

PENELITIAN

Perubahan Nilai Agregasi Platelet Pada Penderita Sindrom Koroner Akut Dengan Terapi Enoxaparine Dibandingkan Dengan Terapi Heparin Tak Terfraksinasi

Ridwan Sofyansyah, Otte J Rachman, Irmalita

Abstract

Objectives and background: The influence of unfractionated heparin (UFH) to platelet can cause platelet inhibition or activation. Platelet inhibition due to heparin - AT III binding can decrease trombin production. Heparin influence on platelet function may increase tromboxan A2 production and inhibition production of prostacyclin I2. This trial was design to study the effect UFH or enoxaparine on platelet aggregation in patient with acute coronary syndrome.

Methods: This study were include 33 patients coronary syndrome, 17 patients received UFH and 16 patients received enoxaparine. This was an open randomized trial. Platelet aggregation studies were done in all patient before and 5 days admission of UFH or enoxaparine. We use computer SPSS versi 10 for data analysis.

Result: Platelet aggregation decrease in enoxaparine group from $29,5 \pm 11,8\%$ to $21,6 \pm 10,3\%$, $p=0,04$ (with 5 μ m ADP) and from $44,1 \pm 16\%$ to $33,6 \pm 10,8\%$, $p = 0,04$ (with 10 μ m ADP). In UFH group from $25,7 \pm 13,2\%$ to $22,6 \pm 12,5\%$, $p = 0,46$ (with 5 μ m ADP) and $39,2\% \pm 14,4\%$ to $37,4 \pm 14,3\%$, $p = 0,52$ (with 10 μ m ADP).

Conclusion: Decrease of platelet aggregation was observed in patient with acute coronary syndrome who had enoxaparine therapy, and not UFH therapy.

Key Word: Acute Coronary Syndrome, Enoxaparine, platelet agregation

Abstrak

Tujuan dan Latar Belakang: Pengaruh heparin tak terfraksinasi (UFH) terhadap platelet dapat menyebabkan platelet inhibisi atau aktivisasi. Menginhibisi platelet melalui ikatan heparin - AT III dapat mengurangi produksi trombin. Pengaruh heparin pada fungsi platelet dapat meningkatkan produksi tromboxan A2 dan inhibisi produksi dari prostacyclin I2. Percobaan ini didesain untuk meneliti pengaruh UFH atau enoxaparine pada agregasi platelet pada pasien dengan sindrom koroner akut.

Metoda: Penelitian ini melibatkan 33 pasien dengan sindrom koroner, 17 pasien menerima UFH dan 16 pasien menerima enoxaparine. Penelitian ini merupakan penelitian acak yang terbuka. Penelitian agregasi platelet dilakukan terhadap semua pasien sebelum dan setelah 5 hari pemberian UFH atau enoxaparine. Peneliti menggunakan program komputer SPSS versi 10 untuk menganalisa data.

Hasil: Agregasi platelet menurun pada kelompok enoxaparin dari $29,5 \pm 11,8\%$ to $21,6 \pm 10,3\%$, $p=0,04$ (dengan 5 μ m ADP) dan dari $44,1 \pm 16\%$ to $33,6 \pm 10,8\%$, $p = 0,04$ (dengan 10 μ m ADP). Dalam kelompok UFH dari $25,7 \pm 13,2\%$ to $22,6 \pm 12,5\%$, $p = 0,46$ (dengan 5 μ m ADP) dan $39,2\% \pm 14,4\%$ to $37,4 \pm 14,3\%$, $p = 0,52$ (dengan 10 μ m ADP).

Kesimpulan: Terjadi penurunan agregasi platelet pada pasien dengan sindroma koroner akut yang mendapatkan terapi enoxaparine tetapi tidak pada pasien yang mendapatkan terapi UFH.

Kata Kunci: Sindrom Koroner Akut, Enoxaparine, agregasi platelet

LATAR BELAKANG

Penyakit jantung koroner mempunyai spektrum klinis yang sangat luas, mulai dari angina pectoris stabil sampai sindroma koroner akut (SKA), yang berupa angina pectoris tidak stabil (APTS), infark miokard non Q (IMA non Q) dan infark miokard akut tipe Q (IMA gel Q).^{1,2,3}

Dasar terjadinya SKA adalah trombosis koroner, yaitu pembentukan trombus akibat terbentuknya trombin, hasil aktivitas kaskade koagulasi dan aktivasi platelet (adesi dan agregasi). Trombosis terjadi akibat disrupsi plak yang diikuti dengan vasokonstriksi yang menyebabkan terjadinya iskemia miokard akut yang dapat berlanjut menjadi infark miokard. APTS dan IMA non Q mempunyai penampilan klinis hampir sama, karenanya kedua penyakit ini sering dipakai secara bersama dalam penelitian.^{1,2,3,4,5}

Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Jantung Harapan Kita.

