

**PENGARUH TICLOPIDINE TERHADAP REPERFUSI  
MIOKARDIUM PADA PENGOBATAN PENDERITA  
DENGAN DIAGNOSIS KLINIK INFARK MIOKARD AKUT**



**SUGIRI**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2005**

**PENGARUH *TICLOPIDINE* TERHADAP REPERFUSI  
MIOKARDIUM PADA PENGOBATAN PENDERITA  
DENGAN DIAGNOSIS KLINIK INFARK MIOKARD AKUT**

**Disertasi**



**Untuk memperoleh gelar Doktor dalam Ilmu Kedokteran pada  
Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro**

**Dipertahankan dihadapan  
Rapat Senat Terbatas Universitas Diponegoro  
di bawah pimpinan Rektor Universitas Diponegoro  
Prof.Ir.Eko Budihardjo, MSc  
Tanggal 16 Maret 2005**

**SUGIRI**

**Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Universitas Diponegoro  
Semarang**

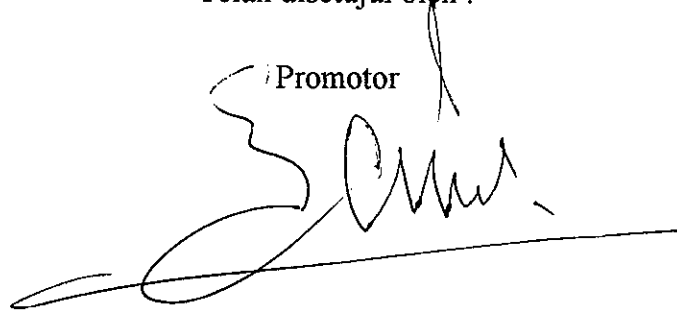
**PENGARUH TICLOPIDINE TERHADAP REPERFUSI  
MIOKARDIUM PADA PENGOBATAN PENDERITA  
DENGAN DIAGNOSIS KLINIK INFARK MIOKARD AKUT**

**SUGIRI**

**NIM.G5A097004**

Telah disetujui oleh :

Promotor



Prof. Dr. R. Boedhi Darmojo, SpPD-KKV, SpJP, K-Ger

Ko-Promotor



Prof. Dr. Soenarto, SpPD-KHOM-KR



Prof. DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI

UPT-PUSTAK-UNDIP
Nn. Daft: 4155/0/MIB/04
Tgl. : 1-12-05

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam menambah pendidikan.
2. Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam menambah pendidikan.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam menambah pendidikan.
4. Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan yang diberikan kepada saya dalam menambah pendidikan.
5. Mendiang kakek dan nenek atas kasih sayang yang diberikan pada saat saya masih anak-anak.
6. Mendiang ayah dan ibu atas kasih sayang dan dorongan untuk mencapai pendidikan setinggi-tingginya.
7. Kakak-kakak, terutama mendiang Ny Oemiatun Iskandar atas bantuan yang diberikan selama saya menempuh pendidikan S1.
8. Istri dan anak-anak atas pengorbanan, pengertian dan dorongan agar saya mengambil jenjang tertinggi pendidikan.
9. Prof. Dr. R. Boedhi Darmojo, SpPD-KKV, SpJP, KGer, “ayah” dan guru saya atas bimbingan yang diberikan mulai dari S1 sampai dengan S3 dan bahkan berkenan sebagai promotor.
10. Prof. Dr. Soenarto, SpPD-KHOM-KR, “kakak” dan guru saya atas bimbingan yang diberikan mulai dari S1 sampai dengan S3 dan bahkan berkenan sebagai ko promotor.
11. Prof. DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI, sahabat dan guru saya atas bimbingan selama pendidikan S3 dan berkenan sebagai ko promotor.
12. Prof. DR. Dr. Djokomoeljanto, SpPD-KEMD, “kakak” dan guru saya atas bimbingan yang diberikan mulai dari S1 sampai dengan S3.

13. Dr. Dharminto, Mkes dan Dr. Ika Syamsul Huda MZ, SpPD atas bantuan dalam mengelola dan analisis data secara statistik.
14. Dr. Rahmi Dewi, SpPD atas bantuan dalam penyediaan obat penelitian.
15. Prof.dr.Asikin Hanafiah, SpJP atas masukan yang diberikan demi kesempurnaan disertasi.
16. Prof.Dr.dr.Satoto, Sp.GM atas masukan yang diberikan demi kesempurnaan disertasi.
17. Prof.Dr.dr.Saryadi, SpPA atas masukan yang diberikan demi kesempurnaan disertasi.
18. Prof.dr.Sigit Muryono, PAK atas masukan yang diberikan demi kesempurnaan disertasi.
19. Prof.dr.I.Nasution, Sp. FK atas masukan yang diberikan demi kesempurnaan disertasi.
20. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang atas izin penggunaan rumah sakit untuk tempat penelitian.
21. Semua penderita infark miokard akut yang telah berkenan menjadi responden penelitian.
22. Para perawat ICCU RSUP Dr. Kariadi, terutama Sdr. Rinto Yuwono atas bantuannya selama ini.
23. Para dokter dan petugas Bagian Laboratorium Klinik atas kerja sama yang tidak ternilai harganya.
24. Laboratorium klinik Prodia atas kerja sama yang diberikan dalam penelitian ini.
25. PT. Darya Varia atas bantuan berupa penyediaan *ticlopidine* untuk penelitian.
26. Semua pihak yang telah membantu mulai dari persiapan, pelaksanaan, analisis dan penulisan penelitian yang tidak secara khusus disebutkan namanya.

Akhirnya, penulis menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang nyaman dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian dan penulisan disertasi ini. Semoga Allah SWT selalu berkenan melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada kita sekalian.

Amin.

# DAFTAR ISI

<b>BAB</b>		<b>Hal</b>
	Halaman judul	i
	Halaman penjelasan judul	ii
	Halaman persetujuan	iii
	Ucapan terima kasih	iv
	Daftar isi	vi
	Daftar tabel	xii
	Daftar bagan	xiv
	Daftar gambar	xiv
	Daftar lampiran	xv
	Daftar singkatan	xvi
	Abstrak	xviii
	Abstract	xix
	Ringkasan	xx
	Summary	xxxvii
<b>I.</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
I.1.	Latar Belakang	1
I.2.	Keaslian Penelitian	3
I.3.	Perumusan Masalah	4
I.4.	Manfaat Penelitian	4
<b>II.</b>	<b>TUJUAN PENELITIAN</b>	<b>5</b>
II.1.	Tujuan Umum	5
II.2.	Tujuan Khusus	5
<b>III.</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>6</b>
III.1.	<i>Ticlopidine</i>	6

III.1.1.	Efek farmakologi	6
III.1.2.	Proses farmakokinetik	8
III.1.3.	Berbagai uji klinik penggunaan <i>ticlopidine</i> pada penderit PJI	10
III.1.3.1.	Angina pektoris tidak stabil	10
III.1.3.2.	Angioplasti koroner	11
III.1.3.3.	Graf bedah pintas	13
III.2.	Infark Miokard Akut	14
III.2.1.	Patobiologi IMA	14
III.2.1.1.	Aterogenesis	15
III.2.1.2.	Kerapuhan plak aterosklerotik	19
III.2.1.2.1.	Peran faktor biologik pada kerapuhan plak	19
III.2.1.2.2.	Peran faktor mekanik pada kerapuhan plak	22
III.2.1.2.2.1.	Tekanan dinding sirkumferensial	22
III.2.1.2.2.2.	Pergeseran titik tekanan lokal	23
III.2.1.2.2.3.	Reologi aliran darah	23
III.2.1.2.2.4.	Kepadatan timbunan lipid	23
III.2.1.3.	Trombosis koroner	24
III.2.1.3.1.	Trombus akibat erosi endotelium	24
III.2.1.3.2.	Trombus akibat kerusakan plak	25
III.2.2.	Sistem hemostasis	29
III.2.2.1.	Proses pembentukan trombus platelet fibrin	29
III.2.2.2.	Interaksi antara fibrinogen dengan reseptor platelet	35
III.2.3.	Faktor risiko trombogenik	36
III.2.3.1.	Faktor risiko trombogenik lokal	37
III.2.3.1.1.	Derajat kerusakan plak	37
III.2.3.1.2.	Derajat stenosis	37
III.2.3.1.3.	Substrat jaringan	37
III.2.3.1.4.	Trombus residual	38
III.2.3.1.5.	Vasokonstriksi	38
III.2.3.2.	Faktor risiko trombogenik sistemik	39

III.2.3.2.1.	Peninggian kadar katekolamin	39
III.2.3.2.2.	Sistem renin-angiotensin-aldosteron	39
III.2.3.2.3.	Kelainan metabolik	40
III.2.3.2.3.1.	Hiperkolesterolemi	40
III.2.3.2.3.2.	Hiperhomosisteinemi	40
III.2.3.2.3.3.	Diabetes mellitus	41
III.2.3.2.3.4.	Gangguan sistem hemostasis	41
III.2.3.2.3.5.	Infeksi sistemik	42
III.2.3.2.3.6.	Merokok sigaret	42
III.2.3.2.3.7.	Kelainan genetik	43
III.2.4.	Diagnosis IMA	43
III.2.4.1.	Gambaran klinik	43
III.2.4.2.	Perubahan tampilan elektrokardiogram (EKG)	44
III.2.4.3.	Petanda biokimiawi	48
III.2.5.	Obat-obat yang telah digunakan pada tata laksana infark miokard akut (IMA)	50
III.2.5.1.	Menyiapkan resusitasi jantung	50
III.2.5.2.	Mengobati aritmia yang mengancam kehidupan	51
III.2.5.3.	Meredakan rasa sakit dan kegelisahan	51
III.2.5.4.	Menyelamatkan miokardium sebanyak mungkin	52
III.2.5.4.1.	Obat trombolitik	52
III.2.5.4.1.1.	Latar belakang penggunaan obat trombolitik	52
III.2.5.4.1.2.	Farmakologi obat trombolitik	53
III.2.5.4.1.2.1.	Streptokinase	53
III.2.5.4.1.2.2.	APSAC	54
III.2.5.4.1.2.3.	Scu-PA	55
III.2.5.4.1.2.4.	Tcu-PA	55
III.2.5.4.1.2.5.	T-PA	56
III.2.5.4.1.3.	Efek samping obat trombolitik	57
III.2.5.4.2.	Heparin	58
III.2.5.4.3.	Aspirin	61

III.2.5.4.4.	Antagonis reseptor GP IIb/IIIa	64
III.2.5.4.5.	Obat golongan nitrat	64
III.2.5.4.6.	Obat lain	66
III.2.6.	Tolak ukur keberhasilan pengobatan IMA	66
III.2.7.	Variabel-variabel yang mungkin mempengaruhi keberhasilan pengobatan IMA	69
III.3.	Pengukuran Aktivitas Koagulasi dan Fibrinolisis	70
IV.	<b>RANCANGAN PENELITIAN</b>	70
IV.1.	Kerangka Teori	70
IV.2.	Kerangka Konsep Penelitian	73
IV.3.	Hipotesis Penelitian	74
IV.3.a.	Hipotesis mayor	74
IV.3.b.	Hipotesis minor	75
IV.4.	Disain Penelitian	75
IV.5.	Variabel Penelitian	75
IV.5.a.	Variabel bebas / pengaruh	76
IV.5.b.	Variabel tergantung / terpengaruh	76
IV.5.c.	Variabel perancu	76
IV.5.d.	Variabel "pendukung"	76
IV.6.	Difinisi Operasional	76
IV.6.a.	Variabel bebas	76
IV.6.a.1	Perlakuan	76
IV.6.a.2	Keterlambatan	76
IV.6.a.3	Usia	77
IV.6.a.4.	Nyeri angina	77
IV.6.a.5.	Status klinik sesuai dengan klasifikasi KILLIP	77
IV.6.a.6.	Faktor risiko trombogenik	78
IV.6.a.7.	Kadar hemoglobin	79
IV.6.b.	Variabel tergantung	79
IV.6.b.1.	Reperfusi miokardium	79

IV.6.c.	Variabel perancu	79
IV.6.c.1.	Jenis kelamin	79
IV.6.d.	Variabel penduduk	80
IV.6.d.1.	Agregasi platelet	80
IV.6.d.2.	Titer fibrinogen	80
IV.6.d.3.	Produk degradasi fibrin (D-dimer)	81
IV.6.d.4.	Jumlah platelet	81
IV.6.e.	Lain-lain	81
IV.6.e.1.	Tekanan Darah	81
IV.6.e.2.	CKMB	81
IV.6.e.3.	Perekaman EKG	82
IV.6.e.4.	Kriteria diagnosis klinik IMA ber-petanda elevasi segmen ST	82
IV.6.e.5.	Tanda klinik kegagalan fungsi hati	82
IV.6.e.6.	Terapi dasar	83
IV.6.e.7.	Bahan dan alat	83
V.	<b>METODE PENELITIAN</b>	83
V.1.	Tempat dan Waktu Penelitian	83
V.2.	Populasi dan Sampel	84
V.3.	Pengumpulan Data	87
V.4.	Pengolahan dan Analisis Data	87
VI.	<b>HASIL PENELITIAN</b>	89
VI.1.	Karakteristik Responden	89
VI.2.	Karakteristik Faktor Risiko Trombogenik	92
VI.3.	Karakteristik Hematologik sebelum Perlakuan	94
VI.4.	Keacakan Sampel	96
VI.5.	Hasil Perlakuan	97
VI.5.1.	Penghilangan nyeri angina	97
VI.5.2.	Regresi Segmen ST	97

VI.5.3.	Peningkatan kadar enzim CKMB	97
VI.5.4.	Reperfusi miokardium	98
VI.6.	Karakteristik Hematologik setelah Perlakuan	101
VI.7.	Perubahan Karakteristik Hematologik akibat Perlakuan	102
VI.7.1.	Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan kelompok perlakuan	102
VI.7.2.	Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan kelompok kelola	104
VI.8.	Karakteristik Sub Sampel	105
VI.9.	Efek Samping Obat	105
<b>VII.</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	<b>107</b>
VII.1.	Kelayakan Kelompok Kelola sebagai Kelompok Pemanding	107
VII.2.	Pengujian Hipotesis Penelitian	108
VII.2.1.	Hipotesis Minor	108
VII.2.2.	Hipotesis Mayor	109
VII.3.	Mekanisme yang Melatar-belakangi Keberhasilan Perlakuan	112
VII.4.	Kegunaan dan Risiko Pengobatan	117
VII.5.	Keterbatasan Penelitian	118
<b>VIII.</b>	<b>KESIMPULAN</b>	<b>119</b>
<b>IX.</b>	<b>REKOMENDASI</b>	<b>119</b>
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>120</b>
	<b>LAMPIRAN</b>	<b>148</b>

## DAFTAR TABEL

a. Beberapa penelitian terhadap penggunaan <i>ticlopidine</i> di bidang kardiovaskuler	3
1. Karakteristik klinik penderita IMA	91
2. Karakteristik faktor risiko trombogenik penderita IMA	94
3. Karakteristik hematologik sebelum perlakuan penderita IMA	96
4. Uji keacakan sampel (uji Runs)	96
5. Uji beda hasil pengobatan antara kelompok perlakuan dan kelompok kelola secara analisis bivariat	98
6. Hasil Uji hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan secara analisis regresi logistik	99
7. Uji beda hasil perlakuan sesuai kriteria Ipparaguire dkk secara analisis bivariat	100
8. Hasil uji hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan sesuai kriteria Ipparaguirre dkk secara analisis regresi logistik	100
9. Karakteristik hematologik setelah perlakuan penderita IMA	102
10. Perubahan karakteristik hematologik kelompok perlakuan secara uji berpasangan	103
11. Perubahan karakteristik hematologik kelompok kelola secara uji berpasangan	105
18. Efek samping obat (ESO)	106

## DAFTAR BAGAN

1. Patobiologi Infark Miokard Akut	28
2. Kerangka Teori	72
3. Kerangka Konsep Penelitian	74
4. Prosedur Penelitian	86

## DAFTAR GAMBAR

1. Kerapuhan plak aterosklerotik dan proses yang menyertainya	23
2. Skema pengaktifan platelet	30
3. Tampilan lengkap EKG IMA	46
4. Trombogenesis dan obat anti trombus	63
5. Regresi segmen ST penderita IMA ( kasus no 40 )	69

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Hasil analisis penelitian pendahuluan	148
2. Surat persetujuan menjadi responden penelitian ( <i>informed consent</i> )	149
3. <i>Ethical clearance</i>	150
4. Matriks penelitian	151
5. Karakteristik hematologik setelah perlakuan	157
6. Beberapa obat "standar" IMA	163
7. Kuesener kondisi penderita dalam waktu 1 bulan pasca perawatan	164
8. Kasus No 40	165
9. Formulir pemantauan efek samping obat	167
10. Protokol penelitian	168
11. Formulir kuesner data dasar penelitian	173
12. Kriteria lengkap sistem skoring QRS menurut Selvester untuk perkiraan luas infark miokard	179

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ADP	: Adenosine diphosphate
AMI	: Acute myocardium infarct
APSAC	: Anisolated plasminogen streptokinase activator complex
AST	: Aspartate transaminase
ATP	: Adenosine triphosphate
AT	: Anti trombin
AUC	: Area under curve
CI	: Confidence interval
CK	: Creatinine kinase
CKMB	: Creatinine kinase myocardial - bound
Cmax	: plasma Concentration maximum
EDRF	: Endothelium derived relaxing factor
EGF	: Epidermal growth factor
EKG	: Elektro kardiografi
ESO	: Efek samping obat
FDP	: Fibrin degradation product
GMP	: Glucose mono phosphate
GP	: Glikoprotein
HDL	: High density lipoprotein
IL	: Interleukin
Ig	: Immunoglobulin
IMA	: Infark miokard akut
INF $\gamma$	: Interferon gamma
INJECT	: The International joint efficacy comparison on thrombolytic
INR	: International normalized ratio
ISDN	: Isosorbid dinitrat
ISIS II	: International study of Infarct survival II
IU	: International unit

kD	: kilo Dalton
LDH	: Lactate dehidrogenase
LDL	: Low density lipoprotein
MCP-1	: Monocyte chemotactic protein-1
M-CFS	: Monocyte colony stimulating factor
MMPs	: Matrix metallo proteinase
NF-kB	: Nuclear factor – kB
NO	: Nitrous oxide
RR	: Risiko relatif
PAF	: Platelet activating factor
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
PDGF	: Platelet derived growth factor
PG	: Prostaglandin
PJI	: Penyakit jantung iskemik
PJR	: Penyakit jantung reumatik
PTTK	: Partial thromboplastin time
RRR	: Relative risk reduction ( Reduksi risiko relatif )
SCUPA	: Single chain urokinase-type plasminogen activator
SIMA	: Sindroma iskemik miokardium akut
STMS	: The Swedish <i>Ticlopidine</i> Multicenter Study
TAT	: Test agregasi trombosit
TCUPA	: Two chain urokinase-type plasminogen activator
TF	: Tissue factor
T-GFB	: Transforming growth factor B
TIMPs	: Specific tissue inhibitor of metalloproteinase
TNF	: Tumor necrosis factor
TPA	: Tissue-type plasminogen activator
VCAM	: Vascular adhesion molecule
vWF	: Von Willebrand factor

## ABSTRAK

### Latar belakang

Penelitian terhadap kegunaan obat golongan penghambat reseptor glikoprotein platelet pada tata laksana infark miokard akut (IMA) belum dilakukan di Indonesia. Penelitian berikut dilakukan untuk membuktikan hipotesis: apakah penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium.

### Metodologi penelitian

Subjek penelitian adalah penderita IMA ber-petanda elevasi segmen ST, nyeri dada khas infark miokard dalam waktu kurang dari 24 jam dan tidak mendapatkan obat trombolitik; yang dirawat di ICCU RSUP Dr Kariadi Semarang. Desain penelitian adalah *double blind randomised control trial pre test – post test design* berdasar *random permuted block* 20 angka. Semua penderita mendapat pengobatan dasar : heparin, aspirin dan isosorbid dinitrat. Kelompok perlakuan mendapatkan tambahan *ticlopidine* 250 mg perhari. Kelompok kontrol (kelola) mendapat tambahan plasebo. Usaha reperfusi miokardium dianggap berhasil apabila dalam waktu dua jam setelah pengobatan; didapatkan 2 dari 3 kriteria : regresi segmen ST  $\geq 30\%$ , nyeri dada menghilang dan enzim CKMB naik 2 kali nilai awal.

Hubungan antara perlakuan dengan kejadian reperfusi diuji secara analisis regresi logistik.

### Hasil

Kelompok perlakuan dan kelompok kelola masing-masing terdiri dari 20 orang. Faktor-faktor yang digolongkan sebagai variabel pengaruh kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p \geq 0,05$ ). Dalam waktu dua jam setelah pengobatan, keberhasilan pengobatan kelompok perlakuan (75%) lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,025$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola (35%). Hubungan antara perlakuan dengan keberhasilan pengobatan juga bersifat bermakna ( $p = 0,014$ ), RR = 2,14 ; CI-95% = 0,046 – 0,704, RRR = 53,33%.

Dengan demikian hipotesis : penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium dapat diterima. Karena reperfusi miokardium tercapai dalam waktu 2 jam setelah pengobatan, hal tersebut nampaknya bukan akibat pencegahan proses retrombosis oleh *ticlopidine*. Efek samping akibat pengobatan pada kelompok perlakuan sedikit (mual 5%, urtikaria 5%) dan tidak membahayakan.

### Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa : penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium, sehingga penggunaannya dapat dipertimbangkan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sinergisme *ticlopidine*, aspirin dan heparin dalam tata laksana penderita IMA.

**Kata kunci :** *Ticlopidine*, reperfusi, infark miokard akut

# ABSTRACT

## Background

The use of glycoprotein receptor inhibitor has not been routinely used in the treatment of acute myocard infarct (AMI) in Indonesia. Since a systematic research has not been conducted. This study was conducted to test the hypothesis whether adding ticlopidine in treatment of subject with clinical diagnosis of AMI improve the myocardial reperfusion.

## Methods

Subjects were ICCU patients in Dr. Kariadi Hospital with AMI characterized by ST segment elevation, typical chest pain during less than 24 hours and did not receive thrombolytics. The research design was a pre test-post test double blind randomized control trial based on 20 number random permuted blocks. All object received standard treatment : heparin, aspirin and isosorbid dinitrate. Ticlopidine 250 mg/day was administered to treatment group, while placebo was administered to control group. Myocardial reperfusion was considered successful if within 2 hours after treatment; 2 of 3 criterias : the ST segment regressed  $\geq 30\%$ , chest pain disappear and CKMB enzym doubled the baseline level are met.

The association between treatment and the result of treatment was analyzed using logistic regression.

## Result

Twenty subjects of each group were involved in the study. Factors considered as confounders were not statistically different between the groups ( $P \geq 0,05$ ). Within 2 hours after treatment, the myocardial reperfusion was significantly better ( $P=0,025$ ) in treatment group (75%) than of control (35%). The association between treatment and the result was also statistically significant ( $P=0.014$ )  $RR=2,14$  ;  $95\% CI=0.05-0.70$ ;  $RRR=53.33\%$ .

Therefore the hypothesis "adding ticlopidine in patients with clinical diagnosis of AMI will improve the myocardial reperfusion" is accepted. It is very unlikely that the myocardial reperfusion which was obtained within 2 hours was due to prevention of rethrombosis process by ticlopidine. The side effects of treatment (nausea, urticaria) were minimal.

## Conclusion

It seems that adding ticlopidine in patients with clinical diagnosis of AMI improve myocardial reperfusion. The use of ticlopidine in patients with clinical diagnosis of AMI can therefore be recommended. A further study need to be conducted to explore the synergism of ticlopidine, aspirin and heparin in the management of AMI.

Keywords: ticlopidine, reperfusion, acute myocard infarct

# RINGKASAN

## I. Pendahuluan

Terapi intervensi pada penderita infark miokard akut (IMA) bertujuan untuk mempertahankan dan memperbaiki fungsi miokardium. Obat-obatan yang telah digunakan untuk tujuan tersebut adalah : aspirin, heparin dan obat trombolitik ; sedangkan tindakan lain bertujuan untuk menurunkan keperluan oksigen dan memperkuat sirkulasi.

Aspirin merupakan obat anti agregasi platelet dengan cara menghambat jalur siklooksigenase intra platelet. Aspirin dengan dosis yang selama ini digunakan baru berefek secara bermakna setelah 7 hari pemberian. Heparin menghambat pembentukan trombin dari protrombin.

Posisi aspirin dan heparin pada tata laksana IMA adalah mencegah proses retrombosis setelah trombolisis secara alami maupun artifisialis.

*Ticlopidine* menghambat pengaktifan reseptor glikoprotein (GP) platelet oleh *Adenosine diphosphate* (ADP). Dengan demikian dapat dibayangkan keberadaan sinergisme antara aspirin dan *ticlopidine* dalam hal mencegah agregasi platelet. Beberapa peneliti telah membuktikan bahwa *ticlopidine* dapat berfungsi setara dengan anti koagulan (termasuk heparin) dalam pencegahan reoklusi pada tindakan angioplasti koroner. Karena inhibisi platelet akibat ADP baru terjadi dalam waktu 24 – 48 jam setelah pengobatan, kiranya ada mekanisme lain yang dapat menerangkan fenomena kesetaraan tersebut. Dengan kata lain masih ada efek farmakologik *ticlopidine* yang belum terungkap.

Penggunaan antagonis reseptor GP IIb/IIIa platelet telah direkomendasikan pada pengobatan angina pektoris tidak stabil dan IMA tanpa elevasi segmen ST, sedangkan penggunaannya secara rutin pada IMA dengan elevasi segmen ST masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan studi kepustakaan, efek jangka pendek obat antagonis reseptor GP platelet pada pengobatan penderita IMA dengan elevasi segmen ST belum pernah diteliti dan dilaporkan secara terinci di Indonesia.

Penelitian berikut dikerjakan untuk mencari jawaban atas permasalahan hipotetik apakah penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium.

## **II. Metodologi Penelitian**

Desain penelitian yang digunakan adalah *double blind randomised control trial pre test - post test design* berdasar *random permuted blocks* tabel *random permutations* 20 angka.

Populasi penelitian adalah penderita dengan diagnosis klinik IMA berpetanda elevasi segmen ST yang dirawat di ICCU Unit Penyakit Jantung dan Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi Semarang. Penderita dimasukkan dalam penelitian bila memenuhi syarat : nyeri dada khas infark terjadi dalam waktu kurang dari 24 jam, tidak mendapatkan obat trombolitik dan bersedia ikut dalam penelitian. Penderita disisihkan dari penelitian bila didapatkan riwayat kelainan darah (leukopenia, trombositopenia ), riwayat perdarahan aktif dalam 1 bulan terakhir dan tanda klinik kegagalan fungsi hati.

Semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian mendapat pengobatan dasar heparin dan aspirin. Kelompok perlakuan diberi tambahan *ticlopidine* 250mg/hari, kelompok kelola sebagai pembanding diberi plasebo. Masing-masing kelompok mendapat pengobatan selama 5 hari, sedangkan obat lain diberikan sesuai dengan indikasi dan tata laksana perawatan yang telah lazim dikerjakan.

Reperfusion miokardium dianggap berhasil apabila dalam waktu 2 jam setelah pengobatan, didapatkan 2 dari 3 kriteria sebagai berikut : nyeri angina menghilang, regresi segmen ST  $\geq$  30%, enzim CKMB  $\geq$  2 kali lipat nilai awal.

Variabel bebas terdiri atas : perlakuan, usia, riwayat IMA, riwayat angina pektoris, keterlambatan antara serangan jantung dan pengobatan, lokasi IMA, kelas klinik Killip, kebiasaan merokok, kadar enzim CKMB, gula darah, trigliserida, kolesterol, HDL, LDL, asam urat serta hemoglobin. Variabel tergantung adalah reperfusion miokardium. Variabel perancu adalah jenis kelamin. Hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung diuji secara analisis regresi logistik. Kadar fibrinogen, D-Dimer dan uji agregasi platelet diperiksa untuk mencoba mengetahui mekanisme yang melatar-belakangi keberhasilan perlakuan. Pemeriksaan kadar fibrinogen, D-Dimer dan uji agregasi platelet dilakukan secara sub sampel karena terdapat kendala teknis. Perbedaan nilai variabel sebelum dan setelah perlakuan dihitung secara uji berpasangan.

### **III. Hasil Penelitian**

#### **III.1. Karakteristik Responden Sebelum Pelakuan**

Jumlah responden yang diteliti sebanyak 40 orang, terdiri atas kelompok perlakuan dan kelompok kelola masing-masing 20 orang. Kelompok perlakuan

terdiri atas pria 85% dan wanita 15%. Kelompok kelola terdiri atas pria 80% dan wanita 20%. Distribusi jender pada kedua kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p = 1,000$ ).

Rerata usia kelompok perlakuan :  $56,150 \pm 10,490$  tahun. Rerata usia kelompok kelola  $55,050 \pm 10,570$  tahun. Perbedaan usia kedua kelompok secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,743$ ).

Sembilan puluh persen kelompok perlakuan menyatakan tidak pernah mengalami serangan jantung sebelumnya, sedangkan 10% menyatakan tidak tahu. Pada kelompok kelola, 80% menyatakan tidak pernah mengalami serangan jantung, sedangkan 20% menyatakan tidak tahu. Perbedaan angka kekerapan serangan jantung pada kedua kelompok secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,661$ ).

Dua puluh lima persen kelompok perlakuan menyatakan pernah mengalami angina pektoris, 65% menyatakan tidak pernah dan 10% sisanya menyatakan tidak tahu. Dua puluh persen kelompok kelola menyatakan pernah mengalami angina pektoris, 70% menyatakan tidak pernah dan 10% menyatakan tidak tahu. Angka kekerapan serangan angina yang pernah dialami oleh kedua kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p = 1,000$ ).

Kelompok perlakuan mendapatkan pengobatan antara 1-17 jam setelah serangan jantung ( keterlambatan ), rerata :  $5,200 \pm 3,960$  jam. Keterlambatan kelompok kelola antara 1-11 jam, rerata :  $5,650 \pm 3,080$  jam. Secara statistik keterlambatan kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p = 0,406$ ).

Lokasi infark miokard kelompok perlakuan : anterior 45%, inferior 35% dan campuran 20%. Lokasi infark miokard kelompok kelola : anterior 65%, inferior 30% dan campuran 5%. Perbedaan lokasi infark miokard pada kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 1,000$ ).

Distribusi kelas klinik Killip kelompok perlakuan adalah : kelas I = 85%, kelas II = 15% , kelas III dan IV tidak ada. Distribusi kelas klinik Killip kelompok kelola adalah : kelas I = 95% , kelas II = 5%, kelas III dan IV tidak ada. Kelas klinik Killip kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,605$ ).

Rerata kadar enzim CKMB kelompok perlakuan sebelum pengobatan : 20,296  $\pm$  22,649 IU/L. Rerata kadar enzim kelompok kelola sebelum perlakuan : 19,235  $\pm$  14,703 IU/L. Kadar enzim kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $P = 0,862$ ).

### **III.2. Karakteristik faktor risiko trombogenik**

Kebiasaan merokok kelompok perlakuan : 60% perokok, 35% bukan perokok dan 5% bekas perokok. Pada kelompok kelola : 45% perokok, 35% bukan perokok dan 20% bekas perokok. Angka kekerapan kebiasaan merokok pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ).

Rerata kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan kelompok perlakuan : 165,845  $\pm$  76,698 mg/dl. Pada kelompok kelola rerata kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan : 173,410  $\pm$  70,317 mg/dl. Perbedaan kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,449$ ).

Pada pemeriksaan 24 jam kemudian, rerata kadar gula darah puasa kelompok perlakuan :  $104,400 \pm 20,010$  mg/dl. Pada kelompok kelola, rerata kadar gula darah puasa :  $127,900 \pm 50,470$  mg/dl. Kadar gula darah puasa kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,099$ ).

Rerata kadar gula darah 2 jam post prandial kelompok perlakuan :  $129,350 \pm 28,130$  mg/dl. Pada kelompok kelola, rerata kadar gula darah 2 jam *post prandial* :  $147,850 \pm 39,740$  mg/dl. Perbedaan kadar gula darah 2 jam *post prandial* kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,097$ ).

Rerata kadar kolesterol kelompok perlakuan :  $188,550 \pm 46,795$  mg/dl. Rerata kadar kolesterol kelompok kelola :  $212,700 \pm 43,588$  mg/dl. Kadar kolesterol kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,099$ ).

Rerata kadar trigliserid kelompok perlakuan :  $115,150 \pm 55,835$  mg/dl. Rerata kadar trigliserid kelompok kelola :  $144,350 \pm 56,900$  mg/dl. Kadar trigliserid kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,110$ ).

Pada kelompok perlakuan, rerata kadar HDL :  $42,250 \pm 11,844$  mg/dl. Rerata kadar HDL kelompok kelola :  $40,095 \pm 10,481$  mg/dl. Perbedaan kadar HDL kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,546$ ).

Rerata kadar LDL kelompok perlakuan :  $122,555 \pm 42,224$  mg/dl. Rerata kadar LDL kelompok kelola :  $141,870 \pm 33,829$  mg/dl. Perbedaan kadar LDL kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,119$ ).

Rerata kadar asam urat kelompok perlakuan :  $5,445 \pm 1,685$  mg/dl. Rerata kadar asam urat kelompok kelola :  $6,425 \pm 2,608$  mg/dl. Kadar asam urat kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,166$ ).

### III.3. Karakteristik hematologik sebelum perlakuan

Rerata kadar hemoglobin kelompok perlakuan :  $13,700 \pm 1,380$  g/dl.  
Rerata kadar hemoglobin kelompok kelola :  $13,825 \pm 1,731$  g/dl. Kadar hemoglobin kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p=0,802$ ).

Rerata jumlah platelet kelompok perlakuan :  $267.450 \pm 76.855,620/\mu\text{l}$ .  
Rerata jumlah platelet kelompok kelola :  $269.900 \pm 74.825,340/\mu\text{l}$ . Jumlah platelet per mikro liter kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p=0,860$ ).

Rerata kadar fibrinogen kelompok perlakuan :  $318,940 \pm 94,130$  mg/dl.  
Rerata kadar fibrinogen kelompok kelola :  $353,380 \pm 135,430$  mg/dl. Kadar fibrinogen kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p=0,674$ ).

Hasil uji agregasi platelet kelompok perlakuan (6 orang) : 5 orang hipoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Hasil uji agregasi platelet kelompok kelola (6 orang) : 3 orang hipoagregasi, 2 orang normoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Perbedaan agregasi platelet kedua kelompok tidak bermakna ( $p=1,000$ ).

Hasil pemeriksaan kadar D-Dimer kelompok perlakuan (15 orang) :  $\leq 499$  ng/ $\mu\text{l}$  = 7 orang, 500-999 ng/ $\mu\text{l}$  = 6 orang dan  $\geq 1000$  ng/ $\mu\text{l}$  = 2 orang.  
Hasil pemeriksaan kadar D-Dimer kelompok kelola (12 orang) :  $\leq 499$  ng/ $\mu\text{l}$  = 7 orang, 500-999 ng/ $\mu\text{l}$  = 3 orang dan  $\geq 1000$  ng/ $\mu\text{l}$  = 2 orang. Perbedaan kadar D-Dimer kedua kelompok tidak bermakna ( $p=0,449$ ).

Hasil uji Run menunjukkan bahwa sampel telah diambil secara acak ( $p = 0,873$ ).

#### III.4. Keberhasilan perlakuan

Dalam waktu 2 jam setelah pengobatan didapatkan :

- Angka penghilangan nyeri angina kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna daripada kelompok kelola ( $p = 0,034$ )
- Kejadian regresi segmen ST  $\geq 30\%$  kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna daripada kelompok kelola ( $p = 0,004$ )
- Peningkatan kadar CKMB antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p = 0,34$ ).

Reperfusion miokardium kelompok perlakuan mencapai 75%, sedangkan sisanya (25%) gagal. Pada kelompok kelola, reperfusion miokardium mencapai 35% dan sisanya 65% gagal. Dengan analisis bivariat, angka kejadian reperfusion miokardium kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,025$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola.

Dengan analisis regresi logistik, hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan bersifat bermakna ( $p = 0,014$ ). Risiko relatif/RR = 2,14 bila dibandingkan dengan kelompok kelola. Interval kepercayaan (*Confidence Interval* / CI) - 95% berkisar antara 0,046 sampai dengan 0,704. Reduksi risiko relatif (RRR) sebesar 53,33%.

Apabila kriteria Ipparaguirre dkk diadaptasi untuk menilai keberhasilan perlakuan, 75% kelompok perlakuan mendapat manfaat, sedangkan sisanya (25%) gagal. Pada kelompok kelola 20% berhasil direperfusion dan 80% gagal.

Dengan analisis bivariat, angka kejadian reperfusion kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola.

Dengan analisis regresi logistik, hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan bersifat bermakna ( $p = 0,001$ ). RR = 3,75 bila dibandingkan dengan kelompok kelola. CI-95% terendah 0,019 dan tertinggi 0,370. RRR = 73,33%.

### **III.5. Karakteristik hematologik setelah perlakuan**

Setelah perlakuan, rerata kadar hemoglobin kelompok perlakuan :  $11,815 \pm 1,470$  g/dl. Rerata kadar hemoglobin kelompok kelola :  $12,130 \pm 2,218$  g/dl. Kadar hemoglobin kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p=0,599$ ).

Rerata jumlah platelet kelompok perlakuan :  $227.150 \pm 94.766,900/\mu\text{l}$ . Rerata jumlah platelet kelompok kelola :  $197.450 \pm 88.313,720/\mu\text{l}$ . Jumlah platelet kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,291$ ).

Rerata kadar fibrinogen kelompok perlakuan (7 orang) :  $491,240 \pm 117,410$  mg/dl. Rerata kadar fibrinogen kelompok kelola (6 orang) :  $588,170 \pm 71,220$  mg/dl. Kadar fibrinogen kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,114$ ).

Hasil uji agregasi platelet kelompok perlakuan (4 orang) : 1 orang hipoagregasi, 2 orang normoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Hasil uji agregasi platelet kelompok kelola (3 orang) : 2 orang hipoagregasi dan 1 orang normoagregasi. Aktivitas agregasi kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ).

Hasil pemeriksaan kadar D-Dimer kelompok perlakuan (13 orang) :  $\leq 499\text{ng}/\mu\text{l} = 5$  orang dan  $500 - 999 \text{ ng}/\mu\text{l} = 8$  orang. Hasil pemeriksaan kadar D-Dimer kelompok kelola (12 orang) :  $\leq 499 \text{ ng}/\mu\text{l} = 2$  orang,  $500 - 999 \text{ ng}/\mu\text{l} = 6$  orang dan  $\geq 1000 \text{ ng}/\mu\text{l} = 4$  orang. Kadar D-Dimer setelah perlakuan kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,378$ ).

### **III.6. Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan pada kelompok perlakuan**

Perubahan nilai variabel-variabel hematologik kelompok perlakuan sebelum dan setelah perlakuan adalah sebagai berikut. Rerata kadar hemoglobin (g/dl) setelah perlakuan ( $11,815 \pm 1,470$ ) lebih rendah secara sangat bermakna

( $p < 0,001$ ), bila dibandingkan dengan rerata kadar hemoglobin sebelum perlakuan ( $13,700 \pm 1,380$ ).

Rerata jumlah platelet setelah perlakuan ( $227.150 \pm 94.766,900/\mu\text{l}$ ) lebih rendah secara bermakna ( $p = 0,007$ ) bila dibandingkan dengan rerata jumlah platelet sebelum perlakuan ( $267.450 \pm 76.855,620/\mu\text{l}$ ).

Rerata kadar fibrinogen (mg/dl) setelah perlakuan ( $491,240 \pm 117,410$ ) naik secara bermakna ( $p = 0,018$ ) bila dibanding dengan rerata kadar fibrinogen sebelum perlakuan ( $318,940 \pm 94,130$ ).

Aktivitas agregasi platelet sebelum dan setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ). Kadar D-Dimer (ng/ $\mu\text{l}$ ) sebelum dan setelah perlakuan juga tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ). (Lihat tabel 10).

Tabel 10. Perubahan karakteristik hematologik kelompok perlakuan secara uji berpasangan

Variabel		Hemoglobin g/dl	Platelet / $\mu\text{l}$	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/ $\mu\text{l}$
Sebelum Perlakuan N = 20	Min	10,500	151000	209,000	Hipo = 5 Hiper = 1	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 8$
	Max	17,000	454000	473,000		
	Rerata	13,700	267450	318,940		
	SD	1,380	76855,620	94,130		
Setelah Perlakuan N = 20	Min	9,100	108000	342,000	Hipo+Normo = 3 Hiper = 1	$\leq 499 = 5$ $\geq 500 = 8$
	Max	14,900	493000	669,000		
	Rerata	11,815	227150	491,240		
	SD	1,470	94766,900	117,410		
P		0,000	0,007	0,018	1,000	1,000
Uji Statistik		Uji T paired	Uji Wilcoxon	Uji Wilcoxon	Uji McNemar	Uji McNemar

Keterangan :

Variabel	Sebelum perlakuan (N)	Setelah perlakuan (N)
Fibrinogen	8	7
Agegasi platelet	6	4
D-Dimer	15	13

SD : Standard deviation

### III.7. Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan pada kelompok kelola

Perubahan nilai variabel-variabel hematologik kelompok kelola sebelum dan setelah perlakuan adalah sebagai berikut. Rerata kadar hemoglobin (g/dl) setelah perlakuan ( $12,130 \pm 2,218$ ) lebih rendah secara bermakna ( $p=0,001$ ) bila dibandingkan dengan rerata kadar hemoglobin sebelum perlakuan ( $13,825 \pm 1,731$ ). Rerata jumlah platelet / $\mu$ l setelah perlakuan ( $197.450 \pm 88.313,720$ ) turun secara bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan rerata jumlah platelet sebelum perlakuan ( $269.900 \pm 74.825,340$ ). Rerata kadar fibrinogen setelah perlakuan ( $588,170 \pm 71,220$ ) naik secara bermakna ( $p = 0,028$ ) bila dibanding dengan rerata kadar fibrinogen sebelum perlakuan ( $353,380 \pm 135,430$ ).

Aktivitas agregasi platelet sebelum dan setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ). Kadar D-Dimer sebelum dan setelah perlakuan juga tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ).

