

Perbedaan Pengaruh Pemberian Propofol Dan Etomidat Terhadap Agregasi Trombosit

Sri Tabahhati*, Uripno-Budiono*, Mohammad Sofyan Harahap*

*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang

ABSTRACT

Background: *Perioperative bleeding is a serious and common problem in surgery. Induction anesthetic agent usage is known for the inhibition of platelet aggregation.*

Objective: *To determine the difference effect of propofol and penthotal administration on platelet aggregation.*

Method: *An experimental study on 40 patients who received general anesthesia. Samples were divided into two groups (n:20, each). The first group received propofol and the second group received etomidat as the induction anesthetic agent during the procedure, and five minutes post induction, with the rate of administration propofol 2,5 mg/ body weight, etomidat 0,3 mg/ body weight and O₂ : N₂O ratio 50% : 50%. A specimens were taken to the Clinical Pathology Laboratory for Platelet Aggregation testing. Statistical analyses were performed using Paired T-Test and Independent T-Test (with level of significance $p < 0,05$).*

Result: *The result showed significant difference in percentage of maximal platelet aggregation before and after the administration of propofol ($p = 0,001$) and not significant for etomidat group ($p = 0,089$). In the propofol and etomidat group, the mean percentage of maksimal platelet aggregation was $66,07 \pm 18,04$. Statistically, propofol caused less significant hypo aggregation of plateled compared to etomidate, with ($p = 0,053$).*

Conclusion: *Propofol significantly decreased the percentage of maximal plateled aggregation, however the difference was not significant between two experiment groups.*

Keywords : *Propofol, etomidate, ADP, platelet aggregation*

ABSTRAK

Latar belakang penelitian: Perdarahan perioperatif merupakan masalah yang sering dihadapi dalam setiap operasi. Penggunaan obat anestesi induksi dikatakan mempunyai pengaruh dalam agregasi trombosit

Tujuan: Untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian propofol dan etomidat terhadap agregasi trombosit.

Metode: Merupakan penelitian eksperimental pada 40 pasien yang menjalani anestesi umum. Penderita dibagi 2 kelompok (n=20), kelompok I menggunakan propofol dan

kelompok II menggunakan etomidat, yang diberi sejak awal induksi dengan besar pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena, etomidat 0,3 mg/kg intravena bersama O₂ : N₂O = 50% : 50%. Masing-masing kelompok akan diambil spesimen sebelum induksi dan 5 menit setelah induksi. Semua spesimen dibawa ke Laboratorium Patologi Klinik untuk dilakukan pemeriksaan Tes Agregasi Trombosit. Uji statistik menggunakan *Paired T-Test* dan *Independent T-Test* (dengan derajat kemaknaan <0.05).

Hasil: Karakteristik data penderita maupun data variabel yang akan dibandingkan terdistribusi normal. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan persen agregasi maksimal trombosit yang bermakna sebelum dan sesudah pemberian propofol ($p=0,001$) dan tidak bermakna untuk sebelum dan sesudah pemberian etomidat ($p=0,089$). Pada kelompok propofol didapatkan rerata persen agregasi maksimal trombosit $66,07 \pm 8,28$ dan etomidat $56,29 \pm 18,04$ dan menunjukkan perbedaan yang bermakna antara keduanya ($p=0,053$).

Kesimpulan: Propofol secara bermakna menurunkan persen agregasi maksimal trombosit, dibandingkan etomidat.

Kata kunci : Propofol, etomidat, ADP, agregasi platelet

PENDAHULUAN

Penyulit yang mungkin muncul dalam setiap operasi adalah risiko perdarahan. Bila penyulit ini tidak diatasi dengan baik, dapat menyulitkan dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas, serta berpengaruh terhadap proses hemodinamika selama dan sesudah operasi.¹ Faktor yang terlibat dalam proses hemostasis adalah vasospasme pembuluh darah, reaksi trombosit (adhesi, pelepasan, dan agregasi), dan faktor koagulasi.^{1,2} Interaksi obat-obatan dengan trombosit dapat memperberat risiko komplikasi perdarahan, mengingat peran trombosit yang penting pada proses hemostatis selama dan sesudah pembedahan.³ *Clotting Time* (CT) dan *Bleeding Time* (BT) merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan untuk mengetahui jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik.⁴ Beberapa penelitian menyatakan bahwa kekurangan dalam

kedua pemeriksaan tersebut dalam menilai dua parameter tersebut dalam perannya sebagai uji fungsi koagulasi.⁵

