



Terapi Fibrinolitik Pada Pasien *St-Segment Elevation Myocardial Infarction* (Stemi) : Review Artikel

Novrianti I.^{1*}, Heriani¹, Mustamin F.¹

¹*Akademi Farmasi Kaltara, Jl. P. Lumpuran Kampung satu Skip, Tarakan, 77132*

E-mail: irma.novrianti@gmail.com

Riwayat artikel: Dikirim: 30/06/2020; Diterima: 25/08/2020, Diterbitkan: 1/07/2021

ABSTRACT

Acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) occurs when there is a blockage caused by sudden atherosclerotic plaque that blocks blood flow to the heart. The goal of STEMI therapy is to restore myocardial blood flow, to save the heart. Coronary arterial reproduction recommended by the American Heart Association (AHA) and the Indonesian Cardiovascular Specialist Association (PERKI) is primary percutaneous coronary intervention (PCI) or fibrinolytic. However, not all hospitals have catheterization laboratory facilities, so they still use fibrinolytic as reperfusion therapy. To provide a review of currently available fibrinolytic therapies that can be used in STEMI patients. Four databases [Pubmed, Libgen, researchgate, and Scopus] were searched from 1987 to 2019. Include original articles including RCT, comparative, literature review, and observational study about fibrinolytics treatment in Acute STEMI. Fibrinolytic was divided into specific fibrin (alteplase, tenecteplase, and reteplase) and non-specific fibrin (streptokinase and urokinase). Fibrinolytic used in STEMI are streptokinase, alteplase, tenecteplase, and reteplase. Fibrinolytic can be given when the patient has no contraindications. Furthermore, the administration must follow protocols to minimize the risk of side effects such as bleeding. Fibrinolytic can be used as reperfusion therapy in STEMI patients when PCI cannot be done promptly.

Keywords: STEMI, Fibrinolytic, alteplase, Streptokinase, Tenecteplase

ABSTRAK

ST- Segment elevation myocardial infarction (STEMI) akut terjadi ketika terdapat sumbatan yang disebabkan plak aterosklerosis secara mendadak yang menghambat aliran darah ke jantung. Tujuan terapi STEMI adalah memulihkan kembali aliran darah miokardium, untuk menyelamatkan jantung. Reperfusion arteri koroner yang direkomendasikan oleh *American Heart Association* (AHA) dan Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI) adalah *primary percutaneous coronary intervention* (PCI) atau fibrinolitik. Namun tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas laboratorium kateterisasi sehingga masih menggunakan fibrinolitik sebagai terapi reperfusion. Tujuan: untuk memberikan ulasan terapi fibrinolitik yang tersedia saat ini yang dapat digunakan pada pasien STEMI. Penelitian ini menggunakan empat databases [Pubmed, Libgen, researchgate, and Scopus] yang diterbitkan dari 1987 hingga 2019. Termasuk original artikel seperti RCT, Literatur Review, penelitian *comparative*, dan studi observasional yang terkait dengan terapi fibrinolitik pada pasien STEMI. Fibrinolitik terbagi menjadi spesifik fibrin (alteplase, tenecteplase dan reteplase) dan non-spesifik fibrin (streptokinase dan urokinase). Fibrinolitik yang digunakan pada STEMI adalah streptokinase, alteplase, tenecteplase dan reteplase. Fibrinolitik dapat diberikan ketika pasien tidak memiliki kontraindikasi. Dan pemberiannya harus mengikuti protokol untuk meminimalisir terjadinya resiko efek samping seperti perdarahan. Kesimpulannya fibrinolitik dapat digunakan sebagai terapi reperfusion pada pasien STEMI ketika PCI tidak dapat dilakukan secara tepat waktu.

Kata kunci : STEMI, Fibrinolytic, alteplase, Streptokinase, Tenecteplase



1. PENDAHULUAN

Acute Coronary Syndrome (ACS) adalah Penyempitan pembuluh darah yang disebabkan oleh plak aterosklerosis yang dapat menghambat aliran darah ke jantung. Penyumbatan ini mengakibatkan berkurangnya pasokan oksigen (O₂) ke miokardium, dan memicu kerusakan sel jantung (Dipiro *et al.*, 2009). ACS meliputi angina pectoris tidak stabil (UAP, *Unstable angina pectoris*), infark miokard tanpa peningkatan segmen ST (NSTEMI, *non ST segment elevation myocardial infarction*), infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI, *ST segment elevation myocardial infarction*) (Tumade *et al.*, 2016).

Acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia (Hermanides *et al.*, 2018). STEMI atau infark miokard terjadi ketika terdapat sumbatan yang disebabkan plak aterosklerosis secara mendadak pada satu atau lebih arteri koroner dan menghambat aliran darah ke otot jantung (Rathore *et al.*, 2018).

