

## **Resistensi Aspirin pada Pasien Penyakit Jantung Koroner dengan Hipertensi**

**Emma P. Yunita<sup>1</sup>, Bambang S. Zulkarnain<sup>2</sup>, Muhammad Aminuddin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, <sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, <sup>3</sup>RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

### **Abstrak**

Aspirin adalah terapi antiplatelet standar untuk penyakit jantung dan pembuluh darah. Aspirin dapat memberikan efek antiplatelet melalui asetilasi siklooksigenase di platelet sehingga menimbulkan hambatan pembentukan platelet yang permanen. Namun, aktivitas antiplatelet pada setiap individu dapat bervariasi. Penelitian di luar Indonesia memperkirakan sekitar 5 sampai 45% dari populasi tidak memperoleh efek antiplatelet yang adekuat dari aspirin. Penelitian tentang resistensi aspirin belum pernah dilakukan di RS Indonesia. Penelitian ini dilakukan untuk melihat prevalensi resistensi aspirin dan mengetahui faktor-faktor yang dapat memengaruhi resistensi aspirin pada pasien penyakit jantung koroner dengan komorbid hipertensi menggunakan metode agregasi platelet optik. Penelitian ini menggunakan studi potong lintang dengan melibatkan 43 pasien di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya selama bulan Juni 2012. Hasil penelitian menunjukkan tidak diperoleh pasien dengan resistensi aspirin dan hanya dua (4,7%) pasien termasuk aspirin semirespon. Respon pasien penyakit jantung koroner (PJK) dengan komorbid hipertensi terhadap aspirin sebagai antiplatelet masih bagus. Diperlukan penelitian serupa dengan sampel yang lebih besar pada pasien PJK disertai dua atau lebih komorbid. Selain itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui genotipe diantara pasien yang memberikan respon bagus dan pasien yang memberikan respon kurang terhadap aspirin.

**Kata kunci:** Agregasi platelet, hipertensi, penyakit jantung koroner, resistensi aspirin

## **Aspirin Resistance in Coronary Artery Disease with Hypertensive Patients**

### **Abstract**

Aspirin is gold standard for antiplatelet therapy in cardiovascular treatment today. It exerts its antiplatelet effect by acetylation of the platelet cyclooxygenase, resulting in an irreversible inhibition of platelet-dependent thromboxane formation. However, aspirin has been shown to have variable antiplatelet activity in individual patients. Previous studies estimated that 5% to 45% of population do not achieve an adequate antiplatelet effect from aspirin. Studies about aspirin resistance have never been done in Indonesian hospitals. This study was initiated to investigate the prevalence of aspirin resistance and influencing factors of aspirin resistance in coronary artery disease with hypertensive patients by using an established method of optical platelet aggregation. Forty three patients were involved in this study. The sampling of this cross sectional study was conducted at Dr. Soetomo Hospital Surabaya in June 2012. Of the patients studied, there were no aspirin resistant and only 2 (4.7%) were aspirin semiresponders. It can be concluded that coronary artery disease patients with hypertension to aspirin as antiplatelet agent were good. Similar research is needed to be conducted with more sample sizes in coronary artery disease patients with two or more comorbid. In addition, further research is needed to determine genotyping between good or poor patient's respond to aspirin.

**Keywords:** Aspirin resistance, coronary artery disease, hypertensive, platelet aggregation

**Korespondensi:** Emma Pristi Yunita, M.Farm.Klin., Apt., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, *email:* [emapristi@ub.ac.id](mailto:emapristi@ub.ac.id)

Naskah diterima: 14 Juli 2014, Diterima untuk diterbitkan: 10 Oktober 2014, Diterbitkan: 1 Maret 2015

## Pendahuluan

Penyakit jantung koroner (PJK) masih menjadi masalah kesehatan utama di negara-negara maju. Di Indonesia telah terjadi pergeseran tingkat kejadian kardiovaskular dari urutan ke-10 pada tahun 1980 menjadi urutan ke-8 pada tahun 1986. Selain itu, PJK juga menduduki peringkat ketiga sebagai penyebab kematian. Pada tahun 2008, WHO masih menempatkan PJK sebagai pembunuh pertama di dunia dengan persentase sebesar 29%.

