dari pasien. Trombositopenia terjadi setelah pemberian antara waktu 3 – 15 hari dengan median 10 hari, trombosit akan kembali membaik setelah 4 hari penghentian obat (12)

Penelitian *ISIS II* dan *Second Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI II)* tentang manfaat dan kerugian pemberian heparin dikombinasi dengan aspirin pada pengelolaan penderita IMA menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal kematian selama perawatan dan total kematian pada hari ke 35 dibandingkan yang hanya mendapat aspirin bahkan angka perdarahan semakin meningkat bermakna (26,27). Hal yang sama juga ditunjukkan dalam penelitian Theroux dkk yang memberikan aspirin dikombinasi dengan heparin pada pengelolaan angina tak stabil, dalam penelitian itu dikatakan kombinasi ini tidak memberikan nilai tambah dalam proteksi terjadinya IMA dibandingkan dengan pemberian heparin tunggal bahkan meningkatkan risiko perdarahan. (26)

II.3.3 TICLOPIDINE

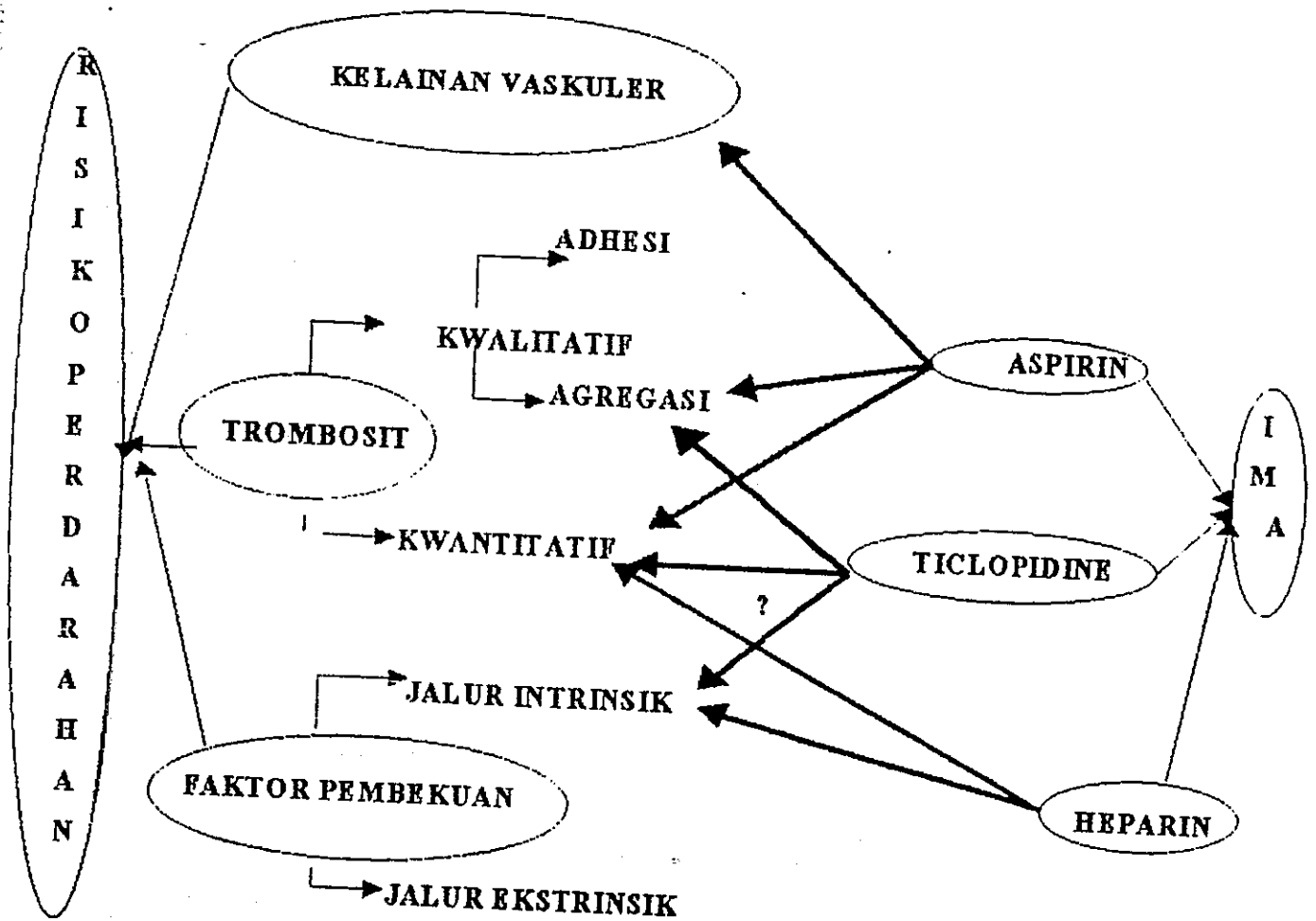
Obat ini merupakan derivat thienopyridine dengan mekanisme kerja menghambat agregasi trombosit melalui penurunan ADP, pengiriman sinyal agonis untuk agregasi dan menghambat ikatan fibrinogen pada GP IIb IIIa. Pada pemberian per oral absorpsi obat sangat baik dan mencapai kadar puncak dalam darah dalam waktu 1,5 jam meskipun baru berefek setelah 1 hari pemberian (28). Efek samping yang sering dilaporkan pada pemberian ticlopidine adalah keluhan diare dan dispepsia, keluhan kelainan kulit dan manifestasi perdarahan (29). Ticlopidine juga menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan (30). Laporan penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan ticlopidine jangka 1 bulan dapat menimbulkan trombotik trombositopenia purpura (13).

Manfaat penggunaan ticlopidine pada angina pectoris tak stabil sudah banyak dilaporkan. Pada penelitian pemasangan stent ternyata kombinasi aspirin dengan ticlopidine memberikan hasil yang sama baiknya dengan kombinasi aspirin dan antikoagulan dalam pencegahan retrombosis (7) dengan demikian dalam penelitian ini membuktikan ticlopidine mempunyai efek setara antikoagulansia.

II.4. KERANGKA TEORI

Dengan melihat peranan aspirin, heparin dan ticlopidine dalam hemostasis maka risiko perdarahan pada pemberian kombinasi obat ini tentunya akan meningkat mengingat semua faktor yang berperan dalam risiko perdarahan terpengaruh oleh penggunaan obat ini (lihat kerangka teori)

KERANGKA TEORI PENELITIAN



BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. DISAIN PENELITIAN

Disain yang digunakan pada penelitian ini adalah 'double blind randomised clinical trial' dengan cara 'random permuted blocks' berdasarkan tabel 'random permutations' 20 angka (31)

3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di ICCU, Bangsal unit penyakit jantung dan bagian Penyakit Dalam RSUP dr Kariadi. Waktu penelitian mulai dari 1 Agustus 1997 - 31 Desember 1998.

3.3 POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah penderita IMA gelombang Q (transmural) yang dirawat di ICCU RSUP dr Kariadi.

3.4 SAMPEL PENELITIAN

Seluruh penderita IMA gelombang Q dalam kurun waktu penelitian yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia ikut dalam penelitian atau telah memenuhi sampel minimal.

Besar sampel minimal dengan batas kemaknaan 0,05 (alfa) dan tingkat kepekaan test yang dipakai 0,80 (1-beta) maka berdasarkan rumus (32)

$$N = \frac{(1,96\sqrt{2PQ} + 0,842\sqrt{P1Q1} + P2Q2)^2}{(P2-P1)^2}$$

P1 = 1,5 (data penelitian *ISIS II*)

P2 = 3

Maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan

$$N = \frac{(1,96\sqrt{2 \times 0,0275 \times 0,0725} + 0,842\sqrt{0,015 \times 0,985} + 0,03 \times 0,97)^2}{(0,03 - 0,015)^2} = 866$$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan masing-masing kelompok 866 orang

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. DISAIN PENELITIAN

Disain yang digunakan pada penelitian ini adalah 'double blind randomised clinical trial' dengan cara 'random permuted blocks' berdasarkan tabel 'random permutations' 20 angka (31)

3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di ICCU, Bangsal unit penyakit jantung dan bagian Penyakit Dalam RSUP dr Kariadi. Waktu penelitian mulai dari 1 Agustus 1997 - 31 Desember 1998.

