Nilai Rujukan Pemeriksaan Agregasi Trombosit dengan Adenosis Difosfat pada Orang Indonesia Dewasa Normal di Jakarta

Riadi Wirawan

Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

***Abstrak**: Aktivasi sistem hemostasis dapat mengakibatkan terjadinya trombosis dan emboli yang mengakibatkan gangguan sirkulasi darah khususnya ke otak dan otot jantung. Kelainan fungsi trombosit dapat mengakibatkan terlambatnya atau abnormalitas pembentukan sumbat trombosit. Salah satu uji laboratorium khusus untuk fungsi trombosit adalah agregasi trombosit dengan agonis ADP. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ketelitian within run dan nilai rujukan agregasi trombosit dengan ADP pada orang Indonesia dewasa normal di Jakarta menggunakan agregometer **Chrono-Log model 490**.*

***Kata kunci**: Fungsi trombosit, ADP, agregometer Chrono-Log.*

Normal Range of Platelet Aggregation Test with ADP in Normal Indonesian Adult in Jakarta

Riadi Wirawan

Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta.

***Abstract:** Activation of the hemostatic system may cause thrombosis and embolism, which can reduce blood flow to critical organs such as the brain and myocardium. Abnormal platelet function may lead to prolonged or abnormal formation of primary hemostatic plug. Platelet function can be detected with special test such as platelet aggregation test with ADP agonist. The aim of this study is to know the precision within run and normal range of aggregation test with ADP in Indonesian population normal adult in Jakarta using **Chrono-Log aggregometer model 490**.*

***Key words**: Platelet function, ADP, Chrono-Log agregometer.*

Pendahuluan

Frekuensi kematian akibat penyumbatan pembuluh darah otak dan miokard di Indonesia meningkat dari tahun ke tahun. Salah satu faktor penting yang berperan dalam proses penyumbatan tersebut adalah trombosis. Banyak peneliti melaporkan bahwa penyumbatan pembuluh darah otak dan jantung sering terjadi akibat hiperaktivitas fungsi trombosit.[1] Hiperaktivitas trombosit dapat meningkatkan agregasi trombosit yang menimbulkan trombosis, akibatnya pembuluh darah menjadi tersumbat. Salah satu cara untuk menilai fungsi trombosit dengan memeriksa agregasi trombosit.[1,2]

Pemeriksaan agregasi trombosit bertujuan mendeteksi abnormalitas fungsi trombosit. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan berbagai cara seperti makroskopik, mikroskopik dan menggunakan *analyzer*, tetapi yang paling sering dikerjakan menggunakan *analyzer* berdasarkan perubahan transmisi cahaya. Pada penggunaan *analyzer* diperlukan bahan pemeriksaan berupa *platelet-rich plasma* (PRP) dengan menggunakan pengaduk dan *agonist*/agregator seperti *adenosine diphosphate* (ADP). Hasil pemeriksaan agregasi trombosit tergantung dari kadar ADP yang dipakai sebagai agregator.[3,4]

Penelitian ini bertujuan mendapatkan nilai ketelitian *within run* dan nilai rujukan agregasi trombosit menggunakan *agonist* ADP dengan konsentrasi 1, 2, 5 dan 10 mM pada orang Indonesia dewasa normal di Jakarta menggunakan agregometer Chrono-log model 490

Metode

Bahan Penelitian

Sebelum pemeriksaan nilai rujukan agregasi trombosit, dilakukan uji ketelitian *within run* sebanyak 5 kali memakai agregometer Chrono-Log dengan mengumpulkan 5 tabung darah sitrat masing-masing berisi 10 mL yang berasal dari satu subyek normal.

Bahan penelitian berupa 9 mL darah yang dimasukkan dalam tabung sitrat yang telah berisi 1 mL Na sitrat 3,2% berasal dari subyek yang melakukan pemeriksaan kesehatan di RS MMC Jakarta dari bulan Maret sampai dengan Juni 2005, sebanyak 100 laki-laki dan 100 perempuan. Darah sitrat disentrifus untuk mendapatkan *platelet rich plasma* (PRP) dan *platelet poor plasma* (PPP). Selain itu dipakai 3 mL darah dengan antikoagulan K_3EDTA, 7 mL darah beku dan 20 mL urin yang digunakan untuk pemeriksaan penyaring. Kriteria masukan adalah subyek yang berusia 20-50 tahun dan telah berpuasa selama 12 jam. Subjek tersebut mempunyai hasil pemeriksaan laboratorium penyaring normal meliputi pemeriksaan hematologi rutin seperti kadar hemoglobin, jumlah leukosit, jumlah trombosit, nilai hematokrit dan jumlah eritrosit; pemeriksaan urin meliputi kimia urin dan sedimen; pemeriksaan kimia darah meliputi kadar gula darah, kreatinin, SGOT, SGPT, gGT, kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL kolesterol. Kriteria tolakan bila subjek perokok aktif, penderita gagal ginjal, diabetes melitus, perempuan yang menggunakan kontrasepsi hormonal dan menggunakan obat yang dapat mempengaruhi fungsi trombosit dalam seminggu terakhir.