Disrupsi plak menyebabkan sel endotel rusak sehingga jaringan ikat dan inti lipid terpapar ke dalam lumen pembuluh darah. Hal ini mencetuskan adesi platelet, dimana platelet melekat pada permukaan sel yang terbuka. Adesi platelet memerlukan protein plasma faktor von Willebrand (vWF) yang menempel pada reseptor glikoprotein Ib (GP-Ib) di permukaan platelet. Hal tersebut merupakan langkah awal terjadinya agregasi platelet. Setelah terjadi adesi platelet, adenosin dipospat (ADP) dikeluarkan dan mengaktifkan reseptor glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb - IIIa), dimana fibrinogen atau vWF dengan bantuan ion kalsium dapat membentuk kompleks dengan dinding platelet sehingga terjadi agregasi platelet. Selain itu ADP juga merangsang diproduksinya tromboxan A₂ (Tx A₂) yang merangsang terjadinya agregasi platelet lebih lanjut. Masa agregat platelet melekat pada endotel dan kemudian ditutupi oleh fibrin, hasil dan proses kaskade koagulasi.^{4,6,7,8,9,10} Sementara itu trombin yang teraktivasi merupakan pencetus kuat untuk terjadinya agregasi platelet.^{11,12,13,14}

ADP, TxA₂ dan trombin akan mengakibatkan perubahan pada reseptor membran GP IIb-IIa, yang menjadi reseptor fungsional terhadap molekul adesif seperti fibrinogen, fibronectin, vitronectin dan vWF, yang menjembatani terjadinya agregasi platelet.^{8,15,16}

Trombin mengkatalis fibrinogen terlarut menjadi fibrin, mengaktifasi faktor XIII untuk membentuk "fibrin polimer insoluble", serta mengaktifkan kaskade koagulasi melalui aktivasi faktor V dan VIII. Disamping itu trombin juga meningkatkan aktivasi platelet dan agregasi platelet.^{14,15,16}

Pengobatan sindrom koroner akut (angina pectoris tak stabil dan IMA non Q) dengan menggunakan heparin (tak terfraksinasi) disertai asetosal dan anti iskemia sudah lama merupakan pengobatan yang baku. Pengobatan tersebut memang menurunkan kejadian iskemik secara bermakna pada awal pengobatan. Namun setelah lebih dari 1 bulan angka kematian, infark miokard dan iskemi berulang masih cukup tinggi yaitu berkisar 15% sampai 25%.^{2,17,18,19}

Ketidakpuasan dari hasil keluaran terapi heparin, mendorong penelitian-penelitian lebih lanjut untuk mencari terapi anti koagulan yang lebih unggul seperti heparin berat molekul rendah. Heparin berat molekul rendah, memiliki berat molekul kurang lebih 1/3 heparin tak terfraksinasi. Berat heparin molekul rendah berkisar antara 3000-6000 Dalton, dengan rerata 4500 D. sedangkan heparin tak terfraksinasi antara 5000-30.000 Dalton, dengan rerata 15.000 Dalton. LMWH didapatkan dari proses enzimatis atau dipolimerisasi kimia UFH sehingga didapatkan rantai yang lebih pendek dan berat molekul yang lebih rendah. Hal tersebut menyebabkan perbedaan rasio anti Xa/anti Iia. LMWH mempunyai rasio antara 2:1 sampai 4:1 sedangkan UFH mempunyai rasio 1:1. Rasio yang lebih tinggi dihubungkan dengan manfaat terapi anti koagulan yang lebih tinggi pada LMWH.^{20,21}

Enoxaparine merupakan LMWH yang diproses dengan cara bensilasi dan hidrolisis alkali. Berat molekul (BM) rerata 4371 Da dengan distribusi BM <2000 Da: 20% BM 2000-8000 Da: >68%, dan BM>8000 Da: 15%. Rasio anti Xa/Iia = 3,8:1, dengan waktu paruh 2,2 - 6,0 jam. Kadar terapeutik dicapai dalam 30 menit. Dosis untuk SKA 1 mg/kg bb, dua kali sehari secara subkutan.^{22,23,24,25}

Pada penelitian klinik yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa LMWH minimal sama aman dan efektifnya dibandingkan UFH, terlihat pada hasil penelitian FRISC dan FRIC yang menggunakan dalteparine.^{26,27,28} Bahkan ESSENCE dan TIMI IIB menunjukkan bahwa enoxaparine memperlihatkan keunggulan dalam hal penurunan komplikasi kematian, IMA dan angina berulang pasca APTS atau IMA no Q sebesar 20% jika dibandingkan dengan terapi UFH.^{22,23,24}

Interaksi antara heparin dan Platelet sangat kompleks dan hanya sebagian diketahui. Penelitian efek heparin terhadap aktivitas platelet telah dilakukan pada individu normal, maupun penderita angina tak stabil. Heparin dapat terikat pada permukaan platelet dan mempengaruhi respon aktivitasnya. Studi experimental dengan konsentrasi dan heparin yang berbeda-beda pula, yaitu aktivasi platelet atau inhibisi platelet.