Sindrom koroner akut yang meliputi angina tidak stabil dan infark miokard merupakan bentuk dari penyakit jantung koroner dan menjadi penyebab kematian terbanyak akibat penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup> Penyebab sindrom koroner akut adalah erosi atau pecahnya plak aterosklerosis yang diikuti perlekatan, aktivasi, dan agregasi platelet serta aktivasi *clotting cascade* sehingga fibrin dan platelet membentuk koagulasi darah. Farmakoterapi sindroma koroner akut meliputi kombinasi dari fibrinolitik, antiplatelet, dan antikoagulan atau dapat juga diberikan terapi konvensional seperti nitrat dan penghambat adrenergik- $\beta$ .<sup>2,3</sup>

Berdasarkan beberapa uji klinik yang dilakukan secara acak, aspirin telah menjadi antiplatelet terpilih untuk terapi pada semua pasien dengan sindroma koroner akut.<sup>2,3</sup> Penelitian yang dilakukan oleh *Antithrombotic Trialists' Collaboration* menunjukkan bahwa aspirin secara bermakna mampu menurunkan risiko kekambuhan kejadian kardiovaskular pada pasien PJK.<sup>4,5</sup>

Mekanisme kerja dari aspirin berhubungan dengan kemampuannya untuk menginaktivasi secara permanen aktivitas *cyclooxygenase* (COX), yaitu sintase PGH1 dan sintase PGH2 yang meliputi COX-1 dan COX-2. Kedua isoenzim tersebut mengkatalisis biosintesis prostanooid (mengubah asam arakidonat menjadi PGH2). PGH2 adalah prekursor dari PGD2, PGE2, PGF2 $\alpha$ , PGI2, dan TXA2.

Aspirin memiliki efek utama antitrombotik dengan mengasetilasi secara *irreversible* gugus hidroksil dari residu serin tunggal pada posisi 529 dalam rantai polipeptida sintase platelet COX-1 sehingga menurunkan sintesis TXA2 yang berperan penting sebagai vasokonstriktor dan agregator platelet yang poten.<sup>6-8</sup> Dosis aspirin sebagai antiagregasi platelet adalah 75–325 mg/hari.<sup>6,7</sup>

Efektivitas aspirin terbatas karena pada 10–20% pasien yang menggunakan aspirin tetap mengalami kekambuhan kejadian vaskular. Penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa efek antiplatelet yang adekuat tidak tercapai pada 5–45% pasien yang menggunakan aspirin.<sup>9,10</sup> Penelitian yang dilakukan Eikelboom dan Hankey (2003) menunjukkan bahwa aspirin gagal mencegah lebih dari 81% kejadian kekambuhan vaskular yang serius pada pasien berisiko tinggi dan 12,9% berisiko tinggi mengalami kejadian kekambuhan vaskular yang serius dua tahun kemudian meskipun telah memakai aspirin.<sup>11</sup>

Terdapat beberapa penjelasan mengenai keterbatasan efektivitas aspirin. Pertama, platelet dapat diaktivasi melalui jalur yang tidak dihambat oleh aspirin. Kedua, dosis lebih tinggi daripada dosis yang saat ini digunakan (75–325 mg/hari) kemungkinan diperlukan pada beberapa pasien untuk mencapai efek antitrombotik aspirin yang optimal. Ketiga, beberapa pasien kemungkinan tetap mampu menghasilkan TXA2 meskipun memperoleh aspirin pada dosis terapeutik sehingga gagal mendapat manfaat dari terapi aspirin. Ketiga hal potensial penyebab kegagalan terapi aspirin tersebut seringkali dikenal dengan resistensi aspirin.<sup>6</sup>

Resistensi aspirin didefinisikan dengan menggunakan uji fungsi platelet dan dianggap sebagai kondisi yang tidak merespon secara klinik terhadap aspirin.<sup>12, 13</sup> Resistensi aspirin terjadi apabila memenuhi dua kriteria, yaitu agregasi  $\geq 70\%$  dengan 10  $\mu\text{mol/L}$  ADP (adenosin difosfat) dan  $\geq 20\%$  dengan 0,5

mg/mL AA (asam arakidonat) menggunakan agregometer platelet.<sup>5,14</sup> Namun demikian, apabila hasil agregasi hanya memenuhi satu dari dua kriteria di atas maka didefinisikan sebagai aspirin semirespon.<sup>15,16</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Ozben menunjukkan hasil yang bermakna terhadap resistensi aspirin pada pasien hipertensi karena pada kondisi hipertensi terjadi peningkatan kadar tromboglobulin beta dan selektin-P dalam plasma yang dapat memicu aktivasi platelet.<sup>17</sup>