Pemeriksaan agregasi trombosit dimulai $^1/_2$ jam setelah punksi vena dan diteruskan sampai dengan $2^1/_2$ jam. Bahan pemeriksaan harus diletakkan pada suhu ruangan yaitu 24-27°C.[5]

Alat

1. Alat yang digunakan adalah 1 set agregometer Chrono-Log yang terdiri dari agregometer model 490, Chrono-Log recorder model 707, komputer *Windows-based PC with Pentium/compatible processor*.
2. Kuvet Cat. No. P/N 312.
3. *Stir Bar* Cat. No. P/N 313.
4. Tabung sitrat vakum yang berisi 1 mL Na-sitrat 3,2% (*Vaquette*) digunakan untuk pemeriksaan agregasi trombosit
5. Tabung *clot activator* 7 mL (*Vaquette*) yang dipakai untuk pemeriksaan kimia klinik
6. Tabung K_3EDTA (Vaquette) yang digunakan untuk pemeriksaan hematologi rutin
7. Penampung urin
8. Sentrifus *swing rotor* untuk mendapatkan PRP dan PPP.
9. Pipet volumetrik 5 mL untuk melarutkan ADP.
10. *Cup Eppendorf* 500 mL untuk menyimpan larutan ADP.
11. Pipet otomatik 500 mL untuk memindahkan PRP dan PPP.
12. Pipet semiotomatik *variable* 10-100 mL untuk pengenceran reagen ADP.
13. *Stopwatch*.

Reagensia

1. Larutan salin (NaCl 0,9%) steril, non pirogen[6] dengan osmolaritas 308 mOsm/L (Otsuka).
   Tidak diperbolehkan menggunakan larutan salin untuk Bank Darah, karena mempunyai osmolaritas yang berbeda. Juga tidak diperbolehkan mempergunakan larutan pengencer alat hitung sel darah otomatis karena mengandung EDTA atau menggunakan larutan infus salin yang mengandung bensil alkohol karena dapat menghambat agregasi trombosit.[5]
2. Reagen komersial yang mengandung 2,5 mg ADP *lyophilized* (Chrono-Par & Chrono-Lume) dari Chrono-Log Corporation (cat. 384).[6]

Bahan ini dilarutkan dengan 5 mL larutan salin sehingga konsentrasinya menjadi 10 mM, kemudian dibagi dalam 125 c*up Eppendorf* masing masing berisi 40 mL larutan ADP. Larutan dalam *cup Eppendorf* tersebut disimpan pada -70°C, stabil hingga 1 tahun.[5]

Prinsip pemeriksaan

Pemeriksaan agregasi trombosit dilakukan menggunakan

metoda turbidimetrik menurut Born yang didasarkan pada perubahan transmisi cahaya. Sebelum penambahan *platelet agonist* (agregator), transmisi cahaya melalui PRP rendah karena trombosit masih tersuspensi homogen dalam PRP. Setelah penambahan *agonist* maka trombosit akan mengalami agregasi kemudian agregat trombosit tersebut mengendap, sehingga plasma menjadi jernih akibatnya transmisi cahaya meningkat.[4,5,7]

Cara Kerja

1. Pembuatan larutan ADP 5 mM, 2 mM dan 1 mM.dari larutan ADP 10 mM

   Larutan ADP 5 mM, 2 mM, 1 mM dibuat dengan mencampur larutan ADP dengan larutan salin dengan perbandingan berturut 1:1, 1:4 dan 1 : 9.[6]

2. Pembuatan *platelet rich plasma* (PRP) dan *platelet poor plasma* (PPP)[4]

   Platelet Rich Plasma (PRP)[5,6]

   Darah pasien sebanyak 9,0 mL dimasukan dalam tabung vakum sitrat vaquette yang telah berisi 1 mL Na sitrat 3,2%. Darah tersebut disentrifus 1000 rpm selama 15 menit atau 100 g selama 15 menit. Plasma yang diperoleh adalah PRP, kemudian dipindahkan ke dalam penampung plastik. Jumlah trombosit PRP harus 200.000-300.000/uL. Jika jumlah trombosit <100.000/uL sulit untuk melakukan *setting optical baseline*.

