

## Review Artikel

## ***Systematic Review* Efektivitas Fibrinolitik pada Pasien STEMI**

### **Systematic Review The Effectiveness of Fibrinolytic Therapy in STEMI Patients**

**Anindya Widyasari Ekasuci<sup>1\*</sup>, Laksmi Maharani<sup>2</sup>, Dewi Latifatul Ilma**

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl Dr. Soeparno Karangwangkal, Purwokerto 53123, Indonesia

\*E-mail: anindya.ekasuci@mhs.unsoed.ac.id

#### **Abstrak**

Penggunaan fibrinolitik memiliki banyak manfaat sebagai terapi reperfusi bagi pasien STEMI, tetapi dalam penggunaannya masih belum dapat diputuskan apakah terapi fibrinolitik merupakan terapi yang efektif bagi pasien STEMI. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan mengetahui keefektifan terapi fibrinolitik bagi pasien STEMI melalui metode *systematic review*. Pencarian artikel dilakukan melalui dua *database* yaitu PubMed dan Cochrane menggunakan kata kunci yang disusun berdasar PICO. Kata kunci yang digunakan adalah STEMI, *fibrinolytic* atau *thrombolytic*, dan *effectiveness* atau *efficacy*, serta dipublikasikan pada rentang tahun 2010 hingga 2020. Pencarian dilakukan sejak tanggal 15 Mei 2020 hingga tanggal 27 Juni 2020. Dari total 525 pencarian yang ditampilkan, 17 artikel masuk dalam kriteria inklusi. Penelitian membuktikan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI atau sebagai *adjunctive therapy* merupakan terapi yang efektif pada pasien STEMI dengan meningkatkan perfusi miokard, aliran epikardial, resolusi segmen ST, skor TIMI, waktu puncak dalam mencapai troponin, dan menurunkan risiko LVEF. Terapi fibrinolitik dengan *rescue* PCI atau sebagai *adjunctive therapy* juga efektif dalam menurunkan ukuran infark dan risiko syok kardiogenik. Terapi fibrinolitik sebagai terapi farmakoinvasif merupakan terapi yang efektif bagi pasien dengan diagnosis STEMI.

Kata kunci: STEMI, Fibrinolitik, Efektivitas, Systematic Review

#### **Abstract**

The use of fibrinolytic as a reperfusion therapy for STEMI patients has many benefits, but in its use, it is not yet decided whether fibrinolytic therapy is an effective therapy for STEMI patients. This study aimed to evaluate and determine the effectiveness of fibrinolytic therapy for STEMI patients through a systematic review method. The selected articles PubMed and Cochrane that fulfilled the keyword search based on PICO (fibrinolytic or thrombolytic, effectiveness or efficacy), and were uploaded from 2010 to 2020 were included in this study. The searching was conducted from 15 May 2020 until 27 June 2020. From the total of 525 searches displayed, 17 articles were included in the inclusion criteria. Research showed that fibrinolytic with *rescue*

PCI or as adjunctive therapy is an effective therapy in STEMI patients by increasing myocardial perfusion, epicardial flow, ST segment resolution, TIMI score, peak time to troponin reach, and reduce LVEF risk. Fibrinolytic therapy with rescue PCI or as adjunctive therapy is also effective in reducing infarct size and the risk of cardiogenic shock. Fibrinolytic as pharmacoinvasive therapy is an effective therapy for patients with a diagnosis of STEMI.

Keywords: STEMI, Fibrinolytic, Effectiveness, Systematic Review

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang banyak menyerang masyarakat Indonesia. Sindrom koroner akut meliputi semua sindrom yang sinkron dengan iskemia akut pada miokardium yang merupakan hasil dari ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan oksigen miokardium. Sindrom Koroner Akut (SKA) meliputi Unstable Angina (UA), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), dan ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (Schwinghammer, 2015). Satoto (2014) menyatakan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Di Indonesia pada tahun 2013 jumlah pasien yang terdiagnosis sindrom koroner akut sebanyak 478.000 pasien. Prevalensi STEMI meningkat dari 25% hingga 40% pada tahun 2013 berdasarkan presentasi infark miokard (Risksdas, 2013). Pengobatan STEMI dilakukan dengan terapi reperfusi baik Intervensi Koroner Perkutan (IKP) primer ataupun terapi fibrinolitik (ESC, 2017). Penatalaksanaan STEMI dimulai sejak kontak medis pertama, baik untuk diagnosa dan pengobatan. Terapi reperfusi segera, baik dengan IKP atau dengan obat diindikasikan untuk semua pasien dengan gejala yang timbul dalam 12 jam dengan elevasi segmen ST yang menetap. Fibrinolitik merupakan strategi reperfusi yang penting terutama di layanan medis yang tidak dapat melakukan IKP pada pasien STEMI dalam waktu yang disarankan (PERKI, 2018).

Penggunaan fibrinolitik memiliki banyak manfaat sebagai terapi reperfusi bagi pasien STEMI, namun dalam penggunaannya masih belum dapat diputuskan apakah terapi fibrinolitik merupakan terapi yang efektif bagi pasien STEMI. Mongkhon *et al.* (2017) dalam penelitiannya yang menggunakan metode *literature review* menyebutkan bahwa injeksi fibrinolitik sebelum merujuk pasien STEMI untuk melakukan IKP tidak menunjukkan manfaat klinis, tetapi dapat meningkatkan risiko perdarahan mayor. Penelitian Nascimento *et al.* (2014) menyebutkan bahwa terapi yang direkomendasikan oleh *guideline* bagi pasien STEMI berada dalam batas manfaat klinis dengan tingkat kematian sekitar 5%, dimana hasil tersebut menggambarkan bahwa manfaat klinis bersih masih lebih besar daripada risiko perdarahan. Wong *et al.* (2019) dalam penelitian terbarunya menyebutkan bahwa terapi reperfusi yang tepat waktu menjadi landasan pemberian terapi pada pasien STEMI untuk mencapai keefektifan terapi. Terdapat perbedaan pendapat dalam *review* efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI sehingga penulis ingin melakukan *systematic review* mengenai efektivitas terapi fibrinolitik pada pasien sindrom koroner akut (STEMI).

## METODE

### Metode Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan metode *systematic review* dengan pencarian artikel melalui PubMed dan Cochrane. Artikel yang dipilih merupakan artikel yang diunggah melalui PubMed dan Cochrane sesuai pencarian kata kunci yang disusun berdasar PICO. PICO yang digunakan adalah STEMI untuk P (*Population*), *fibrinolytic* atau *thrombolytic* untuk I (*Intervention*), dan *effectiveness* atau *efficacy* sebagai O (*Outcome*) dan diunggah pada rentang tahun 2010 hingga 2020. Artikel yang diteliti merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

### Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi untuk artikel yang dipilih meliputi penelitian dalam bahasa Inggris, tersedia dalam bentuk *full text* dan bebas akses, artikel yang dipublikasikan pada tahun 2010-2020, penelitian yang merupakan uji klinik atau *randomized control trial*, penelitian yang dilakukan pada pasien dengan diagnosis STEMI, penelitian yang menggunakan fibrinolitik sebagai terapi utama, dan penelitian yang membahas efektivitas terapi fibrinolitik pada pasien STEMI.

### Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi untuk artikel yang dipilih ialah artikel *review* dan meta analisis.

### Keyword

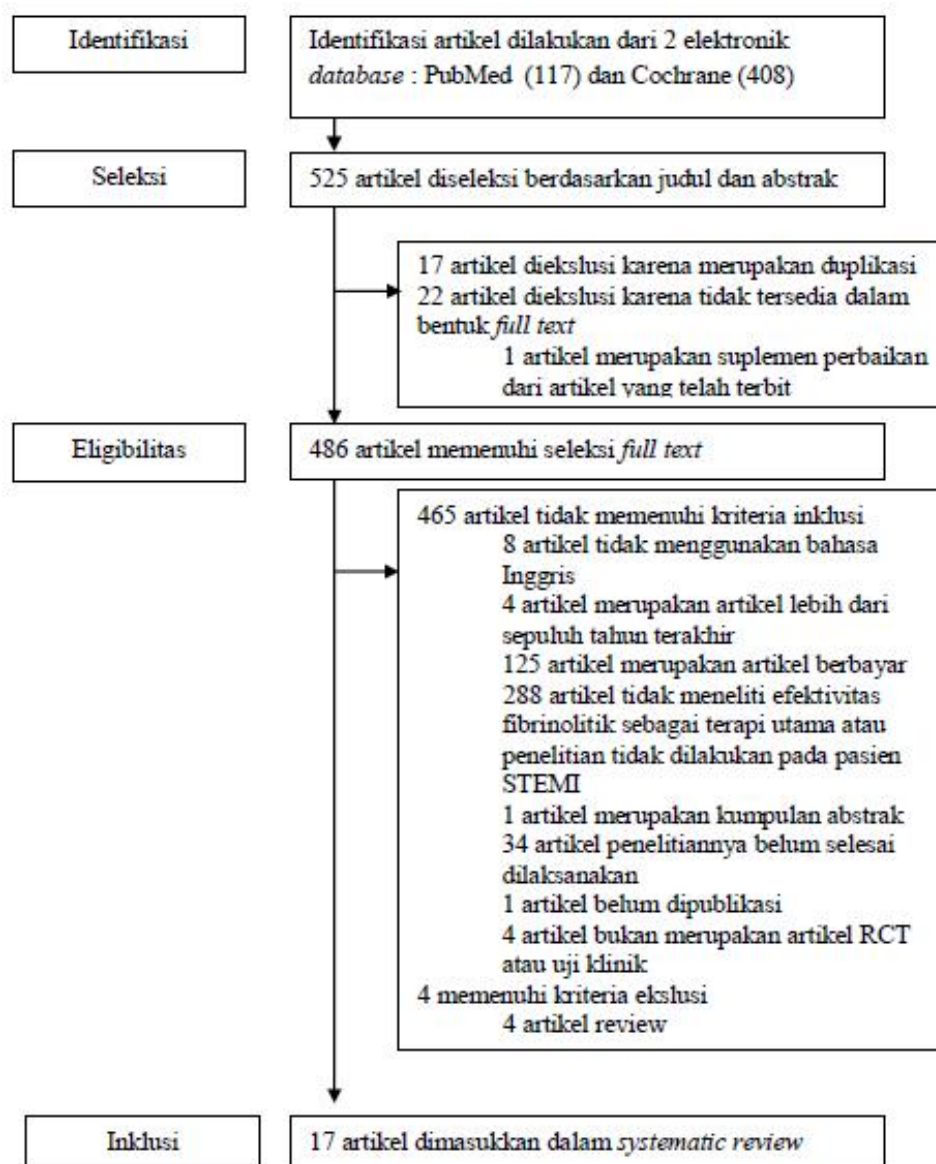
Pencarian artikel dilakukan melalui penelusuran kata kunci “(((STEMI OR ST Segment Elevation Myocardial Infarction OR ST Elevated Myocardial Infarction)) AND (Fibrinolytic OR Thrombolytic Therapy OR Fibrinolytic Agent OR Alteplase OR Reteplase OR Tenecteplase OR Streptokinase OR Prurokinase)) AND (Effectiveness OR Efficacy)” pada PubMed. Penelusuran artikel pada Cochrane menggunakan kata kunci “STEMI OR MYOCARDIAL INFARCTION OR ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION OR ST ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION AND Fibrinolytic OR Thrombolytic OR Alteplase OR Reteplase OR Tenecteplase OR Streptokinase OR Prurokinase AND Effectiveness OR Efficacy” pada *Title Abstract Keyword*.

## HASIL

### Hasil Pemilihan Artikel

Penelitian *systematic review* mengenai efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI dilakukan dengan penelusuran pada elektronik *database* PubMed dan Cochrane untuk mendapatkan artikel yang akan dianalisis. Pencarian artikel dilakukan sejak tanggal 15 Mei 2020 hingga tanggal 27 Juni 2020. Sebanyak 117 artikel dari PubMed dan 408 artikel dari Cochrane diidentifikasi kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak tiga puluh sembilan artikel dieklusi karena 17 artikel merupakan artikel duplikasi dan 22 artikel tidak tersedia dalam bentuk *full text*. 486 artikel yang memenuhi

seleksi *full text* kemudian diseleksi berdasarkan eligibilitas artikel tersebut. Empat ratus senam puluh sembilan (469) artikel selanjutnya diekskusi karena 465 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi dan 4 artikel memenuhi kriteria ekskusi yaitu merupakan artikel *review*, sehingga didapatkan 17 artikel yang diinklusi ke dalam penelitian. Empat ratus enam puluh lima (465) artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi diantaranya adalah 8 artikel tidak menggunakan Bahasa Inggris, 4 artikel merupakan artikel lebih dari 10 tahun terakhir, 125 artikel merupakan artikel berbayar, 288 artikel tidak meneliti efektivitas fibrinolitik pada pasien STEMI, 1 artikel merupakan kumpulan abstrak, 34 artikel penelitiannya belum selesai dilaksanakan, 1 artikel belum dipublikasi, dan 4 artikel bukan merupakan RCT atau uji klinik. Hasil pemilihan artikel dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



Gambar 1. Algoritma pemilihan artikel

### **Critical Appraisal**

*Critical appraisal* dilakukan pada 17 artikel yang telah dipilih untuk penelitian. Penilaian artikel RCT menggunakan *Randomized Control Trial (RCT) Sheet Critical Appraisal* dari CEBM dan *Jadad Score*. Enam belas dari tujuh belas artikel RCT yang digunakan dinilai memenuhi semua poin penilaiannya dalam *RCT Sheet Critical Appraisal* yaitu poin validitas, hasil, dan relevansinya. Satu artikel RCT milik Sinnaeve (2014) tidak memenuhi poin validitas karena masih belum terlalu jelas pada salah satu poin yaitu perlakuan randomisasinya.

