

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia. Berdasarkan data WHO tahun 2021, penyakit jantung koroner menyebabkan kematian sepertiga bahkan lebih pada individu yang berusia diatas usia 35 tahun (Kementrian Kesehatan RI, 2023).

Berdasarkan data Rikesdas 2018 di Indonesia kasus penyakit jantung dan pembuluh darah semakin bertambah tiap tahunnya, yaitu 2.784.064 orang yang mengidap penyakit jantung. Data dan informasi yang diperoleh dari bagian pusat jantung RS Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2006 – 2011, menunjukkan sebanyak 17.923 kunjungan pada tahun 2006 dan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2011 yaitu 25.490 (Rikesdas, 2018).

Penyakit jantung koroner merupakan penyakit jantung yang didahului dengan proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu proses yang melibatkan pengendapan lipoprotein plasma dan proliferasi elemen seluler di dinding arteri. Kondisi ini perlahan berkembang melalui beberapa tahapan yang dimulai dengan pembentukan *fatty streaks* (Plak lemak) yang sebagian besar terdiri dari pembentukan *foam cell* (sel busa) yang akhirnya menjadi timbunan plak yang ditutupi oleh *fibrous cap* (lesi jaringan ikat). Plak ini akan menyebabkan aliran darah arteri tersumbat sehingga memicu ruptur plak dan pembentukan trombus sehingga menyebabkan penyumbatan pembuluh darah arteri dan menyebabkan penyakit jantung koroner (Santosa & Baharuddin, 2020).

Terapi pasien dengan PJK dipusatkan pada pemulihan aliran darah dengan penggunaan farmakoterapi seperti fibrinolitik, antikoagulan dan antiplatelet untuk melarutkan trombus dan mencegah restenosis. Dilanjutkan dengan tindakan non-bedah yaitu *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dan tindakan pembedahan yaitu *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) (Xu, et al, 2022).

Percutaneous Coronary Intervention (PCI) atau disebut juga *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty* (PTCA) merupakan suatu tindakan melebarkan penyempitan arteri koroner dengan menggunakan balon yang dimasukkan melalui kateter. Teknik ini merupakan pengembangan dari teknik *angioplasty* balon yaitu dengan pemasangan stent untuk membuka arteri koroner yang mengalami penyempitan atau sumbatan. Pemasangan *ring/stent* dapat mencegah penyempitan kembali atau restenosis. Riset telah menunjukkan bahwa angka restenosis setelah *angioplasty* koroner sederhana tanpa stent adalah 30% sampai 40%, tetapi angka restenosis berkurang sampai 20% bila stent digunakan (Khan, Muqaddas, & Iqbal, 2016). Adanya penemuan ini maka PCI menjadi lebih aman dan komplikasi yang timbul menjadi lebih sedikit (Xu, et al, 2022).

Pemantauan hemostasis sehubungan dengan tindakan PCI sangat penting untuk mengoptimalkan faktor koagulasi sebelum tindakan PCI sehingga dapat mengurangi risiko perdarahan dan trombosis. Pemantauan ini pada umumnya dinilai melalui tes laboratorium standar seperti jumlah trombosit dan *activated partial thromboplastine time* (APTT). Tes fungsi trombosit, seperti *Light transmission aggregometry* (LTA) dan *Thromboelastography* (TEG) dapat digunakan untuk menilai derajat penghambatan trombosit. TEG merupakan pemeriksaan *real time* monitoring yang membantu klinisi menentukan pemberian terapi yang tepat (Xu, et al, 2022).

Pemeriksaan fungsi koagulasi di RS Wahidin Sudirohusodo adalah *activated partial thromboplastine time* (APTT) dan *plasma prothrombin time* (PPT). Durasi pemeriksaan yang lama menyebabkan pemeriksaan ini memiliki keterbatasan *realtime* monitoring sehingga memperlambat informasi untuk menentukan tindakan selanjutnya. Kelemahan yang lain, pemeriksaan ini hanya untuk mengetahui gangguan masif koagulasi saja . Batas nilai APTT dan PPT yang abnormal untuk penentuan pemberian intervensi hemostasis pada perdarahan masif belum bisa ditentukan dan pemeriksaan ini juga terbatas secara klinis (Bolliger & Tanaka, 2017).

Tromboelastografi (TEG) merupakan pemeriksaan *Point Of Care Testing* (POCT) untuk menilai secara global meliputi pembentukan, kekuatan, dan stabilitas bekuan melalui pengukuran fungsi koagulasi, fungsi platelet, interaksi platelet-fibrinogen, dan fibrinolisis. Hasil pemeriksaan TEG lebih singkat berupa grafik yang menggambarkan profil koagulasi dan fibrinolisis pasien, dengan parameter *R time* yaitu waktu yang dibutuhkan hingga awal terbentuknya bekuan darah, *K time* yaitu waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya *cross-link* dari fibrin, *α angle* menggambarkan kecepatan pembentukan fibrin, dan Maximum Amplitudo menggambarkan kekuatan bekuan trombosit yang terbentuk (Whitton & Healy, 2023).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka rumusan masalah dapat disusun sebagai berikut: Apakah terdapat perbedaan fungsi hemostasis menggunakan tromboelastografi pada pasien penyakit jantung koroner dengan tindakan *Percutaneous coronary intervention* (PCI)?

1.3 Tujuan dan Manfaat

2.1.1 Tujuan Umum

Mengetahui fungsi hemostasis (Nilai *R Time*, *K Time*, *Alpha Angel*, MA, dan LY30) menggunakan Tromboelastografi pada pasien penyakit jantung koroner dengan Tindakan PCI.

2.1.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur nilai *R* (waktu yang dibutuhkan hingga awal terbentuknya bekuan darah) pada pasien PJK dengan tindakan PCI
2. Mengukur nilai *K* (waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya *cross-link* dari fibrin) pada pasien PJK dengan tindakan PCI
3. Mengukur nilai *Alpha angel* (menggambarkan kecepatan pembentukan fibrin) pada pasien PJK dengan tindakan PCI
4. Mengukur nilai MA (kekuatan bekuan trombosit yang terbentuk) pada pasien PJK dengan tindakan PCI
5. Mengukur Nilai LY30 (menunjukkan derajat fibrinolisis pada 30 menit) pada pasien PJK dengan tindakan PCI
6. Menilai status koagulasi berdasarkan *R time*, *K Time*, *Alpha angle*, dan Maksimal Amplitudo
7. Menilai status fibrinolisis berdasarkan nilai Ly30.
8. Membandingkan status koagulasi dan status fibrinolisis.

