

PERKEMBANGAN TERAPI INTERVENSI

pada Penyakit Jantung Koroner



PENULIS

Yudi Her Oktaviono

TIM EDITOR

Iwan Noesjirwan Boestan

Mohammad Yogiarto

Jeffrey D. Adipranoto

Budi Baktijasa Dharmadjati

Achmad Lefi



Dr. Yudi Her Oktaviono, dr., Sp.JP(K), M.M., FIHA, FICA, FAsCC, FSCAI, lahir di Malang, 08 Oktober 1965, adalah Dosen Pendidik Klinis di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan dokter spesialis jantung di Instalasi Diagnostik Intervensi dan Kardiovaskuler RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Memperoleh gelar Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (1989); Gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (1999); Gelar Doktor dari Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (2015). Mengikuti *Fellowship* di bidang *Coronary Intervention and Electrophysiology Study* di National Cardiovascular Centre, Osaka, Japan (2005); Di bidang *Interventional Cardiology*, National Heart Centre, Jakarta, Indonesia (2005); Di bidang *Interventional Cardiology*, National Heart Institute, Kuala Lumpur, Malaysia (2006–2007); Di bidang *Peripheral Intervention*, Kishiwada, Japan (2011); Di bidang *Congenital Heart Disease Intervention* di Xijing Hospital, China (2016). Kemudian mengikuti *Training* di bidang *Coronary Intervention* SCAI di Las Vegas (2008); *Advance Intervention Cross Road Training Program Asia*, Tokyo Japan (2009); *Bifurcation Interventional Course* di Kuala Lumpur, Malaysia (2009); *ACT Program ASEAN Medical Center Interventional Cardiology*, Korea Selatan (2010).

Memperoleh penghargaan sebagai Dokter Teladan Tingkat Kabupaten Maluku Tengah (1992–1993); Dokter Teladan Tingkat Provinsi-Nasional Provinsi Maluku (1992–1993); *Young Investigators' Award* (1999); *Developing Country Award* dari Asian Cellular Therapy Organization Gwang-ju Korea Selatan (2015).

Bekerja sebagai Kepala Rumah Sakit Masohi, Maluku Tengah (1992–1993). Kepala Rumah Sakit Namlea, Maluku Tengah (1993–1994). Sebagai Dokter Spesialis Kardiologi di RSU Haji Surabaya (1999–2000). Sebagai Dokter Spesialis Kardiologi di RSUD Gresik (2000–2004). Sebagai dosen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (2005–sekarang). Sebagai Dokter Spesialis Kardiologi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (2006–sekarang).

Sebagai *International Faculty* pada TCTAP di Korea Selatan (2010–2017); PCI forum Bangkok (2010); TCT San Francisco, USA (2011); *Cardiology Society of India* (2013); *ACTO Meeting*, Gwang-ju Korea Selatan (2015); *Malaysia Live* (2016), ASEAN CTO, Singapore (2016); *Xijing Hospital Meeting* (2016); CCT, Kobe, Japan (2016).

Bergabung sebagai anggota IDI (sejak 1990); ISIC (sejak 2007); APSIC (sejak 2007); FICA (sejak 2008); SCAI (sejak 2012); *Asean College of Cardiology* (sejak 2014). Aktif pula sebagai ketua perhimpunan dokter spesialis kardiovaskuler Indonesia (PERKI) cabang Surabaya periode 2014–2016 dan 2017–2019.



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga



**PERKEMBANGAN
TERAPI INTERVENSI**

pada Penyakit Jantung Koroner

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

PERKEMBANGAN TERAPI INTERVENSI

pada Penyakit Jantung Koroner

PENULIS

Dr. YUDI HER OKTAVIONO, dr., Sp.JP (K), M.M., FIHA, FICA, FAsCC, FSCAI

TIM EDITOR

Prof. Dr. IWAN NOESJIRWAN BOESTAN, Sp.JP

Prof. Dr. R. MOH. YOGIARTO, Sp.JP

JEFFREY D. ADIPRANOTO, dr., Sp.JP(K), FIHA

BUDI BAKTIJASA DHARMADJATI, dr., Sp.JP(K), FIHA

Dr. ACHMAD LEFI, dr., Sp.JP(K), FIHA



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

Perkembangan Terapi Intervensi pada Penyakit Jantung Koroner

Yudi Her Oktaviono

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Oktaviono, Y.H.

Perkembangan Terapi Intervensi Pada Penyakit Jantung Koroner/Yudi Her Oktaviono. -- Surabaya: Airlangga University Press, 2019.

viii, 135 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-171-7

1. Penyakit Jantung Koroner.

I. Judul.

616.123

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 851.01/07.19

Cover: Erie; Layout: Akhmad Riyanto

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Bekerja sama dengan

Pusat Inovasi Pembelajaran dan Sertifikasi (PIPS) Unair

Kampus C Unair, Gedung Kahuripan Lt. 2, Ruang 203, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 59204244 Fax. (031) 5920532 E-mail: adm@pips.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)

(RK 259/05.19/AUP-10E)

Cetakan pertama — 2019

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Dengan menyampaikan puji dan syukur, penyusun panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya atas selesainya buku yang berjudul “Perkembangan Terapi Intervensi Pada Penyakit Jantung Koroner”.

Dengan meningkatnya jumlah angka penyakit jantung koroner akan berpengaruh terhadap status kesehatan dan ekonomi masyarakat. Oleh sebab itu, masyarakat perlu mendapatkan informasi mengenai riwayat alamiah terjadinya penyakit jantung koroner, faktor yang memengaruhi penyakit jantung koroner dan terapi intervensi pada penyakit jantung koroner.

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, terapi intervensi untuk pengobatan penyakit jantung koroner juga semakin berkembang. Dalam buku ini dibahas mengenai anatomi jantung, riwayat alamiah penyakit jantung koroner, faktor yang memengaruhi penyakit jantung koroner, perkembangan terapi penyakit jantung koroner, dan keterbatasan terapi jantung koroner.

Secara garis besar diharapkan buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat sebagai referensi untuk pengetahuan dan gambaran secara umum tentang perkembangan intervensi penyakit jantung koroner, dan semua pihak terkait dalam meningkatkan pengetahuan tentang riwayat alamiah penyakit jantung koroner, faktor yang memengaruhi penyakit jantung koroner dan terapi intervensi pada penyakit jantung koroner serta dapat memberikan inovasi dalam mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya dalam bidang kedokteran.

Sebagai penutup saya ucapkan terima kasih untuk Prof. Dr. Iwan Noesjirwan Boestan dr., Sp.JP, Prof. Dr. Mohammad Yogiarto dr., Sp.JP, Jeffrey D. Adipranoto dr., Sp.JP, Budi Baktijasa Dharmadjati dr., Sp.JP, Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K), FIHA, yang telah berkontribusi dalam editing penyusunan buku ini.

Penulis
Surabaya, Januari, 2019

Yudi Her Oktaviono

DAFTAR ISI

Prakata	v
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK)	5
Anatomi Jantung.....	5
Riwayat Alamiah Penyakit Jantung Koroner.....	8
BAB III INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER	15
Sejarah Terapi Intervensi Penyakit Jantung Koroner	15
Prosedur Intervensi Penyakit Jantung Koroner	18
Mekanisme Intervensi Penyakit Jantung Koroner	19
BAB IV KETERBATASAN INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER.....	23
Balloon Angioplasty	23
Coronary Stenting (PCI)	27
BAB V PERKEMBANGAN INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER.....	31
Stent Koroner	31
Bioabsorbable Stent	54
BAB VI PERAN IMAGING PADA PROSEDUR PCI	59
Intravascular Ultrasonography (IVUS).....	59
Optical Coherence Tomography (OCT).....	65
Enhanced Stent Visualization (ESV).....	76

BAB VII STUDI KASUS I:
INTRAVASCULAR ULTRASONOGRAPHY (IVUS) PADA PASIEN YANG MENJALANI PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI) 83

Pendahuluan..... 83

Kasus 1..... 84

Kasus 2..... 87

Pembahasan..... 91

Kesimpulan..... 93

BAB VIII STUDI KASUS II:
OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK) 95

Pendahuluan..... 95

Kasus..... 95

Pembahasan..... 100

Kesimpulan..... 101

Daftar Pustaka 103

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Lapisan jantung	6
Gambar 2.	Anatomi jantung	7
Gambar 3.	Sirkulasi paru dan sirkulasi sistemik.....	8
Gambar 4.	Arteri koroner yang normal dan bebas dari sumbatan	9
Gambar 5.	<i>Plaque</i> atau plak.....	9
Gambar 6.	Menunjukkan tempat plak memengaruhi arteri di jantung dan kaki	12
Gambar 7.	Penyumbatan arteri koroner.....	14
Gambar 8.	Alur sejarah PCI	16
Gambar 9.	Ilustrasi prosedur <i>PTCA stent</i>	21
Gambar 10.	Ilustrasi proses <i>balloon angioplasty</i>	24
Gambar 11.	Angiogram dan ilustrasi dari <i>Left Anterior Descending Arteri Coronary</i> setelah dilatasi	25
Gambar 12.	Diseksi arteri koroner	26
Gambar 13.	<i>In-stent restenosis</i>	30
Gambar 14.	Klasifikasi teknis <i>stent</i>	33
Gambar 15.	<i>Stent ACS MultiLink RX Ultra</i> dengan bahan 316L <i>stainless steel tube open-cell modular type stent</i> dan ketebalan <i>strut</i> 0,14 mm	37
Gambar 16.	Grafik perbandingan antar <i>stent</i> dengan ketebalan <i>strut</i> yang berbeda.....	38
Gambar 17.	<i>Covered stent</i>	39
Gambar 18.	Komponen DES.....	41
Gambar 19.	Kriteria DES yang ideal	43
Gambar 20.	Beberapa metode pelepasan obat pada DES.....	44
Gambar 21.	Alur waktu <i>thrombosis stent</i>	47
Gambar 22.	Penampang potongan DES generasi pertama dan kedua	49
Gambar 23.	<i>Biabsorbable Stent</i> Igaki Tamai	56
Gambar 24.	<i>Bioabsorbable stent</i> magnesium	57