### **Karakteristik Umum**

Sebanyak tujuh belas artikel yang dipublikasikan pada tahun 2010 sampai 2020 memenuhi kriteria inklusi sesuai pada tabel 4.1 hingga tabel 4.4. Ukuran sampel yang digunakan pada penelitian yaitu pada rentang 76 (Ponce et al, 2019) hingga 1892 (Armstrong et al, 2013). Dari 17 artikel yang digunakan pada penelitian, total sebanyak 10.019 pasien menjadi sampel penelitian. Sebanyak 4419 pasien STEMI menerima fibrinolitik dengan *rescue* PCI, 932 pasien STEMI menerima fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy*, 4383 pasien STEMI menerima PPCI, 247 pasien menerima tirofiban, dan 38 pasien menerima abciximab. Tujuh belas penelitian yang diteliti dilakukan di berbagai negara yang meliputi Kanada (15,7%), Perancis (15,7%), Rusia (10,5%), Spanyol (21%), Serbia (5,2%), Brazil (10,5%), Yunani (5,2%), Norwegia (15,7%), Austria (15,7%), Polandia, Itali (10,5%), Jerman (10,5%), Switzerland (5,2%), Belgia (15,7%), Mesir (10,5%), Cina (26,3%), Iran (5,2%), Inggris (31,6%), dan Denmark (5,2%).

### **Hasil Ekstraksi Data**

Sebanyak tujuh belas (17) artikel yang telah diseleksi selanjutnya diekstraksi. Ekstraksi artikel meliputi *author*, judul penelitian, tahun penelitian, tempat penelitian, populasi, jumlah sampel, usia sampel, terapi yang diberikan, dan *outcome* yang dibuat dalam bentuk tabel. Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis berdasarkan *outcome* terapi. Diagnosa utama yang dianalisis penelitian ini ialah STEMI. Terapi yang dianalisis dalam penelitian ini yaitu pemberian fibrinolitik pada pasien. Masing-masing artikel diekstraksi dan dianalisis secara deskriptif. Hasil ekstraksi data dapat dilihat pada tabel 2. dan tabel 3.

**Tabel 1.** Artikel yang digunakan dalam penelitian

<b>Penelitian, tahun (referensi)</b>	<b>Perbandingan terapi</b>	<b>Jumlah sampel inklusi</b>	<b>Usia sampel</b>	<b>Follow up</b>
Armstrong et al, 2013	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1892	≥18 tahun	30 hari
Bueno et al, 2011	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	263	≥75 tahun	30 hari
Gao et al, 2010	Fibrinolitik (r-SAK/r-TPA) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	311	≤70 tahun	30 hari
Pu et al, 2017	Fibrinolitik (alteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	344	18-75 tahun	30 hari
Rasmussen et al, 2012	Fibrinolitik (alteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1534	18 tahun	3 tahun
Shavadia et al, 2015	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1701	≥18 tahun	30 hari
Sinnaeve et al, 2014	Fibrinolitik (tenecteplase) + <i>Rescue</i> PCI vs PPCI	1892	≥18 tahun	1 tahun
Geng et al, 2017	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (intracoronary prurokinase) vs PPCI	230	18-75 tahun	6 bulan
Han et al, 2012	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (prurokinase) vs PPCI	197	≤75 tahun	30 hari
Ibrahim & Aziz, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (intracoronary alteplase) vs PPCI	102	≥18 tahun	48 jam dan 6 bulan
McCartney et al, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	440	≥18 tahun	2-7 hari
Maznyczka et al, 2020	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	144	≥18 tahun	3 bulan
McCartney et al, 2020	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (alteplase) vs PPCI	440	≥18 tahun	2-7 hari
Ponce et al, 2019	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (tenecteplase) vs PPCI + Abciximab	76	≥18 tahun	4 bulan
Zhu et al, 2013	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Intracoronary urokinase) vs PPCI + Intracoronary tirofiban	490	18-80 tahun	90 menit
Bendary et al, 2017	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit vs 60 menit)	100	18-75 tahun	90 menit
Ghaffari et al, 2011	PPCI + Fibrinolitik sebagai <i>adjunctive therapy</i> (Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit vs 60 menit)	300	≥18 tahun	3 hari

**Tabel 2.** Efektivitas dan Resiko Penggunaan Fibrinolitik Sebagai Terapi Utama, dilanjutkan dengan PCI, dibandingkan dengan PCI Primer

Terapi	Pembandingan	Efektivitas Menurunkan Resiko Kematian, infark ulang	Outcome Efektivitas Lainnya	Outcome Resiko Terapi
Tenekteplase	PPCI	Kematian 12,4% vs 14,3% <sup>1</sup> 25,4% vs 18,9% <sup>2</sup> 6,7% vs 5,9% <sup>7</sup>	Tenekteplase menurunkan ukuran infark besar lebih baik dibanding PPCI (11,8% vs 8,0%) <sup>6</sup> Namun pada infark sedang lebih efektif PPCI dibanding tenekteplase (8% vs 6,7%) <sup>6</sup>	Resiko syok lebih rendah (12,4%) dibanding PPCI (14,3%) <sup>1</sup> Resiko CHF lebih rendah (6,7%) dibanding PPCI (8%) <sup>6</sup> Resiko Stroke lebih tinggi (25,4%) dibanding PPCI (18,9%) <sup>2</sup>
r-SAK/r-TPA	PPCI	Kematian akibat gangguan jantung 4,0% vs 4,1% <sup>7</sup> Tingkat kematian 7,1% vs 0% <sup>3</sup>	Skor TIMI lebih baik pada PPCI (98%) dibanding r-SAK/r-TPA (70,5%) <sup>3</sup>	Resiko perdarahan lebih besar (28,1%) dibanding PPCI (8,91%) <sup>3</sup>
Alteplase	PPCI	Hazard ratio kematian 1,64 (0,79-3,41); <i>P</i> =.18 vs 0,46 (0,22-0,93); <i>P</i> =.02 <sup>5</sup>	Terjadi reperfusi penuh lebih tinggi pada alteplase (34,2%)dibandingkan PPCI (22,8%) <sup>4</sup>	-