Tabel 1. Perbedaan Karakteristik UFH dengan LMWH

Karakteristik	UFH	LMWH
Renata berat molekul, (Da)	15000 (5000-30000)	4500 (3000-6000)
Rasio anti Xa/anti Iia	1:1	2:1 - 4:1
Bioavailabilitas, %	30	90
Awitan puncak, menit	20-30	4-6 jam
Waktu paruh plasma, menit	60-150	3-6 jam
Eliminasi	Sistem ginjal dan Retikuloendotelial	Sistem ginjal

Invitro heparin dosis rendah menurunkan agregasi platelet, sedangkan pada dosis tinggi menyebabkan peningkatan agregasi platelet.^{29,30}

Sejak dekade delapan puluhan sudah banyak dibuktikan secara invitro bahwa darah yang diberi UFH ternyata agregasi platelet meningkat.^{29,30,31,32} Pada penelitian lebih lanjut diketemukan bahwa darah yang diberi UFH, produksi Tx A2 meningkat dan kadar "prosta-cyclin I2" (PGI2) menurun.^{32,33} Sehingga disimpulkan bahwa mekanisme terjadinya peningkatan agregasi platelet setelah pemberian UFH adalah dari kemampuan UFH mempengaruhi platelet sehingga produksi agregator Tx A2 meningkat dan kadar anti agregator PGI2 menurun, namun bagaimana interaksi tersebut berlangsung sampai saat ini belum diketahui dengan pasti.

UFH dapat mempengaruhi platelet pada dua sisi yang bertentangan, yaitu dapat menghambat platelet melalui ikatan heparin - AT III, dan sebaliknya dapat mengaktifkan platelet melalui peningkatan produksi Tx A2 dan penekanan produksi PG I2.^{32,33}

Penelitian aktivasi platelet (pengukuran P selectin) darah sitras dari donor-donor orang normal yang sebagian ditambah UFH dan sebagian lainnya ditambah enoxaparine, ternyata didapatkan bahwa penambahan UFH menyebabkan peningkatan aktivasi platelet secara bermakna sedangkan enoxaparine tidak bermakna.³⁴

Beberapa penelitian telah dilakukan pada SKA, yang diterapi UFH dan enoxaparine. Penelitian experimental pada model binatang memperlihatkan bahwa enoxaparine dapat menghambat pembentukan trombus berulang sedang UFH tidak bisa.³⁵ Xiao dan Theroux melakukan penelitian pada 43 pasien APTS, 27 orang mendapat UFH dan 16 orang mendapat enoxaparine dan semua pasien mendapat asetosal, memperlihatkan aktivasi P selectin (CD62) dan GP IIb-IIIa (pac-1) serta agregasi platelet meningkat bermakna pada pemberian selama 24 jam UFH, sedangkan enoxaparine tidak bermakna. Pada penelitian tersebut asetosal gagal menahan peningkatan nilai agregasi platelet.³⁶

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Rumahsakit Jantung Harapan Kita selama bulan Maret sampai dengan Oktober 1999.

Jenis penelitian adalah open randomized trial.

Subyek penelitian adalah penderita angina pektoris tak stabil atau infark miokard akut non-Q yang datang ke Unit Gawat Darurat RS Jantung Harapan Kita serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi

- a. Penderita laki-laki atau perempuan dengan usia lebih dari 18 tahun.

- b. Penderita yang datang ke unit gawat darurat RS Jantung Harapan Kita dan diagnosis sebagai APTS atau IMA non Q.
- c. Dirawat di RS Jantung Harapan Kita.
- d. Bersedia ikut dalam penelitian.

Kriteria Eksklusi

- a. Penderita direncanakan sejak awal atau diperkirakan akan mendapatkan intervensi/revaskularisasi dalam 72 jam pertama.
- b. Terdapat ST elevasi yang sesuai dengan kriteria untuk mendapatkan trombolisis.
- c. Terdapat evolusi dan terbentuk gel Q yang sesuai dengan infark miokard gel Q (IMA gel Q).
- d. Gangguan konduksi yang bermakna seperti Block Bundle His cabang kiri (LBBB), Block Bundle His cabang kanan (RBBB), blok total (TAVB) atau strain ventrikel kiri (LVH strain) yang prominem serta menggunakan pacu jantung.
- e. Bedah pintas koroner (CABG) atau operasi mayor dalam kurun waktu kurang dari 2 bulan.
- f. Terdapat indikasi kontra terhadap pemberian heparin/enoxaparine seperti riwayat perdarahan saluran cerna, perdarahan otak, kelainan pembekuan darah familial.
- g. Dalam pemakaian antikoagulan atau trombolisis, dimana antikoagulan/heparin masih digunakan dalam 24 jam terakhir.
- h. Angina sekunder dengan pencetus yang jelas seperti anemia berat tirotoksikosis, takidiritmia, hipertensi berat (stage III JNC VI).
- i. Gagal jantung kongestif.
- j. Riwayat gangguan hati pankreas yang jelas (riwayat sirosis hati, sedang mengalami hepatitis, hepatomegali serta ikterus, riwayat pankreatitis).
- k. Gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin lebih dari 2 mg/dl.
- l. Riwayat trombositopenia atau trombosit kurang dari 100.000/mm³.
- m. Anemia yang signifikan dengan Hb kurang dari 8g/dL.
- n. Berat badan lebih dari 100 kg.