Gambar 25.	Komplikasi setelah pemasangan <i>stent</i>	64
Gambar 26.	Perbandingan OCT (A), IVUS (B) dan histologi (C)	65
Gambar 27.	Perbandingan FD-OCT (kiri) dan TD-OCT (kanan).....	66
Gambar 28.	Lapisan intima, media dan adventisia pada OCT (A), IVUS (B), dan histologi (C)	67
Gambar 29.	<i>Fibrous plaque</i> (A), <i>fibrocalcified laque</i> (B), dan <i>lipid-rich plaque</i> (C)	68
Gambar 30.	Trombus putih (A) dan trombus merah (B).....	69
Gambar 31.	Kuantifikasi ISR Area (S) dan komplikasi akut pasca pemasangan <i>stent</i> ; <i>malapposed strut</i> (A), diseksi ujung <i>stent</i> (B), diseksi segmen <i>stent</i> (C), dan <i>prolapse jaringan</i> (D)	71
Gambar 32.	Evaluasi <i>Stent Strut</i> dalam kategori <i>covered</i> (A), <i>uncovered-apposed</i> (B), <i>uncovered-malapposed</i> (C), dan <i>covered-protruding</i> (D)	72
Gambar 33.	<i>Plaque rupture</i> (A), <i>plaque erosion</i> (B), <i>superficial calcified nodule</i> (C), dan <i>thin-cap fibroatheroma</i> (D)	73
Gambar 34.	Berbagai macam bentukan <i>Thin-Cap Fibro Atheroma</i>	73
Gambar 35.	Posisi eksentrik <i>wire</i> (A), <i>sew-up artifact</i> (B), dan sisa darah (C)	75
Gambar 36.	Angiografi arteri koroner kiri (LAD) (a) dan angiografi arteri koroner kiri (LCx) (b)	85
Gambar 37.	Penampang <i>cross sectional</i> IVUS pada awal lesi LAD (a), penampang <i>cross sectional</i> IVUS pada pertengahan lesi LAD (b), dan penampang <i>cross sectional</i> IVUS pada akhir lesi LAD (c).....	86
Gambar 38.	<i>Pre-dilatation</i> lesi LAD dengan balon (a), proses pemasangan <i>stent</i> di proksimal- <i>mid</i> LAD (b), dan <i>post-dilatation</i> dengan balon (c)	86
Gambar 39.	Hasil akhir <i>stent</i> terpasang di proksimal- <i>mid</i> LAD (a) dan angiografi pada akhir prosedur (b)	87
Gambar 40.	Angiografi arteri koroner kiri (LAD) (a) dan angiografi arteri koroner kiri (LCx) (b).....	89
Gambar 41.	<i>Direct stenting</i> di LCx (a) dan angiografi <i>post-direct stenting</i> di LCx (b)	89

Gambar 42.	Penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post-stenting</i> pada awal lesi LCx (a), penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post-stenting</i> pada pertengahan lesi LCx (b), dan penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post-stenting</i> pada akhir lesi LCx (c).....	90
Gambar 43.	<i>Post dilatation ballon</i>	90
Gambar 44.	Penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post-dilatation stent</i> pada awal lesi LCx (a), penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post-dilatation stent</i> pada pertengahan lesi LCx (b), dan penampang <i>cross sectional</i> IVUS <i>post- dilatation stent</i> pada akhir lesi LCx (c)	91
Gambar 45.	Angiografi koroner kiri sebelum (a) dan setelah pemasangan <i>stent</i> di proksimal LAD (b)	97
Gambar 46.	Gambaran OCT di segmen <i>stent</i> proksimal LAD.....	97
Gambar 47.	Hasil angiografi koroner kiri (a) dan koroner kanan (b)	99
Gambar 48.	Gambaran OCT di segmen <i>stent mid-LAD</i> (a), lumen normal RCA (b), segmen stenosis proksimal RCA (c), dan gambaran longitudinal koroner (d)	100

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Sebagian materi <i>stent</i> yang saat ini dipakai di Amerika Serikat.....	35
Tabel 2.	Bioaktif agen untuk DES yang tengah diteliti	42
Tabel 3.	Indikasi <i>on label</i> dan <i>off label</i> DES.....	48
Tabel 4.	Jenis <i>stent</i> untuk lesi <i>bifurcatio</i>	52
Tabel 5.	Perbandingan antara TD-OCT, FD-OCT, dan IVUS	67
Tabel 6.	Perbandingan berbagai modalitas diagnostik intrakoronar	69
Tabel 7.	Kriteria menegakkan <i>vulnerable plaque</i>	74
Tabel 8.	Perbandingan <i>StentBoost</i> dan IVUS.....	77
Tabel 9.	Keuntungan potensial dari <i>StentBoost</i>	77
Tabel 10.	Penggunaan ESV dalam beberapa penelitian.....	81
Tabel 11.	Hasil pemeriksaan laboratorium kasus 1	84
Tabel 12.	Hasil Pemeriksaan Angiografi Koroner	85
Tabel 12.	Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 2	88
Tabel 14.	Hasil Pemeriksaan Koroner Angiografi.....	88
Tabel 13.	<i>Guideline</i> rekomendasi IVUS pada PCI.....	93
Tabel 14.	Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 3	96
Tabel 15.	Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 4	98

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan 30% penyebab dari seluruh angka kematian di dunia. Sebanyak lebih dari 17 juta populasi dunia per tahun dan diduga akan semakin meningkat menjadi 23,6 juta pada tahun 2030. Penyakit jantung koroner menjadi kontributor terbesar dari penyakit kardiovaskular baik di negara maju maupun berkembang. Studi *The Global Burden of Disease* menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner diprediksi akan menjadi penyebab kematian pada 7,8 juta dari 11,11 juta penduduk di negara berkembang pada tahun 2020. Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyakit jantung yang salah satunya disebabkan oleh adanya penyempitan arteri koronaria akibat proses arterosklerosis atau spasme atau kombinasi dari keduanya. Angka mortalitas PJK mencapai 7 juta kematian per tahun dan hal ini tidak hanya menjadi beban kesehatan namun juga menjadi beban sosio-ekonomi.

Terapi revaskularisasi merupakan suatu pendekatan terapi penyakit jantung koroner yang penting selain terapi medis yang optimal. Pilihan terapi revaskularisasi pada penyakit jantung iskemik kronik saat ini yaitu *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dan *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG).

Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) diperkenalkan oleh Andreas Gruentzig (1939-1985) di Zurich, Swiss pada tahun 1977. Prosedur tersebut awalnya digunakan sebagai alternatif *Coronary Artery Bypass Grafting* (CABG) yang terbatas pada pasien PJK yang simptomatis (Gruentzig, 1979). Terjadinya penurunan tingkat stenosis dan perbaikan gejala klinis menyebabkan peningkatan penggunaan metode ini pada dekade berikutnya (Bourassa *et al*, 1989). Namun, selain memberikan keuntungan, PTCA juga mempunyai beberapa keterbatasan. (Smalling, 2009).

Keterbatasan pertama, penutupan pembuluh darah mendadak atau *abrupt vessel closure* yang terjadi, adanya diseksi saat *angioplasty*, serta terbentuknya trombus pada 6,8 hingga 8,3 persen kasus (Detre *et al.*, 1990; de Feyter, 1991; Lincoff, 1992). Komplikasi tersebut dapat terjadi beberapa menit setelah dilatasi balon dan dapat pula terjadi beberapa jam kemudian (Stone, 2006).

Keterbatasan kedua adalah terjadinya restenosis (penyempitan kembali) yang bertanggung jawab pada tingginya tingkat hospitalisasi dan reintervensi. Pada era 1980-an, restenosis terjadi pada 30-60% pasien dan menimbulkan gejala terutama pada 1-4 bulan pasca prosedur. Perkembangan pada teknologi PTCA memungkinkan untuk melakukan pada lebih banyak pasien dan dapat menurunkan tingkat kejadian restenosis. Namun, terobosan terbesar pada dunia intervensi koroner adalah penemuan *stent* koroner (Smalling, 2009).

Dua studi *multicenter* menunjukkan bahwa pemasangan *stent* dapat memperbesar diameter lumen, mengurangi risiko diseksi, menurunkan angka *subacute vessel closure*, dan mengurangi angka restenosis dibandingkan hanya menggunakan balon *angioplasty*. Hasil positif ini membuat FDA menyetujui pemakaian *stent* pada tahun 1994 dan membuka sejarah baru era *stenting* koroner di dunia (Fischman *et al.*, 1994; Serruys *et al.*, 1994).

Kombinasi antara teknik yang berkembang, regimen obat anti platelet yang efektif, dan indikasi yang lebih luas serta pengenalan generasi *stent* yang lebih fleksibel dengan pemasangan yang lebih mudah membuat *stenting* koroner menjadi terapi pilihan untuk sebagian besar pasien PJK (Stone, 2006).

Desain *stent* yang ideal diperlukan untuk meningkatkan angka keberhasilan prosedur PTCA *stenting* dan menurunkan angka kejadian komplikasi berupa *In-Stent Restenosis* (ISR) maupun *stent thrombosis*. Saat ini mulai banyak penggunaan *Intravascular Ultrasonography* (IVUS) untuk mengatasi keterbatasan angiografi koroner dan menghindari timbulnya komplikasi. IVUS menggambarkan suatu penampang *cross sectional* dari arteri koroner sehingga dapat mengidentifikasi morfologi dan karakteristik suatu plak aterosklerosis pada lesi intrakoronar. Untuk tercapainya tujuan

menurunkan angka kematian akibat PJK, perlu adanya informasi tentang perkembangan terapi intervensi pada PJK.

BAB II

PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK)

ANATOMI JANTUNG

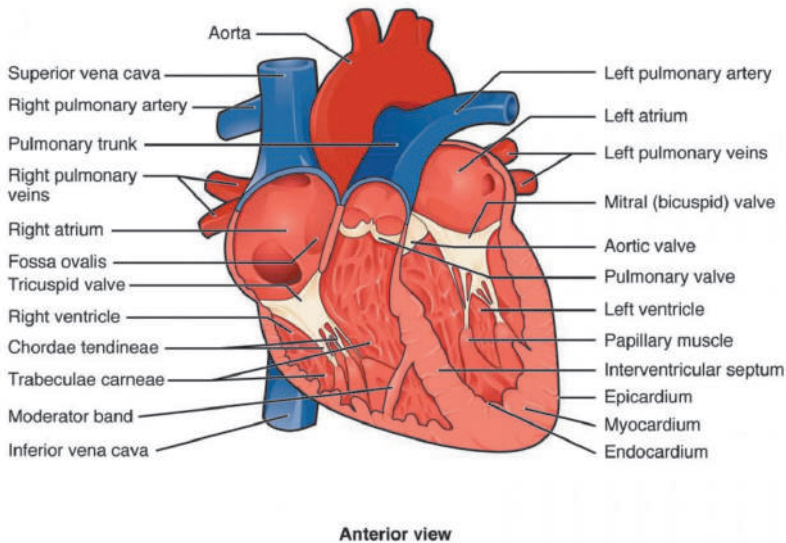
Jantung merupakan organ tubuh manusia yang terletak di rongga toraks di antara paru. Fungsi utama dari sistem kardiovaskular adalah untuk mengangkut nutrisi dan oksigen ke seluruh tubuh. Jantung memiliki panjang kira-kira 12 cm, lebar 9 cm, dan tebal 6 cm dengan massa rata-rata 250 g pada wanita dewasa dan 300 g pada pria dewasa. Pangkal jantung berada di bagian paling atas, di belakang sternum, dan semua pembuluh darah besar masuk dan keluar dari daerah ini (Mc Cohany,D 2007).

Jantung berfungsi sebagai pompa untuk mengirim darah yang kaya oksigen melalui semua bagian dari tubuh. Jantung berdetak rata-rata 100.000 kali per hari. Selama waktu itu, jantung memompa lebih dari 4.300 galon darah ke seluruh tubuh. Apeks jantung yang dibentuk oleh ujung ventrikel kiri menunjuk ke arah anterior, inferior, dan kiri, serta berada di atas diafragma.

Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan, yaitu:

1. Epikardium (lapisan paling luar)
Membran serous yang terdiri dari mesotelium yang meliputi lapisan pendukung jaringan ikat areolar.
2. Miokardium (lapisan bagian tengah)
Miokardium terdiri dari beberapa lapisan jaringan otot yang saling berkaitan dengan jaringan ikat, pembuluh darah, dan saraf.
3. Endokardium (lapisan paling dalam)
Lapisan dalam jantung, termasuk katup, ditutupi oleh *simple squamous epithelium*.