<sup>1</sup>Armstrong et.al, 2013; <sup>2</sup> Bueno et.al., 2011; <sup>3</sup> Gao et.al., 2010, <sup>4</sup> Pu et al, 2017, <sup>5</sup> Rasmussen et al, 2012, <sup>6</sup> Shavadia et al, 2015, <sup>7</sup> Sinnaeve et al, 2014

**Tabel 3.** Efektivitas dan Resiko Penggunaan Fibrinolitik sebagai Terapi Penunjang pada Pasien dengan PCI Primer, dibandingkan hanya PCI Primer saja

Terapi (bersama PPCI)	Pembeding	Outcome Efektivitas					Outcome Resiko Terapi		
		TIMI	Resolusi segmen ST	Troponin	LVEF	Outcome Efektivitas Lainnya	Perdarahan	Outcome Resiko Terapi Lainnya	
<i>Intracoronary</i> prurokinase	PPCI	-	88,98% vs 79,46% <sup>8</sup>	-	58,02 vs 57,36 <sup>8</sup>	<i>Intracoronary</i> prurokinase dapat menurunkan kejadian MACE dibanding PPCI (8,5% vs 12,5%) <sup>8</sup>	6,8 vs 6,2 <sup>8</sup>	-	
Prurokinase	PPCI	30% vs 44% <sup>9</sup>	-	-	-	Prurokinase dapat menurunkan kejadian MACE dibanding PPCI (2,06% vs. 2,11%) <sup>9</sup>	-	-	
<i>Intracoronary</i> alteplase	PPCI	62,3% vs 37,7% <sup>10</sup>	86,8% vs 69,4 <sup>10</sup>	7,1 ± 2,4 vs 8,6 ± 3,2 <sup>10</sup>	55,6 vs 52,29 <sup>10</sup>	-	-	-	
Alteplase	PPCI	71% dan 63% vs 69% <sup>12</sup>	45,7% dan 48,8% vs 45,1% <sup>12</sup>	2,94 dan 3,80 vs 2,80 <sup>11</sup>	-	Alteplase dapat meningkatkan kejadian MVO dibandingkan PPCI (4,5% dan 5,8% vs 4,3% <sup>11</sup> 3,11% dan 5,20% vs 1,14% <sup>13</sup> )	-	-	
Tenecteplase	PPCI + Abciximab	-	-	-	85,4 vs 88,5 <sup>14</sup>	Tenecteplase dapat menurunkan ukuran infark dibandingkan abciximab (median 17,0 g vs. 21,1 g) <sup>14</sup>	-	-	
<i>Intracoronary</i> urokinase	PPCI + <i>Intracoronary</i> tirofiban	-	54,4% vs 60,6% <sup>15</sup>	-	-	-	-	-	
Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit	PPCI + Streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit)	-	Lebih dari 50%: 72% vs 48% dan kurang dari 50%: 28% vs 52% <sup>16</sup>	68% vs 46% <sup>16</sup>	-	Streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit dapat menghilangkan nyeri dada dalam 90 menit dan mengurangi lama tinggal di rumah sakit dibanding streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit (42% vs 64% <sup>16</sup> ) dan (7,3 ± 2,9hari vs 7,5 ± 4,4 hari <sup>17</sup> )	2% vs 4% <sup>16</sup> 1% vs 0% <sup>17</sup>	Streptokinase 1,5 juta unit selama 30 menit dapat menurunkan risiko syok kardiogenik, AIVR, gagal jantung, dan kecelakaan serebrovaskuler dibanding streptokinase 1,5 juta unit selama 60 menit(1% vs 2% <sup>17</sup> ), (16% vs 22% <sup>16</sup> ), (0,5% vs. 3% <sup>17</sup> ), dan (ischemic: 0,5% vs 0%; hemorrhagic: 0,5% vs 0% <sup>17</sup> )	

<sup>8</sup> Geng et al, 2017, <sup>9</sup> Han et al, 2012, <sup>10</sup> Ibrahim & Aziz, 2019, <sup>11</sup> McCartney et al, 2019, <sup>12</sup> Maznyczka et al, 2020, <sup>13</sup> McCartney et al, 2020, <sup>14</sup> Ponce et al, 2019, <sup>15</sup> Zhu et al, 2013, <sup>16</sup> Bendary et al, 2017, <sup>17</sup> Ghaffari et al, 2011



## PEMBAHASAN

### Efektivitas

Tujuh dari tujuh belas artikel yang digunakan dalam penelitian membandingkan efektivitas fibrinolitik diikuti *rescue* PCI dengan PPCI saja. Fibrinolitik dengan *rescue* PCI yang dibandingkan dengan PPCI saja diberikan pada 4020 pasien dari total 10.019 sampel pasien yang digunakan dalam penelitian. Artikel-artikel yang digunakan dalam penelitian menunjukkan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI menghasilkan efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan PPCI saja.

Perbandingan antara efektivitas PPCI dan fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* dengan PPCI saja dilakukan pada 6 dari 17 artikel yang digunakan. Fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* yang dibandingkan dengan PPCI saja diberikan pada 651 pasien dari total 10.019 pasien yang digunakan dalam penelitian. Artikel yang digunakan dalam penelitian menunjukkan bahwa fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan PPCI saja.

Efektivitas PPCI dengan fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* juga dibandingkan dengan obat lain yaitu abciximab pada penelitian Ponce *et al.*(2019) dan tirofiban pada penelitian Zhu *et al.*(2013). Fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* yang dibandingkan dengan obat lain yaitu abciximab dan tirofiban diberikan kepada 281 pasien dari total 10.019 pasien yang digunakan dalam penelitian. Pada penelitian Ponce *et al.*(2019), efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI tidak lebih baik daripada efektivitas abciximab sebagai *adjunctive therapy*. Efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* juga tidak lebih baik dibanding efektivitas tirofiban sebagai *adjunctive therapy* pada penelitian Zhu *et al.*(2013).

Penelitian Bendary *et al.*(2017) dan Ghaffari *et al.*(2011) membandingkan efektivitas fibrinolitik dan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat dengan regimen dosis biasa. Fibrinolitik dengan *rescue* PCI dilakukan pada 400 pasien dari 10.019 sampel pasien yang digunakan dalam penelitian, dimana 250 pasien menerima fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat dan 150 pasien menerima fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis biasa. Hasil analisis dari artikel-artikel yang digunakan membuktikan bahwa fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis dipercepat menghasilkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan fibrinolitik dengan *rescue* PCI regimen dosis biasa.

### Outcome

- a. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI Dilihat dari *Outcome* yang Secara Langsung Terkait dengan Patogenesis Penyakit
  1. Peningkatan Perfusi Miokard dan Aliran Epikardial  
Penelitian Geng *et al.*(2017) menunjukkan bahwa pemberian fibrinolitik dapat meningkatkan perfusi miokard pada pasien STEMI akut yang menjalani PCI primer tanpa meningkatkan kejadian komplikasi hemoragik dan kejadian MACE (*major adverse cardiac event*). Han *et al.*(2012) yang melakukan penelitian serupa menunjukkan bahwa strategi PCI rutin awal setelah fibrinolisis

dengan fibrinolitik (prourokinase) menghasilkan aliran epikardial yang lebih baik dan perfusi mikrovaskular dalam arteri infark dibandingkan dengan PCI primer saja pada pasien dengan STEMI.

