

Relation of Level of Platelet Inhibition after Eptifibatide with Major Cardiovascular Events in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Elisa Feriyanti Pakpahan, Sunarya Soerianata, Nur Haryono

Background: Eptifibatide, an inhibitor of glycoprotein IIb/IIIa administered as adjunctive therapy to reperfusion therapy Primary PCI in STEMI patients. Persistently high platelet reactivity was found in patients who experienced recurrent atherothrombotic events during antiplatelet therapy.

Objective: To evaluate the level of platelet inhibition after eptifibatide therapy and to assess the relation between level of platelet inhibition and Major Cardiovascular event (MACE).

Methods: Platelet function test by Multiplate analyzer was performed in STEMI Patients who undergone Primary-PCI, 10 minutes after a bolus of eptifibatide. MACE were prospectively monitored during hospitalization and the incidence of MACE correlated with the measured level of platelet inhibition.

Results: From 99 subjects, approximately 55% of the subjects were non-responders (high platelet reactivity). 18 patients experienced MACE, most were heart failure (8 people), malignant arrhythmias (3 people), recurrent angina (2 people), stroke (2 people) and reinfarction, infections and major bleeding each 1 person. 12 subjects experienced MACE was from the non-responder group and 8 subjects from the responder grup. The study was found that the level of platelet inhibition wasn't an independent predictor for the risk of MACE.

Conclusion: Less achieved therapeutic effects of platelet Inhibition (non-responders) was found in the majority (55%) subjects. Different level of platelet inhibition wasn't an independent predictor for the risk of MACE.

(J Kardiologi Indones. 2014;35:22-33)

Keywords: STEMI, platelet function, level of platelet inhibition, eptifibatide.

Department of Cardiology and Vascular Medicine Faculty of Medicine Universitas Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta-Indonesia

Hubungan Inhibisi Agregrasi Platelet setelah Pemberian Eptifibatide dengan Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang Menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer

Elisa Feriyanti Pakpahan, Sunarya Soerianata, Nur Haryono

Latar Belakang: Reaktivitas platelet yang tinggi terutama pada kondisi IMA-EST memerlukan antiplatelet untuk menginhibisi aktivasi dan agregrasi platelet sehingga mencegah kejadian trombotik lebih hebat. Eptifibatide, suatu penghambat Gp IIb/IIIa diberikan sebagai terapi tambahan pada terapi reperfusi IKPP. Reaktivitas platelet yang tetap tinggi ditemukan pada pasien-pasien yang mengalami kejadian aterotrombotik yang berulang.

Tujuan: Menilai inhibisi agregrasi platelet sebagai respon terapi eptifibatide dan menilai adanya hubungan antara respon inhibisi agregrasi platelet terhadap KKM pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP

Metode: Pasien IMA-EST yang diberikan eptifibatide dan dilakukan IKPP dilakukan pemeriksaan fungsi platelet pada menit ke-10 setelah bolus eptifibatide dengan alat Multiplate analyzer. Pasien akan diikuti selama perawatan rumah sakit untuk melihat KKM.

Hasil: Dari 99 subyek penelitian, sekitar 55% subyek merupakan non-responder. Didapatkan 18 pasien mengalami KKM, terbanyak adalah gagal jantung (8 orang), aritmia maligna (3 orang), angina berulang (2 orang), stroke (2 orang) dan reinfark, infeksi dan perdarahan mayor masing-masing 1 orang. 12 orang subyek yang mengalami KKM merupakan kelompok subyek non-responder dan 8 subyek berasal kelompok responder. Dari analisa statistik didapatkan bahwa respon inhibisi agregrasi platelet yang kurang yaitu pasien non-responder terhadap eptifibatide tidak meningkatkan risiko terjadinya KKM.

Kesimpulan: Inhibisi agregrasi platelet yang kurang mencapai efek terapi (non-responder) didapatkan pada sebagian besar (55%) subyek penelitian. Tidak terdapat adanya perbedaan angka kejadian kardiovaskular mayor pada kelompok dengan tingkat inhibisi agregrasi platelet yang berbeda.

(J Kardiologi Indones. 2014;35:22-33)

Kata kunci: IKPP, IMAEST, inhibisi agregrasi platelet, fungsi platelet, eptifibatide.

Alamat Korespondensi

dr. Elisa Feriyanti Pakpahan, SpJP. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta-Indonesia, E-mail: elisa.anti@yahoo.com

Latar Belakang

Sampai saat ini platelet tetap memiliki peranan terpenting dalam terapi kardiovaskular. Hal ini

terjadi sejak diketahuinya bahwa Sindroma Koroner Akut (SKA) merupakan suatu proses aterotrombotik. Perkembangan ini telah menjadikan antiplatelet digunakan secara luas di seluruh dunia.¹ Karena banyaknya jalur yang terlibat dalam aktivasi platelet, sehingga bermacam-macam jenis obat antiplatelet telah digunakan secara luas, masing-masing dengan target farmakologi dan indikasi klinik yang spesifik. Pada SKA diperlukan dua atau bahkan tiga antiplatelet untuk menghambat aktivasi platelet sehingga mencegah kejadian trombotosis lebih hebat. Salah satunya adalah Penghambat Glikoprotein (GP) IIb/IIIa seperti Abciximab, eptifibatide dan tirofiban²

Respon inhibisi agregrasi platelet sebagai target terapi antiplatelet ternyata dapat berbeda pada tiap individu meskipun terapi telah diberikan sesuai dengan dosis anjuran. Pada sebagian pasien terjadi kejadian reinfark, stent trombotosis akut, gagal jantung, kematian, angina berulang sedangkan pada pasien lain tidak.