Tabel 11. Perubahan karakteristik hematologik kelompok kelola secara uji berpasangan

Variabel		Hemoglobin g/dl	Platelet / $\mu$ L	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/mL
Sebelum Perlakuan N=20	Min	9,200	166000	204,000	Hipo = 3	$\leq 499 = 7$
	Max	16,200	478000	570,000	Non Hipo = 3	$\geq 500 = 5$
	Rerata	13,825	269900	353,380		
	SD	1,731	74825,340	135,430		
Setelah Perlakuan N=20	Min	6,500	35000	475,000	Hipo = 2	$\leq 499 = 2$
	Max	15,500	472000	699,000	Normo = 1	$\geq 500 = 10$
	Rerata	12,130	197450	588,170		
	SD	2,218	88313,720	71,220		
p		0,001	0,001	0,028	1,000	1,000
Uji Statistik		Uji T paired	Uji Wilcoxon	Uji Wilcoxon	Uji McNemar	Uji McNemar

**Keterangan :** Variabel Sebelum perlakuan (N) Setelah perlakuan (N)  
 Fibrinogen 8 6  
 Agegasi platelet 6 3  
 D-Dimer 12 12  
 SD: Standard deviation

### **III.8. Karakteristik sub sampel**

Karakteristik sub sampel (agregasi platelet, kadar fibrinogen dan D-Dimer diperiksa) tidak berbeda secara bermakna dengan sampel ( $p > 0,05$ ).

### **IV. Efek samping obat**

Perdarahan spontan tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelompok kelola. Satu orang (5%) kelompok perlakuan mengeluh mual pada hari ke-6 perawatan. Pada kelompok kelola tidak seorangpun yang mengeluh mual. Satu orang (5%) kelompok perlakuan mengalami kelainan kulit urtikaria pada hari ke-8 perawatan. Pada kelompok kelola tidak seorangpun yang mengalami urtikaria. Kelainan kulit purpura tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelompok kelola. Tanda-tanda gangguan saraf pusat tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelola.

### **V. Pembahasan**

Dalam penelitian ini sampel telah diambil secara acak. Variabel – variabel pengaruh yang terdapat pada kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa responden kedua kelompok berasal dari populasi yang sama sehingga uji beda terhadap perlakuan dapat dilakukan.

Angka penghilangan nyeri angina kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna daripada kelompok kelola ( $p < 0,05$ ). Proses patobiologi yang melatarbelakangi penghilangan nyeri angina tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kejadian regresi segmen ST  $\geq 30\%$  kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna daripada kelompok kelola ( $p > 0,05$ ). Apakah hal ini merupakan petanda bahwa pengurangan daerah miokardium yang cidera pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna bila dibanding dengan kelompok kelola juga memerlukan penelitian lebih lanjut.

Peningkatan kadar CKMB kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kelola. Hal ini mungkin disebabkan oleh variabilitas kadar enzim pada penderita IMA.

Sesuai dengan kriteria yang digunakan dalam penelitian, angka kejadian reperfusi miokardium kelompok perlakuan terbukti lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola. Hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan juga bersifat bermakna ( $p < 0,05$ ), RR = 2,14, CI-95% berkisar antara 0,046 sampai dengan 0,704 dan RRR sebesar 53,33%.

Apabila kriteria Ipparaguirre dkk diadaptasi untuk menilai hasil perlakuan, maka angka keberhasilan kelompok perlakuan tetap lebih tinggi secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kelola, bahkan semakin tajam ( $p < 0,01$ ), demikian juga hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan ( $p < 0,01$ ).

Dengan demikian hipotesis : penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium dapat diterima. Disamping itu karena kriteria keberhasilan yang diajukan oleh peneliti mampu membedakan antara kelompok yang berhasil di-reperfusi dengan kelompok yang gagal, maka kriteria tersebut bersifat valid dan dapat digunakan sebagai kriteria keberhasilan reperfusi miokardium pada IMA (disamping kriteria-kriteria yang telah diajukan oleh para peneliti terdahulu).

Setelah perlakuan, variabel-variabel hematologik kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,05$ ).

Komponen utama pembentuk trombus adalah platelet, fibrinogen dan faktor pembeku. Penurunan jumlah platelet/ $\mu$ l kelompok perlakuan lebih sedikit ( $p = 0,007$ ) daripada kelompok kelola ( $p = 0,001$ ). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kejadian trombositopenia akibat penggunaan *ticlopidine* akan teramati setelah pemberian selama 1 bulan. Para peneliti terdahulu menyatakan bahwa trombositopenia dapat terjadi antara 7 – 14 hari setelah pemberian heparin. Dalam penelitian ini, pemberian heparin disesuaikan dengan hasil pemeriksaan PTTK. Karena *ticlopidine* mempunyai efek setara heparin, secara teoretik pemberian heparin pada kelompok kelola akan lebih banyak daripada kelompok perlakuan. Apakah penurunan jumlah platelet yang lebih

menyolok pada kelompok kelola akibat pemberian heparin lebih banyak, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Walaupun karakter sub sampel tidak berbeda secara bermakna bila dibandingkan dengan karakter sampel kelompoknya ( $p > 0,05$ ), hasil uji agregasi platelet tidak mungkin diinterpretasikan karena jumlah sampel terlalu kecil. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa efek *ticlopidine* terhadap agregasi platelet baru teramati dalam waktu 24 – 48 jam setelah pengobatan. Karena reperfusi miokardium dalam waktu 2 jam telah menjangkau 75% kelompok perlakuan, maka fenomena tersebut tampaknya bukan akibat dari proses pencegahan retrombosis.

Apabila dibandingkan dengan nilai sebelum perlakuan, kadar hemoglobin kelompok perlakuan turun ( $p < 0,001$ ) lebih bermakna dari pada kelompok kelola ( $p = 0,001$ ). Secara teoretik, hal ini mungkin terjadi akibat perdarahan atau hemolisis. Dalam penelitian ini waktu tromboplastin parsial (PTTK) dipertahankan antara 1,5 sampai dengan 2 kali nilai kontrol. Walaupun demikian, kemungkinan kejadian perdarahan sebagai efek samping perlakuan tetap tidak dapat diabaikan.

Setelah perlakuan, kenaikan kadar fibrinogen kelompok perlakuan ( $p = 0,018$ ) lebih tinggi daripada kenaikan kadar fibrinogen kelompok kelola ( $p = 0,028$ ). Kenaikan kadar fibrinogen kelompok perlakuan (lebih tinggi daripada kelompok kelola) mungkin terjadi sebagai reaksi pertahanan tubuh untuk menghentikan perdarahan. Kemungkinan lain adalah sebagai petanda tidak langsung kejadian fibrinolisis.

Setelah perlakuan, kadar D-Dimer kelompok perlakuan maupun kelola tidak berubah secara bermakna ( $p > 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kadar D-Dimer sebelumnya. Hal ini mungkin diakibatkan oleh jumlah sampel terlalu kecil, meskipun karakter sub sampel tidak berbeda secara bermakna dengan karakter sampel ( $p > 0,05$ ). Kemungkinan lain adalah data bersifat semi kuantitatif, sehingga kadar D-Dimer sesungguhnya tidak dapat diketahui dengan pasti.

Secara *in vivo*, produk degradasi fibrin hasil fibrinolisis dapat berikatan dengan fibrinogen maupun tetap beredar bebas. Dengan demikian walaupun jumlah sampel memadai dan data berskala interval; apabila proses fibrinolisis hanya dinilai berdasarkan kadar produk degradasi fibrin; akan berpotensi menimbulkan masalah akibat hasil negatif palsu karena sebagian produk degradasi fibrin berikatan dengan fibrinogen. Tidak tertutup kemungkinan bahwa peningkatan kadar fibrinogen kelompok perlakuan ( $p = 0,018$ ) yang lebih bermakna daripada kelompok kelola ( $p = 0,028$ ) adalah akibat penggabungan produk degradasi fibrin di dalamnya. Hal tersebut memberi indikasi bahwa kegunaan penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita IMA mungkin disebabkan oleh efek fibrinolisis. Hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Ketidak munculan efek samping diare pada kelompok perlakuan mungkin disebabkan oleh dosis pemberian *ticlopidine* dalam penelitian ini (250 mg/hari) < dosis yang digunakan para peneliti terdahulu (500 mg/hari). Efek samping akibat pemberian obat pada kedua kelompok relatif sama. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita IMA mempunyai manfaat yang bermakna ( $p < 0,05$ ), sedangkan efek samping akibat pemberian obat tidak berbeda secara bermakna.

Harga *ticlopidine* adalah sekitar US \$ 1,25 untuk setiap tablet. Dengan demikian untuk 5 hari pemakaian diperlukan biaya tambahan sebesar US \$ 6,25 untuk setiap penderita. Dibandingkan dengan manfaat yang diperoleh, penambahan biaya perawatan tersebut dapat dikategorikan kecil.

## **VI. Keterbatasan Penelitian**

Penggunaan keluhan nyeri dada sebagai salah satu parameter penelitian memungkinkan kejadian bias seleksi maupun bias interpretasi keberhasilan perlakuan. Disamping itu jumlah sampel yang kecil juga akan memberi peluang kejadian bias analisis. Keterbatasan lain adalah kemungkinan bias transportasi akibat pengiriman sampel darah untuk pemeriksaan kadar fibrinogen, uji agregasi platelet dan D-Dimer ke luar rumah sakit.

## **VII. Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa : penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium. Walaupun bukti tidak langsung mengarah pada proses fibrinolisis sebagai penyebab keberhasilan pengobatan, hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut, karena sampai dengan saat ini peran terapeutik *ticlopidine* belum sepenuhnya terbakukan.

## VIII. Rekomendasi

Penambahan *ticlopidine* pada tata laksana pengobatan IMA dengan elevasi segmen ST dapat dipertimbangkan, di samping obat-obat standar yang telah terbakukan.

Berhubung sampai dengan saat ini belum ada penelitian lain yang secara khusus didesain untuk menelaah penggunaan *ticlopidine* pada penderita IMA berpetanda elevasi segmen ST, maka sebaiknya *ticlopidine* hanya digunakan apabila karena alasan-alasan tertentu obat trombolitik tidak dapat diberikan kepada penderita. Dalam rangka inilah diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sinergisme *ticlopidine*, aspirin dan heparin dalam tatalaksana penderita IMA.

# SUMMARY

## I. Introduction

Interventional therapy in patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) is aimed to maintain and improve myocardial function. Medications used to meet the goal are aspirin, heparin and thrombolytics, while other treatments are directed to decrease the need of oxygen and to strengthen circulation.

Aspirin is an anti platelet aggregation drug through inhibition of intra platelet cyclooxygenase pathway. Aspirin in currently used dosage has a significant effect after 7 days of administration. Heparin inhibit formation of thrombin from prothrombin.

Aspirin and heparin in AMI treatment function is to prevent rethrombosis process after natural or artificial thrombolysis.

Ticlopidine inhibits the activation of platelet glycoprotein (GP) receptors by Adenosine diphosphate (ADP). Thus imaginable that there is any synergism between aspirin and ticlopidine in preventing platelet aggregation. Some studies reported that ticlopidine has similar function with anti coagulants (included heparin) in the prevention of re-occlusion in the coronary angioplasty procedures. Since platelet inhibition by ADP occurs within 24-28 hours of treatment, there may be other mechanisms, which explain the equivalent phenomenon. In other words, there are still unrevealed pharmacological effects of ticlopidine.

The use of platelet IIb/IIIa GP receptors antagonists has been recommended in the treatment of unstable angina pectoris and AMI without ST segment elevations, while its routine use in AMI with ST segment elevation needs to be

studied. The short effect of platelet GP receptors antagonist in the treatment of AMI with ST segment elevation has not been studied and reported in Indonesia.

This study was conducted to test the hypothesis whether addition of ticlopidine in subjects with clinical diagnosis AMI improve the myocardial reperfusion.

## **II. Methods**

The research design was a double blind randomized control trial-pretest-posttest design based on 20 numbers random permuted blocks. Research population was clinical diagnosis AMI patients with ST segment elevation treated in ICCU Cardiology Unit, Kariadi Hospital Semarang. Subjects included were those with infarct chest pain during less than 24 hours, did not receive thrombolytics and agreed to participate in the study. Patients were excluded if there were blood disorders (leucopenia thrombocytopenia), history of active bleeding within the last month and clinical signs of hepatic failure.

All subjects that met the criteria received standard medication of heparin and aspirin. Treatment group received additional ticlopidine of 250 mg/day while control group received placebo for 5 days. Other medications were administered following standard treatment.

Myocardial reperfusion is considered successful if within 2 hours after treatment, 2 out of 3 criterias were met: disappearance of anginal pain, ST segment regression by  $\geq 30\%$ , CKMB enzyme doubled the baseline level.

Independent variables were the treatment, age, history of AMI, history of angina pectoris, time window between heart attack and treatment, location of

AMI, Killip clinical class, smoking, CKMB level, blood glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, uric acid and hemoglobin concentration. Confounding variable is sex. Dependent variable is the result of treatment. The association of dependent and independent variables was analyzed using logistic regression. Fibrinogen, D-Dimer titer and platelet aggregation test are analyzed in order to understand the background mechanism of the success of treatment. Fibrinogen, D-Dimer titer and platelet aggregation test were conducted in sub sample because of technical reasons. The difference of variables before and after treatment were accounted by the pair analysis test.

### **III. Results**

#### **III.1. Subject Characteristics before the treatment**

Forty subjects were involved in the study with 20 individuals in each group. Treatment group consisted of 85% males and 15% females while control group consisted of 80% males and 20% females. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=1.0$ ).

Mean age of treatment group was  $56.2 \pm 10.49$  ( $X \pm 1$  SD) years while mean age of control group was  $55.1 \pm 10.57$  years. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.74$ ).

Ninety percent subjects in the treatment group had never got heart attack while the rest did not know. In the control group, 80% had no history of heart attack while the rest did not know. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.65$ ).

In the treatment group, 25% experienced angina pectoris, 65% had never suffered from angina and the rest did not know. In the control group, the

proportion of those who had and had not suffered from angina was 20% and 70% while the rest did not know. The difference of proportions between the two groups was not statistically significant ( $p=1.0$ ).

Time delay in treatment group was 1-17 hours ( $5.2 \pm 3.96$  hours) after heart attack, while in control group was between 1-11 hours ( $5.7 \pm 3.08$  hours). The difference of time delay between the two groups was not statistically significant ( $p=0.41$ ).

Location of AMI in treatment group consisted of 45% in the anterior wall, 35% in the inferior wall and 20% mixed, while the proportion in control group was 65%, 30% and 5% respectively. The difference of location between the two groups was not statistically significant ( $p=1.0$ ).

The Killip clinical class distribution in the treatment group was as follows: 85% class I, 15% class II, while the distribution in control group was 95% and 5% respectively. The Killip clinical class did not differ statistically significantly different in the two groups ( $P=0.61$ ).

Mean of CKMB level in the treatment group was  $20.3 \pm 22.65$  IU/L while the mean of CKMB in the control group was  $19.2 \pm 14.7$  IU/L. The difference between the mean CKMB of the two groups were not statistically significant ( $p=0.86$ ).

### **III.2. Thrombogenic risk factors characteristics**

In the treatment group, 60% were smoker, 35% were non smoker and 5% were ex smoker. While in the control group, the proportion were 45%, 35% and

20% respectively. The difference of smoking habit distribution did not differ significantly ( $p=1.0$ ).

Mean of casual blood glucose in treatment group was  $165.8 \pm 76.70$  mg/dl while in control group was  $173.4 \pm 70.32$  mg/dl. The difference of mean of casual blood glucose between the two groups was not statistically significant ( $p=0.45$ ).

In the next 24 hours, mean of fasting blood glucose in the treatment group was  $104.4 \pm 20.01$  mg/dl while in the control group was  $127.9 \pm 50.47$  mg/dl. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.99$ ). Mean of 2 hours post prandial blood glucose in the treatment group was  $129.4 \pm 28.13$  mg/dl while in the treatment group was  $147.9 \pm 39.74$  mg/dl. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.097$ ).

Mean of cholesterol in the treatment group and control group were  $188.6 \pm 46.79$  mg/dl and  $212.7 \pm 43.59$  mg/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.09$ ).

Mean of triglycerides in the treatment group and control group were  $115.2 \pm 55.84$  mg/dl and  $144.4 \pm 56.90$  mg/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.11$ ).

Mean of HDL in the treatment group and control group were  $42.3 \pm 11.84$  mg/dl and  $40.1 \pm 10.48$  mg/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.55$ ).

Mean of LDL in the treatment group and control group were  $122.6 \pm 42.22$  mg/dl and  $141.9 \pm 33.83$  mg/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.12$ ).

Mean of uric acid in the treatment group and control group were  $5.5 \pm 1.69$  mg/dl and  $6.4 \pm 2.61$  mg/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.17$ ).

### **III.3. Haematologic characteristics before treatment**

Mean of hemoglobin in the treatment group and control group were  $13.7 \pm 1.38$  g/dl and  $13.8 \pm 1.73$  g/dl respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.80$ ).

Mean of platelet count in the treatment group and control group were  $267.5 \pm 76,855.62$  / $\mu$ l and  $269.9 \pm 74,825.34$  / $\mu$ l respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.86$ ).

Mean of fibrinogen level in the treatment sub group (8 subjects) and control sub group (8 subjects) were  $318.9 \pm 94.13$  mg/dl and  $353.4 \pm 135.43$  mg/dl respectively. The difference between the two sub groups was not statistically significant ( $p=0.67$ ).

The result of platelet aggregation test in treatment sub group (6 subjects) showed that 5 persons were hypoaggregated and 1 person hyperaggregated. In the control sub group (6 subjects), 3 subjects were hypoaggregated, 2 subjects were normoaggregated and 1 subject was hyperaggregated. The difference between the two sub groups was not statistically significant ( $p=1.0$ ).

Seven subjects in treatment sub group had D-Dimer level of  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l, 6 subjects has D-Dimer of 500-999 ng/ $\mu$ l and 2 subjects had D-Dimer of  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l. In the control group; it was found that seven, 3 and 2 subjects had D-Dimer

level of  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l, 500-999 ng/ $\mu$ l and  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p = 0.449$ ). The result of Run test showed that the samples have been taken randomly ( $p = 0.873$ ).

#### **III.4. The result of treatment**

In 2 hours after treatment :

- the elimination of angina pain in the treatment group more than the control group significantly ( $p = 0.034$ )
- the regression of ST segmen  $\geq 30\%$  in the treatment group more than the control group significantly
- the increasing of CKMB level between two group was not significant.

In the treatment group, 75% of patients was achieved the criteria, while the rest (25%) did not. In the control group, 35% of patients succeeded while the rest (65%) failed. Bivariate analysis showed that the success of myocardial reperfusion was significantly higher in the treatment group than the control group ( $p=0.025$ ).

Logistic regression analysis showed that the association between treatment and the result was statistically significant in the treatment group ( $p=0.014$ ),  $RR=2,14$ ,  $95\% CI=0.046-0.704$ ,  $ROR=53.33\%$ .

When Ipparaguirre criteria was applied, 75% of patients in the treatment group were succesful, while 25% failed. In the control group only 20% were successful and 80% failed. Bivariate analysis showed that the success of the

treatment was significantly higher in the treatment group than control group ( $p=0.001$ ).

Logistic regression analysis showed that the association between treatment and the result was statistically significant in the treatment group ( $p=0.001$ ),  $RR=3.75$ ,  $95\% CI=0.019-0.370$ ,  $RRR=73.33\%$ .

### **III.5. Haematologic characteristics after treatment**

Mean of hemoglobin in the treatment group was  $11.8 \pm 1.47$  g/dl while in the control group was  $12.1 \pm 2.22$  g/dl. The mean difference between the two group was not statistically significant ( $p=0.6$ ).

Mean of platelet count in the treatment group and control group were  $227.2 \pm 94,766.90/\mu l$  and  $197.5 \pm 88,313.72/\mu l$  respectively. The difference between the two groups was not statistically significant ( $p=0.29$ ).

Mean and SD of fibrinogen level in the treatment sub group (7 persons) and control sub group (6 persons) were  $491.2 \pm 117.41$  mg/dl and  $588.2 \pm 71.22$  mg/dl respectively. The difference between the two sub groups was not statistically significant ( $p=0.11$ ).

The result of platelet aggregation test in treatment sub group (4 subjects) showed that 1 person hypo aggregation, 2 person normo aggregation and 1 person hyper aggregation. In the control sub group (3 subjects), 2 persons had hypo aggregation and 1 person had normo aggregation. The difference between the two sub groups was not statistically significant ( $p=1.0$ ).

Five persons in treatment sub group had D-Dimer level of  $\leq 499$  ng/ $\mu l$ , 8 persons has D-Dimer of 500-999 ng/ $\mu l$ . In the control sub group, it was found that 2,6 and 4 subjects had D-Dimer level of  $\leq 499$  ng/ $\mu l$ , 500-999 ng/ $\mu l$  and  $\geq 1000$  ng/ $\mu l$  respectively. The difference between the two sub groups was not statistically significant ( $p=0.38$ ).

### III.6. Changes in haematologic characteristics due to treatment in the treatment group

Mean of hemoglobin level (g/dl) after treatment ( $11.82 \pm 1.47$ ) was significantly lower ( $p < 0.001$ ) than before treatment ( $13.70 \pm 1.38$ ). Mean of platelet count after treatment ( $227.15 \pm 94,766.90/\mu\text{l}$ ) was significantly lower ( $p = 0.007$ ) than before treatment ( $267,45 \pm 76,855.62/\mu\text{l}$ ). Mean of fibrinogen (mg/dl) after treatment ( $491.24 \pm 117.41$ ) was significantly increased ( $p = 0.018$ ) than before treatment ( $318.94 \pm 94.13$ ). Platelet aggregation test and D-Dimer before and after treatment did not significantly different ( $p = 1.0$ ). (See table 10).

Table 10. Haematologic characteristic changes among treatment group using pair analysis test

Variable		Hemoglobin g/dl	Platelet $\mu\text{L}$	Fibrinogen mg/dl	Platelet Agregation	D-Dimer ng/dL
Pre treatment N=20	Min	10,500	151000	209,000	Hypo = 5 Hyper = 1	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 8$
	Max	17,000	454000	473,000		
	Mean	13,700	267450	318,540		
	SD	1,380	78855,620	94,130		
Post treatment N=20	Min	9,100	108000	342,000	Hypo+Homo = 3 Hyper = 1	$\leq 499 = 5$ $\geq 500 = 8$
	Max	14,900	493000	668,000		
	Mean	11,815	227150	491,240		
	SD	1,470	94766,900	117,410		
p		0,000	0,007	0,018	1,000	1,000
Statistic		T paired	Wilcoxon	Wilcoxon	Mc Nemar	Mc Nemar

Variable	Pre treatment (N)	Post treatment (N)
Fibrinogen	8	7
Platelet Agregation	6	4
D-Dimer	15	13

SD : Standard deviation

### III.7. Changes in haematologic characteristics due to treatment in control group

Mean of hemoglobin level (g/dl) after treatment ( $12.13 \pm 2.22$ ) was significantly lower ( $p=0.001$ ) than before treatment ( $13.83 \pm 1.73$ ). Mean of platelet count after treatment ( $197.45 \pm 88,313.72/\mu\text{l}$ ) was significantly lower ( $p=0.001$ ) than before treatment ( $269,90 \pm 74,825.34/\mu\text{l}$ ). Mean of fibrinogen (mg/dl) after treatment ( $588.17 \pm 71.22$ ) was significantly increased ( $p=0.028$ ) than before treatment ( $353.38 \pm 135.43$ ). Platelet aggregation test and D-Dimer before and after treatment did not significantly different ( $p=1.0$ ). (See table 11).

Table 11. Haematologic characteristic changes among control group using pair analysis test

Variable		Homoglobin g/dl	Platelet $\mu\text{L}$	Fibrinogen mg/dl	Platelet Agregasi	D-Dimer ng/dL
Pre treatment N = 20	Min	9,200	166000	204,000	Hypo = 3	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 5$
	Max	16,200	478000	570,000		
	Mean	13,825	269900	353,380	Non	
	SD	1,731	74825,340	135,430	Hypo = 3	
Post treatment N = 20	Min	6,500	35000	475,000	Hypo = 2	$\leq 499 = 2$ $\geq 500 = 10$
	Max	15,500	472000	699,000		
	Mean	12,130	197450	588,170	Normo = 1	
	SD	2,218	88313,720	71,220		
p		0,001	0,001	0,028	1,000	1,000
Statistik		T paired	Wilcoxon	Wilcoxon	Mc Nemar	Mc Nemar

Variable	Pre treatment (N)	Post treatment (N)
Fibrinogen	8	6
Agregasi platelet	6	3
D-Dimer	12	12

SD: Standard deviation

### **III.8. Sub sample characteristics**

Sub samples ( platelet aggregation, fibrinogen and D-Dimer level ) characteristics are not different significantly with sample (  $p > 0,05$  )

### **IV. Side Effects**

Spontaneous bleeding was not found in both treatment and control groups. One subject (5%) in the treatment group had nausea in the 6<sup>th</sup> day of treatment, while no one in the control group. One subject (5%) in the treatment group had urticaria in the 8<sup>th</sup> day of treatment, while no one in the control group. Purpura and central nervous systems disorders were not found in both control and treatment group.

### **V. Discussion**

In this study, the samples have been taken randomly. The independent variables were not significantly different in control and treatment group. It can be concluded that these groups were from the same population, and statistical analysis can therefore be conducted.

The elimination of angina pain in the treatment group more than the control group significantly (  $p < 0.05$  ). The background of pathobiology process about the elimination of angina pain still needs further study.

The regression of ST segment  $\geq 30\%$  in the treatment group more than the control group significantly (  $p < 0.05$  ). Whether this thing as the marker that the

decreasing of injury area in myocardium in the treatment group more than the control group still need further study.

The increasing of CKMB level in the treatment group was not significant with the control group. May be this thing was caused by the variability of enzyme level in subject with AMI.

Using criteria applied in the study, the success of treatment is significantly higher in the treatment group than in control group ( $p < 0.05$ ). The association between treatment and result was also significant ( $p < 0.05$ ),  $RR = 2,14$ ,  $95\% CI = 0.046-0.704$  and  $RRR = 53.33\%$ .

If Ipparaguirre criteria was applied, the success of treatment is significantly higher in the treatment group compared to control group ( $p < 0.01$ ). The association between treatment and result was also significant ( $p < 0.01$ ).

It means that the hypothesis that adding ticlopidine in the treatment clinical diagnosis of AMI improve the myocardial reperfusion can therefore be accepted. More over, since the criteria applied in the study can differentiate subjects that can and cannot be rescued; the criteria is considered to be valid and can be used as criteria to determine the success of AMI treatment (beside the former criterias).

After treatment, haematological variables did not differ significantly both in treatment and control group.

The main components to form thrombus are platelet, fibrinogen and clotting factors. Decrease of platelet count/ $\mu l$  in treatment group was less than control group. Previous study reported that thrombocytopenia due to ticlopidine was observed after 1 month of treatment. Other studies reported thrombocytopenia occurred 7-14 days after administration of heparin. In this study administration of heparin guided by the PTTK level. Since ticlopidine has similar effect with heparin, the control group received more heparin than the treatment group. Whether the decrease of platelet count in control group due to heparin administration, needs a further study.

Although the sub sample did not differ significantly with the sample, the result of platelet aggregation test could not be interpreted since the number was too small. Previous studies reported that effect ticlopidine on the platelet aggregation was observed 24-48 hours after treatment. Since the myocardial reperfusion was obtained within 2 hours in 75% subjects, this may not be due to rethrombosis inhibition.

Compared to baseline data, the hemoglobin level in the treatment group decreased significantly compared to the control group. Theoretically this may occur due to bleeding or hemolysis. In this study, partial thromboplastin time was maintained around 1.5-2 times normal. However, bleeding as the side effect of medication cannot be excluded.

After treatment, the fibrinogen level in the treatment group was higher than the control group. This phenomenon could be due to self-defense to stop bleeding. The other probability is as indirect indicator of fibrinolysis.

After treatment, D-Dimer in the treatment group was not significantly different with the control group. This may be due to the number of samples analyzed was too small although the characteristics of sub sample were similar with the sample. Other possibility was because D-Dimer data was a semi quantitative data, therefore, the exact value of D-Dimer was not known.

In vivo, fibrin degradation product from fibrinolysis can be bound to fibrinogen. Although the number of samples is sufficient and the data collected was an interval data, if interpretation of fibrinolysis was merely based on the fibrin degradation product may lead to false negative (due to bounding of fibrin degradation product and fibrinogen). Furthermore the higher level of fibrinogen increase in the treatment group than in the control group could be due to accumulation of fibrin degradation product. It is therefore possible that the advantages of adding ticlopidine in subjects with AMI was due to fibrinolysis.

The absence of diarrhoea as a side effect of *ticlopidine* in the treatment group may be caused the dose of *ticlopidine* < 500 mg per day. The side effect observed was similar. It can be concluded that the advantage was more than the side effect.

The price of ticlopidine is around US \$ 1,25 per tablet. The cost of treatment was US \$ 6,25 more in those who receive ticlopidine, but the advantages was markedly higher. Therefore the administration of ticlopidine can be recommended for AMI management, especially in developing countries like Indonesia.

#### **VI. Research Limitation**

The use of chest pain symptom as inclusion criteria may lead to selection bias and interpretation bias in the treatment result. The small number of samples may lead to analysis bias. The other procedures that lead to transportation bias was the transfer of blood samples examination to the external laboratory for fibrinogen, platelet aggregation test and D-Dimer.

#### **VII. Conclusion**

The addition of ticlopidine in the management of patient with clinical diagnosis of AMI improves the myocard reperfusion. Although the result show indirectly show that the effect of fibrinolysis play role on the success of treatment; because until to day the role of *ticlopidine* in the present therapeutic is uncertain, a further study needs to be conducted.

## VIII. Recommendation

The use of ticlopidine in patients with clinical diagnosis of AMI with ST segmen elevation can be recommended, along with the standard treatment.

Because until to day still no other study which specifically designed to analyze the using of *ticlopidine* in AMI with ST segmen elevation, *ticlopidine* should be used only if thrombolytic agent can not be administered to patients. Therefore a further study is needed to explore the synergism of ticlopidine, aspirin and heparin in the management of AMI.

## **I. PENDAHULUAN**

### **I.1. Latar Belakang**

Data dari rumah sakit besar di Indonesia menunjukkan bahwa sejak tahun 1970 penyakit jantung iskemik (PJI) telah menggeser posisi penyakit jantung reumatik (PJR) sebagai etiologi penyakit jantung.<sup>1</sup> Hasil survei kesehatan nasional yang dilakukan di Indonesia pada tahun 2001 menunjukkan bahwa : 26,3% penyebab utama kematian disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah. Penyakit lain dengan proporsi kematian tinggi adalah : penyakit infeksi ( 22,9% ), pernafasan ( 12,7% ), pencernaan ( 7,0% ), neoplasma ( 6,0% ) dan kecelakaan lalu lintas ( 5,7% ).<sup>2</sup>

Di antara PJI, infark miokard akut (IMA) merupakan bentuk paling berbahaya dengan angka kematian paling tinggi. Secara garis besar pengelolaan penderita dengan diagnosis klinik IMA 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, antikoagulan, anti agregasi platelet, golongan nitrat, penghambat enzim pengubah angiotensin (*Angiotensin converting enzyme/ACE inhibitor*), penyekat beta dan antagonis kalsium.<sup>3,4</sup>

Pengobatan trombolitik telah diterima secara luas sebagai standar pengelolaan IMA, namun di negara yang telah maju-pun sebagian besar penderita tidak dapat dilayani dengan standar ini (di Amerika Serikat hanya 21-23%, di Inggris sekitar 40%).<sup>5</sup>

Angka keberhasilan pengobatan trombolitik sekitar 50%<sup>6</sup>, sedangkan daya guna setelah jangka waktu 1 bulan pemberian tidak sebaik yang diperkirakan.<sup>7</sup> Untuk negara berkembang seperti Indonesia, harga obat trombolitik relatif mahal (paling murah US \$ 394,59). Dengan demikian perlu dipikirkan metode pendekatan alternatif untuk pengobatan penderita IMA. Di samping hal-hal yang telah disebutkan di atas, tata laksana penderita IMA terus mengalami penyempurnaan.<sup>8</sup>

Hasil penelitian *International Study of Infarct Survival (ISIS) II* menunjukkan bahwa apabila diberikan secara terpisah, aspirin menurunkan angka kematian penderita IMA sama besarnya dengan streptokinase. Apabila kedua obat diberikan secara bersamaan, efeknya menjadi lebih baik.<sup>9</sup> Demikian juga halnya dengan heparin.<sup>10</sup> *Ticlopidine* adalah obat antiagregasi platelet yang berbeda mekanisme kerjanya dengan aspirin. *Ticlopidine* menghambat pengaktifan platelet oleh *adenosin diphosphate*, sedangkan aspirin menghambat jalur siklo oksigenase intra platelet<sup>11</sup>. Hasil penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa *ticlopidine* juga mempunyai efek setara dengan anti koagulan<sup>12</sup> termasuk heparin<sup>13</sup>.

Aspirin memerlukan waktu 7 hari untuk mencapai efek terapeutik maksimal, sedangkan *ticlopidine* memerlukan waktu 3 hari setelah pengobatan. Dengan demikian kiranya dapat diprediksi bahwa penambahan *ticlopidine* pada tata laksana penderita dengan diagnosis klinik IMA akan berdampak positif karena obat ini mempunyai aksi sinergis dengan obat-obat lain yang selama ini telah digunakan. Dalam penelitian ini, kejadian *reperfusion* miokardium tidak dibuktikan secara langsung dengan angiografi koroner, tetapi disusun oleh peneliti berdasarkan berbagai kriteria para peneliti terdahulu.

## I.2. Keaslian Penelitian

Kegunaan *ticlopidine* dalam rangka pencegahan kejadian kardiovaskuler maupun trombus sub akut pasca pemasangan cincin penyangga koroner telah dilaporkan oleh para peneliti terdahulu.

Dalam tata laksana IMA, walaupun kelompok antagonis reseptor GP IIb/IIIa platelet telah digunakan sebagai obat tambahan, pemakaiannya secara rutin belum dianjurkan.

Berdasar studi kepustakaan; efek jangka pendek kegunaan *ticlopidine* dalam rangka pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA ber-petanda elevasi segmen ST tanpa pemberian obat trombolitik, belum pernah diteliti dan dilaporkan secara terinci (setidak-tidaknya di Indonesia) (Lihat tabel a).

Tabel a. Beberapa penelitian terhadap penggunaan *ticlopidine* di bidang kardiovaskuler

Peneliti / tahun	Bidang kajian	Evaluasi	Hasil
Balsano et al / 1990	Angina pektoris tidak stabil	6 bulan	AMI ↓ , mortalitas ↓
STMS / 1990	Klaudikatio intermiten	5 tahun	Morbiditas vaskuler ↓
Goods et al / 1996	Post PTCA + Stent	1 bulan	Trombus sub akut ↓
Becquemini / 1997	Graf bedah pintas vena	2 tahun	Keterbukaan ↑
Sugiri (studi kelayakan)	IMA + ST elevasi	2 jam	Regresi ST > 30% ↑

### **I.3. Perumusan Masalah**

Masalah yang terdapat dalam penelitian ini adalah : Diagnosis klinik IMA, reperfusi miokardium dan kegunaan penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA.

Masalah yang ingin dicari jawabannya adalah :

**Apakah penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium ?**

### **I.4. Manfaat Penelitian**

Apabila penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita IMA terbukti memperbaiki reperfusi miokardium, maka kerusakan miokardium akibat infark dapat dicegah atau setidaknya tidaknya dapat dibatasi. Dampak kejadian ini ialah angka kematian maupun ketidakmampuan jasmani akibat serangan jantung dapat diturunkan. Hasil penelitian ini setidaknya tidaknya merupakan sumbangan pemikiran dalam ilmu kedokteran, khususnya kardiologi. Lebih-lebih bila kelak terbukti bahwa *ticlopidine* mempunyai efek setara dengan obat trombolitik; maka (terutama untuk negara berkembang) penggunaan *ticlopidine* akan merupakan alternatif pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA, karena harga *ticlopidine* jauh lebih murah daripada obat trombolitik. Karena *ticlopidine* diberikan per oral, maka pemberian obat ini akan lebih mudah dan tidak memerlukan syarat-syarat tertentu.

## **II. TUJUAN PENELITIAN**

### **II.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui manfaat penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA.

### **II.2. Tujuan Khusus**

Mencari jawaban atas permasalahan hipotetik apakah penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium.

### III. TINJAUAN PUSTAKA

#### III.1. Ticlopidine

Riwayat penggunaan *ticlopidine* merupakan suatu contoh kerjasama internasional antara ahli kimia, ahli biologi, ahli farmasi, ahli klinik, ahli biostatistik dan otoritas kesehatan untuk mencapai kemajuan dalam batas-batas yang didefinisikan oleh ilmu dan etika. Proses ini dimulai dari keberhasilan suatu tim kecil dalam mensintesis seri-seri baru derivat *thienopyridine* serta mengidentifikasi dampak eksklusifnya terhadap agregasi platelet.<sup>14</sup>

##### III.1.1. Efek farmakologik

Secara struktural maupun fungsional *ticlopidine* tidak berhubungan dengan penghambat agregasi platelet lain (misalnya: aspirin, dipyridamol maupun sulfipyrazon).<sup>15</sup> *Ticlopidine* merupakan obat yang memerlukan konversi menjadi bentuk aktif oleh sitokrom P<sub>450</sub> hati<sup>16</sup>, sehingga aktivitas *in vitro* ataupun *in vivo* setelah pemberian secara *intravena* tidak tampak<sup>15</sup>. Dengan dasar ini efek farmakologik *ticlopidine* diduga diakibatkan oleh metabolitnya.<sup>15-17</sup>

Efek farmakologi primer *ticlopidine* adalah menghambat pengaktifan reseptor platelet oleh *adenosine diphosphate (ADP-induced)*.<sup>16-18</sup> Efek tersebut teramati dalam waktu 24-28 jam setelah permulaan pengobatan<sup>15</sup>, sedangkan efek maksimal tercapai setelah 3<sup>15,17</sup> sampai dengan 11 hari.<sup>16,18</sup> Efek penghambatan dipertahankan sampai dengan beberapa hari setelah penghentian pengobatan. Hal ini berkorelasi dengan waktu hidup platelet maupun konsentrasi *ticlopidine* dalam platelet.<sup>15</sup>

*Ticlopidine* juga menghambat pengaktifan platelet oleh faktor pengaktif platelet (*Platelet activating factor / PAF*), epinefrin dan trombin. Dalam hal ini efek lebih bervariasi dan secara umum kurang bermakna.<sup>15</sup> Efek *ticlopidine* pada agregasi platelet berbeda dengan aspirin. *Ticlopidine* menurunkan tingkat agregasi platelet dengan cara menghambat pengaruh ADP.<sup>15-18</sup> Aspirin menurunkan agregasi platelet dengan cara menghambat enzim siklooksigenase intra platelet<sup>17</sup> dan asam arakidonat.<sup>15</sup> *Ticlopidine* tampaknya memperkuat efek penghambatan agregasi platelet oleh aspirin maupun obat anti inflamasi non steroid. Sebaliknya aspirin tidak mempunyai tambahan terhadap efek penghambatan agregasi platelet oleh *ticlopidine*.<sup>15</sup>

Peningkatan waktu perdarahan akibat pemberian *ticlopidine* secara bermakna juga telah dilaporkan.<sup>15</sup> Peningkatan ini dapat mencapai 2 atau 3 kali lipat. Diduga hal ini diakibatkan oleh penurunan kadar fibrinogen plasma. Penelitian pada penderita dengan stroke iskemik menunjukkan bahwa *ticlopidine* mempercepat filtrasi darah dan sel darah merah ke daerah iskemik secara bermakna bila dibandingkan dengan plasebo.<sup>15</sup>

Aksi mekanisme *ticlopidine* pada pencegahan trombosis belum terdeterminasi secara keseluruhan.<sup>13</sup> Tampaknya obat ini menghambat ekspresi, kegiatan ataupun fungsi reseptor GP platelet oleh ADP.<sup>15-18</sup> Karena platelet memiliki reseptor GP sebanyak 50.000 sampai dengan 75.000 salinan (*copy*), maka mekanisme intervensi ini belum ada kepastian.<sup>11,15</sup>

### III.1.2. Proses farmakokinetik

Pada pemberian secara oral kepada relawan sehat, kira-kira 80-90% *ticlopidine* diabsorpsi oleh saluran pencernaan.<sup>15</sup> Pemberian *ticlopidine* dosis tunggal 250 mg menghasilkan konsentrasi plasma maksimal (*C max*) antara 0,31-0,70 mg/l dalam waktu 1,7 sampai dengan 2 jam setelah pemberian. Dosis *ticlopidine* kurang dari 500 mg/hari cukup efektif dan efek samping lebih sedikit.<sup>18</sup> Luas area di bawah kurva (*Area Under Curve / AUC*) dan konsentrasi maksimal – waktu (*C max*) lebih tinggi secara bermakna pada relawan tua daripada relawan usia muda. Pemberian *ticlopidine* bersama makanan menghasilkan *C max* lebih tinggi dan waktu untuk mencapai *C max* lebih pendek daripada bila relawan dipuasakan. Pemberian *ticlopidine* bersama antasida menurunkan nilai AUC secara bermakna, tetapi tidak menurunkan secara bermakna efek terhadap kecepatan absorpsi.<sup>15</sup> Korelasi antara konsentrasi plasma *ticlopidine* dengan kemampuan menghambat pengaktifan platelet oleh ADP tidaklah dijumpai secara nyata. Distribusi paro umur setelah pemberian dosis tunggal antara 2 - 2,5 jam, sedangkan bila diberikan dua kali sehari adalah 2,5 - 3 jam. *Ticlopidine* berikatan dengan protein plasma dan lipoprotein secara bebas. *Ticlopidine* dimetabolisme dalam hati. Eliminasi paro umur *ticlopidine* bervariasi antara 7-19 jam. Waktu eliminasi *ticlopidine* lebih rendah secara bermakna pada orang tua daripada usia muda. Ekskresi *ticlopidine* sebagian besar (60%) melalui ginjal dan hanya sebagian kecil (1%) yang diekskresikan dalam bentuk molekul<sup>15</sup> Pada penderita gangguan faal ginjal ringan atau sedang, walaupun proses farmakokinetik *ticlopidine* termodifikasi, pengaruh terhadap pengaktifan platelet

oleh ADP tidak berbeda secara bermakna. Walaupun *ticlopidine* mampu menghambat eliminasi metabolit obat-obat yang dimetabolisme melalui enzim sitokrom P<sub>450</sub> hati, kemaknaan klinik dalam situasi tertentu tidak jelas. Pemberian cimetidin akan menaikkan *C max* dan *AUC* serta menurunkan kliren plasma *ticlopidine*.<sup>15</sup>

Efek samping paling sering pada pemberian *ticlopidine* adalah mual, muntah dan diare.<sup>16,18</sup> Efek samping lain yang pernah dilaporkan oleh beberapa peneliti antara lain : nyeri kepala<sup>19</sup>, purpura, perdarahan, gangguan fungsi hati dan gangguan hematologik.<sup>15-18,20-23</sup> Neutropenia merupakan efek samping yang paling serius.<sup>15-18,24</sup> Keadaan ini terjadi setelah pengobatan berlangsung antara 1-3 bulan dan akan pulih setelah penghentian pengobatan selama 3 minggu. Kelainan hematologik lain yang teramati adalah: anemia aplastik<sup>15-18</sup>, trombositopenia<sup>15-18,25</sup>, dan agranulositosis.<sup>15-18</sup> Oleh karena itu sebelum dan sesudah pemberian selama 2 minggu perlu dilakukan pemantauan terhadap status hematologik penderita.<sup>15</sup> *Ticlopidine* memperpanjang waktu perdarahan dan harus diberikan dengan sangat hati-hati pada penderita yang berisiko perdarahan (trauma, pembedahan maupun kondisi patologik). Pemberian *ticlopidine* merupakan indikasi kontra pada penderita : gangguan faal hati berat, gangguan hematopoetik/ hemostatik maupun perdarahan patologik aktif.<sup>15</sup>

### III.1.3. Berbagai uji klinik penggunaan *ticlopidine* pada penderita PJI

Berbagai penelitian telah dirancang untuk membuktikan apakah *ticlopidine* efektif dalam menurunkan angka kejadian komplikasi-komplikasi akibat trombotik yang terjadi pada berbagai penyakit kardiovaskuler, antara lain: angina pektoris tidak stabil, angioplasti koroner dan bedah pintas aorta-koroner.