CARA KERJA

1. Setiap penderita APTS atau IMA non Q yang datang di unit gawat darurat RS Jantung Harapan Kita dan memenuhi kriteria penelitian mendapatkan terapi awal sesuai standar layanan di RSJHK. Setiap penderita datang mendapat oksigen, tablet nitrat sublingual dapat diulang 2-3 kali, asetosal 160-250 mg dikunyah, pemasangan

jalur vena serta pemberian nitroglicerine intravena jika masih angina. Pengembalian sampel darah untuk pemeriksaan laboratorium dilakukan sesuai standar layanan RSJHK yaitu menggunakan tabung vakum (vacutainer) sitras diambil darah sebanyak 9 ml untuk pemeriksaan sampel 1 (agregasi platelet 1) diberi label sesuai nomor penelitian. Jika evaluasi klinis dan laboratoris memenuhi kriteria inklusi, penderita dirandomisasi sesuai tabel random untuk mendapatkan terapi dengan heparin tak terfraksinasi (UFH) atau enoxaparine.

2. Penderita yang mendapat UFH diberikan dosis bolus 5000 unit dilanjutkan titrasi awal dengan kecepatan 1000 unit per-jam dan kecepatan infus disesuaikan dengan masa tromboplastin parsial teraktivasi (APTT) 1,5 – 2 kali kontrol.
3. Penderita yang mendapat enoxaparine diberikan suntikan secara subkutan di region abdomen/ sekitar umbilikus dengan dosis 1 mg/kg BB (setara dengan 0,1 cc/10kg BB) setiap 12 jam dan tidak memerlukan penyesuaian dosis serta pemeriksaan APTT.
4. Heparin (UFH/enoxaparine) diberikan selama 3-8 hari atau rata-rata 5 hari jika tidak ada komplikasi dan tergantung pada kondisi klinis.
5. Setiap penderita mendapat terapi aspirin oral 160 mg perhari. Obat nitrat, penghambat beta dan antagonis kalsium serta obat lain yang diperlukan sesuai kondisi klinis tidak dibatasi dan diberikan sesuai saran dokter yang bertanggung jawab terhadap penderita tersebut.
6. Data subyek penelitian dicatat. Data tersebut: nama, umur, nomor rekam medik, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, diagnosis, onset episode angina terakhir, faktor risiko koroner (hipertensi, merokok, dislipidemi, diabetes melitus dan riwayat koroner pada keluarga) dan riwayat koroner penderita (riwayat infark sebelumnya, PTCA, CABG, angiografi dan uji latih jantung). Data pemeriksaan seperti tekanan darah, denyut jantung, perubahan ST-T pada EKG serta data laboratorium awal seperti Hb, leukosit, trombosit dan MB tertinggi.
7. Selama perawatan dilakukan pemantauan efek samping perdarahan setiap hari serta pemantauan terhadap kejadian angina berulang, infark miokard baru, tindakan intervensi yang dilakukan dan kematian.
8. Sampel darah ke 2 (nilai agregasi platelet 2) diambil dengan cara yang sama seperti sampel pertama. Sampel darah ke 2 diambil pada saat penghentian UFH atau segera setelah suntikan enoxaparine terakhir.
9. Penanganan sampel penelitian:

- a. Sampel darah sejumlah 9 ml didalam vakum sitras segera dipusing (sentrifuge) dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit.
- b. Plasma yang didapat dilakukan pemeriksaan agregasi platelet di bagian laboratorium RS Jantung Harapan Kita. Alat aggregometer yang dipakai merek Helena Packs 4.

Zat agregator yang dipakai pada sampel plasma adalah ADP 5 um dan 10 um .