2.1.3 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi kepada klinisi sebagai pemantauan fungsi hemostasis pada pasien Penyakit jantung koroner dengan Tindakan PCI dengan pemeriksaan Tromboelastografi.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi dan berguna untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

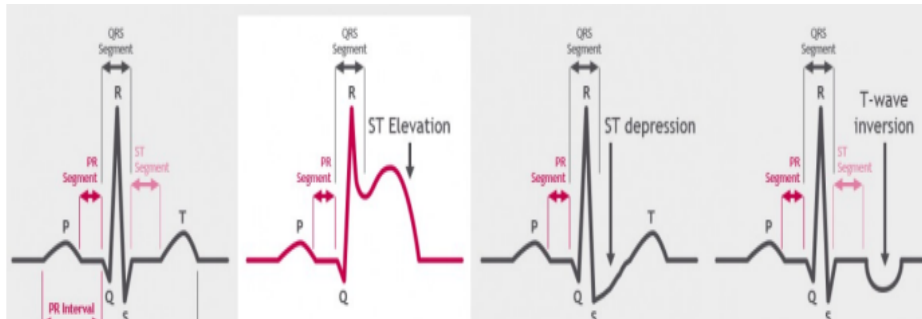
1.4 Penyakit jantung koroner

Penyakit Jantung Koroner (PJK) diterjemahkan oleh *American Heart Association* (AHA) penyakit jantung koroner merupakan penyakit jantung yang disebabkan oleh plak yang terbentuk di arteri jantung dan dapat menyebabkan serangan jantung, plak yang terbentuk di arteri koroner ini yang

tertumpuk disebut plak aterosklerosis (CDC. *Heart Disease Facts & Statistics* | *cdc.gov. Centers for disease control.2018*).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG), dan pemeriksaan penyakit jantung, penyakit jantung koroner terdiri atas (Mahmuda *et al.*, 2021) :

1. Angina Pektoris Stabil (APS)
2. Infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI: infark miokard elevasi segmen ST).
3. Infark Miokard ST Segmen Non Elevasi (NSTEMI) yang terdiri dari NSTEMI dan UAP (NSTEMI: Infark Miokard Non Elevasi Segmen ST) / UAP (Angina Pectoris Tidak Stabil).



Gambar 1. EKG Penyakit jantung Koroner (SinusRhythmlabels.svg)

Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner dari *American Heart Association* (AHA) melaporkan bahwa sebanyak 15,5 juta orang berusia ≥ 20 tahun di Amerika Serikat mengalami Penyakit jantung koroner. Kejadian PJK menurun dari 133 hingga 114 kasus per 10.000 orang per tahun di negara maju (Sanchis-Gomar *et al.*, 2016). Konsumsi narkoba memiliki hubungan dengan diagnosis PJK pada usia 2,2 tahun lebih awal (Hosseini *et al.*, 2021). PJK menjadi penyebab kematian nomor satu pada orang dewasa di negara-negara maju maupun negara berkembang. Angka kematian PJK diperkirakan meningkat sekitar 29% pada wanita dan 48% pada pria di negara maju antara tahun 1990 dan 2020; perkiraan peningkatan di negara-negara berkembang sebesar 120% pada perempuan dan 137% pada laki-laki. Di sisi lain, peningkatan kejadian PJK yang paling signifikan berdasarkan persentase diperkirakan terjadi di Timur Tengah dan Amerika Latin. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dari 49 negara di Eropa dan Asia utara, lebih dari 4 juta kematian tahunan disebabkan oleh PJK (Sanchis-Gomar *et al.*, 2016).

Faktor risiko PJK dibagi menjadi tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi. Faktor risiko PJK dijelaskan sebagai berikut (Themistocleous, Stefanakis dan Douda, 2017; Elfi *et al.*, 2021; Alpert, 2023) :

Faktor Risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain:

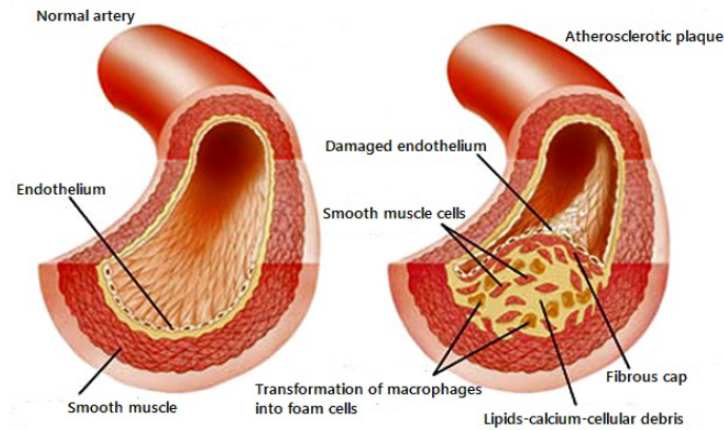
- Usia: Risiko PJK meningkat seiring bertambahnya usia, terutama pria di atas 45 tahun dan wanita di atas 55 tahun.
- Jenis Kelamin: Pria memiliki risiko lebih tinggi terkena PJK dibandingkan wanita. Namun, risiko ini menjadi sama setelah wanita mengalami menopause.
- Riwayat Keluarga PJK: Risiko PJK lebih tinggi jika Anda memiliki orang tua, saudara kandung, atau anak yang menderita PJK, terutama jika mereka mengalaminya di usia muda (sebelum usia 55 tahun untuk pria dan sebelum usia 65 tahun untuk wanita).
- Ras/Etnis: Orang keturunan Afrika-Amerika, Hispanik, Indian Amerika, dan beberapa kelompok Asia memiliki risiko lebih tinggi terkena PJK.

Faktor Risiko yang dapat dimodifikasi adalah :

- Merokok: Merokok merupakan faktor risiko utama PJK. Merokok merusak pembuluh darah, meningkatkan tekanan darah, dan mengurangi kadar oksigen dalam darah.
- Tekanan Darah Tinggi: Tekanan darah tinggi membuat jantung bekerja lebih keras dan dapat merusak arteri.
- Kolesterol Tinggi: Kolesterol tinggi, terutama kolesterol LDL, dapat menumpuk di dinding arteri dan membentuk plak.
- Diabetes: Diabetes meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah dan saraf, termasuk pembuluh darah di jantung.
- Obesitas: Kelebihan berat badan atau obesitas meningkatkan risiko PJK, tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, dan diabetes.
- Kurang Aktivitas Fisik: Kurang olahraga meningkatkan risiko PJK, obesitas, tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, dan diabetes.
- Pola Makan Tidak Sehat: Pola makan tinggi lemak jenuh, lemak trans, kolesterol, dan tinggi kandungan garam dapat meningkatkan risiko PJK.
- Stress: Stress dapat meningkatkan tekanan darah dan dapat memicu perilaku tidak sehat, seperti merokok atau makan berlebihan.
- Konsumsi Alkohol Berlebihan: Konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan tekanan darah dan kadar trigliserida dalam darah.