## 2. Penurunan Ukuran Infark

Dalam penelitian Ponce *et al.*(2019), ukuran infark menjadi salah satu parameter keefektifan terapi. Semakin kecil ukuran infark selama pengobatan, maka terapi semakin efektif (Helal et al, 2018). Penelitian Ponce *et al.*(2019) menyebutkan ukuran infark pada pasien STEMI yang diberi fibrinolitik saat penelitian adalah 9,2 g/m<sup>2</sup> dan terjadi dengan presentase 15,9%. Ukuran infark yang mengecil pada pasien STEMI dapat menurunkan terjadinya kejadian kardiovaskular merugikan *major* dan perburukan remodeling ventrikel kiri setelah infark miokard (Niccoli *et al.*, 2019).

## 3. Resolusi Segmen ST

Sebagian besar *outcome* yang diteliti adalah resolusi segmen ST, seperti penelitian yang dilakukan oleh Bendary *et al.*(2017), Geng *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), Maczyncka *et al.*(2020), dan Zhu *et al.*(2013). Resolusi segmen ST terbesar ditemukan pada penelitian Geng *et al.*(2017) yang menyatakan bahwa fibrinolitik melakukan resolusi segmen ST sekitar 88,9%. Sebaliknya, penelitian Mazynczka *et al.*(2020) menunjukkan hasil resolusi segmen ST terkecil dibandingkan penelitian lainnya yaitu sekitar 45,7%. Penelitian Zhu *et al.*(2013) menunjukkan populasi tertinggi pasien STEMI yang menunjukkan resolusi segmen ST yaitu 490 pasien dengan resolusi segmen ST sebesar 54,4% dan merupakan presentase yang paling tinggi dibanding penelitian lain sehingga fibrinolitik efektif dalam resolusi segmen ST. Obat fibrinolitik atau trombolitik bekerja dengan cara meningkatkan fibrinolisis dengan menggantikan t-PA yang terjadi secara alami. Fibrinolitik mengikat dan mengaktifkan plasminogen ke plasmin, yang menurunkan trombus fibrin (Waler dan Anthony, 2018).

## 4. TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*)

*Outcome* TIMI atau *thrombolysis in myocardial infarction* digunakan sebagai parameter lain efektivitas fibrinolitik seperti penelitian milik Gao *et al.*(2010), Han *et al.*(2012), Ibrahim dan Aziz (2019), seta Maczynzka *et al.*(2020). Tujuan pengobatan reperfusi yaitu agar tercapai aliran TIMI mencapai *grade* 3, dimana aliran ini berkorelasi dengan peningkatan kelangsungan hidup (Sarkar et al, 2020). TIMI *grade* 3 dengan presentase tertinggi ditunjukkan pada penelitian Maczynzka *et al.*(2020) yaitu 67%. Presentase TIMI *grade* 3 terendah ditunjukkan oleh penelitian Ibrahim dan Aziz (2019) yaitu 11,3%. Pasien yang memiliki TIMI *grade* 3 tertinggi ditunjukkan oleh penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu sebanyak 106 pasien dari 200 sampel (53%), sehingga penelitian ini menunjukkan bahwa fibrinolitik merupakan terapi yang efektif dalam mencapai TIMI *grade* 3.

## 5. Troponin

Penelitian Bendary *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), dan McCartney *et al.*(2019) menggunakan parameter pencapaian puncak troponin yang lebih awal sebagai keefektifan fibrinolitik. Presentase

pencapaian puncak troponin tertinggi dan terendah terdapat pada penelitian Bendary *et al.*(2017) yaitu 68% dan penelitian McCartney *et al.*(2019). Penelitian Bendary *et al.*(2017) merupakan penelitian yang membuktikan fibrinolitik paling efektif dari sisi pencapaian puncak troponin dibanding penelitian lain. Kadar troponin pada penderita iskemia miokard meningkat dalam 3 – 12 jam setelah awal timbulnya nyeri dada, mencapai puncak pada 24 – 48 jam, dan kembali ke nilai normal dalam 5 – 14 hari (Mairina dan Mahendra, 2019).Troponin jantung telah menjadi *biomarker* dan merupakan pusat definisi infark miokard akut (MI) dalam pedoman European Society of Cardiology (ESC) dan American College of Cardiology (ACC). Pedoman ini merekomendasikan bahwa biomarker jantung harus diukur pada pasien dengan dugaan MI, dan bahwa satu-satunya *biomarker* yang direkomendasikan untuk digunakan untuk diagnosis MI akut saat ini adalah troponin jantung karena sensitivitas dan akurasi yang superior (Schreiber, 2018). Pada saat otot jantung mengalami cedera, troponin jantung dilepaskan oleh sel-sel miokardium dan masuk ke dalam sirkulasi, sehingga munculnya troponin secara akut didalam serum mengisyaratkan infark miokard akut. Pada orang sehat troponin T tidak dapat dideteksi atau terdeteksi dalam kadar yang sangat rendah dalam serum (Prasetyo *et al.*, 2014). Kadar troponin pada penderita iskemia miokard meningkat dalam 3 – 12 jam setelah awal timbulnya nyeri dada, mencapai puncak pada 24 – 48 jam, dan kembali ke nilai normal dalam 5 – 14 hari (Mairina dan Mahendra, 2019).

b. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI Dilihat dari Outcome yang Berkaitan dengan Komplikasi Penyakit

1. LVEF (*Left Ventricle Ejection Fraction*)

Geng *et al.*(2017), Ibrahim dan Aziz (2019), dan Ponce *et al.*(2019) menggunakan LVEF atau fraksi ejeksi ventrikel kiri dalam penelitiannya sebagai parameter lain dari keefektifan fibrinolitik. LVEF dengan presentase terendah ditunjukkan pada penelitian Ibrahim dan Aziz (2019) yaitu sebesar 35,6%. LVEF paling banyak ditemukan pada penelitian Geng *et al.*(2017) yaitu sebesar 58,02% pada 118 pasien yang menunjukkan bahwa fibrinolitik efektif dalam peningkatan LVEF.