Gejala utama dari STEMI adalah sesak napas, mual dan muntah, dan pingsan. Nyeri terjadi di daerah yang sama dengan angina (bagian dada, tenggorokan, lengan, epigastrium, atau punggung) tetapi lebih parah dan berlangsung lebih lama sering digambarkan sebagai sesak, berat atau penyempitan di dada (Newby *et al.*, 2010). Untuk penegakan diagnose dapat dilihat dari gambaran klinik pasien seperti chest pain, kemudian dilihat dari hasil EKG yang menunjukkan adanya peningkatan segment ST di 12 lead, dan peningkatan cardiac marker seperti troponin I (Antman & Loscalzo, 2015)

STEMI disebabkan oleh adanya erosi atau rupturnya plak aterosklerosis yang disertai *adherence*, aktivasi, dan agregasi platelet yang berkelanjutan, dan mengaktifkan *clotting cascade* sehingga menyebabkan pembentukan trombus. Trombus yang terbentuk di arteri koroner ini terdiri dari fibrin dan trombosit. Trombus akan mengalir mengikuti aliran darah kemudian akan menyebabkan sumbatan baik itu sumbatan sebagian ataupun sumbatan total atau penuh pada arteri koroner. STEMI merupakan akibat dari sumbatan penuh (*complete occlusion*) dan berkepanjangan dari suatu pembuluh darah koroner epikardial. Sumbatan ini dapat menyebabkan terjadinya nekrosis miokardium yang dapat merusak fungsi dari jantung (Hermanides *et al.*, 2018; Antmann *et al.*, 2010; Dipiro *et al.*, 2009; Laksono, 2015; Daga *et al.*, 2011).

Tujuan dari terapi STEMI adalah memulihkan kembali aliran darah miokardium, untuk menyelamatkan jantung dan menurunkan mortalitas serta menjaga fungsi ventrikel (Fox *et al.*, 2013). Dan strategi dari manajemen terapi dari STEMI adalah pemulihan cepat dari potensi oklusi total pada arteri koroner, memperpendek waktu iskemik, dan mengurangi ukuran infark (Ibanez *et al.*, 2018; Kasper *et al.*, 2016). Terapi reperfusi yang diekomendasikan oleh *American Heart Association* (AHA) dan Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI) adalah dengan cara *primary percutaneous coronary intervention* (PCI) atau fibrinolitik (Ibanez *et al.*, 2018; PERKI, 2015).

Terapi reperfusi bertujuan memperbaiki aliran darah pada miokardium, untuk menyelamatkan miokard dan menurunkan mortalitas, serta menjaga fungsi ventrikel kiri.



Keberhasilan terapi reperfusi sangat bergantung pada banyaknya waktu yang terlewat sejak gejala timbul sampai pasien mendapat terapi. Tujuan utama adalah mencapai reperfusi dini dengan waktu “*symptom-to-needle*” dan “*door-to-needle*” yang pendek pada pasien infark miokard (Fox *et al.*, 2013).

PCI lebih efektif dibandingkan fibrinolitik dalam membuka sumbatan di arteri koroner. Strategi ini juga memiliki efek yang baik terhadap hasil klinis baik jangka pendek maupun jangka panjang serta dapat mengurangi risiko kematian, infark miokard atau stroke berulang. Penerapan PCI dibatasi oleh ketersediaannya, karena menggunakan teknik berbasis kateter (*catheter based technique*) (Laksono, 2015; Kasper *et al.*, 2016). Namun, masih banyak rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas kateterisasi jantung, sehingga fibrinolitik adalah pengobatan yang paling umum digunakan pada pasien STEMI (Fox *et al.*, 2013; Sampson *et al.*, 2015). Oleh karena itu diperlukan pengetahuan tambahan tentang penggunaan fibrinolitik pada pasien STEMI agar diperoleh keberhasilan reperfusi jaringan yang optimal. Dalam artikel ini kami mengulas terapi fibrinolitik yang tersedia saat ini yang dapat digunakan pada pasien STEMI.

2. PEMBAHASAN

a) Mekanisme Pembentukan Trombus

Plak aterosklerotik merupakan penyebab penyakit arteri koroner dan *Acute Coronary Syndrom* di sebagian besar pasien. Adanya erosi, ruptur, atau fisur pada plak aterosklerotik yang tidak stabil, menyebabkan plak aterosklerotik lebih mudah mengalami ruptur. Setelah terjadinya ruptur dari plak aterosklerotik, maka akan terjadi trombus

yang menyebabkan terjadinya oklusi sebagian atau oklusi total pada plak aterosklerotik yang telah ruptur. Paparan jaringan kolagen dan faktor jaringan di plak aterosklerotik yang mengalami ruptur akan menyebabkan adhesi dan aktivasi platelet sehingga menyebabkan terjadinya pelepasan senyawa vasoaktif seperti adenosine diphosphate (ADP) dan tromboxan A₂ senyawa tersebut akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan potensi platelet lebih lanjut (Antmann *et al.*, 2010; Dipiro *et al.*, 2009).

Aktivasi platelet juga akan menyebabkan perubahan konformasi pada permukaan reseptor glikoprotein IIb/IIIa pada platelet sehingga akan terjadi *cross-link* antar platelet melalui jembatan fibrinogen. Proses ini adalah jalur akhir dari proses agregasi platelet. Oklusi akibat agregasi platelet bersifat sebagian dan trombus yang terbentuk berwarna putih (*white thrombus*). Akan tetapi, seringkali terjadi agregasi platelet disertai dengan kaskade koagulasi jalur ekstrinsik secara simultan sehingga terjadi aktivasi trombin (faktor IIa) sehingga terjadi perubahan fibrinogen menjadi fibrin melalui aktivitas enzimatis. Fibrin akan menyebabkan stabilisasi agregat platelet dan menangkap sel darah merah dan menyebabkan terjadinya oklusi total dari pembuluh darah. Trombus yang mengandung banyak sel darah merah akibat adanya fibrin disebut dengan trombus merah (*red thrombus*) (Antmann *et al.*, 2010).

b) Fibrinolytic pada STEMI

Terapi fibrinolitik adalah terapi yang digunakan untuk mengatasi masalah yang timbul karena adanya bekuan darah atau trombus seperti trombosis vena, emboli paru, infark miokard (STEMI), stroke iskemik, dan tromboemboli arteri (Ali *et al.*, 2014). Terapi fibrinolitik merupakan strategi



reperfusi penting dalam terapi STEMI ketika PCI primer tidak dapat dilakukan secara tepat waktu. Tujuan utama dari terapi fibrinolitik adalah pemulihan cepat dari patensi penuh arteri koroner (Newby *et al.*, 2010). Terapi fibrinolitik direkomendasikan dalam 12 jam dari onset gejala jika PCI primer tidak dapat dilakukan dalam 120 menit dari diagnosis STEMI dan tidak terdapat kontraindikasi (Ibanez *et al.*, 2018).