Uji perdarahan telah dilakukan beberapa dekade dengan metode Duke. Beberapa modifikasi dilakukan oleh Ivy et al dan Mielke et al. Uji pemeriksaan tersebut banyak digunakan pertengahan tahun 1980-an, di mana muncul pertanyaan mengenai validitas pemeriksaan. De Caterina melakukan analisis regresi linier untuk mengetahui sensitifitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negatif dari BT. Nilai hasil pemeriksaan BT dipengaruhi oleh jumlah trombosit, dinding pembuluh darah, hematokrit, kualitas kulit, dan juga teknik yang digunakan.⁶ Penelitian lain juga menunjukkan tidak ada korelasi statistika antara BT preoperatif dan jumlah kehilangan darah atau kebutuhan produk darah.⁷

Anestesi dibutuhkan pada hampir semua tindakan pembedahan, dan sebagian besar dengan anestesi umum. Anestesi umum berpengaruh secara intraseluler dan perlu mendapat perhatian dalam hal interaksi obat anestesi dengan trombosit.⁸ Sebagian besar operasi yang dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RSUP dr. Kariadi Semarang dilakukan dengan anestesi umum. Propofol diketahui merupakan agen anestesi yang berkontribusi terhadap disfungsi trombosit melalui inhibisi mobilisasi kalsium terhadap stimulasi agonis.⁹ Propofol (*2,6 diisopropylphenol*) merupakan obat anestesi yang sering digunakan pada anestesi umum selain ketamin.^{10,11} Propofol memiliki kemiripan struktur serupa dengan *alfatokoferol* dan asam asetilsalisilat. Efek antioksidannya disebabkan kesamaan struktur dengan *alfatokoferol*.^{12,13} Pada penelitian yang dilatarbelakangi oleh keserupaan struktur propofol dengan asam salisilat, memperlihatkan bahwa zat anestesi ini akan menghambat agregasi trombosit pada *whole blood* secara *in vitro* dalam kisaran konsentrasi serupa pada plasma manusia setelah pemberian intravena.¹⁴

Efek hipoagregasi trombosit ini telah terlihat pada pemberian propofol intravena terhadap pasien bedah.^{15,16} Propofol memperlihatkan efek anti agregasi ditemukan serupa pada PRC dan *whole blood*.^{11,17} Efek ini terkait dengan dua mekanisme dasar yaitu penghambatan sintesis trombosit A2 dan peningkatan sintesis NO oleh leukosit. Kedua efek dapat bergantian, terkait efek antioksidan propofol.^{10,18,19}

Penelitian Andre Gries (2004) menunjukkan ekspresi P-selectin *in vitro* diinhibisi oleh Etomidat pada konsentrasi 2 (28 %) dan 20ug/ml (38%). Pasien operasi vaskuler, induksi anestesi pada kelompok ETO memberikan pemanjangan waktu perdarahan *in vitro* dan inhibisi ADP dan agregasi trombosit yang diinduksi kolagen.²⁰

Etomidat merupakan *gold standar*, di RS dr. Kariadi etomidat pernah dipakai sebagai agen induksi, sekarang sudah tidak digunakan lagi. Penelitian tentang etomidat ini merupakan penelitian payung di mana diharapkan sebagai obat *gold standard* etomidat dapat dipakai kembali.

Etomidat mengurangi fungsi trombosit baik *ex vivo* dan *in vivo*. Hasil penelitian Sarkar M, dkk pemberian etomidat untuk induksi anestesi pada pasien pediatrik dan neonatus memberikan kesan bahwa etomidat tidak mengubah profil klinis hemodinamika secara signifikan.²¹

Penelitian Aoki dkk di Jepang menunjukkan propofol 2 mg/kg/jam menghambat agregasi trombosit. Parolari A, dkk mendapatkan setelah 5 menit pemberian propofol 2,5 mg/kg bolus intravena, terjadi penurunan agregasi trombosit secara bermakna pada *whole blood*.^{14,22}