Terdapat beberapa karakteristik yang berhubungan dengan resistensi aspirin antara lain usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, *body mass index* (BMI), tekanan darah, dan nadi.<sup>17-21</sup> Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi resistensi terhadap aspirin pada pasien PJK dengan hipertensi dan mengetahui faktor-faktor karakteristik pasien yang berhubungan dengan resistensi aspirin pada pasien PJK dengan hipertensi.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional deskriptif dengan desain potong lintang yang menjelaskan data primer dari pasien penyakit jantung koroner dengan hipertensi, yaitu pemberian aspirin sebagai antiplatelet dan prevalensi resistensi aspirin serta untuk mengetahui faktor-faktor karakteristik pasien yang dapat berhubungan dengan resistensi aspirin pada pasien penyakit jantung koroner dengan hipertensi.

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien penyakit jantung koroner dengan hipertensi yang menjalani rawat jalan di poliklinik jantung RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Pemantauan terhadap kepatuhan pasien dalam mengonsumsi aspirin dilakukan melalui *assessment* terhadap pasien dan menghitung jumlah obat aspirin saat pasien melakukan kontrol ke poliklinik jantung RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel pada penelitian ini adalah pasien penyakit jantung

koroner dengan hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien pria dan wanita, usia  $\geq 18$  tahun<sup>22</sup>; pasien yang didiagnosis penyakit jantung koroner dengan hipertensi; memperoleh terapi antiplatelet tunggal dengan aspirin; dan bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pasien yang termasuk dalam kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki alergi terhadap aspirin; pasien dengan riwayat gangguan saluran pencernaan; pasien dengan riwayat penyakit diabetes melitus, gagal ginjal akut maupun kronik, dan hiperlipidemia; serta pasien yang menggunakan obat ticlopidine, clopidogrel, cilostazol, dipyridamole, NSAID, steroid, atau obat-obat yang dapat memengaruhi agregasi platelet selama 10 hari sebelum penelitian. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan *purposive nonrandom sampling*. Sampel ditentukan berdasarkan rumus besar sampel penelitian observasional, yaitu:

$$n = \frac{(Z_{1/2\alpha})^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,127 \times 0,873}{(0,1)^2}$$

$$n = 42,59 \approx 43 \text{ pasien}$$

Keterangan:

- n : jumlah sampel
- $Z_{1/2\alpha}$  : kesalahan tipe-1 dengan tingkat kesalahan 5%
- p : proporsi prevalensi resistensi aspirin dalam populasi, digunakan nilai 0,127 berdasarkan data dari penelitian Lev et al.<sup>10</sup>
- q : 1-p
- d : tingkat kesalahan pengambilan sampel

Pengumpulan data demografi pasien, yaitu usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan,

**Tabel 1 Karakteristik Umum Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin Semirespon**

Variabel	Aspirin-sensitif	Aspirin-semirespon
	(N = 41; 95,3%)	(N = 2; 4,7%)
Usia	56,54±8,73	61,50±7,78
Berat badan	57,56±11,45	60,50±4,95
Tinggi badan	158,56±6,09	160,50±0,71
BMI	22,90±4,44	23,50±2,12
Nadi	82,49±14,18	80,50±9,19
TD sistolik	148,85±25,00	150,50±21,92
TD diastolik	83,76±14,28	86,00±2,83

nadi, TD sistolik dan diastolik, serta kebiasaan merokok yang diperoleh melalui wawancara dan rekam medis. Data hasil tes agregasi platelet (TAP) diperoleh melalui pengambilan sampel darah pasien kemudian diukur persentase agregasi menggunakan alat agregometer.

### Hasil

Penelitian ini dilakukan di poliklinik jantung RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama bulan Juni 2012. Pada penelitian yang melibatkan 43 pasien ini tidak ada pasien jantung koroner dengan hipertensi yang mengalami resisten terhadap aspirin tetapi terdapat dua pasien (4,7%) yang semirespon terhadap aspirin dan sisanya sebanyak 41 orang pasien (95,3%) masih sensitif terhadap aspirin. Karakteristik umum pasien aspirin-sensitif dan aspirin-semirespon dapat dilihat pada Tabel 1.