3.3 POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah penderita IMA gelombang Q (transmural) yang dirawat di ICCU RSUP dr Kariadi.

3.4 SAMPEL PENELITIAN

Seluruh penderita IMA gelombang Q dalam kurun waktu penelitian yang memenuhi kriteria penelitian dan bersedia ikut dalam penelitian atau telah memenuhi sampel minimal.

Besar sampel minimal dengan batas kemaknaan 0,05 (alfa) dan tingkat kepekaan test yang dipakai 0,80 (1-beta) maka berdasarkan rumus (32)

$$N = \frac{(1,96\sqrt{2PQ} + 0,842 \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

$P_1 = 1,5$ (data penelitian *ISIS II*)

$P_2 = 10$

Maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan

$$N = \frac{(1,96\sqrt{2 \times 0,0575 \times 0,0425} + 0,842 \sqrt{0,015 \times 0,985 + 0,1 \times 0,9})^2}{(0,1 - 0,015)^2} = 112$$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan masing-masing kelompok 112 orang

3.5 KRITERIA SAMPEL PENELITIAN

3.5.1 KRITERIA INKLUSI

- = Penderita IMA gelombang Q dengan nyeri dada khas infark \leq 24 jam
- = Tidak mendapatkan pengobatan trombolisis
- = Bersedia ikut dalam penelitian

3.5.2 KRITERIA EKSKLUSI

- = Riwayat kelainan darah berupa leukopenia, trombositopenia
- = Riwayat perdarahan aktif dalam 1 bulan terakhir
- = Riwayat/tanda klinik penyakit hati kronik

3.6 PERLAKUAN

Semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian mendapat pengobatan dasar yang sama, kemudian dibagi dalam dua kelompok secara acak sistematis menjadi :

3.6.1. Kelompok perlakuan

Kelompok perlakuan diberi ticlopidine 250 mg / hari

3.6.2. Kelompok kelola

Kelompok kelola diberi plasebo/tanpa ticlopidine

Masing-masing kelompok mendapat ticlopidine/plasebo selama 5 hari. Obat lain diberikan sesuai dengan indikasi dan tata laksana perawatan yang telah lazim dikerjakan.

3.7 VARIABEL PENELITIAN

3.7.1 Variabel bebas

Variabel perlakuan (pemberian heparin + aspirin \pm ticlopidine)

3.7.2 Variabel tergantung : PTTK dan jumlah trombosit

3.8 BAHAN DAN ALAT

- = Koagulometer Behring
- = alat tulis, kwesener
- = Haemometer 'Coulter'

3.9 DEFINISI OPERASIONAL

3.9.1 Jenis kelamin : Dinyatakan dalam laki-laki atau perempuan

3.9.2 Umur : Berdasarkan anamnesis dan dinyatakan dalam tahun

3.9.3 Keterlambatan : Dihitung dalam jam dari permulaan sakit dada sampai mendapat terapi

3.9.4 Nyeri angina

adalah nyeri di substernal, prekordial maupun epigastrium berupa rasa tertekan, diremas atau terasa berat. Nyeri dapat menjalar ke leher, rahang, gigi, punggung atau lengan kiri.

3.9.5 Kriteria IMA gelombang Q

a. Sakit dada khas lebih dari 20 menit (33)

b. Gelombang Q patologik sesuai kode Minnesota 1-1,1-2,1-3,1-4 (33)

c. Elevasi segmen ST (pada ekstremitas lead > 1 mm, prekordial lead > 2 mm, diukur 0,08 detik dari J point (kode Minnesota 9-2) minimal pada 2 sadapan (3)

d. Peningkatan enzim CKMB minimal 2 x normal (34)

3.9.6 Jumlah trombosit

Adalah jumlah trombosit dalam darah perifer pasien dan dihitung dengan memakai mesin dan dinyatakan dalam ribu/mm³

3.9.7 Pemanjangan PTTK

Adalah berapa kali nilai PTTK pasien dibandingkan dengan nilai kontrol

3.9.8 Terapi pengobatan dasar

a. bolus heparin (*Heparin Leo*[®]) 5000 IU diteruskan per drip dengan sasaran aPTT antara 1,5-2 kali nilai kontrol selama 5 hari

b. Asam salisilat 1 x 160 mg

c. Isosorbid dinitrat 3 x 10 mg

3.9.9. Kebutuhan heparin

Adalah jumlah heparin yang diberikan pada pasien dihitung dari pemberian perjam.

3.10 CARA PENGUMPULAN DATA

- Data yang dikumpulkan dari kedua kelompok berasal dari data hasil pemeriksaan laboratorium
- Pengiriman PTTK dilakukan setiap 12 jam sampai heparinisasi selesai (hari ke V)
- Pengiriman pemeriksaan trombosit dikerjakan saat penderita datang sebelum pemberian terapi dan diulang pada hari ke VI setelah heparinisasi selesai

3.11 ANALISIS DATA

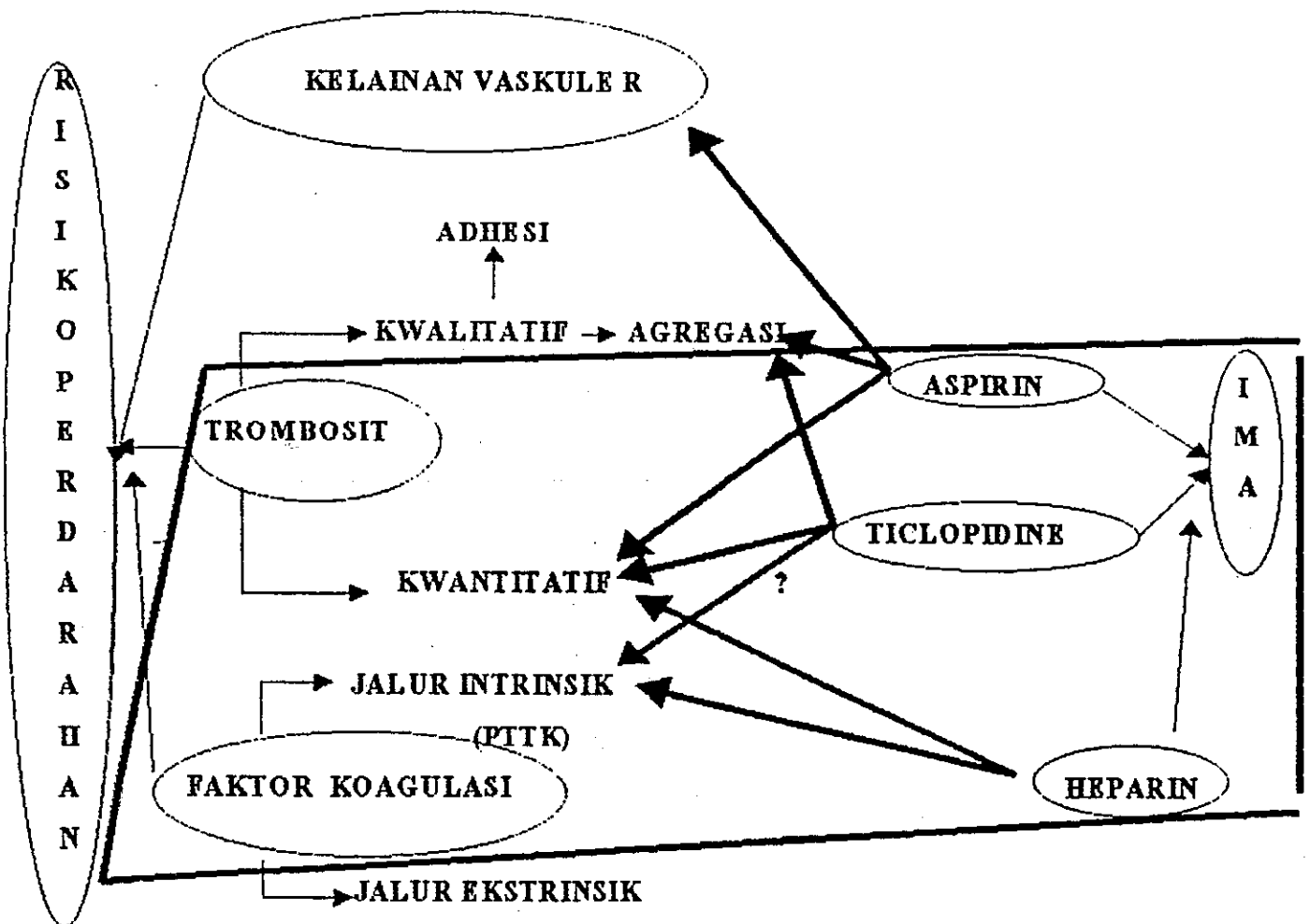
Semua data variabel ditabulasi dan dinyatakan dalam rerata dan standar deviasi. Dilakukan uji statistik untuk mengetahui apakah kelompok kelola mempunyai validitas sebagai kelompok pembanding. Data kontinu dengan distribusi normal dari ke 2 kelompok diujibedakan dengan 'tes student t' atau dengan 'analysis of variance' (ANOVA). Data yang tidak normal distribusinya dianalisis dengan tes 'Mann-Whitney -U' atau 'Wilcoxon rank sum'.