Pemberian fibrinolitik memberikan keuntungan yang baik dengan level evidence A jika onset gejala <30 menit. Manfaat fibrinolitik sebesar 5% pada pasien dengan elevasi ST yang dirawat dalam 6 jam dan 4% pada pasien dirawat antara 7 dan 12 jam setelah timbulnya gejala. Manfaatnya paling besar terlihat pada pasien yang dirawat dalam 2 jam pertama. Manfaat fibrinolitik lebih sedikit atau bahkan berbahaya ketika diberikan kepada pasien dengan onset gejala lebih dari 12 jam atau pada pasien yang mengalami depresi EKG atau segmen ST normal. (Newby *et al.*, 2010). Hal ini disebabkan karena fibrinolitik memiliki efek samping perdarahan. Beberapa kondisi dapat dikontraindikasikan dengan penggunaan fibrinolitik, antara lain stroke hemoragik, stroke iskemik dalam 6 bulan terakhir, trauma operatif atau trauma kepala yang berat dalam 3 bulan terakhir, perdarahan saluran cerna dalam 1 bulan terakhir karena dapat meningkatkan resiko perdarahan setelah penggunaan fibrinolitik (PERKI, 2015). Ketika terapi fibrinolitik dikontraindikasikan, maka terapi PCI untuk keadaan darurat harus dipertimbangkan (Newby *et al.*, 2010).

Faktor kunci dalam pengobatan STEMI adalah waktu iskemik (onset gejala), dengan kata lain, waktu dari timbulnya gejala hingga terapi reperfusi (Henderson *et al.*,

2019). Waktu ideal pemberian fibrinolitik adalah 30 menit setelah onset gejala dengan level evidence A (PERKI, 2015). Terapi fibrinolitik terbukti dapat mencegah 30 kematian dini per 1000 pasien yang dirawat dalam waktu 6 jam setelah onset gejala (Ibanez *et al.*, 2018; PERKI, 2015). Menurut ACCF/AHA tahun 2013 penggunaan fibrinolitik diberikan dalam onset gejala kurang dari 12 jam (O'Gara *et al.*, 2013), namun sebaiknya untuk hasil terbaik dapat diberikan dalam onset gejala iskemik 3 jam (Gulati & Gersh, 2009). Fibrinolitik menunjukkan manfaat yang lebih sedikit ketika diberikan kepada pasien dengan onset gejala lebih dari 12 jam karena plak yang terbentuk bersifat *mature* sehingga sulit untuk dilisiskan (Newby *et al.*, 2010). Setiap menit dalam penundaan reperfusi pasti akan menghasilkan nekrosis yang lebih luas dan outcome yang buruk (Werf, 2012).

Penggunaan terapi fibrinolitik yang tepat dapat mengurangi angka kematian di rumah sakit sebesar 25-50%. Manfaat terbesar terlihat ketika fibrinolitik diberikan kurang dari 2 jam setelah onset gejala dan pada pasien dengan risiko tertinggi, seperti lansia. Berdasarkan *Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Randomized trial* pemberian fibrinolitik pada pasien STEMI pada 70 menit pertama dapat menurunkan angka kematian sebesar dari 8,7% menjadi 1,2% dan mengurangi ukuran infark dari 11,2% menjadi 4,9% dibandingkan jika digunakan lebih lama hingga 180 menit (Fox *et al.*, 2013). Menurut penelitian meta-analisis menyebutkan jika penggunaan fibrinolitik dapat mengurangi angka mortalitas (Jinatongthai *et al.*, 2017).

Pemberian fibrinolitik harus melihat 3 hal yaitu onset gejala, ketersediaan obatnya



dan faktor klinis pasien (Pandie *et al.*, 2016). Pada saat pemberian fibrinolitik, pertamanya harus melihat riwayat kesehatan pasien, seperti operasi, trauma, alergi, penggunaan obat sebelumnya untuk mengetahui apakah pasien memiliki kontraindikasi terhadap fibrinolitik atau tidak. Jika tidak terdapat kontraindikasi, maka fibrinolitik dapat dilakukan. Pada saat pemberian fibrinolitik sangat disarankan untuk memantau tanda-tanda vital dan gejala-gejala perdarahan setiap 15 menit dalam 1 jam pertama dan setiap 30 menit 2 jam selanjutnya, kemudian diamati setiap jam hingga pemberian fibrinolitik selesai. Setelah pemberian fibrinolitik pemantauan terhadap tanda-tanda vital ataupun resiko efek samping masih terus dilakukan, selain itu melihat respon dari terapi seperti *chest pain* yang dialami pasien, merekam jantung (EKG) satu jam setelah fibrinolitik, dan timbulnya aritmia reperfusi, serta pasien harus tetap istirahat selama 6 jam (Ali *et al.*, 2014).