Agregasi trombosit dinilai melalui pemeriksaan yang disebut Tes Agregasi Trombosit (TAT). Pemilihan jenis TAT, tergantung jenis obat yang digunakan. Agonis atau induktor yang dapat

digunakan adalah trombin, tromboksan A₂, asam arakidonat, serotonin, vasopresin, dan ADP yang dipakai pada Laboratorium Patologi Klinik di RSUP Dr. Kariadi. TAT berdasarkan perubahan transmisi cahaya masih dianggap baku memang untuk menilai fungsi agregasi trombosit. Setiap kenaikan transmisi cahaya yang dicatat sebagai suatu agregasi trombosit. Hasilnya akan didapatkan presentase agregasi maksimal trombosit yang terjadi dengan pemberian ADP 2 μ M; 5 μ M dan 10 μ M sebagai induktor agonis trombosit.²¹

Berdasarkan temuan dari penelitian di atas, akan dilakukan penelitian perbedaan pengaruh pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena dan etomidat 0,3 mg/kg intravena terhadap agregasi trombosit (Dosis anestesi induksi propofol 2,5 mg/kg ekuivalen dengan dosis induksi etomidat 0,3 mg/kg).⁶ Pada penelitian ini ditambahkan hasil yang mempertimbangkan interpretasi TAT dengan mengamati gambaran pola kurva agregasi.²²

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis perbedaan pengaruh pemberian propofol dan etomidate terhadap agregasi trombosit.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental uji klinik fase 4 dengan rancangan *randomized clinical control trial*. Penelitian dilakukan di Instalasi Bedah Sentral dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret 2010 hingga April 2010.

Sampel merupakan pasien bedah onkologi di Instalasi Bedah Sentral RSUP dr. Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu menjalani operasi elektif dengan general anestesi, pasien bedah, status fisik ASA I-II, usia 19 - 39 tahun, BB normal. Sampel yang ada dikelompokkan dengan acak menggunakan *randomized clinical control trial double blind*. Kelompok I menggunakan Etomidat 0,3 mg/kg intravena sebagai obat anestesi induksi sedangkan Kelompok 2 menggunakan Propofol 2,5 mg/kg intravena sebagai obat anestesi induksi. Sampel dieksklusi jika menderita DM, hipertensi, menggunakan NSAID, kadar trombosit <200.000/uL atau >400.000/mL, riwayat merokok, riwayat pascastrok, riwayat penyakit jantung iskemik.

Analisis data menggunakan Alpha = 0,05 perhitungan dengan *SPSS 15 for windows*. Etika disetujui oleh komisi Etik dan Penelitian FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi. Setiap pasien yang dilakukan penelitian dimintai persetujuan.

Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek pada Masing-Masing Kelompok

No	Variabel	Kel Etomidat (n=20)	Kel. Propofol (n=20)	P
1	Umur (tahun)	34,5 ± 3,7	33,70 ± 3,388	0,761
2	Body Mass Index (kg/m ²)	21,1 ± 1,7	21,2 ± 1,9	0,953
3	Tekanan Darah Sistol (mmHg)	127,6 ± 9,2	127,9 ± 7,7	0,569
4	Tekanan Darah Diastol (mmHg)	74,6 ± 7,7	73,9 ± 6,0	0,689
5	Nadi (x/menit)	80,2 ± 9,6	80,8 ± 7,9	0,824
6	Status ASA			
	ASA I	17	16	
	ASA II	3	4	

HASIL

Uji normalitas *one-sample Kolmogorov Smirnov* digambarkan pada tabel 1, di mana karakteristik umum subjek pada masing-masing kelompok memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$), sehingga untuk uji homogenitas diperlukan analisis statistik dengan *Independent T Test*. Hasilnya didapatkan data yang homogen (perbedaan tidak bermakna, $p > 0,05$) dari

semua variabel yaitu umur, BMI, tekanan darah sistole, tekanan darah diastol, nadi, dan status ASA sebelum dilakukan penelitian.

Tabel 2 menunjukkan data sebelum dan sesudah penelitian pada kelompok I (etomidat) dan II (propofol) didapatkan hasil uji normalitas menunjukkan nilai % agregasi trombosit maksimal berdistribusi normal dengan induktor 10uM ADP ($p > 0,05$).