3.12 PELAKSANAAN PENELITIAN

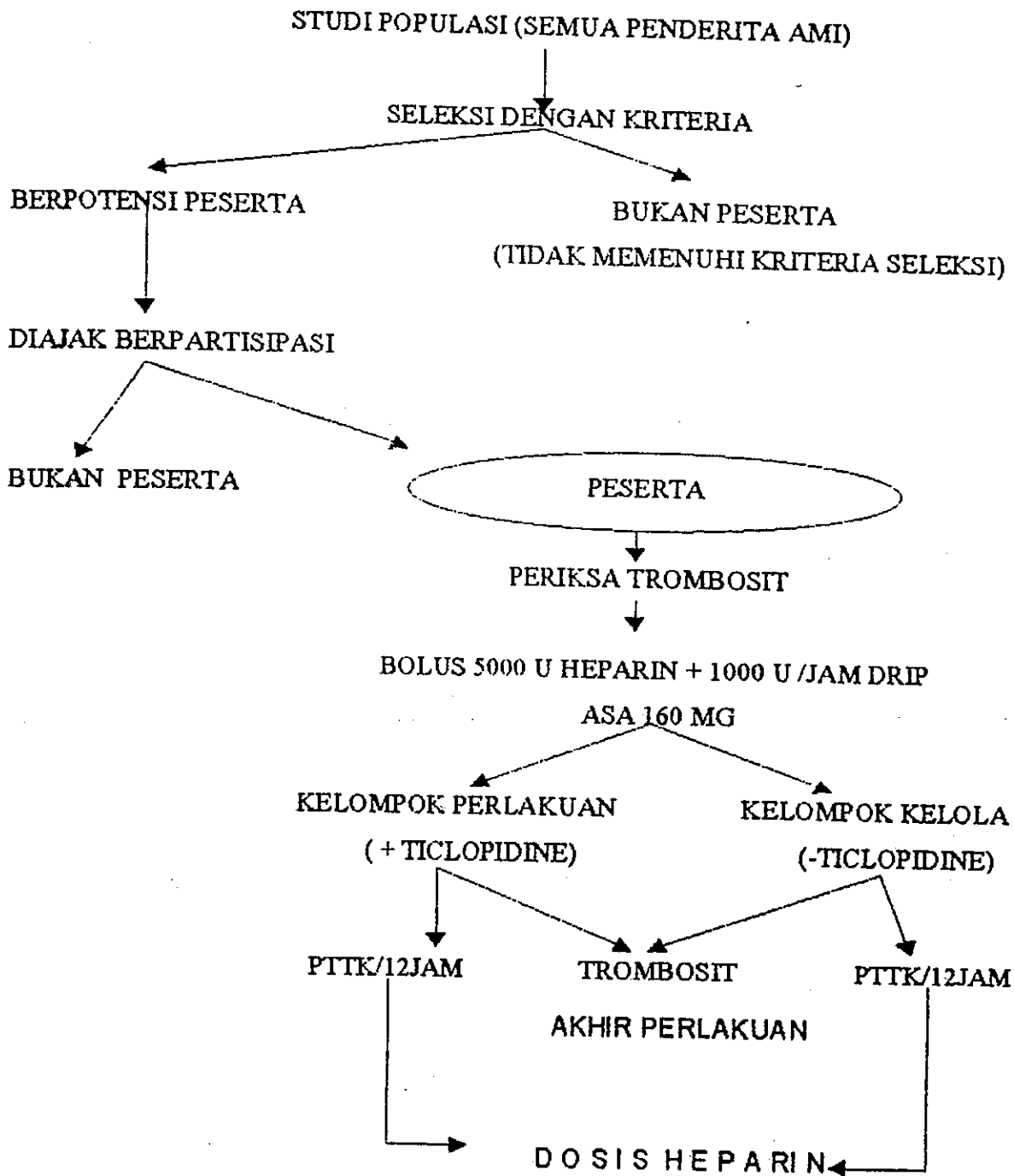
Permintaan persetujuan penderita (formulir 'informed consent') diisi saat masuk ICCU

Sampel darah untuk pemeriksaan PTTK dan jumlah trombosit diambil dan dikirim oleh perawat

3.13 KERANGKA KONSEP PENELITIAN



3.14 BAGAN CARA KERJA (35)



BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Selama periode penelitian dari bulan Agustus 1997 – Desember 1998, terdapat 98 pasien IMA yang dirawat di ICCU RSUP Dr Kariadi Semarang. Dari 98 pasien tersebut yang bersedia dan memenuhi syarat penelitian ada 40 pasien sedangkan 58 pasien lainnya tidak memenuhi syarat penelitian dan tidak bersedia ikut dalam penelitian dengan perincian sebagai berikut : 13 pasien IMA non Q, 3 pasien mendapat terapi trombolisis, 14 pasien dengan tanpa 'chest pain'/'time window' yang jelas, 26 pasien dengan 'chest pain' lebih dari 24 jam, 2 pasien tidak bersedia ikut dalam penelitian.

Dari 40 pasien yang ikut dalam penelitian setelah dirandomisasi, 20 pasien masuk dalam kelompok plasebo dan 20 pasien lainnya masuk kelompok ticlopidine. Data dasar antara 2 kelompok penelitian dapat dilihat dalam tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Tanpa ticlopidine (n=20)	Dengan ticlopidine (n= 20)	Uji Statistik t-Test
Sex	L=17(85%);P=3(15%)	L=16(80%)P=4(20%)	P= 1.000 *
Umur (thn)	53,5 ± 9,9	53,9 ± 7,6	P=0.887
Dosis Heparin			
Jam ke 12	17 ± 0	17 ± 0	-
Jam ke 24	11,5 ± 2,8	11,2 ± 2,9	P =0.741
Jam ke 36	9,6 ± 4,0	11,8 ± 4,1	P =0.093
Jam ke 48	10,1 ± 4,3	10,1 ± 4,3	p =0.134
Jam ke 60	10,8 ± 4,6	12,7 ± 4,3	p =0.184
Jam ke 72	11,5 ± 4,6	13,2 ± 4,2	p =0.248
Jam ke 84	12,5 ± 4,6	14,1 ± 3,2	p =0.232
Jam ke 96	13,8 ± 4,0	14,6 ± 3,3	p =0.484
Jam ke 108	14,6 ± 3,1	15,7 ± 2,2	p =0.269
Jam ke 120	14,1 ± 4,2	14,1 ± 4,2	p =0.183
Trombosit : Awal	278,8 ± 107,9	261,1 ± 64,0	P=0.532

