

Literature Review: Pengaruh Penambahan Cilostazol sebagai Kombinasi Antiplatelet pada Pasien Penyakit Jantung Koroner

Literature Review: The Effect of Adding Cilostazol as an Antiplatelet Combination in Patients with Coronary Heart Disease

Sirilus Deodatus Sawu^{*1}, Oktavia Indriyani²

¹ Prodi Farmasi STIKes Panti Waluya Malang, Jalan Yulius Usman No. 62, Kota Malang, Jawa Timur

² Prodi Keperawatan STIKes Panti Waluya Malang, Jalan Yulius Usman No. 62, Kota Malang, Jawa Timur

e-mail : ^{*1}sirilussawu@gmail.com

Article Info

Article history :

Submitted: 10 May 2024

Accepted: 22 June 2024

Published: 2 July 2024

Abstrak

Antiplatelet merupakan salah satu pilihan terapi pada penatalaksanaan penyakit jantung koroner (PJK). Terapi standar antiplatelet merupakan kombinasi aspirin dan clopidogrel, namun terkadang menggunakan kombinasi 3 antiplatelet dimana salah satunya yang sering ditambahkan pada terapi standar adalah cilostazol. Cilostazol merupakan inhibitor phosphodiesterase III (PDE3) yang berperan meningkatkan siklik adenosin monofosfat dalam trombosit dan dengan demikian menyebabkan berkurangnya agregasi trombosit. Penambahan cilostazol pada terapi standar antiplatelet kemungkinan tidak dimaksudkan sebagai pencegahan agregasi platelet saja. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah literatur review. Literature review ini dilakukan dengan pencarian studi pada datn abase Google Scholar dan Pubmed. Tahun publikasi dibatasi dari tahun 2013-2023 dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Dari hasil pencarian studi diperoleh 5 studi yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka yang sudah dilakukan diperoleh hasil penambahan cilostazol pada terapi antiplatelet standar memiliki manfaat klinis tidak hanya sebagai pencegahan agregasi platelet namun dapat memberikan efek vasodilatasi, antiproliferasi dan pencegahan restenosis. Disimpulkan bahwa penambahan cilostazol memiliki manfaat pada pasien PJK yang menjalani Percutaneous Coronary Intervention (PCI).

Kata kunci : *literature review, cilostazol, antiplatelet, penyakit jantung koroner*

Ucapan terima kasih

-

Abstract

Antiplatelets are one of the therapeutic options in the management of coronary heart disease (CHD). Standard antiplatelet therapy is a combination of aspirin and clopidogrel, but sometimes a combination of 3 antiplatelets is used, one of them is often added to standard therapy is cilostazol. Cilostazol is a phosphodiesterase III (PDE3) inhibitor which plays a role in increasing cyclic adenosine monophosphate in platelets and thereby causing reduced platelet aggregation.

The addition of cilostazol to standard antiplatelet therapy is probably not intended to prevent platelet aggregation alone. The method used in this research was a literature review. This literature review was carried out by searching studies on the Google Scholar and Pubmed databases. Publication years were limited to 2013-2023 in Indonesian and English. From the study search results, 5 studies were obtained that met the inclusion criteria. Based on the results of a literature search that has been carried out, it was found that the addition of cilostazol to standard antiplatelet therapy has clinical benefits not only as a prevention of platelet aggregation but can also provide vasodilation, antiproliferation and restenosis prevention effects. It was concluded that the addition of cilostazol had benefits in CHD patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI).

Keywords : literature review, cilostazol, antiplatelets, coronary heart disease

©2022 Program Studi Farmasi S-1, Universitas Bhamada Slawi

***Corresponding Author :**

Name : Sirilus Deodatus Sawu

Affiliation of author : STIKes Panti Waluya Malang

Address : Jl. Yulius Usman, No. 62, Malang

E-mail : sirilussawu@gmail.com

A. Pendahuluan

Penggunaan antiplatelet memiliki pengaruh yang sangat penting pada penatalaksanaan terapi penyakit jantung koroner (PJK). Hal ini disebabkan adanya agregasi platelet merupakan proses awal pada patofisiologi penyakit jantung koroner. Penyakit jantung koroner berhubungan dengan gangguan pada pembuluh darah koroner jantung yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara pasokan dan permintaan oksigen (Lilly, 2016). Penyebab utama dari PJK adalah terbentuknya plak aterosklerosis pada dinding pembuluh darah koroner yang menyebabkan menyempitnya lumen pembuluh darah. Terbentuknya plak aterosklerosis diawali dengan adanya disfungsi endotel yang menyebabkan *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang berada dalam sirkulasi bisa masuk ke dalam intima dari dinding pembuluh darah yang lambat laun proses ini akan terus berlangsung sehingga terbentuk plak aterosklerosis yang dibedakan menjadi plak stabil dan plak yang tidak stabil (Ibanez *et al.*, 2018; Knuuti *et al.*, 2020).