Miokardium merupakan jaringan otot jantung yang menyusun hampir 95% dinding jantung. Miokardium bertanggung jawab terhadap fungsi pompa jantung. Meskipun menyerupai otot rangka, otot jantung ini bekerja secara *involuter* (bekerja tidak dipengaruhi kehendak) seperti otot polos dan seratnya tersusun melingkari jantung. Lapisan terdalam dinding jantung, endokardium, terdiri dari sel endotelium yang melapisi dinding jantung bagian dalam serta membentuk permukaan katup jantung.



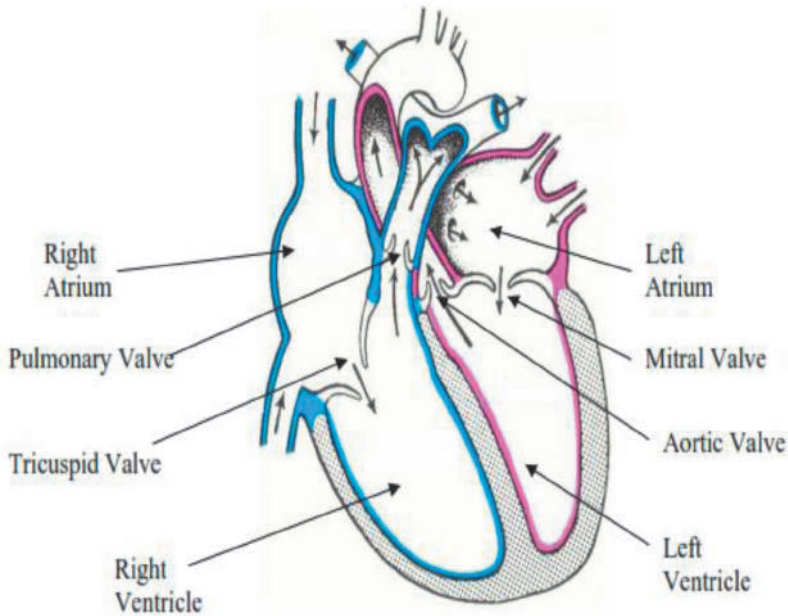
Gambar 1. Lapisan jantung (OpenStax, 2016).

Jantung memiliki 4 bilik, yaitu:

1. atrium kanan;
2. atrium kiri;
3. ventrikel kanan; dan
4. ventrikel kiri.

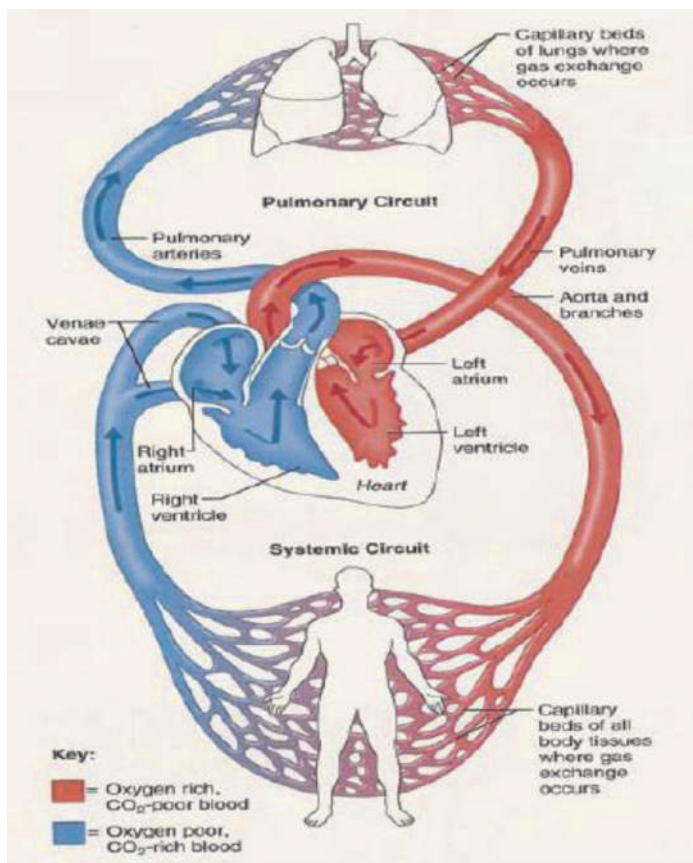
Fungsi ventrikel adalah menerima darah dari atrium dan memompa darah melalui arteri ke seluruh tubuh. Gambar 2 menggambarkan empat bilik jantung. Seperti bilik jantung, jantung memiliki empat katup jantung, dua katup *atrioventricular* (AV) dan dua katup semilunar. Katup AV terletak

di antara atrium dan ventrikel, di sebelah kanan adalah katup trikuspid dan katup mitral di sebelah kiri (Mc Cohany, 2007).



Gambar 2. Anatomi jantung (Mc Cohany, 2007).

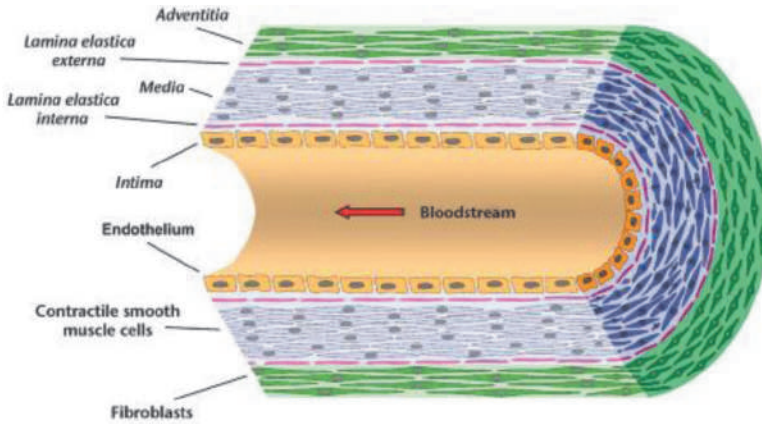
Setelah darah mengambil oksigen di paru-paru lalu kembali ke jantung melalui atrium kiri. Ventrikel kiri memompa darah yang mengandung oksigen melalui aorta ke seluruh tubuh. Darah kembali ke atrium kanan dengan kadar oksigen yang rendah. Sirkulasi ini dikenal sebagai sirkulasi sistemik. Sirkulasi darah melalui jantung dan kedua sistem sirkulasi dapat dilihat pada Gambar 3. Bagian atas (darah mengalir ke dan dari paru-paru) adalah sirkulasi paru-paru, sedangkan bagian bawah (darah mengalir ke dan dari seluruh tubuh) adalah sirkulasi sistemik. Darah di sisi kanan (dipompa oleh ventrikel kanan) adalah darah dengan oksigen rendah (Mc Cohany, 2007).



Gambar 3. Sirkulasi paru dan sirkulasi sistemik (Mc Cohany, 2007).

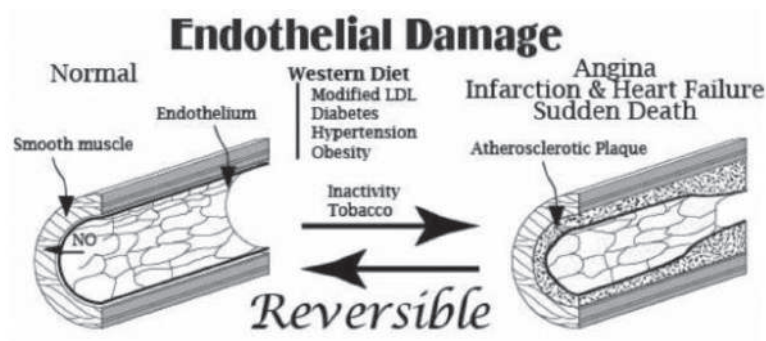
RIWAYAT ALAMIAH PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penyakit jantung koroner merupakan hasil dari interaksi antara faktor genetik, gaya hidup, dan faktor lingkungan. Arteri koroner berbentuk seperti tabung berongga yang merupakan tempat darah dapat mengalir. Dinding otot arteri koroner biasanya halus dan elastis dan dilapisi dengan lapisan sel yang disebut sel endotel. PJK merupakan penyakit jantung yang salah satu penyebabnya adalah adanya penyempitan arteri koronaria akibat proses arteriosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya.



Gambar 4. Arteri koroner yang normal dan bebas dari sumbatan (Lorkowski and Cullen, 2007).

Ketika usia manusia semakin bertambah, terjadi penumpukan lemak yang menyebabkan sedikit kerusakan pada dinding pembuluh darah. Zat lain yang melalui aliran darah, seperti sel-sel inflamasi, lemak protein, dan kalsium mulai menempel pada dinding pembuluh arteri jantung. Lemak dan zat-zat lain tersebut bergabung untuk membentuk bahan yang disebut plak. Seseorang yang memiliki satu atau lebih faktor risiko untuk PJK rentan terhadap peningkatan penumpukan lapisan lemak, yang dikenal sebagai *atheroma*. Penumpukan dapat menyebabkan sumbatan dan mengganggu aliran darah pada arteri koroner.



Gambar 5. Plaque atau plak (Kakadiya, 2009).

Seiring bertambahnya waktu, plak yang ada pada bagian dalam arteri mempunyai ukuran yang berbeda. Sehingga, sel endotel juga dapat mengalami iritasi dan gagal berfungsi dengan baik. Hal tersebut menyebabkan penyempitan arteri dan pecahnya bekuan darah. Dalam kasus lain, bekuan darah (trombus koroner) dapat secara tiba-tiba menghentikan suplai darah ke otot jantung (oklusi koroner), menyebabkan salah satu dari tiga kondisi yang serius, yang disebut sindrom koroner akut.

Faktor risiko utama yang mendukung terjadinya PJK meliputi:

1. Hiperlipidemia (Kadar kolesterol tinggi, khususnya *Low-Density Lipoprotein*/LDL).

Penelitian yang dilakukan oleh Peter *et al.* (1998), ditemukan bahwa tekanan darah, kolesterol total, dan kolesterol LDL secara efektif dapat menjadi faktor risiko PJK. Sebesar 45% serangan jantung di Eropa Barat adalah karena adanya dislipidemia. Orang dengan kadar kolesterol HDL yang rendah memiliki peningkatan risiko PJK dan prognosis yang lebih buruk.

2. Tekanan darah tinggi

Tekanan darah tinggi merupakan salah satu faktor risiko utama penyebab terjadinya PJK. Menurut Escobar (2002), pada PJK sering ditemukan pada penderita dengan hipertensi. Angka kematian karena PJK 2,3 kali lebih besar ketika disertai dengan hipertensi. Ada beberapa mekanisme patofisiologi yang menghubungkan penyakit hipertensi dengan PJK.

Hipertensi menyebabkan disfungsi endotel, memperburuk proses aterosklerosis dan memberikan kontribusi untuk membuat plak aterosklerosis lebih tidak stabil. Hipertrofi ventrikel kiri yang merupakan komplikasi yang umumnya terjadi pada hipertensi akan menyebabkan penurunan aliran darah cadangan pembuluh darah koroner dan meningkatkan kebutuhan oksigen miokard. Kedua mekanisme tersebut berkontribusi terhadap terjadinya iskemia miokard.

