

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner menjadi salah satu penyakit nomor satu yang menyebabkan kematian serta disabilitas yang tinggi di seluruh dunia. Penyakit ini dihubungkan dengan berbagai faktor risiko seperti hipertensi, kadar kolesterol LDL yang tinggi, obesitas, diabetes mellitus, disfungsi ginjal, merokok, penggunaan alkohol, serta aktivitas fisik yang rendah. Berdasarkan data dari ACC/AHA bahwa terdapat setidaknya 9.440.000 kematian pada tahun 2021 akibat penyakit jantung koroner.¹ Indonesia sebagai negara berkembang juga memiliki angka kematian yang tinggi akibat penyakit jantung koroner yaitu di angka sekitar 420.000 kematian tiap tahunnya.²

Selain kematian, penyakit jantung koroner juga memberikan dampak yang besar terhadap disabilitas seseorang sehingga akan memberi dampak yang negatif pula terhadap perekonomian suatu negara. Di Amerika Serikat, rata-rata kerugian yang didapatkan pada seseorang dengan penyakit jantung koroner yaitu US\$ 698. Sedangkan di Eropa, jumlah kerugian akibat penyakit jantung koroner berkisar € 13,953 per orang per tahunnya.³

Sindroma Koroner Akut (SKA) merupakan salah satu spektrum dari penyakit jantung koroner. Definisi dari SKA adalah sekumpulan gejala klinis akibat adanya iskemia miokardium akut. SKA ini dibagi lagi menjadi 3, yaitu *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), *Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI), dan *Unstable Angina Pectoris* (UAP).⁴ Diantara ketiga spektrum dari SKA tersebut, STEMI merupakan spektrum yang paling berbahaya karena terjadi oklusi total dari arteri koroner oleh trombus akibat rupturnya plak aterosklerosis.⁵

Salah satu terapi yang penting dalam penatalaksanaan SKA adalah terapi dual antiplatelet (DAPT). Pemberian antiplatelet pada pasien SKA menjadi tatalaksana dasar sejak dirilisnya hasil dari trial ISIS-2 yang menggunakan asam asetilsalisilat sebagai antiplatelet pada pasien SKA. Asam asetilsalisilat menurunkan angka mortalitas secara

bermakna pada pasien SKA dibandingkan pasien yang mendapatkan placebo.⁶ Setelah beberapa dekade, diinisiasi penggunaan dual antiplatelet untuk meningkatkan efikasi dari antiplatelet pada pasien SKA. Pemberian asam asetilsalisilat ditambah dengan obat dari golongan *P2Y12 Receptor Inhibitor* yang menghambat jalur lain dari agregasi platelet sehingga efek antitrombosis akan meningkat. Efek antitrombosis akan mencegah terjadinya progresi dari thrombosis koroner, menurunkan risiko kejadian iskemik miokard yang lebih parah, dan dapat meningkatkan luaran dari intervensi koroner.⁷ Obat-obatan dari golongan *P2Y12 Receptor Inhibitor* diantaranya Clopidogrel dalam trial CLARITY⁸, Ticagrelor dalam trial PLATO⁹, serta Prasugrel dalam trial TRITON-TIMI.¹⁰ Clopidogrel dan ticagrelor merupakan obat golongan *P2Y12 Receptor Inhibitor* yang lazim digunakan di Indonesia.

Secara umum, ticagrelor memiliki efikasi yang lebih superior dibandingkan clopidogrel. Bukti klinis dari uji PLATO menunjukkan bahwa pada pasien dengan sindrom koroner akut (ACS) yang direncanakan menjalani PCI, ticagrelor secara signifikan menurunkan mortalitas akibat disfungsi vaskular, infark miokard, maupun stroke dibandingkan dengan clopidogrel. Selain itu, ticagrelor terbukti menurunkan mortalitas total tanpa peningkatan bermakna pada kejadian perdarahan mayor.⁹ Manfaat ticagrelor juga terlihat pada fase kronik. Uji PEGASUS–TIMI 54 melaporkan bahwa pada pasien dengan riwayat infark miokard lebih dari satu tahun sebelumnya, terapi ticagrelor secara bermakna menurunkan risiko kematian kardiovaskular, infark miokard, dan stroke, meskipun dengan peningkatan risiko perdarahan mayor.¹¹

Meskipun demikian, implementasi pilihan terapi DAPT tidak terlepas dari tantangan, salah satunya adalah faktor rasial yang dikenal sebagai *East Asian Paradox*. Pada pasien Asia Timur dengan ACS, angka kejadian iskemik dilaporkan serupa atau bahkan lebih rendah, sementara risiko perdarahan lebih tinggi dibandingkan pasien Kaukasian.¹² Fenomena ini penting karena sebagian besar rekomendasi DAPT saat ini masih mengacu pada pedoman Amerika atau Eropa.¹³ Namun, data perbandingan efikasi dari ticagrelor dan clopidogrel pada pasien ACS di Asia juga memiliki hasil yang tidak konsisten.

Terdapat beberapa studi *systematic review* dan meta-analisis yang membandingkan efikasi dari ticagrelor dan clopidogrel pada populasi Asia Timur, dimana studi-studi tersebut menunjukkan bahwa ticagrelor tidak lebih superior dibanding clopidogrel dalam menurunkan angka mortalitas ataupun kejadian *Major Adversce Cardiac Events* (MACCE) pada pasien ACS, bahkan ticagrelor memberikan dampak kejadian perdarahan yang lebih bermakna dibandingkan clopidogrel.¹⁴⁻¹⁷ Tetapi ada juga studi lain di Asia yang menunjukkan bahwa ticagrelor lebih superior dibanding clopidogrel dalam menurunkan kejadian mortalitas, MACCE, tetapi dengan angka kejadian perdarahan yang lebih sering.¹⁸ Di Indonesia sendiri, belum ada data *trial* yang membandingkan efektivitas dan efikasi dari ticagrelor dengan clopidogrel.

Lebih lanjut, karakteristik pasien penyakit kardiovaskular di Indonesia cenderung khas, di mana sebagian besar pasien datang dalam kondisi *late presenter*. Penelitian Martha et al. (2017) menunjukkan bahwa 73% pasien yang menjalani PCI tiba lebih dari 12 jam setelah onset gejala^{19,20}. Dalam konteks keterlambatan, perbedaan farmakodinamik antara clopidogrel dan ticagrelor menjadi penting. Meskipun ticagrelor memberikan efek inhibisi yang lebih cepat dibanding clopidogrel,²⁰ potensi keunggulan farmakologis dapat terlihat ketika onset *pre-treatment* cukup panjang. Hal ini menyebabkan perbedaan parameter angiografi seperti TIMI flow maupun *thrombus grade* sering kali menunjukkan perbedaan yang tidak lagi bermakna.²¹ Selain itu, faktor biaya dan keterbatasan akses ke pusat kardiovaskular di wilayah terpencil juga menjadikan clopidogrel pilihan yang lebih realistis.²²

Dalam konteks ini, pendekatan *precision medicine* menjadi relevan. *Precision medicine* merupakan istilah yang merujuk pada penyesuaian pengobatan untuk subpopulasi yang berbeda dalam kerentanan terhadap penyakit atau respons terhadap obat tertentu.²³ Karakteristik individual pasien, seperti genotipe, fungsi platelet, skor risiko klinis, biomarker inflamasi, karakteristik angiografi, dinamika reaktivitas platelet, dan faktor sosial, dapat menjadi dasar untuk strategi personalisasi terapi antiplatelet pada pasien ACS. Namun, bukti klinis saat ini masih belum cukup untuk mendukung penggunaan rutin alat-alat panduan tersebut.²⁴ Hingga saat ini, belum terdapat data di Indonesia yang secara langsung membandingkan peran ticagrelor dan clopidogrel dalam

praktik klinis, khususnya dengan pendekatan *precision medicine*. Penilaian yang komprehensif diperlukan untuk menentukan jenis obat antiplatelet yang dapat memberikan luaran klinis paling optimal bagi setiap subpopulasi pasien, dengan mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat dan risiko.

Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini, kami bertujuan untuk membandingkan efektivitas ticagrelor dan clopidogrel pada pasien STEMI yang menjalani *primary percutaneous coronary intervention* (PCI) berdasarkan beberapa parameter luaran klinis (i.e. kematian, readmisi, PCI berulang, kejadian perdarahan, dan total MACCE) jangka pendek (30-hari pasca keluar rumah sakit) dan jangka panjang (selama masa *follow-up* studi). Selanjutnya, penelitian ini juga mengeksplorasi efektivitas ticagrelor dan clopidogrel dalam konteks *precision medicine*, personalisasi pemilihan kedua agen tersebut, dengan mempertimbangkan profil klinis, karakteristik angiografi, reaktivitas platelet, dan biomarker inflamasi, yang selanjutnya diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien STEMI di Indonesia.

1.2. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik dan profil klinis pasien STEMI yang menjalani *primary PCI* di Makassar?
2. Bagaimana perbandingan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap biomarker inflamasi (i.e. Hs-CRP dan IL-6) pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?
3. Bagaimana perbandingan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap agregasi platelet pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?
4. Bagaimana perbandingan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap karakteristik angiografi (i.e. TIMI *flow* dan *myocardial blush grade* (MBG)) pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?
5. Bagaimana perbandingan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap luaran klinis (i.e. kematian, readmisi, re-PCI, kejadian perdarahan, dan MACCE)

jangka pendek dan jangka menengah pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?

6. Bagaimana perbandingan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap kualitas hidup pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*, yang diukur dengan sistem skoring *beck anxiety*, *spielberg state-trait anxiety inventory (STAI)*, *Heart QOL*, dan *Euro 5D-5L*?
7. Bagaimana personalisasi pemilihan Ticagrelor dan Clopidogrel kaitannya dengan *precision medicine* pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan pendekatan personalisasi dalam pemilihan terapi antiplatelet yang sesuai, khususnya antara Ticagrelor dan Clopidogrel, pada pasien STEMI yang menjalani Primary PCI. Pendekatan ini didasarkan pada integrasi profil klinis, status inflamasi, derajat agregasi trombosit, serta karakteristik angiografi, guna menentukan strategi terapi yang paling optimal terhadap luaran klinis jangka pendek dan menengah pada populasi pasien di Makassar, Indonesia.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui deskripsi karakteristik dan profil klinis pasien STEMI yang menjalani *primary PCI* di Makassar.
2. Membandingkan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap biomarker inflamasi (i.e. Hs-CRP dan IL-6) pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*?
3. Membandingkan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap agregasi platelet pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*.
4. Membandingkan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap karakteristik angiografi (i.e. TIMI *flow* dan *myocardial blush grade*) pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*.

5. Membandingkan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap luaran klinis (i.e. kematian, readmisi, re-PCI, kejadian perdarahan, dan MACCE) jangka pendek dan jangka menengah pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*.
6. Membandingkan efek ticagrelor dan clopidogrel terhadap kualitas hidup pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*, yang diukur dengan sistem skoring *beck anxiety*, *spielberg state-trait anxiety inventory (STAI)*, *Heart QOL*, dan *Euro 5D-5L*?
7. Menentukan personalisasi pemilihan Ticagrelor dan Clopidogrel kaitannya dengan *precision medicine* pada pasien STEMI yang menjalani *primary PCI*.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Menyediakan data dan profil klinis pasien STEMI yang menjalani primary PCI di Makassar
- b. Menyediakan database pasien STEMI yang menjalani primary PCI dengan fokus terapi Clopidogrel dan Ticagrelor
- c. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan klinisi dalam menentukan terapi anti platelet pasien STEMI dengan memperhatikan *risk and benefit* pasien pada populasi Asia Timur, terkhusus Indonesia dan Kota Makassar
- d. Penelitian ini pada akhirnya dapat meningkatkan kualitas pelayanan pasien STEMI yang menjalani primary PCI di kota makassar

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner (PJK) menjadi penyebab kematian utama di dunia sekaligus kontributor besar terhadap disabilitas. Data Global Burden of Disease (GBD) Study 2022 memperkirakan terdapat sekitar 315 juta kasus CAD di seluruh dunia. Angka ini merepresentasikan prevalensi usia-standar sebesar 3.605 per 100.000 populasi, yang menunjukkan penurunan 18% dibandingkan tahun 1990 (4.390 per 100.000). Wilayah dengan prevalensi tertinggi pada 2022 adalah Eropa Tengah, Eropa Timur, dan Asia Tengah dengan angka mencapai 8.019 per 100.000, sedangkan wilayah dengan prevalensi terendah adalah Asia Selatan (2.393 per 100.000).²⁵