2. Obstruksi Mikrovaskuler

Obstruksi mikrovaskular diukur dalam penelitian McCartney *et al.*(2019), dan McCartney *et al.*(2020) untuk mengukur keefektifan fibrinolitik. Obstruksi mikrovaskular dengan presentase tertinggi yaitu 5,8% ditemukan pada penelitian McCartney *et al.*(2020) dan presentase terendah yaitu 3,1% ditemukan pada penelitian McCartney *et al.*(2019). Pada penggunaan placebo, kejadian obstruksi mikrovaskular lebih rendah dibanding penggunaan fibrinolitik, yaitu sebesar 1,14 (McCartney *et al.*, 2020). Semakin tinggi terjadinya obstruksi mikrovaskular atau kerusakan pada mikrovaskular, maka fibrinolitik semakin tidak efektif. Penyebab terjadinya obstruksi mikrovaskuler koroner meliputi perubahan transien atau permanen yang sudah ada sebelumnya, kerentanan individu, cedera iskemik, cedera reperfusi, dan embolisasi distal (Stiermaier, 2017).

### 3. MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*)

Penelitian Geng *et al.*(2017) dan Han *et al.*(2012) juga menggunakan parameter yang lain untuk mengukur keefektifan terapi fibrinolitik yaitu berkurangnya atau tidak terjadinya MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*) pada pasien STEMI. MACE dengan presentase tertinggi dan terendah ditemukan dari penelitian Geng *et al.*(2017) yaitu sekitar 8,5% dan penelitian Han *et al.*(2012) yaitu sekitar 2,06%.Terjadinya MACE lebih tinggi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI, dimana pada penelitian Han *et al.*(2012) MACE pada kelompok PCI mencapai 2,11%.Hal ini membuktikan bahwa fibrinolitik kurang efektif dalam penurunan angka kejadian MACE.Penyebab utama terjadinya MACE berkaitan dengan penuaan dan stenosis koroner yang tidak signifikan. Kejadian kardiovaskular yang merugikan utama (MACE) didefinisikan sebagai titik akhir primer atau sekunder dalam pengobatan jantung. Komponen MACE meliputi kejadian gagal jantung, infark non-fatal, nyeri angina berulang, rawat inap pasien kardiovaskular, intervensi koroner perkutan berulang (PCI), *grafting bypass* arteri koroner dan semua penyebab kematian (Poudel *et al*, 2019). Penyebab utama terjadinya MACE berkaitan dengan penuaan dan stenosis koroner yang tidak signifikan (Choi *et al*, 2019).

#### c. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI dilihat dari *Outcome* Kematian dan STEMI Berulang

Kematian adalah *outcome* lain yang diteliti pada beberapa artikel seperti penelitian Armstrong *et al.*(2013), Bueno *et al.*(2011), Gao *et al.*(2010), Rasmussen *et al.*(2012), dan Sinnaeve *et al.*(2014). Kematian tertinggi penggunaan fibrinolitik ditemukan pada penelitian Bueno *et al.*(2011) yaitu sekitar 17,1%.Kematian terendah penggunaan fibrinolitik dijelaskan pada penelitian Armstrong *et al.*(2013) yaitu sekitar 4,6%. Penelitian milik Gao *et al.*(2010) merupakan populasi paling sedikit pasien STEMI yang mengalami kematian yaitu 7,1% dari 210 sampel (sekitar 15 pasien). *Outcome* kematian penggunaan fibrinolitik lebih tinggi dibandingkan penggunaan PCI, dimana *outcome* kematian tertinggi pada PCI yaitu 5,9% dan kematian terendah mencapai 0% (Sinnaeve *et al*, 2014; Gao *et al*, 2010). Dalam artikel yang diteliti, terdapat perbedaan usia pada sampel penelitian. Penelitian Bueno *et al.*(2011) dilakukan pada pasien lansia, sementara penelitian lain menggunakan pasien dewasa. Kematian pada penelitian Bueno disebabkan karena syok atau gagal jantung (pompa), komplikasi mekanis atau disosiasi elektromekanis, dan penyebab lainnya (termasuk perdarahan).Kematian karena penyebab lainnya (termasuk perdarahan) merupakan kematian tertinggi pada penelitian Bueno *et al.*(2011).Peningkatan risiko perdarahan pada lansia dapat dijelaskan oleh beberapa perubahan hematologi seperti tingkat aktivator plasminogen jaringan (tPA) lebih tinggi, agregasi trombosit yang lebih rendah, dan adanya penyakit pembuluh darah yang lebih rumit (Arisha *et al*, 2018).

*Outcome* terjadinya infark kembali diamati pada penelitian yang dilakukan Armstrong *et al.*(2013) dan Bueno *et al.*(2011). Presentase terjadinya infark kembali tertinggi dan terendah didapatkan dari

penelitian Bueno *et al.*(2011) yaitu 8,2% dan penelitian Armstrong *et al.*(2013) yaitu 2,5%. Kejadian infark kembali ditemukan lebih sering terjadi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI, dimana presentase tertinggi terjadinya infark kembali pada penggunaan fibrinolitik ialah 5,3% (Bueno *et al.*, 2011).Semakin sering terjadi infark ulang maka fibrinolitik semakin tidak efektif.

d. Efektivitas Fibrinolitik untuk Pasien STEMI dilihat dari *Outcome* Penilaian Keamanan dan Resiko Penggunaannya

1. Perdarahan

*Outcome* terjadinya perdarahan diukur dalam penelitian Gao *et al.*(2010), Geng *et al.*(2017), dan Ghaffari *et al.*(2011). Presentase terjadinya perdarahan tertinggi dan terendah ditunjukkan pada penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu 28% dan penelitian Ghaffari *et al.*(2011) yaitu 0,3%. Perdarahan paling sedikit terjadi pada penelitian Ghaffari *et al.*(2011) yaitu pada 1 pasien dari 300 pasien (0,3%).Perdarahan lebih sering terjadi pada kelompok fibrinolitik dibanding kelompok PCI. Perdarahan tertinggi pada kelompok PCI ditunjukkan oleh penelitian Gao *et al.*(2010) yaitu sekitar 8,9%. Penggunaan terapi fibrinolitik berisiko menimbulkan perdarahan karena fibrinolitik bekerja dengan melarutkan gumpalan besar dalam darah dengan cepat (Medline, 2020).

2. Syok Kardiogenik

Penelitian Armstrong *et al.*(2013), Ghaffari *et al.*(2017), dan Shavadia *et al.*(2015) menggunakan terjadinya syok kardiogenik sebagai parameter efektivitas fibrinolitik. Presentase terjadinya syok kardiogenik tertinggi dan terendah ialah pada penelitian Armstrong *et al.*(2013) yaitu sebesar 4,4% dan penelitian Ghaffari *et al.*(2017) yaitu sebesar 1%. Penelitian Ghaffari *et al.*(2017) menunjukkan angka terkecil pasien yang mengalami syok kardiogenik yaitu 3 dari 300 pasien (1%).Syok kardiogenik lebih sering terjadi pada kelompok PCI dibanding kelompok fibrinolitik.Syok kardiogenik pada kelompok PCI tertinggi mencapai presentase 5,9% (Armstrong *et al.*, 2013).Hal ini membuktikan bahwa fibrinolitik efektif dalam menurunkan angka kejadian syok kardiogenik.Syok kardiogenik adalah sindrom klinik akibat gagal perfusi yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung yang ditandai dengan nadi lemah, penurunan tekanan rerata arteri (MAP) 18 mmHg), dan penurunan curah jantung (CO) (PERKI, 2015). Semakin tinggi presentase terjadinya syok kardiogenik maka semakin rendah tingkat keefektifan fibrinolitik.