Efektifitas fibrinolitik pada STEMI dilihat dari keberhasilan reperfusi yang terjadi. Keberhasilan reperfusi ditandai dengan hilangnya nyeri dada yang dialami pasien, terjadi resolusi EKG $\geq 50\%$, adanya aritmia reperfusi (Bendary *et al.*, 2017; Churchhouse & Ormerod, 2017). Pembukaan infark yang cepat di arteri berhubungan dengan berkurangnya ukuran infark, perbaikan fungsi *left ventrikel* dan *outcome* klinis yang baik. Penurunan nyeri dada setelah trombolisis menunjukkan korelasi dengan angiografi. Resolusi segmen ST setelah STEMI dipengaruhi oleh status arteri koroner (Varma *et al.*, 2016).

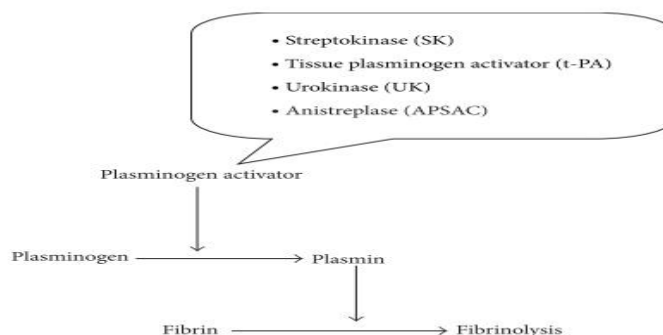
Menurut *Global Utilisation of Streptokinase and T-PA for Occluded coronary arteries-1* (GUSTO-1) diketahui

bahwa pemberian fibrinolitik menunjukkan efektifitas dalam reperfusi sekitar 50-60% (The GUSTO, 1993). Sedangkan penelitian Ghaffari, Kazemi and Golzari (Ghaffari *et al.*, 2013) menunjukkan keberhasilan reperfusi dari fibrinolitik sebesar 59%. Serta penelitian Bendary *et al* (Bendary *et al.*, 2017) keberhasilan penggunaan fibrinolitik adalah sebesar 62%.

Menurut EARLY-MYO Trial (*Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction*) oleh Pu *et al*, 2017 (Pu *et al.*, 2017) yang merupakan uji *Randomized Clinical Trial* (RCT) yang pertama yang membandingkan *Pharmaco-Invasive (PhI) strategy with half-dose alteplase fibrinolysis dengan Primary PCI* (PPCI) pada pasien STEMI, menunjukkan bahwa pada pasien STEMI yang memiliki resiko kecil dengan onset gejala ≤ 6 jam dengan rencana PCI ≥ 60 menit, memperlihatkan hasil bahwa Strategi PhI dengan *half-dose alteplase* dan PCI yang tepat waktu menawarkan reperfusi epikardial dan miokardial yang lebih lengkap di bandingkan terapi PPCI saja.

c) Mekanisme Aksi Fibrinolitik

Mekanisme aksi dari fibrinolitik adalah streptokinase berikatan dengan plasminogen dimana mengubah plasminogen menjadi plasmin. Sedangkan alteplase, urokinase, reteplase dan tenecteplase bekerja dengan memecah plasminogen untuk menghasilkan plasmin dan kemudian memecah clot yang kaya akan fibrin menjadi *fibrin degradation product*. Sedangkan alfineprase memecah fibrin secara langsung dan menghasilkan *fibrin degradation product* (Baskin *et al.*, 2012). Skematik dari aksi fibrinolitik dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 . Schematic representation of fibrinolysis (Ali *et al.*, 2014)

d) Jenis Fibrinolitik

Fibrinolitik terbagi menjadi 2 yaitu agen yang tidak spesifik fibrin dan agen yang spesifik fibrin. Dimana agen yang tidak spesifik fibrin adalah streptokinase dan urokinase sedangkan yang spesifik fibrin adalah

alteplase, Tenecteplase, dan reteplase, dapat dilihat dalam tabel 1 (Fox *et al.*, 2013; Vivek, 2017). Fibrinolitik yang direkomendasikan PERKI untuk STEMI adalah streptokinase, alteplase dan Tenecteplase (PERKI, 2015).

Tabel. 1 Jenis Fibrinolitik (Ali *et al.*, 2014)

Generasi Fibrinolitik	Spesifik Fibrin	Non-spesifik Fibrin
Satu	- Streptokinase - urokinase
Kedua	- Recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) - Alteplase	- Prourokinase (scum-PA) - Sk-plasminogen activating complex (APSAC)
Ketiga	- Tenecteplase - Reteplase - Monteplase - Lanoteplase - Pamiteplase	...

Adapun macam-macam dari fibrinolitik yang digunakan pada STEMI adalah :

1. Streptokinase

Streptokinase merupakan agen *non-spesifik fibrin* yang berasal dari kelompok streptokokus yaitu *β-hemolytic group-C streptococci*. Streptokinase bergabung dengan plasminogen bebas disirkulasi untuk

membentuk kompleks aktivator yang menghasilkan plasmin dan akan memecah thrombus (Vivek, 2017; Sekhar *et al.*, 2017).