   Platelet poor plasma (PPP)[5,6]

   Sisa darah dalam tabung sitrat yang telah dipisahkan PRPnya, disentrifus lagi 3500 rpm selama 15 menit atau 2400 g selama 20 menit. Plasma yang diperoleh adalah PPP, kemudian dimasukkan 500 mL ke dalam kuvet pemeriksaan. Plasma untuk PPP adalah plasma dari pasien yang sama dengan PRP.

3. Pedoman pemeriksaan [5]

   Nyalakan alat, tunggu sampai suhu *incubation wells* pada alat mencapai suhu 37°C.

   Siapkan PRP dan PPP. Masukkan lima kuvet ke dalam lubang *incubation wells*, 4 kuvet diisi dengan PRP sebanyak 500 mL dan 1 kuvet sebagai blanko diisi dengan PPP sebanyak 500 mL. Empat kuvet yang telah berisi 500 mL PRP dimasukkan sebutir magnet yang berfungsi sebagai pengaduk. Kelima kuvet tersebut diinkubasi selama 3 menit pada suhu 37°C dalam *incubation wells*. Satu kuvet yang telah berisi PPP dan *stir bar* dipindahkan ke lubang *optical chamber*, kemudian PPP *set switch* ditekan ke angka 1. Setelah itu 4 kuvet yang berisi PRP secara berurutan dimasukkan ke lubang *optical chamber* PRP kemudian tombol *stirrer* dijalankan**,** inkubasi kelima kuvet tersebut selama 3 menit.

   Penetapan *setting optical baseline*, untuk menentukan batas atas transmisi 100% dengan PPP dan batas bawah transmisi 0% dengan PRP (trace 1, 2, 3 dan 4).

   Masukkan reagen ADP 1, 2, 5 dan 10 mM masing-masing konsentrasi ke dalam kuvet yang telah berisi PRP. Pada layar komputer akan tampak grafik dari keempat hasil agregasi trombosit dengan warna yang berbeda. Hasil agregasi akan tampak pada layar secara otomatik dinyatakan dalam persen.

Analisis Data

Uji ketelitian *within run* dilakukan dengan memeriksa agregasi trombosit pada contoh PRP dari satu orang normal dengan *agonist* ADP dengan kadar 1, 2, 5 dan 10 mM masing-masing 5 kali. Dihitung nilai rerata (x), *standard deviation* (SD) dan *coefficient variation* (CV) Hasil pemeriksaan agregasi trombosit dengan agonist ADP 1, 2, 5 dan 10 mM pada laki-laki dan perempuan sehat yang memenuhi kriteria masukan dan tolakan dimasukkan dalam tabel induk berdasarkan jenis kelamin.

Pengolahan data untuk mengetahui sebaran data agregasi trombosit laki-laki dan perempuan digunakan uji Kolmogorov-Smirnov (K-S). Untuk kelompok dengan sebaran data normal, ukuran pemusatan menggunakan nilai rerata dan ukuran penyebaran menggunakan ± 2 kali standard deviasi (SD). Untuk kelompok dengan sebaran data tidak normal ukuran pemusatan meng-gunakan nilai median dan ukuran penyebaran menggunakan 2,5-97,5% persentil. Untuk mengetahui adanya perbedaan data agregasi trombosit antara laki-laki dan perempuan digunakan uji hipotesis komparatif variabel numerik 2 kelompok tidak berpasangan yaitu uji t tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney. Bila distribusi data keduanya normal, digunakan uji t, sedangkan jika salah satu data distribusinya tidak normal digunakan uji Mann-Whitney. Jika data agregasi trombosit antara laki-laki dan perempuan tidak berbeda bermakna pengolahan data agregasi trombosit selanjutnya antara laki-laki dan perempuan digabung, sedangkan jika berbeda bermakna pengolahan data agregasi trombosit laki-laki dan perempuan diolah terpisah.

Hasil Penelitian

Uji ketelitian agregasi trombosit memakai *agonist* ADP dengan kadar 1, 2, 5 dan 10 mM didapat nilai CV di bawah ini:

Tabel 1. Uji Ketelitian Agregasi Trombosis Terhadap ADP 1, 2, 5 dan 10 mM

	1 mM (%)	2 mM (%)	5 mM (%)	10 mM (%)
	12	30	41	72
	13	31	57	63
	15	31	54	62
	14	34	51	51
	12	31	45	65
$\bar{x}$ (%)	13,2	31,4	49,6	62,6
SD (%)	1,30	1,52	6,54	7,57
CV (%)	9,8	4,8	13,2	12,1