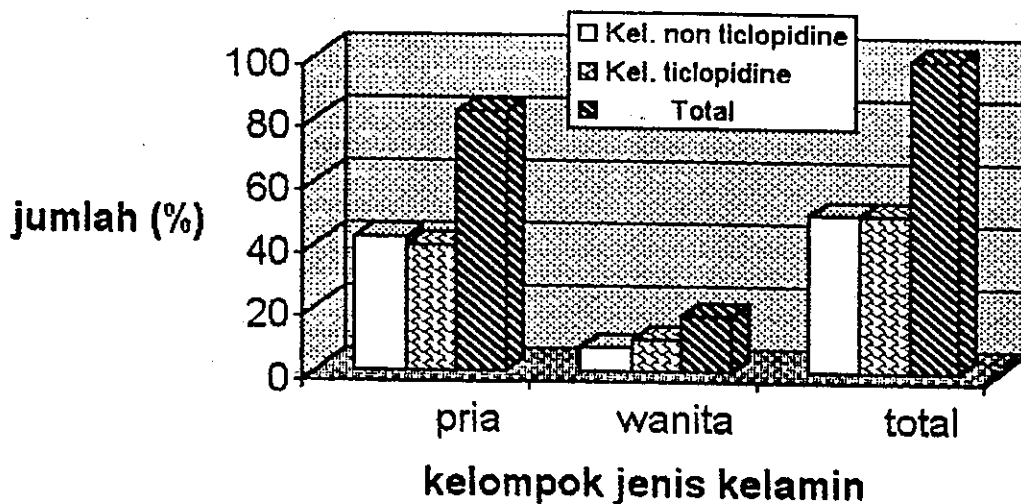
* uji statistik dengan X²

Dari karakteristik sampel penelitian (tabel 1) dapat dilihat bahwa dalam penelitian ini lebih didominasi kelompok pria dengan rerata umur yang tidak jauh berbeda, kebutuhan heparin lebih banyak pada kelompok ticlopidine dan jumlah trombosit kelompok non ticlopidine lebih tinggi meskipun secara statistik perbedaan yang ada tidak bermakna.

Bila sampel penelitian dikelompokkan menurut jenis kelamin (sex) maka dapat dilihat dalam penelitian ini lebih dominan jenis kelamin pria (82,5%) sedangkan kelompok jenis kelamin wanita hanya 17,5% (lihat tabel 2)

Tabel 2. Distribusi sampel menurut sex

Jenis kelamin	Kelompok non ticlopidine	Kelompok ticlopidine	Total	Uji Statistik χ^2 , p=
pria	17 (42,5%)	16(40%)	33(82,5%)	1.000
wanita	3 (7,5%)	4(10%)	7(17,5%)	
total	20 (50%)	20(50%)	40 (100%)	

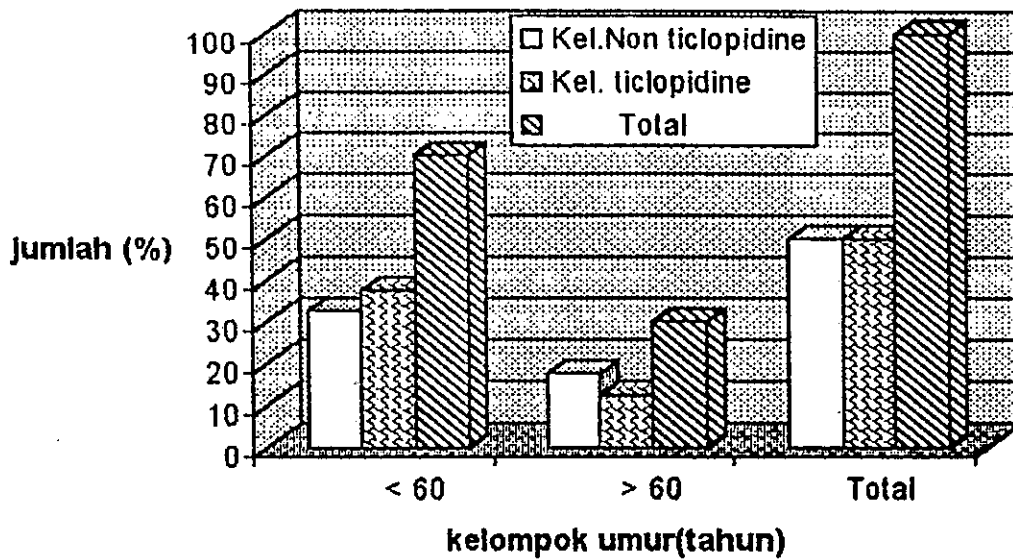


Histogram 1. Distribusi sampel penelitian menurut jenis kelamin

Bila sampel penelitian dikelompokkan menurut usia yang pada penelitian dibagi menjadi 2 yaitu kelompok < 60 tahun dan kelompok \geq 60 tahun, maka penelitian ini lebih dominan kelompok < 60 tahun (70%) sedangkan kelompok \geq 60 tahun hanya 30 % (lihat tabel 3)

Tabel 3. Distribusi sampel penelitian menurut golongan umur

Golongan umur (tahun)	Kel.Non ticlopidine	Kel. ticlopidine	Total	Uji Statistik χ^2 , p=
< 60	13 (32,5%)	15 (37,5%)	28(70%)	0.490
\geq 60	7 (17,5%)	5(12,5%)	12(30%)	
Total	20 (50%)	20(50%)	40(100%)	

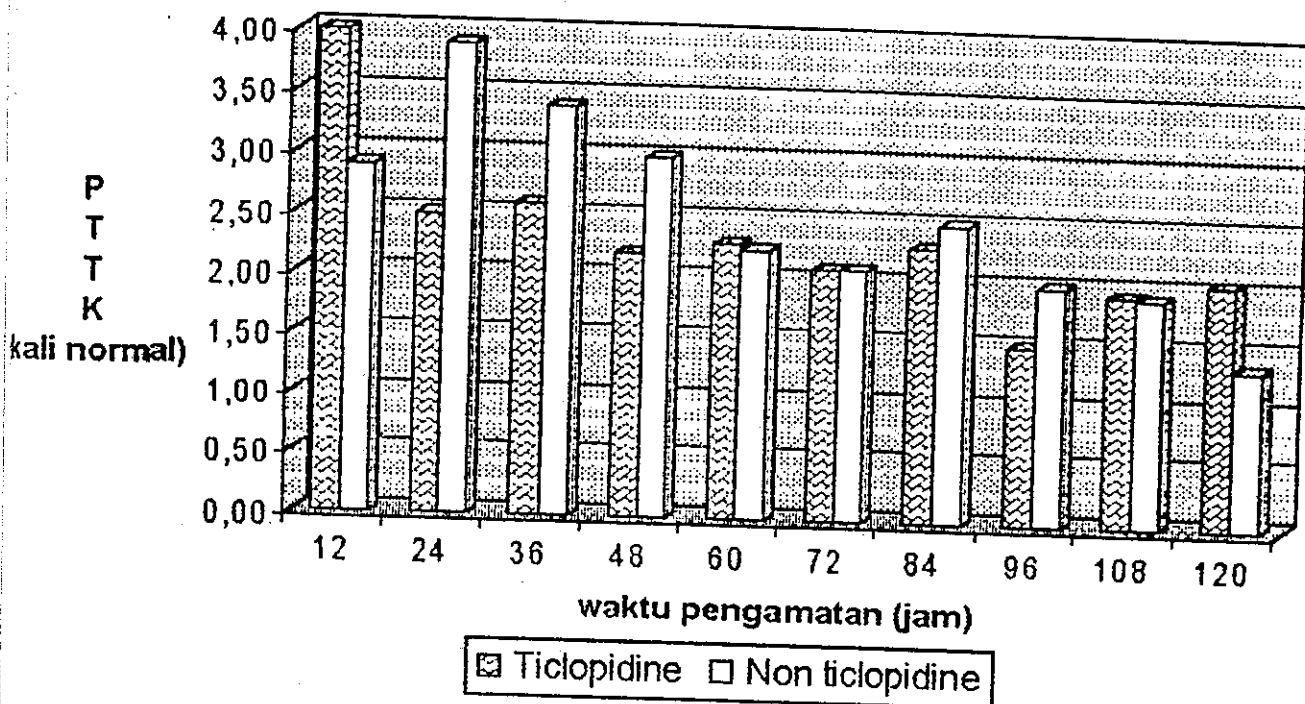


Histogram 2. Distribusi sampel menurut kelompok umur

Perbedaan pemanjangan PTTK sebagai akibat pemberian terapi antara kelompok ticlopidine dengan kelompok non ticlopidine dari waktu ke waktu pengamatan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Pemanjangan PTTK (dalam ukuran kali lipat kontrol)