Streptokinase merupakan *original thrombolytic agent* yang bekerja dengan mengikat plasminogen untuk membentuk kompleks enzim yang mengubah plasminogen menjadi plasmin. Selain itu, streptokinase juga meningkatkan kadar



protein-C di sirkulasi sehingga meningkatkan pemecahan bekuan atau gumpalan darah. Dosis infus dari streptokinase adalah 1,5 juta IU dalam 100 mL larutan salin selama 30-60 menit. Adapun efek samping yang sering terjadi dari penggunaan streptokinase dibandingkan dengan alteplase adalah hipotensi, alergi dan pendarahan mayor (Fox *et al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian *Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarti Miocardico-2* (GISSI-2) tahun 1990 (GISSI-2, 1990) menunjukkan bahwa tidak ada efek yang berbeda secara signifikan antara alteplase dan streptokinase. Namun pada penelitian GUSTO-1, 1993 (The GUSTO, 1993) alteplase lebih bersifat superior dari pada streptokinase.

2. Alteplase

Alteplase merupakan enzim alami (plasminogen spesifik) yang diproduksi oleh teknologi DNA rekombinan dari kultur jaringan manusia. Alteplase bersifat “*clot selective*,”. Alteplase berikatan dengan fibrin pada permukaan clot yang mengaktifkan plasminogen yang terikat pada fibrin. Plasmin di bentuk dari plasminogen yang terikat fibrin. Molekul fibrin dipecah menjadi plasmin dan gumpalan yang larut (Vivek, 2017).

Pemberian awal dilakukan dengan bolus kemudian diikuti dengan infus intravena lambat karena waktu paruhnya yang sangat singkat. Karena waktu paruh alteplase yang sangat singkat maka harus digunakan bersama dengan antikoagulan intravena untuk menghindari reoklusi. Penggunaan tPA dapat menunjukkan angka mortalitas 14% lebih rendah (penurunan absolut 1%) dibandingkan dengan streptokinase. Alteplase lebih banyak

digunakan pada pasien stroke iskemik dibandingkan pasien STEMI akut (Fox *et al.*, 2013; Vivek, 2017).

Dosis alteplase yang digunakan adalah infusan dengan dosis 100 mg selama 3 jam, dimana 60 mg pada jam pertama (6-10 mg diberikan secara bolus), dan 20 mg selama jam kedua, selanjutnya 20 mg pada jam ketiga. Untuk pasien dengan bobot tubuh lebih kecil <65 kg maka dosis yang digunakan adalah 1,25 mg/kg adalah Seperti halnya fibrinolitik lainnya penggunaan aspirin 300 mg harus diberikan sesegera mungkin dan diikuti clopidogrel 75 mg per hari. Heparin intravena juga harus diberikan setidaknya setidaknya selama 48 jam. (Fox *et al.*, 2013).

Keuntungan dari tPA adalah dapat meningkatkan kelangsungan hidup, lebih baik dibandingkan agen fibrinolitik lainnya, seperti streptokinase dan memiliki resiko yang sedikit lebih tinggi terhadap pendarahan intracerebra. Agen fibrinolitik lainnya yang merupakan analog dari tPA, seperti tenecteplase dan reteplase, memiliki waktu paruh plasma lebih lama dari alteplase dan bisa diberikan secara bolus intravena. Tenecteplase (TNK) sama efektifnya dengan alteplase dalam menurunkan angka kematian (Newby *et al.*, 2010).

Berdasarkan hasil metaanalisis oleh Jinatongthai *et al* (Jinatongthai *et al.*, 2017), menunjukkan bahwa rejimen accelerated alteplase plus antikoagulan parenteral dapat mengurangi resiko moratlitas dibandingkan dengan streptokinase dan antikoagulan parenteral.

3. Tenecteplase

Tenecteplase (TNK) merupakan rekayasa genetika dari alteplase dengan



substansi asam amino di tiga *site*. Hal ini menyebabkan penurunan waktu eliminasi dan waktu paruh menjadi lebih panjang atau lama, sehingga menyebabkan peningkatan spesifisitas fibrin, dan resistensi terhadap PAI-1. Bolus tunggal tenecteplase dalam dosis yang disesuaikan dengan berat badan yaitu 0,5 mg/kg dibandingkan dengan *accelerated* alteplase menunjukkan angka mortalitas yang sama. Namun resiko pendarahan tenecteplase dan kebutuhan transfusi darah lebih rendah dibandingkan alteplase, selain itu manfaat praktis dari pemberian bolus dapat menjadikan tenecteplase menjadi pilihan di ruang emergensi untuk mengatasi STEMI. (Fox *et al.*, 2013; Vivek, 2017; Thomas & Christoph, 2015).

Tenecteplase telah diuji secara ekstensif dalam uji klinis. Dalam ASSENT-1 (assessment of safety and efficacy of a new thrombolytic agent) percobaan pada pasien dengan infark miokard akut, single bolus dari tenecteplase terbukti bersifat aman sebagai gold standart terapi trombolitik, dibandingkan rejimen *accelerated alteplase* (bolus awal diikuti oleh infus lebih dari 90 menit). Dalam TIMI-10b (Thrombolysis In Myocardial Infarction) percobaan pemberian dosis bolus tunggal tenecteplase 40 mg selama memiliki rata-rata kekuatan yang sama dengan pemberian *accelerated alteplase* selama 90 menit. Dalam ASSENT-2 Trial tenecteplase dan alteplase keduanya memiliki angka mortalitas yang sama setelah 30 hari. Seperti dengan reteplase, tenecteplase dibandingkan dengan alteplase keduanya memiliki efikasi yang sama dan tenecteplase lebih superior ketika diberikan dala dosis bolus tunggal (Thomas & Christoph, 2015).