Dari 100 subjek laki-laki dan 100 subjek perempuan yang memenuhi kriteria masukan dan tolakan masing-masing 90 orang. Distribusi data agregasi trombosit pada laki-laki dan perempuan berdasarkan uji K-S didapatkan sebaran data tidak normal pada *agonist* ADP 1, 2, 5 mM (p<0,05) sedangkan dengan *agonist* ADP 10 mM didapatkan sebaran data normal (p>0,05) seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Sebaran Data Agregasi Trombosit Laki-laki dan Perempuan Berdasarkan Uji K-S

Agonist ADP	Jenis kelamin	p
1 μM	Laki-laki	0,019
	Perempuan	0,003
2 μM	Laki-laki	0,011
	Perempuan	0,070
5 μM	Laki-laki	0,036
	Perempuan	0,006
10 μM	Laki-laki	0,080
	Perempuan	0,200

Keterangan: sebaran data tidak normal jika p<0,05

Karena sebaran data agregasi trombosit dengan *agonist* ADP 1, 2, 5 mM tidak normal untuk mengetahui adanya perbedaan data antara laki-laki dan perempuan digunakan uji Mann-Whitney, sedangkan pada *agonist* ADP 10 μM sebaran data keduanya normal, sehingga untuk mengetahui adanya perbedaan data laki-laki dan perempuan digunakan uji t. Hasilnya menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna data agregasi trombosit pada laki-laki dan perempuan, baik menggunakan *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 mM dengan p berturut-turut 0,437; 0,081; 0,187 dan 0,124 seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Komparatif Agregasi Trombosit Laki-laki dan Perempuan Tidak Berpasangan

Keterangan	Distribusi data		*p*A	Jenis uji	pB
	laki-laki	perempuan			
Agonis ADP 1 μM	0,019	0,003		Mann-Whitney	0,437
Agonis ADP 2 μM	0,011	0,070		Mann-Whitney	0,081
Agonis ADP 5 μM	0,036	0,006		Mann-Whitney	0,187
Agonis ADP 10 μM	0,080	0,200		Uji t	0,124

Keterangan:
pA: jika p<0,05 sebaran data tidak normal
pB : jika p< 0,05 tidak ada perbedaaan bermakna data agregasi trombosit laki-laki dan perempuan

Karena tidak ada perbedaan bermakna hasil agregasi trombosit baik menggunakan *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 mM pada laki-laki dan perempuan maka pengolahan data selanjutnya digabung antara kelompok laki-laki dan perempuan. Setelah data agregasi trombosit menggunakan *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 μM pada laki-laki dan perempuan digabung, didapatkan sebaran data tidak normal seperti terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Distribusi Data Agregasi Trombosit Gabungan Laki-laki dan Perempuan

Agonist ADP	p
1 μM	<0,0001
2 μM	0,001
5 μM	<0,0001
10 μM	0,005

Keterangan: p<0,05 distribusi data tidak normal

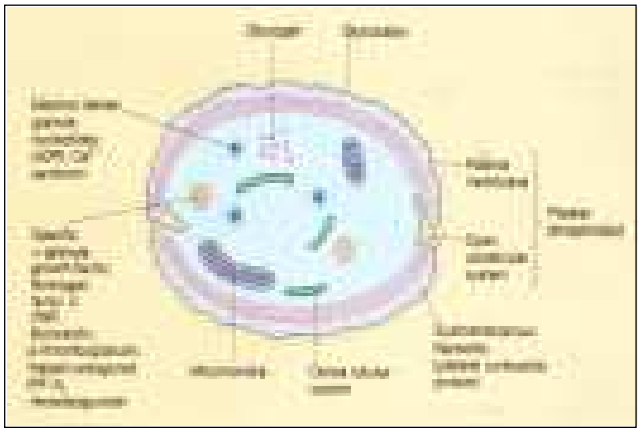
Karena distribusi data agregasi trombosit laki-laki dan perempuan tidak normal, ukuran pemusatan menggunakan median seperti terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Nilai Median Agregasi Trombosit Gabungan Laki-laki dan Perempuan

Keterangan	Median (%)	25% persentil	97,5% persentil
Menggunakan *agonist* ADP 1 mM	9,0	3	15
Menggunakan *agonist* ADP 2 mM	20,0	11	36
Menggunakan *agonist* ADP 5 mM	44,0	25	68
Menggunakan *agonist* ADP 10 mM	66,0	49	84