Klasifikasi BMI pada pasien sensitif dan semirespon terhadap aspirin dapat dilihat pada

Tabel 2. Klasifikasi nadi pada pasien yang sensitif dan semirespon terhadap aspirin dapat dilihat pada Tabel 3. Klasifikasi hipertensi pada pasien yang sensitif dan semirespon terhadap aspirin dapat dilihat pada Tabel 4. Kebiasaan merokok pada pasien yang sensitif dan semirespon terhadap aspirin dapat dilihat pada Tabel 5. Penggolongan jenis kelamin pada pasien yang sensitif dan semirespon terhadap aspirin dapat dilihat pada Tabel 6.

### Pembahasan

Prosedur dalam penelitian ini telah melalui proses *review* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan dinyatakan Laik Etik dengan No. 89/Panke.KKE/IV/2012. Jumlah pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini berjumlah 43 pasien penyakit jantung koroner dengan hipertensi, terdiri dari 22 pasien pria dan 21 pasien wanita yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini

**Tabel 2 Klasifikasi BMI pada Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin-Semirespon**

Variabel	Aspirin Sensitif	Aspirin Semirespon	Aspirin Resisten	Total
BMI				
<i>Underweight</i>	7 (100%)	0 (0%)	-	7 (16,3%)
Normal	21 (95,5%)	1 (4,5%)	-	22 (51,2%)
<i>Pre-obese</i>	9 (90%)	1 (10%)	-	10 (23,2%)
<i>Obese class I</i>	4 (100%)	0 (0%)	-	4 (9,3%)
Total	41	2	-	43 (100%)

**Tabel 3 Klasifikasi Nadi pada Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin-Semirespon**

Variabel	Aspirin Sensitif	Aspirin Semirespon	Aspirin Resisten	Total
Nadi				
Bradikardia	2 (100%)	0 (0%)	-	2 (4,6%)
Normal	36 (94,7%)	2 (5,3%)	-	38 (88,4%)
Takikardia	3 (100%)	0 (0%)	-	3 (7,0%)
Total	41	2	-	43 (100%)

adalah pasien yang telah rutin mengonsumsi aspirin 1x100 mg dan pemeriksaan tes agregasi platelet (TAP) dilakukan pada saat pasien melakukan kontrol. Kepatuhan pasien dalam mengonsumsi aspirin diketahui dari *assessment* langsung terhadap pasien dan menghitung jumlah aspirin yang masih tersisa atau sudah habis. Aspirin per oral dengan cepat diabsorpsi oleh mukosa lambung dan usus bagian atas. Kadar dalam plasma dapat dideteksi setelah 20 menit konsumsi per oral dan konsentrasi puncak dapat dicapai dalam 30–40 menit serta efek hambatan pada fungsi platelet dicapai dalam waktu 1–2 jam.<sup>23</sup> Oleh karena itu, pengukuran TAP dilakukan 1–2 jam setelah pasien mengonsumsi aspirin.

Pada pasien yang diduga mengalami sindrom koroner akut, direkomendasikan pemberian aspirin 300 mg sebagai antiplatelet apabila tidak terdapat kontraindikasi seperti reaksi anafilaksis atau perdarahan.<sup>24</sup> Akan tetapi, untuk terapi jangka panjang lebih dipilih dosis 100 mg karena risiko perdarahan

mayor khususnya perdarahan saluran cerna dapat dikurangi dengan menggunakan aspirin dosis yang rendah.<sup>4,25</sup> Aspirin efektif sebagai pencegahan primer maupun sekunder pada kejadian aterotrombotik dan telah terdapat bukti penelitian yang mendukung hal ini.<sup>4,15</sup> Namun demikian, saat ini terdapat pasien yang mengalami resistensi terhadap efek menguntungkan aspirin.<sup>26</sup>

Hasil penelitian menunjukkan prevalensi resistensi aspirin berkisar antara 5,5–60% serta bergantung pada definisi dan parameter pengukuran yang digunakan.<sup>26</sup> Sampai saat ini, penelitian mengenai resistensi aspirin di kawasan Asia masih terbatas. Penelitian mengenai resistensi aspirin di kawasan Asia antara lain oleh Indian Hospital yang secara prospektif mengevaluasi 50 pasien PJK stabil menunjukkan bahwa sebanyak 2,8% pasien mengalami resistensi aspirin dan sebanyak 39,58% pasien semirespon terhadap aspirin.<sup>16</sup> Penelitian lain di Shifa International Hospital (Pakistan) menunjukkan bahwa sebesar 12%