Faktor risiko berperan krusial dalam perkembangan PJK, secara tradisional faktor risiko kardiovaskular mencakup faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko kardiovaskular yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, ras, dan riwayat keluarga. Sedangkan faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi meliputi tekanan darah tinggi, hiperkolesterolemi, obesitas, diabetes mellitus (DM), merokok, inaktivitas fisik, stres, dan diet yang tidak sehat. Studi Framingham telah membuktikan bahwa merokok, diabetes mellitus, usia, dislipidemia, dan hipertensi terbukti sebagai faktor risiko untuk PJK. Diabetes mellitus (42,5%), usia (42,7%), dislipidemia (92,5%), hipertensi (85%), dan merokok (27,5%) secara signifikan dapat menyebabkan lesi aterosklerotik.^{26,27}

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin meningkat dari tahun ke tahun.²⁸ Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung. Di Indonesia dilaporkan PJK merupakan penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%, angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker.²⁸

Berdasarkan data Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) Indonesia tahun 2021, prosedur penanganan penyakit jantung koroner, yaitu kardiovaskular perkutan, menempati posisi tertinggi dalam hal biaya klaim pada admisi rawat inap tingkat lanjut (RITL). Prosedur perkutan ringan mencatat total biaya sebesar Rp504.726.990.000 untuk 19.697 peserta, sedangkan prosedur perkutan sedang dilakukan pada 10.418 peserta dengan total biaya klaim Rp474.421.291.500. Hal ini mencerminkan besarnya beban ekonomi penyakit jantung koroner terhadap sistem kesehatan nasional.²⁹

Sekitar 80% kematian terkait penyakit kardiovaskular terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan sumber daya kesehatan terbatas. Terdapat sembilan faktor risiko yang dapat dimodifikasi ditemukan memiliki hubungan yang konsisten secara global dengan infark miokard akut (IMA), antara lain kadar apolipoprotein, merokok, hipertensi, diabetes, obesitas sentral, faktor psikososial, faktor diet, latihan fisik, dan konsumsi alkohol.^{30,31}

Penyakit arteri koroner terjadi ketika bagian dari lapisan halus dan elastis di dalam arteri koroner (arteri yang memasok darah ke otot jantung) berkembang menjadi aterosklerosis. Iskemik sel otot jantung terjadi akibat berkurangnya aliran darah ke jantung. Sel otot jantung bisa nekrosis karena kekurangan oksigen dan ini disebut infark miokardium (biasa disebut sebagai serangan jantung). Hal ini menyebabkan kerusakan, kematian, dan akhirnya menimbulkan jaringan parut pada otot jantung tanpa pertumbuhan kembali sel otot jantung. Penyempitan kronis arteri koroner dapat menyebabkan iskemik transient yang mengarah pada induksi aritmia ventrikel, yang dapat berakhir menjadi irama jantung berbahaya yang dikenal sebagai fibrilasi ventrikel, yang sering menyebabkan kematian.³²

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit dengan dasar aterosklerosis, yaitu suatu inflamasi kronik yang melibatkan pembuluh darah koroner. Inflamasi berperan penting dalam setiap tahap aterosklerosis mulai dari perkembangan hingga terjadinya ruptur plak yang dapat mencetuskan proses aterotrombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu proses inflamasi karena sel yang berperan berupa makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit. Proses aterosklerosis ditandai dengan disfungsi endotel,

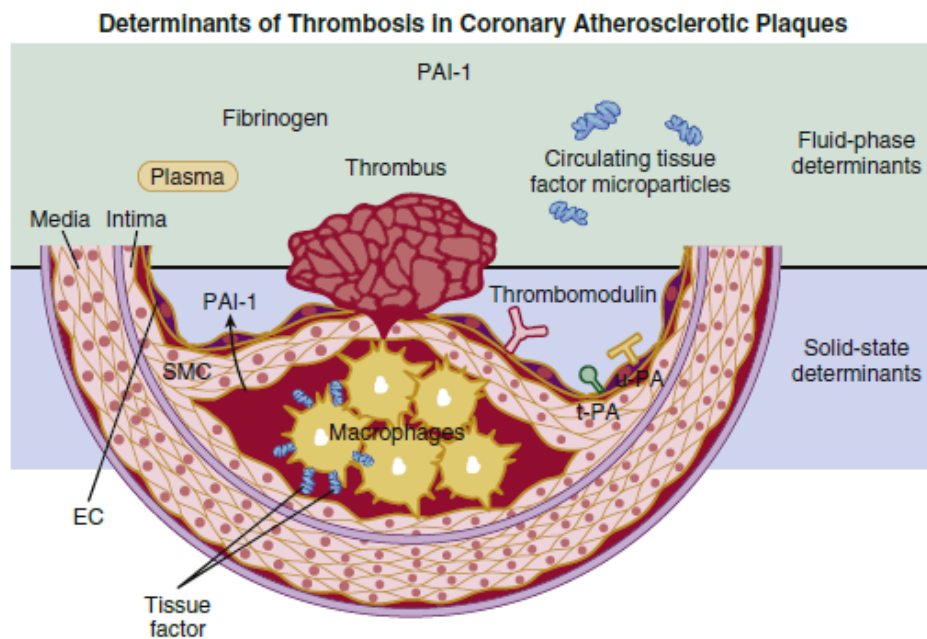
pembentukan sel busa (*foam*) kerak lemak (*fatty streak*), dan lesi jaringan ikat (*fibrous cap*).

Proses atherothrombosis pada Plak Aterosklerosis koroner dijelaskan pada **Gambar 2.1**. Proses aterosklerosis diawali oleh akumulasi partikel lipoprotein pada lapisan intima pembuluh darah. Lipoprotein tersebut mengalami modifikasi yang terdiri atas oksidasi dan glikasi. Selanjutnya terjadi stress oksidasi yang akan menginduksi elaborasi sitokin lokal. Sitokin tersebut akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi (yang melakukan adhesi pada leukosit) dan molekul kemoatraktan (yang menyebabkan migrasi leukosit tersebut ke lapisan intima). Selanjutnya monosit akan masuk ke sub-intima melewati sel endotel sebagai respon terhadap sitokin kemoatraktan seperti *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1). Hal ini akan menstimulasi ekspresi reseptor pada monosit yang berubah menjadi makrofag. Reseptor tersebut dapat memediasi partikel lipoprotein termodifikasi oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa. Sel busa ini merupakan sumber berbagai mediator seperti sitokin, *hypochlorous acid*, anion superoksida, dan *matrix metalloproteinase* (MMP). Selanjutnya sel otot polos akan migrasi dari lapisan media ke intima. Sel otot polos akan mengalami proliferasi dan bergabung dengan matriks ekstraselular yang akan berperan dalam perkembangan plak aterosklerosis.³³

Adanya aterosklerosis menyebabkan lapisan arteri menjadi mengeras, menegang, dan menumpuk endapan kalsium, lemak, dan sel inflamasi abnormal untuk membentuk plak. Endapan kalsium fosfat di lapisan otot pembuluh darah tampaknya mempunyai peran penting dalam pengerasan arteri dan memicu fase awal arteriosklerosis koroner. Hal ini dapat dilihat dalam apa yang disebut mekanisme metastasis kalsipilaksis seperti yang terjadi pada penyakit ginjal kronis dan hemodialisis. Meskipun orang-orang ini menderita disfungsi ginjal, hampir lima puluh persen di antaranya meninggal karena penyakit arteri koroner. Orang dengan penyakit arteri koroner mungkin hanya memiliki satu atau dua plak, atau mungkin memiliki lusinan yang tersebar di seluruh arteri koroner. Bentuk yang lebih parah adalah oklusi total kronis ketika arteri koroner tersumbat selama lebih dari 3 bulan.^{34,35}

2.2 Patomekanisme Koagulasi dan Trombosis Pada PJK

Plak yang memprespipitasi sindroma koroner akut (IMA) biasanya menimbulkan thrombus karena adanya ruptur *fibrous cap*, erosi superfisial, atau vasospasme dan disrupsi yang disebabkan oleh nodul kalsifikasi.³⁶ Ruptur plak dan erosi superfisial secara umum menyebabkan pembentukan thrombus yang terlokalisasi dan oklusif. Pemicu sistem koagulasi melalui faktor XIIa, faktor VIIa, TF, dan thrombin memiliki peranan utama dalam memediasi atherothrombosis. Gangguan pada permukaan endotel menyebabkan adhesi trombosit, terutama melalui pengikatan reseptor trombosit ke kolagen yang terpapar dan faktor von Willebrand dari matriks subendotel yang terpapar. Selain itu, trombosit diaktifkan melalui jalur koagulasi.³⁷



Gambar 2. 1 Proses atherothrombosis pada plak aterosklerosis koroner.³⁸

Trombus arteri terutama terdiri dari trombosit (disebut *white clot*). Namun, jalinan fibrin yang berikatan silang menstabilkan bekuan tersebut. Plak mengandung banyak aktivator trombosit, termasuk kolagen. Selain itu, plak mengandung banyak *tissue factor* yang mengaktifkan kaskade koagulasi (**Gambar 2.1**). Sebagai tambahan, trombosit dan kaskade koagulasi diaktifkan secara paralel, dan ada *crosstalk* antara 2 jalur tersebut. Trombin adalah aktivator poten dari trombosit melalui pembelahan *protease-activated*

receptors (PARs; PAR1 dan PAR4), dan fibrinogen digunakan untuk menjembatani trombosit yang aktif.³⁹ Trombin merupakan produk utama dari koagulasi yang diinisiasi oleh TF. Trombin memegang peranan utama dalam pengendalian perdarahan, trombosis, dan juga menunjukkan sifat proinflamasi. Efek hemostatik dan trombotik trombin terjadi pada jalur koagulasi-inflamasi, di mana memotong fibrinogen untuk menghasilkan bekuan fibrin yang tidak larut, meningkatkan produksi sendiri melalui aktivasi pro-kofaktor dan mengaktifkan berbagai jenis sel melalui pembelahan proteolitik PAR.⁴⁰

Thrombin adalah salah satu aktivator trombosit terkuat dan juga menyebabkan pelepasan ADP dan tromboksan ke dalam lingkungan mikro lokal. Mediator ini kemudian bertindak secara autokrin dan parakrin untuk memperkuat aktivasi trombosit, yang pada akhirnya menghasilkan pembentukan bekuan oklusif. Aktivasi trombosit dan evolusi trombus berlanjut dengan retraksi bekuan, karena awalnya agregat trombosit bersifat kurang padat yang kemudian akan membentuk trombus yang lebih padat.³⁷

Sebaliknya, trombosit teraktivasi meningkatkan koagulasi dengan menyediakan faktor koagulasi dan dengan menghadirkan permukaan fosfolipid bermuatan negatif yang memfasilitasi pembentukan kompleks protease kofaktor/koagulasi dan pembentukan trombin. Trombosit yang teraktivasi dan PAR oleh protease koagulasi juga dapat meningkatkan inflamasi pada dinding pembuluh darah.³⁹

2.3 Marker Inflamasi Pada STEMI

Inflamasi adalah kunci utama dari proses aterosklerosis dan menjadi faktor resiko independen untuk insidensi infark miokard dan kematian akibat kardiovaskular. Inflamasi memainkan peran utama dalam semua fase aterosklerosis. Plak yang stabil dicirikan dengan infiltrat inflamasi kronis, sedangkan plak yang tidak stabil dicirikan oleh inflamasi "aktif" yang terlibat dalam penipisan *fibrous cap*, yang merupakan predisposisi plak untuk ruptur. Adanya beberapa jenis plak yang rentan menunjukkan bahwa aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang difus. Tantangan saat ini adalah untuk mengidentifikasi penanda morfologis dan molekuler yang mampu membedakan plak stabil dan tidak stabil, sehingga memungkinkan stratifikasi pasien dengan risiko tinggi untuk terjadinya kejadian

kardiovaskular dan serebrovaskular akut sebelum sindrom klinis semakin berkembang. Penanda marker inflamasi pada STEMI yang umum diperiksa pada STEMI yaitu interleukin-6 (IL-6) dan *High sensitivity C-reactive protein* (Hs-CRP).^{41,42}

2.2.1. Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (*Interleukin 6, Interferon beta-2, IFNB2, B cell differentiation factor, B cell stimulatory factor 2, BSF2, Hepatocyte stimulatory factor, HSF, Hybridoma growth factor, HGF, IL-6*) adalah sitokin yang disekresi dari jaringan tubuh ke dalam plasma darah, terutama pada fase infeksi akut atau kronis. IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh banyak tipe sel seperti monosit, fibroblas, sel-sel endotel, dan limfosit T dan B. IL-6 tidak diekspresikan secara terus-menerus, melainkan banyak diinduksi dan diproduksi sebagai respon terhadap sejumlah rangsangan inflamasi seperti IL-1, TNF- α , produk-produk bakteri, dan infeksi virus. Sitokin ini mempunyai fungsi yang berbeda, meliputi differensiasi dan/atau aktivasi makrofag dan sel-sel T, sel-sel pertumbuhan dan differensiasi sel-sel B, stimulasi hematopoiesis dan differensiasi neural.⁴³

