

Manajemen Pemberian *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) Pada Pasien Sindrom Koroner Akut Dengan Trombositopenia

Management of Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) in Acute Coronary Syndrome Patients with Thrombocytopenia

Zainur Hafiz Yusa^{1*}, Muyasir²

¹ Dokter Umum, Rumah Sakit Medika Dramaga, Bogor, Jawa Barat

² Bagian/KSM Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh, Aceh

*Email: zainur.hafiz@gmail.com

Submit : 25 Februari 2023; Revisi: 14 Juli 2023; Terima: 21 Agustus 2023

Abstrak

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi penyakit jantung koroner sebagai etiologi utama sindrom koroner akut (SKA) di Indonesia sebesar 1,5%. Sekitar 5,4% pasien dengan penyakit arteri koroner (PAD) dan 0,9% pasien dengan SKA didiagnosis dengan trombositopenia. Menurut *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Foundation (ACCF)* dan *European Society of Cardiology (ESC)*, pemberian *dual antiplatelet therapy* (DAPT) yang terdiri dari aspirin dan antagonis reseptor P2Y12 adalah komponen mendasar dari manajemen SKA. Selain itu, terapi definitif berupa intervensi koroner perkutan (IKP), harus disertai dengan kombinasi obat antiplatelet dan antikoagulan untuk mencegah pembentukan trombus di lokasi intervensi koroner. Studi melaporkan bahwa trombositopenia yang diinduksi agen antiplatelet berkorelasi dengan mortalitas dan komorbiditas jangka pendek dan jangka panjang yang lebih tinggi pada pasien dengan SKA. Pada pasien dengan SKA dan trombositopenia, manajemen terapi pemberian antiplatelet masih sulit untuk dipertimbangkan dan saat ini tidak ada pedoman rekomendasi atau laporan konsensus untuk memandu dokter tentang manajemen pada kelompok ini. Oleh karena itu, kami berusaha untuk menjelaskan dari berbagai macam studi literatur tentang penggunaan DAPT pada pasien SKA dengan trombositopenia.

Kata Kunci: *dual antiplatelet therapy*, sindrom koroner akut, trombositopenia,

Abstract

Based on Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) data from the 2018, the prevalence of coronary heart disease as the main etiology of acute coronary syndrome (ACS) in Indonesia is 1.5%. About 5.4% of patients with coronary artery disease (CAD) and 0.9% of patients with ACS were diagnosed with thrombocytopenia. According to the American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Foundation (ACCF) and European Society of Cardiology (ESC), administration of dual antiplatelet therapy (DAPT) consisting of aspirin and P2Y12 receptor antagonists is a fundamental component of ACS management. In addition, definitive therapy in the form of percutaneous coronary intervention (PCI), must be accompanied by a combination of antiplatelet and anticoagulant drugs to prevent thrombus formation at the coronary intervention site. Studies report that antiplatelet-agent-induced thrombocytopenia correlates with higher short- and long-term mortality and comorbidities in patients with ACS. In patients with ACS and thrombocytopenia, therapeutic management of antiplatelet administration is still difficult to consider and there are currently no guideline recommendations or consensus reports to guide clinicians on management in this group. Therefore, we sought to explain from a wide variety of literature studies the use of DAPT in ACS patients with thrombocytopenia.

Keywords: dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, thrombocytopenia

1. Pendahuluan

Sindrom Koroner Akut (SKA) baik dengan elevasi segmen ST/ST *Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) atau tanpa elevasi segmen ST/*Non-ST Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) merupakan konsekuensi dari aterosklerosis koroner akut. (Sinkovic & Majal, 2015) Studi epidemiologi di Indonesia terkait SKA masih sangat terbatas. Akan tetapi, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi penyakit jantung koroner sebagai etiologi utama SKA di Indonesia sebesar 1,5%, dengan peringkat prevalensi tertinggi di Provinsi Kalimantan Utara yaitu 2,2%, Daerah Istimewa Yogyakarta yaitu 2%, dan Gorontalo yaitu 2%. (Riskesdas, 2018) Angka mortalitas pasien yang dirawat inap akibat SKA di Indonesia mencapai 32,3%. Angka ini termasuk salah satu yang tertinggi di seluruh dunia (Qanitha dkk., 2018).

Menurut *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Foundation (ACCF)* dan *European Society of Cardiology (ESC)*, pemberian *dual antiplatelet therapy (DAPT)* yang terdiri dari aspirin dan antagonis reseptor P2Y₁₂ adalah komponen mendasar dari manajemen SKA (McCarthy dkk., 2017). Menurut pedoman tatalaksana SKA PERKI tahun 2018, terapi awal pada pasien dengan diagnosis kerja kemungkinan SKA adalah oksigen, nitrat, aspirin, dan clopidogrel (PERKI, 2018).

Terapi yang paling efektif adalah intervensi koroner perkutan (IKP), baik IKP primer pada STEMI atau IKP dini pada pasien NSTEMI berisiko tinggi, yang mengakibatkan rekanalisasi koroner dan reperfusi miokard. IKP pada pasien STEMI dan NSTEMI risiko tinggi harus disertai dengan kombinasi obat antiplatelet dan antikoagulan untuk mencegah pembentukan trombus di lokasi intervensi koroner (Sinkovic & Majal, 2015).

Efek antiagregasi obat antiplatelet bersama dengan efek antikoagulan heparin (baik yang tidak terfraksinasi atau dengan berat molekul rendah), dapat menyebabkan peningkatan risiko perdarahan dan peningkatan mortalitas pada pasien SKA berisiko tinggi. Disfungsi trombosit dapat terjadi pada jam-jam pertama setelah IKP, terkait dengan dosis *loading* agen antiplatelet. Jika ini menyebabkan trombositopenia klinis, mortalitas pada pasien SKA dapat melebihi 20% (Sinkovic & Majal, 2015).

Kehadiran trombositopenia mencerminkan etiologi dasar yang kompleks seperti kerusakan trombosit yang diinduksi imun atau obat, keganasan hematologi, dan penyakit hati kronis. Studi melaporkan bahwa trombositopenia yang diinduksi agen antiplatelet berkorelasi dengan mortalitas dan komorbiditas jangka pendek dan jangka panjang yang lebih tinggi pada pasien dengan SKA (Chao dkk., 2021). Sinkovic dan Majal (2015) dalam penelitiannya menemukan bahwa pada 371 pasien SKA, trombositopenia terjadi pada 21,3% diantaranya, oleh karena itu lebih kecil kemungkinan diobati dengan dan kombinasi terapi antitrombotik, dengan peningkatan insiden komplikasi di rumah sakit dan lama perawatan yang bertambah, peningkatan mortalitas di 30 hari dan 6 bulan (Sinkovic & Majal, 2015). Penelitian Gore dkk. (2009) juga menemukan bahwa pada pasien SKA dengan trombositopenia secara signifikan lebih mungkin meninggal di rumah sakit. Mereka juga lebih mungkin mengalami pendarahan mayor, re-infark, atau stroke (Gore dkk., 2009).