**Tabel 4 Klasifikasi Hipertensi pada Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin-Semirespon**

Variabel	Aspirin Sensitif	Aspirin Semirespon	Aspirin Resisten	Total
Hipertensi				
Normal	3 (100%)	0 (0%)	-	3 (7,0%)
Prehipertensi	12 (92,3%)	1 (7,7%)	-	13 (30,2%)
HT <i>stage</i> I	11 (100%)	0 (0%)	-	11 (25,6%)
HT <i>stage</i> II	10 (90,9%)	1 (9,1%)	-	11 (25,6%)
HT <i>stage</i> III	3 (100%)	0 (0%)	-	3 (7,0%)
<i>Isolated systolic</i> HT st. I	1 (100%)	0 (0%)	-	1 (2,3%)
<i>Isolated systolic</i> HT st. II	1 (100%)	0 (0%)	-	1 (2,3%)
Total	41	2	-	43 (100%)

**Tabel 5 Kebiasaan Merokok pada Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin-Semirespon**

Variabel	Aspirin Sensitif	Aspirin Semirespon	Aspirin Resisten	Total
Kebiasaan merokok				
Tidak merokok	30 (93,8%)	2 (6,3%)	-	32 (74,4%)
Merokok	11 (100%)	0 (0%)	-	11 (25,6%)
Total	41	2	-	43 (100%)

pasien mengalami resistensi aspirin.<sup>27</sup> Pada penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya ini menunjukkan tidak terdapat pasien yang mengalami resistensi aspirin dan 4,7% pasien termasuk semirespon terhadap aspirin.

Sebanyak dua orang pasien pada penelitian ini mengalami semirespon terhadap aspirin. Faktor yang paling berperan pada resistensi ataupun semirespon terhadap aspirin adalah faktor intrinsik, yaitu usia platelet 7–10 hari yang menyebabkan reseptor platelet selalu terbarukan sehingga dalam penelitian ini tidak diperoleh pasien yang mengalami resisten terhadap aspirin.

Pasien yang mengalami semirespon terhadap aspirin pada penelitian ini dapat dikaitkan dengan terjadinya polimorfisme genetik. Peningkatan peran variasi genetik dalam respon aspirin telah terjadi pada lebih dari satu dekade terakhir. Polimorfisme genetik dalam hubungannya dengan resistensi aspirin kebanyakan disebabkan beberapa faktor atau dapat juga karena variasi genetik hemostatik lain (seperti polimorfisme koagulasi darah dan faktor fibrinolitik). Serangkaian *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) dalam gen prostaglandin *endoperoxide synthase*

1 (PTGS1) meliputi A842G, C22T [R8W], G128A [Q41Q], C644A [G213G], dan C714A [L237M] berhubungan dengan respon terhadap aspirin.<sup>28</sup> Polimorfisme P1A dari gen ITGB3 mengatur fungsi platelet, yaitu *allele* P1A2 dikaitkan dengan peningkatan reaktivitas platelet. Berbeda dengan beberapa penelitian lain, *allele* P1A2 diketahui dapat menjadi faktor risiko potensial terjadinya PJK dan trombosis *stent*.<sup>29</sup>

Resistensi terhadap aspirin didefinisikan menggunakan agregometer platelet yang merupakan *gold standard* untuk mengevaluasi responsivitas dari platelet. Resistensi terhadap aspirin ditandai jika memenuhi dua kriteria, yaitu agregasi  $\geq 70\%$  dengan 10  $\mu\text{mol/L}$  ADP (adenosin difosfat) dan  $\geq 20\%$  dengan 0,5 mg/mL AA (asam arakidonat).<sup>5,12,14</sup> Semirespon terhadap aspirin adalah apabila hasil agregasi hanya memenuhi satu dari dua kriteria di atas.<sup>15, 16, 30</sup> Kedua kondisi tersebut yaitu aspirin-resisten dan aspirin-semirespon merupakan kondisi respon yang tidak adekuat terhadap aspirin.<sup>16</sup>

Penelitian oleh Ozben *et al.*, menunjukkan resistensi aspirin sebesar 21% pada pasien hipertensi dengan menggunakan alat *The*

**Tabel 6 Penggolongan Jenis Kelamin pada Pasien Aspirin-Sensitif dan Aspirin-Semirespon**

Variabel	Aspirin Sensitif	Aspirin Semirespon	Aspirin Resisten	Total
Jenis kelamin				
Laki-laki	20 (90,9%)	2 (9,1%)	-	22 (51,2%)
Perempuan	21 (100%)	0 (0%)	-	21 (48,8%)
Total	41	2	-	43 (100%)

*Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA (The VerifyNow System)* dengan hasil berupa ARU (*aspirin reaction units*). Alat ini mendefinisikan resisten terhadap aspirin adalah apabila nilai ARU  $\geq 550$ .<sup>17</sup> Penelitian Wang *et al.*, yang menggunakan agregometer platelet melaporkan resistensi aspirin sebesar 4,9% dengan hipertensi sebagai salah satu faktor risikonya.<sup>30</sup> Kondisi hipertensi dapat menyebabkan peningkatan kekakuan arteri, *shear stress*, dan disfungsi endotel yang akan berperan dalam mengubah reaktivitas platelet dan mengakibatkan relatif tingginya frekuensi resistensi aspirin pada pasien hipertensi.<sup>31</sup> Selain itu, resistensi aspirin pada pasien hipertensi juga dapat disebabkan oleh peningkatan kadar tromboglobulin beta dan selektin-P dalam plasma yang dapat memicu aktivasi platelet.<sup>17</sup> Pada penelitian ini dengan menggunakan agregometer platelet tidak ditemukan pasien hipertensi yang mengalami aspirin-resisten.

Terdapat sejumlah faktor yang dapat diubah dan tidak dapat diubah yang mampu memengaruhi kemampuan aspirin untuk menginaktivasi platelet. Faktor yang dapat diubah seperti kebiasaan merokok sebaiknya tidak lagi dilakukan karena dapat memicu terjadinya resistensi aspirin. Terdapat data yang mendukung dugaan bahwa merokok dapat mengakibatkan trombosis platelet akibat hiperaktivitas platelet. Penelitian yang dilakukan oleh Wei-ju *et al.*, menunjukkan bahwa merokok dapat meningkatkan agregasi platelet sehingga pasien PJK yang merokok akan kurang merespon terhadap pemberian aspirin dosis rendah.<sup>32</sup> Meskipun demikian, pada penelitian ini respon pasien dengan kebiasaan merokok masih adekuat terhadap aspirin dikarenakan pasien tidak mengalami kondisi akut. Pada kondisi akut, merokok akan meningkatkan pembentukan trombus platelet pada dinding arteri. Penghambatan COX platelet oleh golongan aspirin dapat tidak mencukupi dalam mencegah kondisi

akut peningkatan pembentukan trombus platelet setelah merokok.<sup>18,20,32</sup>

Respon tidak adekuat terhadap aspirin lebih banyak terjadi pada pasien wanita dengan hasil statistik 34,4% versus 17,3% ( $p=0,001$ ) dan juga penelitian lain oleh Lev *et al.*, menunjukkan bahwa wanita cenderung mengalami resistensi aspirin dibandingkan pria (23,4% versus 7,8%;  $p=0,01$ ).<sup>10,15</sup> Wanita memiliki pembuluh darah koroner lebih kecil yang umumnya lebih kaku jika dibandingkan pria sehingga dapat meningkatkan deposisi jaringan fibrotik dan *remodelling* dinding pembuluh darah.<sup>33</sup> Namun, pada penelitian yang melibatkan 21 pasien wanita di RSUD Dr. Soetomo Surabaya ini tidak terdapat pasien yang mengalami resistensi aspirin, bahkan pasien yang mengalami aspirin-semirespon sebesar 9,1% adalah pria.

Berdasarkan hasil uji korelasi penelitian oleh Ertugrul *et al.*, menunjukkan resistensi aspirin berhubungan dengan BMI ( $r=0,190$ ;  $p<0,01$ ). Selain itu, analisis risiko pada penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa obesitas (BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) adalah salah satu faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya resistensi aspirin. Hasil penelitian oleh Lev *et al.*, menunjukkan bahwa pasien obesitas cenderung mengalami resistensi aspirin ( $p=0,03$ ).<sup>10</sup>

Teori yang berkaitan antara resistensi aspirin dengan obesitas adalah karena adanya peran hormon leptin. Peningkatan leptin pada individu obesitas bersifat proaterogenik dan dikaitkan dengan disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos vaskular, peningkatan stres oksidatif, dan inflamasi. Seluruh mekanisme tersebut juga ikut terlibat dalam terjadinya penyakit aterosklerotik vaskular.<sup>34</sup> Hasil yang diperoleh dari penelitian ini sebanyak 9,3% pasien *obese class* I tidak ada yang mengalami resistensi aspirin dan 2,3% pasien *pre-obese* mengalami semirespon terhadap aspirin.