Variasi inhibisi fungsi platelet antar individu terhadap penghambat glikoprotein IIb/IIIa masih dalam penelitian dan belum dapat dihubungkan dengan keluaran klinis. Jarang didapatkan studi-studi yang menghubungkan resistensi penghambat glikoprotein IIb/IIIa dengan kejadian klinis. Pemeriksaan inhibisi platelet terhadap penghambat glikoprotein IIb/IIIa terbatas membandingkan antar kelompok obat dan dosis obat.³ Pertanyaan tentang tingginya variasi respon sudah ada sejak dikeluarkannya obat ini dan beberapa penyebab dipelajari dan dianggap bertanggung jawab. Penelitian yang dilakukan menunjukkan hal ini disebabkan oleh beberapa faktor seperti variasi individu, heterogenitas farmakologi obat, dan mekanisme toksik dan protrombotik.¹ Berbagai metoda pengukuran fungsi platelet telah banyak diperkenalkan untuk mengukur reaktivitas platelet setelah pemberian obat antiplatelet.⁴

Penelitian ini bertujuan untuk menilai inhibisi agregrasi platelet sebagai respon terapi pada pemberian penghambat GP IIb/IIIa eptifibatide pada pasien IMA-EST akut yang menjalani IKPP dan untuk menilai adanya hubungan antara respon inhibisi agregrasi platelet individu pada terapi penghambat GP IIb/IIIa Eptifibatide terhadap terjadinya KKM pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP

Metodologi Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi *Kohort Prospektif*. Penelitian dilakukan di Departemen Kardiologi

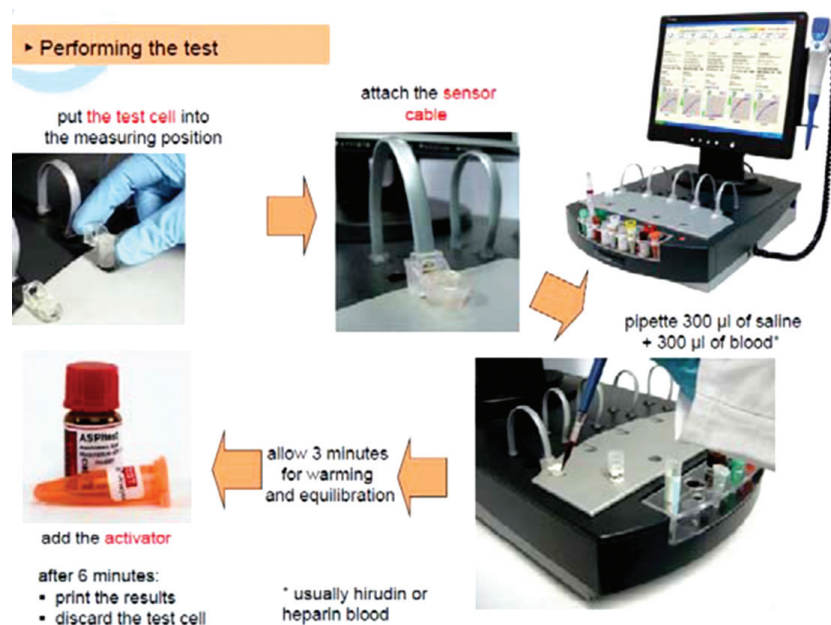
dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta pada bulan Juni 2012 hingga November 2012. Populasi penelitian adalah pasien IMA-EST yang menjalani IKP primer dan diberikan eptifibatide intravena bolus dan dosis maintenance Kejadian Kardiovaskuler Mayor (KKM) meliputi kematian, reinfark, stroke perdarahan atau iskemik dan komplikasi perdarahan mayor dinilai selama perawatan di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita.

Kriteria Inklusi adalah pasien dengan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST atau LBBB baru yang memenuhi syarat untuk dilakukan IKP primer, diberikan eptifibatide intravena bolus dan maintenance sesuai dosis yang dianjurkan. Kriteria eksklusi adalah penggunaan terapi fibrinolitik, penggunaan penghambat GP IIb/IIIa inhibitor sebelumnya, pemberian Clopidogrel 600 mg > 60 menit, pasien dengan presentasi gagal jantung Killip 3 dan 4, tidak dilakukan intervensi koroner.

Variabel independent adalah usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, diabetes, perokok, dislipidemia, riwayat keluarga, indeks masa tubuh, riwayat pengobatan sebelumnya, ejeksi fraksi ventrikel kiri, nilai reaktivitas platelet pasien terhadap eptifibatide, aliran TIMI pre dan post intervensi, MBG, severitas koroner, arteri terkait infark, waktu reperfusi, onset, resolusi segmen ST lebih dari 70%, sedangkan variabel dependen adalah kejadian kardiovaskular mayor, yaitu kematian, stroke, angina persisten, reinfark, aritmia maligna, gagal jantung dan perdarahan mayor.

Cara Kerja adalah sebagai berikut : pasien dengan diagnosis IMA-EST atau LBBB baru dengan onset kurang dari 12 jam yang mendapatkan dosis intravena loading Eptifibatide bolus dengan dosis 180 ug/kg dan dilanjutkan dosis rumatan 2 ug/kg/menit selama 18 jam, dimulai pada saat akan dilakukan IKPP di ruang kateterisasi Pusat Jantung Nasional Harapan Kita. Dilakukan pemeriksaan inhibisi platelet terhadap Eptifibatide 10 menit setelah dosis awal eptifibatide. Pasien menjalani tindakan intervensi perkutan primer. Pasien akan diikuti selama masa perawatan di rumah sakit.

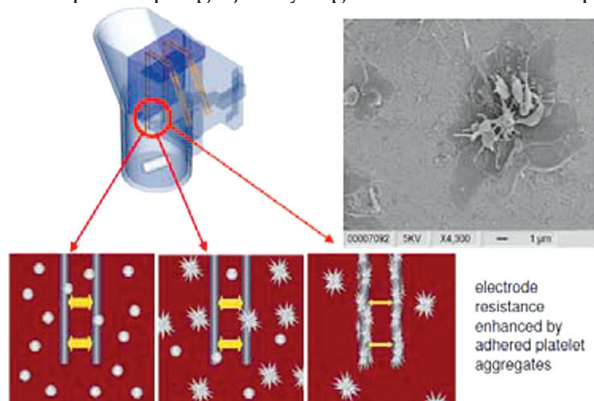
Pengambilan darah untuk reaktivitas platelet dapat dilakukan 10 menit setelah bolus eptifibatide. Darah diambil sebanyak 3 cc di dalam tabung hirudin. Dalam 30 menit hingga 3 jam sampel darah akan diproses dengan alat *Multiplate analyzer* untuk menilai reaktivitas platelet. Nilai batas yang dipakai adalah 40 *arbitrary unit* (AU). Nilai reaktivitas pasien ≥ 40 AU



Gambar 1. Tahap pemeriksaan fungsi platelet dengan menggunakan *Multiplate analyzer*. Sampel yang digunakan adalah darah lengkap, dan dapat dikerjakan di luar laboratorium. Dikutip dari ⁵

dianggap sebagai inhibisi platelet kurang dan dianggap sebagai non-responder terhadap terapi eptifibatide.