Plak yang tidak stabil lebih mudah pecah. Ketika terjadi pecah maka terjadi agregasi platelet (*primary hemostasis*). Proses agregasi platelet melibatkan tiga proses utama yaitu adhesi, aktivasi dan agregasi. Proses pertama dalam adhesi trombosit disebut penambatan. Gaya geser dihasilkan dengan cepat ketika darah bersirkulasi di atas lokasi cedera endotel dan memulai interaksi transien trombosit-endotelium. Faktor yang berperan penting dalam proses ini adalah pengikatan sementara *Glycoprotein* (GP) Ib ke Faktor *von Willebrand* (vWF) yang terjadi melalui beberapa reseptor GP Ib. Tahap selanjutnya, disebut *rolling*, terjadi sebagai hasil interaksi afinitas yang relatif rendah antara kolagen dan GP VI (Arce *et al.*, 2021; Pushin, Salikhova, Zlobina, & Guria, 2020). Tahap ini diperkuat oleh reseptor GP Ia/IIa. Proses aktivasi trombosit mengikuti pensinyalan yang dimediasi parakrin dan autokrin melalui pelepasan

tromboksen A2 dan adenosin difosfat dari trombosit, bersamaan dengan aktivasi trombin oleh faktor jaringan dari dinding pembuluh darah. Penguatan adhesi trombosit yang stabil dan pembentukan trombus berikutnya dimediasi oleh interaksi integrin GP IIb/IIIa, dengan fibrinogen dan vWF yang berakhir dengan agregasi trombosit/platelet. Setelah terjadi agregasi platelet maka akan memicu aktivasi faktor pembekuan darah berupa pembentukan benang fibrin yang selanjutnya membentuk thrombus yang dapat menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah baik secara parsial maupun secara total (Kiefer & Becker, 2009; Theofilis et al., 2022).

Trombosit memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit jantung koroner (PJK). Oleh karena itu, penggunaan antiplatelet merupakan bagian penting dalam pencegahan primer dan sekunder pada penyakit jantung koroner. Selama bertahun-tahun pengobatan antiplatelet telah berevolusi, dan saat ini beberapa jenis obat antiplatelet tersedia, masing-masing dengan target farmakologis spesifik dan dengan indikasi klinis spesifiknya (Clappers, Brouwer, & Verheugt, 2007; Schüpke et al., 2019). Aktivasi dan agregasi trombosit adalah penyebab trombotik koroner simptomatik, yang menjadi dasar penggunaan obat antiplatelet pada pasien dengan PJK mengingat manfaat dan risiko yang seimbang antara pencegahan kejadian iskemik dan peningkatan risiko perdarahan. Terapi antiplatelet ganda/*Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) dengan aspirin dan inhibitor P_2Y_{12} oral adalah terapi antitrombotik utama pada PJK (Knuuti et al., 2020).

Kombinasi dua antiplatelet yaitu aspirin dan clopidogrel sudah merupakan terapi standar antiplatelet pada pasien dengan PJK (Ibanez et al., 2018). Namun, dalam prakteknya terkadang ditemukan kombinasi tiga antiplatelet/*Triple Antiplatelet Therapy* (TAPT) yaitu aspirin, clopidogrel dan cilostazol. Penggunaan TAPT mempunyai beberapa alasan klinis yang menguntungkan terkait penggunaannya. Pertama, cilostazol memiliki mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan dengan aspirin dan clopidogrel. Cilostazol merupakan inhibitor phosphodiesterase III (PDE_3) yang berperan meningkatkan siklik adenosin monofosfat dalam trombosit dan dengan demikian menyebabkan berkurangnya agregasi trombosit (Manolis, Manolis, Melita, Mikhailidis, & Manolis, 2022). Cilostazol juga dapat menghambat ekspresi P-selektin yang diinduksi stent dan aktivasi leukosit yang dimediasi oleh Mac-1 berikutnya yang merupakan pemicu restenosis setelah PCI. Cilostazol juga memiliki efek vasodilatasi dan antiproliferasi melalui beberapa mekanisme. Oleh karena efek dari cilostazol tidak hanya terkait efeknya pada agregasi platelet sehingga obat ini sering ditambahkan pada kombinasi terapi antiplatelet aspirin-clopidogrel (Bundhun, Qin, & Chen, 2015; Byun et al., 2022; Katsiki et al., 2022; Kherallah, Khawaja, Olson, Angiolillo, & Birnbaum, 2022).