Pada pasien dengan SKA dan trombositopenia, manajemen terapi pemberian antiplatelet masih sulit untuk dipertimbangkan. Sayangnya, saat ini tidak ada pedoman rekomendasi atau laporan konsensus untuk memandu dokter tentang manajemen kelompok ini. Pemberian terapi

antiplatelet pada pasien SKA dengan trombositopenia menimbulkan tantangan khusus untuk dokter.

2. Sindrom Koroner Akut

2.1. Definisi

Sindrom koroner akut merupakan spektrum kondisi yang kompatibel dengan iskemia miokard akut dan/atau infark karena penurunan aliran darah koroner secara tiba-tiba (Raval dkk., 2018). Berdasarkan elektrokardiogram (EKG), dua kelompok pasien harus dibedakan pada SKA, yaitu : 1) pasien dengan nyeri dada akut dan elevasi segmen ST yang persisten (>20 menit). Kondisi ini disebut STEMI dan umumnya mencerminkan oklusi koroner total atau subtotal akut; 2) Pasien dengan ketidaknyamanan dada akut dengan elevasi segmen ST yang tidak persisten (walaupun adanya elevasi segmen ST, tetapi bersifat sementara, depresi segmen ST yang persisten atau sementara, inversi gelombang T, gelombang T yang datar, atau pseudonormalisasi gelombang T, atau EKG mungkin normal (Collet dkk., 2021).

2.2. Epidemiologi

Meskipun kemajuan substansial telah dibuat dalam diagnosis dan pengobatan SKA, penyakit kardiovaskular tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan hampir setengah dari kematian ini disebabkan oleh penyakit jantung iskemik. Secara global, 12% kecacatan setiap tahun disebabkan oleh penyakit jantung iskemik (Bergmark dkk., 2022).

Penyakit jantung koroner sebagai patofisiologi utama penyebab sindrom koroner akut (SKA) diderita oleh 15.5 juta orang di Amerika Serikat. AHA memperkirakan bahwa henti jantung mendadak terjadi setiap 41 detik di Amerika Serikat. Keluhan paling sering yang dikemukakan pasien adalah nyeri dada (Risksdas, 2018). Angka mortalitas pasien yang dirawat inap akibat SKA di Indonesia mencapai 32,3%. Angka ini termasuk salah satu yang tertinggi di seluruh dunia. Hal ini terutama dipengaruhi oleh fasilitas pelayanan kesehatan yang kurang memadai, tenaga ahli yang terbatas, akses terhadap pedoman literatur terbaru yang kurang, serta tingkat kepatuhan pengobatan yang rendah pada pasien (Qanitha dkk., 2018).

2.3. Patofisiologi

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang pecah akibat perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrosa yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang kaya trombosit. Trombus ini akan menyumbat lubang pembuluh darah koroner yang lebih distal. Selain itu, terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Suplai oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis atau infark (PERKI, 2018).

Infark miokard tidak selalu disebabkan oleh oklusi total pembuluh koroner. Sumbatan subtotal yang disertai vasokonstriksi yang dinamis juga dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan nekrosis miokard. Selain nekrosis, iskemia juga menyebabkan gangguan kontraktilitas miokardium, karena proses *hibernating* dan *stunning* (setelah iskemia hilang), serta disritmia dan *remodelling* ventrikel (perubahan bentuk, ukuran dan fungsi ventrikel). Pada sebagian pasien, SKA terjadi karena sumbatan dinamis akibat spasme lokal arteri koroner epikardial (angina Prinzmetal). Penyempitan

arteri koroner, tanpa spasme maupun trombus, dapat diakibatkan oleh progresi pembentukan plak atau restenosis setelah IKP. Beberapa faktor ekstrinsik seperti demam, anemia, tirotoksikosis, hipotensi, takikardia, dapat menjadi pencetus terjadinya SKA pada pasien yang telah mempunyai plak aterosklerosis (PERKI, 2018).

2.4. Diagnosis

Pemeriksaan EKG 12 *lead* harus dilakukan dalam 10 menit pertama saat pasien datang ke instalasi gawat darurat (IGD). Pemeriksaan EKG dapat diulang pada keadaan dimana terjadi nyeri dada ulang atau perburukan klinis (Lloyd-Jones dkk., 2019). Pada SKA, dapat terjadi perubahan gelombang EKG berupa elevasi segmen ST (STEMI), depresi segmen ST, munculnya gelombang Q patologis, T inversi, atau *left bundle branch block* (LBBB) baru (Lawton dkk., 2022). EKG dapat membantu membedakan apakah pasien mengalami STEMI, NSTEMI, atau angina tidak stabil. Pemeriksaan EKG-*stress test* juga dapat dilakukan bila nyeri dada yang dirasakan pasien hilang timbul dan tidak terdapat abnormalitas pada EKG istirahat (Singh dkk., 2023).

Pemeriksaan *cardiac marker* seperti rasio CKMB terhadap total CK dapat melihat adanya tanda nekrosis jaringan miokardium, sehingga membantu membedakan antara NSTEMI dan angina tidak stabil. Pada kedua keadaan ini, dapat ditemukan manifestasi EKG yang sama, seperti T inversi, depresi segmen ST, maupun gelombang yang relatif normal. Pengukuran enzim jantung lainnya seperti troponin T atau I adalah wajib untuk diagnosis dan stratifikasi risiko SKA. Selama dekade terakhir, penggunaan *high sensitivity* troponin (hs-cTn) telah berkembang pesat dalam praktik klinis, memungkinkan deteksi elevasi enzim troponin yang lebih cepat, dalam waktu satu jam setelah timbulnya gejala, dan dengan peningkatan sensitivitas dan spesifisitas. Pedoman ESC tahun 2015 merekomendasikan untuk menggunakan protokol *rule-out* dan *rule-in* yang cepat (Guedeney & Collet, 2020).

Algoritma ESC 0 jam/1 jam didasarkan pada sampel darah pada 0 jam dan 1 jam sesudahnya. Pedoman ESC NSTEMI tahun 2020 telah memperluas rekomendasi ini untuk menyertakan algoritma 0 jam/2 jam yang divalidasi, mengikuti publikasi terbaru. Pada kasus pasien yang *rule out*, atau pasien dengan gambaran EKG atau dosis hs-cTn yang tidak meyakinkan, *coronary computed tomography angiogram* (CCTA) dapat dengan mudah dilakukan sebagai alternatif untuk angiografi koroner invasif untuk mengecualikan SKA. *B-type natriuretic peptide* (BNP) atau *N-terminal pro-BNP* (NT-proBNP) mungkin berguna untuk diagnosis dan evaluasi keparahan gagal jantung dalam pengaturan SKA. Penilaian sistematis biomarker lain, seperti protein C-reaktif atau kopeptin, meskipun terkait dengan *outcome* setelah SKA, tidak lagi direkomendasikan (Guedeney, Collet, 2020).