Multiplate analyzer bersifat semiotomatis, bekerja dengan dua pengukuran sebagai kontrol internal. *Multiplate* mengeliminasi kelemahan dari penggunaan LTA yaitu sentrifugasi yang lama, reproduisibilitas yang bervariasi, volume sampel darah yang besar serta waktu proses pengerjaan yang lama. Sistem ini dapat



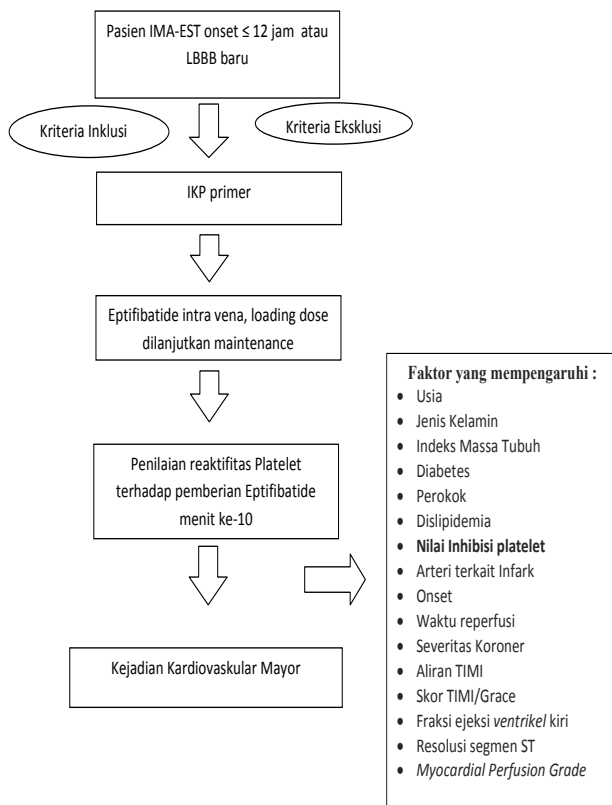
Gambar 2. *Multiplate*, suatu alat dalam mena fungsi platelet dengan mengukur perubahan impedans yang timbul apabila terjadi agregrasi trombosit pada elektroda setelah dilakukan aktivator dengan agonis. Memiliki 5 paralel tes yang dapat bekerja bersamaan. Dikutip dari ⁵

adhesi dan agregasi platelet pada dua permukaan set-elektroda independen pada *cuvette test*.

Sebagai antikoagulan digunakan hirudin yang tidak terpengaruh oleh kadar kalsium dalam sampel darah yang diketahui dapat mempengaruhi agregasi platelet secara umum. Untuk penilaian inhibisi agregrasi platelet pada penghambat GP IIb/IIIa digunakan agonis TRAP (*Thrombin Receptor Activating Peptide*). Sebanyak 1:1 darah yang bercampur dengan hirudin dengan 0,9% NaCl diinkubasi pada suhu 37°C selama 3 menit pada *cuvette test* dan ditambahkan 20 µl agonis TRAP. Selanjutnya peningkatan impedans elektrik direkam selama 6 menit. Nilai dari dua pengukuran independen ditunjukkan sebagai area dibawah kurva agregasi (*Area Under Curve/AUC*). Instrumen *Multiplate* memiliki dua cara untuk menunjukkan AUC yaitu sebagai satuan *arbitrary aggregation units* (AUxmin) atau sebagai unit (U). Sepuluh AU x min setara dengan 1 U.⁵

Hasil Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh 99 subyek penelitian yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan. Proporsi terbanyak adalah jenis kelamin laki laki sebanyak 90 orang (90%) sedangkan perempuan hanya



Gambar 3. Karangka Penelitian

9 orang (10%). Rerata usia adalah 53 tahun, dengan usia termuda 30 tahun dan usia tertua 76 tahun. Faktor risiko penyakit jantung koroner yang terbanyak adalah merokok sebesar 63 orang (63%), diikuti hipertensi sebesar 48 orang (48%), dislipidemia sebesar 45 orang (45%), serta riwayat keluarga sebesar 26 orang (26%) dan diabetes mellitus sebesar 25 orang (25%).

Dari tabel 1 diatas, secara umum terlihat karakteristik klinis dari kedua kelompok adalah sama, baik dari karakteristik rerata umur, indeks masa tubuh, jenis kelamin, dan faktor risiko. Pada Tabel 2 terlihat terdapat 21 subyek (21%) datang dengan presentasi gagal jantung Killip 2, 15 orang pada kelompok non-responder dan 6 orang pada kelompok responder. Onset terjadinya IMA-EST rata-rata adalah 5 jam, dengan diagnosis infark anterior terjadi pada hampir setengah dari subyek penelitian. Kejadian henti jantung terjadi pada 5 orang subyek (9.1%) pada kelompok non-responder dan 3 orang (6.8%) pada kelompok responder. Sebanyak 16 orang dari subyek memiliki fraksi ejeksi kurang dari 40%, 25 orang (25%) dengan