Patogenesis terjadinya PJK terutama diawali terbentuknya plak aterosklerosis. Aterosklerosis adalah proses kronis, ditandai dengan akumulasi progresif lipid, elemen fibrosa, dan molekul inflamasi di dinding arteri besar. Aterosklerosis dimulai dengan keluarnya kolesterol low density lipoprotein (LDL) ke ruang sub endotel, yang dapat diubah dan dioksidasi oleh berbagai agen. Partikel LDL yang teroksidasi/termodifikasi adalah molekul kemotaktik yang kuat yang memicu ekspresi molekul adhesi sel pembuluh darah dan molekul adhesi antar sel pada permukaan endotel, serta menstimulasi adhesi monosit dan migrasi ke ruang sub endotel (Themistocleous, Stefanakis dan Douda, 2017).

Monosit berubah menjadi makrofag di intima media. Makrofag mengikat LDL yang teroksidasi melalui reseptor pengumpul menjadi sel busa dan melepaskan sitokin pro inflamasi termasuk interleukin dan faktor nekrosis tumor. Perkembangan garis lemak (*fatty streaks*) dimana sel busa muncul di ruang sub-endotel merupakan hasil akhir dari proses tersebut. Di ruang sub-endotel terakumulasi bentuk leukosit lainnya, termasuk limfosit dan sel mast. Interaksi antara monosit, makrofag, sel busa dan sel T menginduksi respon imun seluler dan humoral (kaskade inflamasi) dengan memproduksi beberapa molekul pro inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor nekrosis faktor (TNF- α). Proses tersebut berlanjut dengan migrasi sel otot polos dari lapisan medial arteri ke intima, mengikuti garis lemak (*fatty streaks*) ke lesi yang lebih kompleks. Segera setelah sel otot polos berada di intima media menghasilkan molekul matriks ekstraseluler yang mengembangkan penutup fibrosa yang menutupi lapisan lemak awal. Di dalam Cap fibrosa sel busa mati, sehingga melepaskan lipid yang terkumpul di ruang ekstraseluler, membentuk kumpulan kaya lipid (inti nekrotik). Proses tersebut menghasilkan pembentukan lesi aterosklerotik kedua, plak fibrosa (Gambar 2) (Themistocleous, Stefanakis dan Douda, 2017).



Gambar 2. Patogenesis aterosklerosis (Themistocleous, Stefanakis dan Douda, 2017)

Aterosklerosis dapat digambarkan sebagai keadaan inflamasi pada intima (lapisan dalam) arteri yang diperburuk oleh faktor risiko seperti tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, merokok, diabetes, dan genetika. Dalam kasus aterosklerosis koroner, dapat terjadi dua jalur progresivitas utama yaitu lambat (*Slow Progression*) menyebabkan penebalan bertahap pada lapisan dalam arteri koroner mempersempit lumen arteri akibat akumulasi lemak, sel inflamasi dan jaringan fibrotik, kemudian *Rapid progression* atau fase cepat yang dapat terjadi asimtomatik (tanpa gejala) maupun simtomatik yang dapat berkembang menjadi komplikasi berat seperti perdarahan didalam plak, pecahnya plak pembentukan trombus tanpa penyumbatan total, dan sumbatan Sebagian atau total akibat trombus sehingga menyebabkan infark miokard (Libby 2019; He 2023).

1.5 Percutaneous Coronary Intervention (PCI)

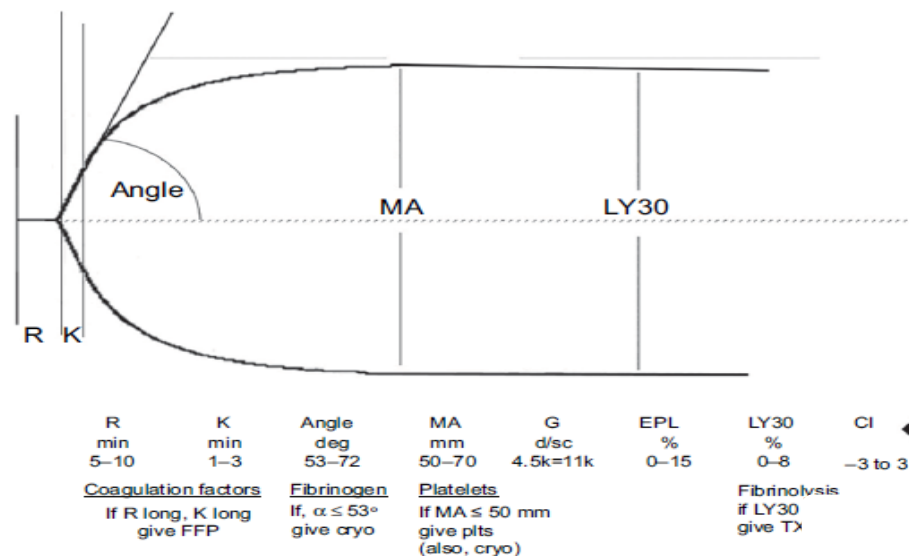
Percutaneous Coronary Intervention (PCI) merupakan prosedur invasif namun non-operatif yang dirancang untuk meringankan penyempitan atau penyumbatan arteri koroner, sehingga meningkatkan aliran darah ke otot jantung. PCI sangat penting dalam menangani penyebab utama kematian akibat PJK diseluruh dunia. PJK ditandai dengan akumulasi plak di dalam arteri koroner, sehingga mengurangi diameter pembuluh darah dan mengurangi suplai oksigen ke jantung. Berkurangnya suplai oksigen dapat menyebabkan angina (nyeri dada), sesak napas, atau bahkan infark miokard (MI) yang parah. Tindakan PCI dapat membantu memulihkan aliran darah normal dan meringankan gejala PJK (Abubakar *et al.*, 2023).