#### III.1.3.1. Angina pektoris tidak stabil

Balsano et al<sup>26</sup> telah mengadakan penelitian multi senter secara tersamar ganda terhadap 652 penderita angina pektoris tidak stabil. Kelompok kelola (338 penderita) mendapat pengobatan secara konvensional, sedangkan kelompok perlakuan (314 penderita) mendapat pengobatan secara konvensional ditambah dengan *ticlopidine* 250 mg dua kali tiap hari. Pemantauan dilakukan dalam jangka waktu 6 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian infark miokard dan kematian vaskuler kelompok kelola (13,6%) lebih besar secara bermakna ( $p = 0,009$ ) daripada kelompok perlakuan (7,3%).

Hasil penelitian *The Swedish Ticlopidine Multicenter Study* (STMS) juga menunjukkan bahwa penggunaan *ticlopidine* ( 99 vs 89 orang ) pada penderita klaudikatio intermiten menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler maupun serebrovaskuler (dalam 5 tahun) secara bermakna ( $p=0,017$ ).<sup>27</sup>

Disamping itu telah banyak pula penelitian yang membuktikan kegunaan obat antagonis reseptor GP IIb/IIIa platelet untuk menurunkan angka kekerapan kejadian iskemik pada angina pektoris tidak stabil<sup>28-30</sup> dan keamanan

penggunaannya<sup>31</sup>; sehingga penggunaan obat tersebut terutama direkomendasikan pada penderita angina pektoris tidak stabil dan IMA tanpa elevasi segmen ST.<sup>32</sup>

Hasil penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh peneliti terhadap 10 orang kelompok perlakuan (mendapat tambahan *ticlopidine* 250 mg/hari) dan 10 orang kelompok kelola penderita infark miokard akut (tanpa pengobatan trombolitik) adalah sebagai berikut : Bila dibandingkan dengan total elevasi segmen ST pada elektrokardiogram sebelum pengobatan, dalam waktu 1 jam setelah pengobatan regresi segmen ST  $\geq 30\%$  pada kelompok perlakuan sebesar 60%, pada kelompok kelola 20%. Dalam 2 jam setelah pengobatan regresi segmen ST  $\geq 30\%$  pada kelompok perlakuan tetap sebesar 60% dan pada kelompok kelola 40% (data tidak dipublikasikan / lihat lampiran 1).

### III.1.3.2. Angioplasti koroner

Dari 369 penderita, Goods et al<sup>12</sup> memilih 216 orang untuk mendapat kombinasi aspirin dan *ticlopidine* / kelompok terpilih, sedangkan sisanya (153 orang) mendapat obat standar pasca pemasangan cincin penyangga (*stent*) arteri koroner : antikoagulan atau antikoagulan + heparin selama 14 hari. Beberapa hari sebelum tindakan, kelompok terpilih mendapat aspirin 325 mg dan *ticlopidine* 250 mg tiap hari. Apabila penderita masuk rumah sakit satu hari sebelum tindakan, penderita mendapat obat dengan dosis minimal dua kali lipat. Apabila penderita masuk pada saat hari tindakan, penderita tidak mendapat tambahan dosis obat. Setelah tindakan, penderita mendapat aspirin 325 mg dan *ticlopidine* 250 mg dua kali tiap hari selama 4 minggu, kemudian diteruskan dengan aspirin saja. Dalam

waktu 30 hari, angka kejadian trombus pasca pemasangan cincin penyangga arteri koroner sebesar 0,9% dan perdarahan sebesar 1,9%. Dari pengamatan ini, Goods et al memberikan rekomendasi bahwa kombinasi *ticlopidine* + aspirin (tanpa koagulan) dapat digunakan untuk tata laksana pengobatan pasca pemasangan cincin penyangga arteri koroner dengan aman. Angka kejadian trombus pada cincin penyangga dalam jangka panjang dengan protokol anti koagulan yang dilaporkan oleh para peneliti terdahulu berkisar antara 8%<sup>33,34</sup> sampai dengan 16%.<sup>35</sup>

Gawaz et al<sup>13</sup> membandingkan 46 penderita “resiko rendah” yang mendapat *ticlopidine* 250 mg dan aspirin 100 mg masing-masing 2 kali tiap hari (kelompok perlakuan) dengan 151 penderita yang mendapat antikoagulan secara konvensional: *phenprocoumon* (sasaran *International Normalized Ratio/ INR* = 2,5 - 3,5), heparin (sasaran *partial thromboplastin time/ PTTK* = 80 - 120 detik) dan aspirin 100 mg dua kali tiap hari, pasca pemasangan cincin penyangga arteri koroner. Pada kelompok perlakuan, pemberian kombinasi *ticlopidine* + aspirin dimulai pada saat hari tindakan. Heparin dipertahankan hingga 12 jam pasca tindakan. Kelompok kelola mendapat pengobatan sesuai dengan standar tata laksana anti koagulan. Infus heparin diberikan selama 7 hari hingga 10 hari sampai aras antikoagulan oral stabil sesuai sasaran. Pada penelitian ini teramati bahwa kelompok penderita yang mendapat antikoagulan pasca pemasangan cincin penyangga arteri koroner memperlihatkan aktivasi platelet ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada penderita yang mendapat kombinasi *ticlopidine* + aspirin justru memperlihatkan deaktivasi platelet ( $p < 0,01$ ) secara bermakna. Dari penelitian ini

dapat disimpulkan bahwa *ticlopidine* dapat mengganti peran heparin + antikoagulan oral, walaupun hal tersebut tidak dinyatakan secara eksplisit. Dengan kata lain, ada efek farmakologi tertentu selain efek farmakologi *ticlopidine* yang sudah terbakukan selama ini. Sesuai dengan fenomena tersebut, kombinasi *ticlopidine* + aspirin diharapkan memberi kontribusi terhadap penurunan angka kejadian trombus sub akut pasca pemasangan cincin penyangga arteri koroner.<sup>36-38</sup> Penelitian-penelitian selanjutnya dengan menggunakan obat antagonis reseptor GP IIb/IIIa makin memperkuat penggunaan obat tersebut pada tindakan angioplasti koroner<sup>39-41</sup>, termasuk penderita-penderita berisiko tinggi pasca pemasangan cincin penyangga.<sup>42</sup>

### III.1.3.3. Graf bedah pintas

Becquemin<sup>43</sup> melaporkan hasil penelitiannya sebagai berikut: dua ratus empat puluh tiga penderita dengan graf bedah pintas *vena saphena femoropopliteal* atau *femorotibial*, dipilih secara acak untuk mendapat *ticlopidine* (2 kali 250 mg tiap hari) dan plasebo. Setelah ditindaklanjuti selama 2 tahun ternyata angka keterbukaan graf saphena pada kelompok *ticlopidine* (66,4%) lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,02$ ) bila dibandingkan dengan kelompok plasebo (51,2%). Angka keterbukaan kumulatif pada kelompok *ticlopidine* (82%) juga lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,002$ ) daripada kelompok plasebo (63%).

Hasil penelitian Harker et al<sup>44</sup> pada trombus arteri binatang primata juga menunjukkan bahwa penggunaan obat antagonis reseptor glikoprotein (dalam penelitian ini clopidogrel) akan mengakibatkan penurunan angka kejadian

trombosis pada graf prostetik, cincin penyangga metalik maupun trombus aorta pasca tindakan endarterektomi.

### **III.2. Infark Miokard Akut**

IMA merupakan salah satu bentuk dari sindroma iskemik miokardium akut (SIMA) / sindrom koroner akut (SKA). Walaupun demikian IMA memiliki karakteristik tertentu sebagai akibat dari proses patobiologi yang mendasari. Dengan kata lain kita tidak mungkin mampu memberikan pengobatan dengan sebaik-baiknya tanpa memahami proses-proses yang melatar belakangi IMA.

#### **III.2.1. Patobiologi IMA**

Pada abad ke XIX ada dua hipotesis utama yang menjelaskan patobiologi aterosklerosis yakni hipotesis lapisan kerak (*incrustation*) dan hipotesis lipid. Hipotesis lapisan kerak menyatakan bahwa penebalan tunika intima diakibatkan oleh pertumbuhan fibrin. Selanjutnya fibrin diorganisasikan oleh fibroblas sedangkan akumulasi lipid hanyalah bersifat sekunder. Hipotesis lipid menyatakan bahwa keadaan lipid di dalam dinding arteri merupakan suatu transduksi lipid darah. Lipid kemudian membentuk ikatan-ikatan dengan asam mukopolisakarid. Akumulasi lipid di dalam dinding pembuluh darah tersebut adalah akibat dari mekanisme penumpukan melampaui mekanisme pembongkarannya. Kedua hipotesis kemudian digabungkan menjadi hipotesis 'respon terhadap cedera' yang lebih kompleks.<sup>45</sup>

Dalam tahun-tahun terakhir ini kita menyaksikan perkembangan yang bermakna mengenai patobiologi aterosklerosis koroner. Proses patologik yang melatarbelakangi pertumbuhan lambat plak (*plaque*) aterosklerotik sangat berbeda dengan pertumbuhan cepat dan mendadak. Pertumbuhan lambat disebabkan oleh proliferasi sel, produksi matrik dan akumulasi lipid. Pertumbuhan cepat disebabkan oleh akumulasi lipid ekstra seluler dengan akibat perlemakan plak. Pertumbuhan lambat akan menghasilkan lesi stenotik, sedangkan pertumbuhan cepat akan memudahkan plak untuk ruptur. Plak yang ruptur akan diselubungi oleh trombus dan merupakan penyebab utama kejadian sindrom iskemik miokardium akut, termasuk infark miokard akut.<sup>45,46</sup>

### III.2.1.1. Aterogenesis

Pembentukan plak aterosklerotik berkaitan dengan pola arteri koroner. Pada aterosklerosis spontan, cedera minimal kronik terhadap endotelium terutama disebabkan oleh gangguan pola aliran darah pada bagian tertentu dari batang arteri, antara lain pada titik tikungan serta daerah dekat percabangan batang arteri. Tekanan kikis (*shear stress*) lokal ini mungkin diperkuat oleh disfungsi endotelium maupun peninggian tekanan darah.<sup>45,46</sup> Plak aterosklerotik paling dini dikenal sebagai lapisan berlemak (*fatty streak*).<sup>45-47</sup> Sesuai dengan namanya komponen utama plak aterosklerotik adalah massa ateroma (kaya lipid) dan jaringan sklerotik (kaya kolagen).<sup>48</sup> Lipid yang ditimbun dalam plak aterosklerotik berasal dari lipoprotein densitas rendah/ *Low Density Lipoprotein* (LDL) plasma. Internalisasi dan akumulasi lipid intravaskuler kemungkinan tergantung pada 2

mekanisme sebagai berikut. Mekanisme pertama bersifat aktif, tergantung pada reseptor spesifik sel endotelium dan sel lain dalam pembuluh darah.<sup>46,49</sup> Mekanisme kedua bersifat pasif, tidak tergantung pada reseptor, terutama terjadi bila kerusakan endotelium berat.<sup>46</sup> LDL kemudian dioksidasikan oleh sel-sel pembuluh darah. Oksidasi LDL merupakan proses yang kompleks. Derajat perubahan partikel LDL akibat oksidasi tergantung pada kondisi pro-oksidan yang digunakan dalam pemaparan. Derajat oksidasi LDL akan menentukan perubahan struktur dan fungsinya.<sup>47</sup> Dalam hal ini sel endotelium menduduki posisi yang menentukan.<sup>46,49</sup> LDL yang telah/ sedikit teroksidasi memainkan peran awal dalam perekrutan sel monosit dan limfosit dengan jalan menginduksi ekspresi glikoprotein adhesif permukaan sel endotelium atau dengan molekul pengikat leukosit.<sup>46,47</sup> Setelah monosit melekat pada permukaan dinding pembuluh darah, molekul-molekul spesifik lain, faktor pemacu koloni dan faktor pengubah pertumbuhan-B/ *transforming growth factor-B* (TGF-B) menarik dan memacu monosit untuk bermigrasi melalui endotelium dan masuk ke dalam ruang tunika intima subendotelium.<sup>46,47,49,50</sup> Monosit ditransformasikan kedalam sel 'mirip makrofag' jaringan. Sel makrofag kemudian menangkap lipoprotein densitas rendah yang telah teroksidasi (*oxydized LDL*) dengan menggunakan reseptor pemulung (*scavenger receptor*).<sup>46,47,49,50</sup> Reseptor pemulung ini tidak mengenal LDL alami.<sup>50</sup> Sel makrofag yang penuh bermuatan lipid dikenal sebagai sel busa. Pada saat monosit diaktifkan menjadi makrofag, sel tersebut juga mengekspresikan suatu seri gen yang memelopori pembentukan sitokin, molekul pemacu pertumbuhan maupun molekul penghambat pertumbuhan. Molekul-

molekul tersebut kemudian menstimulasi sel-sel otot polos dalam tunika intima dan tunika media untuk mengekspresikan gen baru, mengubah fenotipe, migrasi maupun proliferasi, sehingga terjadilah peminakan (*cloning*) sel otot polos. Nampaknya peminakan lebih mengarah pada perluasan pinakan yang telah ada daripada membangkitkan pinakan baru dengan cara mutasi atau seleksi.<sup>51,52</sup> Akumulasi sel busa dalam tunika intima inilah yang merupakan plak aterosklerotik yang paling dini.<sup>47,49,50,53</sup> Akumulasi massa ekstra seluler pada stadium ini terutama berasal dari makrofag yang ruptur ataupun dari serpihan sel-sel yang mati. Ester lipid bersifat larut dalam air dan membentuk suatu fase kristal minyak-lipid. Pada fase perkembangan plak aterosklerotik selanjutnya, terjadilah akumulasi tambahan massa lipid ekstra seluler dan kemudian bermuara pada pembentukan kristal monohidrat. Setelah pemasukan LDL berlebihan, lipoprotein densitas tinggi (*High Density Lipoprotein /HDL*) berperan menghambat oksidasi LDL maupun efek-efek berikutnya. Dalam proses pembalikan ini enzim lesitin kolesteril asetyl transaminase memegang peranan penting.<sup>54</sup> Selain menghambat efek pemasukan LDL yang berkelebihan, HDL juga berperan aktif terhadap pembersihan LDL dari dinding pembuluh darah maupun sel busa.<sup>46,54,55</sup> Sel busa juga dapat melepaskan produk-produk yang dapat berperan dalam evolusi plak aterosklerotik (antara lain *interleukin-1/ IL-1*, fragmen faktor komplemen dan faktor nekrosis tumor / *tumor necrosis factor/ TNF*), memperkuat perekrutan dan mempermudah kelengketan monosit dan kemotaksis. Makrofag juga mampu melepaskan enzim-enzim, lipid teroksidasi dan radikal bebas berasal dari oksigen yang mempromosi cedera endotelium, sitolisis dan keretakan kapsul plak. Dengan

kata lain makrofag memegang peran penting dalam mengubah komposisi plak.<sup>56</sup> Apabila respon fibrointimal lebih unggul daripada pemasukan serta penumpukan lipid dan makrofag, progresivitas plak aterosklerotik akan berhenti, demikian pula sebaliknya.<sup>46,55</sup>

Hubungan yang kompleks antara lipoprotein dengan plak aterosklerotik adalah sebagai berikut: Lipoprotein yang terjebak akan mengalami oksidasi, sebaliknya lipoprotein yang teroksidasi juga mempengaruhi proses aterosklerotik, dan akhirnya akan semakin mendorong retensi lipoprotein.<sup>57</sup>

Limfosit T yang terdapat pada plak aterosklerotik ternyata mengekspresikan antigen aktivasi lambat. Hal ini menunjukkan bahwa sel-sel tersebut diaktifkan secara imunologik. Keberadaan sel-sel radang dan mediator di dalam plak aterosklerotik ini menjadi dasar konsep aterosklerosis sebagai respon radang terhadap cedera vaskuler.<sup>50</sup> Posisi agen infeksi dalam proses ini belum diketahui dengan jelas.<sup>58-63</sup>

Hipotesis yang berkembang akhir-akhir ini menyatakan bahwa faktor-faktor risiko untuk aterosklerosis akan merusak pembuluh darah koroner melalui perubahan spesifik di dalam sel endotelium dan otot polos. Beberapa faktor risiko antara lain hiperkolestrolema, produk akhir glikosilasi pada diabetes, iritan kimia, asap tembakau, amine vasoaktif, kompleks imun dan infeksi kemungkinan memperkuat cedera endotelium. Peran faktor-faktor tersebut mungkin sama dengan tekanan kikus.<sup>45,46,55,62</sup> Dalam keadaan normal endotelium menjembatani interaksi dinding pembuluh darah dan memegang peran sentral dalam pencegahan pembentukan trombus intraluminal.<sup>50</sup> Kerusakan pada endotelium dapat

mengubah fungsi tersebut dan merupakan predisposisi untuk peradangan, trombosis, vasokonstriksi maupun pertumbuhan otot vaskuler.<sup>50,52</sup> Pada suatu saat kita percaya bahwa hilangnya endotelium merupakan tahap awal proses aterosklerosis. Karena penelitian morfologik menunjukkan bahwa endotelium yang menyelubungi plak aterosklerotik utuh, lahirlah konsep disfungsi endotelium pada aterosklerosis.<sup>50,62</sup> Kelainan-kelainan tersebut menstimulasi respon peradangan di dalam dinding pembuluh darah dengan hasil akhir pembentukan plak aterosklerotik. Konsep ini akan mempermudah pengertian patobiologi aterosklerosis dan kerangka kerja untuk memahami episode alami penyakit.<sup>50,62</sup>

### **III.2.1.2. Kerapuhan plak aterosklerotik**

#### **III.2.1.2.1. Peran faktor biologik pada kerapuhan plak**

Plak aterosklerotik yang secara angiografik koroner menunjukkan lesi stenotik berat, pada umumnya berisi massa fibrotik dan mengalami perkapuran. Sebaliknya plak yang menunjukkan lesi stenotik ringan hingga sedang bersifat lebih lunak dan lebih mudah retak.<sup>55</sup> Dengan demikian kerapuhan plak lebih ditentukan oleh jenis plak daripada ukuran plak.<sup>48,55</sup> Plak yang rapuh biasanya berisi begitu banyak massa lipid ekstraseluler. Massa lipid dipisahkan dengan lumen pembuluh darah oleh kapsul yang sangat bervariasi dalam ketebalan, selularitas, kekakuan dan kekuatannya.<sup>48,55,64</sup> Seringkali kapsul yang sangat tipis dan penuh infiltrat sel busa makrofag terletak pada pertemuan antara kapsul plak dengan jaringan sekitarnya (tengkuk plak), sehingga lokasi ini rentan untuk ruptur.<sup>45-48,64</sup> Selain berperan dalam penangkapan dan metabolisme lipoprotein, makrofag juga memelopori proliferasi otot polos dan

neovaskularisasi plak dengan cara meningkatkan sekresi faktor mitogenik<sup>45,46,48,49</sup>, sehingga keberadaan infiltrat sel busa merupakan petanda aktivitas penyakit<sup>48,50,62</sup> disamping petanda yang lain.<sup>65-67</sup> Aktivitas penyakit ini mungkin berhubungan secara langsung dengan respon peradangan yang dikendalikan oleh endotelium.<sup>50</sup> Dalam proses ini, interaksi antara sel busa makrofag dengan limfosit T memegang peranan yang paling penting.<sup>50,62</sup> Akibat pengaktifan respon peradangan, kedua sel tersebut terstimulasi untuk mengekspresikan faktor perekat leukosit lain ke dalam lesi.<sup>45,46,49,53</sup>

Seperti kita ketahui, IL-1 dan TNF limfosit T, makrofag maupun endotelium menaikkan ekspresi molekul adhesif endotelial dan protein kemotaktik secara lokal<sup>50,62,68</sup>, termasuk IL-8.<sup>68</sup> Selain berinteraksi dengan limfosit T, sel busa makrofag juga melepaskan radikal bebas berasal dari oksigen, peroksida hidrogen, enzim degradatif (antara lain: hialuronidase, gelatinase, stromeolisin, metaloproteinase matrik / *matrix metalloproteinase* / MMPs, kolagenase dan aktivator plasminogen).<sup>45,46,62</sup> Produk-produk tersebut mampu mengikis kerangka jaringan di dalam plak aterosklerotik sehingga merusak stabilitas plak.<sup>47,50,55,62,69</sup>

Radikal bebas berasal dari oksigen merupakan salah satu aktivator faktor inti-kB/ *nuclear factor-kB*/ NF-kB. NF-kB yang teraktivasi akan mengekspresikan gen untuk berbagai sitokin, enzim dan molekul adhesif.<sup>70</sup> Dengan keberadaan produk-produk tersebut, sel-sel mononuklear tambahan dapat menemukan jalan ke tunika intima<sup>45,46,52</sup>, sehingga terjadilah proses pengulangan dan penguatan reaksi peradangan.<sup>49,53,70</sup> Aktivitas MMPs dikontrol oleh penghambat metaloproteinase jaringan spesifik / *specific tissue inhibitor of metalloproteinase*

(TIMPs). Ekspresi TIMPs dihambat oleh IL-8. Ketidak seimbangan antara aktivitas MMPs dengan TIMPs akan mengakibatkan gangguan pada stabilitas plak.<sup>71</sup> Kesenambungan pasokan, daya tahan hidup dan replikasi makrofag di dalam plak aterosklerotik sebagian tergantung pada faktor-faktor antara lain: molekul adhesi vaskuler/ *vascular adhesion molecule* / VCAM, protein kemotaktik monosit-1 / *monocyte chemotactic protein-1* / MCP-1, faktor pemicu koloni monosit / *monocyte colony stimulating factor* / M-CSF<sup>72</sup> ; sedangkan untuk limfosit tergantung pada interleukin 2 (IL-2).<sup>47,62</sup>

Sesuai dengan misinya untuk melindungi dinding pembuluh darah dari akumulasi lipoprotein, pada akhirnya makrofag mengalami kematian secara apoptotik. Fenomena ini akan memelopori pergantian mikropartikel-mikropartikel membran. Dengan demikian makrofag memainkan peran mulai dari pembentukan lapisan berlemak hingga evolusi plak aterosklerotik.<sup>47,55,56</sup> Proses apoptosis mungkin menentukan trombogenesis pada saat keretakan plak.<sup>73</sup> Sel-sel radang lain yang sering dijumpai pada plak yang mengalami ruptur adalah sel Mast dan netrofil. Sel Mast mampu mensekresi enzim proteolitik yang kuat (antara lain triptase dan kinase). Enzim-enzim tersebut kemudian mengaktifkan proenzim MMPs.<sup>72</sup> Sel Mast juga memprovokasi spasme arteri koroner dengan cara melepaskan histamin.<sup>74</sup> Peran sel netrofil tidak jelas. Sel ini nampaknya baru masuk sesaat setelah plak aterosklerotik ruptur.<sup>72</sup> Pada saat plak mengalami ruptur, pertanyaan yang mencuat adalah: apakah ruptur plak hanya disebabkan oleh aktivitas berkelanjutan di dalam plak ataukah ada faktor eksternal yang ikut berperan ?<sup>48</sup> Dalam hal ini nampaknya kerapuhan plak lebih berperan daripada

faktor eksternal. Dugaan ini diperkuat dengan adanya fakta bahwa sebagian besar serangan jantung akut justru terjadi pada saat aktivitas fisik normal.<sup>48</sup> Seperti yang telah dibicarakan di depan, secara fisik ruptur plak akan mudah terjadi pada tengkuk plak. Hal ini mudah dipahami karena pada daerah tersebut kapsul plak paling tipis dan terinfiltrasi oleh sel lemak begitu padat.<sup>62,72</sup> Disamping merupakan daerah terlemah, tengkuk plak juga mungkin merupakan daerah dengan tekanan maksimal.<sup>48</sup>

#### **III.2.1.2.2. Peran faktor mekanik pada kerapuhan plak**

Hasil pemeriksaan patologi anatomik maupun pengujian mekanik menunjukkan bahwa kecenderungan untuk ruptur dipengaruhi oleh tekanan lokal pada plak aterosklerotik. Risiko untuk ruptur akibat tekanan lokal diduga ditentukan oleh: tekanan dinding sirkumferensial, titik tekanan dinding lokal, reologi aliran darah dan kepadatan timbunan lipid.<sup>69,72</sup>

##### **III.2.1.2.2.1. Tekanan dinding sirkumferensial**

Tekanan dinding sirkumferensial ditentukan oleh tekanan intra vaskuler. Tekanan darah tinggi mungkin akan menaikkan kejadian ruptur plak melalui efek tekanan kikis. Kenaikan tekanan kikis di daerah stenosis akan mengakibatkan perubahan tonus tekanan intra luminal secara mendadak, membengkokkan dan memilin arteri koroner sehingga memberi kontribusi terhadap kerapuhan plak.<sup>45,46,69,72</sup>

### III.2.1.2.2.2. Pergeseran titik tekanan lokal

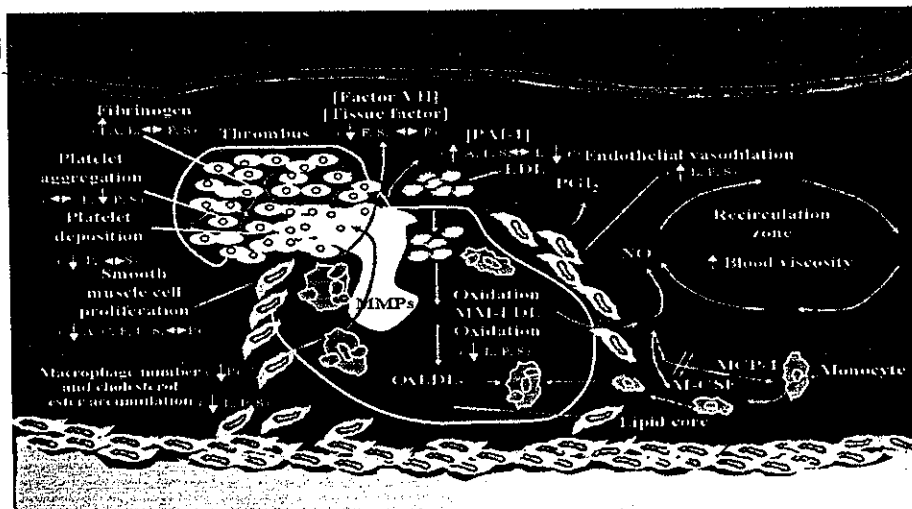
Pergeseran titik tekanan dinding dapat diakibatkan oleh : perubahan konfigurasi struktural, kekakuan kapsul maupun kelelahan jaringan. Bila titik tekanan bergeser ke daerah situs jaringan terlemah akan mempermudah kerapuhan plak.<sup>45,46,69,72</sup>

### III.2.1.2.2.3. Reologi aliran darah

Reologi aliran darah ditentukan oleh konfigurasi eksternal plak. Konfigurasi eksternal plak akan menentukan derajat tekanan kikis dan pemecahan alur. Kombinasi antara kedua hal tersebut akan ikut berperan pada kerapuhan plak.<sup>45,46,69,72</sup>

### III.2.1.2.2.4. Kepadatan timbunan lipid

Makin padat timbunan lipid, tekanan intra plak akan semakin tinggi dan semakin tinggi pula risiko untuk ruptur.<sup>45,46,48, 64,69,72</sup> (lihat gambar 1)



Gambar 1. Kerapuhan plak aterosklerotik dan proses yang menyertainya.

(dikutip dari Rosenson RS dan Tangney CC 1998)<sup>64</sup>

### **III.2.1.3. Trombosis koroner**

Pembentukan trombus di atas plak mempunyai latar belakang yang berbeda. Dalam situasi pertama, trombus dibentuk pada permukaan plak sebagai akibat dari pengelupasan dan erosi permukaan endotelium. Dalam situasi kedua, trombus terjadi sebagai akibat dari kerusakan kapsul plak kaya lipid.<sup>75,76</sup> Trombus akibat pengelupasan endotelium sering terjadi pada plak dengan derajat stenosis berat<sup>45,46,48,64,75</sup>, sedangkan trombus akibat kerusakan plak biasanya terjadi pada plak dengan derajat stenosis ringan.<sup>75,76</sup> Hasil pemeriksaan post mortem menunjukkan bahwa ruptur plak lebih sering mengakibatkan trombus daripada erosi endotelium.<sup>76</sup>

#### **III.2.1.3.1. Trombus akibat erosi endotelium**

Sebagai akibat dari keterpaparan jaringan kolagen dan faktor jaringan terbentuklah trombus platelet. Trombus yang kecil hanya berperan menstimulasi pertumbuhan otot polos dan regenerasi permukaan endotelium. Pengelupasan permukaan endotelium yang luas dapat mengakibatkan pembentukan trombus yang lebih besar dan berisi platelet, fibrin serta eritrosit. Kerusakan jenis ini dihubungkan dengan respon peradangan lokal yang berwujud timbunan makrofag padat lipid di dalam jaringan subendotelium<sup>64</sup>, kenaikan sel T dan antigen tipe jaringan.<sup>75,76</sup>

### III.2.1.3.2. Trombus akibat kerusakan plak

Episode kerusakan plak sebagian besar ditandai oleh keretakan atau robekan kapsul plak yang berinti lipid. Bila keretakan kapsul kecil, walaupun plak diperbesar akibat keberadaan darah di dalam inti lipid, secara keseluruhan bentuk plak dipertahankan. Pada kerusakan yang lebih besar, material trombus mungkin diproyeksikan melalui keretakan kapsul ke dalam lumen arteri. Bila keretakan kapsul bersifat multipel atau berbentuk spiral, isi plak dapat tertumpah ke dalam lumen.<sup>64,69,72,75,76</sup> Respon terhadap episode kerusakan plak mempunyai beberapa tahapan dan komponen. Tahap pertama adalah pemasukan darah dari lumen ke dalam inti lipid sehingga terjadilah trombus intra plak. Tahap selanjutnya adalah pembentukan trombus yang memiliki lebih banyak komponen berkas fibrin dan platelet. Pada tahap ini trombus terpapar pada aliran darah dalam arteri tetapi tidak menghambat aliran darah secara keseluruhan (trombus mural). Tahap terakhir adalah oklusi arteri secara total oleh trombus (trombus oklusif).<sup>75</sup>

Dampak ruptur plak ditentukan oleh 3 komponen utama sebagai berikut :

- 1) Jumlah dan karakter material trombogenik yang terpapar pada situs ruptur.<sup>45,46</sup>
- 2) Gangguan aliran lokal akibat stenosis dan sklerosis yang telah ada sebelumnya.<sup>45,46</sup>
- 3) Keseimbangan antara proses trombosis dan trombolisis.<sup>45</sup>

Secara eksperimental, jumlah dan karakter material trombogenik pada tunika intima yang terpapar akibat cedera akan menentukan dampak

keluarannya.<sup>45,46,48</sup> Dalam hal ini, inti lipid plak aterosklerotik merupakan substrat kunci dalam pembentukan trombus.<sup>48,72,77-79</sup> Mikrostruktur trombus menggambarkan kemaknaan komponen individual (terutama platelet dan fibrin) serta perilaku hemodinamiknya.<sup>48</sup> Komponen lain yang ikut terlibat adalah sel makrofag<sup>46,75,79</sup>, faktor jaringan<sup>80-84</sup> dan sel otot polos.<sup>85,86</sup> Makrofag dapat mempermudah proses trombogenesis dengan cara melepaskan faktor jaringan<sup>46,48,62,72,87</sup> dan penghambat aktivator plasminogen (*plasminogen activator inhibitor*) PAI-1.<sup>45</sup>

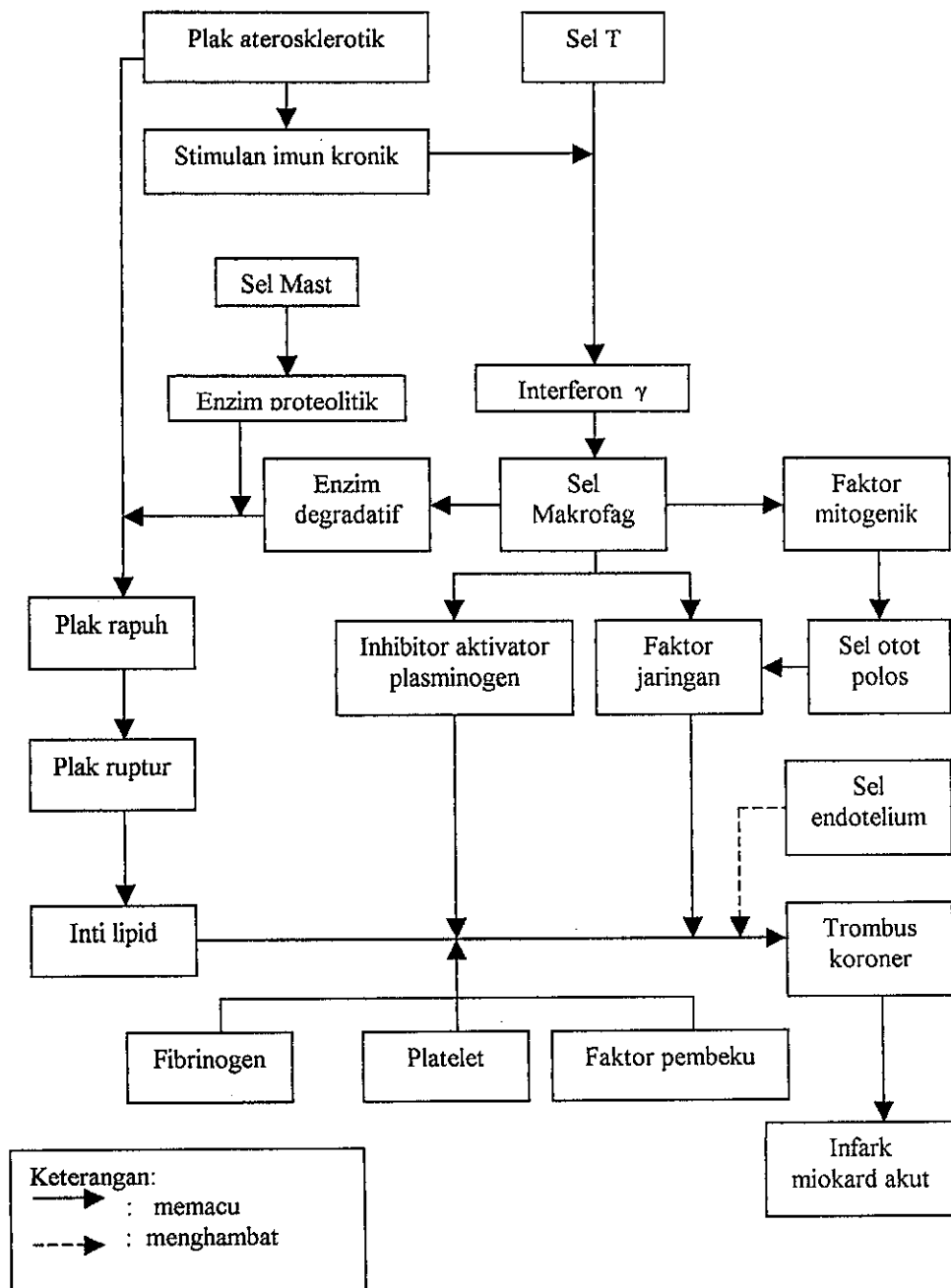
Interaksi antara sel T dengan sel makrofag adalah sebagai berikut : akibat stimulasi imun kronik dalam ateroma, sel T mengelaborasi interferon / INF  $\gamma$ . Disamping mengaktifkan fungsi makrofag; INF  $\gamma$  juga akan menghambat sintesis kolagen kapsul plak, sehingga kapsul menjadi lemah dan mudah ruptur.<sup>87</sup> Selain diproduksi oleh makrofag, faktor jaringan juga mungkin diproduksi oleh sel otot polos<sup>81,85</sup> maupun sel endotelium.<sup>82</sup> Bila trombus besar dan menghambat aliran darah koroner, terjadilah serangan jantung.<sup>48</sup> Akibat respon reparasi vaskuler, trombus dapat mengalami lisis sebagian maupun pengorganisasian.<sup>72</sup> Trombus oklusif akut juga dapat mengalami neovaskularisasi sehingga secara angiografik arteri koroner nampak terbuka sebagian.<sup>48</sup> Hasil penelitian secara angioskopik menunjukkan bahwa pada angina pektoris tidak stabil terdapat iregularitas tunika intima arteri koroner yang ringan beserta trombus mural. Pada IMA kerusakan bersifat lebih luas dengan trombus yang oklusif. Akibat dari pertumbuhan trombus yang silih berganti dengan fragmentasi trombus dan embolisasi perifer, lebih dari 80% trombus koroner mempunyai struktur yang berlapis-lapis.<sup>48</sup>

Pembentukan trombus koroner merupakan proses yang dinamik dan berulang.<sup>48</sup> Trombus berperilaku menggumpal dan meleleh dengan akibat obstruksi koroner bersifat intermiten.<sup>45,48</sup> Fakta ini melahirkan dugaan bahwa keretakan dan pemulihan plak berperan penting dalam evolusi plak aterosklerotik di samping proses proliferasi miointimal akibat cedera endotelial kronik.<sup>45</sup> Apabila trombus kaya platelet berkembang menjadi trombus oklusif, darah di bagian proksimal dan distal lokasi oklusi akan mengalami stagnasi dan menjendal.<sup>48</sup> Trombus akibat stagnasi terutama terdiri atas eritrosit berikat fibrin. Dibanding dengan trombus primer (kaya platelet) trombus sekunder lebih mudah dilarutkan.<sup>48</sup>

Selain faktor trombogenik lokal, faktor sistemik juga mempengaruhi derajat dan durasi deposit trombus.<sup>46,72,83</sup> Oklusi koroner yang berlangsung kurang dari 20 menit, secara klinik dimanifestasikan sebagai angina pectoris tidak stabil. Bila oklusi menetap selama 1 jam atau lebih terjadilah infark miokard akut.<sup>45,72</sup> Nampaknya trombus intra koroner memegang peran utama pada patogenesis IMA.<sup>88,89</sup> Observasi klinik menunjukkan bahwa trombosis dan trombolisis terjadi secara simultan.<sup>46,48,89,90</sup> Di samping itu telah pula ditunjukkan bahwa ada kenaikan monosit penyandi platelet pada individu-individu dengan penyakit jantung koroner stabil jauh-jauh hari sebelum<sup>90</sup> maupun pada saat kejadian angina tak stabil dan IMA.<sup>91</sup> Hasil pengamatan ini memperkuat dugaan bahwa ada kaitan erat antara proses peradangan dan trombosis.<sup>90</sup> Dengan kata lain sindroma iskemik akut digolongkan sebagai akibat proses peradangan atau imunologik yang terjadi di dalam tunika intima vaskuler.<sup>87</sup> Meskipun demikian

hubungan antara aktivitas penyakit dengan kadar Imunoglobulin E tetap tidak jelas.<sup>92</sup> Dalam peristiwa ini, kenaikan respon peradangan bukanlah hanya sebagai akibat dari kerusakan plak saja.<sup>93</sup> ( Lihat bagan 1 ).