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek

Variabel	Non-Responder (>40 AU) (N: 55)	Responder (≤40 AU) (N:44)
Usia (tahun)	53.7 ± 10.8	53.3 ± 9.1
Jenis Kelamin Laki-laki	52 (94,5%)	38 (86,4%)
IMT (kg/m ²)		
> 30 kg/m ²	5 (9,1%)	8 (18,2%)
< 30 kg/m ²	50 (90,9%)	36 (81,8%)
Faktor Risiko :		
Diabetes	11 (20,0%)	14 (31,8%)
Hipertensi	25 (45,5%)	23 (52,3%)
Dislipidemia	29 (52,7%)	16 (36,4%)
Riwayat Keluarga	14 (25,5%)	12 (27,3%)
Merokok	36 (65,5%)	27 (61,4%)
Riwayat Infark	1 (1,8%)	3 (6,8%)
Riwayat IKP	2 (3,6%)	5 (11,4%)

Tabel 2. Karakteristik Klinis

Variabel	Non-Responder (>40 AU) (N: 55)	Responder (≤40AU) (N:44)
Diagnosis IMA-EST		
Anterior (%)	27 (49,1%)	19 (43,2%)
Non Anterior (%)	28 (50,9%)	25 (56,8%)
Onset (jam)	5.9 ± 2.9	5.5 ± 2.6
Klasifikasi Killip		
Killip 2 (%)	15 (27,3%)	6 (13,6%)
Killip 1 (%)	40 (72,7%)	38 (86,4%)
Skor TIMI		
TIMI Risk ≥ 5/14	16 (29,1%)	15 (34,1%)
TIMI Risk <5/14	39 (70,9%)	29 (65,9%)
Tekanan Darah Sistolik (TDS)		
< 90 mmHg	5 (9,1%)	4 (9,1%)
≥ 90 mm Hg	50 (90,9%)	40 (90,9%)
Denyut Jantung		
>100 x/menit	5 (9,1%)	7 (15,9%)
≤100 x/menit	50 (80,9%)	37 (84,1%)
Laboratorium		
Hemoglobin (mg/dl)	14.7 ± 1.5	14.3 ± 2.2
Lekosit > 10.000 /mm ³	47 (85,5%)	30 (68,2%)
Gula Darah > 200 mg/dl	10 (18,2%)	15 (34,1%)
Ureum > 24 mg/dl	6 (10,9%)	3 (6,8%)
Creatinin > 1.2 mg/dl	18 (32,7%)	9 (20,5%)
Henti Jantung pra IKP	5 (9,1%)	3 (6,8%)

gula darah lebih dari 200 mg/dl dan 27 orang (28%) creatinin >1.2 mg/dl, meskipun tidak ada pasien dengan riwayat insufisiensi renal sebelumnya.

Pada kelompok non responder terlihat bahwa jumlah lekosit lebih dari 10.000/ mm³ terjadi pada 85.5% subyek, sedangkan pada kelompok responder hanya pada 68.2%.

Karakteristik Periprosedural IKPP

Sebelum, selama dan sesudah (periprosedural) IKPP pengamatan pada kedua kelompok terus dilakukan dengan mengumpulkan variabel-variabel yang mungkin mempengaruhi hasil penelitian. Didapatkan rata-rata waktu sejak onset terjadinya infark dengan dilakukannya terapi reperfusi atau waktu iskemik adalah 450 menit atau 7.5 jam. Panjangnya waktu iskemik terbanyak tergantung pada faktor pasien, yaitu sejak awal terjadinya nyeri dada hingga dilakukannya

revaskularisasi. Pada penelitian ini, pada umumnya pasien datang awal, tetapi terbanyak disebabkan karena pasien datang pada rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas IKPP, sehingga diperlukan waktu yang lebih panjang untuk merujuk ke PJNHHK. Tindakan IKPP di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHHK) dilakukan dalam rata-rata waktu 110 menit setelah kedatangan pasien.

LAD adalah arteri terkait infark yang terbanyak dan lebih dari 92% IKPP diikuti dengan implantasi stent dan hanya 30% IKPP yang dilakukan aspirasi trombus. Pada kelompok non-responder didapatkan presentasi terbanyak yaitu 49.1% (27 orang) hanya memiliki lesi pada 1 pembuluh koroner sedangkan pada kelompok responder subyek terbanyak (45% atau 20 orang) memiliki lesi pada 2 pembuluh koroner.

Tabel 3. Karakteristik Angiografi

Variabel	Non-Responder (>40 AU) (N: 55)	Responder (≤40 AU) (N:44)
Waktu perfusi (menit)	104.1 +/- 43.9	110.9 +/- 63.4
Waktu iskemik (menit)	453.6 +/- 193.7	439.2 +/- 165.8
Arteri Terkait Infark		
LAD (%)	27 (49,1%)	18 (40,9%)
LCX (%)	3 (5,5%)	3 (6,8%)
RCA(%)	25 (45,5%)	23 (52,3%)
Severitas Koroner		
PJK3VD (%)	14 (25,5%)	12 (27,3%)
PJK 2 VD (%)	14 (25,5%)	20 (45,5%)
PJK 1 VD	27 (49,1%)	12 (27,3%)
Aspirasi trombus	20 (36,4%)	10 (23,3%)
Implantasi Stent	52 (94,5%)	40 (90,9%)
Aliran TIMI pre intervensi		
0 – 1	47 (87,1%)	39 (88,6%)
2 – 3	7 (12,9%)	5 (11,4%)

Tabel 4. Hasil IKPP

Variabel	Non-Responder (>40 AU) (N: 55)	Responder (≤40AU) (N:44)
Aliran TIMI paska IKPP		
0 – 1	1 (1,8%)	0 (0,0%)
2 – 3	54 (98,2%)	44 (100,0%)
Derajat <i>myocardial blush</i> paska IKPP		
0 – 1	18 (32,7%)	9 (20,5%)
2 – 3	37 (67,3%)	35 (79,5%)
Resolusi Segmen ST pada EKG	17 (30,9%)	14 (31,8%)
Fraksi Ejeksi LV (<40%)	8 (14,5%)	8 (18,2%)
Lama Perawatan RS	6.13 (±2.963)	6.05 (±3.1)

Aliran TIMI 2-3 pada angiografi sebelum intervensi terdapat pada 12 subyek (12%) dan pada angiografi sesudah intervensi masih didapatkan 1 subyek dengan aliran TIMI 0-1. Terdapat 18 subyek (32.7%) pada kelompok non-responder dengan derajat *myocardial blush* paska IKPP 0-1 dan hanya 9 orang (20.5%) pada kelompok responder. Tetapi pada semua variabel didapatkan karakteristik yang secara statistik tidak berbeda.