2.5. Tatalaksana

Terapi awal yang disarankan menurut panduan PERKI adalah morfin, oksigen, nitrat, dan aspirin yang tidak harus diberikan semua atau bersamaan. Aspirin 160-320 mg diberikan kepada semua pasien yang tidak diketahui intoleransinya terhadap aspirin. Dosis awal ticagrelor adalah 180mg dilanjutkan 2x90mg/hari, atau bila tidak ada, dapat diberikan clopidogrel adalah 300g dilanjutkan dengan dengan dosis pemeliharaan 75 mg/hari (pada pasien yang direncanakan untuk terapi reperfusi menggunakan agen fibrinolitik, clopidogrel dianjurkan). Nitrogliserin (NTG) spray/sublingual untuk pasien nyeri dada, jika nyeri dada tidak hilang dengan 1 kali pemberian, dapat diulang setiap 5 menit dengan maksimal 3 kali pemberian. Nitrogliserin intravena diberikan pada pasien yang tidak responsive dengan terapi 3 dosis NTG sublingual. Morfin sulfat 1-5mg IV

dapat diulang setiap 10-30 menit bagi pasien yang tidak responsif dengan terapi dosis NTG sublingual (PERKI, 2018).

Pada pasien STEMI, reperfusi secepatnya dengan IKP atau kateterisasi jantung adalah terapi lini pertama, bila dapat dilakukan dalam 120 menit dari onset gejala. Apabila IKP tidak dapat dilakukan atau tertunda, maka fibrinolisis harus dilakukan (Danchin dkk., 2020). Pada angina pectoris tidak stabil dan NSTEMI, reperfusi diindikasikan bila berdasarkan perhitungan skoring *thrombolysis in myocardial infarction* (TIMI) didapatkan hasil >3 atau *global registry of acute coronary event* (GRACE) >140 (Lawton dkk., 2022).

Pada pasien STEMI akut dengan rencana reperfusi IKP primer, dapat diberikan prasugrel + aspirin sebagai bagian dari DAPT, pada pasien yang sebelumnya belum mengkonsumsi antikoagulan oral (pada lansia >75 tahun, pertimbangkan risiko perdarahan, dapat diberikan ticagrelor atau clopidogrel sebagai alternatif). Pada pasien yang telah mengkonsumsi antikoagulan oral sebelumnya, dapat diberikan clopidogrel + aspirin. *Unfractionated heparin* dapat diberikan sebagai terapi antitrombin selama IKP primer dikombinasikan dengan DAPT pada pasien STEMI akut yang menjalani IKP primer dengan akses radial. Pada pasien dengan akses femoralis, dapat diberikan bivalirudin dikombinasikan dengan DAPT (Lepor, 2020).

Pemberian ticagrelor + aspirin, sebagai bagian dari DAPT dapat diberikan pada pasien STEMI akut yang tidak dilakukan IKP, kecuali mereka memiliki risiko tinggi risiko perdarahan. Jika mereka memiliki risiko perdarahan yang tinggi, clopidogrel + aspirin atau aspirin saja dapat diberikan (Lepor, 2020).

3. Trombositopenia

3.1. Definisi

Trombositopenia didefinisikan sebagai penurunan jumlah trombosit di bawah batas normal yang direferensikan atau penurunan jumlah trombosit lebih dari 50% selama tinggal di rumah sakit. (Sinkovic & Majal, 2015) Trombositopenia terjadi akibat dari produksi atau distribusi trombosit yang abnormal, atau peningkatan kerusakan trombosit karena penyakit hereditas atau yang didapat (Overgaard dkk., 2008).

3.2. Klasifikasi

Trombositopenia dapat diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang dan berat yang ditunjukkan seperti Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi trombositopenia (McCarthy dkk., 2017)

Klasifikasi	Jumlah Trombosit
Ringan	<150x10 ⁹ /L tetapi ≥100x10 ⁹ /L
Sedang	<100x10 ⁹ /L tetapi ≥50x10 ⁹ /L
Berat	<50x10 ⁹ /L

3.3. Etiologi

Penyebab paling umum dari trombositopenia adalah keganasan, penyakit hati, dan penyakit yang berhubungan dengan kekebalan tubuh. Etiologi trombositopenia secara lebih lengkap dapat

dilihat pada Tabel 2. Sebagai contoh, trombositopenia yang disebabkan oleh kemoterapi, perdarahan spontan hanya ditemukan pada pasien dengan jumlah trombosit di bawah $10 \times 10^9/L$ (Oktaviono & Meuthia, 2021).

Tabel 2. Etiologi trombositopenia (Rocco dkk., 2020)

Penurunan produksi trombosit	<ul style="list-style-type: none"> • Makro-trombositopenia kongenital (sindrom Alport, sindrom Bernard-Soulier, anemia Fanconi, penyakit <i>platelet-type</i> atau pseudo–von Willebrand, sindrom Wiskott-Aldrich) • Kegagalan sumsum tulang (anemia aplastik, hemoglobinuria nokturnal paroksismal, sindrom Shwachman-Diamond) • Penekanan sumsum tulang (obat, kemoterapi, iradiasi) • Infeksi (cytomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, HIV, mumps, parvovirus B19, rickettsia, rubella, virus varicella-zoster) • Penyalahgunaan alkohol kronis dan kekurangan nutrisi (vitamin B12 dan folat) • Sindrom myelodisplastik atau infiltrasi sumsum neoplastik
Peningkatan konsumsi trombosit	<ul style="list-style-type: none"> • Destruksi aloimun (pasca transfusi, neonatal, pasca transplantasi) atau sindrom autoimun (sindrom antifosfolipid, sistemik lupus eritematosus, sarkoidosis, imun purpura trombositopenia) • Koagulasi intravaskular diseminata/sepsis berat • Trombositopenia yang diinduksi obat (<i>heparin-induced thrombocytopenia</i>) • Infeksi (cytomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, HIV, mumps, parvovirus B19, rickettsia, rubella, virus varicella-zoster) • Kerusakan mekanis (katup aorta, katup mekanis, <i>bypass</i> ekstrakorporeal, oksigenasi membran ekstra korporeal (ECMO)) • Preeklampsia/hemolisis, peningkatan enzim hati, dan sindrom HELLP • Purpura trombotik trombositopenik/sindrom uremik hemolitik
Sekuestrasi/lainnya	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersplenisme (trombositopenia distribusional) • Penyakit hati (sirosis, fibrosis, hipertensi portal) • Pseudotrombositopenia • Emboli paru, hipertensi paru

3.4. Patofisiologi

1) Penurunan Produksi Trombosit

Dapat terjadi karena beberapa faktor, yaitu kegagalan sumsum tulang pada anemia aplastik, depresi sumsum tulang akibat paparan obat-obatan tertentu (asam valproat, daptomycin, agen kemoterapi tertentu, dan iradiasi), penyalahgunaan alkohol kronis, trombositopenia herediter, infeksi viral, dan kondisi sistemik seperti kekurangan nutrisi (asam folat, vitamin B12), sepsis, sindrom myelodysplastik (Jinna & Khandhar, 2022).

