

## Tes Agregasi Untuk Pencegahan Penyakit Kardiovaskuler

Sanarko Lukman Halim\*

**Abstract :** *Platelet aggregometry is a test to measure the ability of thrombocytes to clump. Around the world including Indonesia, increasing death cases are caused by occlusion of the coronary vessels and occlusive cerebrovascular accident. Antiplatelet drugs help prevent against myocardial infarction, stroke, cardiovascular death and other serious vascular events in patients with a history of previous vascular events or known risk factors for cardiovascular disease. Monitored properly with platelet aggregometry markedly reduce the incidence of these diseases. Cases of aspirin resistance and to achieve optimal therapeutic effect, necessitate the use of platelet aggregometry to evaluate therapy.*

**Keywords:** *Platelet aggregometry, myocard infarct, ischemic stroke, antiplatelet drugs, aspirin, clopidogrel*

### Pendahuluan

Tes agregasi trombosit adalah menguji fungsi agregasi trombosit. Peningkatan agregasi trombosit dapat menimbulkan trombosis sehingga pembuluh darah tersumbat. Ini terjadi pada infark miokard dan *stroke iskemik/cerebrovascular accident occlusif* (CAO).<sup>3-11</sup> Untuk pencegahan pembentukan trombus digunakan farmokoterapi. Pengobatan ini perlu dimonitor antara lain dengan tes agregasi trombosit<sup>12,13,14</sup> untuk kepastian apakah terapi adekwat atau malah menyebabkan komplikasi perdarahan. Agregasi trombosit sangat berperan pada penghentian perdarahan, namun agregasi trombosit dapat pula sebagai faktor pencetus

terjadinya penyumbatan pembuluh darah arteri yang cacat karena adanya *plaque*. Hal ini sering terjadi pada pasien diabetes melitus, hipertensi, adanya faktor keturunan gangguan pembuluh darah, dan kegemukan yang menyebabkan sindroma koroner akut (SKA). Termasuk sindroma koroner akut adalah *unstable angina* dan infark miokard (IM). Kedua penyakit ini adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia Barat. Sindroma koroner akut adalah akibat terlepasnya *plaque* dengan terbentuknya *platelet rich thrombus* (PRT). Kombinasi peristiwa di atas menyebabkan tersumbatnya sebagian atau seluruh pembuluh darah

\* Dr. Sanarko Lukman Halim, Sp.PK: Dosen Bagian Patologi Klinik FK UKRida

koroner terkait. Luas dan lamanya penyumbatan menentukan derajat iskemia dan gambaran klinik iskemia miokard. Patogenesis *stroke* iskemik sama dengan sindroma koroner akut. Untuk mengurangi kemungkinan SKA dan CAO diberikan farmakoterapi. Farmakoterapi seperti obat antikoagulan dan antiagregasi trombosit telah banyak berhasil, namun hasil akan lebih baik dengan pengertian lebih mendalam tentang dasar proses terbentuknya *plaque* dan pemantauan farmakoterapi. Bila perlu dilakukan terapi invasif seperti *stenting*, *bypass surgery*.