Kelompok	Waktu pengamatan									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ticlopidine	4.0	2.5	2.6	2.2	2.3	2.1	2.3	1.5	1.9	2.0
Non ticlopidine	2.9	3.9	3.4	3.0	2.2	2.1	2.5	2.0	1.9	1.3
Uji T-test p=	0.135	0.063	0.270	0.285	0.425	0.373	0.780	0.089	0.936	0.408



HISTOGRAM 3. PEMANJANGAN PTTK ANTARA 2 KELOMPOK PENELITIAN

Dari tabel/histogram diatas kita dapat melihat pada 12 jam pertama PTTK dan pada jam ke 120 pada kelompok ticlopidine lebih panjang dibandingkan dengan kelompok non ticlopidine meskipun secara statistik tidak bermakna($p>0.05$). Pada jam-jam lainnya PTTK pada kelompok non ticlopidine ternyata lebih panjang, meskipun ini secara statistik juga tidak bermakna.

Apakah hal ini disebabkan oleh penyesuaian dosis heparin menurut hasil PTTK ? Untuk itu perlu dihitung kebutuhan heparin antara 2 kelompok sampel penelitian yang dapat dilihat pada tabel berikut ini

Tabel 5 Kebutuhan Heparin dari waktu ke waktu pengamatan

Waktu pengamatan(jam ke)	Kebutuhan heparin (ribu unit)		T-Test
	Ticlopidine	Non ticlopidine	
12	17	17	-
24	11,25	11,55	P=0.741
36	11,85	9,6	P=0.093
48	12,15	10,11	P=0.134
60	12,75	10,83	P=0.184
72	13,20	11,50	P=0.248
84	14,10	12,50	P=0.232
96	14,68	13,83	P=0.484
108	15,71	14,65	P=0.269
120	15,94	14,10	P=0.183

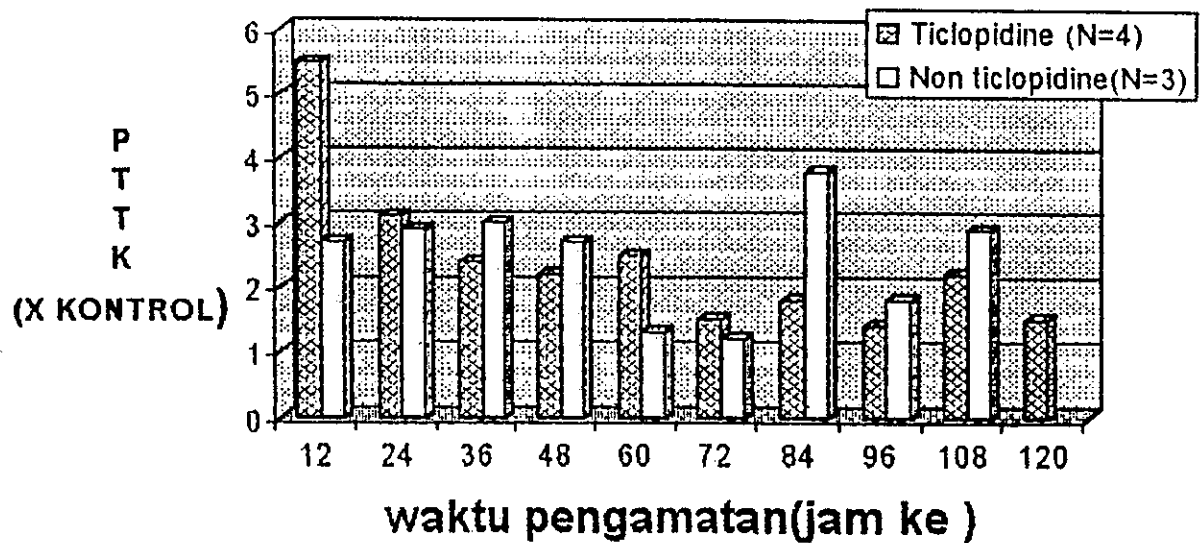
Dari tabel 5 kita dapat melihat dengan dosis total pemberian heparin pada 12 jam pertama yang sama ternyata untuk selanjutnya kebutuhan heparin antara 2 kelompok berbeda meskipun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p>0.05$). Pada 12 jam pertama, pada kelompok ticlopidine dengan PTTK yang lebih panjang maka kebutuhan heparin untuk 12 jam berikutnya relatif lebih sedikit dibanding kelompok non ticlopidine akan tetapi untuk tiap 12 jam berikutnya kebutuhan heparin pada kelompok ticlopidine justru lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non ticlopidine meskipun semua perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Dengan demikian apakah pemanjangan PTTK 12 jam pertama pada kelompok ticlopidine karena penambahan ticlopidine atau ada pengaruh faktor lain?. Menurut kepustakaan pemanjangan PTTK bisa dikarenakan pemberian heparin (11) atau karena kekurangan faktor intrinsik(faktor I, II,V,VIII,IX,XI,XII, HMW-K dan prekallikrein (36) yang pada penelitian ini tidak diperiksa sedangkan efek heparin sendiri dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, sex, faktor individu (12).

Lebih lanjut akan dilihat adakah pengaruh jenis kelamin dan usia terhadap pemanjangan PTTK antara 2 kelompok penelitian?

Bila dikelompokkan menurut jenis kelamin (lihat tabel 2) maka untuk jenis kelamin pria dengan 33 (82,5%)penderita, 42,5 % pada kelompok non ticlopidine dan 40% pada kelompok ticlopidine, sedangkan pada kelompok wanita ada 17,5% dengan kelompok non ticlopidine 7,5 % dan kelompok ticlopidine 10%. Perbedaan pemanjangan PTKK dapat dilihat pada tabel/histogram dibawah ini

Tabel 6. Pemanjangan PTTK (dalam ukuran kali lipat kontrol) subgrup wanita

Kelompok	Waktu pengamatan									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ticlopidine (N=4)	5.5	3.1	2.4	2.2	2.5	1.5	1.8	1.4	2.2	1.5
Non ticlopidine(N=3)	2.7	2.9	3.0	2.7	1.3	1.2	3.8	1.8	2.9	-
Uji T-test p=	0.147	0.854	0.515	0.671	0.476	0.444	0.242	0.283	0.551	-