HASIL PENELITIAN

Selama periode Maret 1999 sampai dengan Oktober 1999 didapatkan 38 subyek penelitian, 20 orang kelompok UFH dan 18 orang kelompok enoxaparine. Lima subyek, 3 dari kelompok UFH dan 2 dari kelompok enoxaparine dikeluarkan dari penelitian karena tidak didapatkan data yang lengkap untuk nilai agregasi platelet atau kesalahan dalam pengambilan sampel. Tiga subyek dari kelompok UHF dikeluarkan karena komplikasi hematemesis melena (1 subyek), komplikasi trombotopeni dengan perdarahan minor (1 subyek) dan meninggal dunia sebelum pengobatan selesai (1 subyek). Sedangkan dua subyek penelitian dari kelompok enoxaparine dikeluarkan dalam pengambilan sampel (1 subyek).

Tiga puluh tiga subyek diikuti sertakan dalam penelitian ini terdiri dari 17 subyek kelompok UFH dan 16 subyek kelompok enoxaparine. Karakteristik subyek yang diteliti dapat dilihat pada tabel 2.

Pada penelitian ini terjadi penurunan nilai rerata agregasi platelet setelah diberikan terapi dibandingkan sebelum terapi baik untuk kelompok UFH maupun enoxaparine. Hanya 5 subyek dari kelompok UFH dan 4 subyek dari kelompok enoxaparine yang mengalami peningkatan nilai agregasi platelet. Pada kelompok UFH nilai rerata agregasi platelet sebelum terapi $25,7 \pm 13,2\%$ menjadi $22,6 \pm 12,5\%$ setelah terapi (ADP 5 um) dan dari $39,2 \pm 14,4\%$ menjadi $37,4 \pm 14,3\%$ dengan ADP 10 um. Sedangkan pada kelompok enoxaparine dari $29,5 \pm 11,8\%$ menjadi $21,6 \pm 10,2\%$ dengan ADP 5 um. Dan dari $44,1 \pm 16\%$ menjadi $33,6 \pm 10,3\%$ dengan ADP 10 um. Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai agregasi platelet awal sebelum diberi terapi pada kelompok UFH dibandingkan dengan kelompok enoxaparine. Begitu juga dengan delta (besarnya nilai penurunan) agregasi platelet pada kelompok enoxaparine dibandingkan UFH tidak terdapat perubahan yang bermakna, seperti terlihat pada tabel 3.

Pada tabel 4 memperlihatkan bahwa dari uji statistik penurunan nilai agregasi platelet pada kelompok enoxaparine bermakna sedangkan pada kelompok UFH tidak bermakna. Meskipun nilai delta agregasi platelet antara kedua kelompok memang tidak berbeda bermakna, namun penurunan pada kelompok enoxaparine bermakna, sedang pada kelompok UFH tidak.

Tabel 2. Karakter subyek peneliti

	UFH	Enoxaparine	P*
Jumlah pasien, (%)	17/33 (51,5)	16/33 (48,5)	0,92
Usia, tahun	55,6 ± 6,8	54,9 ± 8,6	0,73
Laki-laki, jumlah	15/17 (88)	14/16 (87,5)	0,97
Berat badan, kg	62,8 ± 7,7	63,7 ± 7,3	0,68
Tinggi badan, cm	163,4 ± 7,1	162,5 ± 7,4	0,76
Riwayat terapi:			
Penghambat b, jumlah (%)	4/17 (23,5)	6/16 (37,5)	0,39
Asetosal, jumlah (%)	11/17 (64,7)	7/16 (43,7)	0,22
Antagonis Ca, jumlah (%)	9/17 (52,9)	5/16 (31,2)	0,21
Antilipid, jumlah (%)	3/17 (17,6)	1/16 (6,2)	0,32
Nitrat, jumlah (%)	12/17 (70,6)	8/16 (50)	0,20
Faktor risiko:			
Diabetes Mellitus, jumlah (%)	4/17 (23,5)	4/16 (25)	0,89
Merokok, jumlah (%)	10/17 (58,8)	10/16 (62,5)	0,84
Hipertensi, jumlah (%)	11/17 (64,7)	9/16 (56,2)	0,76
Riw. Keluarga, jumlah (%)	9/17 (52,9)	4/16 (25)	0,62
Riw. Dislipidemia	3/17 (17,6)	5/16 (31,2)	0,21
Pernah infark, jumlah (%)	12/17 (70,6)	5/16 (31,2)	0,51
Pernah PTCA, jumlah (%)	2/17 (10,7)	2/16 (12,5)	0,87
Pernah CABG, jumlah (%)	3/17 (17,6)	2/16 (12,5)	0,67
Sistolik mmHg	139,2 ± 12,5	128 ± 22,1	0,11
Diastolik, mmHg	88,4 ± 16,1	79,9 ± 13,8	0,04
Denyut jantung, kali permenit	78,8 ± 16,1	80,2 ± 13,0	0,67
Onset angina, jam	4,2 ± 3,0	3,9 ± 2,4	0,46
Perubahan EKG, jumlah (%)	16/17 (98,1)	15/16 (93,7)	0,82
Lama terapi heparin, hari	5 ± 2,0	4,8 ± 1,4	0,88
Hemoglobin, g/dl	14,4 ± 69,8	13,8 ± 1,6	0,49
CKMB puncak, U/l	46,3 ± 69,8	73,9 ± 84,1	0,31
Diagnosis APTS, jumlah (%)	13/17 (76,5)	8/16 (50)	0,14
Diagnosis			
IMA non-Q, jumlah (%)	4/17 (23,5)	8/16 (50)	0,09
Terapi:			
Asetosal, jumlah (%)	17/17 (100)	16/16 (100)	-
Penghambat b, jumlah (%)	13/17 (76,4)	11/16 (68,7)	0,54
Antagonis Ca, jumlah (%)	10/17 (58,8)	7/16 (43,7)	0,44
Nitrat, jumlah (%)	17/17 (100)	16/16 (100)	-