Penggunaan kombinasi tiga antiplatelet secara teoritis dapat memperbesar risiko timbulnya efek samping yaitu perdarahan. TAPT diindikasikan jika pasien harus diobati dengan terapi antikoagulan dan telah menjalani PCI dalam seminggu terakhir dalam kasus *Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) dan sebulan dalam kasus *ST Segment Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) (Suh et al., 2017). Jika pasien memiliki risiko perdarahan yang tinggi, lebih disarankan untuk menggunakan kombinasi dua antiplatelet dibandingkan kombinasi tiga antiplatelet (Ford, Corcoran, & Berry, 2018; Uden et al., 2021). Kondisi lain yang mungkin membutuhkan kombinasi tiga antiplatelet adalah pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Hal ini dikarenakan pada diabetes melitus tipe 2 terjadi hiperaktivitas trombosit sehingga menyebabkan

hiporesponsif aspirin dan clopidogrel. Sehingga penambahan cilostazol dapat membantu menghambat agregasi dan aktivasi trombosit yang mungkin tidak sepenuhnya mungkin dilakukan dengan penggunaan DAPT (Bundhun et al., 2015).

Secara teoritis, cilostazol mempunyai manfaat lebih dimana tidak hanya bertindak sebagai antiplatelet. Namun perlu ditelusuri apakah dengan penambahan cilostazol ini mempunyai manfaat klinis yang signifikan atau tidak. Penggunaan obat-obatan pada pasien penyakit jantung koroner umumnya tergolong sebagai polifarmasi atau menggunakan beberapa obat untuk kondisinya tersebut yang diperparah dengan adanya penyakit penyerta lainnya. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui manfaat klinis apa saja yang diberikan dengan penambahan cilostazol pada kombinasi antiplatelet. Berdasarkan beberapa alasan diatas maka peneliti ini mengetahui pengaruh pemberian cilostazol sebagai kombinasi antiplatelet pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) menggunakan metode kajian literatur.

B. Metode

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi literatur (*literature review*). Studi Literatur (*literature review*) merupakan penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan sejumlah artikel ilmiah, buku, dan sumber lain yang relevan dengan masalah dan tujuan penelitian (Ramdhani, Ramdhani, & Amin, 2014). Pertanyaan penelitian yang digunakan adalah *population, intervention, comparison, outcomes* (PICO) oleh Taconelli (2009) untuk memudahkan pencarian jurnal yang meliputi populasi, intervensi, *comparator*/pembanding, dan *outcome*/hasil studi yang akan dimasukkan dalam literatur review (Schüpke et al., 2019). Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yaitu berasal dari database *google scholar* dan *pubmed*, Pencarian artikel atau jurnal dilakukan melalui pencarian kata kunci pada judul, keyword, konten, dan abstrak dengan *Boolean operator* (AND, OR, atau NOT) yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikkan pencarian, sehingga mempermudah dalam penentuan artikel atau jurnal yang digunakan (Anshory, Hasanah, & Ngo, 2022).