4. Reteplase

Reteplase (rPA) adalah *deletion mutan* dari alteplase dengan menghilangkan beberapa hal seperti *kringle-1*, *finger*, and faktor pertumbuhan domain dan juga beberapa rantai samping dari karbohidrat. Reteplase dapat memperpanjang waktu eliminasi, sehingga regimen yang digunakan merupakan *double-bolus* dengan dosis 10 U+10 U secara intravena, dimana pemberiannya dilakukan masing-masing lebih dari 10 menit dan 30 menit secara terpisah. Heparin tidak boleh diberikan melalui jalur intravena yang sama karena bersifat *incompatibility*. Kasus kematian dengan penggunaan reteplase dan streptokinase bersifat sama atau mirip begitu pula dengan resiko terjadinya stroke reteplase serupa dengan alteplase (Fox *et al.*, 2013). Satu-satunya keunggulan reteplase dibandingkan Alteplase adalah *duration of action* dari reteplase lebih lama dan pemberiannya juga secara bolus, sehingga tidak membutuhkan infus intravena. Namun, spesifisitasnya untuk plasminogen terikat fibrin bersifat mirip dengan alteplase (Vivek, 2017)

Reteplase telah disetujui untuk pengobatan trombolitik infark miokard akut. Dalam Rapid I (Recombinant Plasminogen Activator Angiographic Phase II international Dose Finding Study) pemberian reteplase lebih unggul dari alteplase (diberikan lebih dari tiga jam) dengan patensi reteplase dicapai lebih awal dan lebih sering dibandingkan *accelerated alteplase* (lebih dari 1,5 jam). Namun menurut GUSTO-III menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan dalam hal mortalitas setelah 30 hari antara reteplase dengan alteplase. Kesimpulannya reteplase



dibandingkan dengan alteplase keduanya memiliki efikasi yang sama dalam reperfusi dan reteplase lebih unggul ketika diberikan dalam bolus ganda (Thomas & Christoph, 2015).

Adapun Beberapa perbedaan karakteristik dari fibrinolitik yang sering digunakan di ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Fibrinolitik (Fox *et al.*, 2013; Vivek, 2017)

Keterangan	Streptokinase	Alteplase (tPA)	Retepase (rPA)	Tenecteplase (TNK)
Selektif fibrin	Tidak	++	+	+++
Ikatan Plasminogen	Tidak langsung	Langsung	Langsung	Langsung
Lama infuse (menit)	60	90	10+10	5-10 detik
Waktu paruh	23	<5	13-16	20
Pemecah fibrinogen	4+	1-2+	Tidak diketahui	>tPA
Heparin dini	Kemungkinan	Ya	Ya	Ya
Hipotensi	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
Reaksi alergi	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
T _{1/2} Plasma (min)	23-29	4-8	15	20
Dosis	1,5 MIU/60 menit	100 mg/90 menit	2x10 IU bolus 30 menit <i>apart</i>	0,5 mg/kg bolus

e) Efek Samping Fibrinolitik

Berdasarkan mekanisme aksi dari fibrinolitik yang mengubah plasminogen menjadi plasmin dan kemudian plasmin akan memecah clot yang kaya akan fibrin menjadi *fibrin degradation product* (Baskin *et al.*, 2012). Selain itu plasmin yang di hasilkan dari fibrinolitik dapat menyebabkan depleksi fibrinogen, depleksi factor V dan VIII dan disfungsi platelet, serta dapat meningkatkan *fibrin degradation product*. Hal tersebut dapat menyebabkan resiko pendarahan (Candelise *et al.*, 1996). Selain itu streptokinase dapat menyebabkan penurunan plasminogen disirkulasi sehingga dapat meningkatkan resiko pendarahan (Vivek, 2017). Streptokinase

juga merupakan protein asing sehingga dapat menimbulkan reaksi alergi yang diperantarai immunoglobulin E (IgE), dan dapat menimbulkan gejala urtikaria, bronkospasme dan hipotensi (Nazari *et al.*, 1987).

Adapun efek samping dari penggunaan fibrinolitik sebagai berikut:

1. Pendarahan

Sejauh ini komplikasi paling umum dari terapi trombolitik adalah perdarahan. Karena tujuan terapi agen trombolitik adalah pemecahan bekuan darah, diharapkan gumpalan dengan atau tanpa fungsi aktif hemostatik dapat dilisiskan oleh obat-obatan. Semua agen fibrinolitik yang tersedia saat ini



akan menghasilkan derajat fibrinolisis sistemik dan menghasilkan gangguan pasca-statis yang dapat menyebabkan perdarahan. Selain itu, antikoagulan diberikan secara rutin setelah trombolisis menambah risiko komplikasi perdarahan (Nazari *et al.*, 1987).

Resiko perdarahan terjadi berkisar antara 0,5% dan 1%. Oleh karena itu, perawatan harus dihentikan jika terdapat risiko perdarahan yang signifikan seperti pendarahan serius, pendarahan internal aktif, pasien sebelumnya memiliki riwayat perdarahan subarachnoid atau intraserebral, hipertensi yang tidak terkontrol, melakukan operasi dalam 1 bulan sebelumnya, trauma terbaru (termasuk resusitasi traumatis), tukak lambung aktif, dan kehamilan. (Newby *et al.*, 2010).