2) Peningkatan Destruksi Trombosit

Dalam kondisi normal, trombosit bisa dihilangkan oleh monosit/makrofag dari sistem retikuloendotelial. Masa hidup trombosit adalah 8 sampai 10 hari. Pada trombositopenia yang dimediasi imunitas, autoantibodi anti-platelet mengikat trombosit dan megakariosit, mengakibatkan peningkatan destruksi trombosit oleh sistem retikuloendotelial dan penurunan produksi trombosit. Peningkatan destruksi trombosit yang dimediasi non-imunitas terjadi pada pasien penggantian katup mekanis, sindrom preeklampsia/HELLP, DIC, dan mikroangiopati trombotik (Jinna & Khandhar, 2022).

3) Trombositopenia Dilusional

Trombositopenia dilusional hadir dalam resusitasi cairan masif dan transfusi darah masif (Jinna & Khandhar, 2022).

4) Redistribusi Trombosit

Pada individu normal, sepertiga dari massa trombosit berada di limpa. Dalam kondisi yang menyebabkan splenomegali dan peningkatan kongesti limpa (sirosis), dapat menghasilkan peningkatan massa trombosit di limpa dan penurunan trombosit yang bersirkulasi (Jinna & Khandhar, 2022).

3.5. Tatalaksana

Pada pasien tanpa gejala atau trombositopenia ringan, pengulangan pemeriksaan hitung sel darah dan pemantauan rutin adalah proses yang direkomendasikan. Kegawatdaruratan trombositopenia yang memerlukan tindakan segera meliputi kondisi dugaan *heparin-induced thrombocytopenia* (HIT), *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), *hemolytic uremic syndrome* (HUS), *immune thrombocytopenia* (ITP) yang diinduksi obat, kehamilan dengan trombositopenia berat, perdarahan dengan trombositopenia berat, sangat membutuhkan prosedur invasif dengan adanya trombositopenia berat, leukopenia, dan anemia aplastik. Pada pasien dengan perdarahan dan trombositopenia berat, pengobatan dilakukan dengan prosedur transfusi trombosit. Manajemen trombositopenia termasuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari dan mengobatinya (Jinna & Khandhar, 2022).

4. Sindrom Koroner Akut dengan Trombositopenia

4.1. Epidemiologi

Dalam *trial* GRACE, 0,3% kejadian trombositopenia diakibatkan oleh induksi heparin, 0,6% terkait glikoprotein, dan 0,7% kejadian diakibatkan oleh penyebab lainnya. Trombositopenia dengan jumlah trombosit <100.000 diamati pada 2,5% infark miokard setelah pemberian abciximab, dan 0,5% setelah pengobatan dengan tirofiban yang dikombinasikan dengan tindakan IKP dan pemberian DAPT dan 0,6% pada pasien yang diberikan inhibitor GPIIb/IIIa (Sinkovic & Majal, 2015).

Trombositopenia terkait clopidogrel diamati pada 1,0% pasien setelah implantasi stent perkutan. Sesudah IKP, sekitar 16% pasien mengalami kondisi trombositopenia sedang hingga berat. Trombositopenia berkembang pada 3,7% pasien setelah penggunaan bivalirudin, dibandingkan dengan pemberian heparin dikombinasikan dengan inhibitor GPIIb/IIIa. Insidensi trombositopenia bervariasi dalam beberapa *trial* yang berbeda. Dalam *trial* CRUSADE, terjadi trombositopenia pada 13% pasien dengan NSTEMI. Pada *trial* ACUITY, trombositopenia hanya terjadi pada 6,8% pasien

SKA, dan pada *trial* GRACE, sebanyak 1,6% pasien STEMI atau NSTEMI berkembang menjadi trombositopenia (Sinkovic & Majal, 2015).

4.2. Patogenesis

Penyebab trombositopenia pada SKA diantaranya adalah hemodilusi, artefak *in vitro*, peningkatan konsumsi/sekuestrasi/penghancuran trombosit, dan penurunan produksi trombosit. Pada pasien yang menjalani PCI, trombositopenia ringan (trombosit 50.000-100.000/mL) dilaporkan pada 4,2% penggunaan agen glikoprotein IIb/IIIa inhibitor seperti abciximab, sedangkan trombositopenia berat (trombosit 20.000-50.000/mL) dilaporkan pada 1,0% abciximab. Dalam meta-analisis dari 23 RCT, terdapat peningkatan insidensi trombositopenia sebesar 51% dengan pengobatan tirofiban (Collet dkk., 2021).

Trombositopenia ringan yang dimediasi non-imun hadir dalam 48-72 jam setelah onset terapi pada 10-20% pasien yang diobati dengan *unfractionated heparin* (UFH). Umumnya sembuh tanpa komplikasi meskipun terus menggunakan UFH. Sebaliknya, trombositopenia yang dimediasi imun yang diinduksi heparin/*heparin induced thrombocytopenia* (HIT) adalah gangguan pro-trombotik yang berpotensi fatal yang terjadi pada 0,5-3% pasien yang menerima UFH. HIT harus dipertimbangkan ketika jumlah trombosit turun menjadi <100.000/mL. HIT biasanya terjadi 5 hari setelah paparan UFH pertama, atau dalam beberapa jam jika pasien telah menerima heparin sebelumnya (Collet dkk., 2021).

Pada pasien NSTEMI, jumlah trombosit yang rendah secara independen terkait dengan jenis kelamin perempuan, depresi segmen ST, tindakan IKP, gagal jantung, tekanan darah sistolik, dan detak jantung. Terjadinya trombositopenia pada pasien SKA setelah tindakan IKP dapat diprediksi oleh jenis kelamin laki-laki, usia, hiperkolesterolemia, gagal ginjal dan gagal jantung akut, prosedur IABP, STEMI, penurunan hematokrit, penggunaan heparin, dan agen kontras osmolar rendah (Sinkovic & Majal, 2015).

4.3. Komplikasi

Salah satu komplikasi trombositopenia pada pasien SKA adalah trombosis koroner. Penyebab trombosis koroner pada pasien dengan trombositopenia masih bisa diperdebatkan dan multifaktorial. Pasien dapat mengalami trombosis koroner karena bentuk trombosit yang lebih besar dan lebih adhesif ke permukaan pembuluh darah. Pada pasien dengan infark miokard akut atau stroke, volume rata-rata trombosit secara signifikan meningkat meskipun jumlah trombosit menurun. Berdasarkan regulasi alami produksi trombosit untuk mempertahankan massa trombosit (jumlah trombosit dan volume trombosit rata-rata), dapat disimpulkan bahwa trombosit yang lebih besar tidak hanya menyebabkan blokade hemostasis dan mencegah perdarahan karena aktivitas yang tinggi, tetapi juga dapat dikaitkan dengan trombosis koroner pada pasien dengan trombositopenia (Yusuf dkk., 2010).