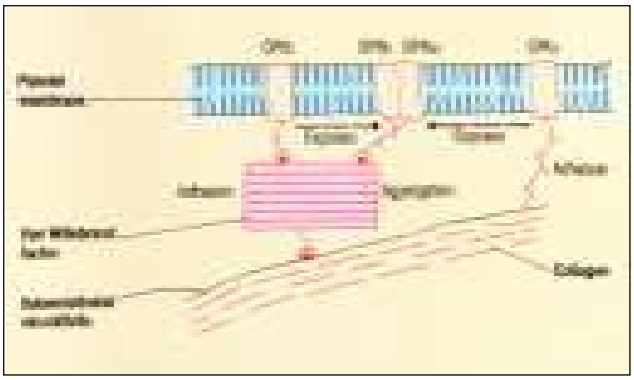
Diskusi

Permukaan trombosit diliputi oleh glikoprotein yang penting untuk reaksi adhesi dan agregasi yang akan membentuk sumbat trombosit pada proses hemostasis. Reseptor glikoprotein bereaksi dengan zat agregator, inhibitor dan faktor pembekuan. Adhesi trombosit dengan kolagen difasilitasi oleh glikoprotein Ia (GPIa).[3,4]



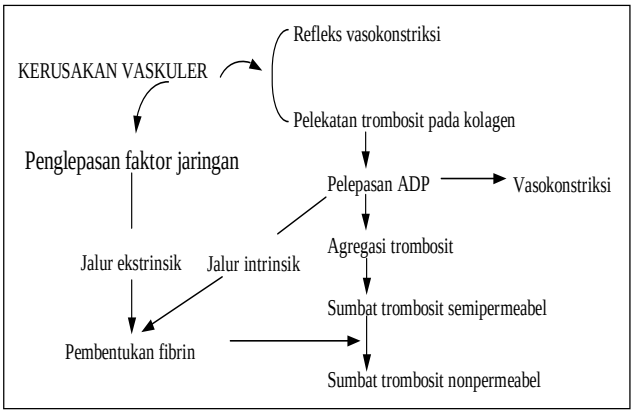
Gambar 1. Struktur Trombosit:
ADP, adenosine diphosphate; PF, platelet factor; VWF, von Willebrand factor.[3]

Glikoprotein Ib yang terganggu pada sindroma Bernard-Soulier dan glikoprotein IIb/IIIa yang terganggu pada thrombasthenia sangat penting untuk pelekatan trombosit dengan faktor von Willebrand (VWF) dan subendotel vaskuler. Glikoprotein IIb/IIIa juga merupakan reseptor fibrinogen yang sangat penting pada proses agregasi trombosit. Lapisan membran fosfolipid yang dikenal sebagai *platelet factor* 3 penting untuk merubah faktor pembekuan X menjadi Xa dan protrombin menjadi trombin. Di bagian dalam trombosit terdapat *dense granule electron* dan granula α. *Dense granule* berisi ADP, kalsium dan serotonin, sedangkan granula α berisi *platelet factor* 4, *platelet-derived growth factor* (PDGF), tromboglobulin b, fibrinogen, VWF, faktor pembekuan fibrinogen dan V. *Dense tubular system* berisi kalsium dan diduga merupakan tempat pembentukan prostaglandin & tromboksan A_2.[3,8]



Gambar 2. Adesi Trombosit:
GPIb mengikat VWF, terjadi adesi antara VWF dengan subendotel, serta GPIIb/IIIa mengikat VWF dan fibrinogen.[3]

Peran trombosit *in vivo* dalam hemostasis adalah membentuk sumbat trombosit yang terjadi melalui 3 proses yaitu adhesi, aktivasi trombosit dan agregasi. Perlekatan trombosit dengan pembuluh darah yang melibatkan reseptor GP1b dan faktor von Willebrand disebut sebagai proses adesi.

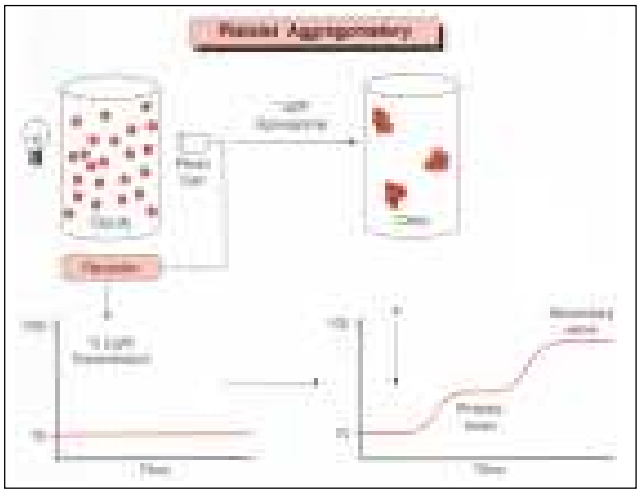


Gambar 3. Pembentukan Sumbat Trombosit.[9]

Setelah itu terjadi aktivasi trombosit yang menimbulkan perubahan bentuk trombosit yang menyebabkan terjadinya penglepasan isi granula α dan *dense granules* seperti ADP, serotonin, katekolamin serta ekspresi dari reseptor GPIIb-IIIa. Tahap terakhir pada proses pembentukan sumbat trombosit adalah terjadinya agregasi trombosit yang melibatkan fibrinogen/faktor von Willebrand.[3,4,8,10]