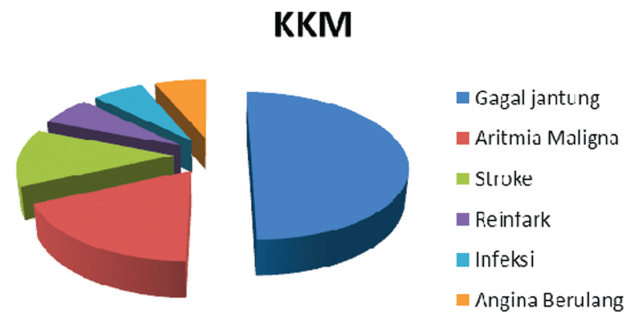
Salah satu evaluasi terhadap obstruksi mikro-vaskular adalah penilaian terjadinya resolusi segmen ST pada gambaran EKG. Revaskularisasi yang berhasil adalah apabila terjadi penurunan dari elevasi segmen ST lebih dari 70% dalam 4 jam. Ternyata pada kedua kelompok, resolusi segmen ST tidak terjadi pada 30% subyek.

Hubungan Inhibisi Agregasi Platelet dengan kejadian kardiovaskular mayor

Dari 99 subyek penelitian didapatkan 18 pasien mengalami kejadian kardiovaskular mayor sesuai definisi operasional penelitian ini. KKM yang terbanyak adalah gagal jantung (8 orang), aritmia maligna (3 orang), angina berulang (2 orang), stroke

(2 orang) dan reinfark, infeksi dan perdarahan mayor masing-masing 1 orang. 12 orang subyek yang mengalami KKM merupakan kelompok subyek non-responder dan 6 subyek berasal kelompok responder dengan RR 1.6 (95% KI 0.65-3.92) seperti terlihat pada tabel 5.

Pada kelompok subyek yang mengalami KKM, rata-rata nilai inhibisi agregasi platelet 55.6 AU, sedangkan pada subyek yang tidak mengalami KKM adalah 49.8 AU. Variabilitas yang lebar dari nilai inhibisi agregasi platelet terlihat pada kelompok Non-

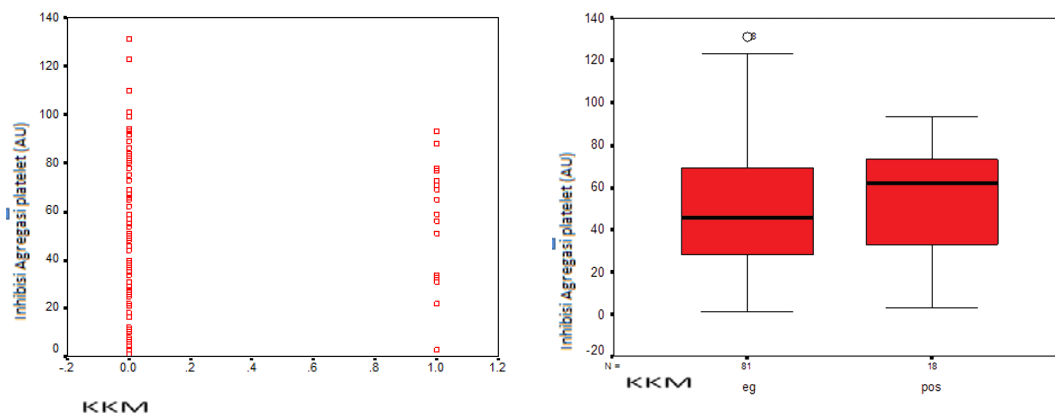


Gambar 4. Diagram Kejadian Kardiovaskular Mayor

Tabel 5. Tingkat inhibisi agregasi platelet dan KKM

Tingkat Inhibisi Agregasi Platelet	KKM		Jumlah
	Ya	Tidak	
Non-Responder	12	43	55
Responder	6	38	44
Total	18	81	99

P = 0.432 RR = 1.60 (95% KI 0.65 - 3.92)



Gambar 5. Diagram sebaran nilai inhibisi platelet pada pemeriksaan fungsi platelet setelah bolus 10 menit pada kelompok yang mengalami KKM maupun tidak.

Tabel 6. Analisa univariat dari variabel-variabel yang dianggap memiliki hubungan dengan kejadian KKM

Variabel	KKM (N: 18)	Non KKM (N:81)	P
Tekanan Darah Sistolik			
< 90 mmHg	5 (55%)	4 (44%)	0,009
≥ 90 mmHg	13 (14,4%)	77 (85,6%)	
Diabetes Melitus			
Ya	8 (32%)	17 (68%)	0,068
Tidak	10 (13,5%)	64 (86,5%)	
Riwayat Infark sebelumnya			
Ya	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,558
Tidak	17 (17,0%)	78 (83,0%)	
Diagnosis IMA-EST			
Anterior (%)	9 (19,6%)	37 (80,4%)	0,784
Non Anterior (%)	9 (17,3%)	44 (54,3%)	
Killip Class			
Killip 2 (%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,021
Killip 1 (%)	10 (12,8%)	68 (87,2%)	
Skor TIMI			
TIMI Risk ≥ 5/14	6 (19,4%)	25 (80,6%)	1,000
TIMI Risk <5/14	12 (17,6%)	56 (82,4%)	
Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri			
< 40%	8 (50,0%)	8 (50,0%)	0,001
≥ 40%	10 (12,0%)	73 (88,0%)	
Henti jantung pra IKPP			
Ya	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,005
Tidak	13 (14,3%)	78 (85,7%)	
Waktu perfusi (menit)	136,2 +/- 55,7	100,7 +/- 50,9	0,001
Waktu iskemik (menit)	562,3 +/- 226,9	421,6 +/- 160,0	0,013
AUC >40 saat 10 menit			
> 40	12 (21,8%)	43 (78,2%)	0,432
≤ 40	6 (13,6%)	38 (86,4%)	
Arteri Terkait Infark			
LAD	9 (20,0%)	36 (80,0%)	0,284
LCX	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
RCA	9 (18,8%)	39 (81,3%)	
Severitas Koroner			
PJK 1 VD	8 (20,5%)	31 (79,5%)	0,454
PJK 2VD	4 (11,8%)	30 (88,2%)	
PJK 3 VD	6 (23,1%)	20 (76,9%)	
Aliran TIMI paska IKPP			
0 – 1	1 (25,0%)	3 (75,0%)	0,558
2 - 3	17 (17,9%)	78 (82,1%)	
Derajat <i>myocardial blush</i> paska IKPP			
0 – 1	8 (29,6%)	19 (70,4%)	0,087
2 – 3	10 (14,1%)	61 (85,9%)	
Resolusi Segmen ST pada EKG			
Tidak	10 (32,3%)	21 (67,7%)	0,030
Ya	8 (11,8%)	60 (88,2%)	