**Bagan 1: Patobiologi infark miokard akut**



### III.2.2. Sistem hemostasis

Sistem koagulasi dapat dianggap terdiri atas sistem prokoagulasi dan antikoagulasi. Dengan pengertian yang sama, sistem fibrinolisis juga dapat dipecah menjadi sistem profibrinolisis dan antifibrinolisis. Dalam keadaan normal, sistem prokoagulasi yang sedang berlanjut dihambat oleh sistem anti koagulasi dan diimbangi oleh sistem fibrinolisis pada taraf rendah.<sup>94</sup>

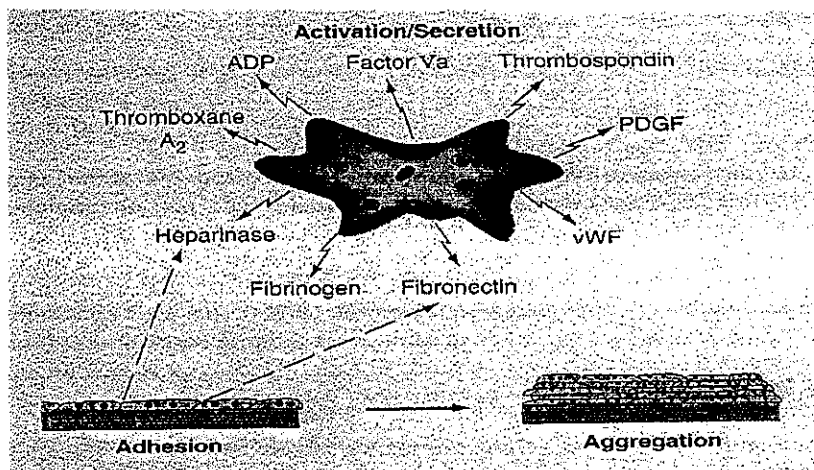
#### III.2.2.1. Proses pembentukan trombus platelet fibrin

Mekanisme pasti mengenai interaksi antara plak aterosklerotik dengan platelet baru sedikit sekali yang diketahui, demikian pula terhadap fenomena reoklusi setelah rekanalisasi pembuluh koroner dengan cara trombolisis maupun angioplasti.<sup>94</sup>

Dalam keadaan normal sel endotelium memproduksi agen vasoaktif (terutama *endotelin-1*) maupun berbagai substansi penghambat agregasi platelet dan pembentukan trombus<sup>50,90,94-96</sup>, antara lain: prostasiklin, oksida nitrogen/*nitrous oxyde* / NO, aktivator plasminogen tipe jaringan<sup>50,94,96</sup> dan heparin.<sup>95-98</sup> Produksi zat-zat tersebut dipengaruhi oleh konsentrasi pembawa pesan intraseluler ( antara lain monofosfat adenosin siklik, monofosfat guanosis siklik), ion kalsium dan interaksi antara sel endotelium dengan: lekosit, platelet maupun konstituen plasma.<sup>94,95</sup> *Endotelin-1* merupakan suatu zat vasokonstriktor maupun ko-mitogenik yang berperilaku sebagai mediator parakrin dan autokrin lokal. *Endotelin-1* juga merupakan vasokonstriktor dan vasopresor yang paling poten.<sup>99</sup>

Penghambatan agregasi platelet dikerjakan dengan cara mencegah platelet untuk menerima isyarat aktivator (agonis) dari darah maupun dinding pembuluh

darah yang cidera.<sup>94,100</sup> Agonis-agonis tersebut antara lain: *adenosine diphosphate* (ADP), trombin, tromboksan A<sub>2</sub>, faktor pengaktif platelet / *platelet activating factor* / PAF, epinefrin<sup>94,96</sup>, tekanan kikis<sup>98,101</sup> dan oksigen radikal bebas.<sup>102,103</sup> Agonis mengubah bentuk platelet dari bentuk cakram lunak menjadi bulatan spiral dan mengaktifkan reseptor platelet untuk fibrinogen maupun protein adhesif lainnya.<sup>94,96</sup> Agonis juga menginduksi pengeluaran kandungan granula platelet antara lain: ADP, serotonin, faktor von Willibrand (*von Willebrand factor*/ vWF), trombospondin dan faktor pembeku (lihat gambar 2).<sup>94,96</sup>



Gambar 2. Skema pengaktifan platelet (dikutip dari Handin R.I.2005)<sup>96</sup>

Dalam proses ini platelet memerlukan *adenosine triphosphate* (ATP) sebagai sumber energi. Apabila perubahan bentuk platelet tidak disertai dengan sekresi granula, terjadilah peninggian ekspresi permukaan vWF platelet.<sup>104</sup> Pada saat plak aterosklerotik ruptur, serabut kolagen matriks ekstraseluler subendotelium yang terpapar dikenali oleh platelet<sup>50,94,97,105</sup> melalui reseptor spesifik GP Ia/IIa.<sup>98,106</sup> Tempat pengikatan spesifik untuk faktor V, VIII, IX dan X juga terpapar.<sup>98</sup> Pada saat yang sama atas prakarsa faktor jaringan / *tissue factor* / TF<sup>72,73,106</sup> aktivitas prokoagulasi melampaui aktivitas antikoagulasi maupun

fibrinolisis.<sup>72,94,107</sup> Hal ini terjadi karena darah maupun pembuluh darah mengeluarkan isyarat agonis terhadap platelet untuk beragregasi (aktivasi).<sup>94,97</sup> Platelet kemudian secara cepat memelopori pembebasan serta penimbunan tromboksan dan serotonin secara lokal.<sup>105</sup> Proses pembentukan trombus terjadi beberapa detik setelah cedera<sup>106</sup>, dimulai dengan interaksi antara platelet dan protein-protein adhesif (*adhesi*). Protein-protein adhesif tersebut termasuk vWF, fibronektin, vitronektin, trombospondin dan laminin.<sup>94,96</sup> Dalam hal ini vWF menjembatani pertautan serabut kolagen subendotelium dengan reseptor platelet GP Ib/IX<sup>96,106</sup>, GP Ia/IIa dan GP Ic/IIa.<sup>98</sup> Pada keadaan tekanan kiris tinggi, vWF juga dapat menjembatani agregasi platelet dengan fibrinogen, fibronektin dan trombospondin endotelium<sup>98</sup> melalui reseptor GPIIb/IIIa.<sup>112</sup> Setelah saling melekat, platelet berubah bentuk dan membentuk situs kontak jamak dengan matriks ekstra seluler subendotelium.<sup>48,94,96</sup>

Tahap berikutnya ditandai dengan perekrutan platelet lebih banyak ke daerah cedera. Mereka berlekatan satu sama lain (agregasi) dengan mediator fibrinogen dan terbentuklah trombus platelet. Agregasi platelet nampaknya merupakan akibat dari kombinasi akumulasi lokal tromboksan dan serotonin yang bersamaan dengan penurunan agen penghambat agregasi.<sup>94,105</sup> Setelah beragregasi platelet membebaskan kandungannya (antara lain faktor pertumbuhan yang dikenal sebagai *platelet-derived growth factor* / PDGF serta faktor mitogenik dan kemoatraktan lain yang berperan dalam pembentukan trombus)<sup>45,95,96,98</sup> dengan cara menginduksi pergerakan sel radang dan proliferasi sel otot polos.<sup>95,109,110</sup>

Platelet kemudian menghasilkan situs prokoagulasi untuk pembentukan trombin dari protrombin pada permukaan atau sebaliknya.<sup>45,90,96,106</sup> Pada saat yang sama TF membentuk suatu kompleks berafinitas tinggi dengan faktor koagulasi VII/VIIa. Komplek TF/VIIa kemudian mengaktifkan faktor IX dan X yang selanjutnya memprakarsai pembentukan trombin.<sup>72,98,111</sup> Dengan kata lain TF merupakan elemen kunci dalam jendalan hemostatik dan trombus patologik.<sup>73,90,111</sup> Dalam proses ini faktor V, VIII dan kininogen berberat molekul tinggi berperan sebagai kofaktor.<sup>98</sup> Pengaktifan faktor IX juga diprakarsai oleh faktor XI, sedangkan faktor XI diaktifkan oleh faktor XII.<sup>112</sup> Trombin merupakan enzim katalitik untuk semua proses trombotik.<sup>90</sup> Pembentukan trombin terjadi dalam waktu 45 detik setelah cedera. Trombin yang terbentuk kemudian memperkuat aktivitas platelet dan dalam beberapa menit<sup>106</sup> mengubah fibrinogen menjadi polimer fibrin<sup>90,96,106,108</sup> serta mendegradasi jalur penghambat faktor jaringan.<sup>113</sup>

Polimer fibrin kemudian membentuk jaring-jaring mengelilingi platelet dan dalam waktu 24 jam<sup>45</sup> terbentuklah trombus-platelet-fibrin<sup>90</sup> atau jendalan hemostatik sekunder yang lebih resisten terhadap tekanan kikis aliran darah.<sup>94,96</sup> Dengan demikian trombin memainkan peranan penting pada pembentukan trombus.<sup>96</sup> Setelah itu sel-sel otot polos dalam tunika media mulai menjadi hipertrofi dan berproliferasi. Hipertrofi sel otot polos mungkin juga berperan penting pada fase awal maupun pada saat organisasi trombus dengan jalan mensekresi dan sintesis matriks ekstraseluler.<sup>45,95</sup> Replikasi awal sel-sel otot polos tersebut diduga merupakan respon langsung terhadap trauma mekanik<sup>95</sup> melalui

mekanisme pembebasan faktor pertumbuhan fibroblas , induksi jalur autokrin maupun stimulasi PDGF.<sup>45,46,50,106</sup>

Trombus-platelet-fibrin bila dilihat dengan mikroskop cahaya nampak sebagai massa homogen tak berstruktur. Dengan mikroskop elektron, struktur primer masih terdeteksi dan terbenam dalam jaring-jaring fibrin. Dengan kata lain, trombus platelet sesungguhnya hanyalah distabilkan oleh fibrin.<sup>48</sup> Trombus-platelet-fibrin selanjutnya dikonsolidasikan dengan hubungan silang menyilang rangkaian untingan fibrin oleh enzim transaglutinase (faktor XIII).<sup>94,106</sup> Faktor XIII sendiri diaktifkan oleh trombin.<sup>94,106</sup> Jaring-jaring fibrin bersifat rentan terhadap enzim pemotong protein (plasmin) yang terbentuk sebagai respon terhadap influk aktivator plasminogen endogen maupun pemberian obat trombolitik eksogen.<sup>94</sup> Dengan kata lain faktor XIII mempunyai efek yang bertolak belakang dengan aktivator plasminogen.<sup>114</sup> Plasmin yang dibangkitkan dengan terapi trombolitik melalui beberapa jalur juga membangkitkan trombin. Dengan demikian pada saat trombin dibebaskan dari dalam jendalan, proses trombolisis sendiri juga membangkitkan trombin baru dan mekanisme prokoagulasi.<sup>90</sup>

Aktivator plasminogen juga memicu disintegrasi jendalan hemostasis. Hal ini akan mengakibatkan perdarahan bila segel jendalan lepas dan pecah dalam dinding pembuluh darah.<sup>94</sup> Selain pembentukan trombin dari protrombin, situs prokoagulasi juga membantu membentuk faktor X menjadi Xa.<sup>94</sup> Faktor Xa selanjutnya akan mengkonversi protrombin menjadi trombin.<sup>106,111</sup> Untuk membatasi koagulasi, situs membangkitkan sistem anti koagulasi dan

profibrinolisis. Sistem anti koagulasi dibangkitkan dengan cara mempertahankan aliran darah untuk mengurangi konsentrasi zat-zat reaktan<sup>98,106</sup>, absorpsi faktor-faktor koagulasi serta pengadaan berbagai penghambat koagulasi (terutama anti trombin, protein C, protein S, penghambat jalur faktor jaringan<sup>106</sup> dan trombomodulin<sup>115</sup>). Antitrombin secara nyata menghambat faktor Xa dan trombin. Untuk menghambat pembentukan trombin, anti trombin perlu membentuk ikatan dengan heparin.<sup>98</sup> Trombomodulin berperan sebagai pengikat trombin dan pengaktif protein C.<sup>115</sup> Selain faktor XII dan XI<sup>112</sup>, fibrin juga berperan sebagai pelaku profibrinolisis dengan cara mempermudah konversi plasminogen menjadi plasmin.<sup>94</sup> Hal ini ditempuh dengan jalan mengaktifkan katalisator aktivator plasminogen jenis jaringan *tissue-type plasminogen activator* (t-PA).<sup>94</sup> Hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa platelet mampu memfasilitasi maupun menghambat dan menetralkan plasmin<sup>108,112</sup>, sedangkan pada penderita yang mendapat terapi anti koagulan terdapat peningkatan aktivitas platelet.<sup>116</sup> Trombin ternyata juga mengaktifkan protein C dan S, merangsang sel endotelium untuk memproduksi substansi kontra regulasi maupun inhibitor aktivator plasminogen (PAI-1).<sup>98</sup> Di samping itu, karena sel otot polos vaskuler memiliki reseptor spesifik untuk t-PA maka sel otot polos juga diduga berperan penting pada regulasi aktivitas plasminogen.<sup>117,118</sup> Dengan demikian jelaslah proses koagulasi dan fibrinolisis tidak berdiri sendiri-sendiri melainkan berinteraksi<sup>94,95,108,115</sup>, meskipun mekanisme sesungguhnya belum diketahui.<sup>111</sup>

Selain akibat cedera, efek berbagai mediator terhadap sel endotelium juga mengganggu keseimbangan ini dengan cara mengubah produksi lokal substansi

parakrin anti platelet mirip NO.<sup>119</sup> Mediator-mediator tersebut termasuk molekul adhesi endotel-platelet<sup>119</sup> maupun faktor nekrosis tumor.<sup>120</sup>

### III.2.2.2. Interaksi antara fibrinogen dengan reseptor platelet

Pembentukan trombus platelet ditentukan oleh penggandengan (*bridging*) reseptor platelet dengan fibrinogen.<sup>94,96</sup> Mekanisme sentral yang mengontrol proses ini adalah perubahan status platelet dari mode *non binding* menjadi *binding*. Walaupun jumlah fibrinogen dalam plasma berlimpah-limpah; tanpa isyarat yang ditimbulkan oleh cedera vaskuler, fibrinogen tidak akan pernah mencapai reseptor platelet.<sup>95,108</sup> Isyarat ini akan mengaktifkan molekul-molekul fibrinogen untuk berikatan dengan reseptor platelet. Proses dimulai dengan penggandengan 2 platelet, kemudian diikuti dengan platelet-platelet lain melalui efek bola salju untuk menghasilkan komposisi yang terdiri atas 10 atau lebih platelet.<sup>94</sup> Reseptor platelet untuk fibrinogen dibentuk oleh 2 membran glikoprotein (GP IIb-IIIa)<sup>90,94,96,106</sup>, sedangkan reseptor lain berfungsi pada saat platelet inaktif<sup>108</sup>. Pengaktifan platelet oleh ADP<sup>96</sup> dan trombin akan membuka gerbang situs regulasi GP IIIa.<sup>94,121</sup> Dalam keadaan istirahat, gerbang ini mencegah pemasukan fibrinogen ke tempat penambatan di GP IIb.<sup>94</sup> Dengan kata lain bila reseptor GP IIb-IIIa tersekat, agregasi platelet tidak akan pernah terjadi<sup>108,121</sup>. Ikatan fibrinogen dengan reseptor GP IIb-IIIa membran platelet dapat menjadi target enzim trombin, faktor XIIIa dan plasmin secara endogen maupun obat trombolitik secara eksogen.<sup>94</sup> Adanya saling pengaruh secara temporal antara platelet dan fibrin akan memberi kejelasan mengapa obat anti platelet maupun anti

koagulan menguntungkan penderita yang berisiko trombus koroner dan mengapa trombus segar lebih mudah dilarutkan daripada trombus yang telah terkonsolidasi.<sup>48</sup>

Seperti yang telah diutarakan di depan, eritrosit dan lekosit juga dijumpai pada gumpalan trombus. Peran eritrosit terhadap aktivitas platelet masih kontroversial.<sup>122-124</sup> Platelet yang teraktivasi menginduksi IL-1B, IL-8 dan protein kemoataktik monosit / *monocyte chemotactic protein* / MCP-1 lekosit.<sup>125</sup> Lekosit kemudian melekat pada platelet maupun endotelium (melalui aksi VCAM) dan memberi kontribusi terhadap respon peradangan yang menyertai trombosis.<sup>97,125-128</sup> Dalam hal ini trombin memainkan peranan penting dengan cara menstimulasi adhesi monosit maupun netrofil dan secara langsung bersifat mitogenik terhadap fibroblas.<sup>96</sup> Mekanisme transduksi isyarat yang terlibat dalam ekspresi VCAM belum diketahui dengan pasti.<sup>129</sup> Dengan menjembatani pembentukan fibrin, trombin juga melepaskan produk degradasi fibrin / *fibrin degradation product* (FDP) yang bersifat kemotaktik terhadap lekosit.<sup>96</sup> Dengan demikian jelaslah bahwa adhesi platelet tidak hanya memulai suatu proses untuk aktivasi dan agregasi platelet selanjutnya, tetapi juga mengaktifkan mekanisme regulasi kontra dan juga berpartisipasi dalam reaksi *immune-mediated*.<sup>98</sup>

### **III.2.3. Faktor risiko trombogenik**

Faktor risiko trombogenik secara garis besar dapat dibagi menjadi faktor risiko lokal dan faktor risiko sistemik.<sup>45,46,55,62</sup>

### **III.2.3.1. Faktor risiko trombogenik lokal**

#### **III.2.3.1.1. Derajat kerusakan plak**

Apabila kerusakan hanya terjadi pada permukaan plak aterosklerotik, stimulus trombogenik relatif terbatas dan bermuara pada pembentukan trombus mural. Keterpaparan dinding pembuluh (yang rusak berat) terhadap aliran darah akan diikuti oleh pembentukan trombus yang tidak mudah larut. Dengan kata lain, semakin berat kerusakan dinding pembuluh yang terpapar aliran darah semakin besar pula trombus yang dihasilkan.<sup>45,46,55,72</sup> Tekanan darah tinggi mungkin memperberat derajat kerusakan plak melalui efek tekanan kikis.<sup>45,46,69,72</sup>

#### **III.2.3.1.2. Derajat stenosis**

Respon trombosis akut terhadap kerusakan plak juga tergantung pada perubahan geometrik mendadak atau derajat stenosis yang menyertai kerusakan plak.<sup>45,46,55</sup> Perubahan geometrik minimal setelah kerusakan dengan stenosis ringan akan berakibat pada pembentukan trombus mural kecil. Perubahan geometrik yang lebih besar akan mengakibatkan terjadinya trombus oklusif kaya platelet.<sup>45,46,55</sup>

#### **III.2.3.1.3. Substrat jaringan**

Kerusakan plak akan menghasilkan permukaan yang kasar di dalam lumen arteri. Hal ini akan memacu pertumbuhan trombus oklusif. Di samping derajat kerusakan, respon trombotik dipengaruhi oleh komponen plak aterosklerotik yang terpapar.<sup>45,46</sup> Inti lipid di dalam plak aterosklerotik kaya lipid merupakan substrat

yang paling trombogenik bila dibanding dengan substrat lainnya. Hal ini sebagian disebabkan oleh keberadaan TF yang tinggi sebagai hasil dari aktivitas prokoagulasi, aktivitas platelet maupun makrofag. Dengan kata lain kecenderungan trombogenik pada plak kaya lipid tidak hanya akibat kerentanan untuk terjadi kerusakan<sup>45,46,55,72,83,130</sup> tetapi juga akibat kenaikan trombogenisitasnya.<sup>45,46,55,72,83</sup>

#### **III.2.3.1.4. Trombus residual**

Beberapa faktor yang mungkin ikut berperan untuk kejadian retrombosis adalah sebagai berikut:

- 1) Trombus residual mungkin menjerok ke dalam lumen dengan akibat penambahan derajat stenosis dan kecepatan kikisan. Hal ini akan memfasilitasi pengaktifan dan deposit platelet maupun fibrinogen.<sup>46,48,64,75</sup>
- 2) Pada permukaan trombus yang telah terfragmentasi terdapat aktivitas fibrin yang tinggi. Trombin terikat fibrin ini dapat terpapar pada aliran darah dan memelopori pengaktifan platelet maupun faktor pembeku serta proses trombosis.<sup>46,48</sup>
- 3) Pacuan terhadap aktivitas platelet dan trombin oleh obat trombolitik dengan sendirinya juga berperan terhadap kejadian retrombosis.<sup>46,90</sup>

#### **III.2.3.1.5. Vasokonstriksi**

Endotelium mempunyai peran penting dalam memodulasi tonus pembuluh darah dengan jalan pembebasan *endothelium derived relaxing factor* (EDRF)

maupun zat vasoaktif. Dalam keadaan disfungsi, endotelium lebih banyak mengeluarkan zat vasoaktif dari pada EDRF<sup>46,55,72,83,131</sup> sehingga akan mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap stimulasi metabolik.<sup>132</sup> Secara faali, pembentukan trombus dan vasokonstriksi berperan sebagai mekanisme pertahanan untuk mencegah terjadinya perdarahan. Dalam keadaan kerusakan plak, respon tersebut mungkin bersifat merugikan.<sup>46,55</sup>

### **III.2.3.2. Faktor risiko trombogenik sistemik**

#### **III.2.3.2.1. Peninggian kadar katekolamin**

Mekanisme katekolamin-trombogenesis dan katekolamin-vasokonstriksi mungkin menduduki peran penting; sebab mekanisme ini menghubungkan perkembangan trombus arteri dengan tekanan emosi, variasi sirkadian, aktivitas fisik berat pada *sedentary* dan perokok sigaret.<sup>46,130</sup> Peninggian kadar katekolamin secara langsung akan memicu kerusakan plak, mempermudah pengaktifan platelet maupun pembangkitan trombus.<sup>46</sup>

#### **III.2.3.2.2. Sistem renin-angiotensin-aldosteron**

Bila berdiri sendiri, peninggian kadar renin tidak cukup berperan sebagai pemicu kejadian infark miokard.<sup>46,131</sup> Sistem ini nampaknya berperan menaikkan trombogenitas dan atau menghambat aktivitas trombolisis.<sup>46,131</sup>

### **III.2.3.2.3. Kelainan metabolik**

#### **III.2.3.2.3.1. Hiperkolesterolemi**

Pengaruh hiperkolesterolemi terhadap proses trombosis belum terbakukan.<sup>47,130,133</sup> Seperti kita ketahui, perakitan dan aktivitas kompleks enzimatik pada proses prokoagulasi memerlukan suatu permukaan.<sup>133</sup> Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa partikel lipoprotein mungkin dapat menyiapkan permukaan prokoagulasi<sup>133,134</sup> dan menghambat fibrinolisis.<sup>55</sup> Walaupun demikian peran tersebut belum dapat dikembangkan dengan mantap.<sup>134</sup> Telah pula dibuktikan bahwa hiperlipidemia mempengaruhi agregasi platelet.<sup>133-138</sup> Mekanisme yang mungkin dapat menerangkan fenomena ini adalah sebagai berikut : hiperkolesterolemi akan menurunkan pH intra platelet dan menghambat pertukaran ion  $\text{Na}^+$  /  $\text{H}^+$ ; sehingga terjadi pengasaman relatif pada platelet. Keadaan ini akan menaikkan respon platelet terhadap stimulus agonis.<sup>133,139</sup> Disamping itu pada penderita dengan hiperkolesterolemi juga terdapat peningkatan aktivitas PAF<sup>140</sup> dan disfungsi endotelium.<sup>141,142</sup>

#### **III.2.3.2.3.2. Hiperhomosisteinemi**

Hiperhomosisteinemi selain diidentifikasi sebagai faktor risiko PJI<sup>46,143</sup>, juga menaikkan produksi NO sel otot polos.<sup>144</sup> Faktor ini lebih bersifat aterogenik daripada trombogenik.<sup>46,55</sup>

#### III.2.3.2.3.3. Diabetes mellitus

Telah banyak penelitian menunjukkan kemungkinan adanya korelasi antara status glikemi dengan kenaikan faktor pembeku, penurunan anti trombin, penurunan aktivitas fibrinolisis<sup>145</sup>, disfungsi sel endotelium<sup>146,147</sup> dan kenaikan kadar fibrinogen.<sup>148</sup> Selain akibat peran produk glikosilasi lanjut terhadap serabut kolagen dan lipoprotein<sup>149</sup>, mekanisme terjadinya penyakit vaskuler sebagian dihubungkan dengan pengaktifan platelet dan faktor-faktor koagulasi.<sup>46,149</sup> Hal ini mungkin berhubungan dengan kenaikan kadar vWF plasma maupun perubahan kandungan kolesterol membran platelet akibat perubahan kadar lipoprotein plasma.<sup>46</sup> Walaupun konsentrasinya tidak berubah<sup>150</sup>, lipoprotein yang terglikasi akan berfungsi tidak normal.<sup>55</sup> LDL kolesterol yang berisi Apo B-100 terglikasi akan berinteraksi dengan platelet<sup>55,151</sup> dan sel endotelium<sup>55</sup> untuk menaikkan produksi tromboksan<sup>152</sup>, menurunkan prostaglandin trombolitik<sup>55,151</sup> dan meningkatkan PAI-1<sup>55,153,154</sup>, sehingga memudahkan proses trombosis<sup>153</sup>. Penurunan aktivitas fibrinolisis dan kenaikan PAI-1 diasosiasikan dengan disinsulinemia.<sup>155,156</sup> Kenaikan adhesi dan agregasi platelet maupun interaksi antara platelet dengan dinding vaskuler belum ada kepastian.<sup>152,157,158</sup>

#### III.2.3.2.3.4. Gangguan sistem hemostasis

Gangguan fibrinolisis mungkin merupakan faktor risiko trombosis pada penderita PJI.<sup>46,159</sup> Penghambatan sistem fibrinolisis dapat terjadi pada aras aktivator plasminogen (terutama oleh PAI-21) maupun aras plasmin (terutama oleh  $\alpha_2$  antiplasmin).<sup>160</sup> Karena metode yang tersedia untuk mempelajari proses

fibrinolisis bersifat tidak spesifik dan tidak sensitif, konsep ini belum terbukti.<sup>146</sup> Kemungkinan lain adalah pengaktifan platelet dan sistem koagulasi.<sup>46,55</sup> Di antara determinan hemostatik yang digolongkan sebagai faktor risiko trombogenik : fibrinogen<sup>46,55</sup>, faktor VII<sup>46,160</sup> dan vWF<sup>55</sup>, hanya fibrinogenlah yang mempunyai asosiasi paling kuat dan paling ajek.<sup>55</sup> Kiranya perlu diketahui bahwa kadar fibrinogen akan bertambah sesuai dengan pertambahan usia, obesitas, hiperlipidemia, diabetes mellitus dan tekanan emosional.<sup>46</sup> Di samping itu , kenaikan jumlah dan kelengketan platelet juga digolongkan sebagai faktor risiko.<sup>55</sup>

#### **III.2.3.2.3.5. Infeksi sistemik**

Infeksi sistemik telah dihubungkan dengan kejadian penyakit aterosklerosis dan komplikasi trombogeniknya.<sup>160,162,163</sup> Produk infeksi mungkin mengaktifkan monosit, leukosit dan menciptakan status hiperkoagulasi (melalui sintesis dan pengaktifan TF, interaksi platelet maupun kenaikan kadar fibrinogen), tetapi hasil penelitian mengenai hal tersebut masih bersifat kontroversial.<sup>58-63,72</sup>

#### **III.2.3.2.3.6. Merokok sigaret**

Merokok sigaret akan mengganggu pembebasan NO. Gangguan pada pembebasan NO sel endotelium<sup>164,165</sup> akan mengakibatkan pengurangan kapasitas fibrinolisis<sup>165</sup>, sedangkan gangguan pembebasan NO platelet akan bermuara pada peningkatan agregasi platelet.<sup>166,167</sup>

### **III.2.3.2.3.7. Kelainan genetik**

Kelainan genetik mungkin dapat menjadi faktor risiko trombosis melalui efek gangguan metabolisme<sup>142,143,168</sup> maupun komponen hemostasis.<sup>160,169</sup>

### **III.2.4. Diagnosis Klinik IMA**

Diagnosis klinik IMA dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinik, perubahan tampilan elektrokardiogram dan peninggian aktivitas enzim plasma.<sup>170</sup>

#### **III.2.4.1. Gambaran klinik**

Riwayat klasik IMA ditengarai oleh rasa tidak enak prekordial atau substernal yang dilukiskan sebagai rasa nyeri, terbakar, terhimpit, berat atau membengkak<sup>170</sup> dengan durasi > 20 menit.<sup>171</sup> Rasa tidak enak sering menjalar ke bagian depan dada, lengan kiri atau kedua lengan, leher dan atau rahang. Rasa nyeri dapat pula dirasakan di punggung, terutama di antara scapula. Keluhan-keluhan lain yang mungkin menyertai adalah : sesak nafas, keringat dingin, mual, muntah, sendawa dan ingin berak.<sup>170</sup> Berdasarkan tanda-tanda fisik yang ditampilkan, Killip<sup>172</sup> membagi penderita IMA menjadi 4 kelas klinik sebagai berikut:

- I : tidak ada gagal jantung.
- II : gagal jantung ringan atau moderat ( ronki terdengar < 50% lapangan paru).
- III : edema paru, ronki terdengar  $\geq$  50% kedua lapangan paru.

IV : syok kardiogenik ( T sistolik  $\leq$  90 mmHg, denyut jantung meningkat, akral dingin, produksi urin  $<$  1 cc/ kgbb/ jam.

#### III.2.4.2. Perubahan tampilan elektrokardiogram (EKG)

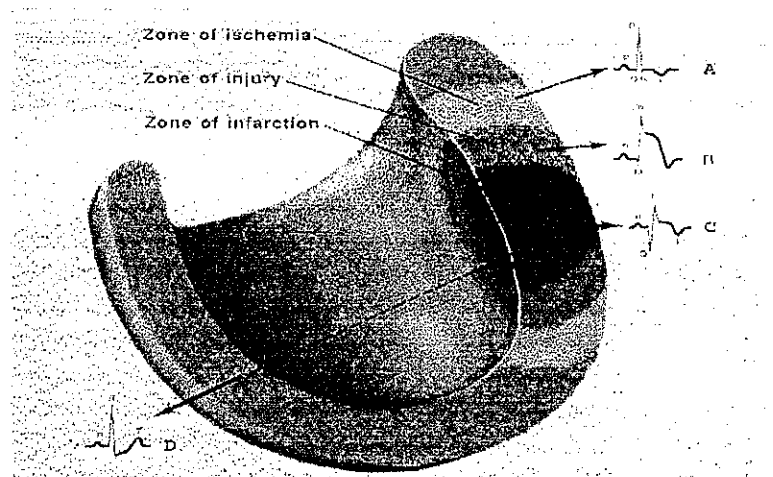
Infark miokard adalah otot jantung yang nekrosis. Pada infark miokard yang berkembang penuh, daerah infark terdiri atas area nekrotik yang dikelilingi oleh area cedera (*injury*) dan kemudian area iskemik.<sup>173-179</sup> Ketiga area ini akan memberikan konsekuensi pada tampilan EKG dari sandapan yang terletak di atas situs daerah infark.<sup>173,174,176,177</sup> Pada miokardium yang nekrotik depolarisasi maupun repolarisasi membran sel tidak mungkin terjadi. Pada miokardium yang cedera terjadi depolarisasi spontan dan repolarisasi yang tidak sempurna, sedangkan pada area iskemik hanya terjadi gangguan repolarisasi.<sup>175,176</sup> Area miokardium yang nekrotik merupakan zona elektrik tidak aktif, sehingga vektor parsial QRS yang dalam keadaan normal muncul dari area tersebut menghilang.<sup>173,174,177</sup> Sebagai akibat dari predominansi vektor parsial otot yang sehat, vektor total QRS akan membias dari pusat nekrotik ke arah titik isoelektrik. Elektroda yang diletakkan di atas daerah infark seolah-olah memandang melalui sebuah jendela dan merekam defleksi gelombang depolarisasi sisi jantung di seberangnya yang menjauhi elektroda.<sup>175,178,179</sup> Hasil akhir dari proses-proses tersebut adalah gelombang R yang mengikuti gelombang Q akan menjadi kecil, tenggelam di dalam gelombang Q atau bahkan menghilang<sup>174,179</sup>; sehingga terbentuklah gelombang Q abnormal yang merupakan gambaran khas infark miokard transmural.<sup>173-179</sup> Pada umumnya gelombang Q dikategorikan sebagai

abnormal bila berdurasi  $\geq 0,04$  detik dan atau beramplitudo  $\geq \frac{1}{4}$  gelombang R pada sandapan yang sama.<sup>6,9,10</sup> Durasi gelombang Q  $\geq 0,04$  detik ini sesuai dengan 'kode Minnesota 1982' no 1-1-2 dan 1-1-3. Untuk amplitudo gelombang Q, WHO menggunakan batasan  $\geq \frac{1}{3}$  R (kode 1-1-1). Di samping itu, untuk sandapan III (kode 1-1-4) dan aVF (kode 1-1-5) digunakan batasan durasi gelombang Q  $\geq 0,05$  detik.<sup>180</sup>

Dikatakan bahwa nekrosis awal serabut miokardium dapat diamati (dengan mikroskop elektron) dalam waktu antara 12-18 jam dan gelombang Q abnormal antara 12-24 jam setelah serangan jantung.<sup>10</sup> Penulis lain menyatakan bahwa perubahan-perubahan kompleks QRS akan sempurna pada sekitar 9 jam setelah serangan jantung<sup>181</sup>, sehingga kegunaan gelombang Q abnormal dalam diagnosis dan tata laksana pengobatan dasar dini tidaklah banyak menolong.<sup>170</sup>

Area miokardium yang mengalami cedera pada infark transmural akan menghasilkan elevasi segmen ST yang mendatar<sup>175,176</sup> atau mencembung ke atas pada EKG.<sup>173-179</sup> Perubahan segmen ST penderita IMA pada garis besarnya dapat dibagi menjadi 2, yaitu : perubahan pada fase akut dan perubahan pada fase evolusi. Tepat pada saat proses infark miokard dimulai, gelombang T pada sandapan di atas daerah yang terkena menjadi sangat tinggi (T hiperakut)<sup>170,174,177,178</sup> sebagai akibat dari iskemi subendokardium.<sup>174,182</sup> Stadium sangat dini ini umumnya luput dari rekaman EKG.<sup>174,177,179</sup> Tampilan ini kemudian diikuti oleh elevasi segmen ST (fase akut) yang kemudian menenggelamkan gelombang T.<sup>174</sup> Elevasi segmen ST biasanya terjadi dalam jam pertama setelah serangan jantung.<sup>177,179</sup> Apabila proses berlanjut, miokardium yang mula-mula iskemik dan

kemudian cedera menjadi nekrotik sehingga muncul gambaran lengkap EKG infark miokard akut.<sup>174,179</sup> Salah satu karakteristik paling penting dari perubahan ST-T pada IMA adalah adanya tampilan berbalikan (*reciprocal*).<sup>173,177</sup> Dalam hal ini sandapan anterior dan inferior bertendensi untuk menampilkan gambaran yang berbalikan tersebut.<sup>177</sup> Gelombang T hiperakut memiliki kemaknaan yang setara dengan elevasi segmen ST.<sup>177</sup> Selang beberapa jam hingga hari (fase evolusi) elevasi segmen ST mulai kembali ke garis isoelektrik bersamaan dengan perubahan gelombang T dari positif menjadi negatif, simetrik dan dalam<sup>176-179</sup> sebagai akibat iskemi transmural.<sup>174</sup> (lihat gambar 2 )



Gambar 3. Tampilan lengkap EKG IMA ( dikutip dari Scheidt S, 1984)<sup>178</sup>

Keterangan:

- A. Iskemi miokardium menyebabkan inversi gelombang T.
- B. Cedera miokardium menyebabkan elevasi segmen ST.
- C. Nekrosis miokardium menyebabkan gelombang Q atau QS.
- D. Tampilan berbalikan (resiprokal).

Perubahan gelombang T akan berakhir dalam beberapa minggu.<sup>174-176,179</sup>

Pada saat penyembuhan, segmen ST dan gelombang T kembali menjadi normal sehingga akhirnya hanya gelombang Q patologik / kompleks QS saja yang tertinggal.<sup>173,175,176,178</sup> Walaupun hubungan antara perubahan-perubahan tampilan

EKG dengan kelainan anatomik maupun gejala klinik lain tidak selalu konstan, secara keseluruhan evolusi infark miokard dapat diikuti melalui tampilan EKG-nya.<sup>174</sup> Oleh karena itu berbagai peneliti menggunakan hasil pengukuran durasi maupun amplitudo gelombang Q dan R untuk memprediksi luas daerah infark.<sup>183-</sup><sup>187</sup> Kegunaan elevasi segmen ST sebagai petanda keberadaan infark miokard akut juga telah dilaporkan. Dikatakan bahwa elevasi segmen  $ST \geq 2$  mm pada 2 sandapan atau lebih disertai dengan tampilan 'berbalikan' mempunyai kemungkinan menderita IMA sebesar 95,5%. Bila elevasi segmen  $ST \geq 2$  mm tanpa disertai gambaran 'berbalikan', kemungkinan menderita IMA sebesar 80,4%. Bila yang digunakan sebagai petanda elevasi segmen ST kurang dari 2 mm, kemungkinan menderita IMA adalah 48 %.<sup>188</sup>

Secara keseluruhan, elevasi segmen ST memiliki sensitivitas sebesar 76% dan spesifisitas sebesar 92% untuk diagnosis dini IMA.<sup>188</sup> Peneliti lain menyatakan bahwa elevasi segmen ST mempunyai spesifisitas tinggi tetapi sensitivitas rendah untuk diagnosis IMA.<sup>189</sup> Perbedaan hasil penilaian ini mungkin terjadi akibat keberadaan variabel-variabel yang mengganggu, antara lain : perubahan posisi tubuh, kenaikan mendadak tegangan QRS / ST, gangguan irama, perubahan frekuensi, kekeliruan dalam meletakkan elektroda<sup>190</sup> dan kepakaran penilai.<sup>191</sup> Kemungkinan lain adalah akibat dari perbedaan dalam menentukan tempat pengukuran elevasi segmen ST. Dalam hal ini WHO menggunakan titik 0,08 detik dari titik pertemuan antara akhir gelombang S dengan permulaan segmen ST/ titik J / *J point* (Kode Minnesota 1982 no 9-2) sebagai titik referensi.<sup>180</sup>

### III.2.4.3. Petanda biokimiawi

Dalam tahun-tahun terakhir ini, petanda biokimiawi telah memberi sumbangan terhadap pemahaman mekanisme patogenetik IMA secara lebih baik dan memperbaiki evaluasi dini penderita dengan nyeri angina akut.<sup>194</sup> Pada saat miokardium mengalami cedera, terjadi pembebasan berbagai makro molekul, termasuk: enzim, mioglobin dan protein-protein kontraktil.<sup>170</sup>

Tiga jenis enzim yang secara rutin digunakan untuk diagnosis IMA adalah transaminase aspartat (*aspartate transaminase / AST*), dehidrogenase laktat (*lactate dehydrogenase / LDH*) dan kinase kreatinin (*creatinine kinase / CK*). Telah terbukti bahwa AST (dahulu disebut SGOT) ternyata tidak sensitif dan tidak spesifik, sehingga selanjutnya tidak direkomendasikan untuk menegakkan diagnosis.<sup>170</sup> LDH dan isoenzimnya terutama digunakan untuk penderita-penderita yang datang terlambat (antara 48-72 jam setelah serangan)<sup>170</sup>, sedangkan penggunaan CK dan CKMB (*creatinine kinase myocardial – bound*) telah menjadi rutin dan digolongkan sebagai piranti yang paling sensitif, spesifik serta hemat biaya (*cost-effective*) untuk menegakkan diagnosis IMA.<sup>170,193</sup> Karena di dalam miokardium 55% CK berupa CKMB, maka CKMB bersifat lebih sensitif dan lebih spesifik untuk petanda diagnosis IMA daripada CK.<sup>170,194,195</sup> Walaupun demikian akibat dari cedera (antara lain: setelah olah raga, peradangan, trauma dan akibat aliran elektrik), 5-7 % CK otot skelet dapat menjadi CKMB. Beberapa penyakit bawaan tertentu (antara lain distrofi otot Duchenne) juga mengakibatkan kenaikan kadar CKMB sekitar 4-5%.<sup>170</sup> Selain akibat kelainan otot skelet, nilai positif palsu CKMB juga dapat disebabkan oleh kesalahan teknik pemeriksaan,

penderita dengan dialisis renal dan penderita yang mendapat: chlordiazepoxide, anti depresan trisiklik maupun aspirin dosis tinggi.<sup>170</sup> Kesalahan teknik pemeriksaan merupakan akibat dari ketidakmampuan membedakan sub unit B dari sub unit M. Hal ini akan bermuara pada peningkatan kadar CKMB. Keadaan ini dijumpai antara lain pada cidera prostat, uterus, traktus gastrointestinalis, otak dan pada tumor-tumor tertentu.<sup>170</sup> Kadar CK dan CKMB hendaknya dianalisis secepatnya setelah penderita dirawat dan ditindaklanjuti secara serial.<sup>170,198</sup> Dengan metoda konvensional aktivitas CKMB plasma akan naik secara bermakna dalam waktu 6-10 jam setelah serangan dan mencapai puncak antara 14-46 jam<sup>194</sup> kemudian kembali ke nilai normal setelah 48-72 jam.<sup>170</sup> Batas nilai normal CK plasma adalah sekitar 120 IU/L, sedangkan CKMB antara 10-13 IU/L. Aktivitas LDH akan mencapai puncak antara 48-72 jam dan akan dipertahankan hingga 10-14 hari.<sup>170</sup>

Pada umumnya apabila kadar kreatinin kinase lebih besar dari 2 kali batas atas nilai normal, penderita diputuskan sebagai penderita infark miokard akut.<sup>170,192</sup> Apabila semua petanda konvensional bernilai normal atau sedikit naik, penderita diputuskan sebagai penderita angina pektoris tidak stabil.<sup>192</sup> Terlepas dari titik potong yang digunakan, determinasi tunggal kadar enzim jantung tidak dapat digunakan untuk mendeteksi AMI dengan sensitivitas tinggi.<sup>195</sup> Dikatakan bahwa bila hanya menggunakan determinasi tunggal, sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 76% dan 72%. Bila menggunakan determinasi secara serial sensitivitas dan spesifisitasnya naik menjadi maksimum 92% dan 96%.<sup>196</sup> Determinasi profil isoform CK-MM mempunyai sensitivitas untuk diagnosis IMA

lebih tinggi tetapi spesifisitasnya  $\leq$  CKMB.<sup>195,197</sup> Kegunaan petanda lain untuk cedera iskemik ( antara lain mioglobin dan troponin T ) dalam diagnosis IMA belum ada kesepakatan.<sup>195</sup> Mioglobin merupakan petanda yang meningkat lebih awal daripada CKMB.<sup>192,198</sup> Walaupun demikian, kegunaannya pada penderita angina tidak stabil juga memiliki keterbatasan.<sup>192</sup> Kenaikan kadar CKMB<sup>199</sup> maupun troponin T oleh berbagai peneliti juga digunakan untuk stratifikasi dan menentukan prognosis penderita.<sup>200-206</sup> Untuk penderita IMA, hubungan antara kedua variabel tersebut tidak selalu berbanding lurus.<sup>207</sup> Hal ini disebabkan oleh adanya variabilitas kadar enzim pada penderita IMA.<sup>208</sup>

### **III.2.5. Obat-obat yang telah digunakan pada tata laksana IMA**

Pengelolaan dini penderita dengan diagnosis klinik IMA setidak-tidaknya memiliki tujuan utama sebagai berikut :