Tabel 2. Uji Normalitas Rerata % Agregasi Trombosit

Variabel	Induktor	Perlakuan	P	Keterangan
% Agregasi maks. Trombosit	10 uM ADP	Pre Kelp I	0,509	Distribusi normal
% Agregasi maks. Trombosit	10 uM ADP	Pre Kelp II	0,792	Distribusi Normal
% Agregasi maks. Trombosit	10 uM ADP	Post Kelp I	0,942	Distribusi normal
% Agregasi maks. Trombosit	10 uM ADP	Post Kelp II	0,935	Distribusi Normal

Data kemudian dianalisis secara parametrik menggunakan uji *Paired T Test* untuk melihat perbedaan % agregasi

maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan dengan 10 uM ADP.

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebelum dan sesudah perlakuan dengan induktor

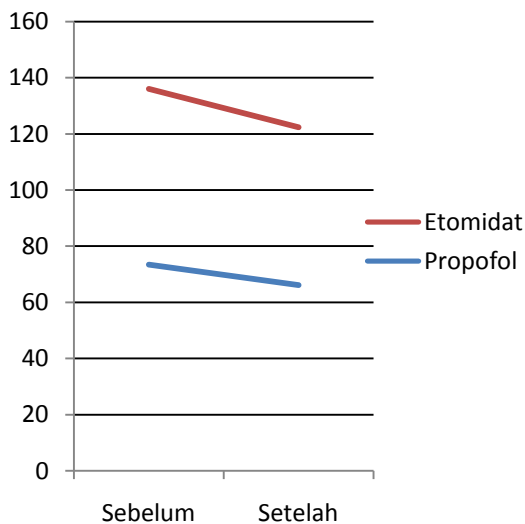
ADP 10uM pada kelompok propofol terbukti menyebabkan penurunan % agregasi maksimal trombosit yang secara statistik berbeda bermakna $p=0,001$ ($p<0,05$). Sedangkan pada kelompok

etomidat secara statistik tidak terbukti menyebabkan penurunan % agregasi maksimal trombosit dengan nilai $p=0,089$ ($p>0,05$).

Tabel 3. Nilai rerata dan simpangan baku persen agregasi maksimal trombosit sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok propofol dan etomidat (dengan induktor ADP 10 uM)

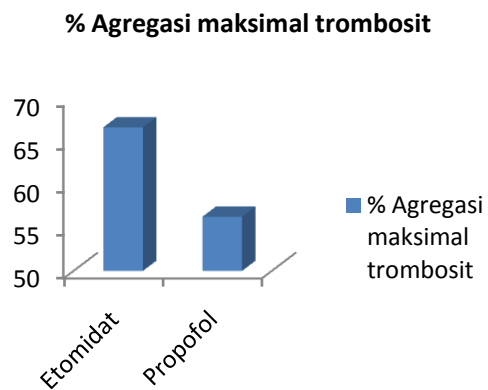
No	Keterangan	Sebelum	Sesudah	p
1	Kel. Etomidat	73,45 ± 7,33	66,07 ± 8,28	0,089
2	Kel. Propofol	62,55 ± 13,91	56,29 ± 18,04	0,001*

* = bermakna ($p<0,05$)



Gambar 1. Perbandingan perubahan % agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok etomidat dan propofol

Gambar 2 menunjukkan perbedaan rerata % agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian etomidat dengan ADP 10 uM sebagai induktor.

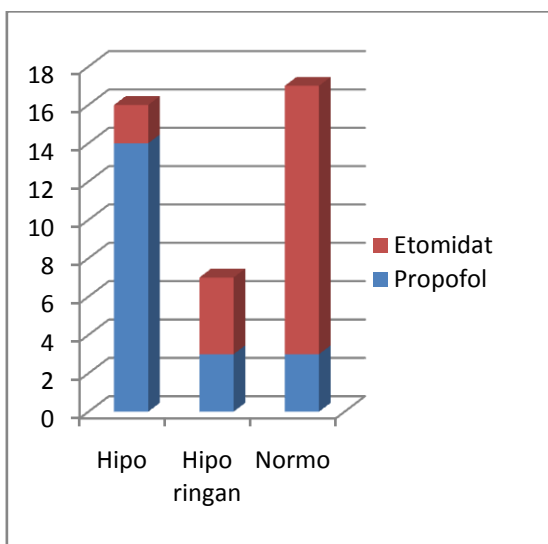


Gambar 2. Perbedaan % agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian propofol dan sesudah pemberian etomidat