Tabel 1. PICO Framework

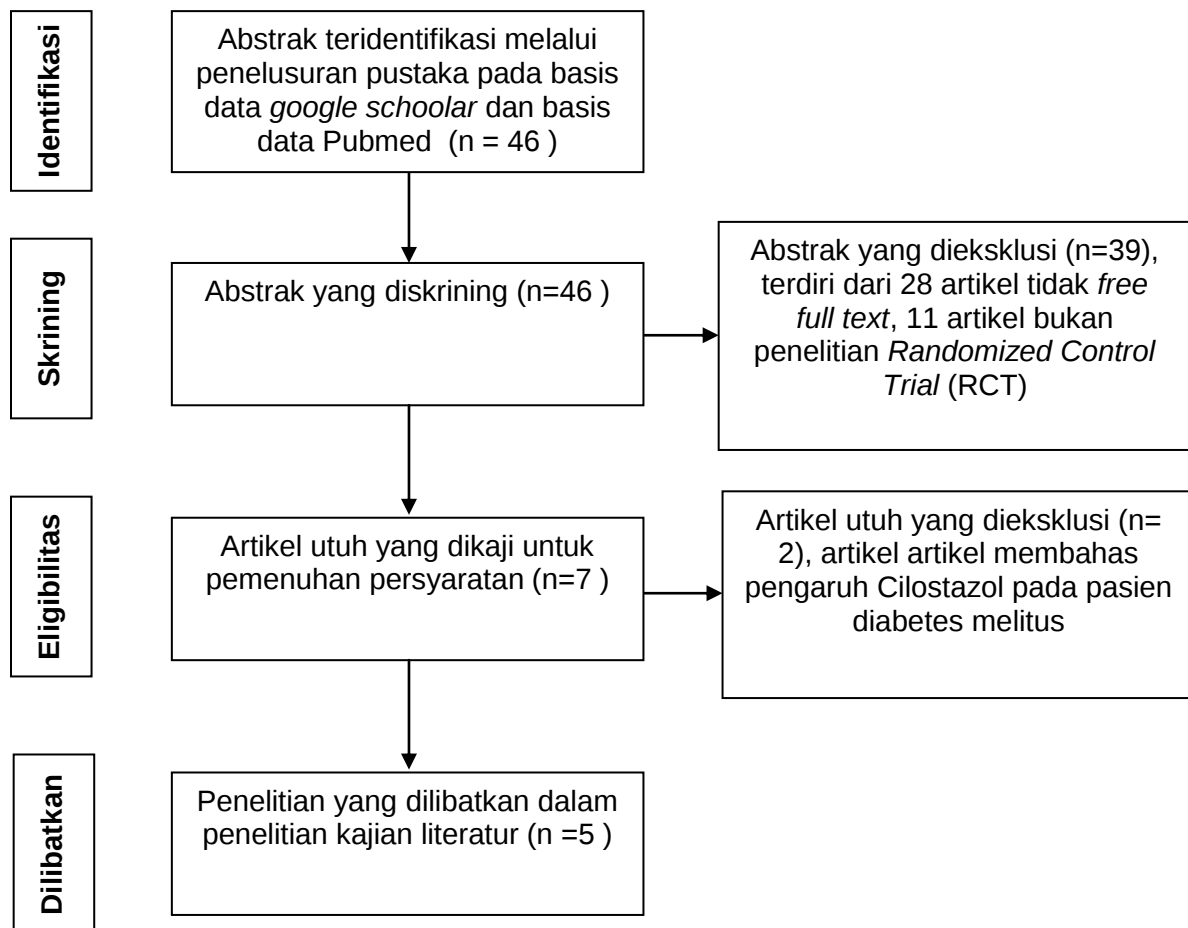
PICO framework	Definisi
<i>Population</i>	Pasien dengan <i>coronary heart disease</i> (CHD)
<i>Intervention</i>	Penambahan Cilostazol pada terapi standar dual antiplatelet
<i>Comparator</i>	-
<i>Outcome</i>	Efektivitas penambahan cilostazol terhadap luaran klinis pasien

Kriteria Inklusi untuk literatur review ini yaitu artikel didapatkan sesuai kata kunci (*keywords*) yang ditetapkan, artikel yang dipublikasikan di dalam jurnal pada tahun 2013-2023, artikel yang berasal dari basis data *google scholar* dan *PubMed*, artikel penelitian dengan desain penelitian *randomized controlled trials* (RCT), artikel dengan penelitian yang terkait dengan pengaruh penambahan cilostazol sebagai antiplatelet pada penyakit jantung koroner. Untuk kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak dapat diakses *full text*nya, artikel yang menggunakan bahasa yang digunakan selain Bahasa Inggris. Hasil penelusuran artikel kemudian disalin ke dalam daftar tilik (*checklist*) *CASP Checklist for Randomized Control Trial* untuk membantu dalam melakukan kajian kritis

(*critical appraisal*) (Critical Appraisal Skills Programme, 2013). Setelah itu judul penelitian, identitas penulis, identitas jurnal, dan hasil penelitian disalin ke dalam sebuah tabel untuk dikelompokkan.

C. Hasil dan Pembahasan

Kajian ini menggunakan artikel yang berasal dari satu database yaitu *Google scholar* dan *Pubmed*. Basis data ditelusuri dari hasil tahun 2013 sampai 2023, ketersediaan teks *abstract* dan *free full text* dan tipe artikel *Randomized Controlled Trial*. Kata kunci yang digunakan pada sub topik tersebut adalah “(*coronary heart disease*) AND (cilostazol) AND (antiplatelet) AND (*effectiveness*)”. Jumlah artikel yang didapat dari kata kunci tersebut sebanyak 46 artikel. Berdasarkan informasi yang tercantum di dalam abstrak terdapat 39 abstrak yang dieksklusi yang terdiri dari 28 artikel tidak dapat diakses utuh (*free full text*) atau berbayar dan 11 artikel bukan jenis penelitian *randomized trial controls* (RCT), dan 2 artikel membahas pengaruh pemberian cilostazol pada pasien diabetes. Didapat sebanyak 5 artikel penelitian yang relevan dan sesuai dengan topik. Diagram alur yang menggambarkan proses penelusuran pustaka tercantum pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Penelusuran Pustaka