IL-6 adalah faktor inflamasi utama yang telah terlibat dalam patogenesis dan perjalanan klinis penyakit pembuluh darah aterosklerotik. IL-6 diketahui disekresikan dari beberapa jenis sel, termasuk sel endotel, makrofag, limfosit, dan adiposit, dan menjalankan tindakan biologisnya melalui cara yang kompleks namun terdefinisi dengan baik. Kompleks reseptor IL-6 terdiri dari dua glikoprotein yang terikat membran, komponen pengikat ligan 80 kD (disebut IL-6R) dan komponen transduksi sinyal 130 kD (disebut gp130). Meskipun IL-6 dapat mengikat IL-6R dan menimbulkan respons biologis, ini juga mengaktifkan IL-6R (sIL-6R) yang dapat larut. Kompleks IL-6 / sIL-6R yang diaktifkan berfungsi sebagai agonis kuat yang mengikat komponen transduksi sinyal dari reseptor terikat membran, gp130, dengan afinitas tinggi. Melalui mekanisme ini, IL-6 diyakini mempotensiasi aktivitas biologisnya sendiri dan memberikan efek pada sel yang kekurangan IL-6R itu sendiri. Kompleks IL-6 / sIL-6R telah dibuktikan untuk merangsang perekrutan leukosit dan untuk meningkatkan respon inflamasi oleh sel endotel.⁴⁴

Peradangan dianggap penting dalam patogenesis penyakit aterosklerotik karena plak dan lesi aterosklerotik berhubungan dengan infiltrasi sel imun yang aktif dan peningkatan ekspresi dan sintesis penanda inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) atau High Sensitivity C- Reactive Protein (Hs-CRP). Peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan peningkatan risiko *myocardial infraction* (MI) pada pria, terlepas dari faktor risiko lain dan Hs-CRP.⁴⁵

Baru-baru ini, peningkatan kadar IL-6 dan Hs-CRP yang bersirkulasi juga dikaitkan dengan risiko tinggi dari semua penyebab kematian pada orang tua. Tingkat serum IL-6, bersama dengan sitokin lain, juga telah dikaitkan dengan hasil klinis yang tidak menguntungkan pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena angina tidak stabil. Konsentrasi IL-6 tidak hanya terkait dengan tingkat keparahan kondisi, tetapi juga merupakan prediktor yang sangat kuat untuk hasil selanjutnya. Pasien dengan angina tidak stabil dan perjalanan rawat inap yang rumit memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi daripada subjek tanpa komplikasi. Sitokin pro-inflamasi mungkin terlibat dalam destabilisasi dan gangguan plak aterosklerotik di arteri koroner. Adanya proses inflamasi mencirikan tempat pecahnya plak atau erosi dan sitokin pro-inflamasi mengatur ekspresi metaloproteinase matriks, yang diketahui terlibat dalam remodeling vaskular dan gangguan plak.⁴⁶

IL-6 dapat meningkatkan atherogenesis dan juga berkontribusi terhadap risiko MI dengan efek inflamasi pleiotropiknya, yang termasuk aktivasi sel endotel, promosi aktivasi kekebalan yang dapat mempengaruhi autoantibodi yang penting dalam *cardiovascular disease* (CVD) dan juga interaksi dengan sitokin lain yang dapat meningkatkan pecahnya plak. Kemungkinan lain adalah bahwa peningkatan IL-6 mungkin disebabkan oleh aterosklerosis, di mana reaksi inflamasi yang kuat telah didokumentasikan.⁴⁷

Demikian pula, wanita dengan tingkat IL-6 yang tinggi mungkin lebih mungkin untuk memiliki MI yang fatal, tetapi penelitian yang membedakan antara kejadian fatal dan non-fatal dalam kaitannya dengan tingkat IL-6 masih kurang. Mungkin juga wanita secara alami dilindungi dari komponen inflamasi CVD karena produksi IL-6 dapat ditekan oleh estrogen [21]. Namun, kami tidak menemukan perbedaan dalam tingkat IL-6 atau

Hs-CRP antara wanita yang diobati dengan HRT dan non-HRT. Deswal dkk. telah menemukan tingkat IL-6 yang lebih rendah di antara wanita dibandingkan dengan pria tetapi penelitian lebih lanjut di mana subdivisi berdasarkan jenis kelamin perlu dilakukan.⁴⁷

Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi aditif antara peningkatan kadar IL-6 dan hiperkolesterolemia meningkatkan risiko MI pada pria. Namun, kemungkinan efek interaktif yang beroperasi juga antara peningkatan IL-6 dan insulin atau merokok tidak boleh diabaikan karena, meskipun tidak signifikan secara statistik. Ada kemungkinan bahwa efek penghambatan reseptor insulin yang diusulkan dari IL-6 dapat memberikan mekanisme yang mungkin di balik interaksi potensial antara insulin dan IL-6, yang diindikasikan di antara pria dan wanita. Blokade jalur pensinyalan insulin dapat menyebabkan peningkatan kadar insulin dan perkembangan resistensi insulin.⁴⁷

2.2.2. High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)

High Sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) merupakan prototipe dari protein yang disintesis dalam hati terutama saat terjadi infeksi atau inflamasi di dalam tubuh. Hs-CRP terdiri dari subunit 23 kDA yang merupakan derivat pentraksin yang berperan penting dalam respon imun. Hs-CRP memiliki waktu paruh yang panjang dalam plasma dan merupakan mediator serta penanda penyakit aterotrombotik. Hs-CRP memiliki nilai prognostik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, sehingga dapat digunakan sebagai alat prevensi primer. Hs-CRP bukan hanya penanda dari inflamasi sistemik, tapi juga terlibat dalam proses aterosklerosis.^{48,49}

Hs-CRP adalah polipeptida non-glikosilasi dengan lima subunit atau protomer yang identik. Setiap subunit terdiri dari 206 residu asam amino dan terikat satu sama lain oleh ikatan non-kovalen. Istilah "pentraxins" telah digunakan untuk menggambarkan keluarga protein yang terkait dengan struktur ini. Setiap protomer memiliki permukaan pengenalan dengan tempat pengikatan fosfokolin yang terdiri dari dua ion kalsium terkoordinasi yang berdekatan dengan kantong hidrofobik. Hs-CRP disekresikan sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi, mengikat patogen dan mengaktifkan

komplemen untuk meningkatkan opsonisasi dan *clearance*, bahkan sebelum produksi IgM atau IgG spesifik.⁵⁰

Hs-CRP merupakan protein reaktan fase akut yang terutama diinduksi oleh IL-6 pada gen yang bertanggung jawab untuk transkripsi Hs-CRP selama fase akut dari proses inflamasi / infeksi. Hs-CRP mempunyai peran dalam *clearance* patogen asing dan sel-sel yang rusak dengan mengikat fosfokolin, fosfolipid, histon, kromatin, dan fibronektin. Hs-CRP berikatan dengan patogen dan membantu eliminasi oleh sel fagosit. Selain itu, Hs-CRP juga menunjukkan efek anti-inflamasi dengan menghambat kemotaksis neutrofil. Namun, dengan meningkatkan pengaturan molekul adesi, dan pro-inflamasi IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α , Hs-CRP juga dapat berikan efek proinflamasi.⁵¹

Kadar protein C-reaktif diketahui meningkat sebagai respon terhadap cedera, infeksi, dan inflamasi. Hs-CRP terutama disebut sebagai biomarker inflamasi akut, tetapi penelitian mulai menunjukkan peran penting Hs-CRP dalam inflamasi. Hs-CRP adalah mediator utama dari respons fase akut setelah peristiwa inflamasi dan terutama disintesis oleh biosintesis hepar yang bergantung pada IL-6. Peran utama Hs-CRP dalam inflamasi cenderung berfokus di sekitar aktivasi molekul C1q di jalur komplemen yang mengarah ke opsonisasi patogen. Meskipun Hs-CRP memulai jalur fase pertahanan host dengan mengaktifkan jalur komplemen, Hs-CRP juga dapat memulai jalur yang dimediasi sel dengan mengaktifkan komplemen serta mengikat reseptor Fc dari IgG.

Hs-CRP mengikat reseptor Fc yang mengarah pada pelepasan sitokin pro-inflamasi. Hs-CRP juga memiliki kemampuan untuk mengenali molekul diri dan molekul asing berdasarkan pengenalan pola, sesuatu yang tidak dapat dicapai oleh aktivator komplemen lain seperti IgG karena molekul ini hanya mengenali epitop antigenik yang berbeda. Bukti menunjukkan bahwa Hs-CRP tidak hanya sebagai biomarker inflamasi tetapi juga berperan aktif dalam proses inflamasi. Telah diketahui dengan baik bahwa Hs-CRP merupakan biomarker inflamasi akut dan konsentrasinya meningkat dalam sirkulasi selama kejadian inflamasi. Literatur menunjukkan bahwa Hs-CRP mengikat membran sel yang rusak dan berkontribusi pada respon inflamasi, dengan molekul Hs-CRP menjadi terkait dengan kompleks komplemen terminal, terutama pada lesi aterosklerotik.⁵²

Peran Hs-CRP sebagai biomarker risiko penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer memiliki hasil yang konsisten dari sejumlah studi prospektif. Hs-CRP berguna dalam menyampaikan informasi prognostik penting dalam sindrom koroner akut. Namun, Hs-CRP juga diketahui berperan dalam progresifitas aterosklerosis. Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa Hs-CRP mungkin secara langsung terlibat dalam aterotrombogenesis. Hs-CRP terdapat pada dinding pembuluh darah, di mana dapat menginduksi ekspresi molekul adhesi E-selektin, VCAM-1, dan ICAM-1 oleh sel endotel, dan berfungsi sebagai kemoatraktan untuk monosit yang dimediasi oleh induksi MCP-1. Hs-CRP dikaitkan dengan disfungsi sel endotel dan perkembangan aterosklerosis.⁵³

Penelitian Bansal *et al.* menemukan bahwa kadar *high sensitivity CRP* (Hs-CRP) yang rendah berkaitan dengan progresivitas aterosklerosis yang lambat dan karenanya berkaitan dengan penyakit vaskular yang kurang ekstensif pada saat terjadinya infark. Sebaliknya peningkatan kadar Hs-CRP berkaitan dengan plak yang lebih rapuh dan infark yang lebih berat. Hal ini disebabkan kadar Hs-CRP berkaitan dengan instabilitas plak dan aterotrombosis, serta tingginya Hs-CRP yang bersirkulasi menandakan adanya proses inflamasi sistemik yang hebat yang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang ekstensif pada sistem koroner.⁵⁴

Prediksi kejadian CVD berulang dan kematian (pencegahan sekunder) menunjukkan Hs-CRP secara konsisten memprediksi kejadian koroner baru pada pasien dengan angina tidak stabil dan infark miokard akut. Data terbaru juga menunjukkan bahwa Hs-CRP mungkin menjadi penanda risiko restenosis setelah PCI. Peningkatan kadar Hs-CRP juga dapat memprediksi prognosis dan kejadian berulang pada pasien dengan stroke dan penyakit arteri perifer. Data ini menunjukkan bahwa Hs-CRP mungkin memiliki peran dalam stratifikasi risiko pasien dengan CVD. Peningkatan protein C-reaktif ($\geq 2,0$ mg/L) memiliki sensitivitas tinggi menjadi salah satu faktor untuk meningkatnya risiko CVD.³³

Sejumlah besar protein fase akut telah diidentifikasi dan beberapa studi klinis telah melaporkan Hs-CRP menjadi penanda serum peradangan yang dapat digunakan, meskipun memiliki spesifisitas yang kurang untuk proses peradangan tertentu, termasuk

aterosklerosis. Tes diagnostik Hs-CRP dikembangkan untuk mendeteksi tingkat CRP yang sangat rendah, dan dengan demikian memungkinkan pengukuran peradangan kronis yang lebih akurat dan tepat dibandingkan dengan CRP standar. Kadar protein Hs-CRP dalam darah dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler dan dapat digunakan untuk memprediksi hasil klinis secara independen dari kadar kolesterol. Peningkatan kronis Hs-CRP dapat meningkatkan risiko kejadian aterosklerotik dan telah ditambahkan ke faktor risiko tradisional untuk informasi prognostik, terutama untuk pasien dengan risiko menengah.⁵⁵