1.6 Tromboelastography (TEG)

Tromboelastografi (TEG) pertama kali dikembangkan pada tahun 1948 oleh Helmut Hartert di Universitas Heidelberg, TEG merupakan jenis grafik yang menggambarkan proses dari awal pembentukan bekuan hingga fibrinolisis. TEG ditetapkan sebagai metode yang sensitif untuk menilai seluruh proses koagulasi termasuk pembekuan, aktivasi trombosit, kinetika pembentukan bekuan, dan fibrinolisis. TEG telah banyak digunakan dalam panduan transfusi, membantu mengevaluasi fungsi hemostasis pada pasien dengan trauma (Wang *et al.*, 2020). (Whitton & Healy, 2023)

Tromboelastografi (TEG) memberikan alternatif yang baik untuk evaluasi fungsi hemostasis, termasuk fungsi platelet. TEG memberikan presentasi grafis dari keseluruhan prosedur pembekuan darah dan fibrinolisis. Perangkat TEG mencakup cup dan pin. Sampel darah utuh segar atau sitrat ditempatkan ke dalam cup, dan pin digantung di dalam sampel. Ketika sampel

diputar, gumpalan mulai terbentuk, dan sensor yang terletak pada pin berperan dalam mengirimkan informasi. Kemudian, grafik TEG akan dihasilkan dalam waktu hampir 30 menit, yang dapat digunakan untuk mengevaluasi sifat-sifat bekuan dan dinamika pembentukan bekuan. Ada banyak parameter yang diperoleh dari penelusuran TEG. Waktu reaksi (R) mencerminkan fungsi koagulasi dan berhubungan dengan jumlah faktor koagulasi (VIII, IX, XI, dan XII). Waktu pembentukan bekuan (K) terutama dipengaruhi oleh faktor II, faktor VIII, fungsi platelet, fibrinogen dan hematokrit. Sudut alfa (α) dipengaruhi oleh faktor yang sama yang mempengaruhi K time. Amplitudo maksimal (MA) mencerminkan efek gabungan dari jumlah platelet, fungsi dan aktivitas platelet (He et al., 2016).



Gambar 3. Tromboelastografi (Pohlman, Fecher dan Arreola-Garcia, 2018)

Parameter uji TEG merupakan representasi hemostasis yang meliputi :

1. Waktu reaksi (*R Time*) adalah waktu dari awal analisis sampai terbentuk bekuan dengan nilai normal 2 - 8 menit.
2. Waktu koagulasi (*K Time*) adalah waktu mulai terbentuknya bekuan hingga kurva mencapai amplitudo 20 mm. Nilai normal 1 - 3 Menit
3. α -angle merupakan sudut antara garis tengah TEG dengan garis tangensial pada sampling grafik yang menunjukkan kecepatan pembentukan bekuan dengan nilai normal 55° - 78° .
4. Amplitudo Maksimum (MA) menunjukkan kekuatan bekuan dengan nilai normal 51 - 69 mm.
5. Lisis pada 30 menit (LY30) merupakan nilai yang menunjukkan derajat fibrinolisis pada 30 menit dengan nilai normal 0% - 8%.
6. EPL/ *Estimated Percent Lysis* adalah estimasi tingkat perubahan setelah MA dengan nilai normal 0% -15%..
7. Indeks Koagulasi (CI) adalah kombinasi linear *R time*, *K time*, *Alpha angle*, dan MA dengan nilai normal <-3 (hipokoagulabel), dan >3 (Hiperkoagulabel)

Hiperkoagulabilitas ditandai dengan pemendekan nilai *R Time* dan *K Time*, peningkatan α -angle, MA, CI, dan LY30 <0 . Sebaliknya hipokoagulabilitas ditandai dengan nilai *R Time* dan K

Time yang memanjang, penurunan sudut α , MA, CI, dan LY30 > 8% (Widito, Hendrawan dan Irawan, 2020).

Walaupun TEG memberikan gambaran menyeluruh terhadap proses koagulasi dari awal hingga lisis bekuan, alat ini tetap memiliki beberapa keterbatasan yaitu:

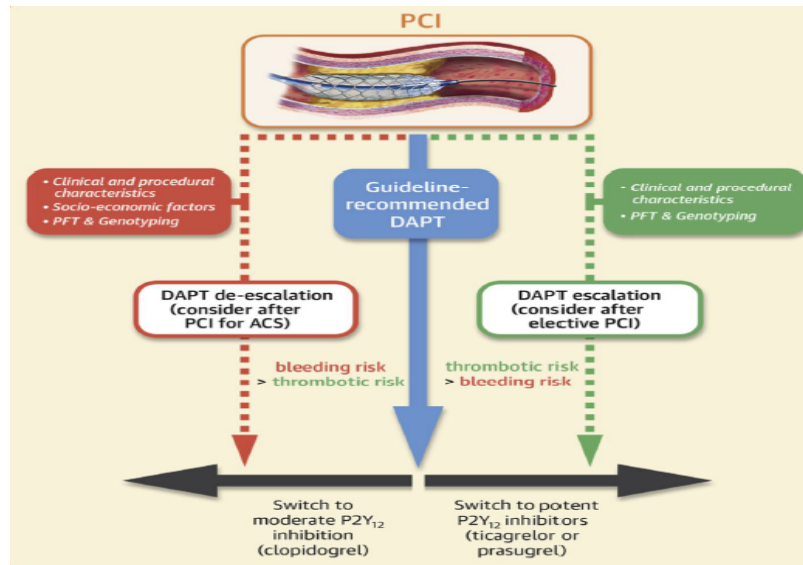
1. Sensitivitas terhadap gangguan tertentu
 - TEG kurang sensitif untuk mendeteksi kelainan pada jalur koagulasi spesifik (misalnya defisiensi faktor VIII atau IX pada hemofilia).
 - Tidak menggantikan pemeriksaan faktor spesifik plasma seperti PT, aPTT, fibrinogen, atau D-dimer.
2. Variabilitas hasil
 - Hasil TEG sangat bergantung pada teknik dan operator, termasuk: suhu sampel, waktu dari pengambilan darah ke pengujian, jenis aktivator (kaolin, heparinase, dll), Ini dapat menyebabkan variasi hasil antar-laboratorium.

1.7 Penggunaan TEG pada penyakit jantung koroner dengan PCI

Tromboelastografi (TEG) adalah metode deteksi viskoelastisitas darah baru yang menggambarkan status pembekuan darah dan membantu dalam memprediksi hasil klinis pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Pasien PJK memiliki amplitudo maksimum (MA) yang jauh lebih tinggi dibandingkan kontrol. Peningkatan reaktivitas trombosit seperti yang digambarkan oleh MA tinggi berhubungan dengan risiko PJK. Nilai *R time* dan *K time* berkorelasi positif dengan hemoglobin, sedangkan sudut alpha dan MA berkorelasi negatif dengan hemoglobin. Agregasi trombosit merupakan langkah penting dalam pembentukan bekuan darah. Dengan demikian, ada korelasi positif antara MA dan komponen trombosit (jumlah trombosit dan hematokrit trombosit) (Yang et al., 2022). Pada penelitian Yang et al. (2018), sebelum pemasangan stent, dan 24 dan 48 jam setelah prosedur rata-rata nilai *R time* dan *K time* TEG pada sampel darah arteri koroner dan vena perifer pada kelompok observasi lebih panjang dibandingkan pada kelompok kontrol, sedangkan alpha *angle*, MA yang lebih rendah.