Pelepasan zat yang berasal dari trombosit terjadi bila trombosit dirangsang dengan asam arakhidonat, ADP, adrenalin, kolagen atau ristosetin. Zat yang merangsang aktivitas trombosit dikenal sebagai *platelet agonist*. *Platelet agonist* yang dipakai dapat berupa ADP, kolagen, epinephrin, asam arakhidonat dan ristosetin.[3,4,6,9] Proses agregasi adalah suatu proses yang menyebabkan trombosit saling melekat satu sama lain. Pemeriksaan agregasi trombosit merupakan salah satu uji dalam laboratorium untuk menilai faal trombosit, terutama pada pasien dengan jumlah trombosit yang normal tetapi disertai perdarahan atau pasien dengan trombosit yang normal dengan kecenderungan mengalami trombosis.[4,6]

Pemeriksaan agregasi trombosit dapat dikerjakan dengan bermacam-macam cara, tetapi yang paling sering dikerjakan adalah cara turbidimetrik menurut Born yang didasarkan pada perubahan transmisi cahaya seperti terlihat pada gambar 5.[5,7,9,10] Agregometer Chrono-Log model 490 adalah alat yang dipakai untuk pemeriksaan agregasi trombosit berdasarkan prinsip tersebut. Dengan cara tersebut hasil pemeriksaan agregasi trombosit disajikan dalam bentuk kurva yang menggambarkan perubahan transmisi cahaya.[7]



Gambar 4. Proses Pemeriksaan Agregasi Trombosit.[6]

Penilaian hasil dapat dilakukan dengan menganalisis bentuk kurva agregasi trombosit yaitu dengan menghitung presentasi transmisi cahaya maksimal. Hasil pemeriksaan agregasi trombosit tergantung pada jenis dan kadar *agonist* yang dipakai. Pada penggunaan ADP sebagai *agonist*, dengan kadar ADP yang rendah akan timbul agregasi kemudian diikuti dengan deagregasi. Bila kadar ADP di-

tingkatkan, akan dihasilkan agregasi bersifat ireversibel dengan bentuk kurva yang bifasik. Hal ini terjadi karena proses agregasi primer yang disebabkan oleh ADP eksogen, diikuti oleh agregasi sekunder yang disebabkan oleh pelepasan ADP endogen dari trombosit. Dengan kadar ADP yang lebih tinggi lagi akan diperoleh kurva yang monofasik, karena gelombang primer dan sekunder menjadi satu seperti terlihat pada gambar 1. Oleh karena itu pengukuran agregasi trombosit menggunakan kadar ADP tinggi tidak dapat membedakan trombosit normal dengan hiperaktif. Pada penelitian ini dipakai *agonist* ADP dengan konsentrasi 1, 2, 5 dan 10 mM.[4,5,9]

Keterangan:
A. agregasi yang irreversible (kurva monofasik)
B. agregasi dengan 2 fase (kurva bifasik)
C. agregasi primer yang diikuti dengan deagregasi
D. tidak ada agregasi.

Gambar 5. Agregasi trombosit dengan *agonist* ADP.[4]

Agregasi trombosit dapat meningkat pada beberapa keadaan seperti uremia, paraproteinemia, diabetes melitus, hiperlipoproteinemia, pemakai kontrasepsi hormonal, perokok dan obat, yang merupakan kriteria tolakan untuk pemilihan subyek pada penelitian ini. Pada uremia dilaporkan terjadinya perdarahan akibat gangguan fungsi trombosit yang disebabkan akumulasi metabolik toksik.[4,6,10] Peningkatan kadar imunoglobulin yang disebabkan paraproteinemia, menyebabkan gangguan fungsi trombosit karena adanya interaksi antara paraprotein dengan membran glikoprotein dari trombosit yang mengakibatkan gangguan ikatan trombosit dengan fibrinogen dan faktor von Willebrand.[10] Pada penderita diabetes melitus terdapat *prostaglandin E-like material* meningkat yang menyebabkan sintesa tromboksan lebih banyak. Selain itu pada diabetes melitus pembentukan prostaglandin I_2 (PGI_2) berkurang.[11] Kedua keadaan tersebut akan menginduksi agregasi trombosit. Hiperlipoproteinemia yang disebabkan peningkatan kadar kolesterol dapat merubah karakteristik trombosit menjadi lebih aktif. Kontrasepsi hormonal meningkatkan agregasi trombosit yang kemungkinan disebabkan oleh estrogen. Pada perokok, nikotin menghambat sintesis PGI_2 yang menyebabkan hambatan terhadap agregasi trombosit.[4]