Komplikasi menarik lainnya adalah trombositopenia pada pasien SKA yang terkait dengan penyakit hati kronis karena peningkatan prevalensi sindrom metabolik yang dapat berkembang menjadi sirosis. Menariknya, kekurangan trombopoietin telah disebutkan sebagai kemungkinan penyebab trombositopenia pada individu dengan *non-alcoholic fatty liver disease*. (Dasanu dkk., 2010) Saat ini, tidak ada rekomendasi yang tersedia terkait dengan pemberian DAPT yang paling tepat dalam konteks ini dan mungkin, risiko perdarahan yang dirasakan pada pasien ini lebih tinggi yang menyebabkan terapi antiplatelet yang kurang intens, dengan konsekuensi peningkatan risiko trombosis. Memang, pengurangan faktor prokoagulan diimbangi oleh penurunan paralel

dalam faktor antikoagulan dan peningkatan konsentrasi faktor von Willebrand yang dapat mengkompensasi jumlah trombosit rendah dan memastikan hemostasis primer (Napolitano dkk., 2017).

4.4. Tatalaksana

Evaluasi DAPT dan PCI pada pasien SKA dengan trombositopenia seharusnya tidak hanya mempertimbangkan jumlah trombosit, tetapi juga harus mempertimbangkan fungsi trombosit dan kondisi yang menyebabkan trombositopenia. Pasien dengan usia yang lebih tua atau pasien dengan jumlah trombosit $<30 \times 10^9/L$ dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan, sehingga direkomendasikan bahwa pemberian DAPT yang diusulkan adalah pada pasien SKA dengan ambang batas jumlah trombosit $>30 \times 10^9/L$, pemilihan jenis stent yang memungkinkan pemendekan durasi terapi dengan risiko trombotik stent terkecil juga sangat penting (Rocco dkk., 2020).

Pemberian inhibitor GP IIb/IIIa harus dihentikan jika jumlah trombosit turun menjadi $<100.000/mL$ atau 50% dari nilai awal. Transfusi trombosit direkomendasikan ketika ada perdarahan aktif yang terkait dengan trombositopenia berat yang didefinisikan sebagai jumlah trombosit $<20.000/mL$. Transfusi trombosit mungkin tidak efektif apabila GP IIb/IIIa inhibitor (eptifibatide atau tirofiban) masih beredar di dalam sirkulasi (waktu paruh ~ 2 jam untuk kedua obat). Pada pasien dengan perdarahan hebat yang sedang berlangsung, suplementasi fibrinogen dengan plasma beku segar atau cryoprecipitate dapat dipertimbangkan. Langkah-langkah pendukung dalam kasus trombositopenia berat mungkin termasuk pemberian imunoglobulin dan kortikosteroid IV. Pasien yang mengalami trombositopenia setelah pemberian inhibitor GP IIb/IIIa harus diberikan konseling untuk menghindari paparan berikutnya (Collet dkk., 2021).

Setelah HIT dicurigai, heparin harus dihentikan. Mengingat bahwa HIT merupakan predisposisi untuk trombotik, terapi antitrombotik alternatif dengan antikoagulan non-heparin seperti argatroban danaparoid adalah perlu. Fondaparinux dan bivalirudin adalah alternatif potensial, tetapi belum disetujui untuk HIT. Transfusi trombosit dapat memperburuk situasi (Collet dkk., 2021).

McCarthy dkk. dan Rocco E dkk. menyarankan bahwa manajemen awal pada pasien SKA dengan trombositopenia harus dimulai dengan identifikasi etiologi dan koreksi penyebab trombositopenia reversibel. Jika dicurigai sebagai faktor penyebab, obat-obatan yang terkait dengan perkembangan trombositopenia seperti *unfractionated* heparin, inhibitor glikoprotein IIb/IIIa, furosemide, NSAID, dan antibiotik berbasis penisilin harus dihentikan. (McCarthy dkk., 2017) (Rocco dkk., 2020) Selanjutnya, Biino dkk. menyarankan untuk memasukkan penilaian usia, jenis kelamin, dan variabilitas jumlah trombosit dengan interval referensi $150 \times 10^9/L$ untuk semua subjek untuk mendiagnosis trombositopenia. Hal ini memungkinkan stratifikasi risiko perdarahan dan manajemen terapi pasien SKA yang lebih baik (Biino dkk., 2013).

4.5. Prognosis

Trombositopenia diketahui memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya kejadian kardiovaskular, perdarahan masif, dan mortalitas kardiovaskular dalam 30 hari pada pasien dengan SKA yang menjalani IKP primer (Hakim dkk., 2011). Secara umum, risiko perdarahan masih rendah jika jumlah trombosit masih sekitar $50 \times 10^9/L$, tetapi risiko ini meningkat tajam jika trombosit mencapai $10-20 \times 10^9/L$ (Tosetto dkk., 2009). Trombositopenia adalah prediktor independen dari *outcome* yang buruk, termasuk kematian, perdarahan hebat, dan kejadian pro-

trombotik yang mengancam jiwa. Trombositopenia yang signifikan secara klinis didefinisikan sebagai jumlah trombosit $\leq 100.000/\text{mL}$ atau penurunan relatif 50% dari awal (Collet dkk., 2021).

Yadav dkk. (2016) meneliti implikasi trombositopenia pada hasil klinis 10.603 pasien yang menjalani IKP untuk NSTEMI atau STEMI yang dikumpulkan dari dua uji coba acak skala besar. Dalam analisis multivariabel, keberadaan trombositopenia adalah prediktor independen kematian dalam 1 tahun, revaskularisasi lesi iskemik target, dan efek samping utama pada jantung. Penelitian ini tidak menemukan hubungan antara trombositopenia dan tingkat perdarahan mayor atau minor dalam 30 hari (Yadav dkk., 2016).

Wang dkk. (2019) menyelidiki efek insiden trombositopenia dengan *outcome* pada 36.182 pasien NSTEMI yang berpartisipasi dalam *trial Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines* (CRUSADE). Risiko kematian rawat inap dan perdarahan berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan trombositopenia dan bahkan trombositopenia ringan (trombosit 100 hingga $149 \times 10^9/\text{L}$) dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan perdarahan. Setiap penurunan 10% dalam jumlah trombosit dikaitkan dengan peningkatan kematian dan risiko perdarahan. Sekitar satu dari empat pasien dengan trombositopenia sedang/berat tidak dapat bertahan hidup selama rawat inap (Wang dkk., 2009).

5. Penggunaan DAPT pada Pasien SKA dengan Trombositopenia

Terapi antiplatelet dengan adanya trombositopenia masih menjadi perdebatan, dan belum ada protokol terkait hal ini yang diterima secara luas. Rekomendasi saat ini adalah untuk menghindari pemberian agen antiplatelet untuk pasien dengan SKA dengan trombositopenia berat (jumlah trombosit $< 50 \times 10^9/\text{L}$). Disarankan untuk menghindari prasugrel dan ticagrelor karena hubungannya dengan tingkat perdarahan yang lebih tinggi. Pendekatan untuk pengobatan SKA pada pasien trombositopenia mungkin lebih baik diarahkan pada evaluasi fungsi trombosit daripada jumlah trombosit (Davarashvili dkk., 2019).