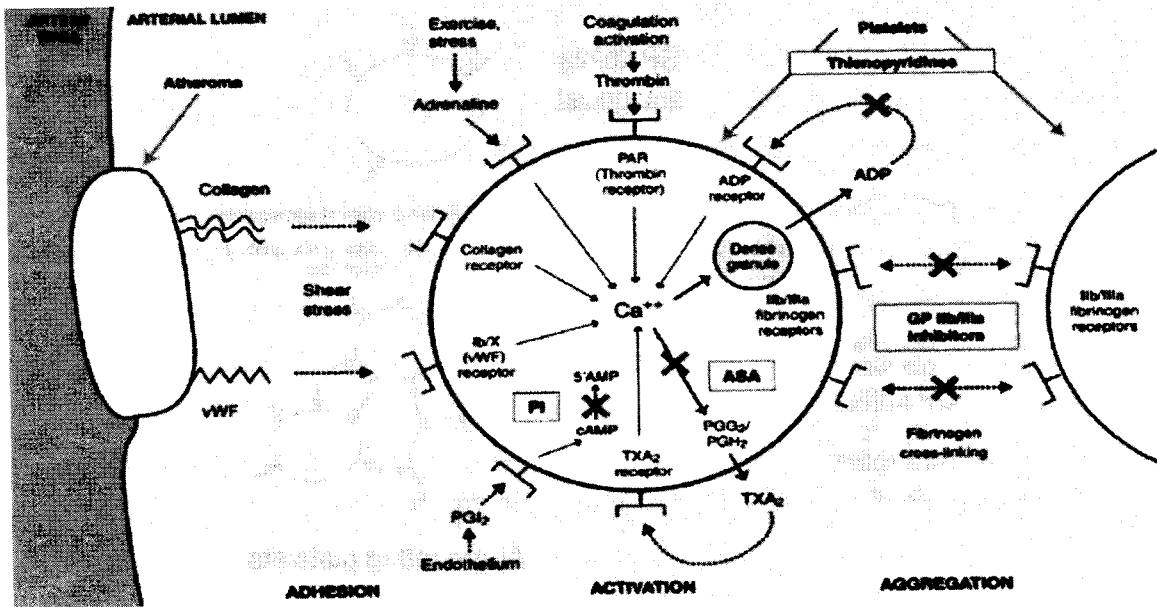
### Fisiologi Trombosit

Sistem hemostatik terdiri atas sel endotel yang melapisi pembuluh darah, trombosit, dan faktor faktor koagulasi. Trombosit adalah fragmentasi sitoplasma megakariosit sumsum tulang. Dalam keadaan tidak teraktivasi, trombosit bentuk cakram. Selubung luar trombosit banyak mengandung glikoprotein (GP), beberapa antaranya berfungsi sebagai reseptor.

GP I dan GP V sebagai reseptor trombin, GP Ib sebagai reseptor faktor von Willebrand. GPIIb dan GPIII adalah reseptor fibrinogen.

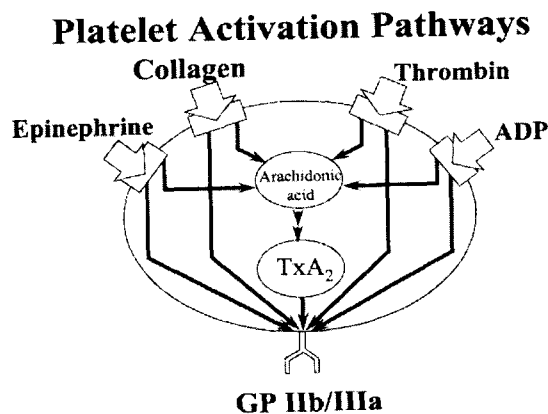
### Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit adalah perlekatan antara sesama trombosit. Dalam keadaan tidak aktif asam sialik yang terdapat pada permukaan trombosit bermuatan negatif, sehingga antara trombosit yang satu dengan yang lain saling menolak dan tidak terjadi perlekatan. Bila ada rangsangan pada trombosit maka respons trombosit adalah perubahan bentuk, pelepasan asam arakhidonat, sekresi granulasi padat dan sekresi granula á, kemudian disusul sekresi hidrolase asam, terjadi agregasi trombosit. Respons trombosit tergantung kekuatan induktor/agregatornya. Induktor lemah adalah *adenosine diphosphate* (ADP) dan adrenalin, induktor sedang adalah *thromboxane A2* (TxA<sub>2</sub>), sedangkan trombin dan kolagen adalah induktor kuat. Permulaan agregasi trombosit diawali dengan reseptor trombosit, *glycoprotein* (GP) IIb-IIIa sebagai interaksi utama pembentukan *platelet-rich thrombus* (PRT). Inhibisi trombosit dengan GP IIb-IIIa adalah pemikiran utama manajemen pasien yang berisiko penyumbatan trombus sirkulasi koroner. *Thrombocyte Aggregation Inhibitors* mempunyai peranan penting sebagai pencegah pembentukan trombus pembuluh darah arteri. Skema di bawah ini memberi gambaran trombosit dan beberapa fungsinya.