Obat yang dapat menghambat agregasi trombosit antara lain aspirin, sulphinpyrazone, dipiridamol, thienopyridine clopidogrel, *glycoprotein blockers* seperti abciximab dan dekstran. Aspirin dan sulphinpyrazone mengurangi aktivasi trombosit dengan menghambat kerja siklooksigenase, sehingga sintesa prostaglandin dan tromboksan A_2 menjadi terhambat. Hambatan yang terjadi akibat pemakaian aspirin bersifat *irreversible* karena berlangsung seumur hidup trombosit. Dekstran dan abciximab menghambat agregasi trombosit dengan menduduki reseptor glikoprotein (GP). Dipiridamol menghambat kerja fosfodiesterase, sehingga terjadi peningkatan siklik AMP yang menghambat reaksi penglepasan. Thienopiridini clopidogrel bekerja menduduki reseptor *platelet adenosin*.[3,4]

Gambar 6. Kerja Obat Anti Trombosis.[7]

Pada penelitian ini digunakan subyek dengan hasil pemeriksaan penyaring hematologi yang normal khususnya nilai hematokrit, jumlah trombosit; tidak ada kelainan urin dan kadar kreatinin serum normal untuk menyingkirkan kelainan ginjal; pemeriksaan gula darah untuk menyingkirkan diabetes mellitus; pemeriksaan faal hati untuk menyingkirkan adanya kelainan koagulasi serta kadar kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL kolesterol normal,.

Penelitian Suryaningsih[12] pada tahun 1996 menggunakan *platelet aggregation chromogenic kinetic system* (PACKS-4) dengan *agonist* 0, 1, 5 dan 10 mM didapatkan nilai CV berturut-turut 43,1%; 49,9%; 13,3% dan 5,6%. Pada penelitian ini uji ketelitian *within run* pemeriksaan agregasi trombosit dengan *agonist* ADP menggunakan agregometer Chrono-Log model 490 memberikan hasil yang cukup baik,

Tabel 6. Obat yang Mempengaruhi Agregasi Trombosit Adalah Obat Golongan Non Steroid Anti Inflamasi dan Suplemen-Diet

Obat yang menghambat agregasi trombosit[5]

Aminopyrine (Pyramidon)	Dextropropoxyphene (Doloxene)	Maclofenamic acid Mefamic acid (Ponstan)
Amitriptyline	Dipyridamole (Persantine)	Nitrofurantoin (Furadantin)
Antruane (Sulfinpyrazone)	Furosemide (Lasix)	Paracetamol
	Glycerol-guiacolate	Phenothiazines
Aspirin	Heparin	Phenylbutazone
Atromide (Clofibrate)	Ibufenac (Dytransin)	Promethazine
Chloroquine	Ibuprofen (Motrin)	Pyrinolcarbamate
Chlorpromazine	Indomethacin (Indocin)	Sulfinpyrazone
Cyprohepatadine	Imipramine	
Dextran		
Alpha-antagonist	Cephalosporins	Local anaesthetics (procaine)
Adrenergic blocking agents	Clofibrate	Non-steroid anti-inflammatory drug
	Corticosteroids	
Adenosine	Cyclic AMP	Prostaglandin E
Aminophylline	EDTA	Prostanoids
Antihistamines	Ethanol	Sulphydril inhibitor
B-blocker	Garlic	Tricyclic antidepressants
Black tree fungus		Volatile general anesthetics

Interaksi suplemen-diet dengan obat[5]

Suplemen-diet	**Obat**	**Pengaruh**
Alfalfa	Warfarin	Jamu mengandung vitamin K, decreased drug efficacy
Angelica sinensis (dong quai)	Warfarin	Jamu mengandung coumarins
Berberis vulagaris (barberry)	Warfarin	Jamu mengandung berberine, antikoagulan
Bromelains	Warfarin, Aspirin, Dipiridamol	Jamu masa protrombin memanjang, hambatan agregasi trombosit
Garlic	Earfarin, Aspirin, Dipiridamol	Antikoagulan aditif, Efek anti trombosit
Ginko biloba	Warfarin, Aspirin Dipiridamol	Antikoagulan aditif dan efek anti trombosit, dapat menimbulkan perdarahan spontan pada iris dan subdural hematom
Hydrastis Canadensis (goldenseal)	Warfarin	Jamu mengandung berberine dan antikoagulan
Mahonia aquifolium(Oregon grape)	Warfarin	Jamu mengandung berberine dan antikoagulan
Salviae multiorrhizae (cinnabar root)	Warfarin	Antikoagulan
Tanacetum parthenum(feverfew)	Warfarin, Aspirin, Dipiridamol	Antikoagulan dan efek anti trombosit
Panax Ginseng	Warfarin	Kemungkinan berinteraksi dengan warfarin

yaitu dengan CV 9,8%; 4,8%; 13,2% dan 12,1% berturut-turut untuk *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 mM.