HISTOGRAM 4. Pemanjangan PTTK pada sub grup wanita antara 2 kelompok penelitian

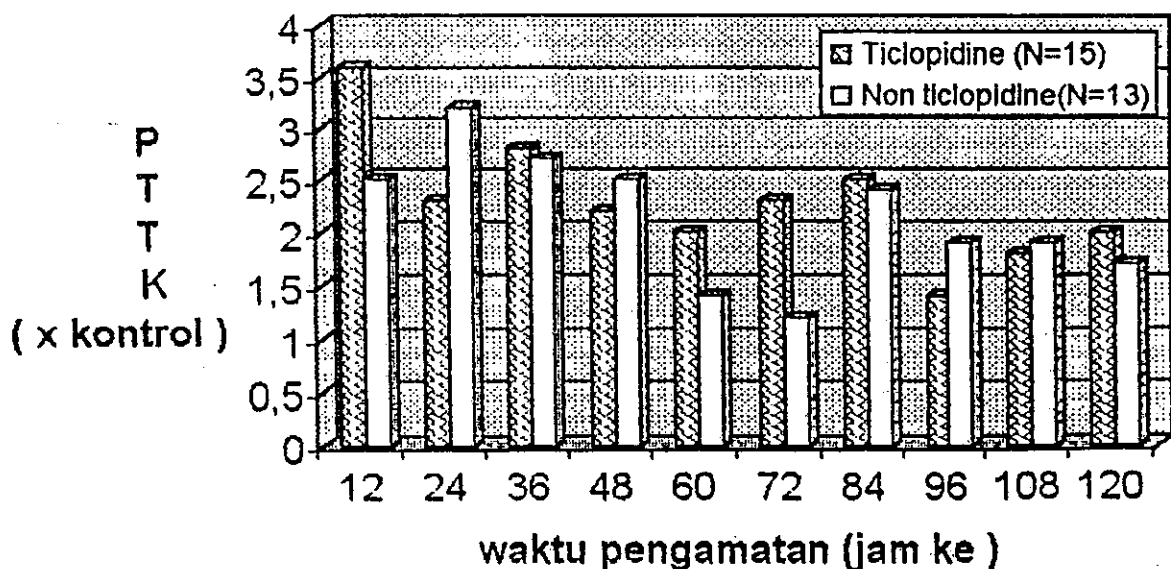
Dari tabel dan histogram diatas dapat dilihat bahwa pada subgrup pria, PTTK pada kelompok ticlopidine lebih panjang dibanding kelompok non ticlopidine pada jam 12, 84 dan 120 dan ini secara statistik tidak bermakna ($p > 0.05$) sedangkan pada jam-jam lain kelompok non ticlopidine PTTK nya lebih panjang dan secara statistik juga tidak bermakna ($p > 0.05$). Dari tabel diatas tetap menunjukkan adanya beda pemanjangan PTTK antara kelompok ticlopidine dan non ticlopidine pada jam ke 12 pengamatan dan pada pengamatan jam selanjutnya menunjukkan hasil yang sama dengan tabel 4.

Dari kedua hasil subgrup wanita dan pria menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan hasil pada tabel 4 maka dapat disimpulkan perbedaan pemanjangan PTTK pada jam ke 12 tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.

Bagaimana dengan pengaruh faktor umur ? Adakah pengaruhnya terhadap perbedaan pemanjangan PTTK pada jam 12 ? Pada tabel berikut ini akan kita lihat perbedaan pemanjangan PTTK antara kelompok umur < 60 tahun dengan kelompok umur ≥ 60 tahun

Tabel 8. Pemanjangan PTTK (dalam ukuran kali lipat kontrol) subgrup umur < 60 tahun

Kelompok	Waktu pengamatan									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ticlopidine (N=15)	3.6	2.3	2.8	2.2	2.0	2.3	2.5	1.4	1.8	2.0
Non ticlopidine(N=13)	2.5	3.2	2.7	2.5	1.4	1.2	2.4	1.9	1.9	1.7
Uji T-test p=	0.224	0.219	0.901	0.694	0.546	0.321	0.914	0.02	0.748	0.798



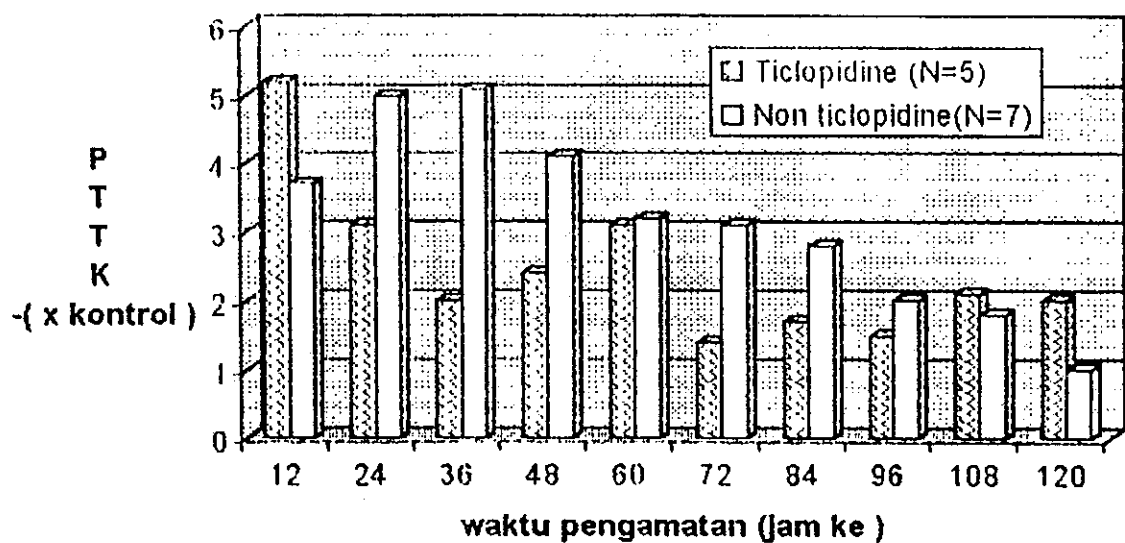
Histogram 6. Pemanjangan PTTK sub grup umur < 60 tahun antara 2 kelompok penelitian

Dari tabel dan histogram diatas ternyata pada subgrup umur ≥ 60 tahun juga menunjukkan PTTK yang lebih panjang pada kelompok ticlopidine adalah pada jam ke 12,36,60,72,84 dan 120 sedangkan jam-jam berikutnya hampir sama dengan tabel 4, meskipun semua beda ini secara statistik tidak bermakna ($P > 0,05$) Hasil PTTK dari subgrup umur ≥ 60 tahun ini yang konsisten dengan hasil tabel 4 hanya jam ke 12 dan 120 sedangkan jam ke 36,60,72 dan 84 berbeda.

Pada subgrup ≥ 60 tahun atau lebih, perbedaan PTTK antara ke 2 kelompok dapat dilihat pada tabel dibawah ini

Tabel 9. Pemanjangan PTTK (dalam ukuran kali lipat kontrol) subgrup umur ≥ 60 tahun

Kelompok	Waktu pengamatan									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Ticlopidine (N=5)	5,2	3,1	3,0	2,83	3,1	1,4	1,7	1,5	2,1	2,0
Non ticlopidine(N=7)	3,7	5,0	5,1	3,1	3,2	3,1	2,8	2,0	1,8	1,0
Uji T- test p=	0,21	0,255	0,061	0,385	0,998	0,267	0,487	0,588	0,508	0,126



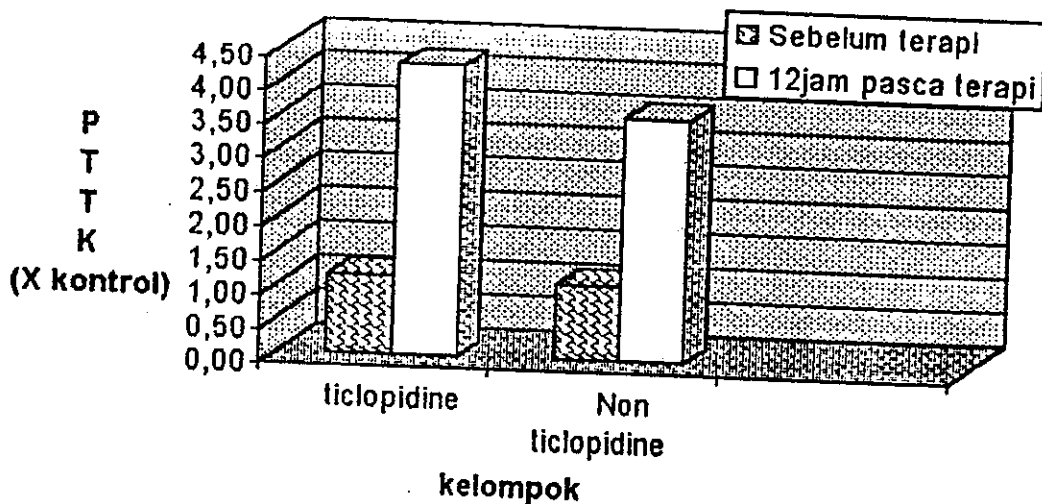
Histogram 7. Pemanjangan PTTK subgrup ≥ 60 tahun antara 2 kelompok penelitian

Dari tabel dan histogram diatas juga menunjukkan PTTK 12 jam pertama kelompok ticlopidine lebih panjang daripada kelompok non ticlopidine dan jam - jam berikutnya menunjukkan hasil yang sama dengan tabel 4 dan semua perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian tak tampak pengaruh umur terhadap perbedaan pemanjangan PTTK pada 12 jam pertama.