2.4 Mekanisme Kerja Obat-Obat Antiplatelet

Inhibitor trombosit, juga disebut agen antiplatelet, mengganggu sejumlah fungsi trombosit, termasuk agregasi, pelepasan konten granula, dan penyempitan pembuluh darah yang diperantarai trombosit. Berdasarkan mekanisme kerjanya, inhibitor trombosit biasanya diklasifikasikan ke dalam lima kelompok berikut:⁵⁶

1. Inhibitor *cyclo-oxygenase 1* (COX-1) (aspirin, triflusal)
2. Inhibitor reseptor ADP P2Y₁₂ (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, dan elinogrel)
3. Antagonis *protease activated receptor 1* (PAR-1) (vorapaxar, atopaxar)
4. Inhibitor *phosphodiesterase* (dipyridamole, cilostazol)
5. Inhibitor GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)

Berikut adalah bagan yang menunjukkan situs aksi dari obat-obat antiplatelet.⁵⁷

2.4.1. Inhibitor Reseptor ADP P2Y₁₂

Trombosit memiliki berbagai reseptor membran yang mengenali asam nukleat dan metabolitnya sebagai ligan. Nomenklatur reseptor termasuk huruf P untuk menandai ligan mereka sebagai purin. Purinoceptor P₁ diaktifkan oleh adenosin. Reseptor P₂, diikat oleh nukleotida adenosin trifosfat (ATP) dan adenosin difosfat (ADP), dikategorikan menjadi tiga jenis: P_{2X1}, P_{2Y1}, dan P_{2Y12}.⁵⁸

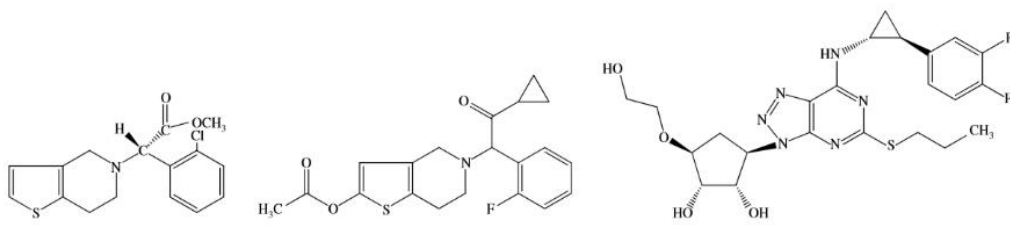
Reseptor P_{2Y} (P_{2Y1} dan P_{2Y12}) adalah protein transmembran dengan tujuh domain hidrofobik. Reseptor terikat dan diaktifkan pada permukaan luar trombosit oleh

ADP. Jumlah situs pengikatan pada permukaan luar trombosit cukup kecil, diperkirakan kurang dari 1000 per sel. Ikatan ADP ke reseptor P2Y1 menstimulasi aktivasi reseptor GP IIb/IIIa yang menyebabkan mobilisasi simpanan kalsium intraselular. Peningkatan konsentrasi kalsium intraselular yang dihasilkan kemudian menyebabkan perubahan bentuk trombosit, diikuti oleh agregasi trombosit transien. Ikatan ADP ke reseptor P2Y12 menstimulasi aktivasi reseptor GP IIb/IIIa yang menyebabkan degranulasi trombosit dan produksi *thromboxane* serta agregasi trombosit berkepanjangan.^{58,59}

ADP dilepaskan dari trombosit selama aktivasi trombosit dan ketika dieksternalisasi, berinteraksi dengan dua reseptor purinergik trombosit yang berpasangan dengan protein G (P2Y1, P2Y12), yang bertindak melalui sinyal intraselular yang berbeda. Reseptor P2Y1 yang diaktifkan oleh ADP berpasangan dengan *Gq linked 7-transmembrane G-protein-coupled-receptor* (GPCR) atau jalur Gq-PLC-IP3-Ca²⁺ dan menginisiasi aktivasi GP IIb/IIIa, sedangkan reseptor P2Y12 berpasangan dengan *Gi-protein* dan ketika diaktifkan oleh ADP, menghambat *adenylyl cyclase*, menghasilkan tingkat cAMP intraselular yang lebih rendah dan dengan demikian lebih sedikit penghambatan aktivasi trombosit yang bergantung pada cAMP. Reseptor P2Y12 mempertahankan aktivasi GP IIb/IIIa dan menstabilkan agregasi trombosit. Meskipun kedua reseptor diperlukan untuk agregasi, aktivasi jalur P2Y12 memainkan peran utama, yang mengarah pada agregasi trombosit berkelanjutan dan stabilisasi agregat trombosit.^{57,60–62}

Antagonis reseptor ADP P2Y12 juga disebut antagonis reseptor ADP. Pengikatan ADP ke reseptor P2Y12 trombosit berperan penting dalam aktivasi dan agregasi trombosit, memperkuat respons trombosit awal terhadap kerusakan vaskular. Antagonis reseptor P2Y12 direkomendasikan untuk pencegahan kejadian iskemik pada fase pengobatan akut dan jangka panjang. Antagonis reseptor P2Y12 adalah terapi utama pada ACS.^{63,64}

Ada 4 antagonis P2Y12 yang telah disetujui oleh FDA yaitu Ticlopidine, Clopidogrel, Prasugrel, dan Ticagrelor. Tiga lainnya masih dalam tahap pengembangan (Elinogrel, Cangrelor dan BX667).⁶⁵



Gambar 2. 2 Mekanisme kerja antagonis reseptor ADP P2Y12⁶⁴

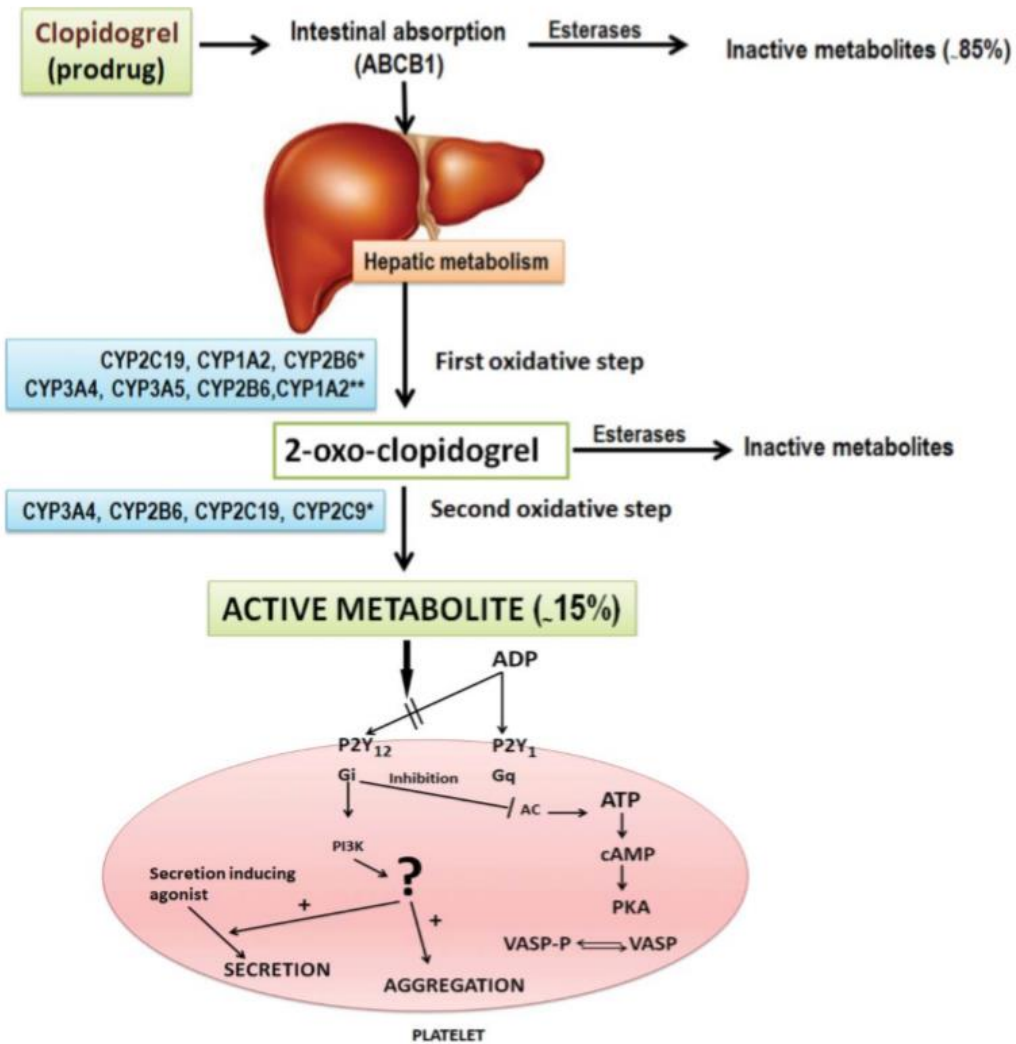
Clopidogrel adalah agen yang paling banyak digunakan dalam kelompok ini, dengan agen yang lebih baru adalah prasugrel dan ticagrelor. Ticlopidine adalah agen pertama dari kelompok ini, namun sekarang jarang digunakan karena efek samping yang berpotensi serius. Clopidogrel dan prasugrel adalah prodrug, yang harus dimetabolisme oleh sistem enzim sitokrom P450 (CYP) hati untuk dapat bekerja, penghambatan aktivasi dan agregasi trombosit terjadi melalui ikatan ireversibel metabolit aktifnya dengan reseptor ADP P2Y12 pada trombosit. Di sisi lain, ticagrelor dan metabolit utamanya berinteraksi secara reversibel dengan reseptor ADP P2Y12 trombosit untuk mencegah transduksi sinyal dan aktivasi trombosit.^{62,64,66}

A. Clopidogrel

Clopidogrel merupakan kelas *thienopyridine* oral generasi kedua yang membutuhkan metabolime sitokrom P450 sebelum menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP dengan cara memblok reseptor P2Y12 secara ireversibel sehingga mencegah aktivasi reseptor GP IIb/IIIa. Clopidogrel sebagian besar menggantikan ticlopidine karena clopidogrel lebih kuat dan kurang toksik, dengan efek samping trombositopenia dan leukopenia jarang terjadi.^{65,67}

Clopidogrel adalah prodrug yang membutuhkan aktivasi metabolik di hati melalui proses oksidasi ganda yang dimediasi oleh beberapa isoform sitokrom P450 (CYP), yang akhirnya dikonversi menjadi metabolit aktifnya, yang secara ireversibel menghambat reseptor ADP P2Y₁₂ trombosit. Karena itu, obat ini memiliki onset aksi yang lambat. Obat ini juga memiliki offset aksi yang lambat karena efeknya yang ireversibel pada P2Y₁₂. Karena blokade reseptor P2Y₁₂ yang ireversibel, efek clopidogrel bertahan selama umur trombosit (7-10 hari).^{61,67}

Setelah pemberian clopidogrel secara oral, obat ini secara bervariasi diserap dengan bioavailabilitas sekitar 50%. Mayoritas clopidogrel yang diserap dari usus (85%) dihidrolisis oleh esterase dan diubah menjadi turunan asam karboksilat tidak aktif. Sisanya (15%) mengalami metabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) hati dan diubah menjadi metabolit antara, *2-oxo-clopidogrel*. Metabolit antara ini mengalami oksidasi lebih lanjut oleh beberapa isoenzim, menghasilkan pembentukan gugus karboksil yang tidak aktif dan turunan tiol aktif yang sangat tidak stabil. Di hati, clopidogrel dimetabolisme dalam 2-tahap terutama oleh CYP 2C19 dan CYP 3A4/5 dengan kontribusi tambahan oleh CYP 2B6, CYP 1A2, CYP 2C9 menjadi metabolit aktif berumur pendek, yang bertanggung jawab atas pengaruhnya terhadap agregasi trombosit.