- 1) Menyiapkan resusitasi jantung (bila diperlukan).
- 2) Mengobati aritmia yang mengancam kehidupan.
- 3) Meredakan rasa sakit dan kegelisahan.
- 4) Menyelamatkan miokardium sebanyak mungkin.<sup>209,210</sup>

#### **III.2.5.1. Menyiapkan resusitasi jantung**

Pada saat penderita datang, tanda-tanda vital hendaknya dinilai secepat mungkin. Elektroda EKG dipasang dengan tujuan untuk perekaman 12 sandapan dan pemantauan, sedangkan akses intra vena dipasang untuk pengobatan berikutnya.<sup>209,210</sup>

### III.2.5.2. Mengobati aritmia yang mengancam kehidupan

Obat anti aritmia hanya diberikan apabila dipandang perlu.<sup>209,210</sup>

### III.2.5.3. Meredakan rasa sakit dan kegelisahan

Meredakan rasa sakit dan kegelisahan merupakan elemen esensial dalam perawatan penderita IMA.<sup>209-211</sup> Rasa sakit dan kegelisahan dapat memberi kontribusi terhadap aktivitas saraf otonom yang berlebihan. Aktivitas saraf otonom yang berlebihan selanjutnya akan menaikkan keperluan metabolik miokardium.<sup>210</sup> Rasa sakit dan kegelisahan ini dapat diakibatkan oleh hipoksemia yang sering terjadi pada penderita IMA. Oleh karena itu secara rutin penderita diberi oksigen melalui kateter nasal dengan kecepatan antara 2-4 liter per menit.<sup>209,210</sup> Dalam hal meredakan rasa sakit dan kegelisahan pada penderita IMA, obat golongan narkotik tetap merupakan pilihan. Di antara golongan narkotik yang tersedia, nampaknya morfin merupakan obat yang paling dapat diterima. Morfin secara bermakna menghilangkan rasa sakit, sedangkan efek depresi terhadap miokardium sangat kecil. Morfin memiliki aksi menekan sistem pernapasan dan dapat menyebabkan kejadian hipotensi akibat efek vasodilatasi perifer.<sup>210,211</sup> Oleh karena itu sebaiknya obat diberikan dalam dosis kecil yang diulang-ulang (2,5 – 5 mg tiap 15-30 menit)<sup>209,210</sup>, maksimum 15 mg.<sup>211</sup> Apabila kegelisahan belum teratasi, obat sedasi ringan (antara lain Diazepam 5 mg tiap 8 – 12 jam) dapat ditambahkan.<sup>209,210</sup>

### **III.2.5.4. Menyelamatkan miokardium sebanyak mungkin**

Obat-obat yang digunakan untuk menyelamatkan miokardium adalah obat trombolitik, heparin dan antiagregasi platelet. Pemberian obat lain bertujuan untuk menurunkan keperluan oksigen dan memperkuat sirkulasi.<sup>212</sup>

#### **III.2.5.4.1. Obat trombolitik**

##### **III.2.5.4.1.1. Latar belakang penggunaan obat trombolitik**

Pada tahun 1980 de Wood dan kawan-kawan melaporkan bahwa apabila dievaluasi dalam waktu 4 jam pertama setelah keluhan, 87% penderita infark miokard transmural menunjukkan adanya obstruksi total arteri koronaria. Bila penderita dievaluasi dalam waktu 12-24 jam setelah keluhan, angka kejadian obstruksi turun menjadi 65%. Evaluasi selanjutnya menunjukkan bahwa 88% dari obstruksi diakibatkan oleh trombus.<sup>213</sup> Hasil penelitian ini kemudian mengubah pola pikir mengenai patogenesis infark miokard akut dan menciptakan suatu era terapi modern dengan obat trombolitik.<sup>214</sup> Trombolisis secara alami terjadi hingga 50%, tetapi hal ini biasanya berlangsung di luar waktu yang memungkinkan untuk mencegah terjadinya nekrosis miokardium.<sup>214</sup> Kemudian timbul suatu harapan bahwa apabila trombolisis dapat dipercepat maka sirkulasi koroner dapat dipulihkan lebih awal sehingga sel miokardium dapat diselamatkan.<sup>215</sup> Pada mulanya obat trombolitik diberikan secara langsung ke dalam sirkulasi koroner.<sup>216</sup> Penelitian berikutnya menunjukkan bahwa pemberian obat trombolitik secara intra vena memiliki efektivitas mirip dengan pemberian secara langsung. Metode

pemberian obat secara intra vena ini dianggap lebih praktis dan memungkinkan untuk lebih banyak digunakan pada penderita infark miokard akut.<sup>214</sup>

#### **III.2.5.4.1.2. Farmakologi obat trombolitik**

Pada saat ini ada 5 macam obat trombolitik yakni : streptokinase, kompleks aktivator streptokinase plasminogen tanpa isolasi / *anisolated plasminogen streptokinase activator complex* (APSAC), aktivator plasminogen tipe urokinase rantai tunggal / *single-chain urokinase-type plasminogen activator* (scu-PA), aktivator plasminogen tipe urokinase rantai ganda / *two-chain urokinase-type plasminogen activator* (tcu-PA) dan aktivator plasminogen tipe jaringan / *tissue-type plasminogen activator* (t-PA).<sup>217</sup>

##### **III.2.5.4.1.2.1. Streptokinase**

Streptokinase merupakan protein non enzim yang diproduksi oleh beberapa keturunan (strain) streptokokus hemolitikus.<sup>16,217,218</sup> Streptokinase mengaktifkan sistem fibrinolitik dengan cara tidak langsung.<sup>217,219</sup> Pada tahap pertama streptokinase membentuk kompleks ekuimolar dengan plasminogen. Hasil akhir proses ini adalah pemaparan suatu situs aktif dalam “*moiety*” plasminogen. Pada tahap kedua, situs aktif berperan sebagai katalisator pengaktif plasminogen menjadi plasmin. Pada tahap ketiga molekul plasminogen-streptokinase dikonversi menjadi kompleks plasmin-streptokinase.<sup>217,219</sup> Komplek plasmin-streptokinase berperan sebagai aktivator plasminogen dan mengkonversi plasminogen menjadi enzim plasmin.<sup>219</sup> Karena streptokinase pada akhirnya

membangkitkan plasmin dalam sirkulasi<sup>16,218,219</sup>, maka streptokinase diasosiasikan dengan status fibrinolisis sistemik yang ditandai dengan pengaktifan plasminogen dalam plasma, penurunan antiplasmin  $\alpha_2$ , pemecahan fibrinogen, faktor V dan faktor VIII.<sup>217</sup>

Eliminasi paro umur streptokinase sekitar 20 menit. Beberapa hari setelah pemberian streptokinase, titer antistreptokinase menanjak dengan cepat menjadi 50 sampai dengan 100 kali nilai semula dan bertahan selama 4-6 bulan. Pemberian ulang streptokinase pada periode tersebut tidak praktis karena memerlukan dosis tinggi untuk melawan antibodi yang beredar.<sup>217</sup> Dosis streptokinase yang dianjurkan adalah 1.500.000 unit dan diberikan dalam waktu 30 hingga 60 menit.

#### III.2.5.4.1.2.2. APSAC

APSAC merupakan kompleks non kovalen ekuimolar antara lisin-plasminogen manusia dengan streptokinase. Tujuan pembuatan obat ini adalah untuk mengontrol aktivitas enzimatis kompleks plasminogen-streptokinase dengan cara proteksi kimiawi spesifik yang bersifat pulih asal (*reversible*) terhadap pusat katalitiknya. Pusat katalitik APSAC terletak pada regio karboksi terminal plasminogen. Pada regio ini, situs-situs pengikat lisin tergabung dalam regio amino terminal molekul. Melalui pendekatan tersebut, diharapkan terjadi pencegahan penetralan dini terhadap obat, sehingga pengendalian dan kinerjanya dapat dipertahankan.<sup>217</sup> Desosiasi streptokinase dari kompleks plasminogen-streptokinase APSAC bersifat lambat<sup>217,219</sup>, sedangkan deasilasinya lebih cepat.<sup>217</sup>

Dengan demikian maka aktivitas kompleks lebih dikendalikan oleh proses deasilasi.<sup>217,219</sup> Deasilasi akan menyingkap selubung katalitik yang mengkonversi plasminogen menjadi plasmin secara bertahap (setelah pemberian secara intravena).<sup>217</sup> Kliren plasma APSAC lebih panjang daripada streptokinase.<sup>217,219</sup> Dosis pemberian APSAC pada IMA adalah 30 unit, diberikan sebagai injeksi bolus.<sup>217,219</sup>

#### **III.2.5.4.1.2.3. Scu-PA**

Scu-PA (pro urokinase) merupakan glikoprotein rantai tunggal dengan berat molekul 54 kilo Dalton (kD) dan terdiri atas 411 asam amino. Dengan cara hidrolisis terbatas, scu-PA oleh plasmin atau kalikrien diubah menjadi tcu-PA (*urokinase*).<sup>217,220</sup> Scu-PA dan tcu-PA saling bertautan dengan perantaraan ikatan disulfid. Scu-PA tidak memiliki afinitas khusus untuk fibrin.<sup>217,220</sup> Konversi scu-PA menjadi tcu-PA pada jendalan fibrin banyak berperan penting dalam trombolisis karena pengaktifan plasminogen oleh scu-PA bersifat preferensial. Dosis pemberian scu-PA pada IMA adalah 20 mg sebagai bolus dan diikuti 60 mg dalam 60 menit berikutnya (setiap mg mengandung 160.000 IU).<sup>217,220</sup>

#### **III.2.5.4.1.2.4. Tcu-PA**

Tcu-PA merupakan enzim mirip tripsin, terdiri atas 2 rantai polipeptida dengan berat molekul masing-masing 20 kD dan 34 kD. Rantai polipeptida berberat molekul ringan terdiri atas 158 asam amino, sedangkan rantai yang lain terdiri atas 253 asam amino.<sup>217</sup> Tcu-PA mengaktifkan ikatan fibrin dan

plasminogen tanpa diskriminasi. Pengaktifan plasminogen yang berlebihan dan deplesi antiplasmin  $\alpha_2$  dapat menyertai pengobatan dengan t-PA. Hal ini akan bermuara pada pengaktifan sistem fibrinolisis dengan fibrinogen aras rendah.<sup>217</sup> Pemberian t-PA untuk IMA dapat berupa bolus 2 x 10 juta unit ataupun 3 x 10 juta unit dalam waktu 90 menit.<sup>217</sup>

#### III.2.5.4.1.2.5. T-PA

Aktivator plasminogen yang disintesis oleh sel endotelium dan disekresikan ke dalam darah disebut sebagai aktivator plasminogen tipe jaringan (t-PA).<sup>217,220</sup> T-PA merupakan protease serine dengan berat molekul sekitar 70 kD, berisi polipeptida rantai tunggal dan terdiri atas 527 residu asam amino.<sup>16,217,220</sup> Plasmin, kallikrein dan faktor Xa mengubah t-PA menjadi suatu molekul berantai ganda (regio terminal  $\text{NH}_2$  dan regio terminal  $\text{COOH}$ ). Regio terminal  $\text{NH}_2$  memiliki ranah multi struktur dan multi fungsi, termasuk ranah mirip jari (*finger like / F*) yang merupakan homolog ranah jari fibronektin<sup>16,217,220</sup>, ranah mirip *epidermal growth factor (EGF) / homolog urokinase*<sup>217,220</sup>, ranah proteinase serin (protein C, faktor IX, faktor X)<sup>219</sup> dan 2 struktur berikal 3 berikat disulfid yang disebut sebagai “*kringle*” ( $\text{K}_1$  dan  $\text{K}_2$ ) (*homolog regio kringkle plasminogen*).<sup>217,220</sup> Terminal  $\text{NH}_2$  berisi struktur yang terlibat di dalam pengikatan fibrin, sedangkan terminal  $\text{COOH}$  berisi situs katalitik.<sup>217,220</sup> Pada proses fibrinolisis, pengikatan t-PA ke fibrin yang masih mulus (*intact*) pada awalnya dijematani oleh ranah F.<sup>16,217,218</sup> Selama degradasi fibrin oleh plasmin, terbentuklah situs pengikatan t-PA baru dengan konstanta disosiasi yang sangat

rendah.<sup>217</sup> Struktur yang diperlukan untuk aktivitas enzimatis t-PA terutama terletak pada rantai COOH.<sup>217</sup> Bila tidak ada fibrin, t-PA merupakan aktivator plasminogen yang lemah dan demikian pula sebaliknya.<sup>217-220</sup>

Eliminasi paro umur awal t-PA adalah 4 menit<sup>16,217,218</sup> sedangkan paro umur akhir sekitar 46 menit.<sup>217</sup> Pembersihan t-PA dikerjakan oleh sel hati dan sel endotelium. Pembersihan melalui sel hati diperantarai oleh protein sedangkan pembersihan oleh sel endotelium diperantarai oleh hidrat karbon.<sup>217,220</sup> Salah satu dosis pemberian t-PA rantai tunggal yang dianjurkan adalah sebagai berikut :

Dalam jam pertama 60 mg (6-10 mg diberikan sebagai bolus dalam 1-2 menit), dalam jam ke-2 dan ke-3 masing-masing 20 mg secara intravena. Dosis pemberian t-PA rantai ganda ialah 0,6 – 1,0 mega unit /kilogram berat badan dalam 4 jam.<sup>217,220</sup>

#### **III.2.5.4.1.3. Efek samping obat trombolitik**

Walaupun khasiat farmakologik berbagai obat trombolitik berbeda-beda, aspek yang menyangkut rincian penggunaan, perubahan-perubahan hematologik, keuntungan klinik dan efek samping yang diakibatkan oleh obat-obat tersebut lebih banyak persamaannya daripada perbedaannya.<sup>219</sup> Efek samping paling sering obat trombolitik adalah perdarahan, sedangkan reaksi alergi dan hipotensi lebih banyak dijumpai pada pengobatan dengan streptokinase.<sup>217,219</sup> Efek samping perdarahan merupakan akibat dari lisis fibrin pada trombus faali di situs cedera vaskuler dan status lisis sistemik akibat pembentukan plasmin. Pembentukan

plasmin secara sistemik akan berakibat pada fibrinogenolisis dan penghancuran faktor-faktor koagulasi lain terutama faktor V dan VIII.<sup>16,218</sup>

#### III.2.5.4.2. Heparin

Heparin merupakan suatu kompleks polisakarida linier dengan berat molekul yang bervariasi (3-100 kD).<sup>16,218,221</sup> Heparin dengan berat molekul rendah (7 kD) didapatkan melalui filtrasi kromatografi gel atau presipitasi diferensial terhadap heparin standar.<sup>16,218</sup> Heparin secara kovalen terikat pada inti protein yang dijumpai pada granula sekretorik sel mast. Apabila dilepaskan dari sel mast, heparin dengan cepat akan dimakan dan dihancurkan oleh sel makrofag sehingga tidak dijumpai dalam plasma.<sup>16,218</sup> Heparin diperlukan oleh anti trombin (AT) III dalam menghambat aktivitas faktor koagulasi intrinsik, termasuk: trombin, faktor V, VII<sup>221</sup>, IXa, Xa, XIa, XIIa<sup>218,221</sup> dan kalikrein.<sup>16,218</sup> Heparin menginduksi suatu perubahan konformasional dalam AT III sehingga mempercepat reaksi trombin AT III dan mempermudah AT III untuk menggapai protease.<sup>218,221</sup> Setelah protease terikat pada AT III, molekul heparin dilepaskan kembali dari kompleks.<sup>16,218</sup> Disamping efek anti koagulan, heparin juga menghambat fungsi platelet maupun proliferasi otot polos, menaikkan permeabilitas dinding pembuluh darah dan regulasi angiogenesis.<sup>221</sup> Heparin berat molekul rendah memproduksi efek anti koagulan terutama melalui penghambatan faktor Xa oleh AT III.<sup>16,218,222</sup> Dengan dosis yang biasa digunakan dalam klinik; hanya 1/3 bagian heparin yang terikat dengan AT III, sedangkan sisanya memiliki aktivitas anti koagulan yang minimal.<sup>221</sup> Heparin diberikan secara infus intra vena maupun suntikan sub kutan dalam.<sup>16,218,221</sup>

Efek farmakologi heparin belum sepenuhnya terbakukan.<sup>221</sup> Apabila diberikan secara intra vena heparin akan bereaksi dalam waktu singkat, sedangkan bila diberikan secara subkutan akan mengalami kelambatan hingga 10 menit.<sup>16,218</sup> Waktu paro umur obat tergantung pada dosis yang diberikan. (Apabila diberikan sebanyak: 100, 400 atau 800 unit/ kg berat badan, secara intra vena, berturut-turut waktu paro umurnya adalah 1, 2½, dan 5 jam).<sup>16,218</sup> Walaupun demikian hubungan antara dosis yang diberikan dengan respon yang terjadi tidak berbanding lurus, sehingga terjadi disproporsi antara dosis yang diberikan dengan intensitas dan durasi efek anti koagulan.<sup>221</sup> Waktu paro umur heparin memendek pada penderita emboli paru dan memanjang pada penderita sirosis hati maupun penyakit ginjal stadium akhir.<sup>16,218,221</sup> Heparin terutama didegradasi dan dibersihkan oleh sel-sel endotelium maupun sel mononuklear yang berfungsi fagositik.<sup>13,221</sup>

Efek heparin dipengaruhi oleh platelet, fibrin, permukaan vaskuler dan protein plasma.<sup>221</sup> Platelet menghambat efek heparin dengan cara mengikat dan melindungi faktor Xa dari aktivitas kompleks heparin - AT III. Platelet juga mensekresi faktor platelet 4 yang merupakan protein penetral heparin.<sup>221</sup> Fibrin mengikat dan melindungi trombin dari aktivitas kompleks heparin - AT III. Mekanisme ini diduga juga berlaku untuk trombin berikat permukaan sub endotelium.<sup>221</sup> Heparin berikatan dengan berbagai protein yang bersifat menetralkan efek anti koagulannya. Tiga diantaranya adalah: glikoprotein kaya histidin, faktor platelet 4 dan vitronektin.<sup>221</sup> Heparin dapat menginduksi maupun mencegah agregasi platelet. Hal yang sama juga terjadi pada pengaktifan

plasminogen menjadi plasmin<sup>221</sup>, sehingga dalam pengobatan fibrinolitik penggunaan heparin terutama bertujuan untuk mencegah reoklusi.<sup>221</sup>

Pengobatan dengan heparin diawali dengan bolus 5000 IU secara intravena dan diteruskan dengan infus 700 hingga 2000 IU per jam. Secara rutin pengobatan dipantau dengan pemeriksaan PTTK. Sasaran waktu penjendalan yang ingin dicapai adalah 1½ hingga 2 kali nilai normal.<sup>210</sup> Pada awalnya pengukuran PTTK dan perhitungan dosis pemberian dilakukan tiap 4 jam, apabila dosis yang diinginkan telah tercapai, pengukuran dapat dilakukan sehari sekali.<sup>16,218</sup> Efek samping heparin terutama adalah perdarahan.<sup>16,218,221</sup> Perdarahan mayor terjadi antara 1% hingga 33% penderita, tergantung pada dosis obat yang diberikan dan perpanjangan nilai uji waktu penjendalan.<sup>16,218</sup> Interaksi antara heparin dengan platelet dan sel endotelium dapat memberi kontribusi terjadinya perdarahan melalui mekanisme di luar efek anti koagulannya.<sup>221</sup> Trombositopeni akibat pemberian heparin juga telah dilaporkan. Hal ini lebih sering dijumpai pada pengobatan dengan heparin standar daripada heparin berberat molekul rendah.<sup>222,223</sup> Trombositopeni ringan dapat dijumpai antara 2-15 hari setelah dosis pengobatan penuh. Pada umumnya jumlah platelet tetap di atas 100.000 / $\mu$ L dan pemberian heparin dapat diteruskan tanpa risiko perdarahan yang tak perlu. Trombositopeni berat (< 20.000/ $\mu$ L) dapat terjadi antara 7 sampai dengan 14 hari setelah pemberian heparin. Secara paradoks kejadian ini diikuti oleh komplikasi trombosis, termasuk trombosis arteri dengan jendalan platelet fibrin.<sup>218,222,223</sup> Hal ini diduga sebagai akibat dari cedera imunologik terhadap platelet.<sup>224,225</sup> Trombositopeni bersifat pulih asal setelah pengobatan dihentikan.<sup>16,218,221</sup>

Pengaruh heparin terhadap sel endotelium masih belum ada kesepakatan. Sekelompok peneliti menyatakan bahwa heparin menciderai sel endotelium<sup>224,225</sup> sedangkan peneliti lain justru berpendapat sebaliknya.<sup>226</sup> Heparin tidak melintasi plasenta sehingga dapat digunakan selama kehamilan. Abnormalitas ringan uji faal hati sering dijumpai pada penderita yang mendapat heparin. Abnormalitas lain (walau jarang dijumpai) adalah: osteoporosis, penghambatan sistem aldosteron dan reaksi alergi. Efek anti koagulan heparin akan menghilang dalam beberapa jam setelah pengobatan dihentikan.<sup>16,218</sup> Penderita-penderita yang gagal mencapai aras pengobatan dalam waktu 24 jam akan mempunyai risiko lebih besar terhadap kemungkinan terjadi trombo-emboli berulang.<sup>227,228</sup> Apabila terjadi perdarahan yang mengancam kehidupan, efek heparin dapat dinetralkan dengan cepat oleh protamin sulfat (diberikan secara intra vena dengan takaran 1 mg protamin untuk setiap 100 unit heparin yang masih tersisa dalam tubuh). Protamin sulfat hendaknya diberikan secara perlahan-lahan (tidak lebih dari 50 mg dalam waktu 10 menit). Pemberian secara cepat dapat mengakibatkan kejadian sesak napas, kemerahan kulit, bradikardia, hipotensi maupun anafilaksis.<sup>16,218</sup>

#### **III.2.5.4.3. Aspirin**

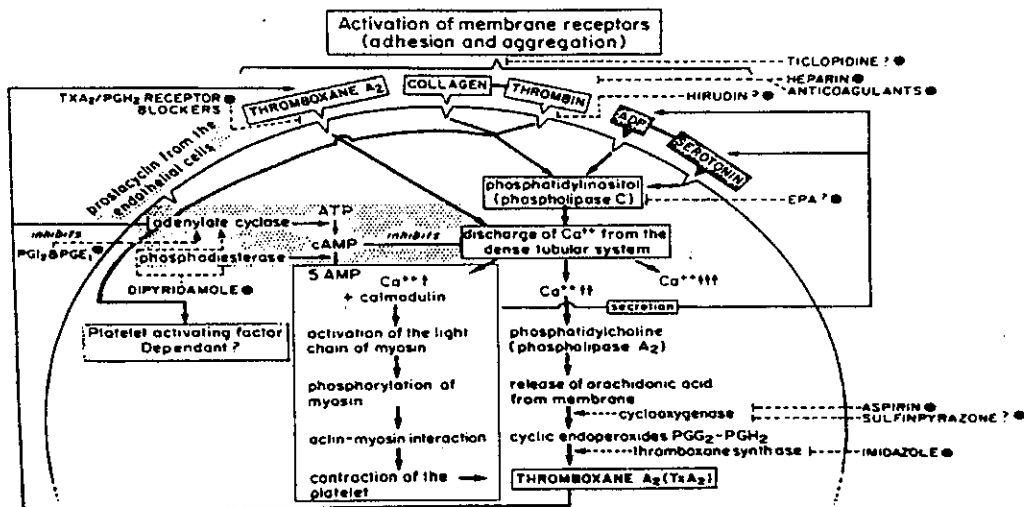
Proses trombosis, peradangan, penyembuhan luka dan alergi dimodulasi oleh metabolit hasil oksidasi asam arakidonat dan asam-asam lemak jenuh yang terkait (secara kolektif disebut dengan eikosanoid).<sup>16,218</sup> Intervensi terhadap sintesis eikosanoid inilah yang merupakan basis terapeutik obat-obat analgetik, anti peradangan dan anti trombotik.<sup>218,229,230</sup> Aspirin yang semula hanya dikenal sebagai obat antipiretik dan analgetik, akhirnya terbukti mempunyai manfaat yang

besar dalam bidang kardiovaskuler.<sup>210,229,231</sup> Aspirin menghambat siklooksigenase dan enzim lain yang terlibat dalam sintesis tromboksan A<sub>2</sub> dan prostaglandin (PG) I<sub>2</sub> (Prostasiklin).<sup>229,232</sup> Tromboksan A<sub>2</sub> merupakan eikosanoid utama di dalam platelet dan merupakan pemicu agregasi platelet yang labil serta vasokonstriktor yang kuat.<sup>16,218,233</sup> Sintesis tromboksan A<sub>2</sub> dipicu oleh berbagai stimulus antara lain : trombin, kolagen dan adenosin difosfat.<sup>229,233</sup> Aspirin secara selektif mengasetilasi gugus hidroksil residu serin tunggal pada posisi 529 di dalam rantai polipeptida sintase PG G/H platelet.<sup>229,233</sup> Hal ini akan mengakibatkan aktivitas siklooksigenase menghilang.<sup>218,229,233,234</sup> Penurunan aktivitas siklooksigenase akan berakibat pada penurunan konversi asam arakidonat ke PG G<sub>2</sub>. Akibat selanjutnya adalah penurunan PG H<sub>2</sub> dan Tromboksan A<sub>2</sub> karena keduanya disintesis dari PG G<sub>2</sub>.<sup>233</sup> Karena platelet tidak mensintesis protein baru, aksi aspirin terhadap siklooksigenase platelet bersifat menetap dan berakhir antara 7-10 hari (sesuai umur platelet).<sup>218,230,231,233</sup> Pengulangan pemberian aspirin akan menghasilkan efek kumulatif pada fungsi platelet.<sup>16,218,233</sup>

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa efek maksimal aspirin sebagai obat anti trombus tercapai bila diberikan dengan dosis 160-320 mg perhari.<sup>210,218,230,231,234</sup> Dosis pemberian yang lebih tinggi tidak memperbaiki keefektifan tetapi secara definitif menaikkan toksisitas obat.<sup>218,230,232,234</sup> Selain menghambat agregasi platelet, aspirin juga menghambat sintesis prostasiklin pada sel endotelium pembuluh darah.<sup>229,230</sup> Oleh karena itu, pemberian aspirin dalam dosis besar justru dikhawatirkan akan menyebabkan spasme arteri koroner.<sup>235</sup> Karena sel endotelium mampu memulihkan sintesis siklooksigenase dan

prostasiklin, maka efek penghambatan aspirin terhadapnya akan terjadi dalam waktu yang pendek saja.<sup>229,230,232,236</sup> (Lihat gambar 4).

Aspirin diabsorpsi dengan cepat di dalam lambung dan usus halus bagian atas. Obat mencapai aras yang bermakna dalam waktu 20 menit dan mulai menyebabkan penghambatan platelet dalam waktu sekitar 60 menit setelah pemberian.<sup>16,218,230</sup> Efek samping gastrointestinal dapat dikurangi dengan jalan memberikan aspirin dalam bentuk cairan ber-bufer tinggi<sup>230</sup> ataupun dalam bentuk tablet bersalut.<sup>230,234</sup> Efek samping juga dapat dikurangi dengan jalan menambahkan ranitidin atau antasida.<sup>230</sup> Pada kasus dengan diatesis hemoragik, perdarahan dapat terjadi walaupun dosis obat yang diberikan relatif rendah.<sup>230,237</sup> Penyebab pasti perdarahan lambung akibat pemberian aspirin belum terbakukan. Angka kejadian stroke hemoragik akibat pemberian aspirin kurang dari 0,3%, sehingga penggunaannya dipandang lebih banyak manfaatnya daripada kerugiannya.<sup>230</sup>



Gambar 4. Trombogenesis dan obat anti trombus (dikutip dari Schussheim AE, Fuster V 1997)<sup>98</sup>

#### **III.2.5.4.4. Antagonis reseptor GP IIb/IIIa**

Dalam tata laksana IMA, kelompok antagonis reseptor GP IIa/IIIa platelet telah digunakan sebagai tambahan obat-obat standar yang telah terbakukan. Karena di Indonesia belum ada penelitian yang dianut untuk menggunakannya, maka pemakaian rutin pada IMA tidak dianjurkan.<sup>210</sup>

#### **III.2.5.4.5. Obat golongan nitrat**

Golongan nitrat merupakan obat penunjang dalam tata laksana infark miokard akut.<sup>209,210</sup> Obat golongan ini telah digunakan dalam tata laksana penyakit jantung selama lebih dari 100 tahun.<sup>238</sup> Nitrat organik merupakan ester poliol asam nitrik, sedangkan nitrit organik adalah ester asam nitrous.<sup>239,240</sup> Obat ini bervariasi mulai dari bentuk cairan (berberat molekul rendah) yang sangat mudah menguap (amil nitrit) sampai dengan bentuk paling padat (isosorbid di nitrat / ISDN). Nitrogliserin diberikan secara intravena<sup>210</sup> dan dipandang sebagai prototipe ISDN.<sup>240,241</sup>

Kegunaan nitrat organik sangat dipengaruhi oleh enzim nitrat reduktase hati yang memindahkan gugus nitrat dari molekul induknya dan menonaktifkan obat tersebut.<sup>241</sup> Untuk mencapai aras pengobatan dalam darah secara cepat lebih disenangi pemberian secara sub lingual.<sup>238,239,241</sup> Bila diperlukan masa kerja yang lebih panjang, obat diberikan per oral.<sup>238,241</sup> Setelah diabsorpsi, senyawa nitrat yang tidak diubah mempunyai paro waktu 2-8 menit, sedangkan metabolitnya mempunyai paro waktu yang lebih panjang (3 jam).<sup>241</sup> Metabolit nitrogliserin yang merupakan derivat dinitro memiliki efek vasodilator yang mencolok

<sup>238,239,241</sup>, terutama pada arterioli.<sup>241</sup> Oleh karena itu dosis pemberiannya memerlukan titrasi.<sup>209,210</sup>

Setelah diabsorpsi oleh mukosa oral dan lambung, ISDN dikonversi di dalam hati menjadi metabolit mononitrat.<sup>238</sup> Metabolit mononitrat merupakan metabolit aktif dan memiliki ketersediaan hayati sebesar 100%.<sup>241</sup> Ekskresi nitrat organik sebagian besar melalui hati.<sup>238,241</sup> Di dalam jaringan otot polos obat golongan nitrat membebaskan nitrogen oksida (NO) dari molekul induknya<sup>230,239</sup> dengan perantaraan enzim transferase glutathion S.<sup>239</sup> NO mengaktifkan guanilil siklase dan meningkatkan siklik *glucose mono phosphate* (GMP), sehingga terjadilah relaksasi otot polos termasuk arteri dan vena.<sup>240,241</sup> Peningkatan siklik GMP yang terjadi pada platelet akan berakibat pada penurunan agregasi platelet.<sup>240,241</sup> Walaupun demikian, proses sesungguhnya dari mekanisme ini masih belum ada kesesuaian.<sup>239,240</sup>

Efek anti angina obat ini dicapai dengan cara menaikkan pasokan oksigen ke miokardium iskemik melalui dilatasi selektif pembuluh koroner dan / atau mengurangi kebutuhan oksigen miokardium (akibat dari penurunan tekanan darah sistemik dan beban kerja jantung).<sup>238-241</sup> Efek vasodilatasi pada pembuluh darah paru akan bermuara pada penurunan tekanan pembuluh darah paru<sup>238,240</sup>, sedangkan efek pada organ lain belum terbakukan.<sup>238,239,241</sup>

Dosis pemberian ISDN per oral adalah 5 hingga 30 mg dan diberikan tiap 6 jam<sup>238,239</sup> atau 8 jam.<sup>238</sup> Suatu wacana yang belum terselesaikan adalah jadwal pemberian obat. Pemberian nitrat per oral dengan interval 8 jam pada waktu malam telah dibuktikan keefektifannya, sedangkan pemberian secara terus-

menerus dapat menginduksi toleransi terhadap efek anti angina obat.<sup>209,210</sup> Efek samping penggunaan nitrat organik hampir semua berasal dari akibat sekunder vasodilatasi terapeutik akut, antara lain : nyeri kepala, hipotensi ortostatik dan perasaan berdebar-debar.<sup>239-241</sup>

#### **III.2.5.4.6. Obat lain**

Golongan penyekat beta<sup>209,210</sup> dan penghambat enzim pengubah angiotensin<sup>209,211</sup> juga telah digunakan dalam tata laksana dini IMA. Kedua obat tersebut hanya diberikan bila tidak ada indikasi kontra.<sup>209,210</sup>

#### **III.2.6. Tolok ukur keberhasilan pengobatan IMA**

Evaluasi invasif dengan menggunakan metoda angiografi koroner<sup>242-245</sup> secara rutin terhadap keberhasilan pengobatan IMA telah ditinggalkan.<sup>246</sup> Walaupun ada kelompok yang meragukan<sup>247,248</sup>, kecepatan perubahan tampilan segmen ST telah digunakan sebagai prediktor prognosis penderita IMA oleh para peneliti terdahulu. Hurst menyatakan bahwa (dengan atau tanpa obat trombolitik) apabila elevasi segmen ST pada penderita IMA menghilang dalam waktu 3-4 jam, prognosinya lebih baik daripada bila elevasi segmen ST menghilang dalam waktu lebih lama.<sup>249</sup>

Kecepatan regresi segmen ST<sup>250-258</sup> dan kejadian aritmia pada rekaman EKG<sup>259-261</sup>, hasil pemeriksaan terhadap enzim jantung<sup>260,262-264</sup> serta hilangnya nyeri angina<sup>259,260,265</sup>, oleh para peneliti telah digunakan sebagai prediktor kejadian reperfusi miokardium. Dalam hal pemilihan waktu untuk menilai

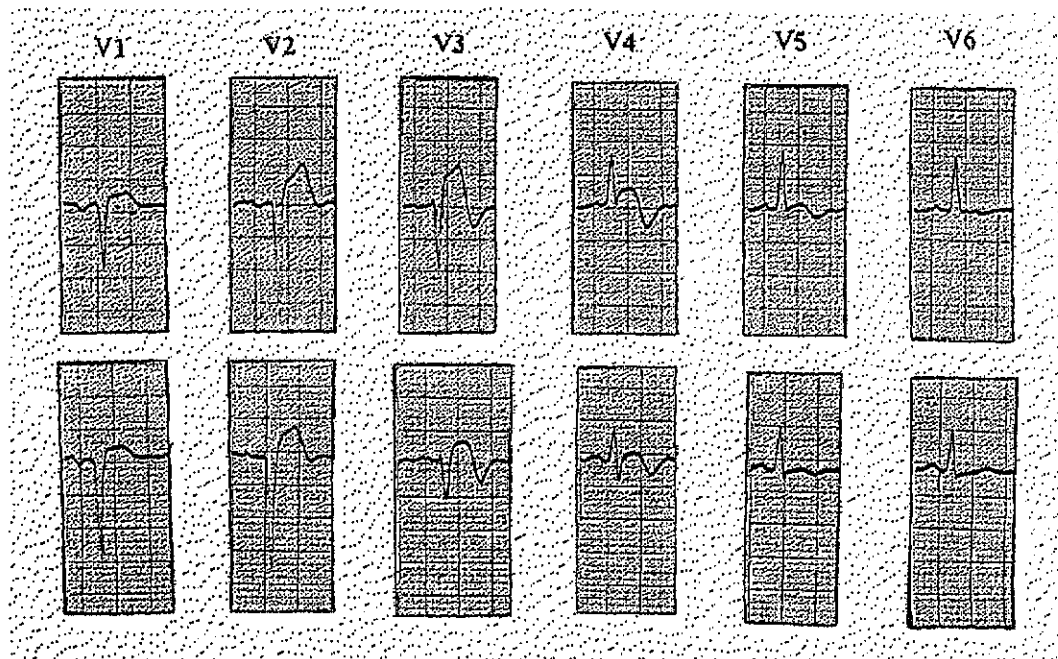
kecepatan regresi segmen ST (sebagai prediktor prognosis), para peneliti menggunakan parameter berbeda-beda. Sekelompok peneliti memilih waktu 1 jam<sup>243,258,265,266</sup>, 1,5 jam<sup>260</sup>, 2 jam<sup>250,253</sup>, 3 jam<sup>251,255,264,267,268</sup> maupun 4 jam.<sup>256</sup> Titik potong ('*cut off point*') yang digunakan sebagai prediktor juga berbeda-beda. Sekelompok peneliti menggunakan titik potong regresi segmen ST  $\geq 20\%$ <sup>252</sup>, sedangkan peneliti lain menggunakan regresi segmen ST  $\geq 25\%$ <sup>267</sup>,  $\geq 50\%$ <sup>253,256,257,260,265</sup> dan  $\geq 70\%$ .<sup>258</sup> Para peneliti dari *The International Joint Efficacy Comparison on Thrombolytic (INJECT) Trial* menggunakan regresi segmen ST < 30% sebagai petanda tidak ada reperfusi, antara 30 – 70 % reperfusi sebagian dan > 70 % reperfusi total.<sup>255,264,268</sup>

Disamping penggunaan kecepatan perubahan segmen ST sebagai prediktor kejadian reperfusi, para peneliti juga menggunakannya sebagai prediktor penyelamatan fungsi ventrikel kiri<sup>246,255,256,258,264,265,267,268</sup>, termasuk ukuran IMA berdasar QRS (*QRS-estimated*).<sup>269</sup> Beberapa kelompok peneliti menyatakan bahwa hanya reperfusi total saja yang berpengaruh terhadap hasil pengobatan.<sup>256,270,271</sup> Sekelompok peneliti menyatakan bahwa regresi segmen ST > 25 % dalam 3 jam setelah pemberian obat trombolitik merupakan prediktor keterbukaan arteri koroner maupun penyelamatan fungsi ventrikel kiri.<sup>267</sup> Kelompok peneliti lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara perubahan mendadak gambaran EKG dengan fungsi ventrikel kiri setelah pengobatan.<sup>251</sup>

Tampilan segmen ST yang juga menjadi bahan kajian adalah re-elevasi. Sekelompok peneliti menyatakan bahwa re-elevasi segmen ST merupakan cerminan dari perubahan-perubahan siklik perfusi miokardium.<sup>254,272</sup> Peneliti-

peneliti lain menyatakan bahwa re-elevasi segmen ST pada saat pengobatan merupakan prediktor kegagalan terhadap usaha penyelamatan miokardium<sup>273-277</sup> maupun adanya infark miokard yang luas.<sup>273,274</sup> Walaupun demikian ada pula sekelompok peneliti berpendapat sebaliknya.<sup>278</sup>

Meskipun keberadaan aritmia reperfusi bersifat spesifik<sup>279</sup> tetapi bukan merupakan variabel bebas untuk memprediksi keterbukaan arteri koroner.<sup>260</sup> Secara enzimatik, para peneliti menilai kejadian reperfusi miokardium dengan cara mengukur kadar enzim kreatinin kinase secara serial dalam waktu 24 jam<sup>260</sup> khususnya dalam 4 jam pertama<sup>264</sup> setelah pemberian obat trombolitik. Dalam hal ini Iparraguire dan kawan-kawan menggunakan batasan adanya 2 dari 3 kriteria (pengurangan rasa sakit yang bermakna, penurunan jumlah elevasi segmen ST  $\geq$  50% dan kenaikan kadar enzim kreatinin kinase dua kali nilai awal) dalam waktu 2 jam setelah pengobatan sebagai petanda keberhasilan tindakan reperfusi.<sup>280</sup> (Lihat gambar 5).



Gambar 5. Regresi segmen ST penderita IMA.

Total elevasi segmen ST EKG baris pertama = 16 mm. Total elevasi segmen ST EKG baris kedua = 9 mm. Regresi : 43,75%. Tinggi segmen ST diukur dari garis isoelektrik sejauh 0,08 detik dari titik J.