Jadi perbedaan pemanjangan PTTK pada 12 jam pertama apakah karena efek ticlopidine ? Kalau kita melihat data dasar nilai PTTK antara 2 kelompok sebelum terapi dan 12 jam sesudah terapi (lihat tabel 10). Dari kelompok ticlopidine ada 11 orang (55%) dengan rerata PTTK sebelum terapi 1,16 x kontrol dan 12 jam setelah terapi menjadi 4,27 x kontrol dan pemanjangan PTTK ini secara statistik bermakna ($p=0.011$) sedangkan dari kelompok non ticlopidine ada 10 orang (50%) dengan rerata PTTK sebelum terapi adalah 1,11xkontrol dan 12 jam sesudah terapi adalah 3,56 x kontrol dan pemanjangan ini secara statistik bermakna ($p=0.002$). Dari tabel dapat terlihat pemanjangan PTTK antara kelompok ticlopidine dan non ticlopidine pada jam ke 12 semuanya secara statistik bermakna Pengaruh heparin dapat diabaikan karena keduanya mendapat dosis yang sama (lihat tabel 5). Kalau kita melihat pada perbandingan nilai awal PTTK antara 2 kelompok yang secara statistik tidak bermakna ($p=0.738$) dibandingkan dengan nilai PTTK 12 jam setelah terapi yang juga secara statistik tidak bermakna($p=0.135$), dengan demikian tampaknya tidak ada pengaruh ticlopidine terhadap pemanjangan PTTK, tapi ini masih perlu pembuktian lebih lanjut (lihat tabel /histogram dibawah)

Tabel 10. PTTK awal dan 12 jam setelah pemberian terapi

Waktu	PTTK(X kontrol)		T-test
	ticlopidine	Non ticlopidine	
Sebelum terapi	1,16	1,11	0.738
12jam pasca terapi	4,27	3,56	0.135
Uji T-test ,p=	0.011	0.002	

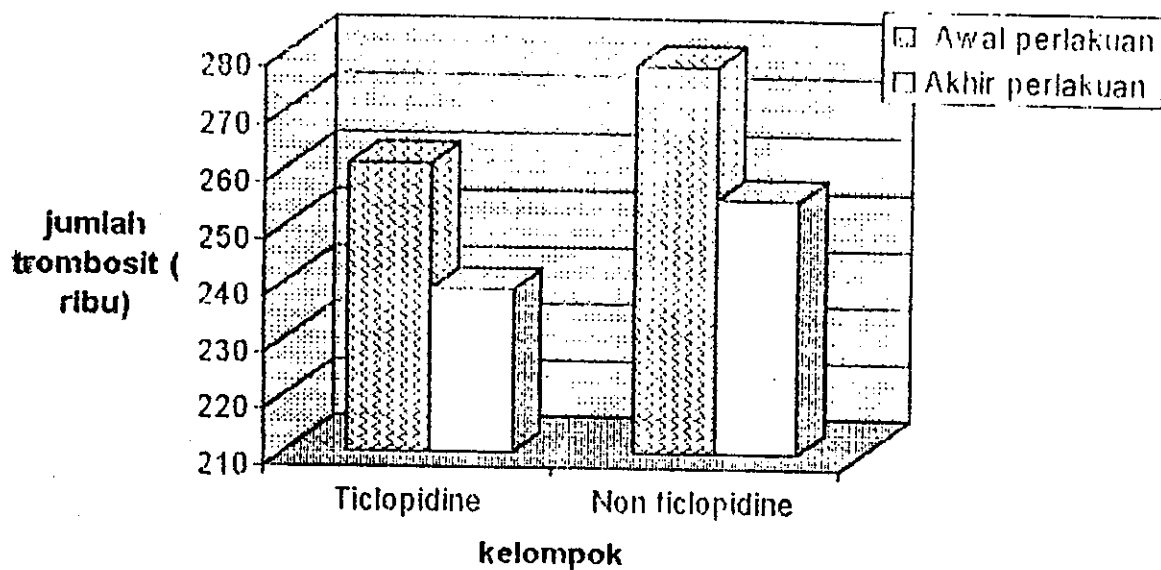


HISTOGRAM 8. PTTK SEBELUM TERAPI DAN 12 JAM SESUDAH TERAPI

Gambaran perbedaan trombosit sebelum perlakuan dan 5 hari setelah perlakuan antara 2 kelompok penelitian dapat kita lihat di tabel berikut ini

Tabel 11. Jumlah trombosit sebelum dan sesudah perlakuan antara 2 kelompok penelitian

Kelompok	Jumlah Trombosit (dalam ribu)		Uji statistik P-
	Awal perlakuan	Akhir perlakuan	
Ticlopidine	261	239	0,532
Non ticlopidine	278	255	0,685



Histogram 9. Perbedaan trombosit awal dan akhir perlakuan antara 2 kelompok

Dari tabel diatas dapat terlihat bahwa penurunan jumlah trombosit lebih banyak pada kelompok ticlopidine meskipun perbedaan ini tidak bermakna. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dari data trombosit ini antara lain pada saat awal, baik kelompok ticlopidine dan non ticlopidine lengkap datanya sedangkan pada akhir perlakuan data dikelompok ticlopidine hanya 70% dan kelompok non ticlopidine juga 70%, hal yang lain adalah metode pemeriksaan yang tidak sama, data awal dengan alat 'Coulter' dan data akhir dengan metode manual atau sebaliknya, sehingga bias dalam penghitungan manual tidak dapat dihindarkan. Bila data ini dianggap dari metode pemeriksaan yang sama, maka tampaknya penambahan ticlopidine tidak mempengaruhi jumlah trombosit.

Hasil ini sesuai dengan laporan penelitian yang menyebutkan penurunan jumlah trombosit terjadi setelah pemakaian selama 1 bulan.

KETERBATASAN PENELITIAN

Dalam pelaksanaan penelitian ini ada beberapa keterbatasan antara lain

1. Faktor yang mempengaruhi risiko perdarahan seperti kelainan pembuluh darah, waktu perdarahan, gangguan pada adesi dan agregasi trombosit, faktor koagulasi intrinsik tidak diperiksa pada penelitian ini karena alasan teknis yang tidak mungkin dilaksanakan dan biaya
2. Manifestasi klinik perdarahan spontan terutama di kulit tidak didata dalam penelitian ini
3. Metode penghitungan trombosit yang tidak sama (manual dengan mesin), data trombosit pada akhir perlakuan yang tidak lengkap baik karena pasien meninggal sebelum hari keenam, jumlah trombosit pasien tidak diperiksa tepat waktu (hari ke enam)
4. Data PTTK pasien setelah jam ke 120 banyak yang tidak diperiksa karena bersamaan dengan penghentian pemberian heparin.
5. Sampel penelitian yang masih terlalu kecil karena keterbatasan waktu dan dana.
6. Dalam penelitian ini belum dapat menjawab pertanyaan mengapa terjadi perbedaan nilai PTTK pada 12 jam pertama setelah pemberian pengobatan antara kelompok yang mendapat ticlopidine dengan kelompok tanpa ticlopidine.
7. Manifestasi perdarahan spontan setelah hari ke 5 tidak didata lebih lanjut.