Sindrom koroner akut (ACS) mencakup infark miokard elevasi segmen ST (STEMI), non-STEMI, dan angina tidak stabil dan terjadi karena penyumbatan mendadak pada arteri koroner sehingga menghambat aliran darah ke miokardium. Pemulihan aliran darah dengan penggunaan farmakoterapi seperti fibrinolitik, antikoagulan dan antiplatelet (yaitu aspirin dalam kombinasi dengan clopidogrel/ticagrelor terapi antiplatelet ganda (DAPT) untuk melarutkan trombus dan mencegah restenosis, selain non-bedah (PCI) dan intervensi bedah (CABG). Pemantauan hemostasis sehubungan dengan ACS/PCI sangat penting untuk mengoptimalkan koagulasi pra PCI untuk mengurangi risiko perdarahan dan trombosis, yang dinilai melalui penggunaan tes laboratorium standar seperti jumlah trombosit dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi. yang dapat digunakan untuk memantau heparinisasi. Selain itu, tes fungsi trombosit dapat digunakan untuk menilai tingkat penghambatan trombosit (Xu, et al., 2022).

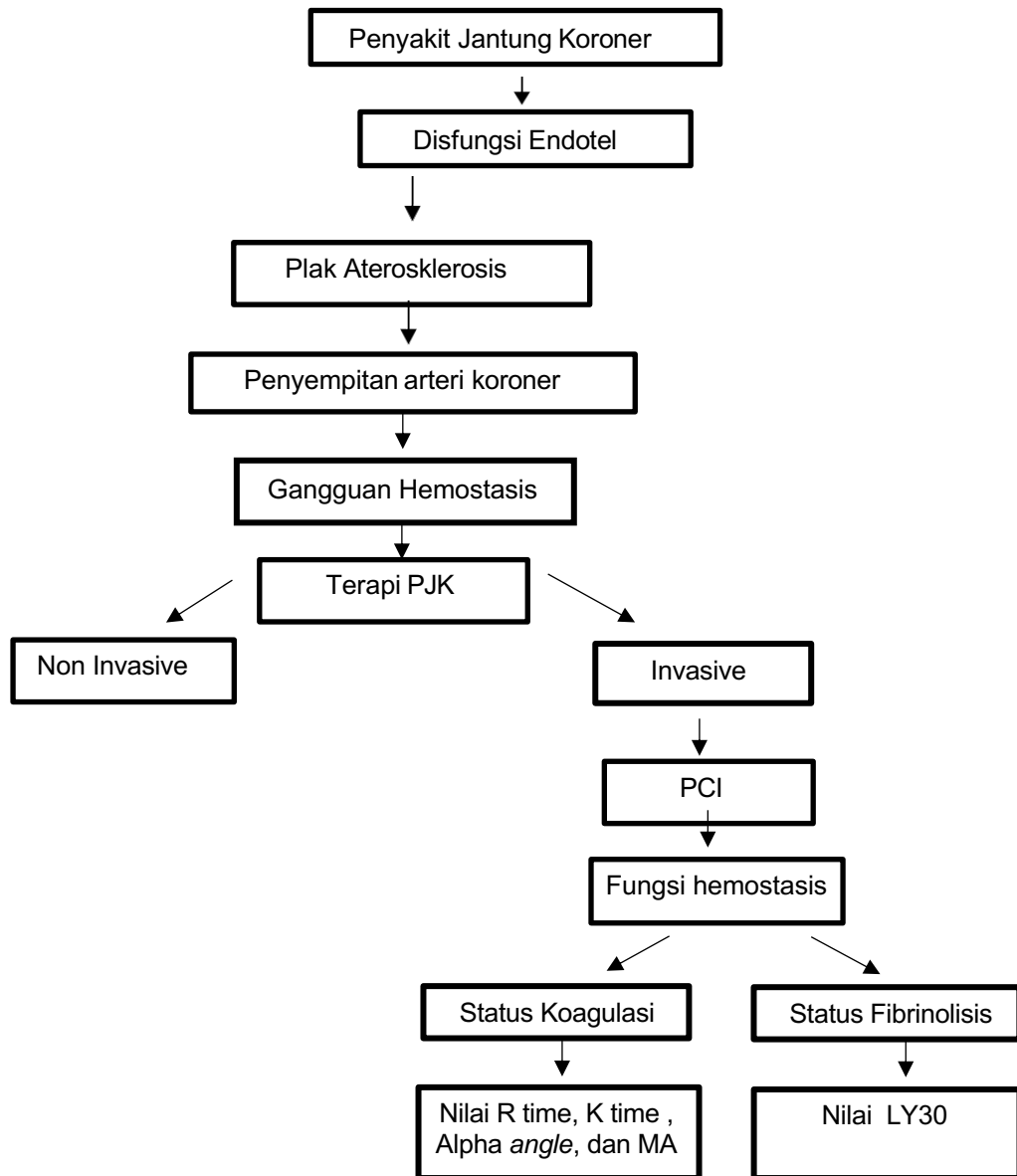
Pengujian fungsi trombosit pasca PCI berpotensi mengoptimalkan DAPT dalam hal menyeimbangkan respons pengobatan dan risiko perdarahan (Gambar 4).



Gambar 4.. Terapi DAPT dan PCI Sumber: (Xu, et al., 2022)