### III.2.7. Variabel-variabel yang mungkin mempengaruhi keberhasilan pengobatan IMA

Disamping keterlambatan pengobatan<sup>281</sup>, sampai dengan saat ini faktor-faktor yang menjadi penyebab kegagalan pengobatan IMA belum diketahui dengan jelas. Studi eksperimental menunjukkan bahwa trombus yang terbentuk dalam arteri stenotik maupun trombus kaya platelet tahan terhadap terapi trombolitik.<sup>48</sup> Faktor-faktor regulator komposisi trombus belum diketahui dengan pasti<sup>111</sup>, sedangkan proses koagulasi dan fibrinolisis tidak berdiri sendiri-sendiri melainkan saling berinteraksi.<sup>94,95,108,115</sup>

### **III.3. Pengukuran aktivitas koagulasi dan fibrinolisis**

Dalam menilai aktivitas koagulasi dan fibrinolisis ada 3 pengukuran yang dapat dipertimbangkan. Pengukuran (1) : menyangkut faktor-faktor dalam keadaan pasif yakni kadar enzim dalam bentuk simogen dan struktur protein dalam bentuk belum terproses (misalnya : fibrinogen, faktor V, VII, VIII, penghambat-1 aktivator plasminogen/ PAI-1). Pengukuran (2) : menyangkut produk aktivitas enzimatik insitu termasuk peptida-peptida (misalnya : fragmen 1-2 protrombin, fragmen D-Dimer, fibrinopeptida A, kompleks trombin antitrombin). Pengukuran (3) : pengukuran langsung dari bentuk enzimatik aktif yang beredar (misalnya : protein C teraktivasi, faktor VIIa, trombin).<sup>281</sup>

## **IV. RANCANGAN PENELITIAN**

### **IV.1. Kerangka Teori**

Seperti yang telah diuraikan di depan, trombus intra koroner pada umumnya didominasi oleh platelet. Dengan demikian, dapat dipikirkan bahwa obat yang digunakan untuk pengobatan trombus adalah yang mampu mencegah / menghambat agregasi platelet maupun mempercepat trombolisis. Dari studi kepustakaan diketahui bahwa pemberian aspirin dengan dosis yang digunakan saat ini baru mempunyai efek secara bermakna setelah penggunaan selama 1 minggu. Dengan demikian dapat diambil kesimpulan bahwa efek pencegahan / penghambatan agregasi platelet juga baru terjadi setelah jangka waktu 1 minggu. Padahal trombus arteri bersifat dinamik sehingga penambahan dan pelarutan trombus bersifat intermiten. Akibat logis dari fakta ini adalah aspirin tidak

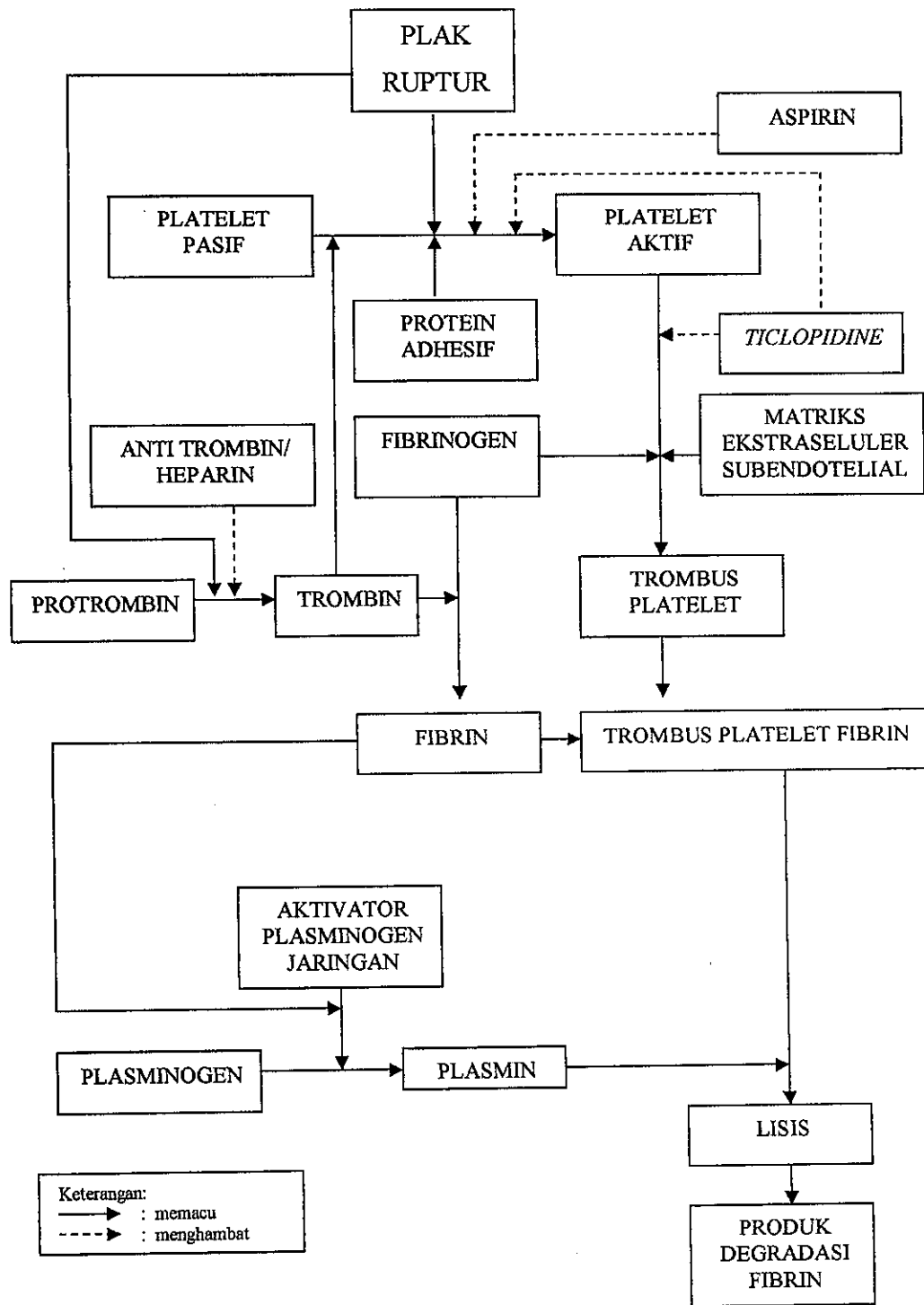
mampu mencegah dengan cepat laju proses trombosis maupun retrombosis setelah terjadi trombolisis secara alami maupun artifisial. Seperti telah dibicarakan di depan, aksi khas aspirin terhadap agregasi platelet terjadi dengan cara menghambat jalur siklooksigenase intra platelet. Dengan demikian peranan obat yang secara langsung menghambat pertautan antara reseptor GP platelet dengan fibrinogen perlu mendapat perhatian dan diteliti kegunaannya. Salah satu obat yang mempunyai efek demikian adalah *ticlopidine*.

Obat ini semula diduga hanya sebagai obat antiagregasi platelet; kemudian terbukti mempunyai efek setara dengan antikoagulan, termasuk heparin. Dengan dosis 250 mg per hari kadar puncak dalam plasma telah tercapai dalam waktu 2 jam. Walaupun demikian bila diberikan secara tunggal efeknya baru akan bermakna setelah 24 jam pemberian.

Secara teoretik penambahan *ticlopidine* pada tata laksana pengobatan infark miokard akut akan bermanfaat dengan alasan sebagai berikut:

- 1) *Ticlopidine* mempunyai efek sinergis dengan aspirin dan heparin. Dengan demikian penggabungan obat tersebut akan meningkatkan efek pencegahan terhadap pertambahan trombus maupun retrombosis, sehingga secara klinik diharapkan dapat menstabilkan dan mencegah perluasan daerah infark.
- 2) Apabila efek tersebut tidak tercapai, setidaknya *ticlopidine* akan mengisi 'waktu kosong' yang terjadi pada pengobatan dengan aspirin (Lihat bagan 2).

**Bagan 2. Kerangka Teori**

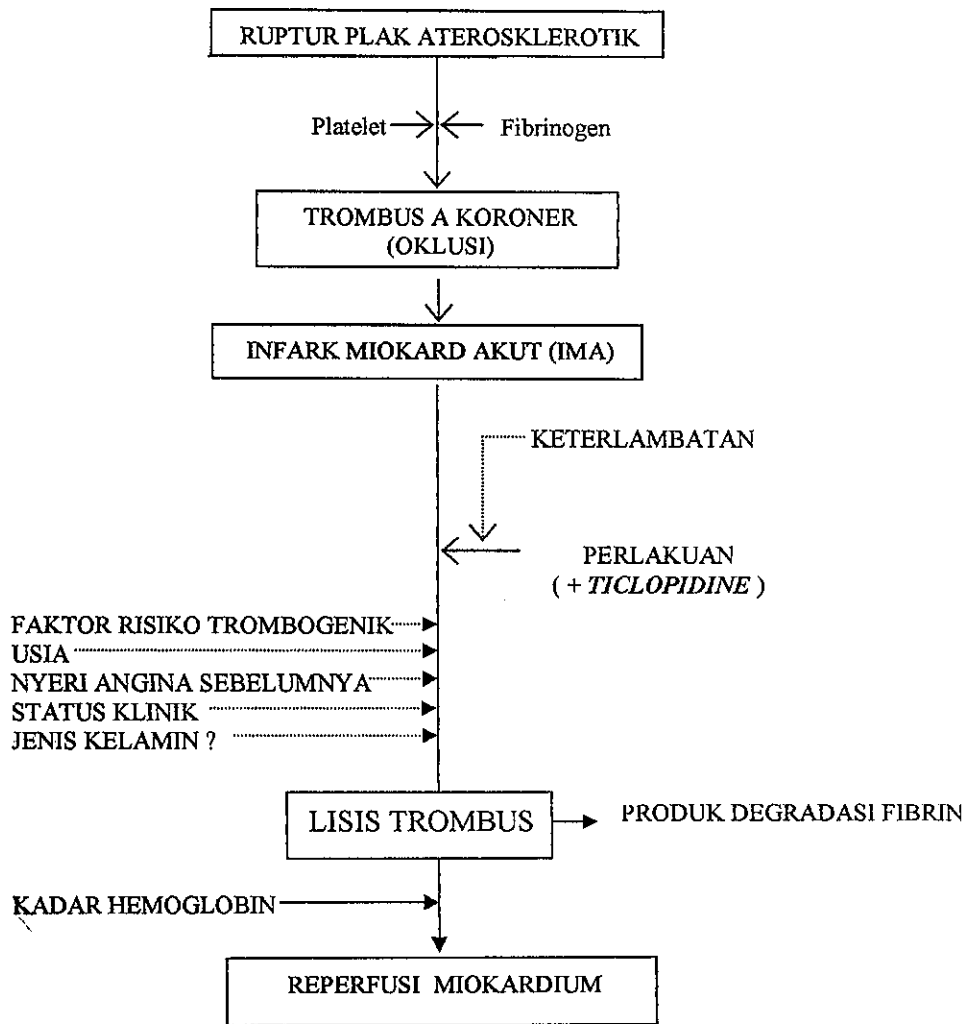


## **IV.2. Kerangka Konsep Penelitian**

Berdasarkan kerangka teori dan variabel-variabel yang terlibat dalam penelitian, dapat disusun kerangka konsep penelitian sebagai berikut : Serpihan plak aterosklerosis, fibrinogen dan platelet akan bergabung dan membentuk trombus koroner. Trombus koroner akan mengakibatkan oklusi arteri koroner dan akhirnya akan bermuara pada kejadian IMA.

Untuk menyelamatkan fungsi miokardium akibat IMA diperlukan perlakuan tertentu. Keberhasilan reperfusi miokardium akibat perlakuan akan dipengaruhi oleh variabel-variabel : keterlambatan, usia, riwayat angina / infark miokard sebelumnya, faktor risiko trombogenik, status klinik penderita, kadar hemoglobin sedangkan variabel perancu adalah jenis kelamin. ( lihat bagan 3 ).

### Bagan 3 : Kerangka Konsep Penelitian



#### IV.3. Hipotesis penelitian

##### IV.3.a. Hipotesis Mayor

Hipotesis yang akan dibuktikan dalam penelitian ini adalah penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium.

#### **IV.3.b. Hipotesis Minor**

1. Penambahan *ticlopidine* 250 mg pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan menghilangkan nyeri angina.
2. Penambahan *ticlopidine* 250 mg pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan meningkatkan regresi segmen ST pada elektrokardiogram.
3. Penambahan *ticlopidine* 250 mg pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan menaikkan kadar enzim CKMB.

#### **IV.4. Desain Penelitian**

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah *double blind randomised control trial pre test post design*<sup>285</sup> berdasar *random permuted blocks* tabel *random permutations* 20 angka.<sup>283</sup> Desain ini dipilih karena merupakan standar baku emas uji klinik.<sup>285</sup> Pengacakan menggunakan blok permutasi merupakan standar terbaik untuk uji klinik<sup>283,285</sup>, di samping untuk memudahkan pelaksanaan pemberian obat (petugas memberikan obat sesuai dengan nomor urutan bungkus obat yang telah tersedia).

#### **IV.5. Variabel Penelitian**

Variabel yang terlibat dalam penelitian ini adalah variabel bebas / pengaruh, variabel tergantung / terpengaruh, variabel perancu dan variabel “pendukung”.

#### **IV.5.a. Variabel Bebas / pengaruh**

Variabel bebas terdiri atas perlakuan (penambahan *ticlopidine*) dan variabel yang secara teori mempengaruhi reperfusi miokardium; yakni keterlambatan pengobatan, usia, serangan nyeri angina / infark miokard sebelumnya, status klinik penderita, faktor risiko trombogenik dan komponen pembawa oksigen / kadar hemoglobin.

#### **IV.5.b. Variabel tergantung / terpengaruh**

Variabel tergantung adalah reperfusi miokardium penderita dengan diagnosis klinik IMA.

#### **IV.5.c. Variabel perancu**

Variabel perancu adalah jenis kelamin.

#### **IV.5.d. Variabel "pendukung"**

Variabel "pendukung" adalah jumlah platelet, agregasi platelet, titer fibrinogen dan produk degradasi fibrin.

### **IV.6. Definisi Operasional**

#### **IV.6.a. Variabel bebas**

##### **IV.6.a. 1. Perlakuan**

Penambahan *ticlopidine* 250 mg dosis tunggal tiap hari selama 5 hari.

##### **IV.6.a. 2. Keterlambatan**

Dihitung dalam jam, dimulai dari permulaan nyeri angina lebih dari 20 menit sampai dengan mendapat pengobatan (jam 0).

Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Interval.

#### **IV.6.a.3. Usia**

Dinyatakan dalam tahun penuh.

Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Interval.

#### **IV.6.a.4. Nyeri angina**

Kriteria yang digunakan adalah nyeri di substernal, prekordial maupun epigastrium berupa rasa tertekan, diremas atau rasa berat. Nyeri dapat menjalar ke leher, rahang, gigi, punggung atau lengan kiri. Untuk kepentingan seleksi dinyatakan dalam pernah dan tidak pernah. Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Nominal.

Untuk evaluasi hasil perlakuan dinyatakan dalam: menetap, berkurang dan menghilang. Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Ordinal.

#### **IV.6.a.5. Status klinik sesuai dengan klasifikasi KILLIP <sup>172</sup>**

Penilaian dimulai dari jam 0 sampai dengan selesai perlakuan (jam 120), dinyatakan dengan kriteria :

KILLIP I : tak ada tanda gagal jantung.

KILLIP II : gagal jantung ringan atau moderat, ronki terdengar sampai < 50% dari lapangan paru.

KILLIP III : edema paru, ronki terdengar sampai  $\geq$  50% dari kedua lapangan paru.

KILLIP IV : syok kardiogenik (T sistolik  $\leq$  90 mmHg, denyut jantung meningkat, akral dingin, produksi urin  $<1$ cc/kgbb/jam).

Pemeriksaan tanda fisik dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Ordinal.

#### IV.6.a.6. Faktor risiko trombogenik

a) Kebiasaan merokok.

- 1) Perokok : 1. Jumlah batang yang diisap tiap hari.  
2. Lama merokok dalam tahun.
- 2) Bekas perokok : lama berhenti merokok dalam tahun.
- 3) Tidak merokok.

Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Ordinal.

b) Profil lemak.

- 1) Kadar kolesterol total.
- 2) Kadar trigliserida.
- 3) HDL kolesterol.
- 4) LDL kolesterol.

Dinyatakan dalam mg/dl

Pengukuran dilakukan dengan alat Autoanalyzer Dade Behring Dimension

ES menggunakan bahan serum darah pada hari ke-dua perawatan.

Pemeriksaan dilakukan di bagian Patologi Klinik RS Dr. Kariadi.

Skala : Interval.

c) Diabetes mellitus.

Kadar gula serum darah (mg/dl) diperiksa dengan alat Autoanalyzer Dade Behring Dimension ES pada jam 0. Kadar gula darah puasa dan 2 jam post prandial (mg/dl) diperiksa pada hari berikutnya.

Skala : Interval.

d) Kadar asam urat.

Kadar asam urat serum dinyatakan dalam mg/dl, diperiksa pada hari ke-dua perawatan dengan alat Autoanalyzer Dade Behring Dimension ES.

Skala : Interval.

#### **IV.6.a.7. Kadar hemoglobin**

Kadar Hemoglobin dinyatakan dalam mg/dl, diukur dengan menggunakan alat Coulter T540. Pengukuran dilakukan pada jam 0 dan jam 120, serta apabila ada tanda-tanda perdarahan.

Skala : Interval.

#### **IV.6.b. Variabel tergantung**

##### **IV.6.b.1. Reperfusi miokardium**

Reperfusi miokardium dianggap terjadi apabila dalam waktu 2 jam<sup>250,253</sup> setelah pengobatan, didapatkan 2 dari 3 kriteria sebagai berikut :

- 1) Nyeri angina menghilang.<sup>259,260,265</sup>
- 2) Regresi segmen ST  $\geq$  30%.<sup>255,264,268</sup>
- 3) Enzim CKMB  $\geq$  2 kali lipat nilai awal.<sup>280</sup>

Dinyatakan dalam : ya dan tidak

Skala : Nominal.

Keterangan : Regresi segmen ST adalah perubahan antara jumlah elevasi segmen ST sesudah perlakuan dibanding dengan keadaan sebelum perlakuan.

#### **IV.6.c. Variabel perancu**

##### **IV.6.c.1. Jenis kelamin**

Dinyatakan : laki-laki atau perempuan.

Anamnesis dilakukan oleh peneliti dibantu dokter jaga.

Skala : Nominal.

#### **IV.6.d. Variabel “pendukung“**

##### **IV.6.d.1. Agregasi platelet**

Hasil pemeriksaan diinterpretasikan sebagai: Hipoagregasi, normoagregasi, hiperagregasi. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium di luar RS Dr Kariadi pada jam 0 dan 120. Agregasi platelet diperiksa dengan alat Agregometer. Bahan sudah harus diperiksa dalam waktu 2 jam setelah pengambilan.

Skala : Ordinal.

##### **IV.6.d.2. Titer fibrinogen**

Titer fibrinogen dinyatakan dalam mg/dl, diperiksa dengan metode Coagmate. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium di luar RS Dr Kariadi pada jam 0 dan 120. Bahan sudah harus diperiksa dalam waktu 8 jam setelah pengambilan.

Skala : Interval.

##### **IV.6.d.3. Produk degradasi fibrin ( D-Dimer )**

Hasil pemeriksaan dibagi dalam tiga kategori :

a.  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l    b. 500 - 999 ng/ $\mu$ l    c.  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l.

Pemeriksaan dilakukan di laboratorium di luar RS Dr Kariadi, menggunakan metode pengenceran manual dengan reagen lateks pada jam 0 dan jam 120. Bahan dapat diperiksa dalam waktu 24 jam setelah pengambilan.

Skala : Ordinal.

#### **IV.6.d.4. Jumlah platelet**

Jumlah platelet ( / $\mu$ l) diukur dengan alat Coulter T540. Pemeriksaan dilakukan pada jam 0 dan jam 120.

Pemeriksaan dilakukan di bagian Patologi Klinik RS Dr. Kariadi

Skala : Interval.

#### **IV.6.e. Lain- lain**

##### **IV.6.e.1. Tekanan darah.**

- a) Sistolik.
- b) Diastolik.

Dinyatakan dalam mmHg

Diukur pada posisi tidur dengan alat Dinamap<sup>tm</sup> 845XT.

Pengukuran dimulai dari jam 0, diulang tiap 24 jam ( jam 24, 28, 72, 96, 120 ) dan apabila ada indikasi.

Skala : Interval.

##### **IV.6.e.2. CKMB**

Kadar CKMB dinyatakan dengan satuan IU/L. Diukur dengan alat Fotometer 4010 ( manual ) dengan menggunakan material serum darah pada jam 0, 1, 2, 24, 48, 72 dan bila didapatkan nyeri dada berulang. Pemeriksaan dilakukan di bagian Patologi Klinik RS Dr. Kariadi

Skala : Interval.

#### **IV.6.e.3. Perekaman EKG**

Perekaman EKG dilakukan pada sandapan I,II,III, aVR, aVL, aVF, V<sub>1</sub> sampai dengan V<sub>6</sub>. Apabila pada perekaman didapatkan kelainan pada sandapan II, III, aVF, perekaman dilanjutkan pada sandapan V<sub>7</sub>, V<sub>8</sub> dan V<sub>9</sub>. Dilakukan dengan menggunakan Alat Kenz ECG 103 pada jam 0,1,2,3,4,24,48,72,96 dan 120. Perekaman EKG juga diulang bila selama perawatan dijumpai nyeri dada berulang dan atau terdapat gangguan irama maupun hantaran baru.

#### **IV.6.e.4. Kriteria diagnosis klinik IMA ber-petanda elevasi segmen ST**

- 1) Nyeri dada khas lebih dari 20 menit.<sup>171</sup>
- 2) Gelombang Q patologik sesuai Kode Minnesota 1 – 1 – 1, 1 – 1 – 2, 1 – 1 – 3, 1 – 1 – 4, 1 – 1 – 5.<sup>180</sup>
- 3) Elevasi segmen ST : pada ekstremitas lead  $\geq$  1mm, prekordial lead  $\geq$  2 mm, diukur 0,08 detik dari titik J ( kode Minnesota 9 – 2 ); minimal terdapat pada 2 sandapan.<sup>180</sup>
- 4) Peningkatan enzim CKMB minimal 2 kali nilai normal.<sup>170,192</sup>

#### **IV.6.e.5. Tanda klinik kegagalan fungsi hati**

Kriteria Suharyono Soebandri<sup>286</sup> 5 dari 7 tanda :

- 1) Asites.
- 2) Splenomegali.
- 3) Hepatomegali.
- 4) Hipoalbuminemia.

- 5) Spider nevi.
- 6) Eritema palmaris.
- 7) Vena kolateral.

#### **IV.6.e.6. Terapi dasar**

- 1) Bolus heparin 5000 IU, diteruskan per drip dengan sasaran PTTK antara 1,5-2 kali nilai kontrol selama 5 hari.
- 2) Asam salisilat 1 x 160 mg.
- 3) Isosorbid dinitrat 3 x 10 mg.
- 4) Bila terdapat gagal jantung kongestif, terapi ditambah ACE inhibitor dan diuretika.

#### **IV.6.e.7. Bahan dan alat**

Di samping hal-hal yang telah diuraikan di depan, bahan dan alat yang digunakan adalah : alat tulis-kuesener, Stetoskop dan termometer air raksa.

### **V. METODE PENELITIAN**

#### **V.1. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di ICCU, bangsal Unit Penyakit Jantung dan Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam hal ini penderita dirawat di ICCU selama 3 x 24 jam, kecuali bila ada pertimbangan lain untuk memperpanjangnya.

Pengumpulan data dilaksanakan dari bulan Juli 2000 sampai dengan bulan Desember 2003.

## V.2. Populasi dan Sampel

Seperti yang telah diutarakan di depan, subjek penelitian adalah penderita dengan diagnosis klinik IMA ber-petanda dengan elevasi segmen ST.

Hasil penelitian pendahuluan (kriteria keberhasilan pengobatan didasarkan pada keberadaan regresi segmen  $ST \geq 30\%$ ) menunjukkan bahwa : angka keberhasilan dalam waktu 1 jam setelah pengobatan pada kelompok perlakuan (  $N = 10$  ) sebesar 60% dan kelompok kelola (  $N = 10$  ) sebesar 20%. Dalam waktu 2 jam setelah pengobatan, angka keberhasilan kelompok perlakuan tetap sebesar 60%, sedangkan kelompok kelola naik menjadi 40%.

Dalam penelitian berikut ( keberhasilan pengobatan didasarkan pada keberadaan 2 dari 3 kriteria : nyeri angina menghilang, regresi segmen  $ST \geq 30\%$  dan enzim CKMB  $\geq 2$  kali nilai awal ), diasumsikan bahwa dalam waktu 2 jam setelah pengobatan angka keberhasilan kelompok perlakuan tetap 60% dan kelompok kelola turun menjadi 20%.

Apabila populasi target ditentukan dengan : batas kemaknaan yang digunakan 0,05 (alfa) dan tingkat kepekaan tes yang digunakan 0,80 – 0,90 (1-beta), maka berdasarkan rumus<sup>287</sup> :

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

Jumlah sampel yang diperlukan bila dihitung berdasarkan angka keberhasilan pengobatan penderita IMA adalah :

$$\begin{array}{lll} P_1 = 0,2 & Q_1 = 0,8 & P = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0,2 + 0,6}{2} = 0,4 \\ P_2 = 0,6 & Q_2 = 0,4 & Q = 100 - P = 100 - 40\% = 60\% = 0,6 \end{array}$$

$$\begin{aligned}
N &= \frac{(1,96 \sqrt{2 \times 0,4 \times 0,6} + 0,842 \sqrt{0,2 \times 0,8 + 0,6 \times 0,4})^2}{(0,6 - 0,2)^2} \\
&= \frac{3,57}{0,16} \\
&= 22,3 \text{ (dibulatkan menjadi 23 orang)}
\end{aligned}$$

Karena pengacakan menggunakan tabel permutasi 20 angka<sup>283</sup>, maka dari setiap kelompok hanya diambil 20 orang sebagai sampel penelitian.

Kriteria inklusi sampel adalah sebagai berikut :

- (i) Nyeri dada khas lebih dari 20 menit<sup>17</sup>, terjadi kurang dari 24 jam.<sup>281,284</sup>
- (ii) Elevasi segmen ST pada ekstremitas lead  $\geq 1$  mm , prekordial lead  $\geq 2$  mm, diukur 0,08 detik dari titik J (kode Minnesota 9-2) minimal pada 2 sandapan.<sup>180</sup>
- (iii) Tidak mendapatkan pengobatan trombolitik.
- (iv) Bersedia ikut dalam penelitian.

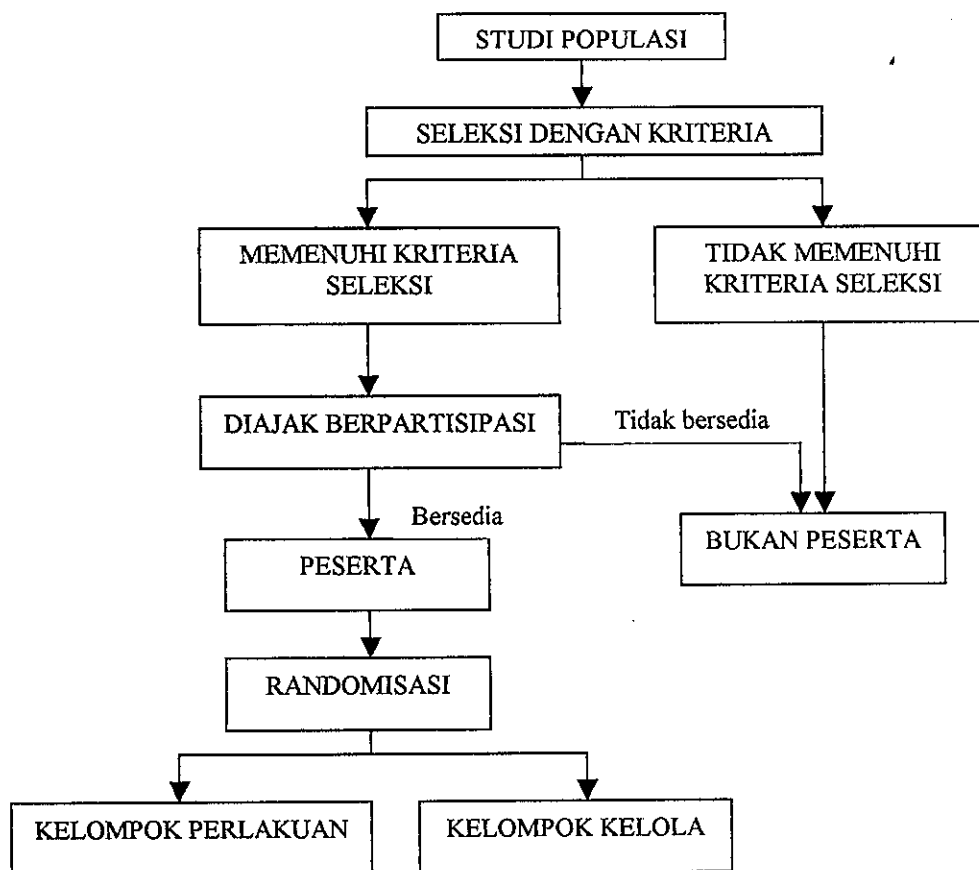
Kriteria eksklusi ditetapkan sebagai berikut :

- (i) Riwayat kelainan darah berupa leukopeni atau trombositopeni.
- (ii) Riwayat perdarahan aktif dalam 1 bulan terakhir.
- (iii) Tanda klinik kegagalan fungsi hati.

Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi penelitian, diberi penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Setelah itu keluarga penderita diminta untuk menandatangani *informed consent* (lihat lampiran 2).

Penderita mendapat pengobatan dasar sama; dibagi dua kelompok secara *block permuted* menjadi: (1) Kelompok perlakuan: diberi *ticlopidine* dosis tunggal 250 mg/hari, (2) Kelompok kelola sebagai pembandingan : diberi plasebo. Masing-masing kelompok mendapat perlakuan selama 5 hari. Obat lain diberikan sesuai dengan indikasi dan tata laksana perawatan yang telah lazim dikerjakan (Lihat bagan 4).

**Bagan 4. Prosedur Penelitian**



### **V.3. Pengumpulan Data**

Pengumpulan data dimulai setelah mendapat *Ethical Clearance* dari Komisi Etika Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RS Dr. Kariadi Semarang (Surat nomor 03 / EC / FK / RSDK / 2000. Lihat lampiran 3).

Data yang dikumpulkan dari kedua kelompok berasal dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorik dan perekaman EKG. Pengisian kuesener, pengambilan material laboratorium rutin dan data pemeriksaan fisik dilakukan pada saat penderita datang. Pengambilan bahan untuk pemeriksaan faktor risiko trombotik dilakukan sesuai dengan standar prosedur yang lazim. Pemeriksaan jumlah platelet, titer fibrinogen, uji agregasi platelet dan produk degradasi fibrin (D-Dimer) dilakukan pada saat penderita datang dan pada hari ke-6 perawatan (setelah perlakuan berakhir). Pemeriksaan CKMB : saat datang, jam 1, jam 2, jam 24, jam 48, jam 72 dan apabila nyeri dada berulang. Perekaman EKG dibuat pada saat penderita datang, 1 jam, 2 jam, 3 jam, 4 jam setelah perlakuan, setiap ada kejadian aritmia dan gangguan hantaran baru. Selama perawatan perekaman EKG diulang setiap 24 jam hingga hari ke-6. Pembacaan EKG dilakukan dengan menggunakan kaca pembesar. Semua personalia yang terlibat, tidak mengetahui kelompok penderita yang ditangani (*double blind/mask*).

### **V.4. Pengolahan dan Analisis Data**

Setelah data disunting, ditabulasi, dan dibersihkan (*cleaning*), dilakukan analisis dengan memanfaatkan perangkat lunak SPSS PC versi 10.05.

Kemudian dihitung proporsi, rerata dan simpang baku setiap variabel. Data *continuous* dengan distribusi normal dari kedua kelompok penderita (*ticlopidine* dan plasebo) dilakukan analisis uji beda dengan uji *student t*. Data yang berdistribusi tidak normal dianalisis dengan uji *Mann-Whithney-U* atau *Wilcoxon rank sum*. Proporsi-proporsi dibedakan dengan uji *chi square* dengan koreksi *Yates* atau dengan menggunakan uji *Fischer exact*. Karena sampel kecil, data berskala ordinal diubah menjadi berskala nominal. Hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen (reperfusi miokardium) diuji secara analisis regresi logistik. Perbedaan nilai variabel sebelum dan setelah perlakuan dihitung dengan cara uji berpasangan.

Langkah analisis dilakukan sebagai berikut :

- 1) langkah pertama : menguji kelayakan kelompok kelola sebagai kelompok pembanding.
- 2) Langkah kedua : menguji hipotesis penelitian.
- 3) Langkah ketiga : menelusuri mekanisme yang melatarbelakangi keberhasilan perlakuan.
- 4) Langkah keempat : menelaah kegunaan dan risiko pengobatan.

## **VI. HASIL PENELITIAN**

Berdasarkan catatan medik, jumlah seluruh penderita dengan diagnosis klinik IMA yang dirawat di RS dr. Kariadi sebanyak 721 orang, sedangkan yang dirawat di ICCU adalah 307 orang. Penderita yang masuk dalam kriteria inklusi sebanyak 40 orang, terdiri atas kelompok perlakuan dan kelompok kelola masing-masing 20 orang (lihat lampiran 4; halaman 151). Penderita dirawat selama  $12,92 \pm 5,32$  hari ( $X \pm 1$  SD). Setelah dipulangkan, penderita diobservasi dalam waktu minimal satu bulan (lihat lampiran 5; halaman 157).

### **VI.1. Karakteristik Penderita**

Karakteristik penderita adalah sebagai berikut : Kelompok perlakuan terdiri atas pria 17 orang (85%) dan wanita 3 orang (15%). Kelompok kelola terdiri atas pria 16 orang (80%) dan wanita 4 orang (20%). Distribusi jender pada kedua kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p=1,000$ ).

Usia kelompok perlakuan berkisar antara 37 tahun sampai dengan 74 tahun, rerata:  $56,150 \pm 10,490$  tahun ( $X \pm 1$  SD). Usia kelompok perlakuan termuda 20 tahun ( Lihat lampiran 6) dan tertua 73 tahun, rerata  $55,050 \pm 10,570$  tahun ( $X \pm 1$  SD). Perbedaan usia kedua kelompok secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,743$ ).

Delapan belas orang (90%) kelompok perlakuan menyatakan tidak pernah mengalami serangan jantung sebelumnya, sedangkan 2 orang (10%) menyatakan tidak tahu. Pada kelompok kelola ; 16 orang (80%) menyatakan tidak pernah mengalami serangan jantung, sedangkan 4 orang (20%) menyatakan tidak tahu. Perbedaan angka kekerapan serangan jantung pada kedua kelompok secara statistik tidak bermakna ( $p = 0,661$ ).

Lima orang (25%) kelompok perlakuan menyatakan pernah mengalami angina pektoris, 13 orang (65%) menyatakan tidak pernah dan 2 orang (10%) sisanya menyatakan tidak tahu. Empat orang (20%) kelompok kelola menyatakan pernah mengalami angina pektoris, 14 orang (70%) menyatakan tidak pernah dan 2 orang (10%) menyatakan tidak tahu. Angka kekerapan serangan angina yang pernah dialami oleh kedua kelompok secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p=1,000$ ).

Keterlambatan pengobatan kelompok perlakuan antara 1 jam sampai dengan 17 jam setelah serangan jantung, rerata  $5,200 \pm 3,960$  jam ( $X \pm 1$  SD), sedangkan keterlambatan pengobatan kelompok kelola berkisar antara 1 jam sampai dengan 11 jam, rerata  $5,650 \pm 3,080$  jam ( $X \pm 1$  SD). Secara statistik keterlambatan pengobatan kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p = 0,406$ ).

Lokasi infark miokard pada kelompok perlakuan adalah sebagai berikut : anterior 9 orang ( 45% ), inferior 7 orang (35% ) dan campuran 4 orang ( 20% ). Lokasi infark miokard pada kelompok kelola adalah: anterior 13 orang (65%), inferior 6 orang ( 30% ) dan campuran 1 orang ( 5% ). Perbedaan lokasi infark miokard pada kedua kelompok tidaklah bermakna ( $p = 1,000$ ).

Distribusi kelas klinik Killip<sup>172</sup> pada kelompok perlakuan adalah : kelas I = 17 orang (85%), kelas II = 3 orang (15%), kelas III dan IV tidak ada. Distribusi kelas klinik pada kelompok kelola adalah : kelas I = 19 orang (95%), kelas II = 1 orang (5%), kelas III dan IV tidak ada. Kelas klinik kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,605$ ).

Kadar enzim CKMB kelompok perlakuan sebelum pengobatan (jam 0) berkisar antara 2,000 IU/L sampai dengan 92,000 IU/L, rerata  $20,296 \pm 22,649$  IU/L ( $X \pm 1$  SD).

Kadar enzim CKMB kelompok kelola jam 0 berkisar antara 3,300 IU/L sampai dengan 59,600 IU/L, rerata  $19,235 \pm 14,703$  IU/L ( $X \pm 1$  SD). Kadar enzim CKMB kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p=0,862$ ). (Lihat tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Klinik Penderita IMA

Variabel		Jenis Kelamin	Usia (th)	Riwayat IMA	Riwayat Angina	Keterlambatan (jam)	Lokasi	KILLIP	CKMB (IU/L)
Kelompok Perlakuan N = 20	Min	♂ = 17 ♀ = 3	37	Tidak = 18 TdkTahu = 2	Ya = 5 Tdk = 15	1	Ant+camp = 13 Inferior = 7	Kelas I = 17 Kelas II = 3	2,000
	Max		74			17			92,000
	Rerata		56,150			5,200			20,296
	SD		10,490			3,960			22,649
Kelompok Kelola N = 20	Min	♂ = 16 ♀ = 4	20	Tidak = 16 TdkTahu = 4	Ya = 4 Tdk = 16	1	Ant+camp = 14 Inferior = 6	Kelas I = 19 Kelas II = 1	3,300
	Max		73			11			59,600
	Rerata		55,050			5,650			19,235
	SD		10,570			3,080			14,703
p	1,000	0,743	0,661	1,000	0,406	1,000	0,605	0,862	
Uji Statistik	Fisher	Uji - T	Fisher	Fisher	Uji - U	Fisher	Fisher	Uji - U	

**Keterangan** : KILLIP : Kelas klinik sesuai kriteria Killip.<sup>172</sup>  
SD : Standard deviation

## VI.2. Karakteristik Faktor Risiko Trombogenik

Gambaran variabel-variabel faktor risiko trombogenik pada kelompok perlakuan dan kelompok kelola adalah sebagai berikut : 12 orang (60%) kelompok perlakuan adalah perokok, 7 orang (35%) bukan perokok dan 1 orang (5%) bekas perokok. Pada kelompok kelola 9 orang (45%) perokok, 7 orang (35%) bukan perokok dan 4 orang (20%) bekas perokok. Angka kekerapan kebiasaan merokok pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ).

Kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan kelompok perlakuan berkisar antara 115,000 mg/dl sampai dengan 473,000 mg/dl, rerata  $165,845 \pm 76,698$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Pada kelompok kelola, kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan berkisar antara 123,000 mg/dl sampai dengan 427,000 mg/dl, rerata  $173,410 \pm 70,317$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Perbedaan kadar gula darah sewaktu sebelum pengobatan kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,449$ ).

Pada pemeriksaan 24 jam kemudian kadar gula darah puasa kelompok perlakuan berkisar antara 79,000 mg/dl sampai dengan 171,000 mg/dl, rerata  $104,400 \pm 20,010$  mg/dl ( $X \pm 1$ SD). Pada kelompok kelola, kadar gula darah puasa berkisar antara 81,000 mg/dl sampai dengan 290,000 mg/dl, rerata  $127,900 \pm 50,470$  mg/dl ( $X \pm 1$ SD). Kadar gula darah puasa kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,099$ ).

Kadar gula darah 2 jam post prandial kelompok perlakuan berkisar antara 83,000 mg/dl sampai dengan 200,000 mg/dl, rerata  $129,350 \pm 28,130$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Pada kelompok kelola, kadar gula darah 2 jam post prandial berkisar

antara 87,000 mg/dl sampai dengan 238,000 mg/dl, rerata  $147,850 \pm 39,740$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Perbedaan kadar gula darah 2 jam post prandial kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,097$ ).

Kadar kolesterol kelompok perlakuan berkisar antara 89,000 mg/dl sampai dengan 300,000 mg/dl, rerata  $188,550 \pm 46,795$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar kolesterol kelompok kelola berkisar antara 142,000 mg/dl sampai dengan 300,000 mg/dl, rerata  $212,700 \pm 43,588$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar kolesterol kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,099$ ).

Kadar trigliserid kelompok perlakuan berkisar antara 55,000 mg/dl sampai dengan 215,000 mg/dl, rerata  $115,150 \pm 55,835$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar trigliserid kelompok kelola berkisar antara 76,000 mg/dl sampai dengan 302,000 mg/dl, rerata  $144,350 \pm 56,900$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar trigliserid kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,110$ ).

Pada kelompok perlakuan kadar HDL berkisar antara 24,700 mg/dl sampai dengan 71,000 mg/dl, rerata  $42,250 \pm 11,844$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar HDL kelompok kelola berkisar antara 24,000 mg/dl sampai dengan 66,000 mg/dl, rerata  $40,095 \pm 10,481$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Perbedaan kadar HDL kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,546$ ).

Kadar LDL kelompok perlakuan berkisar antara 36,100 mg/dl sampai dengan 213,200 mg/dl, rerata  $122,555 \pm 42,224$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar LDL kelompok kelola berkisar antara 96,000 mg/dl sampai dengan 203,400 mg/dl, rerata  $141,870 \pm 33,829$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Perbedaan kadar LDL kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,119$ ).

Kadar asam urat kelompok perlakuan berkisar antara 2,700 mg/dl sampai dengan 9,100 mg/dl, rerata  $5,445 \pm 1,685$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar asam urat kelompok kelola berkisar antara 2,600 mg/dl sampai dengan 11,400 mg/dl, rerata  $6,425 \pm 2,608$  mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar asam urat kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p= 0,166$ ) (Lihat tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik faktor risiko trombogenik penderita IMA

Variabel		Rokok	GDS (mg/dl)	GD1 (mg/dl)	GD2 (mg/dl)	Kolstrl (mg/dl)	Triglisrd (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	As. Urat (mg/dl)
Kelompok Perlakuan N = 20	Min	Ya=13 Tidak=7	115,000	79,000	83,000	89,000	55,000	24,700	36,100	2,700
	Max		473,000	171,000	200,000	300,000	215,000	71,000	213,200	9,100
	Rerata		165,845	104,400	129,350	188,550	115,150	42,250	122,555	5,445
	SD		76,698	20,010	28,130	46,795	55,835	11,844	42,224	1,685
Kelompok Kelola N = 20	Min	Ya=13 Tidak=7	123,000	81,000	87,000	142,000	76,000	24,000	96,000	2,600
	Max		427,000	290,000	238,000	300,000	302,000	66,000	203,400	11,400
	Rerata		173,410	127,900	147,850	212,700	144,350	40,095	141,870	6,425
	SD		70,317	50,470	39,740	43,588	56,900	10,481	33,829	2,608
p		1,000	0,449	0,099	0,097	0,099	0,110	0,546	0,119	0,166
Uji Statistik		Fisher	Uji - U	Uji - U	Uji - T	Uji - T	Uji - T	Uji - T	Uji - T	Uji - T

**Keterangan :**  
 Rokok : Kebiasaan merokok  
 GDS : Kadar gula darah sewaktu sebelum perlakuan  
 GD 1 : Kadar gula darah puasa  
 GD 2 : Kadar gula darah 2 jam post prandial  
 Kolstrl : Kadar kolesterol  
 Triglisrd : Kadar trigliserid  
 SD : *Standard deviation*

### VI.3. Karakteristik Hematologi sebelum Perlakuan

Kadar hemoglobin kelompok perlakuan berkisar antara 10,500 g/dl sampai dengan 17,000 g/dl, rerata  $13,700 \pm 1,380$  g/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar hemoglobin kelompok kelola berkisar antara 9,200 g/dl sampai dengan 16,200 g/dl, rerata  $13,825 \pm 1,731$  g/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar hemoglobin kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p= 0,802$ ).

Jumlah platelet kelompok perlakuan berkisar antara 151000/ $\mu$ l sampai dengan 454000/ $\mu$ l, rerata 267450,000  $\pm$  76855,620/ $\mu$ l ( $X \pm 1$  SD). Jumlah platelet kelompok kelola berkisar antara 166000/ $\mu$ l sampai dengan 478000/ $\mu$ l, rerata 269900  $\pm$  74825,340/ $\mu$ l ( $X \pm 1$  SD). Jumlah platelet/ $\mu$ l kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p= 0,860$ ).