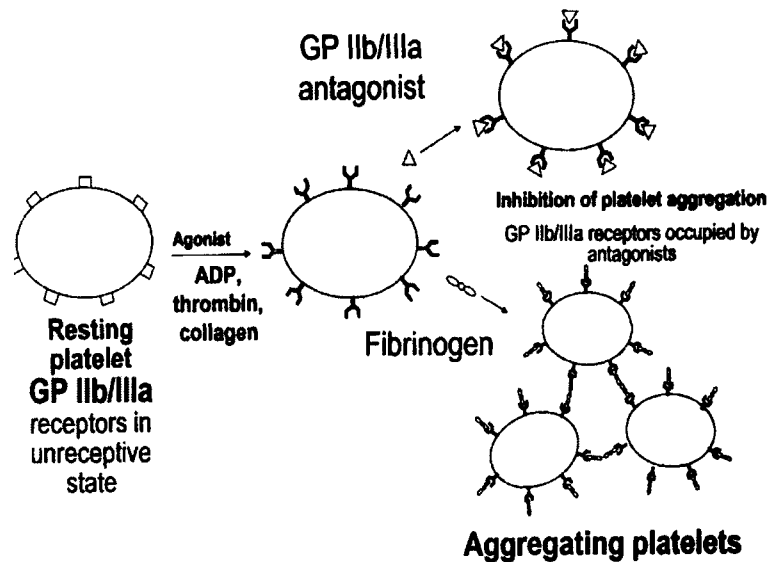


Adhesion of platelets to proteins (collagen, von Willebrand factor), particularly under condition of high shear stress, and the action of platelet agonists (adrenaline, thrombin, ADP, thromboxane A<sub>2</sub>) leads to the mobilization of calcium ion (Ca<sup>2+</sup>), which functions as a mediator of platelet activation. Aspirin inhibits thromboxane A<sub>2</sub> synthesis by irreversibly acetylating cyclooxygenase-1; the thienopyridines (clopidogrel, ticlopidine) irreversibly block the common pathway of platelet activation leading to fibrinogen cross-linking of platelet aggregation. Phosphodiesterase inhibitors (dipyridamole, cilostazol) elevate intracellular cyclic AMP levels and thereby inhibit platelet function. (MJA2003; 178 (11): 568-574)

**Gambar 1. Peran Trombosit pada Trombosis dan Obat Anti Agregasi Trombosit**



**Gambar 2. Aktivasi Trombosit**



Gambar 3. Pencegahan/ *Inhibition* Agregasi Trombosit

## Obat Yang Menghambat Agregasi Trombosit/ *Antiplatelet Drugs*

Beberapa jenis obat yang menghambat agregasi trombosit antara lain:

*Abciximab*

*Acetyl Salicylic Acid (ASA)*

*Carbasalaatcalcium*

*Clopidogrel*

*Dipyridamol*

*Epoprostenol*

*Eptifibatide*

*Tirofiban*

### Pemanfaatan *antiplatelet drugs*:

- ◆ Pencegahan sekunder setelah TIA dan *stroke* iskemik.
- ◆ Pencegahan sekunder infark miokard.
- ◆ Pencegahan gangguan kardiovaskuler pada angina pektoris yang stabil.
- ◆ Pencegahan *graft-occlusion* setelah *bypass* aorta-koroner.
- ◆ Pencegahan pembentukan trombus pada *shunt* dialisis ginjal.

## Sifat Anti Agregasi Trombosit

*Acetyl Salicylic Acid* (ASA) menghambat pembentukan *prostaglandin thromboxane A<sub>2</sub>* trombosit dengan cara *asetilering ireversibel cyclo-oxygenase*. Penghambatan ini pada dosis rendah ASA dan sifat kumulatif, karena trombosit tidak dapat membentuk enzim baru. Pengaruh ASA terhadap trombosit yang tidak berinti ini sama dengan masa hidupnya trombosit ( $\pm$  10 hari). Murah, namun tidak semua pasien tahan keluhan lambung pada penggunaan ASA. Resistensi ASA pun perlu diperhatikan<sup>7-11</sup>.

*Clopidogrel* digunakan untuk pencegahan komplikasi iskemi pembuluh darah pasien yang pernah menderita kelainan simptomatik arterosklerose dan pasien dengan SKA.