Gambar 2.
3
Mekanisme Kerja

Clopidogrel.⁶⁸

Baru-baru ini, ditunjukkan bahwa cincin *g-thiobutyrolactone* dari *2-oxo-clopidogrel* dapat dibuka dan selanjutnya *2-oxo-clopidogrel* diubah menjadi metabolit tiol aktif melalui pembelahan hidrolitik yang dikatalisis oleh enzim *paraoxonase-1* (PON-1) dan bukan dengan oksidasi yang dikatalisis oleh CYP2C19. Metabolit tiol aktif clopidogrel menginaktivkan reseptor ADP P2Y₁₂ membran trombosit secara ireversibel dengan membentuk ikatan disulfida dengan dua residu serin (Cys17 dan Cys270) yang ada pada domain ekstraselular dari reseptor P2Y₁₂. Blokade reseptor P2Y₁₂ oleh metabolit aktif clopidogrel berpotensi menghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP dan juga mengurangi sekresi *dense granule* trombosit yang mungkin berperan untuk terjadinya

pengurangan aktivasi trombosit yang diinduksi AA, kolagen, dan trombin, karena sekresi *dense granule* dikaitkan dengan amplifikasi jalur tersebut. Hasil akhir dari inaktivasi reseptor ini adalah penghambatan agregasi trombosit yang tergantung dosis.^{58,67,69,70}

Clopidogrel tersedia dalam bentuk tablet 75 mg dan 300 mg. Inhibisi trombosit signifikan terjadi dalam 1 – 2 jam setelah dosis pemuatan tunggal clopidogrel. Level maksimal pada rata-rata 30% inhibisi trombosit dicapai dalam 4-5 jam setelah dosis 300 mg dan dipertahankan setidaknya 24 jam. Level inhibisi trombosit ini umumnya dipertahankan sampai dosis dihentikan. Inhibisi trombosit menurun ke tingkat *pretreatment* 1 minggu setelah pengobatan dihentikan. Hanya sedikit peningkatan dalam inhibisi yang diperoleh dengan dosis lebih besar dari 600 mg karena penyerapan obat yang terbatas. Pemberian dosis pemuatan lebih besar dari 300 mg atau dosis pemeliharaan lebih tinggi 75 mg mengurangi proporsi pasien dengan respons rendah, meskipun masih ada variabilitas dalam respons pasien.^{59,64}

Clopidogrel 50% diekskresikan dalam urin dan 46% dalam feses selama lima hari setelah pemberian dosis. Waktu paruh eliminasi metabolit utama yang bersirkulasi adalah 8 jam (setelah dosis tunggal dan berulang). Penghambatan agregasi trombosit mencapai tingkat sekitar 40% hingga 60% setelah 3 hingga 7 hari pemberian dosis harian 75 mg, tetapi kali ini dapat diperpendek secara signifikan dengan pemberian dosis pemuatan awal.^{58,71}

Variabilitas antar pasien yang signifikan dalam efek antitrombotik dari clopidogrel telah dikaitkan dengan variabilitas dalam penyerapan obat serta perubahan dan perbedaan genetik dalam metabolisme hati. Aktivasi metabolik clopidogrel dapat dipengaruhi oleh polimorfisme pada CYP 2C19. Polimorfisme genetik CYP 2C19 (misalnya, hilangnya fungsi alel CYP 2C19*2) menyebabkan penurunan respon klinis pada pasien yang "*poor metabolizers*" terhadap clopidogrel tetapi hal ini dapat diatasi dengan memantau dan menyesuaikan dosis berdasarkan reaktivitas trombosit atau dapat dipertimbangkan pemberian agen antiplatelet lain seperti prasugrel atau ticagrelor. Selain itu, obat-obat yang menghambat CYP 2C19 seperti omeprazole dan esomeprazole sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan clopidogrel. Polimorfisme

ini berkontribusi terhadap efek bervariasi clopidogrel pada agregasi trombosit yang diinduksi ADP.^{57,60,68,71}

Saat ini, clopidogrel menjadi standar *dual antiplatelet therapy* bersama dengan aspirin pada pasien ACS, walaupun dua regimen ini berhubungan dengan peningkatan resiko perdarahan dibandingkan dengan placebo. Selain itu clopidogrel memiliki efek inhibisi trombosit yang paling sederhana, namun dibandingkan kekurangannya obat ini lebih poten dan stabil.⁶⁵

B. Ticagrelor

Ticagrelor adalah antagonis reseptor ADP atau inhibitor P2Y₁₂ oral reversibel pertama. Obat ini bukan *thienopyridine*, melainkan kelas obat *cyclopentyl-triazolopyrimidines* (CPTP). Obat ini bekerja secara langsung tanpa membutuhkan biotransformasi sitokrom P450 di hati, diberikan secara oral dengan onset kerja cepat, ikatan reversibel, dan afinitas rendah terhadap reseptor P2Y₁₂. Ticagrelor secara reversibel berikatan dengan P2Y₁₂ di lokasi yang berbeda dari situs pengikatan ADP dan memblokir aktivasi reseptor yang dimediasi ADP dengan cara yang tidak kompetitif, kemungkinan melalui mekanisme alosterik. Karena tidak memerlukan aktivasi metabolik, ticagrelor memiliki onset aksi yang lebih cepat daripada clopidogrel atau prasugrel.^{58,65,66,70}

Ticagrelor diberikan dua kali sehari dan tidak hanya memiliki onset dan offset aksi yang lebih cepat daripada clopidogrel, tetapi juga menghasilkan penghambatan agregasi trombosit yang diinduksi ADP yang lebih besar dan lebih dapat diprediksi. Bioavailabilitas ticagrelor adalah sekitar 36%. Ticagrelor tersedia dalam bentuk tablet 90 mg. Dosis pemuatan dan pemeliharaan yang direkomendasikan adalah 180 mg sekali pemberian dan 90 mg dua kali sehari. Obat ini dapat diberikan sebagai tablet utuh atau dihancurkan dalam air dan diberikan melalui pipa nasogastrik.^{57,68,69}

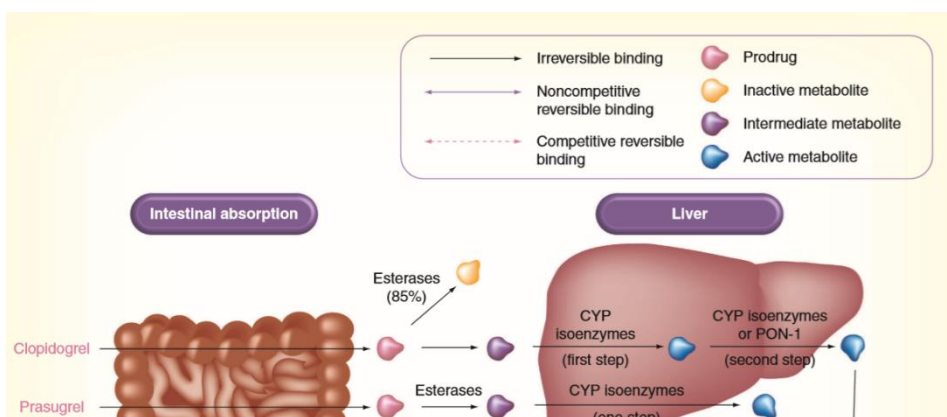
Ticagrelor menghasilkan rata-rata 50-60% inhibisi agregasi trombosit maksimal yang diinduksi ADP 2-4 jam setelah dosis pemuatan 180 mg, dan tingkat inhibisi ini dipertahankan selama terapi pemeliharaan dengan 90 mg dua kali sehari. Meskipun

konsentrasi plasma ticagrelor tergantung pada dosis, peningkatan inhibisi trombosit dengan peningkatan dosis di atas 90 mg dua kali sehari relatif kecil. Ticagrelor dimetabolisme oleh CYP 3A4/5 hati. Bila dibandingkan dengan clopidogrel, ticagrelor memberikan onset lebih dini dan agregasi trombosit yang lebih konsisten dan lebih jelas. Pada pasien dengan arterosklerosis stabil, ticagrelor dalam dosis 90 mg dua kali sehari atau lebih tinggi mengakibatkan penghambatan 90% agregasi trombosit yang diinduksi ADP dibandingkan dengan 60% dengan clopidogrel 75 mg setiap hari.^{59,70}

Trial PLATO (*Platelet inhibition and patient outcomes*) menunjukkan bahwa ticagrelor lebih superior dibandingkan dengan clopidogrel dalam menurunkan *primary endpoints* (kematian akibat penyebab vaskular, infark miokard atau stroke) pada pasien ACS dengan atau tanpa elevasi segmen ST. Walaupun pada subyek di Amerika Serikat dan Kanada ticagrelor tidak menunjukkan manfaat dibandingkan clopidogrel.^{65,70}

Efek samping umum ticagrelor yaitu dyspnea dan perdarahan non-fatal seperti hematoma, epistaksis, perdarahan gastrointestinal, dan perdarahan di kulit. Obat ini kontraindikasi diberikan pada pasien yang berisiko tinggi perdarahan, dengan stroke hemoragik sebelumnya dan disfungsi hati yang parah. Karena ticagrelor dimetabolisme oleh enzim CYP 3A4/5, pasien yang menggunakan ticagrelor harus menghindari penggunaan inhibitor kuat atau penginduksi CYP 3A4.^{60,61,69,70}

Tidak seperti clopidogrel dan prasugrel, yang terikat secara ireversibel dengan reseptor membran permukaan trombosit (P2Y12), ticagrelor merupakan inhibitor reseptor P2Y12 yang bersifat reversibel, dengan fungsi trombosit kembali normal 2–3 hari setelah penghentian dibandingkan dengan 5-10 hari setelah penghentian dari clopidogrel dan prasugrel. Dalam 30 menit, dosis pemuatan ticagrelor 180 mg menghasilkan kira-kira tingkat inhibisi yang sama dari agregasi trombosit seperti yang dicapai 8 jam setelah dosis pemuatan clopidogrel 600 mg.⁷²



Gambar 2. 4 Metabolisme antagonis ADP P2Y12⁶⁷

2.5 Antiplatelet Pada Pasien STEMI dengan *Primary PCI*

Pasien yang akan menjalani *primary PCI* sebaiknya mendapatkan terapi antiplatelet ganda (DAPT) berupa aspirin dan inhibitor reseptor ADP sesegera mungkin sebelum angiografi (Kelas IA), disertai dengan antikoagulan intravena (Kelas I-C). Aspirin dapat dikonsumsi secara oral (160-320 mg). Pilihan inhibitor reseptor ADP yang dapat digunakan antara lain:⁷³

1. Ticagrelor (dosis loading 180 mg, diikuti dosis pemeliharaan 90 mg dua kali sehari)(Kelas I-C)
2. Atau clopidogrel (disarankan dengan dosis yang lebih tinggi yaitu dosis loading 600 mg diikuti 75 mg per hari), bila ticagrelor tidak tersedia atau dikontraindikasikan (Kelas I-C).

Tabel 2. 1 Inhibitor reseptor P2Y12 yang digunakan pada pasien sindrom koroner akut⁷⁴

	Oral administration			i.v. administration
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Drug class	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyl-triazolopyrimidine	Adenosine triphosphate analogue
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Bioactivation	Yes (pro-drug, CYP dependent, 2 steps)	Yes (pro-drug, CYP dependent, 1 step)	No ^a	No
(Pretreatment)-Dose	600 mg LD, 75 mg MD	60 mg LD, 10 (5) mg MD	180 mg LD, 2 × 90 (60) mg MD	30 µg/kg i.v. bolus, 4 µg/kg/min i.v.

2.6 Uji Agregometri Trombosit untuk Pemantauan Terapi Antiplatelet

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hasil agregometri trombosit dikaitkan dengan luaran klinis pada pasien yang menjalani PCI seperti yang disajikan pada **Tabel 2.2**.

Tabel 2. 2 Literatur mengenai pemeriksaan agregasi trombosit pada pasien STEMI yang menjalani PCI

Penelitian	n	Metode	Kelompok Pasien	Luaran	Kesimpulan
Buonamici et al. ⁷⁵	804	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP)	PCI+ Implantasi DES (<i>drug eluting stent</i>)	Trombosis stent (6 bulan)	<i>Nonresponsiveness</i> terhadap clopidogrel adalah prediktor independen yang kuat dari trombosis stent
Cuisset et al. ⁷⁶	598	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP) VASP	PCI (ACS)	Trombosis stent (30 hari)	Pasien trombosis stent memiliki agregasi yang diinduksi ADP yang lebih besar tetapi hanya kecenderungan indeks reaktivitas trombosit yang lebih besar.
Hochholzer et al. ⁷⁷	802	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP)	PCI elektif	MACCE (1 bulan)	Agregasi trombosit segera sebelum stenting elektif berkorelasi dengan luaran awal.
Geisler et al. ⁷⁸	1019	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP)	PCI	Trombosis stent (3 bulan)	Trombosis stent awal dipengaruhi oleh agregasi trombosit residual.

Gori et al. ⁷⁹	746	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP, AA dan kolagen)	PCI, DES	Trombosis stent + kematian (6 bulan)	Dual non-responsif terhadap aspirin dan clopidogrel mengidentifikasi pasien pada risiko trombosis stent dan kematian yang sangat tinggi.
Migliorini et al. ⁸⁰	215	LTA (Agregasi trombosit yang diinduksi ADP)	PCI, DES	Trombosis stent, kematian jantung	HRPR (<i>high residual platelet reactivity</i>) setelah clopidogrel 600 mg adalah penanda kuat peningkatan risiko kematian jantung dan trombosis stent.