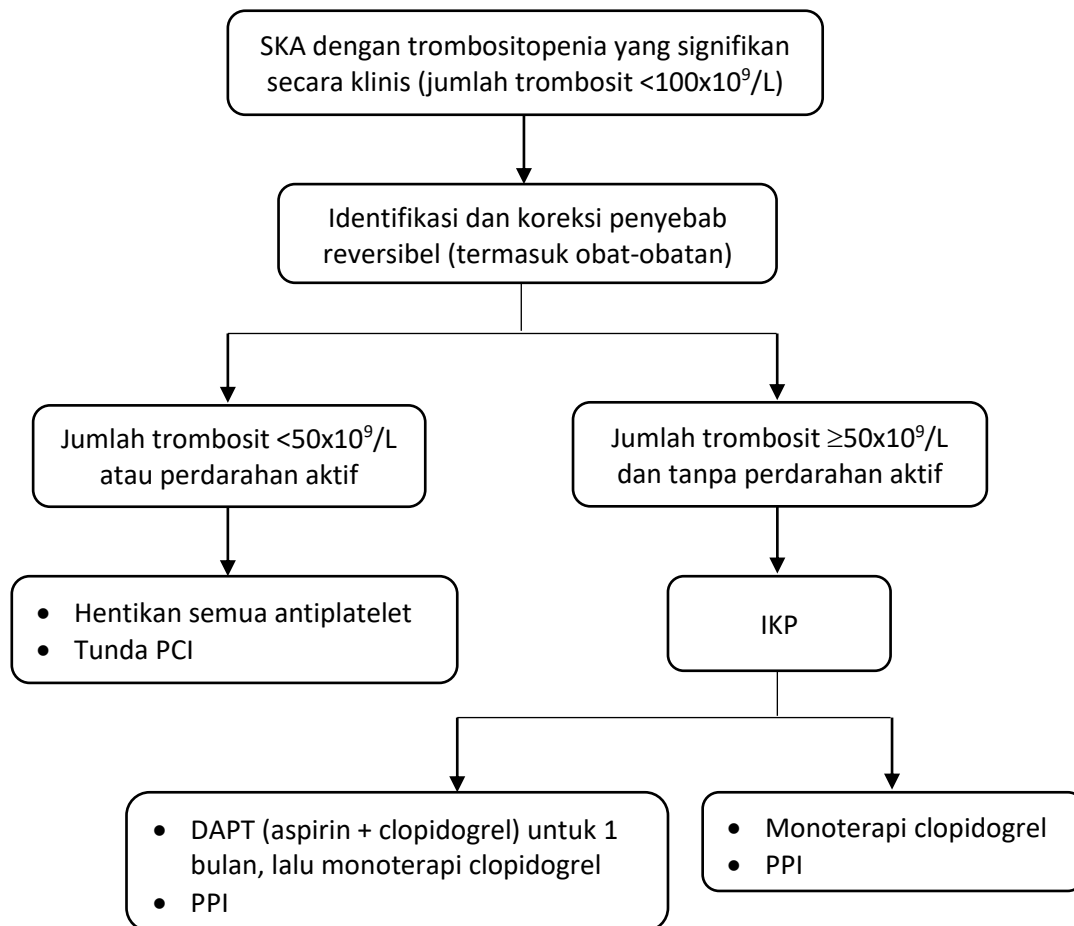
Tabel 3. Strategi untuk minimalisasi risiko perdarahan pada pasien dengan trombositopenia signifikan (McCarthy dkk., 2017)

-
- Hindari obat antiinflamasi nonsteroid
 - Hindari inhibitor glikoprotein IIb/IIIa
 - Gunakan pompa proton inhibitor kecuali dikontraindikasikan
 - Aspirin harus digunakan dalam bentuk dosis rendah
 - Jika seorang pasien sudah menerima agen antikoagulasi jangka panjang, *triple therapy* harus dihindari
 - Jika seorang pasien menjalani intervensi koroner perkutan :
 - Pendekatan radial lebih disukai daripada pendekatan femoralis
 - Batasi terapi DAPT hingga 1 bulan pasca-stent
 - *drug-eluting stent* generasi kedua lebih disukai daripada stent *bare-metal*
-

Tes fungsi trombosit mungkin menjadi salah satu solusi untuk membantu memandu pemberian terapi antiplatelet pada pasien dengan SKA dan trombositopenia. Studi observasional prospektif saat ini menerapkan teknologi tromboelasegram (TEG) untuk mengukur tes fungsi trombosit untuk menentukan apakah reaktivitas trombosit pada pengobatan dikaitkan dengan prognosis

jangka panjang pada populasi dengan SKA dan trombositopenia yang menjalani IKP pada praktik klinis (Liu dkk., 2022).