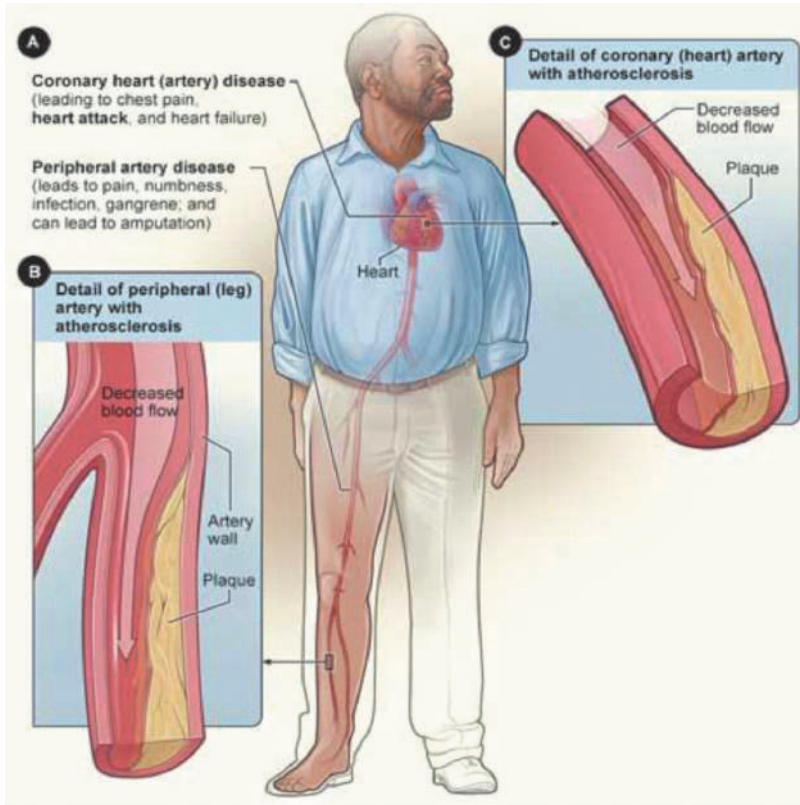
Dari sudut pandang klinis penderita hipertensi harus dilakukan evaluasi lengkap mengenai faktor risiko aterosklerosis, kerusakan dari pembuluh darah, dan adanya keterlibatan arteri koroner. Hal ini penting karena pada pasien hipertensi yang mengalami infark miokard didapatkan komplikasi dan angka kematian yang lebih besar.

3. *Diabetes Mellitus (DM)*

Intoleransi terhadap glukosa sejak dulu telah diketahui sebagai faktor predisposisi terjadinya kelainan pembuluh darah. Penelitian menunjukkan bahwa pada laki-laki yang menderita DM mempunyai risiko terjadi PJK sebesar 50% lebih tinggi dibandingkan orang normal, sedangkan pada perempuan risikonya menjadi 2x lipat. DM dapat menyebabkan peningkatan faktor risiko lain termasuk peningkatan kadar kolesterol, tekanan darah tinggi, dan obesitas.

4. Merokok

Asap rokok menjadi faktor risiko terjadinya PJK karena dapat menurunkan kolesterol HDL, meningkatkan tekanan darah, dan kerusakan jaringan jantung. Karbon monoksida (CO) yang terkandung di dalam asap rokok lebih kuat menarik atau menyerap oksigen dibandingkan sel darah merah sehingga akan menurunkan kapasitas sel darah merah untuk membawa oksigen ke jaringan termasuk ke dalam jantung.



Gambar 6. Menunjukkan tempat plak memengaruhi arteri di jantung dan kaki (Gibbons National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015).

Gambar A menunjukkan lokasi penyakit jantung koroner dan penyakit arteri perifer. Gambar B menunjukkan gambaran yang lebih detail dari pembuluh darah arteri kaki dengan aterosklerosis (penumpukan plak) yang sebagian menghalangi aliran darah. Gambar C merupakan gambaran yang lebih detail dari pembuluh darah arteri koroner jantung dengan aterosklerosis.

5. Riwayat keluarga
Faktor riwayat keluarga dan genetika berperan dalam patogenesis PJK, di mana hal tersebut digunakan sebagai pertimbangan dalam

diagnosis, penatalaksanaan serta pencegahan PJK (Norman, *et al.*, 1994). PJK kadang dapat merupakan manifestasi kelainan gen tunggal spesifik yang berhubungan dengan mekanisme terjadinya aterosklerotik (Goldstein dan Brown, 1983). Penelitian menunjukkan bahwa apabila orang tua mengalami PJK, maka anaknya dan saudara kandung lainnya mempunyai risiko lebih dari dua kali terkena PJK (Forde dan Thelle, 1977; Rissanen, 1979).

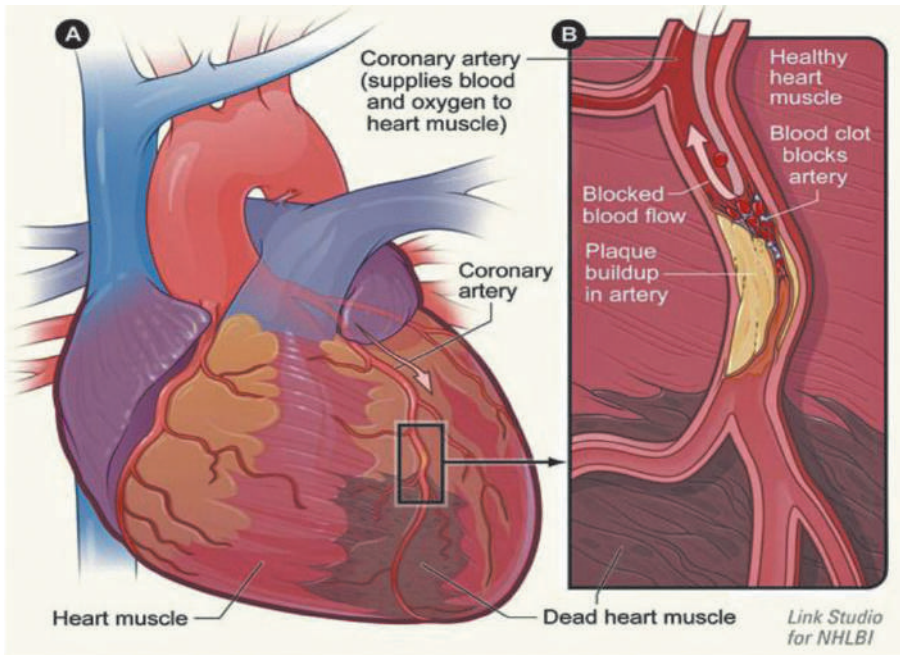
Suatu analisis univariat yang dilakukan di RS Haji Jakarta menyebutkan bahwa 60,7% responden yang mengalami PJK memiliki riwayat keluarga dengan PJK (Saputri dan Herawati, 2016). Selain itu, hasil analisis bivariat juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian PJK pada usia dewasa menengah – akhir ($p\text{ value} = 0.027$), di mana responden yang memiliki riwayat keluarga PJK mempunyai peluang 3.69 kali dalam mengalami PJK di usia dewasa menengah – akhir (Saputri dan Herawati, 2016). Hal ini sejalan dengan teori yang menyebutkan bahwa keluarga yang memiliki anggota keluarga yang menderita PJK dibawah umur 55 tahun, menunjukkan bahwa ada anggota lain dari keluarga tersebut yang memiliki penyakit jantung yang bersifat prematur yaitu seseorang yang penyakit jantung di bawah umur 55 tahun (Soeharto, 2001).

6. Jenis kelamin

Pria, obesitas, usia di atas 50 tahun, kurang olahraga, stres dan ketegangan juga dapat menjadi faktor predisposisi perkembangan aterosklerosis. Saat aterosklerosis berlangsung, *atheroma* yang terbentuk di dalam pembuluh darah akan menyumbat, mengeras, dan berubah menjadi plak. Apabila sumbatan oleh plak dalam pembuluh darah koroner menyebabkan penyempitan lebih dari 50% dari diameter arteri koroner, maka hal ini akan menyebabkan hambatan aliran darah ke otot jantung.

Adanya ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dan permintaan oksigen dapat menyebabkan rasa tidak nyaman di dada (sesak, terasa penuh, dan berat atau nyeri) di tengah dada dan/atau di atas payudara kiri) yang disebut sebagai angina pectoris. Ketika penyumbatan arteri

koroner yang terjadi cukup parah akan dapat benar-benar memotong pasokan oksigen dan nutrisi ke otot jantung yang berakibat terjadinya serangan jantung.



Gambar 7. Penyumbatan arteri koroner
(Gibbons National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015).

Dalam gambar A, dapat dilihat lokasi arteri koroner jantung. Gambar B menunjukkan arteri koroner jantung yang terjadi penyempitan akibat dari timbunan plak. Timbunan plak dalam arteri koroner jantung akan menghambat aliran darah.

BAB III

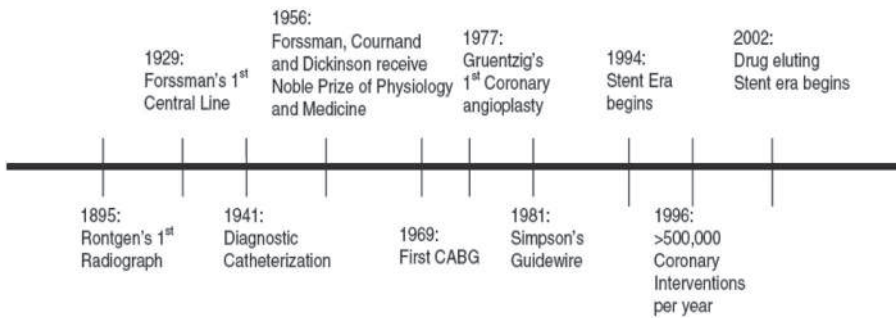
INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

SEJARAH TERAPI INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Konsep *transluminal angioplasty* pertama kali ditemukan pada tahun 1964 oleh Dotter dan Judkins dengan cara memasukkan suatu dilator yang kaku pada pembuluh darah yang mengalami penyempitan melalui suatu *guidewire*. Saat itu, teknik tersebut dianggap efektif untuk terapi penyempitan pada pembuluh darah perifer. Akan tetapi dibutuhkan dilator yang kaku dan berukuran besar dalam pelaksanaannya yang berdampak kurang baik pada pembuluh darah akibat trauma yang dihasilkan (Stone, 2006).

Pada tahun 1970-an, CABG telah menjadi metode pengobatan yang diterima untuk penyakit arteri koroner. Pada tahun 1977 Andreas Gruentzig pertama kali memperkenalkan teknik PTCA menggunakan balon dengan ukuran yang lebih kecil dan lebih lentur jika dibandingkan dengan menggunakan dilator. Beberapa eksperimen dilakukan pada binatang, kadaver, dan arteri perifer serta terakhir pada pembuluh darah koroner manusia pada saat dilakukan CABG (Stone, 2006).

Pengembangan dan penyempurnaan dari PTCA pada tahun 1980an membawa teknologi baru dalam PJK. *Balloon angioplasty* merupakan satu-satunya prosedur revaskularisasi dengan menggunakan kateter yang dilakukan secara luas sampai pertengahan tahun 1990, baru kemudian diperkenalkan metode *atherectomy* dan *stenting*, dan sejak saat itu istilah PCI sering dipakai. Sejak metode *stenting* diperkenalkan, PCI berkembang dengan sangat pesat dan hanya 10 tahun sejak diperkenalkan, PCI telah dikerjakan sebanyak 800.000 prosedur pertahun, sedangkan prosedur CABG hanya dikerjakan pada 350.000 penderita penyakit jantung iskemia di Amerika dan Eropa.