Studi *TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel)* membandingkan clopidogrel dan prasugrel berdasarkan reaktivitas trombosit yang diuji dengan uji *VerifyNow* pada pasien penyakit arteri koroner stabil yang menjalani PCI elektif. Meskipun beralih dari clopidogrel ke prasugrel memberikan penghambatan agregasi trombosit yang efektif, tingkat kejadian sangat rendah pada pasien ini terlepas dari respons terhadap terapi antiplatelet, tidak menunjukkan utilitas klinis dari strategi ini.⁸¹

Uji coba *ARCTIC (The Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting)* menguji total 2440 pasien kardiovaskular berisiko rendah yang diacak ke kelompok di mana penyesuaian dosis obat antiplatelet dilakukan berdasarkan hasil pengujian agregometri trombosit, dan kelompok konvensional tanpa pemantauan dan penyesuaian dosis obat.⁸²

2.7 Pertimbangan Risiko-Manfaat Pada Terapi Anti Platelet

Antiplatelet menghambat beberapa tahapan proses pembentukan trombus yang meliputi adhesi, aktivasi, degranulasi, dan agregasi trombosit. Namun karena fungsi patologis dan fisiologis trombosit disebabkan oleh mekanisme yang sama, sulit untuk memisahkan manfaat terapi antiplatelet dari efek berbahaya, seperti peningkatan risiko perdarahan.⁷⁰ Terapi anti platelet ganda (*Dual Anti Platelet, DAPT*) yang terdiri dari

aspirin ditambah antagonis reseptor P2Y₁₂ merupakan standar pengobatan IMA. Dalam konteks terapi IKP pada IMA, terapi anti platelet ganda selama satu tahun telah terbukti mengurangi risiko trombosis stent. Bagaimanapun, durasi terapi anti platelet melebihi 1 tahun setelah IMA dan atau IKP dapat mengurangi angka kejadian IMA berulang, yang terkait dengan angka mortalitas sebesar 15%.⁸³

Secara umum penggunaan clopidogrel 75 mg perhari dapat diberikan pada penderita penyakit koroner, cerebrovaskular, atau penyakit arteri perifer yang tidak dapat mentolerir pemberian aspirin. Menurut Studi CURE, COMMIT dan CLARITY-TIMI 28 terapi anti platelet pada penderita IMA dengan atau tanpa elevasi segmen ST setelah tindakan stenting yaitu aspirin dan clopidogrel dengan *loading* dan *maintenance dose* 300-600 mg dan 75-150 mg mencapai level yang berbeda dalam pencapaian inhibisi platelet. Ketika dievaluasi pada populasi yang cukup besar, ternyata clopidogrel dosis tinggi tidak menurunkan luaran klinis dibandingkan dosis standar pada penderita yang akan dilakukan IKP. Sementara risiko perdarahan menjadi meningkat, menurut studi CURE terapi anti platelet ganda aspirin dan clopidogrel meningkatkan kejadian perdarahan 38% dibandingkan dengan pemberian aspirin saja. Suplementasi penghambat pompa proton direkomendasikan untuk mengurangi perdarahan lambung pada penderita dengan riwayat perdarahan saluran cerna bagian atas.⁸⁴

Ticagrelor merupakan antagonis reseptor P2Y₁₂ reversibel, yang menunjukkan inhibisi platelet yang lebih besar dan lebih cepat dibandingkan clopidogrel. Pada studi PLATO dibandingkan penggunaan ticagrelor *loading dose* 180 mg, *maintenance dose* 2 x 90 mg dengan clopidogrel *loading dose* 300-600 mg, *maintenance dose* 75 mg untuk mencegah serangan kardiovaskuler pada penderita SKA dengan atau tanpa ST elevasi yang dirawat di rumah sakit dan diamati selama 12 bulan. Angka kematian karena penyakit vaskular, IMA dan stroke adalah masing-masing 4,0%, 5,8%, 1,5% pada penderita yang mendapatkan ticagrelor dibandingkan 5,1 %, 6,9%, 1,3% pada penderita yang mendapatkan clopidogrel dengan (*hazard ratio*, HR) 0.84 (95% CI 0.77-0.92; p < 0,001).

Sementara komplikasi perdarahan mayor tidak berbeda signifikan antara ticagrelor dengan clopidogrel yaitu 11,6% dan 11,2%. Namun terjadi perbedaan

bermakna pada perdarahan mayor yang tidak terkait dengan CABG yaitu 4,5% pada ticagrelor dan 3,8% pada clopidogrel. Selain terjadi peningkatan kejadian perdarahan gastrointestinal dan intrakranial pada ticagrelor dibandingkan clopidogrel, juga terjadi peningkatan serum kreatinin.^{85,86} Oleh karena itu, dalam praktek klinis terapi anti platelet ganda aspirin dengan clopidogrel masih digunakan secara luas, karena efek antiagregasi platelet yang masih baik, dan efek samping perdarahan yang lebih minimal dibandingkan golongan antiplatelet yang lebih baru, walaupun clopidogrel memiliki keterbatasan antara lain, masih merupakan pro drug dan variabilitas pada penderita masih cukup besar.^{84,86}

Studi PLATO telah menunjukkan bahwa ticagrelor lebih superior dibandingkan dengan clopidogrel dalam menurunkan titik akhir primer (kematian akibat penyebab vaskular, infark miokard atau stroke) pada pasien SKA dengan atau tanpa elevasi segmen ST. Oleh karena itu, panduan tatalaksana penggunaan terapi anti platelet ganda berdasarkan ESC tahun 2017 merekomendasikan pemberian ticagrelor (*loading dose* 180 mg, *maintenance dose* 90 mg dua kali sehari) di atas aspirin, terlepas dari strategi pengobatan awal, termasuk pasien yang telah diberikan clopidogrel (yang harus dihentikan saat pemberian ticagrelor) kecuali terdapat kontraindikasi (Rekomendasi Kelas 1, Level Bukti B).^{85,86}

Pada studi PLATO, ticagrelor tidak menunjukkan manfaat dibandingkan clopidogrel pada subyek di Amerika Serikat dan Kanada.⁴ Berbagai studi telah menunjukkan bahwa populasi Asia Timur memiliki risiko kejadian aterotrombotik yang lebih rendah dengan kecenderungan risiko perdarahan serius yang lebih tinggi dengan pengobatan antitrombotik. Pada tahun 2012, Jeong dkk. melaporkan fenomena "Paradoks Asia Timur" pada pasien PJK disebabkan oleh hilangnya fungsi pembawa alel sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) (65% pada orang Asia Timur vs. 30% pada orang Kaukasia). Oleh karena itu, pilihan terapi antiplatelet antagonis reseptor P2Y12 terkait dengan pertimbangan risiko-manfaat dalam praktik sehari-hari menjadi topik yang menarik.⁸⁷

Yun dkk. melaporkan studi observasional yang melibatkan 70.715 populasi Asia Timur dengan SKA, dibandingkan dengan clopidogrel, ticagrelor dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan tetapi penurunan risiko kematian. Prasugrel dikaitkan

dengan peningkatan risiko perdarahan tanpa perbedaan efektivitas. Risiko perdarahan dan kejadian iskemik serupa antara ticagrelor dan prasugrel.¹⁸ Sun dkk. dalam meta-analisis yang melibatkan 270.937 pasien SKA dari 10 uji klinis dan 18 studi observasional menunjukkan bahwa ticagrelor tidak lebih unggul dari clopidogrel pada titik akhir primer kejadian kardiovaskular mayor tetapi dikaitkan dengan risiko perdarahan yang lebih tinggi. Strategi IKP dan etnis yang berbeda mungkin menjadi faktor yang berkontribusi terhadap variabilitas efek terapeutik ticagrelor yang diamati.¹⁷

2.8 Stratifikasi Risiko Iskemia dan Perdarahan

Penggunaan skor dapat dijadikan standar dalam durasi terapi antiplatelet ganda untuk memaksimalkan perlindungan iskemik dan meminimalkan risiko perdarahan pada masing-masing pasien setelah menjalani IKP baik pada keadaan SKA maupun SKK. Penilaian risiko iskemik dan/atau perdarahan dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa skor tervalidasi.^{74,86}

Penerapan skor PRECISE-DAPT (Gambar 2.3) pada saat tindakan IKP dapat menentukan durasi pemberian terapi anti platelet ganda. Skor PRECISE-DAPT telah dinilai secara retrospektif pada pasien secara acak (n = 10.081) untuk mengidentifikasi komplikasi perdarahan dan iskemia dengan durasi terapi anti platelet ganda jangka panjang (12-24 bulan) atau jangka pendek (3-6 bulan). Pada pasien dengan skor PRECISE-DAPT ≥ 25 dan risiko perdarahan tinggi (Gambar 2.1), terapi anti platelet ganda jangka panjang (12-24 bulan) dikaitkan dengan tidak adanya manfaat iskemik dengan risiko perdarahan yang tinggi.⁷⁴

	PRECISE-DAPT score [18]	DAPT score [15]
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)
Score calculation ^a	HB WBC Age CrCl Prior Bleeding Score Points	Age Cigarette smoking +1 pt Diabetes mellitus +1 pt MI at presentation +1 pt Prior PCI or prior MI +1 pt Paclitaxel-eluting stent +1 pt Stent diameter <3 mm +1 pt CHF or LVEF <30% +2 pt Vein graft stent +2 pt
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points
Decision making cut-off suggested	Score $\geq 25 \rightarrow$ Short DAPT Score <25 \rightarrow Standard/long DAPT	Score $\geq 2 \rightarrow$ Long DAPT Score <2 \rightarrow Standard DAPT
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Gambar 2. 5 Skor PRECISE-DAPT dan DAPT⁸⁶

Skor DAPT (**Gambar 2.5**) merupakan skor tervalidasi yang dikembangkan dari studi DAPT yang melibatkan 11.648 pasien. Skor ini melibatkan 9 variabel yaitu usia, gagal jantung kongestif/fraksi ejeksi ventrikel kiri rendah, stenting cangkok vena, Presentasi klinis IMA, Riwayat IKP atau Riwayat IMA, diabetes, diameter stent <3 mm, merokok, dan *paclitaxel-eluting stent* menghasilkan skor mulai dari -2 hingga +10. Penilaian skor dilakukan setelah 12 bulan pemberian antiplatelet ganda tanpa komplikasi. Skor ≥ 2 dianggap sebagai risiko iskemik tinggi dengan anjuran pemberian antiplatelet ganda selama 30 bulan.⁸⁶

2.9 Primary PCI

Penanganan STEMI memerlukan revaskularisasi cepat pada pembuluh yang terkena untuk mencapai hasil klinis terbaik. Intervensi koroner perkutan primer (*Primary PCI*) merupakan terapi yang direkomendasikan untuk pasien STEMI dan revaskularisasi dini (dalam 2-4 jam setelah onset gejala) sangat efektif. *Door-to-balloon time* (DBT), atau interval yang diperlukan untuk melakukan PCI setelah pasien tiba di fasilitas, merupakan ukuran keberhasilan pengobatan STEMI. Pedoman saat ini merekomendasikan DBT 90 menit atau kurang. Namun, DBT hanya mewakili sebagian dari waktu iskemik total (*total ischemic time/TIT*), interval waktu dari onset oklusi koroner hingga reperfusi. Mempersingkat DBT lebih lanjut mungkin tidak secara signifikan mengurangi TIT, karena pemendekan DBT telah dicapai di sebagian besar fasilitas PCI di negara maju. Peluang utama untuk mengurangi TIT pada pasien STEMI sekarang terletak pada waktu pra-rumah sakit.⁸⁸

Primary PCI merupakan terapi reperfusi yang lebih disarankan dibandingkan dengan fibrinolisis apabila dilakukan oleh tim yang berpengalaman dalam 120 menit dari waktu kontak medis pertama. *Primary PCI* diindikasikan untuk pasien dengan gagal

jantung akut yang berat atau syok kardiogenik, kecuali bila diperkirakan bahwa pemberian *PCI* akan tertunda lama dan bila pasien datang dengan awitan gejala yang telah lama. Stenting lebih disarankan dibandingkan angioplasti balon untuk *Primary PCI*. Tidak disarankan untuk melakukan *PCI* secara rutin pada arteri yang telah tersumbat total lebih dari 24 jam setelah awitan gejala pada pasien stabil tanpa gejala iskemia, baik yang telah maupun belum diberikan fibrinolitik.⁸⁹