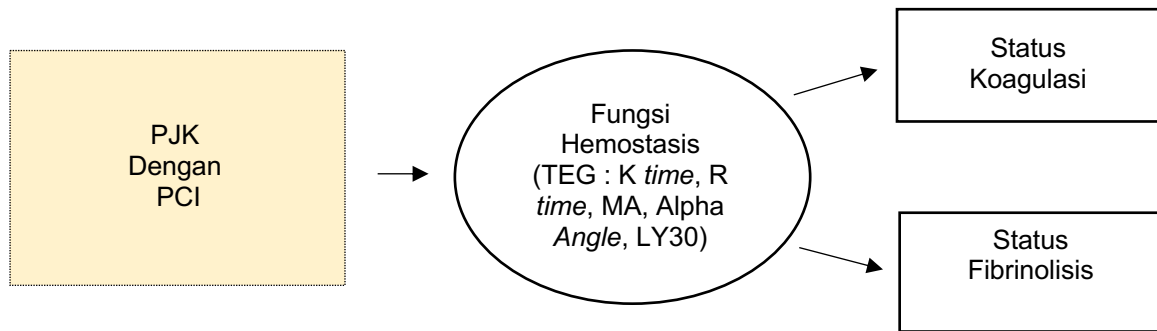
Pedoman ESC/EACTS tahun 2018 tentang revaskularisasi miokard menyatakan bahwa pengujian fungsi trombosit dapat digunakan untuk menginformasikan penurunan eskalasi DAPT, menguji keberhasilan terapi, dan memberikan informasi prognostik yang akurat pasca PCI. Meskipun penggunaan tes fungsi trombosit belum rutin dilakukan dalam praktik klinis, penilaian respons pasien terhadap DAPT memiliki potensi nilai klinis karena respon pasien dapat berbeda-beda, dan ini dapat menyebabkan risiko perdarahan. Beberapa mekanisme dapat menjelaskan hiporesponsif DAPT seperti faktor gaya hidup, seperti merokok dan obesitas, serta penggunaan beberapa obat secara bersamaan. Faktor genetik seperti polimorfisme gen CYP2C19 juga berkontribusi terhadap hiporesponsif DAPT akibat metabolisme obat yang tidak efektif (Xu, et al., 2022).

1.8 Kerangka teori

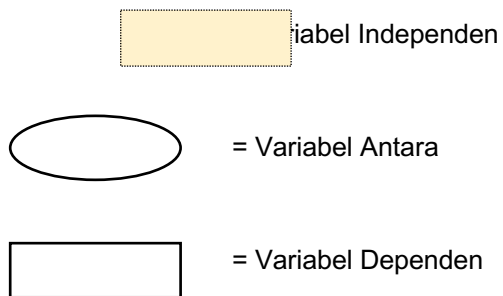


Gambar 5. Kerangka Teori

1.9 Kerangka Konsep



Keterangan :



Gambar 6. Kerangka Konsep

BAB II

METODE PENELITIAN

2.2 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain cohort prospektif.

2.3 Tempat dan Waktu Penelitian

2.3.1 Tempat Penelitian

Tempat penelitian ini yaitu:

- a. Pusat Jantung Terpadu (PJT) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo untuk pengambilan sampel.
- b. Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo untuk pemeriksaan sampel.
- c. Unit Penelitian FKUH/RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo untuk pemeriksaan sampel.

2.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan mulai bulan Juli 2025 sampai jumlah sampel terpenuhi.

2.4 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua yang di diagnosis oleh klinisi sebagai penyakit jantung koroner di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

2.5 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah semua pasien didiagnosa penyakit jantung koroner oleh klinisi di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo yang akan menjalani PCI serta memenuhi kriteria inklusi.

2.6 Perkiraan Besaran Sampel

Besarnya sampel dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 p(1 - p)}{d^2}$$

Keterangan:

Z = Nilai z untuk tingkat signifikansi (1.96)

p = proporsi perkiraan sakit (0.875)

d = margin error (0.1)

$$n = \frac{Z^2 p(1 - p)}{d^2} = \frac{(1.96)^2 0.875(1 - 0.875)}{(0.1)^2} = 42.02 \approx 42$$

Hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal sebesar 42 orang. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling*, pengambilan sampel sesuai dengan urutan kedatangan sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

2.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.7.1 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi kelompok kasus yaitu

1. Pasien didiagnosis penyakit jantung koroner oleh klinisi di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Pasien di indikasikan untuk Tindakan PCI.
3. Bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

2.7.2 Kriteria eksklusi

Sampel hemolisis, ikterik, lipemik, dan tidak memungkinkan dilakukan pengambilan sampel ulang.

2.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan penderita yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Nomor : DP.04.03/D.XIX.2/12031/2025.

2.9 Cara Kerja

2.9.1 Alokasi Subyek

Subyek penelitian dilakukan pada semua penderita penyakit jantung koroner yang menjalani tindakan PCI di Pusat jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut penelitian.

2.10 Cara Penelitian

1. Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subyek penelitian.
2. Subyek penelitian yang setuju untuk ikut serta dalam penelitian diminta untuk menandatangani persetujuan pada lembar yang telah disediakan.
3. Subyek yang telah terpilih dilakukan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan klinis.
4. Subyek diambil sampel darah vena secara manual dari masing – masing sekitar 3 – 5 cc dalam tabung antikoagulan sitrat.
5. Pengambilan sampel darah dilakukan sesudah Tindakan PCI.
6. Pengukuran fungsi hemostasis dari sampel darah menggunakan TEG dan didata Nilai *R time*, *K time*, MA, sudut α , dan LY30.

2.11 Prosedur Pemeriksaan TEG

1. Pra analitik
 - a. Persiapan sampel
Sampel yang digunakan pada pemeriksaan ini adalah sampel sitrat.
 - b. Alat dan bahan
 - 1) TEG *Analyzer* 5000 dan TEG *Analytical Software*
 - 2) Sampel darah Sitrat
 - 3) Reagen aktivator (kaolin)
 - 4) 0.2M CaCl_2 untuk sampel sitrat
 - 5) *cup* dan *pin*
 - 6) Pipet dan tip
 - 7) Sarung tangan
 - 8) Bahan QC (Level I dan Level II)
 - 9) Printer



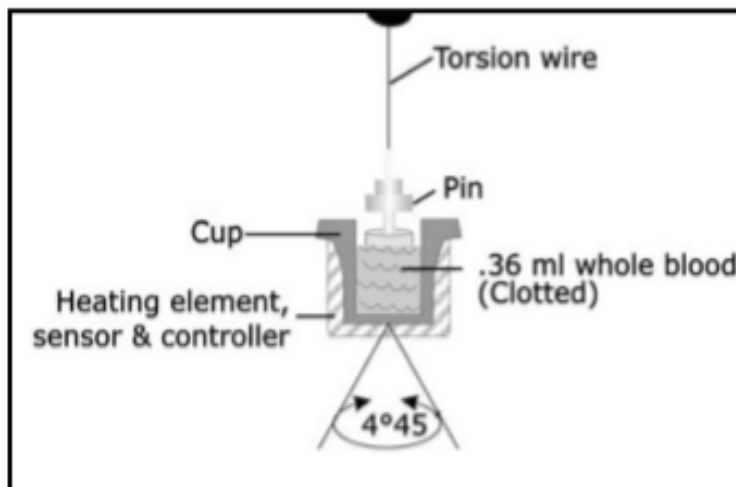
Gambar 7. Alat TEG 5000 (Shelby, 2020)

2. Analitik

a. Prinsip tes

Pin dari bagian atas alat (*torsion wire*) diletakkan dalam cup yang berisi sampel. Cup akan berputar mengelilingi pin dengan sudut 4° - 45° setiap 10 detik. Pergerakan cup akan ditransmisikan ke pin setelah benang-benang fibrin yang terbentuk menghubungkan cup dan pin. Kekuatan fibrin mempengaruhi besarnya gerakan pin sehingga fibrin yang kuat mampu menggerakkan pin searah dengan gerakan cup. Pergerakan cup akan menyebabkan aktivasi protein koagulasi yang menyebabkan terbentuknya kompleks fibrin-trombosit yang menghubungkan cup dan pin.