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

Berdasarkan data, analisa dan pembahasan di depan maka dapat disimpulkan :

1. Pada penelitian ini dengan 40 orang peserta, didominasi oleh pria (82,5%) dan wanita hanya (17,5%), kelompok umur yang terbanyak adalah kelompok umur < 60 tahun (70%) dan kelompok ≥ 60 (30%).
2. PTTK pada 12 jam pertama pada kelompok ticlopidine lebih panjang dibandingkan kelompok non ticlopidine, hasil yang sama tampak pula pada pembagian subgrup jenis kelamin dan subgrup usia, serta pada penderita yang mempunyai nilai awal PTTK.
3. PTTK kelompok ticlopidine pada jam-jam pengamatan selanjutnya tidak lebih panjang daripada kelompok non ticlopidine.
4. Kebutuhan heparin kelompok ticlopidine justru lebih tinggi untuk mempertahankan aPPT antara 1,5-2,5 x kontrol dibandingkan dengan plasebo. Dengan demikian dalam penelitian ini tidak terbukti bahwa kebutuhan heparin pada kelompok ticlopidine akan lebih rendah daripada kelompok non ticlopidine.
5. Terjadi penurunan kadar trombosit pada akhir perlakuan pada kedua kelompok, dan pada kelompok ticlopidine penurunan lebih tajam meskipun ini secara statistik tidak bermakna
6. Dengan melihat batas keamanan nilai PTTK (1,5-2,5x kontrol) maka kombinasi ticlopidine(5 hari) dengan aspirin dan heparin perlu diwaspadai kemungkinan risiko pendarahan pada jam ke 12, 24 dan 36 sedangkan untuk kelompok non ticlopidine pada jam 24, 36, 48, dan waktu setelah jam-jam tersebut baik pada kelompok ticlopidine maupun non ticlopidine relatif aman.
7. Pengaruh Ticlopidine terhadap PTTK dalam penelitian ini belum jelas

5.2. SARAN

1. Untuk melihat lebih jauh keamanan penggunaan kombinasi obat ini maka faktor adesi dan agregasi trombosit, waktu perdarahan, manifestasi spontan misal perdarahan kulit sebaiknya ikut diperiksa dan pasien tidak hanya diawasi selama 5 hari tapi diperpanjang selama perawatan.
2. Metode pemeriksaan jumlah trombosit harus memakai teknik yang sama.
3. Perlu penelitian lanjutan untuk menjawab pertanyaan kenapa terjadi perbedaan nilai PTTK pada 12jam pertama antara ke 2 kelompok penelitian dengan sampel yang lebih memadai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soemantri S. Transition toward degenerative disease in Indonesia. Seri survai kesehatan rumah tangga . Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Departemen Kesehatan RI 1994: 1-17
2. Boedi-Darmojo. Data epidemiologi penyakit jantung dan pembuluh darah. Dalam Poerjoto P, Sugiri, Sutikno eds. Penyakit jantung iskemik. Sari pustaka kardiovaskuler. Badan Penerbit Undip Semarang 1992:1-12
3. Pasternak RC, Braunwald E, Sobee RE. Acute myocardial infarction . dalam Braunwald E eds. Heart Disease, a text book of cardiovascular medicine. 4 th ed. Vol 2. WB Saunders co. Philadelphia 1992:1200-91
4. Woods KL. Translation of clinical trials into practice : A European population based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. European secondary prevention study group. Lancet 1996;347: 1203-7
5. ISIS-2(Second International study of infarct survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS -2. Lancet 1988;2:349-360
6. Harker KA, Bruno JJ. Ticlopidine's mechanism of active of human platelets, dalam Hass KH, Easton JD eds. Ticlopidine, platelet and vascular disease, Springer Verlag, New York 1993:41-57
7. Goods CM, Al-Shaibi KF, Yadav SS, et al. Utilization of the coronary ballon-expandable coil stent without anticoagulantia or intravascular ultrasoung. Circulation 1996;93:215-37
8. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. Circulation 1996;279-385
9. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with Ticlopidine in unstable angina, a controlled multicentre clinical trial. Circulation. 1990 : 82: 17-26
10. Sugiri, Samsirun, Boedi-Darmojo. Uji Klinik Penambahan Ticlopidine vs Plasebo terhadap pengelolaan standar Infark Miokard Akut. Buku Abstrak KOPERKI VIII. Semarang 1998:168
11. William WJ. Anticoagulant therapy. In : William WJ, Coyle TE, Graziano SL, et al. Ed. Williams Hematology companion handbook, 5th ed. McGraw-Hill. New York. 1995:403-409
12. Hirsch J. Heparin. N Eng J Med 1991;324:1565-1574
13. Bennet CL, Weinberg PD, Yarnold PR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine, a review of 60 cases (brief communication). Ann Int Med 1998;128:541-4
14. Santosa-Nugrahi, Soebandiri, Boedi-Warsono. Hemostasis normal. Dalam : Soeparman eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II, BP FKUI, Jakarta 1990 : 448-51

15. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In : Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Ed. Harrison's Principles of internal medicine. 8th ed. Mc -Graw Hill . New York 1987:266-272
16. Logan LJ. Hemostasis: Hemorrhagic and Thrombotic disorders. In : Mazza JJ ed. Manual of clinical hematology. 2nd ed. Little Brown co. Boston. 1995 : 349-79
17. Bithell TC. Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. In: Lee GR, Bithell TC, Athens JW eds. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed, vol 2, Lea & Febiger. Philadelphia 1993:1374-1389.
18. Handin RI. Disorders of the platelet and vessel wall. In : Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Ed. Harrison's Principles of internal medicine. 8th ed. Mc -Graw Hill . New York 1987:1471-1475
19. Bithell TC. Coagulation disorders. In : Lee GR, Bithell TC, Athens JW eds. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed, vol 2, Lea & Febiger, Philadelphia 1993:1422-1472.
20. Handin RI. Coagulation disorders. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Ed. Harrison's Principles of internal medicine. 8th ed. Mc -Graw Hill . New York 1987:1475-1480
21. Bithell TC. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction: idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), drug induced thrombocytopenia, and miscellaneous forms. In : Lee GR, Bithell TC, Athens JW eds. Wintrobe's clinical hematology. 9th ed, vol 2, Lea & Febiger, Philadelphia 1993:1329-1355.
22. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular agent. Circulation 1993;87:659-674
23. Norris RM, White HD, Cross DB, et al. Aspirin does not improve early arterial patency after streptokinase treatment for acute myocardial infarction. Br hearh J, 1993;69:492-5
24. Patroso C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Eng J Med 1994;330:1288-94
25. Hedi-Rosmiati, Gan VHS. Antikoagulan, antitrombosit, trombolitik dan hemostatik. Dalam : Ganiswara SG ed. Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta 1995 :747-75
26. Rickler PM, Hebert PR, Fuster V, Hennekens CH. Are both aspirin and heparin justified as adjuncts to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction ?, Lancet 1993;341: 1574-77
27. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. N Eng J Med 1997;336:847-60
28. Teitelbaum P. Pharmacodynamic and pharmacokinetics of Ticlopidine. dalam : Hass KD eds Ticlopidine. Platelet and vascular disease..Springer Verlag. New York. 1993:27-40
29. Malony BA. An Analysis of the side effects of Ticlopidine. dalam : Hass KD eds. Ticlopidine, platelets and vascular disease. Springer Verlag. New York. 1993: 117-139

30. William WJ. Antiplatelet therapy. In : William WJ, Coyle TE, Graziano SL, et al. Ed. Williams Hematology companion handbook, 5th ed. McGraw-Hill. New York. 1995:399-402
31. Pocock SJ. Methods of randomization. In: Pocock SJ. Clinical trials, a practical approach. John Wiley & Sons. Chichester 1991:66-89
32. Bambang-Madiyono, S-Moeslichan, Sudigdo-Sastroasmoro, dkk. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sudigdo-Sastroasmoro, Sofyan-Ismael ed. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Bagian IKA FKUI, Jakarta 1995:187-212.
- 33 WHO: Evaluation of the comprehensive rehabilitation and preventive programmes for patients after acute myocardial infarction. WHO Euro Copenhagen 1973
- 34 Roberts R, Morris D, Pratt CM, Alexander RW. Pathophysiology, recognition, and treatment of acute myocardial infarction and its complication. In : Schlant RS, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH. Eds. The heart, arteries and veins, 8th ed, vol 1. Mc Graw-Hill Inc, New York. 1994 : 1107-184
- 35 Rose GA, Blackburne. Cardiovascular survey methods. WHO monograph series 1968. NO 561
36. Kjeldsberg C. Diagnosis of bleeding disorders. In Kjeldsberg C ed. Practical diagnosis of Hematologic disorders. Revised edition. ASCP Press. Chicago. 1995:538-9