UFH N = 17 enoxaparine n = 16 P* = 0,05 PTCA = Percutaneous Transluminal Angioplasty
CABG Coronary Artery Bypass Graft

Tabel 3. Nilai Agregasi platelet pada kelompok UFH dibandingkan enoxaparine.

Pemeriksaan	UFH	Enoxaparine	P
Agg pl ₁ , ADP 5 um(%)	25,7 ± 13,2%	29,5 ± 11,8%	0,41
ADP 10 um (%)	39,2 ± 14,4%	44,2 ± 16	0,50
Agg pl ₂ , ADP 5 um (%)	22,6 ± 12,5%	21,6 ± 10,2%	0,98
ADP 10 um (%)	37,4 ± 14,3%	33,6 ± 10,8%	0,36
A Agg Pl ₂₋₁ , ADP 5 um (%)	-3,1 ± 15,4	-7,8 ± 13,5	0,40
A Agg pl ₂₋₁ , ADP 10 um (%)	-1,8 ± 16,9	9,7 ± 17,8	0,28

DISKUSI

Pada penelitian ini dilakukan perbandingan perubahan nilai agregasi platelet pada penderita APTS dan IMA non Q setelah diterapi ± 5 hari dengan UFH dibandingkan dengan enoxaparine. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada karakteristik subyek antara

kelompok enoxaparine dan UFH seperti jumlah pasien, usia, berat badan, tinggi badan, riwayat terapi, faktor risiko, dan riwayat kejadian infark, PTCA, dan CABG. Hanya karakteristik nilai rerata tekanan diastolik yang berbeda bermakna, yaitu lebih tinggi pada kelompok UFH (88,4 ± 12,5 vs 79,9 ± 13,8; P = 0,004). Belum ada laporan mengenai pengaruh tinggi tekanan darah terhadap nilai

Tabel 4. Penurunan Nilai agregasi platelet pada kelompok UFH dan enoxaparine

Obat	ADP 5um		ADP 10 um		P	
	Agg pl ₁	Agg pl ₂	Agg pl ₁	Agg pl ₂	ADP 5	ADP 10
UFH	25,7±13,2%	22,6±12,5%	39,2±14,4%	37,4±14,3%	0,46	0,52
Enox	29,5±11,8%	21,6±10,3%	44,1±16%	33,6±10,8%	0,04	0,04

Keterangan:

ADP 5 : Pemeriksaan nilai agregasi platelet dengan memakai ADO 5 um

ADP 10 : Pemeriksaan nilai agregasi platelet dengan memakai ADO 10 um

Agg pl₁ : Nilai agregasi platelet sebelum terapi diberikanAgg pl₂ : Nilai agregasi platelet saat terapi berikan 5 hari Δ Agg_{2,1} : Nilai agregasi platelet saat terapi 5 hari dikurangi nilai agregasi platelet sebelum terapi berikan.

agregasi platelet, namun Blann³⁷ melaporkan bahwa pada penderita hipertensi dengan nilai rerata tekanan darah 158/93 mmHg atau lebih ternyata nilai faktor non Willebrand lebih tinggi dari normal. Pada subyek penelitian ini nilai rerata tekanan darah mempengaruhi nilai agregasi platelet.

Nilai agregasi platelet pada kedua kelompok ini, yaitu kelompok heparin (UFH) dan enoxaparine terjadi penurunan, yang secara statistik tidak bermakna pada kelompok heparin, $p=0,46$ (5 um ADP), $p=0,52$ (10 um ADP), sedangkan pada kelompok enoxaparine bermakna $p=0,04$ (5 um ADP), $p=0,04$ (10 um ADP), namun delta (perubahan nilai) pada kedua kelompok ini tidak terdapat perubahan yang bermakna, $p=0,40$ (5 um ADP), $p=0,28$ (10 um ADP).