Proses saat fibrinolisis terjadi kontak bekuan dengan pin hilang sehingga membuat gerakan berkurang. Gerakan rotasi cup akan dideteksi oleh transduser elektromekanik yang mengubah energi mekanik menjadi sinyal elektrik dan diamplifikasi membentuk suatu grafik, kemudian ditampilkan di layar komputer.



Gambar 8. Prinsip TEG (Selby, 2020)

b. Cara kerja

1. Tekan tombol *POWER* berwarna hijau untuk menyalakan alat TEG, kemudian tunggu sampai alat menampilkan suhu 37°C.
2. Masuk ke menu TEG dengan mengklik aplikasi TEG V4 pada layar monitor.
3. Setelah diklik akan muncul layar *Login*, pada bagian *User name* pilih *Site Administrator*, *password* : teg, lalu tekan *OK*.
4. Pada bagian kiri atas layar monitor akan muncul menu *Logon*, klik *Temporary Operator* hingga berwarna biru, lalu klik *Log on*.
5. Setelah menu *Log on* akan hilang, pada layar akan masuk ke tampilan *TEG Analytical Software* untuk memulai *running* sampel pilih menu TEG pada baris kedua di layar.
6. Alat yang baru dinyalakan akan muncul perintah untuk *Maintenance check*, ubah lever TEG *channel 1* ke posisi *TEST*, setelah itu tekan *eTest* pada layar. Lakukan hal yang sama pada *channel 2*. Pastikan hasil kedua *channel* di *message* adalah *eTest value is OK*.
7. Pindahkan lever dari *TEST* ke *LOAD*. Lalu tekan *DONE* pada layar.
8. Lakukan *Quality Control* (QC) pada TEG.
9. Alat TEG siap digunakan setelah QC selesai, simpan cup pada *channel 1*, jangan memegang bagian luar dan dalam cup.
10. Turunkan *carrier*, jangan sampai terlalu bawah berikan jarak sekitar 1-2cm. Tekan bagian pinggir cup menggunakan ibu jari agar cup berada di posisi yang benar.
11. Pilihlah *channel 1* atau *channel 2* pada layar, 1 : menunjukan *channel*, *None* : pilihan pemeriksaan sampel ** *Select* ** untuk mengisi data pasien.
12. Persiapan sampel darah untuk pemeriksaan TEG
 - 360 uL sampel darah tanpa antikoagulan.
 - 1 ml sampel darah tanpa antikoagulan kemudian masukkan ke dalam cup reagen aktivator, ambil 360 uL kemudian masukkan ke dalam cup TEG.
 - 340 uL sampel yang mengandung antikoagulan dengan aktivator atau tanpa aktivator.
13. Masukkan CaCl_2 0,2M ke dalam cup sebanyak 20 uL untuk sampel yang menggunakan antikoagulan sitrat.
14. Masukkan sampel darah pada cup TEG.
15. Angkat *carrier* ke atas lalu pindahkan lever ke posisi *TEST*, kemudian tekan *START* pada layar monitor untuk memulai *running* sampel.
16. Layar monitor akan mulai untuk membaca hasil, Jika pada layar grafik sudah tidak menunjukan tanda bintang (*) maka prosedur sudah selesai, jika tanda bintang belum hilang artinya TEG belum selesai membaca hasil.
17. Kembalikan lever dari posisi *TEST* ke *LOAD*, Tekan lever ke bawah untuk melepaskan pin. Turunkan *carrier* sampai ke bawah hingga cup terlepas dari *carrier*.
18. Bila hasil akan di print Klik "*Report*", lalu akan muncul *Report options*, Kemudian pilih *continue*, lalu klik *Print*.
19. Nilai Rujukan alat TEG 5000

R-Time	: 2 – 8 Menit
K- Time	: 1 – 3 Menit
Alpha Angle	: 55 ° - 78 °
Maximum Amplitudo	: 51 – 69 mm
LY30	: 0 - 8%

2.12 Definisi Operasional dan Kriteria objektif

Definisi operasional penelitian ini yaitu :