Dipakai juga pada implantasi *stent* koroner. *Clopidogrel* jauh lebih mahal dari ASA

## Pencegahan

Gangguan aterosklerotik pembuluh darah menyebabkan berbagai penyakit seperti angina pektoris, infark miokard, infark iskemik otak, dan *claudicatio intermittens*. Setelah gangguan aliran darah pertama risiko terjadinya penyumbatan di tempat tersebut atau di lain tempat, bertambah. Terapi dengan ASA atau *coumarin* diberikan untuk mencegah komplikasi yang akan muncul. Dapat dimengerti bahwa dengan pemberian hanya aspirin saja, tak dapat menghambat seluruh proses pembentukan trombus. Trombus sebagai akibat hiperlipidemia misalnya, tidak dipengaruhi dengan

pemberian aspirin. Terapi jangka panjang perlu di monitor apakah farmakoterapi bermanfaat untuk pencegahan penyumbatan pembuluh darah<sup>6-11</sup>.

## Prinsip Agregometri Trombosit

Tes agregasi trombosit dapat dengan berbagai cara, yang banyak digunakan adalah yang berdasarkan perubahan transmisi cahaya. Dipantau perubahan agregasi trombosit. Dibuat *platelet rich plasma* (PRP) yang diinkubasi pada suhu 37<sup>0</sup> Celsius. Bila ditambah induktor maka trombosit akan beragregasi, sehingga ada perubahan transmisi cahaya yang melalui PRP. Untuk pemeriksaan agregasi trombosit digunakan induktor ADP, adrenalin, atau kolagen. Pada kecurigaan penyakit von Willebrand digunakan *ristocetin* sebagai induktor.

## Persiapan Sampel untuk Tes Agregasi Trombosit

Faktor- faktor teknis yang perlu diperhatikan:

1. Pasien perlu puasa agar terhindar dari kekeruhan yang disebabkan oleh trigliserida.
2. Sampling dengan semprit plastik. Darah ditampung dalam tabung plastik atau tabung gelas yang berlapis silikon, agar trombosit tidak melekat pada gelas.
3. Sentrifugasi pada suhu kamar. Suhu rendah dapat menghambat agregasi.

4. Setelah dipusing, PRP dibiarkan 30 menit pada suhu kamar sebelum pemeriksaan. Sentrifugasi dapat menyebabkan pelepasan ADP, sehingga trombosit refrakter terhadap induktor yang diberikan.
5. Untuk menghindari perubahan pH, tabung ditutup.
6. Pemeriksaan dilakukan dalam waktu kurang dari 3 jam setelah pengambilan darah.
7. Agregasi lemah atau lambat bila jumlah trombosit < 150.000 atau > 400.000.
8. Pengaduk: tidak ada pengaduk, tidak ada respons terhadap induktor.  
Kecepatan < 800 atau > 1200 rpm memperlambat agregasi.
9. Kuvet kotor dapat mengganggu pembacaan optik atau menimbulkan agregasi spontan.
10. Adanya gelembung udara menimbulkan oskilasi ireguler sebelum penambahan induktor.
11. Plasma yang hemolis mengandung ADP eritrosit sehingga mempengaruhi hasil pemeriksaan.
12. Nilai rujukan setiap laboratorium ditentukan sendiri.

### Interpretasi Hasil

Berdasarkan tes yang dilakukan, laboratorium membuat ringkasan:

- ◆ Agregasi spontan
- ◆ Agregasi trombosit
- ◆ Masa Agregasi maksimal
- ◆ Slope primer
- ◆ Slope sekunder

Hasil tes agregasi trombosit dengan agregometer AggRAM Helena di laboratorium klinik Johar/Mahakam dari 18 Oktober 2005 sampai dengan 11 Mei 2006.

Jumlah total 420 pasien. Laki-laki 181 orang, perempuan 239 orang.

Berikut adalah gambar hasilnya:

#### a. Agregasi spontan ( 0-10,1%)

<b>meningkat</b> :	Pria	3 (0.72%)
	Wanita	14 (3,33 %)
	Total	17 (4.06%)
<b>normal</b> :	Pria	178 (42.38%)
	Wanita	225 (53.57%)
	Total	403 (95,95%)

#### b. Agregasi trombosit 10 um ADP (35-66,3%)

<b>meningkat</b> .	Pria	78 ( 18.57%)
	Wanita	127 ( 30.24%)
	Total	205 ( 48.81%)
<b>normal</b> :	Pria	36 ( 8.57%)
	Wanita	49 ( 11.67%)
	Total	85 ( 20.24%)
<b>menurun</b> :	Pria	67 (15.95%)
	Wanita	63 (15.00%)
	Total	130 (30.95%)

#### c. Massa Agregasi Maks (21,7-245,3%)

<b>memanjang</b> :	Pria	78 ( 18.57%)
	Wanita	126 (30,00%)
	Total	204 ( 48.57%)
<b>normal</b> :	Pria	82 ( 19.52%)
	Wanita	12 ( 29,27%)
	Total	94 ( 42.62%)

<b>menurun</b>	: Pria	21 (5.00%)
	Wanita	16 (3.81%)
	Total	37 (8.81%)

Hasil tersebut di atas hanya sebagai gambaran, karena alasan melakukan tes beraneka ragam.