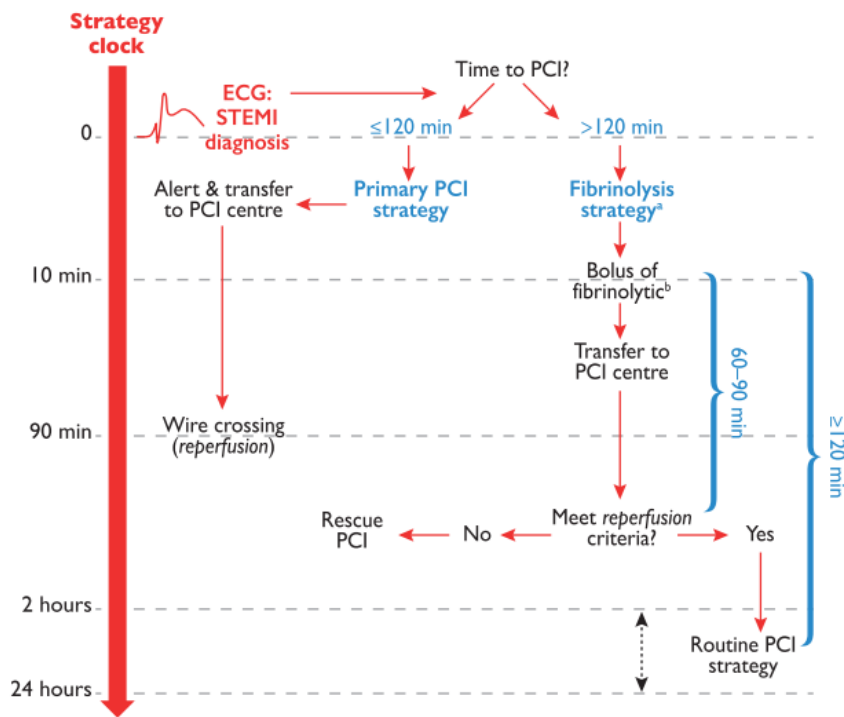
Bila pasien tidak memiliki indikasi kontra terhadap terapi dual antiplatelet dual (DAPT) dan kemungkinan dapat patuh terhadap pengobatan, drug-eluting stents (DES) lebih disarankan daripada bare metal stents (BMS).⁸⁹ Saat ini, terapi reperfusi untuk infark miokard akut dianggap berhasil secara angiografi ketika aliran TIMI 3 dicapai pada arteri koroner terkait infark. Namun, bahkan ketika aliran TIMI 3 tercapai, beberapa pasien memiliki reperfusi yang kurang optimal pada tingkat jaringan miokard, dan beberapa mekanisme telah disarankan untuk terlibat, antara lain, tidak ada reflow dan embolisasi distal. Oleh karena itu, prediktor lain terkait untuk reperfusi epikardial serta reperfusi miokard diperlukan.

Kami sebelumnya menjelaskan *myocardial blush grade* (MBG) setelah angioplasti primer sebagai prediktor penting dari ukuran infark dan kelangsungan hidup.⁸ Setelah penelitian ini, beberapa penulis lain mengkonfirmasi temuan ini dengan metode serupa pada pasien yang diobati dengan angioplasti koroner primer⁹ dan dengan prosedur yang agak berbeda. metode untuk pasien setelah pengobatan trombolitik dan menegaskan bahwa myocardial blush adalah prediktor independen untuk hasil pada pasien infark miokard akut yang diobati dengan terapi reperfusi.⁹⁰

Tabel 2. 3 Kriteria mayor dan minor untuk risiko tinggi perdarahan pada *PCI* Berdasarkan *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk* (risiko perdarahan tinggi apabila minimal salah satu kriteria mayor atau dua kriteria minor terpenuhi)

Table 7 Major and minor criteria for high bleeding risk according to the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk at the time of percutaneous coronary intervention (bleeding risk is high if at least one major or two minor criteria are met)

Major	Minor
● Anticipated use of long-term OAC ^a	● Age ≥ 75 years
● Severe or end-stage CKD (eGFR <30 mL/min)	● Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
● Haemoglobin <11 g/dL	● Haemoglobin 11–12.9 g/dL for men or 11–11.9 g/dL for women
● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion in the past 6 months or at any time, if recurrent	● Spontaneous bleeding requiring hospitalization and/or transfusion within the past 12 months not meeting the major criterion
● Moderate or severe baseline thrombocytopenia ^b (platelet count <100 × 10 ⁹ /L)	● Chronic use of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids
● Chronic bleeding diathesis	● Any ischaemic stroke at any time not meeting the major criterion
● Liver cirrhosis with portal hypertension	
● Active malignancy ^c (excluding non-melanoma skin cancer) within the past 12 months	
● Previous spontaneous intracranial haemorrhage (at any time)	



Gambar 2. 6 Strategi revaskularisasi pasien STEMI berdasarkan waktu kejadiannya
Klasifikasi aliran darah angiografi (kelas TIMI)

Aliran darah angiografi telah dinilai secara kualitatif dan diklasifikasikan ke dalam empat tingkatan (juga dikenal sebagai nilai aliran *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)). Kelas TIMI dikembangkan dari *Thrombolysis in Myocardial Infarction Studies* selama akhir 1980-an. Empat tingkat aliran dijelaskan sebagai berikut:⁹¹

- **TIMI Flow 0** : Tidak ada perfusi. Tidak ada aliran antegrade di luar titik oklusi

- **TIMI Flow 1** : Penetrasi tanpa perfusi. Bahan kontras melewati area obstruksi tetapi gagal untuk membuat opasitas seluruh lapisan koroner distal dari obstruksi selama durasi *cineangiographic*.
- **TIMI Flow 2** : Perfusi parsial. Bahan kontras melewati obstruksi dan mengisi lapisan koroner distal dari obstruksi. Namun, laju masuknya bahan kontras ke dalam pembuluh darah distal dari obstruksi terlihat lebih lambat. Aliran distal di arteri lebih sedikit daripada di arteri non-infark
- **TIMI Flow 3** : Perfusi lengkap. Aliran antegrade ke distal obstruksi terjadi secepat aliran antegrade ke dproksimal obstruksi, dan pengisian kontras pada arteri yang terkena infark secepat pengisian kontras dari arteri non-infark.

Ada sejumlah faktor, yang bekerja bersama-sama, yang menentukan patensi arteri koroner setelah trombolisis; termasuk hemodinamik, anatomi arteri lokal, trombus, mekanisme seluler, dan masalah prosedural. Tingkat aliran TIMI, yang telah ditentukan pada berbagai titik waktu setelah trombolisis, berkorelasi dengan mortalitas setelah infark.⁹²

Klasifikasi *Myocardial Blush Grade* (MBG)

Myocardial blush grade mengevaluasi kepadatan kontras di daerah arteri miokard yang berhubungan dengan infark dibandingkan dengan daerah arteri yang tidak berhubungan dengan infark pada angiografi koroner.⁹³

- **MBG 0** : tanpa *myocardial blush* atau densitas kontras
- **MGB 1**: *myocardial blush* minimal atau densitas kontras
- **MBG 2** : moderate *myocardial blush* atau densitas kontras kurang dari yang diperoleh selama angiografi kontralateral arteri koroner ipsilateral yang tidak berhubungan dengan infark
- **MBG 3** : *myocardial blush* normal atau densitas kontras.

2.10 Definisi MACCE

Major Adverse Cardiovascular Events (MACCE) tetap menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI). Pembagian komponen MACCE dapat bervariasi tergantung pada penelitian atau pengujian klinis tertentu. Pembagian komponen MACCE lainnya dapat mencakup peristiwa seperti revaskularisasi darurat (seperti angioplasti koroner atau operasi *bypass* jantung), atau rehospitalisasi yang tidak direncanakan. Pada penelitian ini, **composite MACCE kami definisikan positif** jika pasien mengalami salah satu *adverse outcomes* sebagai berikut : kematian, readmisi/ rehospitalisasi karena IMA atau gagal jantung, PCI berulang, atau terjadi komplikasi perdarahan yang memerlukan penanganan medis.⁹⁴

The United States Food and Drugs Administration (FDA) pada tahun 2008 dan *European Medicines Agency* (EMA) pada tahun 2012, telah menyediakan guideline untuk digunakan terhadap 3 poin dari MACCE, yaitu infark miokard akut, stroke, dan mortalitas akibat kardiovaskuler pada seluruh trials untuk mengevaluasi keamanan kardiovaskuler pada agen diabetes. Beberapa trials menggunakan 4 poin dari MACCE termasuk hospitalisasi untuk angina tidak stabil dan prosedur revaskularisasi. Dan 5 poin dari MACCE saat ini termasuk gagal jantung.⁹⁵

European Society of Cardiology (ESC) memberikan MACCE sebagai "kematian, serangan jantung, atau stroke yang disebabkan oleh penyakit arteri koroner atau penyakit vaskular perifer". Istilah ini biasanya digunakan dalam penelitian klinis dan uji coba untuk mengevaluasi efektivitas terapi atau intervensi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.⁹⁶

MACCE menjadi penting dalam penelitian klinis dan uji coba karena merupakan outcome akhir yang signifikan dan berat pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Evaluasi efektivitas terapi dan intervensi yang diuji dalam penelitian klinis dan uji coba sering kali didasarkan pada kemampuan mereka untuk mengurangi risiko terjadinya MACCE.⁹⁷

Komplikasi Terapi DAPT

Terapi dual antiplatelet (DAPT), termasuk Aspirin dan P2Y12-inhibitor, merupakan landasan utama pada kedua kondisi akut dan manajemen jangka panjang dari sindrom koroner akut (SKA). Platelet inhibition (PLATO) trial menunjukkan bahwa penggunaan ticagrelor lebih superior dibandingkan clopidogrel, untuk menurunkan kejadian MACCE dalam hal ini kematian akibat penyakit kardiovaskuler, infark miokard, atau stroke pada pasien SKA. Berdasarkan data saat ini guideline mengadvokasi penggunaan antiplatelet yang potent setelah SKA, dan ticagrelor lebih direkomendasikan dibandingkan clopidogrel terkhusus pada kondisi STEMI.

Penggunaan DAPT setelah PCI berhubungan dengan sejumlah komplikasi klinis jangka panjang yang meningkatkan beban rehospitalisasi. Studi kohort besar di Jepang menunjukkan bahwa pasien yang menghentikan DAPT lebih awal mengalami angka kejadian iskemik lebih tinggi, termasuk infark miokard dan kebutuhan PCI ulang, dibandingkan mereka yang melanjutkan DAPT ≥ 3 bulan, sehingga menegaskan hubungan penghentian dini DAPT dengan risiko revascularisasi berulang⁹⁸. Hasil uji acak MASTER DAPT menambahkan bukti bahwa pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi, meskipun terapi DAPT singkat noninferior terhadap terapi standar dalam hal efek samping, angka kejadian infark miokard tetap muncul sebagai bagian dari MACCE, yang berdampak pada rehospitalisasi serta perlunya intervensi ulang⁹⁹. Sementara itu, analisis nasional di Inggris melaporkan bahwa sekitar 9,1% pasien pasca-SKA mengalami rehospitalisasi akibat gagal jantung dalam tahun pertama, suatu komplikasi yang juga terkait dengan tingginya angka mortalitas, dan hal ini menyoroti peran penting regimen pasca-PCI, termasuk DAPT, dalam memodifikasi risiko rehospitalisasi kardiovaskular jangka panjang¹⁰⁰.

Selain itu, komplikasi perdarahan adalah komplikasi non iskemik tersering dari SKA. Yang terpenting dari komplikasi perdarahan adalah kondisi perburukan dari klinis pasien, termasuk peningkatan mortalitas yang telah menyita perhatian beberapa tahun terakhir.¹⁰¹ Menyeimbangkan manfaat terapi anti iskemik pada SKA dengan resiko perdarahan pada penggunaan terapi antiplatelet dan intervensi sangat penting dalam manajemen pasien.¹⁰² Klasifikasi perdarahan pada SKA telah di kemukakan dengan berbagai macam kriteria dari beberapa studi yang ada sampai saat ini. Saat ini definisi perdarahan konsisten menggunakan parameter laboratorium, seperti penurunan

hemoglobin dan peningkatan hematokrit, kejadian klinis, termasuk kondisi yang membutuhkan transfusi atau operasi, tamponade, hematoma dan beberapa derajat perdarahan. Setiap definisi menggabungkan kombinasi yang berbeda dari setiap elemen data dan mengurutkan sesuai dengan kategori keparahan yang dimana sangat bervariasi.¹⁰²

2.11 Plausibilitas Biologis dan Hubungan Kausal antara STEMI dengan Ticagrelor dan Clopidogrel

STEMI merupakan manifestasi akut dari penyumbatan koroner primer, yang sebagian besar disebabkan oleh trombosis platelet pada plak aterosklerotik yang pecah. Aktivasi platelet dan agregasi merupakan langkah kunci dalam pembentukan trombus koroner, sehingga menjadi target utama terapi antiplatelet.¹⁰³

Clopidogrel dan ticagrelor merupakan obat antiplatelet, namun memiliki mekanisme kerja berbeda. Clopidogrel adalah prodrug yang diubah menjadi bentuk aktif di hati dan bekerja sebagai antagonis *irreversibel* pada reseptor P2Y₁₂ platelet, menghambat agregasi platelet dan mengurangi risiko pembentukan trombus.^{61,67} Sebaliknya, ticagrelor merupakan antagonis P2Y₁₂ reversibel yang memiliki onset kerja lebih cepat dan efek antiplatelet yang lebih konsisten dibanding clopidogrel, sehingga lebih efektif dalam menekan agregasi platelet pada fase akut STEMI.^{58,65,66,70}

Plausibilitas biologis ini mendukung hubungan kausal antara penggunaan antiplatelet P2Y₁₂ dan penurunan kejadian komplikasi kardiovaskular pada pasien STEMI, termasuk reinfark, stroke, dan kematian kardiovaskular. Studi klinis besar seperti PLATO *trial* menunjukkan bahwa ticagrelor dapat menurunkan kejadian kardiovaskular mayor dibanding clopidogrel tanpa meningkatkan risiko perdarahan fatal secara signifikan.^{11,104}

Dengan demikian, terdapat dasar biologis yang jelas yang mendukung hubungan kausal antara terapi antiplatelet P2Y₁₂, baik ticagrelor maupun clopidogrel, dan penurunan kejadian komplikasi kardiovaskular pada pasien STEMI. Integrasi antara mekanisme molekuler platelet, dinamika trombosis, dan bukti klinis dari trial memperkuat

kesimpulan bahwa penghambatan jalur P2Y12 merupakan strategi efektif untuk meningkatkan hasil klinis, menurunkan mortalitas, dan mengurangi risiko komplikasi pada pasien dengan STEMI.