Gambar 8. Alur sejarah PCI (Bourassa *et al.*, 1989).

PCI menjadi prosedur revaskularisasi yang paling sering digunakan di seluruh dunia. Adanya perkembangan pada alat-alat baru dan pada bidang farmakologi sebagai terapi tambahan pada prosedur PCI meningkatkan angka keberhasilan prosedur mencapai 98% serta meminimalkan risiko kematian akibat prosedur sampai 1%. Pemasangan *stent* atau penyangga pada pembuluh darah berguna untuk mencegah terjadinya penyempitan pembuluh darah kembali (Stone, 2006).

Temuan dari angiografi koroner menjadi panduan strategi untuk memberikan pengobatan terbaik. Pilihan terapi medis, *angioplasty* dan *stenting*, atau *Coronary Artery Bypass Graft Surgery* (CABG) tergantung pada tingkat keparahan penyakit. Secara umum, pasien dengan penyempitan koroner yang tidak mengganggu aliran darah arteri koroner menerima obat-obatan dan modifikasi gaya hidup untuk membantu mencegah perkembangan penyakit. Jika pasien memiliki aterosklerosis koroner menyebabkan gangguan aliran darah di arteri koroner, *ballon angioplasty* dan *stenting* dapat menjadi pilihan. Pada pasien dengan beberapa daerah penyempitan atau penyumbatan arteri koroner, CABG umumnya direkomendasikan.

Sepertiga dari pasien dengan PJK akan menjalani angioplasti koroner dan *stenting*. Prosedur ini berlangsung di laboratorium kateterisasi jantung, menggunakan jenis kateter yang sama yang digunakan untuk *diagnostic coronary angiography*. Pada waktu dilakukan balon angioplasti, kateter dengan balon yang terletak di ujungnya akan mendorong

plak ke dinding arteri untuk memungkinkan aliran darah di arteri menjadi lebih baik. Teknik angioplasti lain melibatkan perangkat yang menghilangkan plak di arteri dengan cara memotongnya. *Stenting* koroner sering menyertai prosedur angioplasti. *Stent* mengurangi kemungkinan pembuluh akan menutup kembali (restenosis) setelah angioplasti. Prosedur balon angioplasti umumnya memerlukan waktu 1 hingga 2 jam dengan anestesi lokal. Obat pengencer darah yang disebut inhibitor glikoprotein IIb/IIIa, dapat diberikan secara intravena selama angioplasti untuk mencegah terjadinya bekuan darah intrakoronar. Kebanyakan pasien akan memerlukan observasi di rumah sakit selama 1 hari dan dapat melanjutkan kegiatan normal dalam waktu seminggu kemudian. Pasien yang menerima *stent* koroner akan diberikan obat pengencer darah (biasanya clopidogrel) selama 6-12 bulan di samping pemberian aspirin jangka panjang untuk mencegah pembekuan darah dari pengembangan pada *stent*. Beberapa pasien memiliki plak koroner yang tidak cocok untuk prosedur balon angioplasti atau *stenting* karena arteri koroner terlalu kecil, atau ada penyumbatan lengkap yang tidak dapat dilewati oleh balon.

Pada pasien PJK sekitar 10% akan menjalani operasi CABG. Pasien dengan penyempitan yang berat atau penyumbatan arteri koroner terjadi pada pembuluh darah utama kiri atau pasien dengan keterlibatan dua atau tiga arteri koroner umumnya dipertimbangkan untuk CABG. Pada pasien dengan ukuran arteri koroner yang sangat kecil, ahli bedah mungkin tidak dapat melakukan operasi. Dalam CABG, ahli bedah menggunakan sebagian dari pembuluh yang sehat (baik arteri atau vena) dari kaki, dada, atau lengan untuk membuat jalan memutar atau memotong jalan di sekitar bagian arteri koroner yang mengalami sumbatan. Tergantung pada berapa banyak arteri koroner (dan cabang utama mereka) yang terlibat, pasien biasanya menerima 1 sampai 5 *bypass*. Pembuluh darah yang paling umum digunakan untuk *bypass* adalah vena safena dari kaki, arteri mamaria internal dari dada, dan arteri radial dari lengan. Selama CABG, mesin jantung-paru artifisial akan mempertahankan sirkulasi tubuh, sementara ahli bedah melakukan operasi pada jantung. Operasi CABG membutuhkan anestesi umum dan biasanya dibutuhkan perawatan selama 4-7 hari. Untuk pemulihan sepenuhnya diperlakukan waktu hingga 3 bulan setelah operasi.

Pemilihan operasi angioplasti atau *bypass* didasarkan pada dokter dan keinginan pasien, serta karakteristik dari pasien yaitu seperti diabetes atau gagal jantung. Angioplasti harus dipertimbangkan ketika penyempitan terjadi pada satu, dua, atau bahkan tiga arteri apabila karakteristik dari pembuluh darah arteri sesuai untuk dilakukan angioplasti. Ketika ada penyempitan yang signifikan dari arteri koroner utama kiri atau dari ketiga arteri koroner utama, CABG harus dipertimbangkan. CABG lebih direkomendasikan pada pasien dengan diabetes dan/atau gagal jantung ketika melibatkan penyempitan pada dua atau tiga arteri. Jika revaskularisasi memungkinkan, baik angioplasti atau CABG dapat diusulkan ketika pengobatan medis telah gagal untuk meredakan angina.

PROSEDUR INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Dasar dari prosedur angioplasti koroner awalnya adalah sama dengan prosedur diagnostik angiografi koroner yaitu dengan memasukkan kateter secara perkutan dengan menggunakan anastesi lokal. Kemudian *guidewire* dimasukkan melewati kateter yang sudah terpasang pada ostium pembuluh darah koroner melewati lesi yang dituju. Selanjutnya balon kateter dimasukkan melalui *guidewire* dan ditempatkan pada lesi yang dituju. Setelah itu baru dilakukan inflasi balon sebelum dilakukan pemasangan *stent* (Stone, 2006).

Sebelum prosedur dimulai, penderita diberi terapi aspirin 325 mg per hari dan *loading* clopidogrel (*platelet ADP-receptor antagonist*) untuk meminimalkan deposisi platelet pada endotel yang rusak akibat dilatasi balon serta pemasangan *stent*. Pada kasus tertentu perlu diberikan *intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers* untuk menurunkan insiden *periprocedural myocardial infarction* ataupun *stent thrombosis* (Stone, 2006).

Prosedur angioplasti biasanya dilakukan melalui arteri femoralis. Namun, pada kondisi tertentu teruma jika ada kelainan pada arteri femoralis, dilakukan pendekatan melalui arteri brachialis dan radialis. Setelah pemasangan *sheath* pada arteri, diberikan terapi antitrombin pada awal prosedur angioplasti dan obat yang sering digunakan adalah

unfractionated heparin (70 unit/kg) dengan dosis diturunkan menjadi 50 unit/kg jika sejak awal direncanakan pemberian *GPIIb/IIIa inhibitor*. Selama pemberian heparin, *Activated Clotting Time* (ACT) dipertahankan antara 275-300 detik (Stone, 2006).

MEKANISME INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Pada waktu dilakukan pelebaran lumen pembuluh darah dengan tindakan angioplasti terjadi kompresi dari *atheromatous plaque* serta keluarnya komponen cairan dari *soft plaque*. Akan tetapi mekanisme ini hanya memberikan kontribusi yang kecil terutama pada lesi yang fibrotik bahkan meskipun inflasi balon dilakukan sampai waktu 1 menit. Mekanisme yang diduga paling banyak memberikan kontribusi dalam hal perbaikan lumen pasca dilatasi dengan menggunakan balon adalah *plaque distribution* yang digambarkan seperti jejak kaki pada pasir basah. Demikian juga *over stretching* akibat balon angioplasti dianggap memberikan kontribusi yang besar dalam hal perbaikan diameter dari pembuluh darah akibat ruptur dari intimal *plaque* dan disrupsi dari media dan adventia (Stone, 2006).

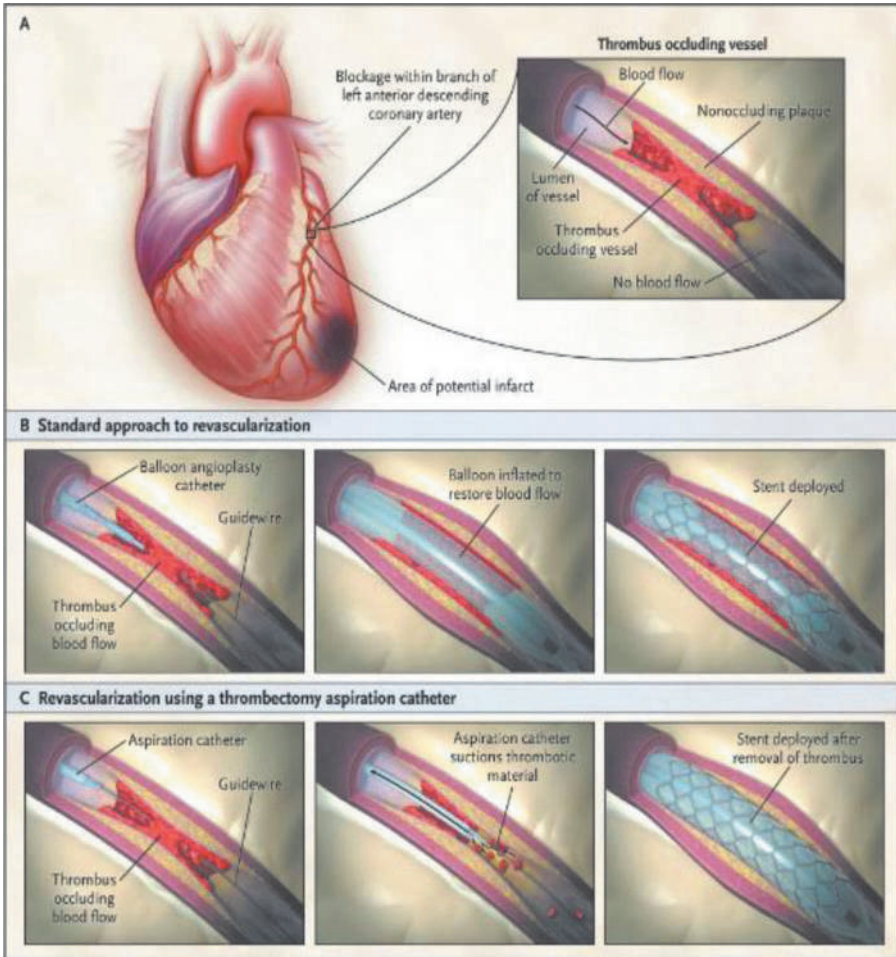
Secara teoritis dilatasi lesi dengan menggunakan rasio balon/arteri 1:1 seharusnya dapat memperbaiki lumen arteri, tetapi *over stretching* dinding pembuluh darah akan menyebabkan mekanisme *elastic recoil* serta *vasospasme* lokal dan akan menyebabkan adanya residual stenosis sekitar 30%. Di lain pihak *stenting* dapat mengatasi masalah *elastic recoil*, spasme serta diseksi sehingga residual stenosis dapat ditekan sampai 0%. Embolisasi di distal sering terjadi terutama pada kasus angioplasti pada *bypass vein graft* serta pada lesi yang mempunyai kandungan trombus yang besar. *Atheroemboli* yang mempunyai ukuran > 1 mm akan dapat menyebabkan penutupan mendadak aliran darah sedangkan jika embolinya kecil dapat menyebabkan nyeri dada, peningkatan enzim jantung dan *no reflow phenomenon* (Stone, 2006).