Pemeriksaan kadar fibrinogen kelompok perlakuan dilakukan terhadap 8 orang dengan hasil sebagai berikut. Kadar fibrinogen berkisar antara 209,000 mg/dl sampai dengan 473,000 mg/dl, rerata: 318,940  $\pm$  94,130 mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Pemeriksaan kadar fibrinogen kelompok kelola dilakukan terhadap 8 orang. Kadar fibrinogen yang diperoleh berkisar antara 204,000 mg/dl sampai dengan 570,000 mg/dl, rerata: 353,380  $\pm$  135,430 mg/dl ( $X \pm 1$  SD). Kadar fibrinogen kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p= 0,674$ ).

Uji agregasi platelet dilakukan terhadap 6 orang kelompok perlakuan dengan hasil sebagai berikut : 5 orang hipoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Enam orang kelompok kelola menjalani uji agregasi platelet dengan hasil 3 orang hipoagregasi, 2 orang normoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Hasil uji merupakan data semi kuantitatif. Perbedaan agregasi platelet kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 1,000$ ).

Pada kelompok perlakuan, pemeriksaan kadar produk degradasi fibrin (D-Dimer) dilakukan terhadap 15 orang dengan hasil:  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l = 7 orang, 500-999 ng/ $\mu$ l = 6 orang dan  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l = 2 orang. Dua belas orang kelompok kelola diperiksa kadar D-Dimer dengan hasil:  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l = 7 orang, 500-999 ng/ $\mu$ l = 3 orang dan  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l = 2 orang. Hasil yang diperoleh juga

merupakan data semi kuantitatif. Perbedaan kadar D-Dimer kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,449$ ) (Lihat tabel 3).

Tabel 3. Karakteristik hematologik sebelum perlakuan penderita IMA

Variabel		Hb g/dl	Platelet / $\mu$ L	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/ $\mu$ L
Kelompok Perlakuan N = 20	Min	10,500	151000	209,000	Non Hiper = 5 Hiper = 1	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 8$
	Max	17,000	454000	473,000		
	Rerata	13,700	267450	318,940		
	SD	1,380	76855,620	94,130		
Kelompok Kelola N = 20	Min	9,200	166000	204,000	Non Hiper = 5 Hiper = 1	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 5$
	Max	16,200	478000	570,000		
	Rerata	13,825	269900	353,380		
	SD	1,731	74825,340	135,430		
p		0,802	0,860	0,674	1,000	0,449
Uji Statistik		Uji - T	Uji - U	Uji - U	Fisher	Fisher

Keterangan :

Variabel	Kelompok perlakuan (N)	Kelompok kelola (N)
Fibrinogen	8	8
Agegasi platelet	6	6
D-Dimer	15	12

SD : *Standard deviation*

#### VI.4. Keacakan Sampel

Hasil uji keacakan sampel menunjukkan bahwa pengambilan sampel telah diambil secara acak ( $p = 0,873$ ) (Lihat tabel 4).

Tabel 4 Uji keacakan sampel (uji Run).

	Kelompok
Test Value <sup>a</sup>	.50
Cases < Test Value	20
Cases $\geq$ Test Value	20
Total Cases	40
Number of Run	22
Z	.160
Asymp.Sig (2-tailed)	.873

Keterangan : a : Median

## **VI.5. Hasil Perlakuan**

Dalam waktu 2 jam setelah perlakuan, didapatkan hal-hal sebagai berikut :

### **VI.5.1. Penghilangan nyeri angina**

Penghilangan nyeri angina kelompok perlakuan terjadi pada 11 orang (55%), sedangkan 9 orang (45%) gagal. Penghilangan nyeri angina kelompok kelola terjadi pada 3 orang (15%), sedangkan 17 orang (85%) gagal. Perbedaan angka kejadian penghilangan nyeri angina diantara kedua kelompok bersifat bermakna ( $p = 0,034$ ).

### **VI.5.2. Regresi segmen ST**

Regresi segmen  $ST \geq 30\%$  kelompok perlakuan terjadi pada 19 orang (95%), sedangkan 1 orang (5%) gagal. Regresi segmen  $ST \geq 30\%$  kelompok kelola terjadi pada 10 orang (50%), sedangkan 10 orang (50%) gagal. Perbedaan angka kejadian regresi segmen  $ST \geq 30\%$  diantara kedua kelompok bersifat bermakna ( $p = 0,004$ ).

### **VI.5.3. Peningkatan kadar enzim CKMB**

Peningkatan kadar enzim CKMB 2 kali lipat nilai awal kelompok perlakuan terjadi pada 8 orang (40%), sedangkan 12 orang (60%) gagal. Peningkatan kadar enzim CKMB 2 kali lipat nilai awal kelompok kelola terjadi pada 12 orang (60%), sedangkan 8 orang (40%) gagal. Perbedaan angka kejadian peningkatan kadar enzim CKMB diantara kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,342$ ).

#### VL5.4. Reperfusi miokardium

Sesuai dengan kriteria yang digunakan dalam penelitian ini dalam waktu 2 jam memenuhi 2 dari 3 kriteria : nyeri dada menghilang, regresi segmen S-T  $\geq$  30% dan enzim CKMB  $\geq$  2 kali lipat nilai awal; kejadian reperfusi miokardium kelompok perlakuan terdapat pada 15 orang (75%), sedangkan 5 orang (25%) gagal. Pada kelompok kelola, reperfusi mencapai 7 orang (35%) dan 13 orang (65%) gagal. (Lihat lampiran 4; kolom hasil 1, halaman 151 ) Apabila angka kejadian kedua kelompok diuji beda secara bivariat, gambaran yang didapatkan menunjukkan bahwa angka kejadian reperfusi kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,025$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola (Lihat tabel 5).

Tabel 5. Uji beda hasil perlakuan antara kelompok perlakuan dan kelompok kelola secara analisis bivariat.

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact. Sig. (1-sided)
Pearson Chi-square	6.465 <sup>b</sup>	1	.011		
Continuity Correction <sup>a</sup>	4.949	1	.026		
Likelihood Ratio	6.660	1	.010		
Fisher's Exact test				.025	.012
Linier by linier Association	6.303	1	.012		
N of valid cases	40				

Keterangan :

- a. Computed only for a 2 x 2 table
- b. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.50

Dengan cara analisis regresi logistik, teramati bahwa hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan bersifat bermakna ( $p = 0,014$ ). (Lihat tabel 6 ). Risiko relatif (RR) = 2,14 bila dibandingkan dengan kelompok kelola.

Tabel 6. Hasil uji hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan secara analisis regresi logistik.

	B	S.E	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step Kelompok	-1.718	.697	6.065	1	.014	.179
1 Constant	.619	.469	1.744	1	.187	1.857

Interval kepercayaan (*Confidence interval / CI*)-95% berkisar antara 0,046 sampai dengan 0,704. Reduksi risiko relatif (RRR) sebesar 53,33%. Apabila kriteria Ipparaguirre dkk<sup>280</sup> (dalam 2 jam memenuhi 2 dari 3 kriteria : nyeri dada berkurang, regresi segmen S-T  $\geq 50\%$  dan enzim CKMB  $\geq 2$  kali nilai awal ) diadaptasi untuk menilai keberhasilan perlakuan didapatkan hasil sebagai berikut 15 orang (75%) kelompok perlakuan mendapat manfaat, sedangkan sisanya 5 orang (25%) gagal. Pada kelompok kelola 4 orang (20%) berhasil dan 16 orang (80%) gagal. Dengan analisis bivariat, angka keberhasilan kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola (Lihat tabel 7).

Tabel 7. Uji beda hasil perlakuan sesuai kriteria Ipparaguirre dkk<sup>280</sup>

secara analisis bivariat.

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)	Exact.Sig. (2-sided)	Exact. Sig. (1-sided)
Pearson Chi-square	12.130 <sup>b</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>a</sup>	10.025	1	.002		
Likelihood Ratio	12.842	1	.000		
Fisher's Exact test				.001	.001
Association	11.827	1	.001		
N of valid cases	40				

Keterangan :

- a. Computed only for a 2 x 2 table
- b. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.50

Dengan cara analisis regresi logistik, teramati bahwa hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan juga bersifat bermakna ( $p = 0,001$ ). (Lihat tabel 8). RR = 3,75 bila dibandingkan dengan kelompok kelola.

Tabel 8. Hasil uji hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan

sesuai kriteria Ipparaguirre dkk<sup>280</sup> secara analisis regresi logistik.

	B	S.E	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step Kelompok						
1 Constant	-2.485	.761	10.661	1	.001	.083
	1.386	.559	6.150	1	.013	4.000

CI-95% terendah 0,019 dan tertinggi 0,370 ; RRR = 73,33%.

## VI.6. Karakteristik hematologik setelah perlakuan

Setelah perlakuan, gambaran karakter hematologi kedua kelompok adalah sebagai berikut. Kadar hemoglobin kelompok perlakuan berkisar antara 9,100 g/dl sampai dengan 14,900 g/dl, rerata :  $11,815 \pm 1,470$  g/dl ( $X \pm 1SD$ ). Kadar hemoglobin kelompok kelola berkisar antara 6,500 g/dl sampai dengan 15,500 g/dl, rerata  $12,130 \pm 2,218$  g/dl ( $X \pm 1SD$ ). Kadar hemoglobin kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,599$ ).

Jumlah platelet kelompok perlakuan berkisar antara 108000/ $\mu$ l sampai dengan 493000/ $\mu$ l, rerata :  $227150 \pm 94766,900$ / $\mu$ l ( $X \pm 1SD$ ). Jumlah platelet kelompok kelola minimum 35000/ $\mu$ l maksimum 472000/ $\mu$ l, rerata  $197450 \pm 88313,720$ / $\mu$ l ( $X \pm 1SD$ ). Jumlah platelet kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,291$ ).

Pada kelompok perlakuan, 7 orang diperiksa kadar fibrinogennya dengan hasil minimum 342,000 mg/dl dan maksimum 669,000 mg/dl, rerata  $491,240 \pm 117,410$  mg/dl ( $X \pm 1SD$ ). Enam orang kelompok kelola diperiksa kadar fibrinogennya dengan hasil minimum 475,000 mg/dl dan maksimum 699,000 mg/dl, rerata  $588,170 \pm 71,220$  mg/dl ( $X \pm 1SD$ ). Kadar fibrinogen kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,114$ ).

Uji agregasi platelet dikerjakan terhadap 4 orang kelompok perlakuan dengan hasil 1 orang hipoagregasi, 2 orang normoagregasi dan 1 orang hiperagregasi. Pada kelompok kelola uji agregasi platelet dikerjakan terhadap 3 orang dengan hasil 2 orang hipoagregasi dan 1 orang normoagregasi. Aktivitas agregasi kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ).

Pemeriksaan D-Dimer dilakukan terhadap 13 orang kelompok perlakuan dengan hasil : kadar  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l didapatkan pada 5 orang dan kadar 500 ng/ $\mu$ l – 999 ng/ $\mu$ l pada 8 orang. Pada kelompok kelola pemeriksaan kadar D-Dimer dilakukan terhadap 12 orang dengan hasil : kadar  $\leq 499$  ng/ $\mu$ l didapatkan pada 2 orang, kadar 500 ng/ $\mu$ l – 999 ng/ $\mu$ l pada 6 orang dan kadar  $\geq 1000$  ng/ $\mu$ l didapatkan pada 4 orang. Kadar D-Dimer setelah perlakuan kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,378$ ) (Lihat tabel.9).

Tabel 9. Karakteristik hematologik setelah perlakuan penderita IMA

Variabel		Hemoglobin g/dl	Platelet / $\mu$ L	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/ $\mu$ L
Kelompok Perlakuan N = 20	Min	9,100	108000	342,000	Hipo = 1 Non Hipo = 3	$\leq 499 = 5$ $\geq 500 = 8$
	Max	14,900	493000	669,000		
	Rerata	11,815	227150	491,240		
	SD	1,470	94766,900	117,410		
Kelompok Kelola N = 20	Min	6,500	35000	475,000	Hipo = 2 Non Hipo = 1	$\leq 499 = 2$ $\geq 500 = 10$
	Max	15,500	472000	699,000		
	Rerata	12,130	197450	588,170		
	SD	2,218	88313,720	71,220		
p		0,599	0,291	0,114	1,000	0,378
Uji Statistik		Uji - T	Uji - U	Uji -U	Fisher	Fisher

Keterangan :

Variabel	Kelompok perlakuan (N)	Kelompok kelola (N)
Fibrinogen	7	6
Agegasi platelet	4	3
D-Dimer	13	12

SD : *Standard deviation*

## VI.7. Perubahan Karakteristik Hematologik akibat Perlakuan

### VI.7.1. Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan kelompok perlakuan

Apabila nilai variabel-variabel hematologik kelompok perlakuan sebelum dan setelah perlakuan diperbandingkan, didapatkan gambaran sebagai berikut.

Rerata kadar hemoglobin (g/dl) setelah perlakuan ( $11,815 \pm 1,470$ ) lebih rendah secara sangat bermakna ( $p < 0,001$ ), bila dibandingkan dengan rerata kadar hemoglobin sebelum perlakuan ( $13,700 \pm 1,380$ ) ( $X \pm 1$  SD).

Rerata jumlah platelet setelah perlakuan ( $227150 \pm 94766,900/\mu\text{l}$ ) lebih rendah secara bermakna ( $p=0,007$ ) bila dibandingkan dengan rerata jumlah platelet sebelum perlakuan ( $267450 \pm 76855,620/\mu\text{l}$ ) ( $X \pm 1$  SD).

Rerata kadar fibrinogen (mg/dl) setelah perlakuan ( $491,240 \pm 117,410$ ) naik secara bermakna ( $p = 0,018$ ) bila dibanding dengan rerata kadar fibrinogen sebelum perlakuan ( $318,940 \pm 94,130$ ) ( $X \pm 1$  SD).

Aktivitas agregasi platelet sebelum dan setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna ( $p=1,000$ ). Kadar D-Dimer (ng/ $\mu\text{l}$ ) sebelum dan setelah perlakuan juga tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ) (Lihat tabel 10).

Tabel 10. Perubahan karakteristik hematologik kelompok perlakuan secara uji berpasangan

Variabel		Hemoglobin g/dl	Platelet / $\mu\text{L}$	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/ $\mu\text{L}$
Sebelum Perlakuan N = 20	Min	10,500	151000	209,000	Hipo = 5 Hiper = 1	$\leq 499 = 7$ $\geq 500 = 8$
	Max	17,000	454000	473,000		
	Rerata	13,700	267450	318,940		
	SD	1,380	76855,620	94,130		
Setelah Perlakuan N = 20	Min	9,100	108000	342,000	Hipo+Normo = 3 Hiper = 1	$\leq 499 = 5$ $\geq 500 = 8$
	Max	14,900	493000	669,000		
	Rerata	11,815	227150	491,240		
	SD	1,470	94766,900	117,410		
p		0,000	0,007	0,018	1,000	1,000
Uji Statistik		Uji T paired	Uji Wilcoxon	Uji Wilcoxon	Uji Mc Nemar	Uji Mc Nemar

Keterangan :

Variabel	Sebelum perlakuan (N)	Setelah perlakuan (N)
Fibrinogen	8	7
Agegasi platelet	6	4
D-Dimer	15	13

SD : *Standard deviation*

**VI.7.2. Perubahan karakteristik hematologik akibat perlakuan kelompok kelola**

Apabila nilai variabel-variabel hematologik kelompok kelola sebelum dan setelah perlakuan diperbandingkan, hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut. Rerata kadar hemoglobin (g/dl) setelah perlakuan ( $12,130 \pm 2,218$ ) lebih rendah secara bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan rerata kadar hemoglobin sebelum perlakuan ( $13,825 \pm 1,731$ ) ( $X \pm 1$  SD). Rerata jumlah platelet / $\mu$ L setelah perlakuan ( $197450 \pm 88313,720$ ) turun secara bermakna ( $p = 0,001$ ) bila dibandingkan dengan rerata jumlah platelet sebelum perlakuan ( $269900 \pm 74825,340$ ) ( $X \pm 1$  SD). Rerata kadar fibrinogen setelah perlakuan ( $588,170 \pm 71,220$ ) naik secara bermakna ( $p = 0,028$ ) bila dibanding dengan rerata kadar fibrinogen sebelum perlakuan ( $353,380 \pm 135,430$ ) ( $X \pm 1$  SD).

Aktivitas agregasi platelet sebelum dan setelah perlakuan tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ). Kadar D-Dimer sebelum dan setelah perlakuan juga tidak berbeda secara bermakna ( $p = 1,000$ ) (Lihat tabel 11).

Tabel 11. Perubahan karakteristik hematologik kelompok kelola secara uji berpasangan

Variabel	Hemoglobin g/dl	Platelet / $\mu$ L	Fibrinogen mg/dl	Agregasi Platelet	D-Dimer ng/ $\mu$ L	
Sebelum Perlakuan N = 20	Min	9,200	166000	204,000	Hipo = 3	$\leq 499 = 7$
	Max	16,200	478000	570,000	Non Hipo = 3	$\geq 500 = 5$
	Rerata	13,825	269900	353,380		
	SD	1,731	74825,340	135,430		
Setelah Perlakuan N = 20	Min	6,500	35000	475,000	Hipo = 2	$\leq 499 = 2$
	Max	15,500	472000	699,000	Normo =1	$\geq 500 = 10$
	Rerata	12,130	197450	588,170		
	SD	2,218	88313,720	71,220		
p	0,001	0,001	0,028	1,000	1,000	
Uji Statistik	Uji T paired	Uji Wilcoxon	Uji Wilcoxon	Uji Mc Nemar	Uji Mc Nemar	

<b>Keterangan :</b>	Variabel	Sebelum perlakuan (N)	Setelah perlakuan (N)
	Fibrinogen	8	6
	Agegasi platelet	6	3
	D-Dimer	12	12
	SD: <i>Standard deviation</i>		

### **VI.8. Karakteristik Sub Sampel**

Sub sampel penelitian terdiri dari sub sampel kelompok perlakuan dan sub sampel kelompok kelola. Masing-masing sub sampel terdiri dari : sub sampel kadar fibrinogen diperiksa, sub sampel uji agregasi platelet diperiksa dan sub sampel kadar D-Dimer diperiksa. Hasil analisis selanjutnya menunjukkan bahwa karakteristik masing-masing sub sampel tidak berbeda secara bermakna dengan karakteristik sampel ( $p > 0,05$ ).(Lihat lampiran 5)

### **VI.9. Efek Samping Obat**

Hasil pengamatan terhadap efek samping akibat pemberian obat (lihat lampiran 7) adalah sebagai berikut. Perdarahan spontan tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelompok kelola. Satu orang (5%) kelompok perlakuan mengeluh mual pada hari ke-6 perawatan, keluhan dapat diatasi dengan pemberian antasida. Pada kelompok kelola tidak seorangpun yang mengeluh mual. Satu orang (5%) kelompok perlakuan mengalami kelainan kulit urtikaria pada hari ke-8 perawatan (pada tempat yang sebelumnya terkena herpes zoster). Penderita dikonsulkan ke bagian kulit dan mendapat pengobatan bedak campuran. Pada kelompok kelola tidak seorangpun yang mengalami urtikaria. Kelainan kulit purpura tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelompok kelola. Tanda-tanda gangguan saraf pusat tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelola (Lihat tabel 12).

Tabel 12. Efek samping obat (ESO)

EFEK SAMPING OBAT	Kel Perlakuan (N = 20)		Kel Kelola (N = 20)	
	Ya (%)	Tidak (%)	Ya (%)	Tidak (%)
Perdarahan spontan	0	100	0	100
Muntah	0	100	0	100
Diare	0	100	0	100
Mual	5	95	0	100
Urtikaria	5	95	0	100
Purpura	0	100	0	100
Gangguan Saraf Pusat	0	100	0	100

## VII. PEMBAHASAN

Jumlah penderita yang termasuk dalam kriteria inklusi sebagai subyek penelitian adalah 20 orang pada kelompok perlakuan dan 20 orang pada kelompok kelola.

### VII.1. Kelayakan kelompok kelola sebagai kelompok pembanding

Pada tabel 1 (halaman 91) terlihat bahwa variabel-variabel bebas yang dapat digolongkan sebagai karakter klinik penderita (riwayat IMA dan angina pektoris sebelumnya, keterlambatan, lokasi IMA, kelas klinik Killip<sup>172</sup> maupun kadar enzim CKMB) kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada tabel 2 (halaman 94) dapat diamati bahwa variabel-variabel bebas yang dapat digolongkan sebagai karakter faktor risiko trombogenik (kebiasaan merokok, kadar gula darah, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL dan asam urat) kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada tabel 3 (halaman 96) terlihat bahwa variabel bebas (kadar hemoglobin) sebelum perlakuan pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ).

Variabel perancu jenis kelamin pada kedua kelompok (lihat tabel 1; halaman 91) juga tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,05$ ).

Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa penderita pada kelompok perlakuan dan kelompok kelola berasal dari populasi yang sama.

Hasil uji Run menunjukkan bahwa variabel-variabel yang terdapat pada kelompok perlakuan seimbang dengan variabel-variabel yang terdapat pada kelompok kelola ( $p = 0,173$ ). Dengan kata lain pengambilan sampel untuk penelitian telah dilakukan secara acak. ( Lihat tabel 4 halaman 96 ).

## **VII.2. Pengujian hipotesis penelitian**

Karena kelompok perlakuan dan kelompok kelola berasal dari populasi yang sama dan pengambilan sampel telah dilakukan secara acak, maka uji beda terhadap hasil perlakuan dapat dilakukan.

### **VII.2.1. Hipotesis Minor**

#### Hipotesis Minor 1 :

Dalam waktu 2 jam setelah perlakuan, angka kejadian penghilangan nyeri angina pada kelompok perlakuan (55%) lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibandingkan kelompok kelola (15%). Dengan demikian hipotesis minor : penambahan *ticlopidine* 250 mg pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan menghilangkan nyeri angina, dapat diterima.

#### Hipotesis Minor 2 :

Angka kejadian regresi segmen ST 30% pada kelompok perlakuan (95%) lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibanding dengan kelompok kelola (50%). Dengan demikian hipotesis minor : penambahan *ticlopidine* 250 mg pada

pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan meningkatkan regresi segmen ST pada elektrokardiogram, dapat diterima.

### Hipotesis Minor 3 :

Angka kejadian peningkatan kadar enzim CKMB 2 kali lipat nilai awal pada kelompok perlakuan (40%) tidak berbeda secara bermakna ( $p > 0,005$ ) bila dibanding dengan kelompok kelola (60%). Dengan demikian hipotesis minor : penambahan *ticlopidine* 250 mg pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA akan menaikkan kadar enzim CKMB, ditolak.

### **VII.2.2. Hipotesis Mayor**

Sesuai dengan kriteria keberhasilan yang digunakan penelitian, reperfusi miokardium dalam waktu 2 jam pada kelompok perlakuan mencapai 15 orang (75%), sisanya 5 orang (25%) gagal. Pada kelompok kelola, reperfusi miokardium mencapai 7 orang (35%) dan sisanya 13 orang (65%) gagal. (Lihat lampiran 5; kolom hasil 1; halaman 153) Angka kejadian reperfusi kelompok perlakuan terbukti lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kelompok kelola. (Lihat tabel 5 halaman 98).

Hasil uji secara regresi logistik menunjukkan bahwa hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan bersifat bermakna ( $p < 0,05$ ) (Lihat tabel 6 halaman 99).

Interval kepercayaan (*Confidence Interval / CI*)-95% berkisar antara 0,046 sampai dengan 0,704. Risiko relatif (RR) sebesar 2,14 dan reduksi risiko relatif

(RRR) sebesar 53,33%. Apabila kriteria Ipparaguirre dkk<sup>280</sup> diadaptasi untuk menilai hasil perlakuan, angka kejadian reperfusi kelompok perlakuan tetap lebih tinggi secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kelola, bahkan semakin tajam ( $p < 0,01$ ). (Lihat tabel 7 halaman 100).

Hasil uji secara regresi logistik menunjukkan bahwa hubungan antara perlakuan dengan hasil perlakuan juga bersifat bermakna, bahkan semakin nyata ( $p < 0,01$ ). (Lihat tabel 8 halaman 100).

Dengan demikian hipotesis yang menyatakan bahwa penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita dengan diagnosis klinik IMA memperbaiki reperfusi miokardium dapat diterima. Di samping itu karena kriteria keberhasilan yang diajukan oleh peneliti juga mampu membedakan antara kelompok yang berhasil di-reperfusi dengan kelompok yang gagal, maka kriteria tersebut bersifat valid dan dapat digunakan sebagai kriteria keberhasilan pengobatan IMA, di samping kriteria-kriteria yang telah diajukan oleh para peneliti terdahulu.<sup>250,253,280</sup>

Serangan jantung terjadi akibat penghambatan aliran darah ke miokardium<sup>48</sup>. Trombus intra koroner berperilaku menggumpal dan meleleh<sup>45,48</sup> secara simultan<sup>46,48,89,90</sup>. Apabila trombus bersifat oklusif dan berlangsung  $\geq 1$  jam kerusakan miokardium bersifat luas dan bermuara pada kejadian infark miokard akut<sup>45,72</sup>. Salah satu petanda kejadian IMA adalah keberadaan nyeri angina yang berlangsung  $> 20$  menit<sup>171</sup>. Dalam penelitian ini setelah 2 jam perlakuan; angka kejadian penghilangan nyeri angina pada kelompok perlakuan (55%) lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibanding kelompok kelola (15%). Proses

patobiologi yang melatar-belakangi penghilangan nyeri angina tersebut, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kejadian elevasi segmen ST elektrokardiogram pada penderita IMA merupakan refleksi area miokardium yang mengalami cedera<sup>173-179</sup> dan terjadi dalam jam-jam pertama serangan jantung<sup>177,179</sup>. Selang beberapa jam hingga hari kemudian, elevasi segmen ST kembali ke garis isoelektrik<sup>173-179</sup>. Kecepatan perubahan tampilan segmen ST telah digunakan sebagai prediktor prognosis penderita IMA<sup>249</sup>. Para peneliti terdahulu memilih waktu 1 jam<sup>243,258,265,266</sup>, 1,5 jam<sup>260</sup>, 2 jam<sup>250,253</sup>, 3 jam<sup>251,255,264,267,268</sup>, dan 4 jam<sup>256</sup>, setelah perlakuan dengan titik potong regresi segmen ST  $\geq 20\%$ <sup>252</sup>,  $\geq 25\%$ <sup>267</sup>,  $\geq 50\%$ <sup>253,256,257,260,265</sup> dan  $\geq 70\%$ <sup>268</sup>, sebagai prediktor kejadian reperfusi miokardium. Para peneliti INJECT trial menggunakan regresi segmen ST  $< 30\%$  sebagai petanda tidak ada reperfusi, antara 30 – 70% reperfusi sebagian dan  $> 70\%$  sebagai petanda reperfusi total<sup>255,264,268</sup>. Dalam penelitian ini setelah 2 jam pelaksanaan angka kejadian regresi segmen ST  $\geq 30\%$  pada kelompok perlakuan (95%) lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) bila dibanding dengan kelompok kelola (50%). Apakah kejadian ini merupakan petanda bahwa pengurangan daerah miokardium yang mengalami cedera<sup>173-179</sup> pada kelompok perlakuan lebih tinggi secara bermakna bila dibanding dengan kelompok kelola, juga masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Peningkatan kadar enzim CKMB plasma telah digunakan untuk menegakkan keberadaan cedera miokardium / diagnosis klinik IMA<sup>170,193</sup>, stratifikasi dan prediktor prognosis penderita dengan diagnosis klinik IMA<sup>199</sup>.

Aktivitas CKMB plasma akan naik secara bermakna dalam waktu 6-10 jam setelah serangan jantung dan mencapai puncak antara 14-46 jam<sup>194</sup>, kemudian kembali ke nilai normal setelah 48-72 jam<sup>170</sup>. Dalam penelitian ini setelah 2 jam perlakuan; angka kejadian peningkatan kadar enzim CKMB 2 kali nilai awal pada kelompok perlakuan (40%) tidak berbeda secara bermakna ( $p>0,05$ ) bila dibanding dengan kelompok kelola (60%). Ravkilde J dan kawan-kawan<sup>207</sup> menyatakan bahwa pada penderita IMA, hubungan antara kadar CKMB plasma dengan luas cedera miokardium tidak selalu berbanding lurus. Hal ini disebabkan oleh keberadaan variabilitas kadar enzim pada penderita IMA<sup>208</sup>.

### **VII.3. Mekanisme yang melatarbelakangi keberhasilan perlakuan**

Variabel-variabel yang digunakan untuk menelusuri latar-belakang keberhasilan perlakuan, terdiri atas variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas terdiri atas perlakuan, sedangkan variabel tergantung terdiri atas jumlah platelet, kadar hemoglobin kadar fibrinogen, agregasi platelet dan kadar D-Dimer.

Pada tabel 9 (halaman 102) terlihat bahwa setelah perlakuan, seorang penderita kelompok kelola mengalami anemia berat (kadar hemoglobin = 6,500 g/dl). Keadaan ini akan berpeluang mengganggu fungsi miokardium. Walaupun demikian hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Secara keseluruhan variabel – variabel karakter hematologik kelompok perlakuan dan kelompok kelola tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,05$ ). Tabel ini belum menggambarkan pengaruh perlakuan terhadap variabel-variabel tersebut.

Komponen utama pembentuk trombus adalah platelet, fibrinogen dan faktor pembeku (Lihat bagan 1 halaman 28). Dalam penelitian ini hanya seorang penderita kelompok perlakuan maupun kelompok kelola yang memiliki jumlah

platelet  $> 450.000/\mu\text{L}$  (lihat lampiran 4 halaman 154). Dengan kata lain kejadian trombus koroner tidak hanya ditentukan oleh jumlah platelet saja<sup>50,90,94-96</sup>. Dibandingkan dengan nilai sebelum perlakuan; penurunan jumlah platelet/ $\mu\text{L}$  kelompok perlakuan lebih sedikit ( $p = 0,007$ ) (Lihat tabel 10 halaman 104) daripada kelompok kelola ( $p = 0,001$ ) (Lihat tabel 11 halaman 105). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kejadian trombositopenia akibat penggunaan *ticlopidine* akan teramati setelah pemberian 1 bulan.<sup>15,17,25</sup> Dengan demikian, fenomena peningkatan jumlah platelet pada seorang penderita kelompok perlakuan perlu penelitian lebih lanjut. Kemungkinan lain sebagai penyebab trombositopenia adalah pemberian heparin. Para peneliti terdahulu menyatakan bahwa trombositopenia berat dapat terjadi antara 7 – 14 hari setelah pemberian heparin, khususnya heparin standar.<sup>222,223</sup>

Pemberian heparin dalam penelitian ini disesuaikan dengan hasil pemeriksaan PTTK. Karena *ticlopidine* mempunyai efek setara heparin<sup>12,13</sup> secara teoretik dapat dipikirkan bahwa pemberian heparin pada kelompok kelola akan lebih banyak daripada kelompok perlakuan. Apakah penurunan jumlah platelet yang lebih menyolok pada kelompok kelola (bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan) sebagai akibat dari pemberian heparin lebih banyak, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Walaupun secara statistik karakteristik sub sampel agregasi platelet diperiksa kelompok perlakuan (lampiran 5; halaman 158), maupun kelompok kelola (lihat lampiran 5; halaman 159) tidak berbeda bermakna dengan karakter kelompok induknya ( $p > 0,05$ ), hasil uji agregasi platelet tidak mungkin diinterpretasikan karena jumlah sub sampel terlalu kecil (sebelum perlakuan hanya 6 orang yang diperiksa dari masing-masing kelompok dan setelah

perlakuan hanya 4 orang dari kelompok perlakuan dan 3 orang dari kelompok kelola yang diperiksa). Secara teoritik hasil uji agregasi platelet kelompok perlakuan akan bergeser dari hiperagregasi ke hipoagregasi. Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa efek *ticlopidine* terhadap agregasi platelet baru teramati dalam waktu 24 – 48 jam setelah pengobatan.<sup>15,16</sup> Karena reperfusi miokardium dalam waktu 2 jam telah menjangkau 75% kelompok perlakuan, maka fenomena tersebut nampaknya bukan akibat dari proses pencegahan retrombosis.

Pada analisis selanjutnya terlihat bahwa apabila dibandingkan dengan nilai sebelum perlakuan, kadar hemoglobin kelompok perlakuan turun ( $p < 0,001$ ) (Lihat tabel 10 halaman 104) lebih bermakna dari pada kelompok kelola ( $p = 0,001$ ) (Lihat tabel 11 halaman 105). Secara teoretik, penurunan kadar hemoglobin dalam waktu relatif singkat hanya mungkin terjadi akibat perdarahan atau hemolisis. Meskipun perdarahan spontan dan purpura tidak dijumpai pada kelompok perlakuan maupun kelompok kelola (lihat tabel 12 halaman 106), kemungkinan adanya perdarahan terselubung masih dimungkinkan.

Para peneliti terdahulu menyatakan bahwa *ticlopidine* memperpanjang waktu perdarahan.<sup>15,17</sup> Hal serupa juga terjadi pada setiap penggunaan obat trombolitik<sup>217,219</sup> maupun heparin<sup>218,221</sup>. Dalam penelitian ini PTTK dipertahankan antara 1,5 sampai dengan 2 kali nilai kontrol.<sup>209</sup> Walaupun demikian, kemungkinan kejadian perdarahan sebagai efek samping pengobatan tetap tidak dapat diabaikan.

Apabila dibandingkan dengan nilai sebelum perlakuan, kenaikan kadar fibrinogen kelompok perlakuan ( $p = 0,018$ ) (lihat tabel 10 halaman 104) lebih tinggi dari pada kenaikan kadar fibrinogen kelompok kelola ( $p = 0,028$ ) (lihat tabel 11 halaman 105). Dalam hal ini, walaupun karakter sub sampel kadar fibrinogen diperiksa kelompok perlakuan (lihat lampiran 5; halaman 160) dan karakter sub sampel kadar fibrinogen diperiksa kelompok kelola (lihat lampiran 5; halaman 161) secara statistik tidak berbeda bermakna dengan karakter kelompok induknya ( $p > 0,05$ ); masih diperlukan penelitian lebih lanjut karena jumlah sub sampel kecil (jumlah sub sampel sebelum pengobatan 8 orang pada masing-masing kelompok, setelah pengobatan 7 orang dari kelompok perlakuan (lihat tabel 10 halaman 104) dan 6 orang dari kelompok kelola (lihat tabel 11 halaman 105)).

Salah satu kemungkinan yang dapat menerangkan kenaikan kadar fibrinogen kelompok perlakuan (lebih tinggi daripada kelompok kelola) adalah sebagai reaksi pertahanan tubuh untuk menghentikan perdarahan.<sup>94,95,108,115</sup> Kemungkinan lain adalah sebagai petanda tidak langsung fibrinolisis.

Setelah perlakuan, kadar D-Dimer kelompok perlakuan (lihat tabel 10) maupun kelola (lihat tabel 11) tidak berubah secara bermakna ( $p > 0,05$ ) bila dibandingkan dengan kadar D-Dimer sebelumnya. Jumlah sub sampel kadar D-Dimer diperiksa kelompok perlakuan : sebelum pengobatan 15 orang dan setelah pengobatan 13 orang (lihat tabel 10); jumlah sub sampel kadar D-Dimer diperiksa kelompok kelola sebelum dan setelah pengobatan 12 orang (lihat tabel 11); Walaupun karakter sub sampel kadar D-Dimer diperiksa kelompok perlakuan

(lampiran 5 halaman 162) dan karakter sub sampel kadar D-Dimer diperiksa kelompok kelola (lihat lampiran 5 halaman 163), secara statistik tidak berbeda bermakna dengan kelompok induknya (  $p > 0,05$  ), hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut karena jumlah sub sampel kecil. Kemungkinan lain adalah karena data bersifat semi kuantitatif, sehingga tidak dapat diketahui dengan pasti nilai kadar D-Dimer sesungguhnya.

Secara *in vivo*, produk degradasi fibrin hasil fibrinolisis dapat berikatan dengan fibrinogen maupun tetap beredar dengan bebas.<sup>288</sup> Dengan demikian, apabila proses fibrinolisis hanya dinilai berdasarkan kadar produk degradasi fibrin, akan berpotensi menimbulkan bias akibat hasil negatif palsu;<sup>288</sup> walaupun jumlah sampel memadai dan data berskala interval. Karena sebagian produk degradasi fibrin berikatan dengan fibrinogen<sup>288</sup>, tidak tertutup kemungkinan bahwa peningkatan kadar fibrinogen kelompok perlakuan ( $p = 0,018$ ) (lihat tabel 10 halaman 104) yang lebih bermakna daripada kelompok kelola ( $p = 0,028$ ) (lihat tabel 11 halaman 105) adalah akibat penggabungan produk degradasi fibrin ke dalamnya. Dengan kata lain, fenomena tersebut mungkin secara tidak langsung merupakan indikasi kejadian fibrinolisis akibat pemberian *ticlopidine*. Hal ini memperkuat pernyataan Gryglewski dkk<sup>289</sup> bahwa pemberian *ticlopidine* kepada penderita penyakit arteri perifer dan binatang coba dengan seketika membangkitkan efek trombolitik dan tidak berhubungan dengan efek penghambatan agregasi platelet. Dengan demikian dapat diutarakan bahwa penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita IMA mungkin memperbaiki reperfusi miokardium melalui efek fibrinolisis. Walaupun demikian karena bukti-

bukti yang diajukan bersifat tidak langsung dan peran terapeutik *ticlopidine* belum sepenuhnya terbakukan<sup>290,291</sup>, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

#### VII.4. Kegunaan dan risiko pengobatan

Pada tabel 12 (halaman 106) teramati bahwa efek samping akibat pemberian obat kedua kelompok relatif sama. Efek samping paling sering akibat pemberian *ticlopidine* adalah mual, muntah dan diare<sup>16 - 18</sup>. Efek samping lain yang juga dilaporkan adalah : nyeri kepala<sup>19</sup>, perdarahan, gangguan fungsi hati dan gangguan hematologik<sup>15 - 18, 20 - 23</sup>. Ketidakhadiran efek samping diare mungkin disebabkan oleh dosis pemberian *ticlopidine* dalam penelitian ini (250 mg/hari) kurang dari dosis yang digunakan para peneliti terdahulu (500 mg/hari)<sup>12, 13, 26, 27, 43</sup>, sehingga efek samping lebih sedikit<sup>18</sup>. Walaupun penurunan kadar hemoglobin kelompok perlakuan ( $p < 0,001$ ) (lihat tabel 10 halaman 104) lebih banyak daripada kelompok kelola ( $p = 0,001$ ) (lihat tabel 11 halaman 105), rerata kadar hemoglobin kedua kelompok setelah pengobatan tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0,599$ ) (lihat tabel 9 halaman 102). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita IMA mempunyai manfaat yang bermakna ( $p < 0,05$ ) (lihat tabel 5 halaman 98 dan tabel 6 halaman 99), sedangkan efek samping akibat pemberian obat tidak berbeda secara bermakna.

Harga *ticlopidine* adalah sekitar US \$1,25 untuk setiap tablet. Dengan demikian untuk 5 hari pemakaian diperlukan biaya tambahan sebesar US \$ 6,25 untuk setiap penderita. (Lihat lampiran 6; halaman 163) Dibandingkan dengan manfaat yang diperoleh, penambahan biaya perawatan tersebut dapat dikategorikan sedikit. Sesuai dengan studi kepustakaan, penggunaan obat kelompok penyekat glikoprotein IIb/IIIa hanya direkomendasikan untuk pengobatan infark miokard akut tanpa petanda elevasi segmen ST<sup>32,292,293</sup>,

sedangkan penggunaan untuk infark miokard dengan elevasi segmen ST masih memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>210,294</sup>

#### **VII.5. Keterbatasan penelitian**

Walaupun sampel dipilih secara acak dan disaring dengan kriteria inklusi, kemungkinan terjadi bias seleksi tidak dapat diabaikan. Hal ini mungkin diakibatkan oleh penggunaan keluhan nyeri dada sebagai salah satu dari kriteria inklusi. Seperti kita ketahui, keluhan nyeri dada merupakan pengungkapan persepsi penderita terhadap peristiwa yang dialaminya. Dengan demikian dapat dipikirkan bahwa : pengungkapan keluhan nyeri dada akan dipengaruhi oleh kepribadian dan lingkungan penderita, lebih-lebih keluhan disampaikan dalam keadaan khusus.<sup>295-297</sup> Dengan kata lain, keluhan nyeri dada yang dilukiskan oleh penderita akan mempengaruhi peneliti (bias seleksi) dalam menentukan : riwayat infark, angina pectoris maupun keterlambatan antara kejadian kejadian IMA dengan perlakuan yang diberikan (lihat bagan 4 halaman 86). Variabel keterlambatan tidak dapat dirinci lebih lanjut karena jumlah sampel kecil. Di samping itu pengungkapan rasa nyeri dada juga berpengaruh terhadap penentuan keberhasilan perlakuan dalam waktu 2 jam setelah pengobatan (bias interpretasi). Dengan demikian kemunculan ancaman validitas juga perlu diwaspadai.

Hasil pemeriksaan kadar fibrinogen, uji agregasi platelet dan kadar D-Dimer yang dilakukan di luar RS Dr. Kariadi mungkin dipengaruhi oleh jeda waktu antara pengambilan dan pemeriksaan bahan (uji agregasi platelet : 2 jam, kadar fibrinogen : 8 jam dan kadar D-Dimer : 24 jam) maupun transportasi. Hal-hal tersebut berpeluang memberi kontribusi terjadinya bias dalam menilai hasil penelitian.

Berhubung sampel yang digunakan dalam penelitian kecil dan terdapat beberapa obat yang digunakan, maka interaksi antara obat-obat tersebut perlu diteliti lebih lanjut. Dari 721 orang dengan diagnosis klinik IMA yang dirawat di RS Dr.Kariadi, hanya 40 orang yang terlibat dalam penelitian. Hal ini mungkin diakibatkan ketidaksesuaian dalam menentukan diagnosis, tidak memenuhi kriteria inklusi ataupun alasan biaya.

### **VIII. KESIMPULAN**

Di samping keberadaan bias yang tidak dapat dihindari, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa : penambahan *ticlopidine* pada pengobatan penderita infark miokard akut (IMA) memperbaiki reperfusi miokardium. Walaupun bukti tidak langsung mengarah pada proses fibrinolisis sebagai penyebab keberhasilan pengobatan, hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut karena sampai dengan saat ini peran terapeutik *ticlopidine* belum sepenuhnya terbakukan.