Perbedaan hasil penelitian ini dengan peneliti terdahulu mungkin disebabkan subyek penelitian, alat dan reagen yang dipakai berbeda.[12] Pada penelitian Suryaningsih dipergunakan darah dari calon donor Unit Transfusi Darah PMI sebanyak 100 orang laki-laki dan perempuan dengan pemeriksaan penyaring kadar glukosa darah dan kadar kolesterol, sedangkan pada penelitian ini digunakan subjek 90 laki-laki dan 90 perempuan yang melakukan uji kesehatan dengan pemeriksaan penyaring laboratorium yang lebih lengkap, seperti pemeriksaan hematologi, urin, kimia darah meliputi uji kreatinin, gula darah, faal hati, kadar kolesterol, trigliserida, HDL dan LDL kolesterol. Alat yang digunakan pada penelitian Suryaningsih adalah PACKS-4 dengan reagen yang dibuat sendiri, sedangkan pada penelitian ini digunakan agregometer Chrono-Log model 490 dengan menggunakan reagen ADP komersial Chrono-Par & Chrono-Lume.

Penelitian agregasi trombosit yang dilakukan terhadap 100 contoh darah laki-laki dan 100 contoh darah perempuan didapatkan 90 contoh darah laki-laki dan 90 contoh darah perempuan yang memenuhi kriteria masukan dan tolakan. Data dari 90 contoh darah kelompok laki-laki dan 90 contoh darah kelompok perempuan tidak menunjukan perbedaan bermakna, sehingga kedua kelompok tersebut digabung dan didapatkan nilai rujukan agregasi trombosit dengan *agonist*

ADP 1, 2, 5 dan 10 mM berturut-turut 3-15%; 11-36%; 25-68% dan 49-84%.

Kesimpulan

Telah dilakukan penelitian agregasi trombosit terhadap 90 laki-laki dan 90 perempuan berumur 20-50 tahun, subyek berasal dari pemeriksaan kesehatan di RS MMC Jakarta. Subyek yang diambil untuk penelitian adalah mereka yang tidak merokok, tidak menggunakan kontrasepsi hormonal, tidak menderita diabetes melitus, bukan pasien dengan kelainan ginjal dan tidak makan obat serta hasil pemeriksaan penyaring laboratorium hematologi, urin, kimia darah normal.

Hasil uji ketelitian *within run* dengan agregometer Chrono-Log model 490 menggunakan *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 mM berturut-turut 9,8%; 4,8%; 13,2% dan 12,1%. Nilai rujukan agregasi maksimal pada 90 laki-laki dan 90 perempuan berumur 20-50 tahun tidak berbeda bermakna dengan menggunakan *agonist* ADP 1, 2, 5 dan 10 mM berturut-turut 3-15%; 11-36%; 25-68% dan 49-84%.

Daftar Pustaka

1. Canon CP, Brownwald E. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. In: Kasper DL *et al*, eds. Harrison's principles of internal medicine.16thed. New York:McGraw-Hill. 2005.p.1444-8.
2. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In:Kasper DL *et al*, eds. Harrison's principles of internal medicine. 16thed. New York:McGraw-Hill. 2005.p.337-43.
3. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Essential haematology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.p.286-7.
4. Gawaz M. Blood platelets. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.p.42-9;92-3.
5. Chrono-log. Instruction manual for the Chronolog model 490 optical aggregometer. 1st ed. Leiden: Havertown.
6. Chrono-Par and Chrono-Lume reagents for platelet function testing and secretion studies in whole blood and platelet rich plasma, e-mail: chronology@chronolog.com
7. Shiffmann FJ. Hematologic pathophysiologic. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.p.130-5.
8. Fritsma GA. Tests of platelet number and function. In: Corriveau DM, Fritsma GA, eds. 1st ed. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Lippincott comp; 1988.p.278-300.
9. Sirridge MS. Laboratory evaluation of hemostasis. 2nd ed. London: Henry Kimpton Publisher; 1974.p.1-19.
10. Yamanaka M. Blood platelets. 1st ed. Kobe: Sysmex Corporation. 2000.p.58-66
11. Mustard JF, Packham MA. Platelets and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1980;10:665-7.
12. Suryaningsih V, Timan IS. Pemeriksaan agregasi trombosit dengan reagen ADP menggunakan alat PACKS-4. Bagian Patologi Klinik FKUI-RSCM. 1996.

HQ