Peningkatan denyut jantung merupakan salah satu faktor pemicu kuat untuk resistensi

aspirin karena ditemukan hubungan antara peningkatan aktivasi dan agregasi platelet dengan peningkatan aktivitas simpatis.<sup>21</sup> Sistem adrenergik memengaruhi aktivasi dari platelet perifer maupun trombositopoiesis dalam sumsum tulang. Aktivasi platelet ini menyebabkan perubahan bentuk sehingga meningkatkan nilai *mean platelet volume* (MPV).<sup>35</sup> Penelitian Threatte juga menemukan tingginya nilai MPV yang menggambarkan peningkatan aktivitas platelet pada kelompok yang tidak merespon aspirin.<sup>36</sup> Oleh sebab itu, aktivitas simpatis yang berlebihan pada pasien dengan resistensi aspirin dapat menyebabkan aktivasi platelet dan berkontribusi terhadap resistensi aspirin pada pasien PJK. Dalam penelitian ini sebanyak 7% pasien takikardia tidak ada yang mengalami resistensi aspirin.

Tubuh menghasilkan lebih dari 20 enzim untuk membentuk koagulasi darah, akan tetapi tubuh hanya menghasilkan satu enzim untuk memecah koagulasi tersebut, yaitu plasmin. Semakin bertambahnya usia maka produksi plasmin semakin menurun sehingga menyebabkan darah cenderung membentuk koagulasi. Plasmin diproduksi oleh sel endotel seluruh tubuh maka dimungkinkan koagulasi darah juga dapat terjadi di setiap bagian tubuh. Selain itu, kadar fibrinogen juga meningkat dengan bertambahnya usia. Semakin tinggi kadar fibrinogen biasanya akan mengakibatkan peningkatan agregasi platelet, koagulasi darah, dan bahkan serangan jantung maupun stroke.<sup>37</sup> Akan tetapi, pada penelitian ini yang melibatkan pasien lanjut usia tidak terdapat pasien yang mengalami aspirin-resisten, yaitu pasien dengan usia rerata 56,54±8,73 tahun pada kelompok aspirin-sensitif dan usia rerata 61,50±7,78 tahun pada kelompok usia aspirin-semirespon.

Pada penelitian ini, meskipun pasien PJK dengan hipertensi yang disertai berbagai pengaruh lain seperti jenis kelamin wanita, usia lanjut, pasien obesitas, dan takikardi ternyata tidak terdapat pasien yang resisten

terhadap aspirin, hanya dua pasien mengalami sedikit penurunan respon terhadap aspirin. Hal tersebut dapat dikaitkan dengan terjadinya polimorfisme genetik, yaitu dimungkinkan populasi sampel pada penelitian ini bukan sebagai pembawa polimorfisme gen PTGS2 (*prostaglandin endoperoxide synthase-2*) G765C. Individu pembawa polimorfisme PTGS2 G765C akan berisiko lebih tinggi mengalami resistensi aspirin dibandingkan dengan individu lain. Deteksi selektif terhadap mutasi tersebut dapat membantu mencegah terjadinya penyakit trombotik pada pasien tertentu.<sup>38</sup> Pasien yang mengalami penurunan respon terhadap aspirin dimungkinkan sudah mengalami polimorfisme PTGS2 G765C.

### Simpulan

Pada penelitian ini tidak terdapat pasien yang mengalami resisten terhadap aspirin, terdapat 4,7% pasien yang mengalami semirespon terhadap aspirin, dan 95,3% pasien masih sensitif terhadap aspirin. Aspirin masih mampu memberikan perlindungan dalam menurunkan risiko kekambuhan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan PJK yang diakibatkan pembentukan agregasi platelet. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar pada pasien PJK disertai dua atau lebih komorbid serta diperlukan pemeriksaan *genotyping* diantara pasien yang memberi respon baik atau respon lemah terhadap aspirin.

### Daftar Pustaka

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go K, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke-2007 update: a report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):69–171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918