Pada tahun 2001, *Drug Eluting Stent* (DES) diperkenalkan sebagai strategi untuk meminimalkan kejadian restenosis dan kebutuhan untuk dilakukan intervensi ulang. DES dikembangkan untuk mencegah

hyperplasia neointimal (medial *hyperproliferation*) dan restenosis ketika menyangga pembuluh yang terganggu oleh PTCA. Meskipun DES efektif dalam mengurangi restenosis namun masih terdapat risiko terjadinya *stent thrombosis plaque*. Risiko keseluruhan karena pada pada pasien dengan DES, angka kematian karena trombotik sebesar 12%. Pada DES, *stent thrombosis* merupakan *primary thrombosis*. Hal ini dipengaruhi oleh tingkat cakupan endotel dan intensitas terapi antiplatelet.

Teknik metode intervensi PTCA *stent*:

1. Desinfeksi area arteri yang akan dilakukan pungsi dengan *betadine*.
2. Pasang doek steril seluruh tubuh kecuali muka.
3. Lakukan anestesi lokal dengan lidokain 2% pada area yang akan dipungsi.
4. Lakukan pungsi arteri dengan *needle*.
5. Pasang *introducer sheath* jika sudah berhasil dilakukan pungsi.
6. Pilih *guiding* kateter sesuai dengan sudut atau arah dari pembuluh darah dan *backup* yang optimal.
7. *Coaxial alignment* adalah yang terbaik.
8. Arahkan *guidewire* melewati target pembuluh darah yang mengalami stenosis sampai pada posisi distal.
9. Inseri *balloon-stent* melalui katup hemostasis pada *guiding* kateter.
10. Letakkan *balloon-stent* ditengah–tengah lesi, dengan bantuan petanda *radio-opaque* pada balon.
11. Kembangkan *balloon-stent*, tekanan inflasi yang adekuat harus digunakan, balon dikembangkan selama 10-30 detik sesuai toleransi, *stent* dapat dikembangkan selama 10-20 detik.



Gambar 9. Ilustrasi prosedur PTCA stent (Vetrovec *et al.*, 2008).

BAB IV

KETERBATASAN INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

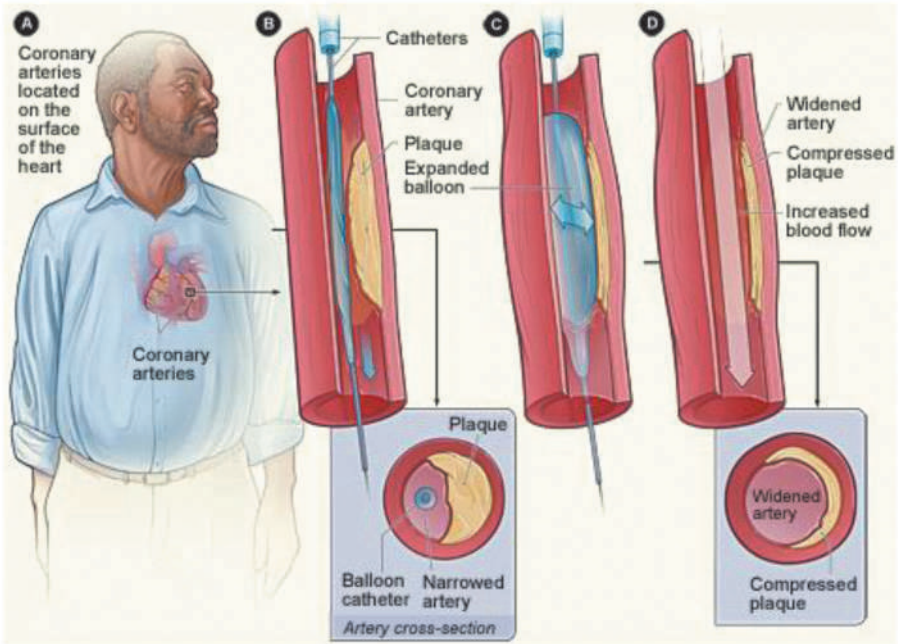
BALLOON ANGIOPLASTY

Pada tahun 1977, prosedur pertama *balloon angioplasty* pada arteri koroner dilakukan di Zurich, Swiss, oleh Andreas Gruentzig, seorang dokter kelahiran Jerman. Pengembangan atas penemuan Dokter Charles Dotter, yang pertama melakukan prosedur angioplasti pada arteri kaki lebih dari satu dekade sebelumnya. Revolusi dalam pengobatan penyakit arteri koroner dengan metode *ballon angioplasty* dimulai oleh Dr. Gruentzig. Angioplasti digunakan sebagai terapi untuk membuka kembali pembuluh darah arteri yang menyempit. Angioplasti juga disebut PTCA. PTCA digunakan untuk pengobatan utama setelah infark miokard akut, terapi ini memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi trombolitik berkaitan dengan pemulihan aliran darah koroner dan juga tingkat kejadian iskemia berulang, *reinfarction*, stroke, dan angka kematian yang lebih rendah (Grines *et al.*, 1999).

Metode PTCA sebagai pengobatan utama memiliki keterbatasan antara lain pada kondisi *abrupt vessel closure* atau penutupan pembuluh darah mendadak yang terjadi karena diseksi arteri koroner pada waktu dilakukan angioplasti. Dalam penelitian sejumlah 900 pasien dengan infark miokard akut, angioplasti yang dikombinasikan dengan implantasi dari *heparin-coated Palmaz-Schatz stent* memberikan hasil yang lebih baik daripada angioplasti primer saja. Penilaian berdasarkan terhadap angka kematian, *reinfarction*, *disabling stroke*, atau *target-vessel revascularization* untuk terapi iskemia (Grines *et al.*, 1999).

Metode *balloon angioplasty* menggunakan tabung panjang tipis yang disebut kateter yang memiliki balon kecil di ujungnya. Balon kemudian

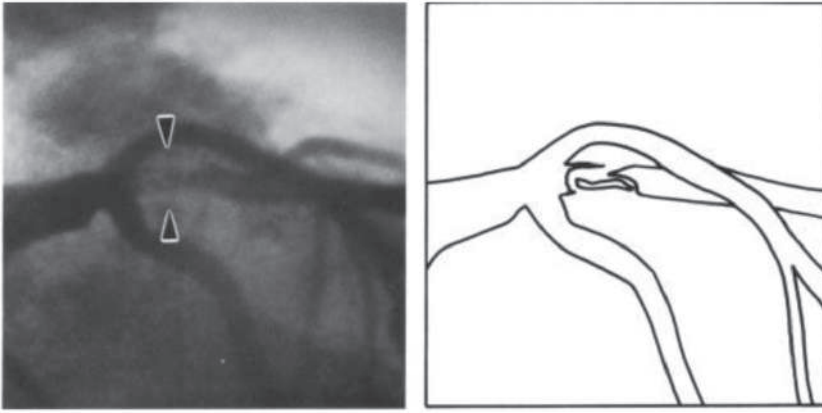
dikembangkan pada lokasi yang mengalami penyumbatan arteri untuk meratakan *plaque* di dinding arteri sehingga dapat memperlancar peredaran darah di jantung.



Gambar 10. Ilustrasi proses *balloon angioplasty* (Gibbons National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015).

Coronary Artery Dissection

Prosedur angioplasti dianggap berhasil jika diameter stenosis setelah PTCA adalah kurang dari 50%. Diseksi arteri dapat muncul ditandai dengan adanya kelainan dari dinding pembuluh setelah PTCA, *luminal filling defect suggestive of intimal flap*, atau ekstrasvasi kontras di luar lumen setelah dilatasi.



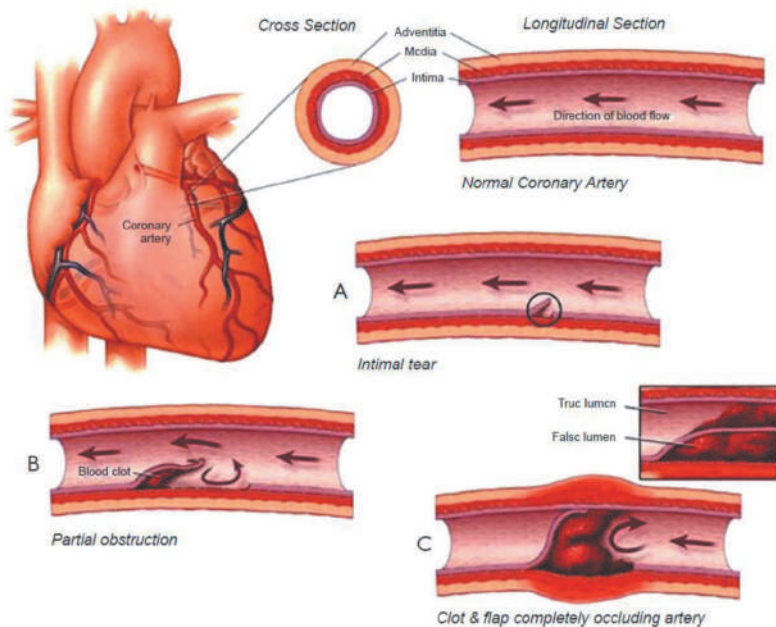
Gambar 11. Angiogram dan ilustrasi dari *Left Anterior Descending Arteri Coronary* setelah dilatasi (Black *et al.*, 1989).

Diseksi arteri koroner merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada prosedur angioplasti dan berhubungan langsung dengan cedera lokal pada tempat yang dilakukan dilatasi. Diseksi aorta juga dapat disebut abnormalitas lapisan tunika media aorta, didukung oleh pendarahan intramural yang mengakibatkan terpisahnya lapisan tunika intima dan media aorta sehingga terbentuk *true lumen* dan *false lumen*. Meskipun diseksi bisa disebabkan oleh karena cedera akibat kanulasi *guiding catheter*, diseksi juga bisa disebabkan oleh karena usaha yang dilakukan untuk memasukkan *guidewire* pada pembuluh darah yang berkelok-kelok.

Faktor predisposisi terjadinya diseksi aorta yaitu riwayat hipertensi, aneurisma aorta, katup aorta bicuspid, koartasio aorta, setelah penggantian katup aorta, kateterisasi jantung, post CABG, penyakit inflamasi yang menyebabkan vaskulitis, penyakit kolagen, sindroma turner dan pemakaian kokain. Faktor risiko terpenting pada diseksi aorta akut yaitu hipertensi sistemik. Sebanyak 72% pasien dengan diseksi aorta akut mempunyai riwayat hipertensi. Sebagian besar diseksi dapat juga disebabkan oleh cedera yang tidak terkontrol pada saat dilatasi dengan kateter balon.