Tabel 7. Analisa multivariat nilai inhibisi agregasi platelet dengan KKM.

Inhibisi Agregasi Platelet	KKM		Crude RR	Adjusted RR
	Pos (N=18)	Neg (N=81)	(IK 95%) P	(IK 95%) P
Non Responder	12 (22%)	43 (78%)	1.6	6.21
Responder	6 (14%)	38 (86%)	(0.65–3.92) 0.432	(0.91–42.47) 0.063

KKM yaitu antara 1 AU hingga 131 AU, sedangkan pada kelompok KKM antara 3 AU hingga 93 AU seperti terlihat pada gambar 2.

Analisa univariat dilakukan terhadap faktor-faktor yang mungkin mempengaruhi kejadian kardiovaskular mayor terutama variabilitas inhibisi agregasi platelet, yaitu kelompok non-responder dan kelompok responder. Ternyata didapatkan bahwa respon inhibisi agregasi platelet yang kurang yaitu pasien non-responder terhadap eptifibatide tidak memiliki hubungan dengan terjadinya KKM pada subyek penelitian ($P=0.432$).

Sedangkan faktor lain yang dari analisa univariate berhubungan dengan KK, seperti tekanan darah sistolik saat datang di UGD ($P=0.009$, RR 3.85, 95% KI 1.78-8.31), riwayat Diabetes Melitus ($P=0.068$, RR 2.37, 95% KI 1.05-5.13), klasifikasi Killip ($P=0.021$, RR 2.97, 95% KI 1.34-6.58), fraksi ejeksi ventrikel kiri ($P=0.001$, RR 4.15, 95% KI 1.94-8.88), Henti jantung pre IKPP ($P=0.005$, RR 4.38, 95% KI 2.10-9.13), waktu Perfusi (dalam menit, $P=0.001$), waktu iskemik (dalam menit, $P=0.013$), derajat *myocardial blush* ($P=0.084$, RR 2.13, 95% KI 0.94-4.83), Resolusi segmen ST pada gambaran EKG ($P=0.03$, RR 2.74, 95% KI 1.20-6.27).

Inhibisi agregasi platelet setelah dilakukan analisa multivariat terhadap kejadian KKM untuk menyingkirkan faktor-faktor perancu lain, ternyata inhibisi agregasi platelet yang tidak adekuat bukan merupakan prediktor terhadap KKM, dengan $P=0.063$, dengan RR 6.21 (95% KI 0.91–42.47). Didapatkan bahwa subyek dengan riwayat DM, tekanan darah sistolik awal <90 mmHg, fraksi ejeksi ventrikel kiri yang kurang dari 40%, dan derajat *myocardial blush* bermakna sebagai faktor prediktor kejadian KKM.

Diskusi

Pemeriksaan fungsi platelet dengan *Whole blood impedance aggregometry*, *Multiplate*, adalah berdasarkan

prinsip bahwa platelet yang awalnya tidak bersifat trombogenik pada kondisi istirahat, akan teraktivasi dengan pemberian agonis. Platelet aktif akan melekat pada permukaan artifisial yaitu dua elektrode yang terdapat pada sel tes Multiplate. Instrumen akan mengukur secara kontinu kecepatan perubahan resistensi yang terjadi akibat perlekatan platelet. Kecepatan agregasi platelet akan diikuti berdasarkan waktu dan akan terbentuk area dalam kurva agregasi (Area under Curve /AUC, $AUC = AU \times \text{menit}$).⁶ Untuk memudahkan interpretasi $AU \times \text{menit}$ diterjemahkan pada *Arbitrary Aggregation Unit (AU)*. $10 AU \times \text{menit} = 1 AU$. Nilai yang kurang dari 40 AU dianggap respon yang baik dan berhubungan dengan luaran baik dan resistensi yang lebih dari 40 AU dianggap respon yang buruk dengan luaran yang jelek.

Data dari penelitian ini, 99 subyek menunjukkan variabilitas yang besar dari nilai inhibisi agregasi platelet pada subyek IMA-EST yang diberikan eptifibatide. Variasi nilai inhibisi platelet adalah antara 1 AU hingga 131 AU, dengan rerata 50 AU. Meskipun tidak ada karakteristik dasar, klinis maupun angiografi yang berbeda diantara kelompok non-responder maupun kelompok responder. Seperti telah dibahas sebelumnya, variabilitas tingkat inhibisi agregasi platelet ini dimungkinkan karena jumlah reseptor Gp IIb/IIIa yang dapat berbeda 4 kali lipat tiap individu. Jumlah platelet yang bervariasi dari 150.000 /mm³ hingga 450.000/mm³ dan juga karena jumlah reseptor GP IIb/IIIa yang berbeda-beda 70.000 hingga 90.000 reseptor pada sebuah platelet. Ekspresi reseptor yang dipengaruhi kolagen maupun trombin berbeda. Seperti diketahui platelet akan paling teraktivasi karena trombin dan kolagen, dan pada pasien IMA-EST trombinlah yang mendasari patofisiologi sehingga terjadi oklusi trombus. Oleh karena itu, aktivasi platelet pada pasien IMA-EST akan jauh lebih hebat dibandingkan pasien dengan angina pectoris tidak stabil ataupun IMA-NEST.⁷⁻⁸