Menurut Vivek (Vivek, 2017) mengemukakan bahwa streptokinase dapat menyebabkan penurunan plasminogen disirkulasi sehingga dapat meningkatkan resiko perdarahan. Sedangkan berdasarkan hasil meta-analisis jinatongthai *et al* (Jinatongthai *et al.*, 2017) diketahui bahwa resiko pendarahan mayor lebih rendah terjadi pada penggunaan streptokinase dibandingkan *accelerated alteplase*. Resiko perdarahan juga semakin meningkat ketika ditambahkan antikoagulan parenteral.

2. Allergic and Immunological Reactions

Reaksi alergi berhubungan dengan pemberian streptokinase, karena satu-satunya agen yang merupakan protein asing. Reaksi alergi langsung diperantarai oleh IgE termasuk urtikaria, bronkospasme dan hipotensi. *Delayed reaction* dimediasi oleh IgG termasuk serum sickness dan demam. Beberapa reaksi yang dilaporkan sebagai reaksi alergi meliputi respons demam. Reaksi

alergi pada penggunaan streptokinase jarang terjadi namun potensi reaksi anafilaksis, yang bisa sangat parah, tidak boleh diremehkan. *Skin test* dengan dosis kecil streptokinase intradermal merupakan prediktor yang baik untuk respons alergi langsung dari jenis anafilaksis, meskipun tidak dapat memprediksi reaksi yang tertunda. *Delayed reactions* biasanya bersifat ringan dan dapat sembuh dengan sendirinya (Nazari *et al.*, 1987).

3. Hipotensi

Hipotensi merupakan efek samping yang paling sering ditemukan pada penggunaan streptokinase. Namun hipotensi ini berbeda dengan yang ditemui pada saat reperfusi. Gejala ini terjadi segera setelah pemberian infus, dapat disertai dengan *flushing* and *anxiety*, dan dapat diatasi dengan pemberian cairan dan penghentian infus untuk sementara waktu. Komplikasi ini bersifat sementara dan jinak. Ketika hipotensi telah membaik dan infus diberikan kembali maka efek hipotensi ini tidak akan terjadi kembali. Mortalitas belum dikaitkan dengan hipotensi yang terjadi dengan infus streptokinase (Nazari *et al.*, 1987). Hipotensi pada penggunaan fibrinolitik dapat disebabkan oleh aktivasi sistem bradikinin-kallikrein, vasodilasi langsung dan penurunan viskositas darah (Chang & Yeh, 2014).

4. Aritmia Reperfusi

Aritmia yang terjadi selama terapi trombolitik pada infark miokard akut akut digunakan sebagai salah satu dari beberapa marker reperfusi non-angiografi, tetapi sensitivitas dan spesifitasnya belum didefinisikan secara jelas. Selain respon bradikardi, ritme yang paling umum diamati adalah percepatan irama idioventrikular dan



takikardia ventrikel. Aritmia terjadi pada 70 hingga 100% pasien dengan rekanalisasi. Selain *idioventricular rhythm* dan *ventricular tachycardia* fibrilasi ventrikel juga telah dilaporkan, meskipun sulit untuk membedakan antara kejadian nya disebabkan oleh infark miokard atau komplikasi dari reperfusi. Kejadian fibrilasi ventrikel sangat bervariasi, dilaporkan pada 0 hingga 17% kasus (Nazari *et al.*, 1987).

5. Guillain-Barre Syndrome

Ada beberapa laporan kasus yang menggambarkan hubungan antara sindrom Guillain-Barre dan terapi streptokinase. Meskipun hubungan kausal belum ditetapkan, insidennya lebih tinggi dari yang ditentukan oleh *coincidental association*. Streptokinase dapat menginduksi respons imunologis yang dapat memicu sindrom Guillain-Barre (Nazari *et al.*, 1987).

3. KESIMPULAN

STEMI merupakan penyakit yang dapat mengancam jiwa apabila tidak dilakukan penanganan dengan segera karena dapat menyebabkan nekrosis miokardium yang dapat menyebabkan jantung kehilangan fungsinya. Tujuan dari terapi STEMI adalah mengembalikan perfusi jaringan yang terganggu akibat adanya thrombus. Salah satu pilihan untuk terapi reperfusi adalah fibrinolitik. Fibrinolitik dapat dalam management terapi STEMI fibrinolitik dapat digunakan sebagai terapi reperfusi jaringan apabila terapi PPCI tidak dapat dilakukan dengan mempertimbangkan status kontraindikasi dari pasien. Beberapa penelaitain menunjukkan bahwa terapi fibrinolitik efektif dalam mengembalikan perfusi jaringan. Meskipun demikian perlu tetap dilakukan pemantauan terhadap efek

samping yang dapat ditimbulkan oleh fibrinolitik itu sendiri seperti resiko terjadinya perdarahan, hipotensi dan resiko alergi yang muncul. Sehingga pemberiannya harus mengikuti protocol yang ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ali, M.R. et al., (2014). Aspect of thrombolytic therapy: A review. *Scientific World Journal*, (1).
2. Antman E, Loscalzo J. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In D LK, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1599-1611.
3. Antmann, E., Braunwald, E. & Loscalzo, J., (2010). ST Segment Elevation Myocardial Infarction. In *Harisson's Cardiovascular Medicine*. New york: Mc Graw Hill Inc.
4. Baskin, J. et al., (2012). Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica*, 97(5), pp.641-50.
5. Bendary, A., Tawfik, W., Mahrous, M. & Salem, M., (2017). Fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Accelerated versus standard Streptokinase infusion regimen. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 9(4).
6. Candelise, L. et al., (1996). Thrombolytic therapy From myocardial to cerebral infarction. *Ital. J. Neurol. Sci*, 17, pp.5-21.
7. Chang, L. & Yeh, R., (2014). Evaluation and Management of ST-elevation Myocardial Infarction and Shock. *European Cardiology Review*, 9(2), pp.88-91.