1. Penyakit jantung koroner adalah semua penderita yang didiagnosis penyakit jantung koroner oleh klinisi berdasarkan anamnesis dan rekam medis pasien.
2. PCI adalah merupakan tindakan intervensi non-bedah yang dilakukan dengan cara melewati atau membuka sumbatan pada arteri koroner guna memulihkan dan meningkatkan aliran darah ke jantung.
3. Fungsi hemostasis yaitu analisis fungsi hemostasis menggunakan pemeriksaan Trombelastografi (TEG) yang bertujuan untuk mengevaluasi profil pembekuan darah secara keseluruhan. Alat TEG menggunakan probe untuk mengukur perubahan gerakan sampel darah dalam waktu tertentu kemudian dicatat dalam bentuk grafik tromboelastogram. Parameter TEG yang diukur :
 - a. *R time* merupakan periode waktu yang dihitung sejak awal pemeriksaan hingga mulai terbentuknya fibrin. Nilai rujukan *R time* berkisar antara 2–8 menit. Peningkatan (pemanjangan) *R time* menunjukkan adanya kondisi hipokoagulasi, yang dapat disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan atau penggunaan obat antikoagulan. Sebaliknya, penurunan (pemendekan) *R time* mengindikasikan keadaan hiperkoagulasi, di mana proses pembentukan fibrin terjadi lebih cepat dari normal.
 - b. *K time* merupakan periode waktu sejak awal terbentuknya fibrin hingga amplitudo grafik TEG mencapai 20 mm. Nilai rujukan *K time* berada dalam kisaran 1–3 menit. Pemanjangan *K time* menunjukkan adanya gangguan pada proses penguatan bekuan darah, yang dapat disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan, penggunaan obat antikoagulan, atau adanya inhibitor trombosit. Sebaliknya, pemendekan *K time* menandakan keadaan hiperkoagulasi, di mana proses pembentukan dan penguatan bekuan terjadi lebih cepat dari normal.
 - c. Sudut α (*alpha angle*) merupakan sudut yang terbentuk antara garis tengah grafik TEG dengan garis tangensial pada sisi kurva. Parameter ini mencerminkan kecepatan pembentukan fibrin dan proses pengikatan silang (*cross-linking*) selama pembentukan bekuan darah. Nilai α *angle* memiliki hubungan erat dengan *K time*, karena keduanya mencerminkan dinamika pembentukan dan penguatan bekuan. Parameter ini sangat dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dan sedikit oleh jumlah serta fungsi trombosit. Pemanjangan *K time* yang disertai penurunan α *angle* menunjukkan rendahnya kadar fibrinogen atau gangguan pembentukan fibrin. Sebaliknya, peningkatan α *angle* menggambarkan keadaan hiperkoagulasi, di mana pembentukan fibrin berlangsung lebih cepat. Rentang nilai normal α *angle* berkisar antara 55° hingga 78°.
 - d. Amplitudo maksimum (MA) menggambarkan kekuatan bekuan darah yang terbentuk, dan mencerminkan jumlah serta fungsi trombosit, termasuk interaksinya dengan fibrin. Nilai MA sangat dipengaruhi oleh jumlah dan fungsi trombosit, serta sedikit dipengaruhi oleh kadar fibrinogen. Penurunan nilai MA dengan *R time*, *K time*, dan α *angle* yang masih dalam batas normal menunjukkan adanya trombositopenia atau disfungsi trombosit. Rentang nilai normal MA berkisar antara 51–69 mm.
 - e. Lysis 30 *minutes* (LY30) merupakan persentase penurunan amplitudo bekuan darah 30 menit setelah mencapai nilai MA (Maximum Amplitudo). Parameter ini menggambarkan aktivitas sistem fibrinolitik, yaitu kemampuan tubuh dalam melisis atau melarutkan bekuan fibrin. Nilai LY30 meningkat apabila terjadi aktivasi fibrinolisis yang berlebihan (hiperfibrinolisis), yang dapat menyebabkan bekuan darah menjadi tidak stabil dan meningkatkan risiko perdarahan. Sebaliknya, nilai LY30 yang sangat rendah atau mendekati nol menandakan aktivitas fibrinolisis yang menurun (hipofibrinolisis), yang dapat berpotensi menyebabkan trombosis karena bekuan darah sulit terurai. Rentang nilai normal LY30 umumnya berada pada kisaran 0–8%.

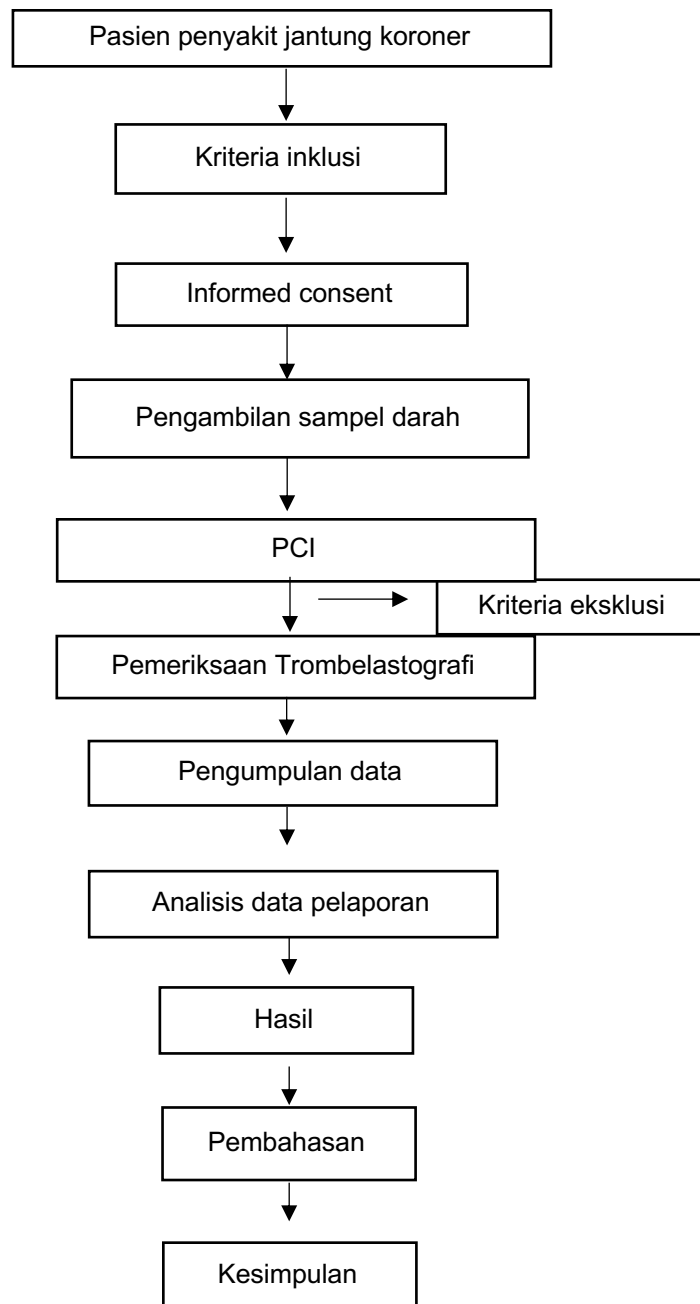
4. Status koagulasi dari nilai R time, K time, Alpha Angle, dan MA :
 - Normal : Semua parameter berada dalam rentang rujukan
 - Hipokoagulasi : Ditandai dengan R dan K yang memanjang, α angle menurun, dan/atau MA menurun, menggambarkan gangguan faktor koagulasi, fibrinogen rendah, atau disfungsi trombosit.
 - Hiperkoagulasi : Ditandai dengan R dan K yang memendek, α angle meningkat, dan/atau MA meningkat, menandakan aktivitas pembekuan berlebihan atau hiperaktivitas trombosit.
5. Status Fibrinolisis dari nilai LY30 :
 - Normal : Semua parameter TEG berada dalam batas rujukan; LY30 < 8%.
 - Fibrinolisis : Ditandai oleh LY30 > 8%, dan/atau di sertai penurunan cepat MA < 51 mm.

2.13 Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

1. Analisis univariat
Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, dan simpang baku, dan rentangan nilai maksimum dan minimum sampel yang dianalisis.
2. Analisis bivariat
Data yang telah terkumpul dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui parametrik atau non parametrik. Kemudian dipilih uji statistik yang sesuai untuk menguji perbedaan dan uji hubungan. Hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna jika $p \leq 0,05$

2.14 Skema Alur Penelitian



Gambar 9. Alur penelitian