Eptifibatide memiliki onset kerja yang cepat, dalam waktu 10 menit dengan dosis yang dianjurkan,

seharusnya eptifibatide telah dapat menekan agregasi platelet sesuai target terapi.⁹ Tetapi ternyata dari 99 subyek penelitian didapatkan sekitar 55% (55 orang) menunjukkan inhibisi agregasi platelet yang tidak sesuai target terapi, dengan inhibisi masih > 40AU pada 10 menit setelah bolus eptifibatide. Angka ini adalah angka yang relatif tinggi. Pada tahun 2006 danzi dkk¹⁰ dari penelitian yang dilakukan pada pasien dengan IMA-EST pun mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian ini, yaitu hanya 44% pasien pada kelompok eptifibatide yang mencapai target terapi pada pemeriksaan fungsi platelet di menit ke 10, dan 56% subyek tidak mencapai target inhibisi platelet yang dikehendaki. Waktu pemeriksaan pun dilakukan pada menit ke 10 setelah pemberian bolus eptifibatide.

Sedangkan pada penelitian The GOLD (AU-assessing ultegra) di tahun 2001, Steinhubl dkk¹¹ hanya mendapatkan 25% subyek yang tidak mencapai target terapi dan 75% lain mencapai target terapi, yaitu penghambatan 95% terhadap reseptor GP IIb/IIIa setelah 10 menit dosis bolus. Meskipun setelah dicermati ternyata dari studi GOLD-AU hanya 33 orang dari 500 subyek penelitian atau hanya 6,6% merupakan kelompok yang diberikan eptifibatide, dan sedangkan kelompok terbesar pada penelitian ini adalah pasien dengan pemberian abciximab. Dari hasil penelitian tidak dijelaskan respon inhibisi platelet pada kelompok eptifibatide secara khusus, kemungkinan hasil yang berbeda dengan populasi sampel keseluruhan bisa saja terjadi.

Dengan pemberian dosis bolus secara intravena, eptifibatide diharapkan langsung menunjukkan efek terapetiknya yaitu menghambat agregasi platelet secara reversibel. Tidak seperti clopidogrel yang harus mengalami metabolisme di hepar untuk menjadikannya obat aktif, eptifibatide sudah merupakan obat aktif. Eptifibatide biasanya akan menunjukkan penghambatan yang seragam dan dicapai dalam waktu yang cepat. Idealnya pengukuran inhibisi platelet terhadap eptifibatide yang dilakukan secara ex-vivo menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda antar individu karena secara farmakokinetik penghambatan agregasi platelet dari eptifibatide bersifat linear dan berbanding lurus dengan dosis yang diberikan dan seluruh subyek menerima dosis yang sama, yaitu 180 ug/kg dan dilanjutkan dosis rumatan 2 ug/kg/menit.

Tetapi pada penelitian ini, dan juga pada penelitian Danzi dkk ternyata target inhibisi platelet tercapai hanya pada kurang dari 50% subyek. Karena

variabilitas jumlah reseptor tiap individu yang tinggi, kemungkinan penyebabnya adalah dosis yang kurang adekuat. Tetapi masalah pada pemberian dosis yang besar adalah angka komplikasi perdarahan akan semakin tinggi. Meskipun begitu, untuk mengetahui faktor lain yang menjadi penyebab tingginya variabilitas individu memerlukan penelitian lebih lanjut.

Nilai batas inhibisi agregasi platelet terhadap reseptor GP IIb/IIIa dengan alat *multiplate analyzer* hingga saat ini belum dibakukan. Hal ini disebabkan tidak adanya penelitian klinis yang dilakukan untuk mempelajari nilai batas inhibisi ini. Berbeda dengan clopidogrel, yang pada konsensus *The Definition High On-treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphat*⁴ pada JACC tahun 2010, telah dianjurkan >468 AU*menit atau >46.8 AU sebagai nilai batas secara ex vivo reaktivitas platelet tinggi dalam terapi (HTPR). Tetapi dari penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya, meskipun dalam lingkup kecil, Dynabite Medical, Munich, Jerman selaku produsen dari Multiplate analyzer secara empiris merekomendasikan nilai batas < 40 AU sebagai responder seperti yang digunakan dalam penelitian ini.

Keberhasilan mengembalikan aliran epikardial koroner yang sebelumnya mengalami sumbatan akibat trombus tidak selalu menggambarkan keberhasilan mengembalikan aliran mikrovaskular. Piana¹² dan Abbo¹³ mengemukakan bahwa *no reflow* terjadi sekitar 0.6 sampai 2% dari semua pasien paska intervensi koroner perkutan (IKP). Insiden tertinggi terjadi pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP atau penyelamatan, penggunaan alat aterektomi dan intervensi pada graft vena saphena. Prevalensi *no reflow* bervariasi antara 5% sampai 50% tergantung dengan metode yang digunakan. Setelah 15 tahun era intervensi koroner perkutan, Nicolli dkk mengemukakan insiden *no reflow* pada pasien IMAEST yang menjalani IKPP mencapai 35% dengan menggabungkan beberapa parameter diagnostik yang ada selama ini.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan prosedur IKPP dapat mengembalikan lebih dari 98% aliran epikardial, tetapi pada pengukuran obstruksi mikrovaskular secara semikuantitatif derajat *myocardial blush* 0 – 1 didapatkan pada 27% dari seluruh subyek, dan sebanyak 32.7% (18 subyek) pada kelompok non-responder. Ernst dkk di tahun 2004 menemukan bahwa dari 112 subyek IMA-EST yang menjalani IKPP dan diberikan antiplatelet yang berbeda yaitu abciximab, dan 2 kelompok dengan tirofiban, tidak

terdapat perbedaan derajat myocardial blush pada subyek meskipun dengan inhibisi agregasi platelet dan obat antiplatelet yang berbeda.