Hasil Tes Agregasi Trombosit yang terbaca oleh PACKS-4 selain menunjukkan persen agregasi trombosit juga menggambarkan pola kurva agregasi yang terbentuk oleh masing-masing dosis induktor ADP pada masing-masing kelompok perlakuan. Semua sampel pada kedua kelompok perlakuan sebelum perlakuan mempunyai gambaran normoagregasi. Kemudian setelah dilakukan perlakuan gambaran dari 20

sampel untuk kelompok Etomidat terdapat 2 orang hipoagregasi (10%), 4 orang hipoagregasi ringan (20%) dan sisanya 14 orang normoagregasi (70%). Kelompok propofol terdapat 14 orang hipoagregasi (70%), 3 orang hipoagregasi ringan (15%), dan 3 orang normoagregasi (15%).

Secara statistik propofol secara bermakna menyebabkan hipoagregasi daripada pentotal, $p=0,01$ ($p<0,05$). Hal ini lebih jelas terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Perbedaan Propofol dan Etomidat dalam menyebabkan hipoagregasi

PEMBAHASAN

Hasil dari penelitian ini bahwa dengan ADP $10\mu\text{M}$ untuk kelompok etomidat antara sebelum dan sesudah perlakuan tidak memberi perbedaan bermakna $p=0,089$ ($p>0,05$), hal ini semakin berbeda dengan pendapat yang mengatakan bahwa etomidat bisa dikatakan dapat mempengaruhi secara

bermakna respon trombosit terhadap ADP.²⁰

Kelompok propofol dengan induktor $10\mu\text{M}$ antara sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna $p=0,001$ ($p<0,05$). Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh de La Cruz, dkk di mana dikatakan propofol $2,5\text{mg/kg}$ intravena menghambat intensitas maksimum agregasi trombosit. Propofol menghambat agregasi trombosit pada whole blood secara *in vitro*.^{17,19} ADP $10\mu\text{M}$ diharapkan terjadi pelepasan granula sekunder dari permukaan trombosit dan terbentuklah agregasi sekunder, di mana perlu diingat agregasi sekunder terjadi akibat pelepasan granula pada setelah terjadinya agregasi primer sehingga kembali membuat jalur arakidonat dan terbentuk tromboksan A_2 . Tromboksan A_2 ini akan menurunkan konsentrasi cAMP yang berfungsi mengendalikan konsentrasi ion kalsium bebas yang dibutuhkan dalam proses agregasi. Kadar cAMP yang tinggi menyebabkan kadar ion kalsium bebas dalam trombosit yang digunakan dalam proses agregasi.²³

Hasil penelitian ini memperkuat pernyataan yang mengatakan pemberian propofol secara bermakna menurunkan aktivasi ADP pada proses terjadinya agregasi trombosit bila dibandingkan dengan etomidat.^{13,19} Pemberian induktor ADP 10 uM merupakan induktor terkuat yang umumnya digunakan sebagai pedoman untuk penetapan keadaan

hipoagregasi bila nilai % agregasi maksimal trombosit lebih rendah dari rentang nilai rujukan terendah dan disertai pola kurva agregasi reversibel. ADP paling tepat dalam menilai fungsi agregasi trombosit, di mana hanya selektif untuk agregasi trombosit dan stimulasinya bersifat langsung.²⁴

Hasil penelitian ini mendukung penelitian sejenis penelitian de La Cruz, dkk yang menyatakan propofol menurunkan sensitivitas ADP terhadap terjadinya agregasi trombosit, namun penelitian tersebut juga menghubungkan dengan kejadian memanjangnya waktu perdarahan secara signifikan ditemukan hubungan kuat di antaranya. Walaupun peran agregasi trombosit pada manifestasi memanjangnya waktu perdarahan dianggap mempunyai peran besar, namun juga harus dipikirkan penyebab lainnya di mana juga terjadi relaksasi sel otot polos pembuluh darah akibat halotan di samping akibat pengaruh komponen lain seperti faktor pembuluh darah dan faktor koagulasi.¹⁸

Sementara etomidat pada penelitian ini dinyatakan tidak bermakna $p=0,089$ ($p>0,05$) menurunkan rerata agregasi maksimal trombosit berarti tidak mendukung penelitian - penelitian sebelumnya seperti Gries (2001) dkk di mana etomidat memberikan penghambatan trombosit secara bermakna.²⁰