Dari lima jurnal hasil penelusuran Pustaka seperti terlihat pada Tabel 2, diperoleh hasil bahwa pada jurnal pertama yang dilakukan oleh Xu *et al.* (2016), diperoleh hasil tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian *Periprocedural Myocardial Infarction* (PMI) antara kelompok *Thriple Antiplatelet Therapy* (TAPT) dan *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) (32,1% vs 47,4%, $p=0,098$). Namun, pada subkelompok non-antiplatelet (pasien yang tidak menggunakan aspirin, clopidogrel, atau agen

antiplatelet lainnya sebelum dirawat di rumah sakit), TAPT secara signifikan menurunkan kejadian PMI dibandingkan dengan DAPT (17,9% vs 42,9%, $P=0,042$). Pada sub-kelompok pasien yang diobati dengan antiplatelet, insiden PMI sebanding (46,4% vs 51,7%, $p=0,698$). Analisis logistik multivariabel menunjukkan bahwa subkelompok yang diobati dengan antiplatelet (vs antiplatelet-naïve) (rasio hazard [HR]: 2,45; 95% interval kepercayaan [CI]: 1,09–5,52; $p=0,030$) secara independen terkait dengan PMI. Namun, TAPT (vs DAPT) (HR: 0,51; 95% CI: 0,23–1,14; $P=0,102$) bukanlah faktor pelindung independen dari PMI. PMI merupakan suatu diagnosis yang ditandai dengan peningkatan biomarker jantung seperti troponin jantung (I atau T) atau *creatine kinase-MB* (CK-MB), merupakan komplikasi dari PCI (Xu et al., 2016). Dari penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan cilostazol pada kombinasi aspirin-clopidogrel (TAPT) secara umum tidak memberikan efek yang signifikan dalam mencegah komplikasi PMI dibandingkan aspirin-clopidogrel (DAPT). Penggunaan TAPT memberikan efek yang signifikan dalam mengurangi komplikasi PMI dibandingkan DAPT apabila digunakan pada pasien yang sebelumnya tidak menggunakan antiplatelet (Xu et al., 2016).

Tabel 2. Hasil Review Artikel

No.	Judul Artikel	Kesimpulan	Referensi
1	<i>Adjunctive loading dose of cilostazol in preventing periprocedural myocardial infarction</i>	Studi acak menunjukkan bahwa TAPT dengan tambahan cilostazol tidak terkait dengan insiden yang lebih rendah dari PMI terkait PCI pada pasien dengan ACS.	(Xu et al., 2016)
2	<i>Adjunctive cilostazol versus double-dose clopidogrel after drug-eluting stent implantation: the HOST-ASSURE randomized trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen)</i>	Penggunaan tambahan cilostazol <i>non-inferior</i> dibandingkan <i>dual therapy</i> clopidogrel-aspirin selama 1 bulan pada semua pasien yang menjalani PCI dengan stent obat-eluting eksklusif.	(Park et al., 2013)
3	<i>A randomized comparison study assessing the impact of cilostazol on the heart rate and arrhythmias by 24-hour ambulatory holter electrocardiographic monitoring after drug-eluting stent implantation for coronary artery disease</i>	Cilostazol tampaknya menghasilkan peningkatan dalam 24 jam-jam setelah implantasi <i>drug-eluting stent</i> (DES). Oleh karena itu, beberapa kehati-hatian harus dilakukan terkait penggunaan cilostazol pada pasien dengan takikardia, saat merencanakan implantasi DES.	(Kwon et al., 2015)
4	<i>The Effect of Cilostazol on Endothelial Function as Assessed by Flow-Mediated Dilation in Patients with Coronary Artery Disease</i>	Cilostazol tidak mempengaruhi <i>flow-mediated dilation</i> (FMD). Ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat perubahan diameter arteri brakialis awal dan maksimal. Ini mungkin memiliki efek menguntungkan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.	(Mori et al., 2016)
5	<i>The Effect of Cilostazol on the Angiographic Outcome of Drug-Eluting Coronary Stents Angiographic Analysis of the CILON-T (Influence of Cilostazol-Based Triple Antiplatelet Therapy ON Ischemic Complication after Drug-Eluting Stent Implantation) Trial</i>	Kelompok TAPT menunjukkan lebih lambat pengurangan diameter in-stent dibandingkan dengan kelompok DAPT. Pengurangan diameter yang lebih lambat oleh cilostazol tidak menyebabkan penurunan <i>target lesion revascularization</i> (TLR) yang signifikan.	(Suh et al., 2017)

Pada jurnal kedua yang dilakukan oleh Park *et al.* (2013), diperoleh hasil bahwa dengan penambahan cilostazol pada kombinasi aspirin-clopidogrel (TAPT), TAPT *noninferior* dibandingkan dengan DAPT terkait dengan hasil primer yaitu gabungan kematian jantung, MI nonfatal, trombosis stent, stroke, dan pendarahan besar PLATO, yang terjadi masing-masing pada 1,2% dan 1,4% pasien (-0.22% *absolute difference*, 0.34% *1-sided 97.5% confidence interval*, $p=0.0007$ for *noninferiority*; *hazard ratio*: 0.85; 95% *confidence interval*: 0.49 to 1.48; $p=0.558$ for *superiority*). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok dalam efek pengobatan sehubungan dengan tingkat hasil primer (Park *et al.*, 2013).