Saat ini penggunaan rutin penghambat GP IIb/IIIa pada IKPP masih menjadi pertanyaan. Penelitian-penelitian besar memberikan hasil yang berbeda. Pada tahun 2008, *The Facilitated Intervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events* (FINESSE) mengemukakan penggunaan rutin abciximab sebelum IKPP tidak memperbaiki luaran klinis tetapi meningkatkan risiko perdarahan.¹⁵ Demikian juga HORIZONS-AMI yang besar tidak menemukan keuntungan klinis pada penggunaan penghambat GP IIb/IIIa + heparin dibandingkan dengan penggunaan bivalirudin. Hasil kedua penelitian ini berbeda dengan The Ongoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation 2 (ON-TIME 2) yang mendapatkan terdapat perbaikan marker reperfusi pada penggunaan tirofiban.¹⁶

Oleh karena itu berdasarkan anjuran terbaru dari Guidelines ESC 2012 penggunaan penghambat GP IIb/IIIa tidak dianjurkan diberikan secara rutin pada IKPP, terlebih lagi apabila telah menggunakan ticagrelor atau prasugrel, dua antiplatelet dari kelas penghambat ADP reseptor yang bekerja dengan onset yang lebih cepat dibandingkan clopidogrel. Penggunaan penghambat GP IIb/IIIa dianjurkan apabila dalam angiografi IKPP didapatkan trombus besar, aliran yang lambat atau no-reflow, atau terdapat komplikasi trombotik lain. Meskipun penggunaan pada indikasi diatas belum melalui uji randomisasi.¹⁷

Penelitian ini mendapatkan bahwa ternyata inhibisi agregasi platelet yang tidak optimal bukan merupakan faktor risiko luaran klinis yang buruk dibandingkan dengan subyek dengan inhibisi platelet optimal. Setelah penelitian dengan sampel besar oleh Steinhilb di tahun 2001 mengatakan bahwa tingkat inhibisi agregasi platelet yang tidak optimal terhadap penghambat GP IIb/IIIa akan meningkatkan KKM, tidak banyak lagi penelitian yang membuktikan hal ini. Beberapa penelitian setelahnya seperti yang dilakukan oleh Ernst dkk, Danzi, dkk dengan sample yang lebih kecil gagal membuktikan pengaruh tidak optimalnya inhibisi agregasi platelet dengan luaran klinis.

Meskipun pengukuran reaktivitas platelet hanya dilakukan secara ex-vivo, hasil dari penelitian ini pun gagal membuktikan keunggulan efek penghambat GP IIb/IIIa sebelum IKPP baik dari gambaran angiografi ataupun klinis pasien. Luarannya klinis dari pasien yang mengalami IMA-EST memang sangat multifaktorial.

Meskipun telah dilakukan revaskularisasi dengan IKPP banyak hal merupakan prediktor terjadinya KKM. Pada penelitian ini didapatkan prediktor independent itu adalah riwayat DM, tekanan darah sistolik awal <90 mmHg, fraksi ejeksi ventrikel kiri yang kurang dari 40%, dan derajat *myocardial blush* bermakna sebagai faktor prediktor kejadian KKM.

Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini, pemeriksaan fungsi platelet hanya dilakukan satu kali, yaitu pada menit ke 10 setelah bolus eptifibatide. Memang hal ini sesuai dengan hasil penelitian Steinhilb¹¹ bahwa pemeriksaan fungsi platelet yang paling signifikan sebagai prediktor KKM adalah pada pengukuran menit ke-10. Tetapi sebaiknya pemeriksaan di beberapa titik waktu tetap diperlukan untuk menentukan inhibisi paling tinggi mengingat dosis eptifibatide yang diberikan berbeda. Keterbatasan kedua adalah karena pada subyek penelitian, eptifibatide bukanlah satu-satunya antiplatelet yang diberikan tetapi Clopidogrel dan asam salisilat juga merupakan prosedur standart. Kemungkinan peran obat ini pada inhibisi platelet terhadap kejadian kardiovaskular mayor sebagai faktor perancu tetap tidak bisa disingkirkan. Idealnya, pada subyek penelitian dilakukan pemeriksaan fungsi platelet terutama terhadap clopidogrel, tetapi karena keterbatasan logistik hal ini tidak dilakukan. Limitasi selanjutnya adalah karena subyek penelitian yang sedikit dapat menyebabkan hasil penelitian menjadi tidak signifikan.

Kesimpulan

Inhibisi agregasi platelet yang kurang mencapai efek terapi (non-responder) didapatkan pada sebagian besar (55%) subyek penelitian. Tidak terdapat adanya perbedaan angka kejadian kardiovaskular mayor pada kelompok dengan tingkat inhibisi agregasi platelet yang berbeda.

Saran

Diperlukan penelitian untuk menentukan nilai batas inhibisi agregasi platelet terhadap eptifibatide. Penelitian dilanjutkan dengan jumlah sampel yang

lebih besar untuk melihat efek variabilitas inhibisi agregrasi platelet terhadap KKM. Dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi tingginya variabilitas respon inhibisi agregasi platelet terhadap eptifibatide.

Daftar Pustaka

1. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:501-13.
2. Clappers N, Brouwer M, Verheug F. Antiplatelet treatment for Coronary Artery Disease. *Heart* 2007;93:258-65.
3. Cattaneo M. The clinical relevance of response variability to antiplatelet therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:70-5.
4. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33.
5. Siller-Matula JM, Christ G, Lang IM, Delle-Karth G, Huber K, Jilma B. Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. *J Thromb Haemost* 2010;8:351-9.
6. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2008;107:1798-806.
7. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2028-35.
8. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1187-93.
9. Harrington RA. Overview of clinical trials of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:276-86.
10. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Mauri L, Sozzi FB. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:489-93.
11. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001;103:2572-8.
12. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-8.
13. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778-82.
14. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-92.
15. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-17.
16. Sten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-55.
17. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012.