Hasil penelitian ini sangat berbeda dengan hasil penelitian Xiao dan Theroux.³⁶ Namun memang ada perubahan perlakuan, dimana agregasi platelet kedua dilakukan 24 jam setelah pemberian terapi UFH/enoxaparine, sedangkan pada penelitian ini diperiksa \pm 5 hari setelah pemberian terapi, Xiao dan Theroux mendapatkan hasil terjadi peningkatan agregasi platelet setelah 24 jam pemberian terapi UFH sedang enoxaparine tidak mengakibatkan peningkatan agregasi yang bermakna.

Hasil yang berbeda dari kedua penelitian tersebut mungkin disebabkan dari sifat heparin yang dapat mempengaruhi platelet dalam 2 hal yang bertentangan, inhibisi dan aktivasi, sehingga sifat yang dominan yang timbul (inhibisi atau aktivasi) tercermin dalam pemeriksaan nilai agregasi platelet.

Lama pemberian asetosal mempengaruhi perbedaan hasil tersebut Xiao dan Theroux mengambil sampel darah kedua saat asetosal belum optimal bekerja dibandingkan dengan penelitian ini, yang mengakibatkan terjadinya peningkatan nilai agregasi platelet pada penelitian Xiao dan Theroux, sedangkan pada penelitian ini sebaliknya.

Asetosal jika diberikan dibawah lidah sudah bekerja

sebagai anti agregasi platelet dalam 5 menit. Pemberian peroral mempunyai efek anti agregasi platelet 30 sampai 60 menit. Efek ini stabil dalam 24 jam, namun efek kumulatif masih dapat berlangsung pada pemberian esetosal berikutnya³⁷.

Penurunan nilai agregasi platelet yang bermakna pada kelompok enoxaparine mungkin dapat dihubungkan dengan hasil penelitian Fadri,³⁸ yaitu pemberian enoxaparine selama 5 hari pada penderita sindrom koroner akut menurunkan nilai faktor von Willebrand, namun tidak pada yang diberi UFH. Demikian pula dengan hasil penelitian Montalescot,³⁹ pada penderita sindrom koroner akut yang diberikan terapi enoxaparine tidak terjadi peningkatan nilai von Willebrand.

Faktor von Willebrand merupakan zat awal untuk terjadinya adesi platelet dan selanjutnya agregasi platelet. Berdasarkan hal tersebut, hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Fadri, dengan lama terapi yang sama (5 hari) pada penderita sindrom akut, Fadri melaporkan hasil penurunan nilai von Willebrand pada kelompok yang diberi terapi enoxaparine dan pada kelompok UFH tidak terjadi penurunan. Pada penelitian ini terjadi penurunan nilai agregasi platelet pada kelompok yang diberi terapi anoxaparine dan kelompok UFH tidak terjadi penurunan yang bermakna.

Sedang hasil penelitian Montalescot sesuai dengan hasil penelitian Xiao dan Theroux, dengan lama terapi yang hampir sama (penelitian Montakescot 49 jam, sedang Xiao dan Theroux 24 jam) pada penderita sindroma koroner akut, Montalescot melaporkan peningkatan nilai faktor von Willebrand pada kelompok yang diberi terapi UFH dan tidak meningkat pada kelompok enoxaparine. Pada penelitian Xiao dan Theroux didapatkan hasil peningkatan nilai agregasi pada kelompok yang diberi terapi UFH dan tidak terjadi peningkatan yang bermakna pada kelompok enoxaparine.