3. Stroke Iskemik

Terjadinya stroke iskemik dalam waktu 30 hari setelah pemberian terapi fibrinolitik juga merupakan tanda bahwa fibrinolitik tidak efektif, seperti pada penelitian yang dilakukan Bueno *et al.*(2011). Pada penelitian Bueno *et al.*(2011) ditemukan kejadian stroke iskemik pada pasien yang diberikan terapi fibrinolitik dengan presentase 3%.

## SIMPULAN

Terapi fibrinolitik dengan rescue PCI menghasilkan efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan PPCI saja. Terapi fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan PPCI saja. Efektivitas fibrinolitik sebagai *adjunctive therapy* pada pasien STEMI dengan PPCI tidak lebih baik daripada efektivitas abciximab dan tirofiban sebagai *adjunctive therapy*. Terapi fibrinolitik dengan rescue PCI regimen dosis dipercepat menghasilkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan terapi fibrinolitik dengan rescue PCI regimen dosis biasa. Terapi fibrinolitik efektif pada pasien STEMI dengan meningkatkan perfusi miokard, aliran epikardial, resolusi segmen ST, TIMI, waktu puncak dalam mencapai troponin, dan LVEF. Terapi fibrinolitik juga efektif dalam menurunkan ukuran infark dan syok kardiogenik.

## REFERENSI

- Arisha, M.J., Dina A. I., Ahmed A. A., Mohamed R., Mohamed K.K., Massimo B., Kritika M., Mario F. L., & Gaudino, 2018. Percutaneous coronary intervention in the elderly: current updates and trends. *Vessel Plus*, 2(14) : 1-17. DOI: [10.20517/2574-1209.2018.29](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.29).
- Armstrong, P.W., Anthony H. G., Patrick G., Robert W., Thierry D., Yves L., Vitaly S., Fernando R.O., Miodrag O., Robert C.W., Antonio C.C., John N., Hans-Richard A., Sigrun H., Kurt H., Stefan G., Claudio F., Erich B., Anne R., Katleen V., Kris B., & Frans V.D.W., 2013. Fibrinolysis or primary PCI in ST-Segment elevation myocardial infarction. *NEJM*, 368 (15) : 1379-1387. doi: [10.1056/NEJMoa1301092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092)
- Bueno, H., Amadeo B., Magda H., Joaquín J.A., Angel C., Eulogio J.G., José L.L.S., Carlos M., & Rosana H.A., 2011. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *European Heart Journal*. 32 : 51–60. doi: [10.1093/eurheartj/ehq375](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq375)
- Choi, B.G., Rha S.W., Yoon S.G., Choi C.U., Lee M.W., & Kim, S.W., 2019. Association of major adverse cardiac events up to 5 years in patients with chest pain without significant coronary artery disease in the Korean population. *J Am Heart Assoc*, 8 : 1-8. doi: [10.1161/JAHA.118.010541](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010541)
- European Society of Cardiology. 2017. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39 (21) : 119–177. doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393)
- Gao, R.L., Han Y.L., Yang X.C., Mao J.M., Fang W.Y., Wang L., Shen W.F., Li Z.Q., Jia G.L., 2010. Thrombolytic therapy with rescue percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a multicenter randomized clinical trial. *Chinese Medical Journal*, 123 (11) : 1365-1372. doi: [10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.11.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.11.002)
- Geng, W., Qi Z., Jingmin, L., Xiang, T., Libo, Z., Da, S., Ying, Y., Haiyun, M., Yafang, W., & Jianjun, C., 2017. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interven Cardiol*, 31 : 136–143. doi: [10.1111/joic.12461](https://doi.org/10.1111/joic.12461)
- Ghaffari, S., Babak K., & Iraj G. G., 2011. Efficacy of a new accelerated streptokinase regime in acute myocardial infarction: A double blind randomized clinical trial. *Cardiovascular Therapeutics*, 31 : 53–59. doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00284.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00284.x)
- Han, Y.L., Liu J.N., Jing Q.M., Ma Y.Y., Jiang T.M., Pu K., Zhao R.P., Zhao X., Liu H.W., Xu K., Wang G., Wang B., Sun R.H., & Wang J. 2012. The efficacy and safety of pharmacoinvasive therapy with prourokinase for acute ST-Segment elevation myocardial infarction patients with expected long percutaneous coronary intervention-related delay. *Cardiovascular Therapeutics*, 3 : 285–290. doi: [10.1111/1755-5922.12020](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12020)
- Helal, A.M., Sameh, M.S., Walid, A.E., Mohamed, I.A., Ahmed, S.A.H., & Lamyaa, E.A., 2018. Primary PCI versus pharmacoinvasive strategy for ST elevation myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculature*, 21 : 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.10.006>