Pada jurnal ketiga yang dilakukan oleh Kwon *et al.* (2015), didapatkan hasil pada enam bulan setelah implantasi DES, pada kelompok TAPT secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok DAPT terkait detak jantung dalam 24 jam (73 [68-83] vs. 68 [62-75] bpm, $p<0.001$), timbulnya detak jantung dalam 24 jam ≥ 70 bpm (71.4 vs. 47.1%, $p<0.001$) dan adanya peningkatan detak jantung dalam 24 jam ≥ 5 bpm (44,8 vs 24,5%, $p=0.002$). Analisis multivariat menunjukkan bahwa penggunaan cilostazol (OR: 3.10, $p=0.035$) dan baseline detak jantung dalam 24 jam <70 bpm (OR: 4.60, $p<0.001$) merupakan prediktor kuat dari peningkatan detak jantung dalam 24 jam ≥ 5 bpm. Namun, antara kelompok TAPT dan DAPT tidak ada perbedaan antarkelompok yang signifikan terkait aritmia. *Drug-eluting stent* (DES) adalah prostesis vaskular yang digunakan oleh ahli jantung intervensi untuk membuka kembali dan mempertahankan paten arteri koroner yang menyempit akibat arteriosklerosis (Kwon *et al.*, 2015).

Pada jurnal ke empat yang dilakukan oleh Mori *et al.* (2016), didapatkan hasil *flow-mediated dilation* (FMD) kelompok TAPT dan DAPT tetap sama pada 5,2 (rentang interkuartil: 3,8-8,5) hingga 5,4 (rentang interkuartil: 4,2-6,7) ($P=0,29$) dan 5,0 (rentang interkuartil: 3,6- 6,4) hingga 4,9 (kisaran interkuartil: 4,0-7,0) ($P=0,38$), secara berurutan. Namun, diameter arteri brakialis *baseline* dan *maximal* cenderung meningkat pada kelompok TAPT (*baseline*: $4,2\pm 0,7$ hingga $4,4\pm 0,7$, $P=0,18$; *maximal*: $4,5\pm 0,7$ hingga $4,6\pm 0,7$ $P=0,22$), sedangkan kelompok DAPT cenderung menurun (*baseline*: $4,1\pm 0,6$ menjadi $3,9\pm 0,5$, $P=0,10$; *maximal*: $4,3\pm 0,7$ menjadi $4,1\pm 0,5$, $P=0,05$). Tingkat perubahan diameter *baseline* (TAPT: $3,7\pm 9,8\%$ vs. DAPT: $-3,8\pm 12,2\%$, $P=0,03$) dan diameter *maximal* (TAPT: $+3,1\pm 8,9\%$ vs DAPT: $-4,4\pm 12,0\%$, $P=0,02$) berbeda secara signifikan. Tes FMD atau tes pelebaran yang dimediasi aliran telah muncul sebagai alat non-invasif utama untuk menilai fungsi endotel. FMD bertindak sebagai penanda fungsi vasodilator yang bergantung pada endotelium yang dimediasi oleh *Nitric Oxide* (NO). Gangguan FMD merupakan indikator disfungsi endotel dan dilaporkan sebagai prediktor kejadian penyakit kardiovaskular di masa mendatang (Mori *et al.*, 2016).

Pada jurnal ke lima yang dilakukan oleh Suh *et al.* (2017), didapatkan hasil setelah 6 bulan implantasi DES, angiografi koroner kuantitatif menunjukkan bahwa TAPT secara signifikan mengurangi penurunan diameter stent (DAPT $0,62 \pm 0,62$ mm vs TAPT $0,54 \pm 0,49$ mm, $P = 0,015$). Jenis stent, diabetes atau panjang lesi tidak berkaitan dengan perbedaan penurunan diameter. Namun, penurunan diameter yang lebih lambat oleh cilostazol tidak menyebabkan penurunan yang signifikan dalam tingkat revaskularisasi lesi target (TLR) (DAPT 7,8% vs TAPT 6,9%, $P = 0,69$) karena hubungan nonlinier yang ditemukan antara penurunan diameter yang lebih lambat dan TLR. Kelompok TAPT menunjukkan lebih sedikit kehilangan ukuran diameter stent dibandingkan dengan kelompok DAPT (Suh *et al.*, 2017).