KESIMPULAN

Penderita APTS dan IMA non Q yang mendapat terapi

standard termasuk asetosal dan antikoagulan heparin atau enoxaparine selama 5 hari, nilai agregasi plateletnya tidak meningkat. Bahkan terjadi penurunan nilai agregasi platelet pada kelompok yang mendapat asetosal dan enoxaparine.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fuster V. Mechanism leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-2145.
2. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes; Unstable angina and non Q wave myocardial infarction *Circulation* 1998;97:1195-1206
3. Cohen M. New therapies for unstable angina and non Q wave myocardial infarction: Recent clinical trails. *Am Heart J* 1998;135:S 343-352.
4. Davis MJ. The Role of plaque pathology in coronary thrombosis. *Clin Cardiol* 1997;20:201-210
5. Moliterno DJ. Anticoagulants and their use in acute coronary syndromes In : Topol EJ, ed. *Text Book of Interventional cardiology*, WB Saunders Company, Philadelphia. 1999;25-47.
6. Pittigno DH. Introduction to hemostasis : An overview of hemostatic mechanism, platelet structure and function, and extrinsic and intrinsic systems. In : Pittiguo DH, ed. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*, FA Davis Company, Philadelphia. 1987;330-336.
7. Sacher RA. Hemostasis and test of hemostatic function. In : Sacher RA, Mc. Pherson RA, ed. *Widmann'S Clinical interpretation of laboratory test (Edition 10)*. FA Davis Company. Philadelphia. 1991: 179 - 189
8. Hanger J. Platelet in Thrombosis and Rethrombosis. In : Haber E, ed. *Molecular cardiovascular medicine*. Scientific American Inc., New York. 1995; 157-175.
9. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, Mc. Gill Ac Task force I, Pathogenesis of coronary disease : The biologic role of risk factors, *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964 - 1047.
10. Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. In : Abrams J, Pasternak RC, ed. *Cardiology clinics*. WB Saunders, Philadelphia 1996; 14:17-29.
11. Toflee GH. Triggering and the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1997;234:S 55 - S 61.
12. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 91:2844 - 2850.
13. Oesman F, setiabudy R. Fisiologi hemostasis dan fibrinolisis. In: Setiabudy R, ed. *Hemostasis dan trombosis*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta 1992; 1 - 10.
14. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97:211 - 218.
15. Theroux P. Antiplatelet : Do the new platelet inhibitors add significantly to the clinical benefits of aspirin?. *Am Heart J* 1997;134:S 62 - S 70.
16. Frojmovic MM. Platelet aggregation in flow : Differential roles for adhesive receptors and ligands. *Am Heart J* 1998;235:S 119 - S 131.
17. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, Mc Cans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327:141-145.
18. Merlini PA, Bauer KA, Oltroma L, et al. persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infraction. *Circulation* 1994; 90:61-66.
19. Kontny F. Reactivation of the coagulation system: Rationable for long term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 1997; 80:55 E - 60E.
20. Hirs J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy part 1: heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-1468.
21. Zed PJ, Tisdale JE, Beezak S. Low molecular weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1849-1857.
22. Gurfinkel E, Fareed J, Antman E, Cohen M, Mautner B. Rationale for the management of coronary syndrome with low molecular weight heparin. *Am J Cardiol* 1998; 82: 15L - 18L.
23. Cohen M, Damers C, Gurfinkle EP, Turpie AGG, et al. For the efficacy and safety of subcutaneous enoxaparine in non Q wave coronary events study group. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin of unstable angina and non Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337: 447 - 452.
24. Antman EM. TIMI 11 B. Enoxaparine versus unfractionated heparin for unstable angina or non Q Ware myocardial infarction : A double blind, placebo controlled, parallel group, multicenter trial. Rationale, study design and methode. *Am Heart J*. 1998; 135: S 352- S 359.
25. Antman E. For the TIMI II A investigators. Dose ranging trial of enoxaparine for unstable angina : Result of TIMI II A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474 - 1482.
26. Antman EM, Handn R. Low molecular weight heparin; An intriguing new twist with profound implication (editorial). *Circulation* 1998; 98: 287-289.
27. Frisc study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568.
28. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Ct al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Fragmin in unstable coronary artery disease (FRIC) study*. *Circulation* 1997;96:61 - 68.
29. Cepelak V, Roubal Z, Zemanova I, Opatriny K Jr. Effect of heparin and heparinoid on platelet aggregation. *Folia*

- Haematol mt Mag Klin Morphol Blutforsch 1984; 111:750-760.
30. Zhukovskaia ES, Blindoe VN. Effect of heparin on the aggregation function of thrombocytes. *Farmakol Toksikol* 1984;47: 36-40.
 31. Saba HI, Saba SR, Morelli GA. Effect of heparin on platelet aggregation. *Am J Hematol* 1984;17: 295 - 306.
 32. Mohammad SF, Anderson WH, Smith JB, Chuang HY, Mason RG. Effect of heparin on platelet aggregation and release and tromboxane A₂ production. *Am J Pathol* 1981;104:132-141.
 33. Saba HI, Saba HR. Heparin mediated neutralization of platelet anti aggregatory activity of prostacyclin (PG I₂): Studies on mechanism. *Am J Hematol* 1985;20:97-105.
 34. Schneider DJ, Tracy PB, Mann KG, Sobel BE. Differential effect of anticoagulants on the activation of platelet ex vivo. *Circulation* 1997;96:2877-2883.
 35. Leadley RJ Jr, Kasiewski CJ, Bostwick JS, Bentley R, Dunwiddie CT, Perrone MH. Inhibition of repetitive thrombus formation in the stenosed canine coronary artery by enoxaparine, but not by unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 908-914.
 36. Brace LD Fareed J. An objective assesment of the interaction of heparin and its fraction with human platelets. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:190-198.
 37. Xiao Z, Theroux P. platelet activation wih unfractionated heparin at therapeutic concentration and comparison with a low molecular weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251-256.
 38. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, et al Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: Result form the TIMI 12 trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:634-639.
 39. Toflee GH. Triggering and the pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1997;234: S 55 - S 61.
 40. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:352-358.
 41. Blann AD, Waite MA. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 1996;143-147.
 42. Patrono C. Platelet inhibitors acetylsalicylic acid. In : Messerli FH, ed. *Cardiovascular drug therapy*, WB Saunders Company, Philadelphia 1995;1443-1451.