### **IX. REKOMENDASI**

Berdasarkan kesimpulan hasil penelitian tersebut di atas serta manfaat yang didapatkan lebih besar daripada risiko penggunaan, maka penggunaan *ticlopidine* pada tata laksana pengobatan penderita dengan diagnosis klinik infark miokard akut dapat dipertimbangkan; di samping obat-obat standar yang telah terbakukan, antara lain : trombolitik, aspirin dan isosorbid dinitrat.

Berhubung sampai dengan saat ini belum ada penelitian lain yang secara khusus didesain untuk menelaah penggunaan *ticlopidine* pada penderita IMA berpetanda elevasi segmen ST, maka sebaiknya *ticlopidine* hanya digunakan apabila karena alasan-alasan tertentu obat trombolitik tidak dapat diberikan kepada penderita. Dalam rangka inilah diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui sinergisme antara *ticlopidine*, aspirin dan heparin dalam tatalaksana penderita IMA.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Boedhi-Darmojo. Data epidemiologi penyakit jantung dan pembuluh darah. Dalam : Poerjoto P, Sugiri, Sutikno (eds). Penyakit jantung iskemik. Sari Pustaka kardiovaskuler. Semarang. Badan Penerbit Undip; 1992:1-12
2. Tim Suskesnas, Badan Litbang Kesehatan. Laporan studi mortalitas 2001, pola penyakit penyebab kematian di Indonesia. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan DepKes RI; 2002 : 12
3. Pasternak RC, Braunwald E, Sobee RE. Acute myocardial infarction. In : Braunwald E (ed). Heart disease, a text book of cardiovascular medicine. 4<sup>th</sup> ed.vol 2. Philadelphia : WB saunders co; 1992 : 1200-91.
4. Swetana R. Editorial : Magnesium in acute myocardial infarction. suppl to Am Heart J. 1996; 132:463-4
5. 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.
6. White HD & Van de Werf FJJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1632-46
7. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P , Roberts R, Timmis AD. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. BMJ 1993; 307: 349-53
8. Glogar D, Yang P, Steurer G. Management of acute myocardial infarction : Evaluation the past, practising of in the present ,elaborating the future. suppl to Am Heart J.1996 ;132 :465-70.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group : Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988: 349-60
10. de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, Arnold AER, Betriu A, Burgersdijk C, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomized double blind European Cooperative Study Group trial. Br Heart J 1992;67:122-8

11. Harker KA, Bruno JJ. *Ticlopidine's* mechanism of action on human platelets. In: Hass WK, Easton JD eds. *Ticlopidine*, platelet and vascular disease. New York : Springer Verlag ; 1993 : 41-57
12. Goods CM, Al-Shaibi KF, Yadav SS, Liu MW, Negus BH, Iyer SS, et al. Utilization of the coronary ballon-expandable coil stent without anticoagulantia or intravascular ultrasound. *Circulation* 1996;93:1803-8
13. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Schomig A. Platelet activation and coronary stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. *Circulation* 1996; 94: 279-385
14. Panak E, Verry M. Overview of *ticlopidine's* development. In : Hass WK, Easton JD (eds). *Ticlopidine*, Platelet and vascular disease. New York : Springer Verlag ; 1993:13-25
15. Noble S, Goa KL. *Ticlopidine*, a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the prevention of cerebral ischaemia and stroke. *Drugs & Aging* 1996;8(3):214-32
16. Majerus PW, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelet drugs. In : Hardman JG, Limb LE, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Tenth edition. International edition. Mc Graw-Hill ; 2001 : 1519-36
17. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Haemostasis and thrombosis. In : *Pharmacology*. Fourth edition. Edinburgh. Churchill livingstone ; 1999 : 320-6
18. Hambleton J, O'Reilly RA. Drug used in disorders of coagulation. In : Katzung BG (ed). *Basic and clinical pharmacology*. Eight edition. New York ; 2001 : 574-6
19. Ketsa-ARD K, Juengchareon M, Pongvarin N, Jarerat S, Kittigul L. Clinical study on antithrombotic effects of *ticlopidine* in ischemic stroke. *J Med Assoc Thai* 1991; 331-9
20. Gill S, Majumdar S, Brown NE, Armstrong PW. *Ticlopidine*-associated pancytopenia: implications of an acetylsalicylic acid alternative. *Can J Cardiol* 1997; 13[10]: 909-13
21. Wysowski DK, Bacsanyi J, Rockville. Blood dyscrasias and hematologic reactions in *ticlopidine* users. *JAMA* 1996; 276: 952
22. Editorials. *Ticlopidine*. *Lancet* 1991; 337: 459-60

23. Hass WK, Easton JD, Adams Jr. HP, Phillips WP, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing *ticlopidine* hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321:501-7
24. Ochoa AB, Wolfe M, Lewis P, Lenihan DJ. *Ticlopidine*-induced neutropenia mimicking sepsis early after intracoronary stent placement. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 304-7
25. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic Thrombocytopenic purpura associated with *ticlopidine*. A review of 60 cases. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 541-4
26. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Agluglia F, et al. Antiplatelet treatment with *ticlopidine* in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990; 82: 17-26
27. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgarde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of *ticlopidine*. Results from STIMS, the Swedish *Ticlopidine* Multicenter Study. *J Int Med.* 1990: 227: 301-8
28. Schulmann SP, Golschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al. Effects of integrelin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996; 94: 2083-9
29. Runge MH, Stouffer GA, Sheahan RG. Use of glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in acute coronary syndrome. *Am J Med Sc.* 1997; 314[1]: 31-6
30. Theroux P. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in unstable angina. *Current Opinion in Cardiology* 1997; 12: 447-52
31. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S, Henry TD, Tischler MD, Mueller HS, et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome. Results of the TIMI 12 Trial. *Circulation* 1998: 97: 340-9
32. The American college of cardiology and The American heart association. ACC/AHA guideline update for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. 2002 : 2-76
33. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS Baxley WA, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-27

34. George BS, Voorhees III WD, Roubin GS, Fearnot NE, Pinkerton CA, Raizner AE, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-43
35. Hermann HC, Buchbinder M, Clemen MW, Fischman D, Goldberg S, Leon MB, et al. Emergent use of balloon-expandable coronary artery stenting for failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;86:812-9
36. Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French multicenter registry. *Circulation* 1996; 1519-27
37. Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, et al. A randomized comparison of combined *ticlopidine* and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-22
38. Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, Holmes DR. Safety and efficacy of *ticlopidine* for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-53
39. The RESTORE Investigator. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-53
40. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997; 336[24]: 1689-96
41. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Eckhard A, Dirschinger J, Gawaz M, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701
42. Schuhlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schomig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement. Analysis of a

- prospective risk stratification protocol in the intracoronary stenting and antithrombotic regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 95:2015-21
43. Becquemini JP. Effect of *ticlopidine* on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1997; 337: 1726-31
  44. Harker LA, Marzec UM, Kelly AB, Chronos NRF, Sundell IB, Hanson SR, et al. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation* 1998; 98: 2461-9
  45. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326: 242-250
  46. Fuster V. Lewis A Corner Memorial Lecture, Mechanism leading to myocardial infarction : Insight from studies of vascular biology. *Circulation*, 1994; 90; : 2126-46
  47. Steinberg D. Lewis A. Corner Memorial Lecture, oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*, 1997;95: 1062-71
  48. Falk E. Atherogenesis and thrombosis. In : Califf, Mark, Wagner. (ed). *Acute Coronary care*. 2<sup>nd</sup> ed. St. louis : Mosby ; 1995 : 3-13
  49. Krieger M. Lipoprotein receptors and atherosclerosis. In : Habber E. (ed). *Scientific American Molecular Cardiovascular Medicine*. 1<sup>st</sup> ed. New York : Scientific American Inc ; 1995 : 31-47
  50. Treasure CB, Alexander RW. Angina pectoris, myocardial anfarction and the biology of atherosclerosis. In : Califf RM, Mark DB, Wagner GS. (eds). *Acture Coronary Care*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis : Mosby. St ; 1995 : 56-7
  51. Murry CE, Gipaya CT. Bartosek T. Benditt EP, Schartz SM. Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 697-706
  52. Chung Ick-Mo, Schwartz SM. Murry CE. Clonal architecture of normal and atherosclerotic aorta. Implications for atherogenesis and vascular development. *Am J Pathol* 1998; 152: 913-23
  53. Ross R Atherosclerosis, an overview. In : Haber E. (ed). *Scientific American Molecular Cardiovascular Medicine*. 1<sup>st</sup> ed. New York : Scientific American Inc ; 1995 : 11-30

54. Santamarina-Fojo S, Hoeg SM, Brewer HB. Use of transgenic animal models to study enzymes involved in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. In : Jacotot B, Mothe D, Fruchart JCM (eds). Atherosclerosis XI, proceedings of the XI<sup>th</sup> International Symposium on Atherosclerosis held in Paris, France on 5-9 October 1997. Elsevier. Amsterdam 1998: 11-7
55. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill H. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease : the biologic role of risk factors. J Am Coll Cardiol 1996 ; 27 ; 964-1047
56. Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forester JS, Kaul S, Sharifi BG. Tenascin - C is Expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. Circulation 1999 ; 99 : 1284-8
57. Chait A, Chang My, Olin K, O'Brien K, Wight T. Interaction of oxidized LDL with arterial proteoglycans. In : Jacotot B, Mothe D, Fruchart JC (ed). Atherosclerosis XI, proceedings of the XI<sup>th</sup> International Symposium on Atherosclerosis held in Paris, France on 5-9 October 1997. Elsevier. Amsterdam 1998: 79-82
58. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis, and assesment of the evidence and need for future research. Circulation 1997 : 96 : 4095-103
59. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events-exploring the hidden site of the moon (letter). N Eng J Med 1997 ; 336 : 1014-5
60. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy man. N Engl J Med 1997; 336 (14) : 973-9
61. Gupta S, Camm J. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis-the case for Chlamydia pneumoniae. Clin. Cardiol 1997 ; 20 : 829-36
62. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Eng J Med 1999;340:115-26
63. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. Circulation 1999 ; 99 : 1161-4
64. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins implications for cardiovascular event reduction. Jama 1998 ; 279 (20) : 1643-8

65. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, Matsuyama K, Honda K, Ando M, et al. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1 : A marker of vascular inflammation and risk of early restenosis ? *Am Heart J* 1998 ; 136 : 231-6
66. Biassuci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated level of C-reactive protein at discharge in patient with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60
67. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Pepys MB, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future. The MONICA ( Monitoring Trends and Determination in Cardiovascular Disease ) Augsburg Cohort Study, 1984-1992. *Circulation* 1999;99 :237-42
68. Shapiro L, Gelfand JA. Cytokines. In : Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC. (eds). *Text book of Critical Care*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders Co ; 1995:154-61
69. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque : Pathobiology and clinical implication. *Ann Intern Med*. 1998;129:1050-60
70. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB-A pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Eng J Med* 1997; 336:1066-71
71. Moreu M, Brocheriou I, Peetit L, Ninio E, Chapman J, Rouis M. Interleukin - 8 mediates down regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase - Expression in cholesterol-loaded human macrophages:-Relevance to stability of atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999;99:420-6
72. Fuster V, Fayad Z A, Badimon JJ. Acute coronary syndromes : biology. *Lancet* 1999;353 (suppl II) : 5-9
73. Mallat Z, Hugel B, Chan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedqui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaque. A role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 199;99:348-53
74. Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the Mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99:361-9
75. Davies MJ. Stability and instability : two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley Lecture 1995. *Circulation* 1999;99:2013-20

76. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Eng J Med* 1997;336:1312-4
77. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques : role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br. Heart J* 1993;69:377-81
78. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque component: Implications of consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:156-9
79. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implication of consequences of plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8
80. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, Guha A, Sharma K, Ambrose JA, et al. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation*. 1996;94:1226-32
81. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7
82. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz, et al. Tissue factor modulated the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9
83. Theroux P, Fuster V, Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-1206
84. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. Effect of tissue factor pathway on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1996;93:1354-63
85. Frab A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63
86. Kearney M, Pieczek A, Haley L, Losordo DW, Andres V, Schainfeld R, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery diseases. *Circulation* 1997;95:1998-2002

87. Libby P, Molecular bases of the acutes coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50
88. Gallino A, Haerberli A, Baur HR, Straub PW. Fibrin formation and pletelet agregation in patients with severe coronary deases : reletionship with the degree of myocardial ischimea. *Circulation* 1985;72:27-30
89. Kruskal JB, Commerfoord PJ, Frank JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1987;317:1361-5
90. Becker RC. Dynamics of coronary thrombolysis and reocclusion. *Clin Cardiol.* 1997;20:(supl III):III2-III5
91. Ledford DK. Immunologic aspects of vasculitis an cardiovascular disease. *JAMA* 1997;278:1962-71
92. Buyukberber S, Sencan O, Buyukberber N, Tuncer C, Akyol O, Turgay M, et al. Serum immunoglobulin E (IgE) levels after myocardial infaction. *Acta Cardiologica* 1997;III:335-45
93. Liuzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Ccaliguri G, Vitelli A, et al. Enchanced inflammatory response to coronary angioplasty with severe unstable angina. *Circulation* 1998;98:2370-6
94. Hawiger J. Platelet in trombosis and rethrombosis. In Haber E (ed) : *Scientific American Molecular Cardiovascular Medicine.* 1st ed. Scientific American Inc. New York. 1995 : 157- 75
95. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Eng Med J* 1986;314:488-99
96. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In : Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine vol 1.* 16th ed. New York : MrcGraw-Hill ; 2005:337-343
97. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regularatory functions of the vascular endothelium. *M Eng J Med* 1990; 323 : 27 – 36
98. Schussheim AE, Fuster V. Thrombosis, anthithrombotic agents, and the antithrombotic approach in cardiac disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997; 40 : 205 – 38

99. Webb DJ. Endothelin : from molecule to man. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 4 : 9-20
100. Noll G, Luscher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19 ( suppl C ) : C30 – C38
101. Goto S, Sakai H, Goto M, Ono M, Ikeda Y, Handa S, et al. Enhanced shear – induced platelet aggregation in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999; 99 : 608-13
102. Forde RC, Fitzgerald DJ. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury. *Circulation* 1997; 95:787-9
103. Leo R, Pratico D, Iuliano L, Pulcinelli FM, Ghiselli A, Pignatelli P, et al. Platelet activation by superoxide anion and hydroxyl radicals intrinsically generated by platelets that had undergone anoxia and then reoxygenated. *Circulation*. 1997; 95 : 885-91
104. Parker RI, Gralnick HR. Energy dependent expression of platelet-von Willebrand factor on the surface of unstimulated platelets. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 520-9
105. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80 : 198-205
106. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In : Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ (eds). *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed. Vol 1. New York : Mc Graw-Hill co ; 1998 : 339-45
107. Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Soejima H, Motoyama T, et al. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;134 : 253-9
108. Collier BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Eng J Med* 1990;322: 33-42
109. Hart CE, Clowes AW. Platelet-derived growth factor and arterial response to injury. *Circulation* 1997;95:555-6
110. Abe J, Deguchi J, Matsumoto T, Takuwa N, Noda M, Ohno M, et al. Stimulated activation of platelet derived growth factor receptor in vivo in balloon-injured arteries. A link between angiotensin II and intimal thickening. *Circulation* 1997;96:1906-13

111. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Eng J Med* 1992;326 : 800-6
112. Kaplan AP, Joseph K, Shibayama Y, Reddigari S, Ghebrehiwet B, Siverberg M. The intrinsic coagulation / kinin – forming cascade : assembly in plasma and cell surfaces in inflammation. *Advances in immunology* 1997; 66 : 225-72
113. Ohkura N, Enyoji K, Kamikubo Y, Kato H. A Novel degradation pathway of tissue factor pathway inhibitor : incorporation into fibrin clot and degradation by thrombin. *Blood* 1997 ; 90 : 1883-92
114. Reed GL, Houg AK. The contribution of activated factor XIII to fibrinolytic resistance in experimental pulmonary embolism. *Circulation* 1999; 99 : 299-304
115. Nawroth PP, Haring H. Thrombomodulin and coronary heart disease (comment). *Lancet* 1999; 353 : 1722-3
116. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reiningger A, Adelsberger H, Gerbhardt A, et al. Vitronectin receptor ( $\alpha_v\beta_3$ ) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells. Implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96 : 1809-18.
117. Ellis V, Whawell SA. Vascular smooth muscle cell potentiate plasmin generation by both urokinase and tissue plasminogen activator-dependent mechanism : evidence for a specific tissue-type plasminogen activator receptor in these cell. *Blood* 1997;90:2312-22
118. Kauhanen P, Siren V, Carpen O, Vaheri A, Lepantalo M, Lasila R. Plasminogen activator inhibitor-1 in neointima of vein grafts. Its role in reduced fibrinolytic potential and graft failure. *Circulation* 1997; 96:1783-9
119. Rosenblum WI. Platelet adhesion and aggregation without endothelial denudation or exposure of basal lamina and/or collagen. *J Vasc res* 1997;34:409-17
120. Van der Poll T, Levi M, Buller HR, van-Deventer H, de-Boer JP, Hack E, Cate JW. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 1991;174:729-32
121. Handin RI. Platelets and coronary artery disease. *N Eng J Med* 1996;334:1126-8

122. Rocca N, Fitzgerald GA. Simply read : erythrocytes modulate platelet function. Should we rethink the way we give aspirin ? *Circulation* 1997;95:11-3
123. Santos MT, Valles J, Aznar J, Marcus AJ, Broekman MJ, Safier LB. Prothrombotic effect of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997;95:63-8
124. Pawloski JR, Swaminathan RV, Stamler JS. Cell-free and erythrocytic S-nitrosohemoglobin inhibits human platelet aggregation. *Circulation* 1998;97:263-7
125. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997;95:2387-94
126. Entman ML, Ballantyne CM. Association of neutrophils with platelet aggregates in unstable angina. Should we alter therapy? *Circulation* 1996;94: 1206-8
127. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:1206-8
128. Belch JJF, Shaw JW, Kirk G, McLaren M, Robb R, Maple C, et al. The white blood cell adhesion molecule E-selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1997;95:2027-31
129. Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 1998;21:11-4
130. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y-H, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med* 1997;336:1276-82
131. Srikanthan VS, Dunn FG. Hypertension and coronary artery disease. In : Frohlich ED (ed). *Essential Hypertension part 1*. Med Clin North Am. Philadelphia : WB saunders co ; 1997;81: 1147-63
132. Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC. Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovascular Research* 1997;35:148-57
133. Tracy RP, Tracy PB. New views on the relationship of plasma lipids to cardiovascular disease. *Circulation* 1997;95:1347-8

134. Haider AW, Andreotti F, Thompson GR, Kluft C, Maseri A, Davies GJ. Serum lipoprotein(a) level is related to thrombin generation and spontaneous intermittent coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:2072-6
135. Lacoste L, Lam JYT, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172-7
136. Wolf A, Zalpour C, Theilmair G, Wang B-Y, Adrian, Anderson B, et al. Dietary L Arginine supplementation normalizes platelet aggregation in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:479-85
137. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, Schlezinger S, Hayek T, Keidar S. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-Co A reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:39-45
138. Lahoz C, Alonso R, Ordovas JM, Lopez-Farre A, Oya MD, Mata P. Effects of dietary fat saturation on eicosanoid production platelet aggregation and blood pressure. *Eur J Clin Invest* 1997;27:780-7
139. Nofer JR, Tepel M, Kehrel B, Wierwille S, Walter M, Seedorf U, et al. Low-density lipoproteins inhibit the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiport in human platelets. A novel mechanism enhancing platelet activity in hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95: 1370-7
140. Karabina SAP, Elisaf M, Bairaktari E, Tzallas C, Siamopoulos C, Tselepis AD. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in low-density lipoprotein subfraction induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidizing in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:595-602
141. Mathew V, Canan CR, Miller VM, Barber DA, Hasdai D, Schwartz RS, et al. Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation* 1997;1930-6
142. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improve endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIPE (Reduction of cholesterol in ischaemia and function of endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33

143. Morita H, Taguchi J-I, Kurihara H, Kitaoka M, Kurihara Y, et al. Genetic polymorphism of 5,10 – methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2031-6
144. Ikeda U, Ikeda M, Minota S, Shimada K. Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999;99: 1230-5
145. Wang K-W, Yeo P-B. The pathogenesis of vascular complications in Diabetes mellitus. Jakarta. Konas I Perkeni ; 1986 : 65-70
146. Miikimattila S, Virkamaki A, Groop P-H, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996;94:1274-82
147. Haak T, Jungmann E, Felber A, Hillmann U, Usadel KH. Increased plasma level of endothelin in diabetic patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1992;5:161-6
148. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, D'Errico N, Pagano G. Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;125:653-7
149. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1998;338:1315-21
150. Comlecki A, Biberoglu S, Kozan O, Bahceci O, Ergene O, Nazli O, Kinay O, et al. Correlation between serum lipoprotein (a) and angiographic coronary artery disease in Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1997;242:449-54
151. Gerstein HC. Glucose : A continuous risk factor for cardiovascular disease. *Diabetic Medicine* 1997;14:S25-S31
152. Nievelstein P, Sixma JJ, Wyenne HJ, De Groot PG, Banga JD. Platelet adhesion and aggregate formation in type I diabetes under flow conditions. *Diabetes* 1991;40:1410-7
153. Jokl R, Klein RL, Colwell JA, Lopes-Virella MF. Release of platelet plasminogen activator inhibitor 1 in whole blood is increased in patient with type ii diabetes. *Diabetes Care* 1995;18;1150-65

154. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47: 290-2
155. Sobel BE. Potentiation of vasculopathy by insulin. Implications from an NHLBI clinical alert. *Circulation* 1996;1613-5
156. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996;94:2057-63
157. Keaney JF, Loscalzo J. Diabetes, oxidative stress and platelet activation. *Circulation* 1999;99 :189-91
158. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> and platelet activation in diabetes mellitus. Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999;99:224-9
159. Lijnen HR, Collen D. Impaired fibrinolysis and the risk for coronary heart disease. *Circulation* 1996 ; 94: 1052-4
160. Iacoviello L, Castenuovo AD, Knijff PD, D'Orazio A, Arboretti R, Kluff C, et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 338: 79-85
161. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 97:2007-11
162. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with Average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44
163. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-53
164. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668-72
165. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis and

cigarette smoking. A Mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411-5

166. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996;94 :3109-14
167. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet-thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92 :2432-6
168. Kwiterovich PO. Disorders of lipid and lipoprotein metabolism. In : Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds) *Rudolph's Pediatrics*, 19th ed. Norwalk : Appleton & Lange ; 1991:361-75
169. Kastrati A, Achomig A, Seyfarth M, Koch W, Elezi S, Bottiger C, et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999;99:1005-10
170. Roberts R, Morris D, Pratt CM, Alexander RW : Pathophysiology, recognition, and treatment of acute myocardial infarction and its complication. In : Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Sonnenblick EH (eds). *Hurst's The Heart Arteries and Veins*. 8<sup>th</sup> ed. International Ed. New York : McGraw – Hill Inc ; 1994 : 1107-84
171. WHO : Evaluation of the comprehensive and preventive programmes for patient after acute myocardial infarction. Copenhagen: WHO EURO; 1973
172. Wolk MJ, Scheidt S, Killip T : Heart failure complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;45: 1125-37
173. Schamroth L. Myocardial death, injury and ischemia. In : Schamroth L (ed). *An introduction to electrocardiography*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford : Blackwell Scientific Publications ; 1966 : 11-48
174. Schaub FA. The ECG in cardiac infarction. In : Schaub FA (ed). *Fundamentals of clinical electrocardiography*. Basle : Ciba-Geigy limited ; 1966 : 48-58
175. Winsor T. Myocardial infarction, injury and ischemia. In : Winsor T (ed), *Clinical Symposia, The electrocardiogram in myocardial infarction*. New Jersey : Ciba-Geigy co ; 1977; 29 : 22-4
176. Netter F. Myocardial ischemia, injury and infarction. In : Yonkman FF (ed). *A Compilation of paintings on the normal and pathology anatomy*

and physiology, embryology and diseases of heart. 5<sup>th</sup> printing. New York : The Ciba collection of medical illustrations ; 1981: 62-4

177. Goldberger AL, Goldberger E. Myocardial ischemia and infarction – I, Transmural infarction pattern. In : Goldberger AL, Golberger E (eds). Clinical electrocardiography. A Scientific approach, 2<sup>nd</sup> ed. Taipei ; 1981 : 87-104
178. Scheidt S. Myocardial infarction and ischemia. In : Heidel W (ed). Clinical Symposia. Basic electrocardiography ; abnormalities of electrodiographic pattern. New Jersey : Ciba-Geigy co ; 1984 : 10-27
179. Brooks HC, Previs K, Waltuer DC. Basic concepts of myocardial infarction. In : Brooks HC (ed). Electrocardiography 100 diagnostic criteria. Chicago : Year Book Medical Publishers Inc ; 1987 : 35-60
180. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva : WHO ; 1982;124-9
181. Bar FW, Volders PGA, Hoppener P, Vermeer F, Meyer J, Wellens HJJ. Development of ST-segment elevation and Q- and R- Wave changes in acute myocardial infarction and the influence of thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1996; 77 : 337-43
182. Hurst JW. Abnormalities of the ST Segment – part I. Clin Cardiol 1997; 20:511-20
183. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. Arch Intern Med 1985;145:1877-81
184. Hindman NB, Schocken DD, Widmann M, Anderson WD, White RD, Leggett S, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. V. Specificity and the method of application of the complete system. Am J Cardiol 1985 ; 55 : 1485-90
185. Von Essen R, Schmidt W, Uebis R, Edelmann B, Effert S, Silny J, Rau G. Myocardial infarction and thrombolysis. Electrocardiographic short and long term results using precordial mapping. Br Heart J 1985;54:6-10
186. Juergens CP, Fernandes C, Hasche ET, Miekle S, Bautovich G, Currie CA, et al. Electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 1996; 27 : 617-24

187. Tateishi S, Abe S, Yamashita T, Okino H, Lee S, To da H, et al. Use of the QRS scoring system in the early estimation of myocardial infarct size following reperfusion. *J Electrocardiol* 1997; 315-22
188. Kellet J. Early diagnosis of acute myocardial infarction by either electrocardiogram or a logistic regression model; portability of a predictive instrument of acute cardiac ischemia to a small rural coronary care unit. *Can J Cardiol* 1997; 13(11): 1033-8
189. Adams J, Trent R, Rawles J. Earliest electrocardiographic evidence of myocardial infarction : Implications for thrombolytic treatment. *BMJ* 1993;307 : 409-13
190. Drew BJ, Wung Shu-fen, Adam MG, Pelter MM. Bedside diagnosis of myocardial ischemia with ST-Segment monitoring technology. Measurement issues for real time clinical decision making and trial designs. *J Electrocardiol* 1998;30: 157-65
191. Storey RF, Rowley JM. Electrocardiogram interpretation as a basis for thrombolysis. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1997; 31(5): 157-540
192. Klootwijk P, Hamm C. Acute coronary syndrome : diagnosis. *Lancet* 1999;353 (suppl II) : 10-5
193. Killip T. Management of myocardial infarction. In : Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds). *Text book of critical care*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders co ;1995 : 468-78
194. Lee TH, Weisberg MC, Cook EF, Daley K, Brand DA, Goldman L. Evaluation of creatine kinase and creatine kinase – MB for diagnosing myocardial infarction. Clinical impact in the emergency room. *Arch Intern Med* 1987; 147 :115-21
195. Gaspoz J-M, Lee TH, Goldman L : Emergency room evaluation and triage strategies for patients with acute chest pain. Lesson from the pre-thrombolytic era. In : Califf RM, Mark DB, Wagner GS (eds). *Acute Coronary Care*. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis : Mosby-Year Book Inc ; 1995 :255-64
196. Marin MM, Teichman SL. Use of rapid serial sampling of creatin kinase MB for very early detection of myocardial infarction in patient with acute chest pain. *Am Heart J* 1992; 123 :354-61
197. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of rapid assay of subform of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 194; 331 : 561-6

198. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin t and CKMB in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995 ; 92 : 3401-7
199. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Withlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase – MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94 : 1528-36
200. Hamm CW, Rackilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljundahl L, et al. The prognostic value of serum troponin t in usable angina. *N Eng J Med* 1992; 327 : 146-50
201. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CE, et al. Cardiac troponin t levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996; 335 : 1333-41
202. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Path MRC, Greenwood t, Noble M. Prognostic significance of admission troponin t concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1996;94 : 1291-7
203. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 1996; 335:1324-9
204. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Ehomias EJ, Johnson PA, Cook EF, et al. Prognostic value of cardiac troponin t after non cardiac surgery : 6 month follow up data. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 :1241-5
205. Heeschen C, Hamm CW, Goldman B, Deu A, Langenbrink L, White HV. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354 : 1757-62
206. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier D-CJ, Aurbry P, et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high risk angiographic anatomy of the culprit in unstable angina. *Am Heart J* 1999;137 : 815-20
207. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin t and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 month of follow up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 : 574-81

208. Botker HE, Ravkilde J, Sogaard P, Jorgensen PJ, Horder M, Thygesen K. Gradation of unstable angina based on a sensitive immunoassay for serum creatine kinase MB. *Br Heart J* 1991;65 : 72-6
209. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ, Roberts R. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (eds). *Hurst's The heart*. 10 th ed. Book 2. New York : McGraw Hill Inc; 2001:1275-1371
210. Kalim H, Irmalita, Karo Karo S, Soerianata S, Idham I, Siswanto BB, et al. Kerangka acuan penyusunan standar pelayanan ICVCU di rumah sakit. Dalam : *Pedoman tata laksana penyakit kardiovaskuler di Indonesia*. Jakarta : Perki; 2003 : 279 - 332
211. Reeder GS & Gersh BJ : Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:677-784
212. Khan MG. *Cardiac and pulmonary management*. Philadelphia : Lea and Febiger; 1993 : 104-36.
213. De Wood MA, Stores J, Notske R, Mauser LT, Borroughs R. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980 : 303 : 898-901.
214. White RL. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A review with current recommendation. In : *Lattest trend and controversion in the management of coronary heart disease. One day symposium* : Jakarta ; The Indonesia Associaton of Thoracic and Cardiovascular Surgeon; 1993 : 2-13.
215. Lien MJ, Karolle BL, Wood JC, Buda AJ. Ischemia expansion during acute myocardial infarction and reversal by coronary reperfusion. *Am Heart J* 1992 : 123: 1456-63.
216. Markis JE, Malagold M, Parker A, Silverman KJ, Barry WH, Als AV, et al. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981 : 305 : 777-82.
217. Collen D, Perstraete M. Pharmacology of thrombolytic drugs. In : Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH (eds). *Hurts The Heart*. 8<sup>th</sup> ed. New York : McGraw Hill INC; 1994 : 1327-37.
218. Monrad ES. Antithrombotic and fibrinolytic management of patients with unstable coronary artery disease. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN (eds). *Hemostasis and thrombosis : Basic*

principles and clinical practice. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001 : 1431-52

219. With HD, Mardir VJ. Streptokinase and anistreplase. In : Callif RM, Mark DB, Wagner GS (eds). Acute coronary care. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis, Missouri : Mosby Year Book INC; 1995 : 297-303.
220. van de Werf F, Verstraete M. Current thrombolytic agent : fibrin specific. In : Callif RM, Mark DB, Wagner GS (eds). Acute coronary care. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis, Missouri : Mosby Year Book Inc ; 1995 : 289-96.
221. Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1981 ; 324 : 1565-74.
222. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1375-6.
223. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332 : 1330-5.
224. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. N Engl J Med 1987; 316 : 581-9.
225. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Fabian AJ, Pigazzi A, Scribner AM, et al. High-dose heparin decreases nitric oxide induction by cultured bovine endothelial cells. Circulation 1995; 8: 2115-21.
226. Kouretas PC, Kim YD, Cahill PA, Myers AK, To LN, Wang YN, et al. Nonanticoagulant heparin prevents coronary endothelial dysfunction after brief ischemia-reperfusion injury in the dog. Circulation 1999 ; 99 : 1062-8.
227. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of anti thrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. Arch Intern Med. 1997;157:2317-21.
228. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. Arch Intern Med. 1997;157:2562-8.
229. Willard JE, Lange RA, Hillis LD. The use of aspirin in ischemic heart disease. N Engl J Med 1992;327[3]:175-81

230. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation*. 1993;87:659-75.
231. Hilton TC, Miller DD, Kern MJ. Rational therapy to reduce mortality and reinfarction following myocardial infarction. *Am Heart J*. 1991;122:1740-8.
232. Gitler B, Gitler ES. Efficacy of antiplatelet drugs in the maintenance of aortocoronary vein bypass graft patency. *Am Heart J*. 1983;106:563-9.
233. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. In : Wood AJJ (ed). *Drug therapy*. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
234. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. In : Wood AJJ. *Drug therapy*. *N Engl J Med* 1997;336:847-60.
235. Miwa K, Kambara H, Kawai C. Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina. *Am Heart J*. 1983;105:351-5.
236. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A<sub>2</sub> but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med*. 1991;325:1137-41.
237. Cortelazzo S, Marchetti M, Orlando E, Falanga A, Barbui T, Buchanan MR. Aspirin increases the bleeding side effects in essential thrombocythemia independent of the cyclooxygenase pathway : role of the lipoxygenase pathway. *Am J Hematol*. 1998;57:277-82.
238. Cohn JN. Drugs used to control vascular resistance and capacitance. In : Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH, eds. *Hurst's, The Heart*, 8<sup>th</sup> ed. New York : McGraw-Hill Inc; 1994: 611-28
239. Needleman P, Johnson M. Vasodilators and the treatment of angina. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds). *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 6<sup>th</sup> ed. New York : Macmillan Publishing Co. Inc ; 1980: 819-833
240. Murad F. Drugs used for the treatment of angina organics nitrates, calcium-channel blockers, and -adrenergic antagonists. In: Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. Singapore : Pergamon press; 1991:764-83

241. Katzung BG, Chatterjee K. Vasodilators & the treatment of angina pectoris. In; Katzung BG, (ed). A Lange medical book. Basic & clinical pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. Norwalk : Appleton & Lange ; 1995:171-87
242. Special report. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. N Eng J Med 1985;933-6
243. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammad A, Beatt KJ. Significance of the thrombolysis in myocardial infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. Am Heart J 1997;134:62-8
244. The Gusto Angiographic Investigator. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Eng J Med 1993;329:1615-22
245. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University reperfusion trial. Circulation 1989;80:1166-75
246. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Skelton T, Wagner NB, Quigley PS, et al. Impact of infarct artery patency on the relationship between electrocardiographic and ventriculographic evidence of acute myocardial ischaemia. Eur Heart J 1994;15:1356-61
247. Brooks HI, Preuss K, Warltier DC. Basic concepts of myocardial infarction. In: Brooks HL ed. Electrocardiographic : 100 diagnosis criteria. Chicago : Year Book Medical Publisher Inc ;1987: 35-60
248. Califf RM, O'Neil W, Stack RS, Aronson L, Mark DB, Mantell S, et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. Ann of Intern Med 1988;108:658-62
249. Hurst JW. Abnormalities of the ST segment – part II. Clin Cardiol 1997;20:595-600
250. Hogg KJ, Hornung RS, Howie CA, Hockings N, Dunn FG, Hillis WS. Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction use of the ST segment as a non-invasive marker. Br Heart J 1988;60:275-80
251. Richardson SG, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'Keefe B. Relation of coronary arterial patency and left ventricular function to

- electrocardiographic changes after streptokinase treatment during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:961-5
252. Clemmensen P, Ohman M, Sevilla DC, Peck S, Wagner NB, Quigley PS, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1407-11
  253. Bossaert L, Conraads V, Pintens H, and the Belgian EMS Study Group. ST-segment analysis: a useful marker for reperfusion after thrombolysis with APSAC? *Eur Heart J* 1991;12:357-62
  254. Krucoff MW, Croll MA, Pope JE, Pieper KS, Kanani PM, Granger CB, et al. Continuously updated 12-lead ST-segment recovery analysis for myocardial infarct artery patency assessment and its correlation with multiple simultaneous early angiographic observations. *Am J Cardiol* 1993;71:145-51
  255. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebee U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: A simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91
  256. Mauri F, Maggioni AP, Franzoni MG, de Vita C, Santoro E, Santoro L, et al. A simple electrocardiographic predictor outcome of patients with acute myocardial infarction with a thrombolytic agent. A gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico (GISSI-2) – derived analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:600-7
  257. Fernandez AR, Sequira RF, Chakko S, Correa LF, de-Marchena EJ, Chahine RA, et al. ST segment tracking for rapid determination of patency of the infarct-related artery in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:675-83
  258. van't Hof AWJ, Liem A, de Boer M-J, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:615-9
  259. Kircher BJ, Topol EJ, O'Neill WW, Pitt B. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1987;59:513-5
  260. Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just H. Assessment of coronary artery patency thrombolytic therapy: Accurate prediction utilizing the combined analysis of three non invasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:44-9

261. Doevendans PA, Gorgels AP, van der Zee R, Partouns J, Bar FW, Wellens HJJ. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:1206-10
262. Tanasijevic MJ, Winkelman JW, Antman EM, Braunwald E, Wybenga DR, Fischer GA, et al. Myoglobin, Creatine Kinase MB, and Cardiac Troponin-I to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: result from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997;134(4):622-30
263. Christenson RH, Ohman EM, Topol EJ, Peck S, Newby LK, Duh SH, et al. Assessment of coronary reperfusion after thrombolysis with a model combining myoglobin, creatine kinase-MB, and clinical variables. *Circulation* 1997;96:1776-82
264. Dissmann R, Schroder R, Busse U, Appel M, Bruggemann T, Jereczek M, Linderer T. Early assessment of outcome by ST-segment analysis after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;128:851-7
265. Barbash GI, Roth A, Hod H, Miller HI, Rath S, Har-Zahav Y, et al. Rapid resolution of ST elevation and prediction of clinical outcome in patients undergoing thrombolysis with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator): results of the Israeli Study of Early Intervention in myocardial infarction. *Br Heart J* 1990;64:241-7
266. Purcell IF, Newall N, Farrer M. Change in ST segment elevation 60 minutes after thrombolytic initiation predicts clinical outcome as accurately as later electrocardiographic changes. *Heart* 1997;78:465-71
267. Saran RK, Been M, Furniss SS, Hawkins T, Reid DS. Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. *Br Heart J* 1990;64:113-7
268. Schroder R, Wegscheider K, Schoder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a Strong prediction of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A sub study of international joint efficacy comparison on thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657-64
269. Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corsa AT, Jones MG, Grande P, et al. Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1988;61:749-53

270. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a most patent artery of a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993;87:1829-39
271. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation* 1993;87:1829-39
272. Veldkamp RF, Green CL, Wilkins ML, Pope JE, Sawchak ST, Ryan JA, et al. Comparison of continuous ST-segment recovery analysis with methods using static electrocardiograms for noninvasive patency assessment during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;73:1069-74
273. Dissmann R, Linderer T, Goerke M, von Ameln H, Rennhak U, Schroder R. Sudden increase of the ST segment elevation at time of reperfusion predicts extensive infarcts in patients with intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 1993;126:932-9
274. Kondo M, Tamura K, Tanio H, Shimono Y. Is ST segment re-elevation associated with reperfusion an indicator of marked myocardial damage after thrombolysis? *JACC* 1993;21:62-7
275. Yokoshiki H, Kohya T, Tateda K, Shishido T, Hirasawa K, Kitabatake A. Abrupt augmentation of ST segment elevation associated with successful reperfusion: a sign of diminished myocardial salvage. *Am Heart J* 1995;130:698-704
276. Miida T, Oda H, Toeda T, Higuma N. Additional ST-segment elevation immediately after reperfusion and its effect on myocardial salvage in anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;73:851-5
277. Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P, Veldkamp R, Simoons ML, Granger C, et al. Noninvasive assessment of speed and stability of infarct-related artery reperfusion: results of the GUSTO ST segment monitoring study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1552-7
278. Shechter M, Rabinowitz N, Beker B, Motro M, Barbash G, Kaplinsky E, et al. Additional ST segment elevation during the first hour of thrombolytic therapy: an electrocardiographic sign predicting a favorable clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1640-4

279. Shah PK, Cercek B, Lew AS, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:555-61
280. Iparraguirre HP, Conti C, Grancelli H, Calandrelli M, Volman S, Graber V, et al. Prognostic value of clinical markers of reperfusion in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1997; 134: 631-8
281. EMERAS (Estudio Multicentrica Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute Myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 767-72
282. Tracy RP, Bovil EG. Hemostasis and risk of ischemic disease. Epidemiologic evidence with emphasis on the elderly. In: Califf RM, Mark DB, Wagner GS eds. *Acute coronary care*, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis : Mosby ; 1995: 27-43
283. Pocock SJ. Methods of randomization. In: Pocock SJ. *Clinical trials, a practical approach*. Chichester : John Wiley & Sons; 1991: 66-89
284. LATE Study Group. Late Assesment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 759-66
285. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S (eds). *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2*. Jakarta : CV S Agung Seto; 2002 : 144-63
286. Tarigan P. Sirosis hati. Dalam: Noer HMS ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Edisi 3*. Jakarta : Balai Penerbit FKUI; 1996: 271-9
287. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S (eds). *Dasar-dasar metodologi klinis. Edisi ke-2*. Jakarta : CV Agung Seto; 2002 : 259-81
288. Miller JL. Blood coagulation and fibrinolysis in Henry JB *Clinical diagnosis and management by laboratory methods* 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia : WB Saunders Co; 1996 : 719-29
289. Gryglewski RJ;Korbut R;Swies J;Kostka Trabka E;Bieron K;Robak J. Thrombolytic action of *ticlopidine*:possible mechanism.*Eur J Pharmacol*, 1996,Jul 11; 308:1,61-7

290. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, Caterina RD, Charbonnier B et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agent. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2004; 25:166-81
291. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292[15]: 1867-73
292. Ryan TJ, Antman EM, Brook NH, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 890-911
293. Bajzer CT. Acute Myocardial Infarction. 2003 May 30. Available at <http://www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/cardiology/acuteMI.htm>
294. Van de Werf F, Chair, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2003; 24 : 28-66
295. Groden BM, Semple T & Shaw GB: cardiac rehabilitation. *Brit Heart J* 1971; 33: 425-7
296. Editorial : Emotional stress and heart disease. *JAMA* 1971; 218: 89-90
297. Dominian J & Dobson M: Study of patient's psychological attitudes to Coronary Care Unit. *Brit Med J* 1969; 4: 795-8