8. Churchhouse, A. & Ormerod, J., (2017). Infark Miokard Akut. In H. Kalim, ed. *Kardiologi dan Kelainan Vaskular*. 1st ed. Singapore: Elsevier. pp.177-93.
9. Daga, L.C., Kaul, U. & Mansoor, A., (2011). Approach to STEMI and NSTEMI. *SUPPLEMENT TO JAPI • december 2011 • VOL. 59, 59*, pp.19-25.
10. Dipiro, J. et al., (2009). Acute Coronary Syndrome. In *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. United States: McGraw-Hill Education. pp.642-575.
11. Fox, K., White, H.D., Gersh, B. & Opie, L.H., (2013). Antithrombotic Agents: Platelet Inhibitors, Acute Anticoagulants, Fibrinolytics, and Chronic Anticoagulants. In *Drugs For The Heart*. Eighth Edition ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. pp.378-87.
12. Ghaffari, S., Kazemi, B. & Golzari, I.G., (2013). Efficacy of a New Accelerated Streptokinase Regime in Acute Myocardial Infarction: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Cardiovascular Therapeutics*, 31(1).
13. GISSI-2, (1990). GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *THE LANCET*, 336.
14. Gulati, R. & Gersh, B.J., (2009). Antithrombotic Therapy for the Prevention of Reinfarction After Reperfusion Therapy: The Price of Success. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 62(5).
15. Henderson, M., Carberry, J. & Colin, B., (2019). Targeting an Ischemic Time. *Journal of the American Heart Association*, 8, pp.1-4.
16. Hermanides, R.S., Kilic, S. & Van't Hof, A.W.J., (2018). Optimal pharmacological therapy in ST-elevation myocardial infarction—a review: A review of antithrombotic therapies in STEMI. *Neth Heart Journal*, 26(6).
17. Ibanez, B. et al., (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39, pp.119-77.
18. Jinatongthai, P. et al., (2017). Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 390(10096).
19. Kasper, D.L. et al., (2016). ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In *Harrison's Manual Of Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education. pp.658-67.
20. Laksono, B.B., (2015). Literatur Review Efektifitas Terapi Dan PPCI (Primary Percutaneous Coronary Intervention) Sebagai Alternative Terapi Revaskularisasi Pada Acute Coronary Syndrome (ACS). *Jurnal Kesehatan Hesti Wira Sakti*, 3(3).
21. Nazari, J., Davidson, R., Kaplan, K. & Fintel, D., (1987). Adverse Reactions to Thrombolytic Agents Implications for Coronary Reperfusion Following Myocardial Infarction. *Medical Toxicology*, 2, p.27286.



22. Newby, D.E., Grubb, N.R. & Bradbury, A., (2010). Cardiovascular Disease. In N.R. Colledge, B.R. Walker & B.H. Ralston, eds. *Davidson's Principle and Practice of Medicine*. 21st ed. Edinburgh: Elsevier. pp.577-98.
23. O'Gara, P.T. et al., (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. *Circulation*, 127(4).
24. Pandie, S., Hellenberg, D., Hellig, F. & Ntsekhe, M., (2016). Approach to chest pain and acute myocardial infarction. *South African Medical Journal*, 106(3).
25. PERKI, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia., (2015). Pedoman Penatalaksanaan Sindrom Koroner Akut. *Jurnal Kardiologi Indonesia*.
26. Pu, J. et al., (2017). Efficacy and Safety of a Pharmacoinvasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 136.
27. Rathore, .V., Singh, N. & Mahat, R.K., (2018). Risk Factors for Acute Myocardial Infarction: A Review. *EJMI*, 2(1), pp.1-7.
28. Sampson, A.J., Paul, T. & Stouffer, G.A., (2015). Pharmacological Therapy in The Management of Acute Coronary Syndromes. In H. Wang & C. Patterson, eds. *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms, and Therapies*. First Edition ed. NC, USA: John Wiley & Sons, Inc. pp.517-31.
29. Sekhar, G.R. et al., (2017). A Review on Thrombolytic Therapy used in Myocardial Infarction (Streptokinase vs Tenecteplase). *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 45(2), pp.29-32.
30. The GUSTO, I., (1993). An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*, 329(10), pp.673– 682.
31. Thomas, K.N. & Christoph, B., (2015). Thrombolytic Agents And Their Role In Clinical Medicine. *BMJ*
32. Tumade B, Jim EL, Joseph VF., (2016) Prevalensi sindrom koroner akut di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2014. *Jurnal e-Clinic (eCI)*; 4(1): p. 223-230.
33. Varma, A., Chillawar, S., Kamble, T. & Acharya, S., (2016). Clinical Markers of Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Prognostic Significance. *Int J Recent Surg Med Sci* 2016;2(2):90-95., 02(02).
34. Vivek, L., (2017). Fibrinolytic Drug Therapy in the Management of Intravascular Thrombosis, Especially Acute Myocardial Infarction - A Review. *J of Pharmacol & Clin Res*, 2(4), pp.001-05.
35. Werf, V.d., (2012). Recommendations for an efficient and safe use of fibrinolytic agents. *The Bangkok Medical Journal*, 3, pp.68-78.