2.12 *Precision Medicine* Penggunaan Ticagrelor dan Clopidogrel

Precision medicine (PM) merupakan pendekatan kedokteran modern yang berfokus pada penyesuaian terapi berdasarkan karakteristik individu atau subpopulasi pasien tertentu. Berbeda dengan pendekatan tradisional yang bersifat *one size fits all*, memberikan satu jenis terapi untuk semua pasien dengan diagnosis serupa. PM mempertimbangkan variasi genetik, usia, jenis kelamin, gaya hidup, faktor lingkungan, etnisitas, serta kondisi klinis masing-masing individu. Tujuan utamanya adalah mencapai terapi yang lebih tepat sasaran, diagnosis yang lebih akurat, pencegahan yang lebih efektif, serta penurunan efek samping obat.^{105,106}

Istilah *precision medicine* sebelumnya sering disamakan dengan *personalised medicine*, *stratified medicine*, atau *targeted therapy*. Namun, istilah *personalised medicine* dinilai kurang tepat karena berimplikasi bahwa pengobatan disusun secara eksklusif untuk satu individu. Oleh karena itu, komunitas ilmiah global kini lebih banyak menggunakan istilah *precision medicine*. Definisi resmi dari *US National Academy of Sciences* menggambarkan PM sebagai pemanfaatan data genomik, epigenomik, faktor lingkungan, dan komponen biologis lain untuk memahami pola penyakit individu, sehingga dapat menghasilkan terapi yang lebih efektif dan rasional.^{23,107}

Perkembangan pesat biologi molekuler dan teknologi analisis data dalam dekade terakhir menjadi pendorong utama implementasi PM. Penurunan biaya *genomic sequencing*, serta kemajuan teknologi *big data*, memungkinkan pengumpulan dan analisis informasi dalam skala besar—mulai dari *whole genome sequencing* (WGS), *electronic health records* (EHRs), hingga data yang diperoleh dari perangkat pemantauan kesehatan digital. Data kompleks tersebut kemudian dianalisis menggunakan algoritma komputasional untuk mengidentifikasi pola respons terhadap terapi, sehingga

pengobatan dapat difokuskan pada kelompok pasien dengan risiko atau kerentanan tertentu.^{23,105}

Selain pada tingkat individual, PM juga memiliki dimensi populasi yang kuat. Penerapan PM memungkinkan pengembangan strategi kesehatan masyarakat yang lebih tepat sasaran dengan mempertimbangkan kerentanan genetik dan faktor lingkungan pada kelompok tertentu. Pendekatan ini turut memperluas konsep *5P medicine*, yakni *preventive, personalised, precision, population, dan participatory medicine* yang menempatkan pasien sebagai partisipan aktif dalam proses riset dan pengambilan keputusan medis.^{108,109}

Prinsip PM menjadi semakin penting dalam menentukan terapi antiplatelet optimal, terutama pada pasien *Syndrome Koroner Akut* (SKA) dengan risiko perdarahan tinggi (*high bleeding risk*, HBR). Pendekatan ini menekankan pentingnya individualisasi terapi berdasarkan profil genetik, klinis, serta keseimbangan antara risiko iskemik dan risiko perdarahan setiap pasien.^{108–111}

Pedoman internasional umumnya merekomendasikan *dual antiplatelet therapy* (DAPT) selama 12 bulan pada pasien SKA, dengan kombinasi aspirin dan *P2Y12 inhibitor* seperti ticagrelor, untuk menurunkan risiko kejadian iskemik berulang.¹¹² Ticagrelor memiliki efek protektif iskemik yang lebih kuat dibandingkan clopidogrel, namun di sisi lain meningkatkan risiko perdarahan. Kondisi ini menciptakan dilema klinis pada populasi HBR, di mana manfaat pencegahan trombotik harus ditimbang terhadap potensi komplikasi perdarahan serius.¹¹⁰

Dalam praktik klinis nyata, data dari berbagai registri menunjukkan bahwa pada pasien HBR, clopidogrel sering lebih banyak digunakan dibandingkan ticagrelor, meskipun pedoman tidak secara eksplisit merekomendasikannya. Fenomena ini dikenal sebagai *treatment paradox*, yakni kecenderungan klinisi memilih obat dengan profil keamanan perdarahan yang lebih baik, meskipun efektivitas antitrombotiknya relatif lebih rendah.

Beberapa registri besar, termasuk *CHANGE DAPT* dan *SCOPE registry*, menunjukkan bahwa pada pasien SKA dengan HBR yang menjalani intervensi koroner

perkutan menggunakan *drug-eluting stent*, penggunaan ticagrelor dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan besar tanpa perbaikan bermakna pada luaran iskemik.¹¹³ Analisis dari *START-ANTIPLATELET registry* juga menunjukkan bahwa clopidogrel lebih banyak dipilih untuk pasien dengan risiko iskemik dan perdarahan tinggi, terutama mereka yang memiliki riwayat infark miokard, anemia, trombositopenia, atau penyakit ginjal kronik berat.¹¹⁴

Menariknya, dalam beberapa analisis lanjutan, tidak ditemukan peningkatan bermakna risiko perdarahan pada pasien HBR yang menerima ticagrelor. Hal ini diduga karena adanya faktor protektif seperti penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) secara luas, yang dapat menurunkan risiko perdarahan gastrointestinal hingga 70–90%, pemilihan akses radial pada prosedur PCI yang menurunkan perdarahan mayor dibanding akses femoral, serta strategi durasi DAPT pendek (3–6 bulan) yang kini direkomendasikan bagi pasien HBR tanpa mengorbankan perlindungan terhadap kejadian iskemik.^{110,112,115}

Namun demikian, hasil dari *SWEDEHEART Registry* menyoroiti perlunya kehati-hatian pada pasien usia lanjut (≥ 80 tahun) dengan infark miokard. Dalam populasi ini, ticagrelor meningkatkan risiko perdarahan sebesar 48% dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan clopidogrel, meskipun menurunkan insiden infark miokard dan stroke. Fakta ini menegaskan bahwa usia lanjut dan risiko perdarahan harus menjadi komponen utama dalam penerapan PM, di mana pemilihan agen antiplatelet harus benar-benar disesuaikan secara individual untuk menyeimbangkan manfaat iskemik dan keamanan terapi.¹¹⁶

Pada pasien dengan risiko trombotik tinggi (*high thrombotic risk*, HTR), intensitas penghambatan trombosit perlu disesuaikan agar dapat meminimalkan kejadian iskemik berulang tanpa memperbesar risiko perdarahan berat. Studi observasional besar menunjukkan bahwa ticagrelor, sebagai *P2Y12 inhibitor* yang lebih poten, memberikan perlindungan lebih baik terhadap kejadian iskemik berulang dibandingkan clopidogrel, terutama pada kelompok HTR. Namun, tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam mortalitas total maupun NACE antara kedua agen tersebut, menegaskan perlunya

penilaian komprehensif terhadap profil risiko pasien sebelum menentukan pilihan terapi.¹¹⁷

Dalam kerangka PM, pasien dengan risiko trombotik tinggi dan risiko perdarahan rendah dapat memperoleh manfaat lebih besar dari ticagrelor. Sebaliknya, pada pasien dengan risiko trombotik tinggi namun juga memiliki komorbiditas yang meningkatkan risiko perdarahan, seperti penyakit ginjal kronik atau usia lanjut, strategi individualisasi dapat mencakup pemendekan durasi DAPT, pemilihan dosis lebih rendah, atau transisi ke agen yang lebih aman.¹¹¹

Analisis berbasis registri nasional dengan jumlah pasien besar (>25.000 pasien) menunjukkan bahwa penggunaan ticagrelor atau prasugrel dibandingkan clopidogrel memberikan perlindungan iskemik yang lebih baik tanpa peningkatan signifikan risiko perdarahan setelah penyesuaian *propensity score*. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pemilihan pasien yang tepat serta optimasi faktor klinis pendukung, ticagrelor dapat memberikan *net clinical benefit* positif bahkan pada kelompok risiko tinggi.¹¹⁴

Selain faktor klinis, variabilitas genetik turut berperan penting. Clopidogrel merupakan *prodrug* yang memerlukan aktivasi oleh enzim CYP2C19. Pada pasien dengan varian genetik yang menurunkan fungsi enzim tersebut (*poor metabolizer*), efek antiplatelet menjadi berkurang, meningkatkan risiko kejadian trombotik. Dalam populasi ini, ticagrelor menjadi pilihan lebih rasional karena aktivitasnya tidak dipengaruhi oleh variasi genetik CYP2C19.^{118,119}

Penerapan *precision medicine* dalam terapi antiplatelet pada pasien SKA menuntut penilaian yang menyeluruh seperti risiko iskemik, risiko perdarahan, serta profil genetik pasien. Pendekatan ini memungkinkan dokter menyesuaikan intensitas penghambatan trombosit untuk memaksimalkan manfaat terapi tanpa meningkatkan komplikasi. Dengan strategi yang terpersonalisasi, keseimbangan antara efektivitas dan keamanan dapat dicapai, memberikan hasil klinis yang lebih optimal dan berkelanjutan pada setiap individu.^{110,118}

2.13 Implikasi Temuan Penelitian terhadap Strategi Terapi Antiplatelet pada Praktik Kedokteran Primer

Penggunaan obat antiplatelet merupakan salah satu strategi utama dalam pencegahan kejadian kardiovaskular sekunder pada pasien PJK. Penggunaan ticagrelor atau clopidogrel direkomendasikan sebagai bagian dari terapi DAPT pada pasien yang telah menjalani intervensi koroner perkutan atau mengalami sindrom koroner akut.⁶

Ticagrelor, sebagai antagonis P2Y₁₂ reversibel, memiliki onset kerja cepat dan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan clopidogrel dalam beberapa studi klinis besar, seperti PLATO trial, yang menunjukkan penurunan kejadian kardiovaskular mayor tanpa peningkatan signifikan pada perdarahan fatal.¹⁰⁴ Sebaliknya, clopidogrel lebih banyak digunakan karena biaya yang lebih rendah dan ketersediaan luas, meskipun respons obat dapat bervariasi antar individu akibat faktor genetik dan farmakokinetik.²²

Di tingkat primer, dokter umum berperan penting dalam pemilihan terapi antiplatelet, edukasi pasien, dan monitoring kepatuhan pengobatan. Studi menunjukkan bahwa implementasi temuan klinis terbaru di layanan primer dapat meningkatkan efektivitas terapi, meningkatkan kualitas hidup, menurunkan risiko kematian, dan mengurangi kebutuhan rujukan ke rumah sakit.¹²⁰ Selain itu, pertimbangan risiko perdarahan, profil pasien, dan keterjangkauan obat menjadi faktor penting dalam pengambilan keputusan terapeutik di praktik sehari-hari.²²

Dengan demikian, integrasi temuan penelitian terkait efektivitas dan keamanan ticagrelor versus clopidogrel ke dalam praktik layanan primer sangat penting untuk optimasi strategi antiplatelet, meningkatkan keselamatan pasien, dan mendukung efisiensi sistem kesehatan.