- Ibrahim, I.M. & Mahmoud, A. A., 2019. Impact of low-dose intracoronary alteplase infusion after successful primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Cardiol*, 6 (3) : 149. doi: [10.23937/2378-2951/1410149](https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410149)
- Mairina & Ivan, M.R., 2019. TROPONIN T PREDIKSI SERANGAN JANTUNG LEWAT TEST DARAH. [http://www.rsstrokebkt.com/?module=berita&file=bc&id\\_berita=182](http://www.rsstrokebkt.com/?module=berita&file=bc&id_berita=182) diakses pada 29/07/2020.
- Maznyczka, A.M., Peter, J.M.C., Keith, G. O., Mitchell, L., Margaret, M.E., Hany, E., Paul, R., Richard, G., Aadil, S., Keith, R., Vivek, K., John, P. G., James, M. C., Stuart, H., Stuart, W., Peter, W. M., Julie, K., R., Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Damien, C., Lynsey, G., Alex, M.C., & Colin, B., 2020. Effects of Intracoronary Alteplase on Microvascular Function in Acute Myocardial Infarction, *J Am Heart Assoc*, 9 : 1-17. doi: [10.1161/JAHA.119.014066](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014066)
- McCartney, P.J., Hany, E., Annette, M.M., Margaret, M.E., John, P.G., Douglas, F.M., Saqib, C., Anthony, H.G., Clare, A., James, M.C., Andrew, W., Nick, C., Keith, G. O., Mitchell, L., J. Paul, R., Aadil, S., Richard, G., Stuart, W., Keith, R., Christopher, M., Lynn, M., Lynsey, G., Thomas, J. F., Mark, C. P., Peter, W. M., R. Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Robin, A. W., Keith, A. F., Ian, F., Alex, M.C., & Colin, B., 2019. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. *JAMA*, 321 (1) : 56-8. doi: [10.1001/jama.2018.19802](https://doi.org/10.1001/jama.2018.19802)
- McCartney, P. J., Keith, G. O., John, P. G., Neil, M., Matthias, S., Gerry, P. M., Timothy, F., Elisa, M. A., Campbell, T., Paul, W., Naveed, S., Vanessa, O., David, C., Thomas, J.F., Aleksandra, R., Ian, F., Alex, M. C., & Colin B., 2020. Low-dose alteplase during primary percutaneous coronary intervention according to ischemic time. *JACC*, 75 (12) : 1406-1421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.041>
- Medline. 2020. *Thrombolytic therapy*. <https://medlineplus.gov/ency/article/007089.htm> diakses pada 30/07/2020
- Morales-Ponce, F. J., Lozano-Cid, F. J., Martinez-Romero, P., Gonzalez-Perez, P., Sanchez-Brotons, J. A., Diaz-Torres, I., Rodriguez-Yanez, J. C., Caro-Mateo, P., & Serrador-Frutos, A. M., 2019. Intracoronary tenecteplase versus abciximab as adjunctive treatment during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior myocardial infarction. *Euro Intervention*, 14 (16) : 1668–1675. doi: [10.4244/EIJ-D-18-00885](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00885)
- Nascimento, B. R., de Sousa, M. R., Demarqui, F. N., & Ribeiro, A. L. P., 2014. Risks and benefits of thrombolytic, antiplatelet, and anticoagulant therapies for ST segment elevation myocardial infarction: Systematic review. *ISRN Cardiology*, 2014 : 1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/416253>
- Niccoli, G., Rocco, A. M., Borja, I., Holger, T., Filippo, C., Gerd, H., Heerajnarain, B., Derek, J. H., Colin, B., Thomas, S., Paolo, G.C., & Ingo, E., 2019. Optimized treatment of ST-Elevation myocardial infarction the unmet need to target coronary microvascular obstruction as primary treatment goal to further improve prognosis. *Circ Res*. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.119.315344](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344)
- PERKI. 2015. *Panduan Praktik Klinis & Clinical Pathway Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- PERKI. 2018. *Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut Edisi Keempat*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia.
- Prasetyo, R. D., Masrul S., & Efrida., 2014. Gambaran kadar troponin T dan creatinin kinase myocardial band pada infark miokard akut. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3 (3) : 445-449. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.171>.
- Pu, J. S., Ge, H., Han, Y., Guo, J., Lin, R., Su, X., Zhang, H., Chen, L., & He, B., EARLY-MYO Investigators, 2017. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in ST-Segment elevation myocardial infarction. *Circulation*, 136 : 1462–1473. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582).
- Rasmussen, T., Henning, K. Jan K. M., Per, T., Klau, S R., Leif, T., Lars, C. B., Annette, M. M., Hany, E., & Margaret, K., 2012. Smokers with ST Segment elevation myocardial infarction and short time to treatment have equal effects of PCI and fibrinolysis. *J Invasive Cardiol*, 24(8) : 401-406.
- Riskesdas. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. <http://www.riskesdas2013.pdf> diakses pada 06/06/2019
- Satoto, H. H. 2014. Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 6 (03) : 209-224.
- Sarkar, A., William, S. G., & John J. L., 2020. *TIMI Grade Flow*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482412/> diakses pada 30/07/2020.
- Schreiber, D., 2018. Cardiac Markers. <https://emedicine.medscape.com/article/811905-overview> diakses pada 29/07/2020

- Schwinghammer, T. L., 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: Mc Graw Hill.
- Shavadia, J., Zheng, Y., Neda, D. M., Kurt, H., Sigrun, H., Patrick, G., Anthony, H. G., Robert, W., Frans, V. D. W., & Paul, W. A., 2015. Infarct size, shock, and heart failure: Does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-Segment elevation myocardial infarction?. *J Am Heart Assoc*, 4 : 1-9. [doi: 10.1161/JAHA.115.002049](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002049)
- Sinnaeve, P. R., Paul, W. A., Anthony, H. G., Patrick, G., Robert, W., Yves, L., Thierry, D., L. S., Sigrun, H., Fernando, R. O., Katleen, V., Anne, R., Erich, B., Kris, B., & Frans, V. D. W., 2014. ST-Segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*, 130 : 1139-1145. [doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570)
- Stiermaier, T., Holger, T., & Ingo, E., 2017. Coronary microvascular obstruction key factor in the prognosis of ST-Segment-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10 (6) : 1-2. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006568>
- Waller, D.G. & Anthony P. S., 2018. *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00011-7>
- Zhu, T.Q., Zhang, Q., Ding, F. H., Qiu, J. P., Jin, H. G., Jiang, L., Lu, L., Zhang, R. Y. Hu, J., Yang, Z. K., Shen, Y., & Shen, W. F., 2013. Randomized comparison of intracoronary tirofiban versus urokinase as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the ICTUS-AMI trial. *Chinese Medical Journal*, 126 (16) : 3079-3086. [doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130466](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130466)

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada apt. Masita Wulandari S., M.Sc. serta apt. Nia Kurnia S., M.Sc. yang telah memberikan masukan dalam proses penyempurnaan penelitian ini.

#### KONTRIBUSI PENULIS

**AWE** berperan dalam membuat konsep, mengumpulkan data, dan membahas hasil penelitian. **LM** dan **DLI** melakukan nterpretasi data. Semua penulis berkontribusi dalam proses review artikel, analisis data, dan penulisan naskah publikasi.



**Akses Terbuka** Artikel ini dilisensikan di bawah Creative Commons Lisensi Internasional Attribution 4.0, yang memungkinkan penggunaan, berbagi, adaptasi, distribusi, dan reproduksi dalam media atau format apa pun, selama Anda memberikan kredit yang sesuai kepada penulis asli dan sumbernya, memberikan tautan ke lisensi Creative Commons, dan menerangkan jika perubahan telah dilakukan. Gambar atau materi pihak ketiga lainnya dalam artikel ini termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel, kecuali dinyatakan sebaliknya dalam batas kredit untuk materi tersebut. Jika materi tidak termasuk dalam lisensi Creative Commons artikel dan penggunaan yang Anda maksudkan tidak diizinkan oleh peraturan perundang-undangan atau melebihi penggunaan yang diizinkan, Anda harus mendapatkan izin langsung dari pemegang hak cipta. Untuk melihat salinan lisensi ini, kunjungi <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.id>.