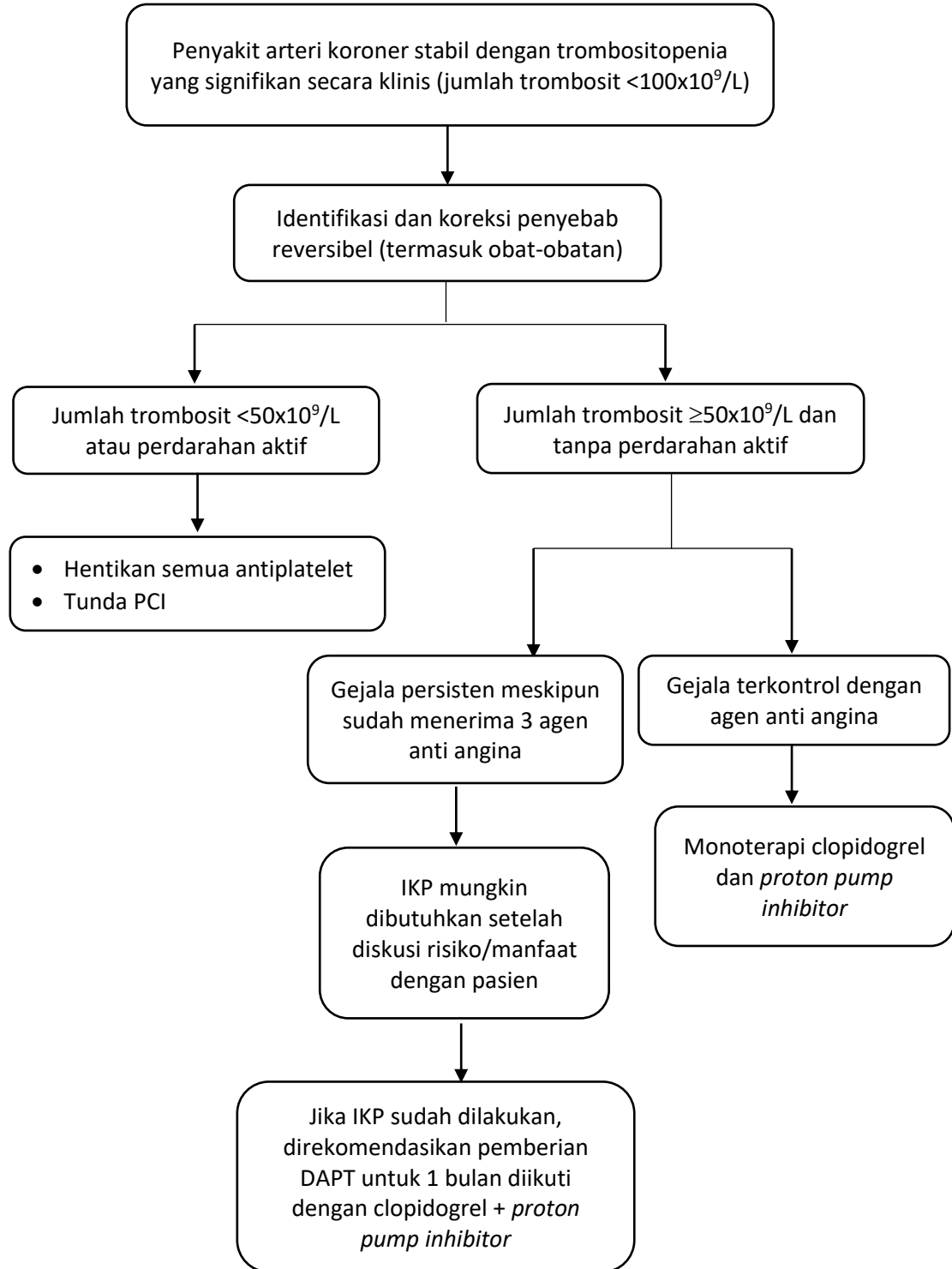
Saat ini, rekomendasi ESC menunjukkan bahwa clopidogrel sebagai monoterapi harus diberikan pada pasien SKA dengan trombositopenia yang tidak menjalani PCI, jika trombosit mereka $<100 \times 10^9/L$ tetapi $\geq 50 \times 10^9/L$ dan tanpa adanya pendarahan (McCarthy dkk., 2017) (Rocco dkk., 2020). Clopidogrel lebih disukai daripada monoterapi aspirin berdasarkan hasil *trial Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)* yang menunjukkan pengurangan risiko perdarahan gastrointestinal relatif yang signifikan secara statistik dengan clopidogrel 75 mg jika dibandingkan dengan pemberian aspirin 325mg (Bates, 2013). Strategi untuk minimalisasi risiko perdarahan pada pasien dengan trombositopenia signifikan dapat dilihat pada Tabel 3. Monoterapi clopidogrel harus diberikan kepada pasien SKA dengan trombositopenia yang tidak menjalani IKP jika jumlah trombosit mereka $<100 \times 10^9/L$ tetapi $\geq 50 \times 10^9/L$ dan tanpa adanya perdarahan (Gambar 1).



Gambar 1. Pendekatan klinis pasien SKA dengan trombositopenia.

Dalam beberapa tahun terakhir, obat antiplatelet dan antikoagulan baru telah dikembangkan dan diuji. Penggunaannya tampaknya menjanjikan dalam mencegah trombositopenia yang diinduksi obat. Antagonis reseptor baru, seperti prasugrel dan ticagrelor, juga dapat menginduksi trombositopenia dengan onset aksi lebih awal daripada clopidogrel. tampaknya bijaksana untuk mengganti agen inhibitor GPIIb/IIIa oleh salah satu antikoagulan baru seperti bivalirudin pada

kasus STEMI atau fondaparinux pada kasus NSTEMI yang hadir dengan trombositopenia. Strategi ini dapat membantu mengurangi risiko trombositopenia yang diinduksi obat sampai batas tertentu (Sinkovic & Majal, 2015).



Gambar 2. Pendekatan klinis pasien penyakit arteri koroner staTbil dengan trombositopenia.

Pedoman ESC tidak merekomendasikan prasugrel dan ticagrelor karena memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi. Pada pasien dengan jumlah trombosit $<50 \times 10^9/L$ atau adanya perdarahan aktif, semua terapi antiplatelet atau PCI harus dihindari. Penambahan *proton pump inhibitor* (PPI) akan mengurangi tingkat perdarahan gastrointestinal dan disarankan (McCarthy dkk., 2017) (Rocco dkk., 2020). Pasien dengan SKA dan jumlah trombosit $>50 \times 10^9/L$ dengan tidak adanya perdarahan, mungkin perlu DAPT berbasis durasi yang lebih pendek pada clopidogrel dan aspirin dosis rendah selama satu bulan diikuti oleh clopidogrel saja. Selain itu, pendekatan radial untuk PCI harus dilakukan dan penggunaan *drug-eluting stent* generasi kedua lebih disukai daripada *baremetal stent* (Rocco dkk., 2020).

Pada pasien SKA dengan trombositopenia yang menjalani IKP, *drug-eluting stent* generasi kedua lebih disukai daripada *bare-metal stent*. Dua trial yaitu *Prospective Randomized Comparison of the Bio-Freedom Biolimus A9 Drug-Coated Stent vs Gazelle Bare-Metal Stent in Patients at High Bleeding Risk* (LEADERS FREE) dan *Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates* (ZEUS) menunjukkan hasil yang lebih baik dengan penggunaan *drug-eluting stent* generasi kedua dibandingkan dengan *bare-metal stent* pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi (termasuk pasien dengan trombositopenia) yang mungkin membutuhkan durasi pemberian DAPT yang lebih pendek. Berdasarkan data terbatas ini, direkomendasikan bahwa pasien *stented* dengan SKA yang memiliki jumlah trombosit $<100 \times 10^9/L$ tetapi $\geq 50 \times 10^9/L$ dapat diberikan DAPT dengan aspirin dan clopidogrel selama 1 bulan diikuti oleh agen antiplatelet tunggal setelahnya (Urban dkk., 2015) (Valgimigli dkk., 2015).

Manajemen awal harus dimulai dengan identifikasi dan koreksi penyebab trombositopenia yang reversibel. Jika dicurigai sebagai faktor penyebab, obat-obatan yang terkait dengan terjadinya trombositopenia seperti *unfractionated heparin*, inhibitor glikoprotein IIb/IIIa, furosemide, NSAID, dan antibiotik berbasis penisilin harus dihentikan.

Terakhir, pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil, disarankan untuk menghentikan terapi antiplatelet dan menghindari IKP pada pasien dengan jumlah trombosit $<50 \times 10^9/L$. Pada pasien trombositopenia dengan jumlah trombosit $\geq 50 \times 10^9/L$ dan $<100 \times 10^9/L$, disarankan diberikan monoterapi clopidogrel dan PPI. Jika gejala pasien menetap meskipun telah diberikan tiga agen antiangina pada dosis yang ditoleransi maksimal, maka Tindakan IKP dapat dilakukan setelah berdiskusi mengenai risiko/manfaat dengan pasien (Gambar 2).