Evaluasi pada binatang coba dan kadaver menunjukkan bahwa diseksi lokal didapatkan secara rutin segera setelah dilatasi balon kateter. Apabila diseksi yang terjadi kecil, tidak progresif serta tidak menyebabkan gangguan aliran darah distal dari tempat diseksi, diseksi tersebut tidak akan mempunyai dampak klinis. Evaluasi secara angiografi 6 minggu setelahnya umumnya didapatkan penyembuhan secara lengkap pada segmen yang mengalami diseksi (Stone, 2006).

Penyebab utama kematian pada diseksi aorta yaitu ruptur aorta, tamponade jantung, kegagalan sirkulasi, stroke, dan iskemia visceral. Keluhan yang dialami oleh seseorang dengan diseksi aorta adalah nyeri dada yang tajam seperti teriris pisau.



Gambar 12. Diseksi arteri koroner (Tashtoush et al., 2009).

Abrupt Vessel Closure

Abrupt vessel closure karena tindakan angioplasti koroner mempunyai dampak klinis yang penting serta mempunyai angka kesakitan dan

kematian yang tinggi. *National Heart, Lung, And Blood Institute (NHLBI)* melaporkan pada pasien yang dilakukan tindakan *periprocedural coronary occlusion* (PCA), sebesar 6,8% pasien mengalami PCA. Beberapa teknik intervensi perkutan yang baru telah dikembangkan termasuk untuk mengurangi efek terjadinya *abrupt closure* atau perbaikan iskemia miokard yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah arteri (Lincoff,, 1992).

Sebelum era pemasangan *stent*, adanya diseksi yang luas setelah dilakukan dilatasi balon dapat menyebabkan gangguan aliran ke distal pembuluh darah setelah lesi dan kadang menyebabkan oklusi total pada segmen yang dilakukan dilatasi. Kejadian *abrupt closure* sebagian besar diakibatkan oleh karena diseksi, dan bisa juga disebabkan oleh karena pembentukan trombus serta spasme. *Abrupt closure* dapat terjadi beberapa menit setelah dilatasi balon, oleh karena itu pada prosedur *balloon angioplasty* secara rutin dilakukan observasi selama 10 menit setelah dilatasi balon yang terakhir sebelum penderita dipindah dari ruang kateterisasi. Meskipun demikian dilaporkan kira-kira 0,5-1% dari kasus *abrupt closure* dapat terjadi dalam beberapa jam setelah prosedur (Stone, 2006).

Pada era *stenting* dengan melakukan pemasangan *stent* secara elektif masalah tersebut dapat diminimalkan. Saat ini sudah jelas bahwa trombus kaya platelet memberikan kontribusi yang besar untuk terjadinya *abrupt closure* dan kejadian ini dapat diminimalkan dengan pemberian GPIIb/IIIa inhibitor (Stone, 2006).

CORONARY STENTING (PCI)

Sejak diperkenalkannya PTCA oleh Gruntzig pada tahun 1977, kemajuan besar telah dibuat dalam praktek klinis PCI. Puel dan Sigwart, pada tahun 1986, memperkenalkan *stent* koroner pertama yang digunakan sebagai penyangga yang bermanfaat mencegah *vessel closure* selama PTCA berlangsung dan mengurangi kejadian restenosis. Meskipun penggunaan perangkat ini semakin meluas, *Bare Metal Stent* (BMS) telah dikaitkan dengan tingginya tingkat restenosis 20-30% membutuhkan intervensi ulang. Restenosis terjadi sebagai akibat dari hiperplasia neointimal,

pertumbuhan jaringan parut di dalam *stent* akibat dari proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah tersebut. Proses ini terjadi secara klinis dalam waktu 6-9 bulan pertama setelah penempatan *stent*, dan terjadi sebagai respons terhadap cedera dan inflamasi.

Healing Process

Setelah prosedur *ballon angioplasty*, tubuh berusaha untuk memperbaiki kerusakan akibat prosedur yang terkait dengan cedera mekanik. Dalam beberapa menit platelet dan fibrin akan menempel pada tempat cedera dan dalam beberapa jam sampai beberapa hari sel-sel radang mulai infiltrasi di tempat cedera, sitokin dilepaskan dan *vascular smooth muscle* mulai migrasi dari tunika media ke lumen, kemudian mengalami proliferasi, hipertrofi serta mengeluarkan matriks ekstraselular. Kemudian secara simultan terjadi kolonisasi sel endotel yang secara perlahan kembali berfungsi normal sebagai *barrier* serta fungsi untuk mensekresi *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA) dan *Endothelium Derived Relaxation Factor* (EDRF). Selain terjadi respon proliferasi neointimal, juga akan terjadi *elastic recoil* lebih lanjut dan *fibrotic contraction* dari dinding pembuluh darah (*negative vessel remodeling*).

Berbeda jenis tindakan intervensi yang dilakukan serta lokasi arteri yang terlibat, berbeda pula derajat proliferasi yang terjadi. Sebagai contoh, pada pemasangan *stent* terjadinya penyempitan kembali secara eksklusif disebabkan oleh hiperplasi neointimal sedangkan pada prosedur yang tidak menggunakan *stent* adanya penyempitan kembali lebih banyak disebabkan oleh karena kontraksi pembuluh darah. Selain itu juga ada perbedaan yang bervariasi pada setiap pasien dalam proses *late healing respond* setelah tindakan *stenting*. Hal tersebut tercermin dari besarnya *late loss* di dalam lumen antara saat prosedur sampai proses perbaikan secara lengkap (6 bulan) (Stone, 2006).

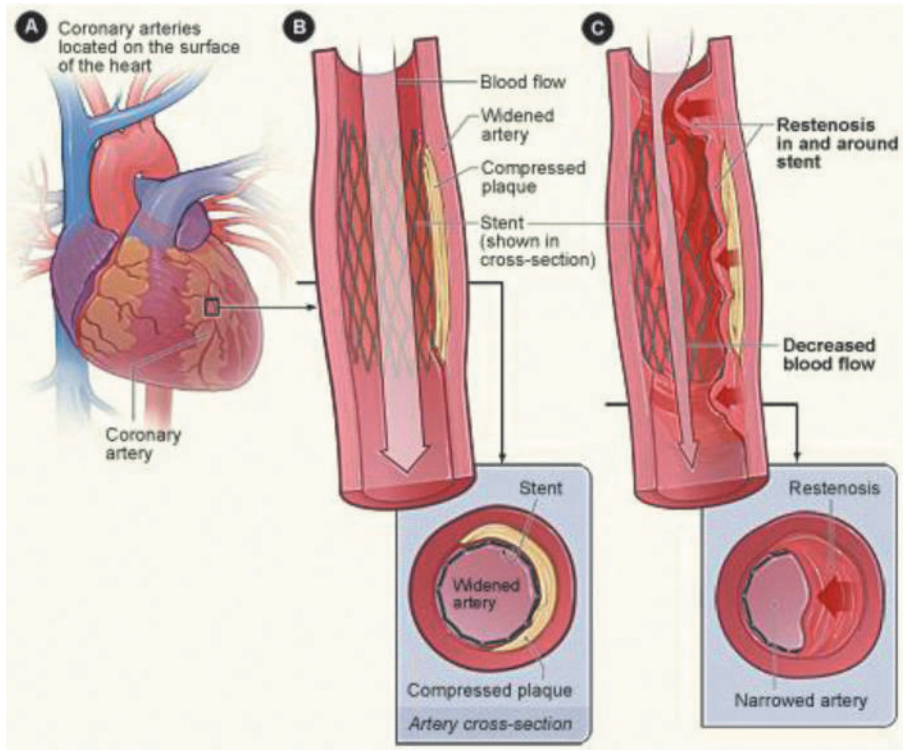
Dan jika proses *healing* terjadi secara berlebihan semua perbaikan diameter lumen yang terjadi setelah tindakan *stenting* akan hilang selama proses *healing*. Hal tersebut menyebabkan pembuluh darah kembali menyempit seperti sedia kala dan menimbulkan iskemia miokard yang

kita sebut sebagai restenosis. Restenosis dapat terjadi baik setelah PTCA saja ataupun yang dilanjutkan dengan pemasangan *stent* baik BMS maupun DES. Angka kejadian ISR 6 bulan setelah PTCA dengan balon terjadi pada 30-50%, di mana 50-75% mengalami gejala iskemia berulang, dan sering mengalami angina yang progresif. Akhir-akhir ini penggunaan *stent* koroner diterima secara luas untuk mengurangi kejadian restenosis. Penggunaan BMS menurunkan kejadian restenosis sebesar 20-30% dibandingkan dengan PTCA tanpa *stent*, angka ini terus menurun hingga 3-5% (Gruentzig, 1979; Meier, 2007; Vogel, 2009).

Meskipun terjadi penurunan yang signifikan, namun terapi dan pencegahan ISR masih menjadi tantangan tersendiri. Berbagai pendekatan terapi digunakan untuk mencegah terjadinya ISR mulai dari radiasi intrakoronar hingga penggunaan berbagai *stent* berselaput obat. Patofisiologi ISR melibatkan peranan seluler maupun molekuler, tetapi yang terpenting adalah adanya hiperplasi dari *Smooth Muscle Cell* (SMC) yang tak terkendali (Bourassa *et al*, 1989; Vogel, 2009).

In-Stent Restenosis (ISR)

Keterbatasan utama balon koroner angioplasti dan *stenting* adalah terjadinya restenosis. Pada tindakan angioplasti dengan menggunakan balon saja, angka kejadian restenosis sebesar 40%. Implantasi *stent* mengurangi kejadian restenosis sampai 25%. Radiasi intrakoronar (*brachytherapy*) adalah pengobatan yang paling efektif untuk ISR. Prosedur ini melibatkan balon angioplasti dari segmen koroner yang mengalami stenosis, diikuti dengan penggunaan kateter iradiasi selama beberapa menit. Jaringan koroner iradiasi yang cenderung kurang tumbuh dalam *stent*, mengurangi risiko terjadinya restenosis. Selama 2 tahun terakhir, generasi baru *drug-eluting stent* menjadi terobosan dalam pencegahan ISR. *Stent* ini dilapisi dengan obat khusus yang mencegah pertumbuhan jaringan parut di arteri di mana *stent* ditempatkan, yang secara signifikan dapat mengurangi risiko terjadinya ISR.



Gambar 13. *In-stent restenosis* (Gibbons National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015).

Gambar A menunjukkan arteri koroner yang terletak di permukaan jantung. Gambar B menunjukkan pelebaran lumen arteri dengan adanya *stent* sehingga aliran darah kembali normal. Pada gambar C menunjukkan pertumbuhan jaringan parut melalui dan di sekitar *stent* dari waktu ke waktu. Hal ini menyebabkan penyumbatan parsial arteri dan aliran darah menjadi abnormal.

BAB V

PERKEMBANGAN INTERVENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER

STENT KORONER

Secara teori, sebuah *stent* yang sempurna harus dibuat dari materi *nonthrombogenic*, memiliki fleksibilitas cukup untuk melewati kateter *guiding* dan pembuluh darah yang berkelok, dan saat dikembangkan memiliki daya kerut (*recoil*) minimal dan kekuatan radial maksimal namun tetap bisa menyesuaikan diri dengan kelokan pembuluh darah. Sebagai tambahan, *stent* tersebut juga harus cukup *radio opaque* untuk dapat terlihat secara fluoroskopi, sehingga memudahkan penempatan dan manajemen dari *In Stent Restenosis* (ISR), tetapi tidak terlalu *opaque* sehingga mengaburkan detail angiografi (Lally *et al.*, 2006; Sangiorgi *et al.*, 2007; Stoeckel *et al.*, 2002; Stone, 2006).