Manfaat klinis penggunaan cilostazol pada pasien penyakit jantung koroner akut menunjukkan sifat 'pleiotropik' cilostazol mungkin terkait dengan interaksi dengan metabolisme adenosin. Adenosin sendiri merupakan metabolit pengatur penting dan penghambat aktivasi trombosit, tidak hanya menjadi agonis langsung trombosit, tetapi juga merupakan faktor penting yang dilepaskan dari struktur intraseluler trombosit, meningkatkan respons trombosit yang awalnya diinduksi oleh aktivator lain (Wolska et al., 2019; Xue et al., 2021). Selain fungsi antiplatelet, cilostazol meningkatkan fungsi endotel melalui produksi oksida nitrat dan menurunkan berbagai respon inflamasi dalam sel endotel (Wu et al., 2021; Xue, Li, Wang, & Lv, 2022). Efek positif pada fungsi endotel yang terkait dengan peningkatan pelepasan oksida nitrat, peningkatan mikrosirkulasi, melawan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, serta mengurangi tanda-tanda peradangan inilah yang merupakan manfaat dari penambahan dari cilostazol pada kombinasi antiplatelet standar pada penyakit jantung koroner yaitu aspirin dan clopidogrel (Motsak, Lizogub V. G., Kupchynska O. G., & Bugaytsev O. O., 2020).

D. Simpulan

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka yang sudah dilakukan, penambahan cilostazol sebagai antiplatelet dapat memberikan manfaat klinis pada pasien yang menjalani PCI berkaitan dengan produksi nitrit oxide antara lain meningkatkan diameter arteri brakialis baseline dan maximal, serta mengurangi penurunan diameter stent pada implantasi DES. Efektivitas terkait dengan aktivitas antiplatelet tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kombinasi aspirin-clopidogrel saja.

Pustaka

- Anshory, V. L. S., Hasanah, N., & Ngo, N. F. (2022). Literature Review tentang Hubungan Psikologis terhadap Kejadian Hiperemesis Gravidarum. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(1), 89–98. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i1.844>
- Arce, N. A., Cao, W., Brown, A. K., Legan, E. R., Wilson, M. S., Xu, E.-R., ... Li, R. (2021). Activation of von Willebrand factor via mechanical unfolding of its discontinuous autoinhibitory module. *Nature Communications*, 12(1), 2360. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22634-x>
- Bundhun, P. K., Qin, T., & Chen, M.-H. (2015). Comparing the effectiveness and safety between triple antiplatelet therapy and dual antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus patients after coronary stents implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0114-1>
- Byun, S., Lee, S. N., Lim, S., Choo, E. H., Choi, I. J., Kim, C. J., ... Chang, K. (2022). Triple Antiplatelet Therapy with Cilostazol and Favorable Early Clinical Outcomes after Acute Myocardial Infarction Compared to Dual Antiplatelet Therapy with Standard or Potent P2Y₁₂ Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*, 11(22). <https://doi.org/10.3390/jcm11226856>
- Clappers, N., Brouwer, M. A., & Verheugt, F. W. A. (2007). Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 93(2), 258–265. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.071209>
- Critical Appraisal Skills Programme. (2013). CASP Randomised Controlled Trial Standard Checklist. *CASP Checklists Oxford*, (2020), 1–7. Retrieved from <http://www.casp-uk.net>
- Ford, T. J., Corcoran, D., & Berry, C. (2018). Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*, 104(4), 284–292. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>

- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ... Gale, C. P. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 39(2), 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Katsiki, N., Tentolouris, N., Marakomichelakis, G., Richter, D., Giannoukas, A., Koufaki, P., ... Investigators, C.-W. (2022). Real world data from a multi-centre study on the effects of cilostazol on pain symptoms and walking distance in patients with peripheral arterial disease. *BMC Research Notes*, 15(1), 373. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06264-0>
- Kherallah, R. Y., Khawaja, M., Olson, M., Angiolillo, D., & Birnbaum, Y. (2022). Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 36(4), 777–792. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07187-x>
- Kiefer, T. L., & Becker, R. C. (2009). Update on Antithrombotic Therapy Inhibitors of Platelet Adhesion. *Circulation American Heart Association*, 2488–2495. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886895>
- Knuuti, J., Wijns, W., Achenbach, S., Agewall, S., Barbato, E., Bax, J. J., ... Clapp, B. (2020). 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Kwon, B.-J., Lee, S.-H., Kim, D.-B., Park, H.-J., Jang, S.-W., Ihm, S.-H., ... Seung, K.-B. (2015). A randomized comparison study assessing the impact of cilostazol on the heart rate and arrhythmias by 24-hour ambulatory holter electrocardiographic monitoring after drug-eluting stent implantation for coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22(2), 152–164. <https://doi.org/10.5551/jat.25577>
- Lilly, L. S. (2016). *Pathophysiology of Heart Disease* (6th ed.). Baltimore: Lippincott Williams Wilkins. <https://doi.org/10.1136/pgmj.64.757.910-a>
- Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., Mikhailidis, D. P., & Manolis, A. S. (2022). Update on Cilostazol: A Critical Review of Its Antithrombotic and Cardiovascular Actions and Its Clinical Applications. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 62(3), 320–358. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcph.1988>
- Mori, H., Maeda, A., Wakabayashi, K., Sato, T., Sasai, M., Tashiro, K., ... Suzuki, H. (2016). The Effect of Cilostazol on Endothelial Function as Assessed by Flow-Mediated Dilation in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 23(10), 1168–1177. <https://doi.org/10.5551/jat.32912>
- Motsak, T., Lizogub V. G., Kupchynska O. G., & Bugaytsev O. O. (2020). the Effectiveness of Cilostazol in Patients With Generalized Atherosclerosis. *World Science*, 2(6(58)), 20–26. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108
- Park, K. W., Kang, S.-H., Park, J. J., Yang, H.-M., Kang, H.-J., Koo, B.-K., ... Kim, H.-S. (2013). Adjunctive cilostazol versus double-dose clopidogrel after drug-eluting stent implantation: the HOST-ASSURE randomized trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-plat. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 6(9), 932–942. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.022>
- Pushin, D. M., Salikhova, T. Y., Zlobina, K. E., & Guria, G. T. (2020). Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear. *PLoS ONE*, 15(6 June 2020), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234501>
- Ramdhani, A., Ramdhani, M., & Amin, A. (2014). Writing a Literature Review Research Paper: A step-by-step approach. *International Journal of Basic and Applied Science*, 3, 47–56.
- Schüpke, S., Neumann, F. J., Menichelli, M., Mayer, K., Bernlochner, I., Wöhrle, J., ... Valenti, R. (2019). Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
- Suh, J.-W., Lee, S.-P., Park, K., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Cho, Y.-S., ... Kim, H.-S. (2017).

- The Effect of Cilostazol on the Angiographic Outcome of Drug-Eluting Coronary Stents Angiographic Analysis of the CILON-T (Influence of Cilostazol-Based Triple Antiplatelet Therapy ON Ischemi Complication after Drug-Eluting Stent Implantation) Trial. *International Heart Journal*, 58(6), 853–860. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-332>
- Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Tsioufis, K., & Tousoulis, D. (2022). Factors Associated with Platelet Activation-Recent Pharmaceutical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063301>
- Uden, R. C. A. E. van, Houtenbos, I., Griffioen-Keijzer, A., Odekerken, D. A. M., Bemt, P. M. L. A. van den, & Becker, M. L. (2021). Guidelines for mono, double and triple antithrombotic therapy. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1153), 730 LP-737. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138938>
- Wolska, N., Boncler, M., Polak, D., Wzorek, J., Przygodzki, T., Gapinska, M., ... Rozalski, M. (2019). Adenosine Receptor Agonists Exhibit Anti-Platelet Effects and the Potential to Overcome Resistance to P2Y₁₂ Receptor Antagonists. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(1). <https://doi.org/10.3390/molecules25010130>
- Wu, C.-H., Chiu, Y.-L., Hsieh, C.-Y., Tsung, G.-S., Wu, L.-S., Cheng, C.-C., & Tsai, T.-N. (2021). Cilostazol Induces eNOS and TM Expression via Activation with Sirtuin 1/Krüppel-like Factor 2 Pathway in Endothelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910287>
- Xu, L.-X., Chen, K.-Y., Liu, T., Zheng, X.-T., Jiao, Z.-Q., Xu, Y., & Li, G. (2016). Adjunctive loading dose of cilostazol in preventing periprocedural myocardial infarction. *Cardiovascular Therapeutics*, 34(4), 225–233. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12192>
- Xue, Y., Li, X., Wang, Z., & Lv, Q. (2022). Cilostazol regulates the expressions of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase via activation of the p38 MAPK signaling pathway in HUVECs. *Biomedical Reports*, 17(3), 77. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1560>
- Xue, Y., Wang, Z., Wu, H., Li, X., Chen, J., & Lv, Q. (2021). Cilostazol increases adenosine plasma concentration in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(2), 328–332. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13284>