6. Kesimpulan

Sindrom koroner akut merupakan spektrum kondisi yang kompatibel dengan iskemia miokard akut dan/atau infark karena penurunan aliran darah koroner secara tiba-tiba. Pada pasien dengan SKA dan trombositopenia, manajemen terapi pemberian antiplatelet, masih sulit untuk dipertimbangkan. Apalagi, saat ini belum ada pedoman rekomendasi atau laporan konsensus untuk memandu dokter tentang manajemen kelompok ini. Pada tinjauan ini, kami menemukan rekomendasi bahwa pada pasien dengan SKA yang stabil, disarankan untuk menghentikan atau menunda terapi antiplatelet dan menghindari PCI pada pasien dengan jumlah trombosit $<50 \times 10^9/L$. Pada pasien trombositopenia dengan jumlah trombosit $<100 \times 10^9/L$ tetapi $\geq 50 \times 10^9/L$, disarankan pemberian monoterapi clopidogrel dan PPI. Jika gejala pasien tetap ada meskipun telah diberikan tiga agen antianginal dengan dosis maksimal, maka PCI dapat dilakukan setelah melakukan edukasi atau *inform consent* kepada pasien mengenai risiko dan manfaatnya. Terakhir, apabila dilakukan PCI, direkomendasikan penggunaan *drug-eluting stent* generasi kedua dalam kombinasi dengan DAPT aspirin dan clopidogrel selama 1 bulan diikuti oleh clopidogrel setelahnya, bersama dengan PPI.

Daftar Pustaka

- Bates, E. R. (2013). Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor During PCI on Ischemic Events. *Cardiology Review*, 368(14), 1303-13. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1300815>
- Bergmark, B. A. dkk. (2022). Acute Coronary Syndromes. *The Lancet*, 399(10332), 1347-58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02391-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02391-6)
- Biino, G. dkk. (2013). Age- And Sex-Related Variations in Platelet Count in Italy : A Proposal of Reference Ranges Based on 40987 Subjects Data. *PLoS ONE*, 8(1), 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054289>
- Chao, C. J. dkk. (2021). Baseline Thrombocytopenia in Acute Coronary Syndrome : The Lower, The Worse. *International Journal of Cardiology*, 332, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.059>
- Collet, J. P. dkk. (2021). 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *European Heart Journal*, 42(14), 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Danchin, N. dkk. (2020). Five-Year Outcomes Following Timely Primary Percutaneous Intervention, Late Primary Percutaneous Intervention, or A Pharmaco-Invasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction : The FAST-MI Programme. *European Heart Journal*, 41(7), 858-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz665>
- Dasanu, C. A., Lamana, S. & Trikudanathan, G. (2010). Thrombocytopenia in NAFLD : Is Thrombopoietin Involved?. *Southern Medical Journal*, 103(12), 1278-9. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181fa61ef>
- Davarashvili, I., Hasin, T. & Asher, E. (2019). Thrombocytopenia and Coronary Artery Disease, the Existing Dilemmas. *Journal Of Cardiovascular Emergencies*, 5(3), 108-11. <https://doi.org/10.2478/jce-2019-0011>
- Gore, J. M. dkk. (2009). Thrombocytopenia in Patients With an Acute Coronary Syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *American Journal of Cardiology*, 103(2), 175-80. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.08.055>
- Guedeney, P. & Collet, J. P. (2020). Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome : What is New and Why? Insight From The 2020 European Society Of Cardiology Guidelines. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3474. <https://doi.org/10.3390/jcm9113474>
- Hakim, D. A. dkk. (2011). Impact of Baseline Thrombocytopenia on the Early and Late Outcomes After ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Angioplasty : Analysis From the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS). *American Heart Journal*, 161(2), 391-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.11.001>
- Lawton, J. S. dkk. (2022). 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(3), 4-17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038>
- Lepor, N. E. (2020). Acute Coronary Syndromes : NICE Guideline. Reviews in Cardiovascular Medicine. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185>
- Liu, R. dkk. (2022). Long-Term Effects of Baseline on Treatment Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndrome and Thrombocytopenia Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of International Medical Research*, 50(4), 1-15. <https://doi.org/10.1177/03000605221081725>
- Lloyd-Jones, D. M. dkk. (2019). Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(24), 3153-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>

- McCarthy, C. P., Steg, G. P. & Bhatt, D. L. (2017). The Management of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome Patients with Thrombocytopenia : A Clinical Conundrum. *European Heart Journal*, 38(47), 3488-92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx531>
- Napolitano, G. dkk. (2017). Bleeding After Invasive Procedures is Rare and Unpredicted by Platelet Counts in Cirrhotic Patients with Thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*, 38, 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.11.007>
- Oktaviono, Y. H. & Meuthia, F. (2021). Thrombocytopenia in a Patient Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Folia Medica Indonesiana*, 55(1), 68-73. <https://doi.org/10.20473/fmi.v55i1.24434>
- Overgaard, C. B. dkk. (2008). Thrombocytopenia at Baseline is A Predictor of Inhospital Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *American Heart Journal*, 156(1), 120-4. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.003>
- Juzar D. A. dkk. (2018). Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Qanitha, A. dkk. (2018). Predictors of Medium-Term Mortality in Patients Hospitalised With Coronary Artery Disease in A Resource-Limited South-East Asian Setting. *Open Heart*, 5. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000801>
- Ramanan, S. dkk. (2022). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura After Ad6.COV2.S Vaccination. *Cureus*, 14(8), e28592. <https://doi.org/10.7759/cureus.28592>
- Raval, A. dkk. (2018). Acute Coronary Syndrome (STEMI & Non-ST Elevation ACS) - Adult - Inpatient/Emergency Department Clinical Practice Guideline. University of Wisconsin Hospitals and Clinics.
- Kemenkes. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rocco, E. dkk. (2020). Thrombosis & Haemostasis : Research Acute Coronary Syndromes in Patients with Thrombocytopenia. *Thromb Haemost Res*, 4(1), 1037.
- Singh, A., Museedi, A. S. & Grossman, S. A. (2023). *Acute Coronary Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sinkovič, A. & Majal, M. (2015). The Impact of Thrombocytopenia on Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Single Center Retrospective Study. *BioMed Research International*, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/907304>
- Tosetto, A. dkk. (2009). Management of Bleeding and of Invasive Procedures in Patients with Platelet Disorders and/or Thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thrombosis Research*, 124(5), 13-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.009>
- Urban, P. dkk. (2015). Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2038-47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503943>
- Valgimigli, M. dkk. (2015). Zotarolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Uncertain Drug-Eluting Stent Candidates. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(8), 805-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.053>
- Wang, T. Y. dkk. (2009). Incidence and Prognostic Significance of Thrombocytopenia Developed During Acute Coronary Syndrome in Contemporary Clinical Practice. *Circulation*, 119(18), 2454-62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.827162>
- Yadav, M. dkk. (2016). Effect of Baseline Thrombocytopenia on Ischemic Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(2), 226-33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.020>
- Yusuf, S. W. dkk. (2010). Antiplatelet Therapy and Percutaneous Coronary Intervention : In Patients with Acute Coronary Syndrome and Thrombocytopenia. *Texas Heart Institute Journal*, 37(3), 336-40.