Keterbatasan penelitian ini adalah masih digunakannya ADP sebagai indikator, di mana diketahui etomidat mempengaruhi

ADP dalam menghambat agregasi trombosit, dan tidak dilakukannya pemeriksaan pendahuluan untuk menyingkirkan variabel perancu yang dapat mempengaruhi agregasi maksimal trombosit

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan presentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan setelah pemberian propofol 2,5 mg/kg intravena namun tidak terdapat perbedaan presentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian etomidat 0,3 mg/kg intravena serta propofol menurunkan agregasi maksimal trombosit secara bermakna dibandingkan etomidat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baldy CM. Pembekuan. Dalam: Price SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-4. Jakarta: EGC, 1995; 264-5
2. Guyton, Hall. Buku Ajar Fisiologi kedokteran. Edisi ke 9. Jakarta: EGC. 1997; 579-82.
3. Kartono D, Thaib MR. Masalah perdarahan pada pembedahan. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1986; 20-6.
4. Macpherson DS. Preoperative laboratory testing: Should any test be routine before surgery? *Med Clin North Am* 1993; 77:289-90.
5. Rodgers RPC. A critical reappraisal of bleeding time. *Semin Thromb Haemost* 1990; 16:131-44.

6. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77:2547-52
7. Lehman CM. Discontinuation of BT without detachable adverse clinical impact. *Clin Chem* 2001; 47:1204-11.
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murry MJ, Larson CP. Inhalational Anesthetic. In *Clinical Anesthesiology*. 3rd Ed. New York: Lange Medical Book/Mc Graw-Hill Medical Publishing Edition, 2002; 127-51.
9. Gepts E, Camu F, Cockshott D, Douglas EJ. Disposition of Propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anaesth Analg* 1987; 66:1256-63.
10. Stoelting RK, Hillier SC. Propofol. In: *Nonbarbiturate intravenous anesthetic drug*. In: *Pharmacology and Physiology in anesthetic Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott 2006; 156-63.
11. Muacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria, and brain synaptosomes in rat. *Pharmacol. Toxicol* 1991; 69:15-17.
12. De la Cruz JP, Villalobos MA, Sedeno G, Sanchez DC. Effect of propofol on oxidative stress in an in vitro model of anoxia-reoxygenation in the rat brain. *Brain Res* 1998; 800:136-44.
13. De la Cruz JP, Carmona JA, Paez MV, Blanco E, Sanchez DC. Propofol inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg* 1997; 84: 919-21.
14. Aoki H, Mizobet, Nozuchi S, Hiramatsu N. In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. *Anesthesiology* 1998; 88: 362-70.
15. Dogan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Gogusf Y. The in vitro effect of isoflurane, isofluroflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999; 88: 432-36.
16. De la Cruz JP, Paez MV, Carmona JA, Sanchez DC. Antiplatelet effect of the anesthetic drug propofol influence of red cells and leucocytes. *Br Med J Pharmacol* 1999; 128: 1538-44.
17. De la Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, Sanchez DC. Effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 1050-5.
18. De la Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez DC. In vitro effect of propofol on tissular oxidative stress in the rats. *Anesth Analg* 1998; 87: 1141-615.
19. Mendez D, De la Cruz JP, Arrebola MM, Guerrero A, Gonzalez-Corea, Garcia Temboury E, et al. The effect of propofol on the interaction of platelets with leucocytes and erythrocyts in surgical patients. *Anesth Analg* 2003; 96: 713-19.
20. Gries A, Weis S, Herr A, Graf BM, Seelos R, Martin E, et al. Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 449-57.
21. Dordoni PL, Frassanito L, Bruno MF, Proietti R, De Cristofaro R, Ciabattoni G, et al. In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. *Br Med J Haematol* 2004; 125: 79-82.
22. Palolari A, Guamieri D, Alamanni F, Toscano T, Tantalò V, Gherli T et al. Platelet function and anesthetics in cardiac surger. An in vitro and ex vivo study. *Anesth Analg* 2007; 89: 26-31.
23. Shafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Clin Pharmacol J*. 1999; 106: 25 S-36S.
24. Lisyani BS. Hasil tes agregasi trombosit pada subjek sehat kelompok usia 19-39 tahun dibandingkan dengan 40 tahun ke atas. *Media Medika Indonesiana* 2006; 41: 69-77.