2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7): 1–157. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2004;110(5):588–636. doi: 10.1161/01.CIR.0000134791.68010.FA
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324(7329):71–86.
5. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart J.* 2008;35(3):313–20.
6. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, 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(4):1650–5. doi: 10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07
7. Kour D, Tandon VR, Kapoor B, Mahajan A, Parihar A, Smotra S. Aspirin resistance. *New Horizons.* 2006;8(2):116–7.
8. Opie LH, Gersh, BJ. *Drugs for the heart Edisi ke-6.* Philadelphia: Elsevier Inc; 2005.
9. Borna C, Lazarowski E, Heusden Cv, Ohlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Throm J.* 2005;3(10):1–9. doi:10.1186/1477-9560-3-10
10. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):27–33. doi:10.1016/j.jacc.200508.058
11. Eikelboom JW, Hankey GJ. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):966–8. doi:10.1016/S0735-1097(02)03013-9
12. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):961–5. doi:10.1016/S0735-1097(02)03014-0
13. Rouvier J, Scazzioia A, Altman R. Aspirin resistance. *Circulation.* 2002;106:200–1. doi: 10.1161/01.CIR.0000041810.21243.DB
14. Neki NS. Aspirin resistance-current issues. *J Indian Acad Clin Med.* 2009;10(3):134–9.
15. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):230–5. doi:10.1016/S0002-9149(01)01631-9
16. Sadiq PA, Puri A, Dixit M, Ghatak A, Dwivedi SK, Narain VS, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2005;57(6):658–61.
17. Ozben B, Tanrikulu AM, Ozben T, Caymaz O. Aspirin resistance in hypertensive patients. *J Clin Hypertens.* 2010;12(9):714–20. doi: 10.1111/j.1751-

- 7176.2010.00307.x
18. Dussailant NG, Zapata MM, Fardella BP, Conte LG, Cuneo VM. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients. *Rev Med Chil.* 2005;133(4):409–17. doi: 10.4067/S0034-98872005000400003
  19. Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, Akin O, Yalcin AA, Ure OS, et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab.* 2010;95(6):2897–901. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2392>
  20. Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, Greene L, Michelson AD, Hasan A, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):577–9. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.029
  21. Postula M, Tarchalska-Krynska B, Filipiak KJ, Kosior D, Serafin A, Huczek Z, et al. Factors responsible for “aspirin resistance”-can we identify them?. *Kardiol Pol.* 2010;68(4):403–11.
  22. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health; 2011.
  23. Michelson AD. Platelets Edisi ke-2. USA: Elsevier Inc; 2007.
  24. Australian Resuscitation Council. Guideline acute coronary syndromes: Initial Medical Therapy; 2012.
  25. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baqqish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1218–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.049>
  26. Gasparyan AY, Watson T, Lip GYH. The role of aspirin in cardiovascular prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(19):1829–43. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.080
  27. Akhtar N, Junaid A, Khalid A, Ahmed W, Shah MA, Rahman HU. Frequency of aspirin resistance in patients with coronary artery disease in Pakistan. *Pak J Pharm Sci.* 2009;22(2):230–3.
  28. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O’Brien J, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005;3(10):2340–5. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01555.x
  29. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, Szczeklik M, Szczeklik W, Dropinski J, et al. Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: Role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(3):791–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.02.041>
  30. Wang CB, Hu DY, Shi XB, Zhu ZY, Zhu JY, Yang JG. Aspirin resistance in patients taking small dose of aspirin. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2006;18(4):219–23.
  31. Kahraman G, Sahin T, Kilic T, Baytugan NZ, Agacdiken A, Ural E, et al. The frequency of aspirin resistance and its risk factors in patients with metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;115(3):391–6. doi:10.1016/j.ijcard.2006.10.025
  32. Wei-ju L, Hong-yin Z, Cheng-long M, Ri-bo T, Xin D, Ji-hui S, et al. Cigarette smoking inhibits the anti-platelet activity of aspirin in patients with coronary heart disease. *Chin Med J.* 2011;124(10):1569–72.
  33. Yerman T, Gan WQ, Sin DD. The influence of gender on the effects of aspirin in preventing myocardial infarction. *BioMed Central Medicine.* 2007;5(29):1–7. doi:10.1186/1741-7015-5-29
  34. Bordeaux BC, Qayyum R, Yanek LR,

- Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin. *Prev Cardiol.* 2010;13(2):56–62. doi: 10.1111/j.1751-7141.2009.00058.x
35. Durmaz T, Keles T, Ozdemir O, Bayram NA, Akcay M, Yeter E, et al. Heart rate variability in patients with stable coronary artery disease and aspirin resistance. *Int Heart J.* 2008;49(4):413–22. doi: 10.1536/ihj.49.413
36. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13(4):937–50.
37. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14(8):54–9. doi: 10.1161/01.ATV.14.1.54
38. Xu Z-H, Jiao J-R, Yang R, Luo B-Y, Wang X-F, Wu F. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism. *J Int Med Res.* 2012;40(1):282–92. doi: 10.1177/147323001204000128