#### d. Slope Primer (45,6-88,4%)

<b>meningkat</b>	: Pria	116 (27,62%)
	Wanita	180 (42.86%)
	Total	296 (70.48%)
<b>normal</b>	: Pria	60 (14.29%)
	Wanita	12 (29.27%)
	Total	72 (27.86%)
<b>menurun</b>	: Pria	5 (1.19%)
	Wanita	2 (0.48%)
	Total	7 (1.67%)

#### e. Slope Sekunder (10,6-30,6%)

<b>meningkat</b>	: Pria	39 (9.29%)
	Wanita	68 (16.19%)
	Total	107 (25.48%)
<b>normal</b>	: Pria	80 (19.05%)
	Wanita	106 (25.24%)
	Total	186 (44.29%)
<b>menurun/ nihil</b>	: Pria	64 (15.24%)
	Wanita	63 (15.00%)
	Total	127 (30.24%)

#### Ringkasan Pemeriksaan Sampel:

- Pengambilan sampel terbaik dengan *two syringe method* dengan ukuran jarum-jarum yang sesuai.
- Plasma disimpan tertutup < 4 jam pada suhu kamar.
- Bekukan plasma bila pemeriksaan dilakukan > 4 jam.
- Pakailah Natrium sitrat 0,109 M dan bukan 3,8 %.
- Ikuti petunjuk penggunaan alat, penyimpanan reagen dan penggunaan reagen.
- Kalibrasi suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  tiap kali pakai.
- Jangan inkubasi plasma pada  $37^{\circ}\text{C}$ , > 10 menit.
- Jangan inkubasi dengan reagen > dari waktu yang ditentukan.
- $\text{CaCl}_2$  0,025 M disimpan pada suhu kamar.
- Sebaiknya tes dilakukan duplo.
- Laporkan hasil pemeriksaan dengan menggunakan kontrol.
- Lakukan pemantapan mutu intralab dan ekstralab.

#### Daftar Pustaka

1. Setiabudy RD, Parameter Laboratorium pada Stroke. Maj Kedokt Indon, 2003; 8:53.
2. Widjaja D, Stroke-Masa Kini dan Masa Yang Akan Datang. Cermin Dunia Kedokteran 1995; 102:45-52.
3. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet Therapy for Ischemic Heart Disease. N Engl J Med 2004; 350:3
4. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. MJA 2003; 178 (11): 568-74.
5. Mah G, Secondary Prevention of Ischemic Stroke with Antiplatelet Agents. CPJ/RPC. September 2002.

6. Eikelboom JW, Yusuf, S. Aspirin-Resistant Thromboxane Biosynthesis and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death in Patients at High Risk for Cardiovascular Events. *Circulation* 2002;105:1650.
7. Altman R et al., The antithrombotic profile of aspirin, Aspirin resistance, or simply failure? *Thrombosis Journal* 2004;2:1.
8. Hankey GJ, Eikelboom JW, Aspirin resistance. *BMJ* 2004;477-9.
9. Pulcinelli FM et al., Inhibition of Platelet Aggregation by Aspirin Progressively Decreases in Long-Term Treated Patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:979-84.
10. Ridker PM et al., A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Woman. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-304.
11. Steinhubl SR, The Clinical Implications of Detecting Aspirin Resistance. *US Cardiology* August 2005.
12. Wirawan R, Uji ketelitian dan nilai rujukan agregasi trombosit dengan agonist ADP pada orang Indonesia dewasa di Jakarta menggunakan agregometer chrono-log model 490. Balai Penerbit FKUI Jakarta 2006.
13. Setiabudy RD, Agregasi Trombosit. Bagian Patologi Klinik FKUI-RSCM.
14. AggRAM system. Operator's Manual. Helena Laboratories 2004.