Lebih lanjut, untuk mencegah ISR, memudahkan pengiriman *stent* melalui kateter, memastikan penempatan *stent* dalam arteri, dan memelihara patensi arteri koroner setelah pengembangan *stent* dalam jangka panjang, secara teknis biomedis sebuah *stent* haruslah memiliki syarat-syarat berikut:

1. *High radial strength*

Untuk itu diperlukan kekuatan struktural untuk mencegah *recoil* arteri yang akan mengurangi luas lumen pasca *stenting*.

2. *Low elastic radial recoil*

Informasi dari daya *recoil* elastis dari sebuah *stent* harus diperhitungkan saat pengembangan *stent* agar mencapai diameter lumen yang konsisten dengan diameter arteri. Perhitungan daya *recoil* elastis memakai rumus: $(R_{load} - R_{unload}) / R_{load}$, dimana R mewakili radius dari arteri saat ekspansi balon (*load*) dan setelah pengempisan balon (*unload*).

3. *Good flexibility*

Stent harus cukup fleksibel sehingga dapat diletakkan pada lokasi yang diinginkan. *Stent* yang mengembang harus bisa menyesuaikan dengan geometri pembuluh yang berkelok dan tidak mengubah bentuk pembuluh darah, karena hal ini akan memicu trauma pada dinding pembuluh darah.

4. *Low stent profile*

Saat belum ditempatkan, *stent* harus memiliki *low profile*, sehingga mencegah gangguan aliran yang berlebih saat pengiriman dan pemasangan, salah satunya adalah dengan mengurangi ketebalan penopang *stent* (*stent strut*).

5. *Good trackability*

Trackability adalah perhitungan dari kemampuan *stent* untuk mengikuti alur yang berkelok menuju tujuan akhir. Hal ini tergantung pada fleksibilitas dari bentuk *stent*, friksi antara *stent* dan lingkungan sekitar, di mana seharusnya rendah sehingga mencegah kerusakan dinding arteri dan tidak menggerakkan kateter, serta kekakuan poros yang harus tinggi sehingga tidak mengganggu bentuk kateter.

6. *Minimal foreshortening dan longitudinal recoil*

Panjang dari *stent* bisa saja memendek saat *stent* dikembangkan secara radial, sehingga memengaruhi posisi final dan ukuran dari *stent*. Perhitungan dari pemendekan *stent* dihitung dengan rumus: $(L-L_{load})/L$ dimana L mewakili panjang *stent* sebelum dikembangkan. Pemendekan dan pengerutan longitudinal dari *stent* akan menyebabkan tekanan pada dinding arteri dan menyebabkan trauma pada sel endotel saat pemasangan *stent*.

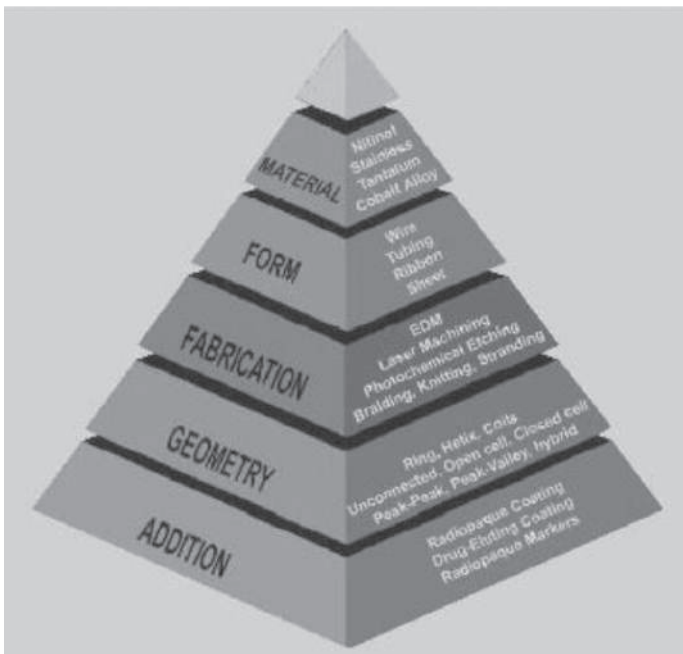
7. *Optimum scaffolding*

Stent harus bisa mencakup seluruh dinding arteri sehingga mencegah prolapse jaringan di antara *strut stent*. Tetapi, *low artery-stent contact surface area* juga harus terjaga karena materi asing dari *stent* bisa menyebabkan respon trombosis yang agresif.

8. *Stent material requirements*

Materi *stent* diharapkan memiliki radio opasitas yang cukup untuk memudahkan pemasangan dan evaluasi, biokompatibilitas untuk mencegah reaksi efek samping tubuh, resistensi dari korosi karena reaksi oksidatif, serta bahan yang tahan *stress* aliran darah (Sangiorgi *et al.*, 2007).

Berbagai industri medis telah mencoba menciptakan *stent* yang ideal sesuai kriteria di atas. Hasilnya, pada hari ini terdapat ratusan jenis dan merek *stent*. Untuk itu *stent* dapat diklasifikasikan berdasar mekanisme implantasi, material (*stainless steel*, *cobalt*, *tantalium*, *nitinol*, dengan pelapis aktif atau pelapis *biodegradable*), bentuk (*sheet*, *wire*, atau *tube*), metode pembuatan (*laser cut*, *water-jet cutting*, *photo-etching*), geometri (*mesh structure*, *coil*, *slotted tube*, *ring*, dan *multi-design*), serta zat tambahan pada *stent* (*grafts*, *radio-opaque markers*, dan *coatings*) (Lally *et al.*, 2006; Sangiorgi *et al.*, 2007; Stoeckel *et al.*, 2002).



Gambar 14. Klasifikasi teknis *stent* (Sangiorgi *et al.*, 2007; Stoeckel *et al.*, 2002).

Bare Metal Stent (BMS)

Pada tahun 1994, *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui *stent* koroner kedua yaitu *Palmaz-Schatz stent*. *Palmaz-Schatz bare metal stent* koroner dirancang oleh seorang ahli radiologi intervensi vascular yaitu Julio C. Palmaz, dan ahli jantung intervensi Richard Schatz. BMS diproduksi menggunakan 316L *stainless steel*. Saat itu hanya terdapat satu macam panjang *stent* yang diproduksi yaitu berukuran 15 mm dan diameter *stent* berkisar antara 3-5 mm. Materi yang paling sering dipakai dalam pembuatan *stent* adalah logam metal. Itulah sebabnya dikenal istilah BMS.

BMS dikarakteristikan sebagai *relatively thick-strut* (≥ 0.1 mm) *stainless steel stents* atau sebagai *thin-strut* ($< 0,1$ mm) atau *cobalt-chromium stents*. Sebagian besar menggunakan *stainless steel* (Sangiorgi *et al.*, 2007; Stoeckel *et al.*, 2002; Stone, 2006). *Stainless steel* terutama berbahan besi dan memiliki kandungan 5% nikel, di mana alergi terhadap bahan tersebut bisa memicu terjadinya ISR (Koster *et al.*, 2000).

Bahan *tantalum*, *cobalt/platinum* dan *cobalt chromium* dipakai agar bisa mendapat *stent strut* yang lebih tipis tanpa mengorbankan kekuatan maupun radio-opasitas (Kereiakes, 2003). Permukaan kromium oksida juga telah digunakan untuk menurunkan reaksi biologis, namun penggunaan emas ternyata meningkatkan kejadian restenosis (Kastrati, 2000; Stone, 2006). Materi lain yang kini sering digunakan adalah nitinol, campuran nikel dan titanium yang sangat elastis dan *stent* bisa diperkecil hingga 10% ukuran asli, dan dapat kembali ke ukuran semula saat dikembangkan di arteri koroner (Stone, 2006).

Tabel 1. Sebagian materi *stent* yang saat ini dipakai di Amerika Serikat

Nama Stent	Perusahaan	Bahan	Permukaan Preparat
BiodivYsio™ AS	Biodompatibles cardiovascular Inc. CA	316L <i>stainless steel</i>	<i>Cross-linked phosphory</i>
BeStent™ 2	Metronic, Inc., MN	316L <i>stainless steel</i>	Tidak Ada
CYPHER™	Cordis Corporation	316L <i>stainless steel</i>	<i>First coat: Parylene C; second coat: mixture of polyethylene-co-vinyl acetate, poly n-butyl methacrylate, sirolimus; third coat: mixture of polyethylene-co-vinyl acetate poly n-butyl methacrylate</i>
Driver™	Medtronic, Inc., MN	L-605 <i>cobalt chromium alloy</i>	Tidak Ada
MULTI-LINK VISION™	Guidant Corporation, CA	L-605 <i>cobalt chromium alloy</i>	Tidak Ada
NIRflex™	Medinol LTD.,	316L <i>stainless steel</i>	Tidak Ada
TAXUS™ Express 2™	Boston Scientific Corporation, MA	316L <i>stainless steel</i>	<i>Mixture of poly (styrene-b-isobutylene-b-styrene) triblock copolymer and paclitaxel</i>
Liberte™ Monorail™	Boston Scientific Corporation, MA	316L <i>stainless steel</i>	Tidak Ada
Rithron-XR	Biotronik GmbH, Germany	316L <i>stainless steel</i>	<i>Amorphous silicon-carbide</i>

Sumber: Bailey (2009)

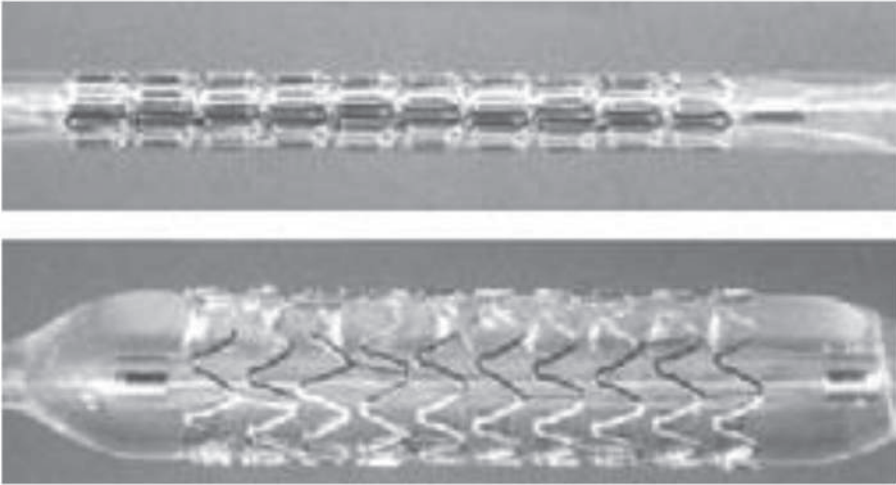
Design BMS

Berdasarkan konstruksi atau geometri, BMS dapat dibagi dalam 3 kelompok besar.

1. *Coiled wire*
Coiled wire ditandai dengan *wire* logam atau strip dibentuk menjadi bentuk kumparan melingkar.
2. *Slotted tubes*
Desain *slotted tubes* ditandai dengan tabung dari logam yang didesain *laser cut*.
3. Desain modular
Desain *modular* ditandai dengan *wire wound* bersama-sama dalam *meshwork* membentuk tabung.

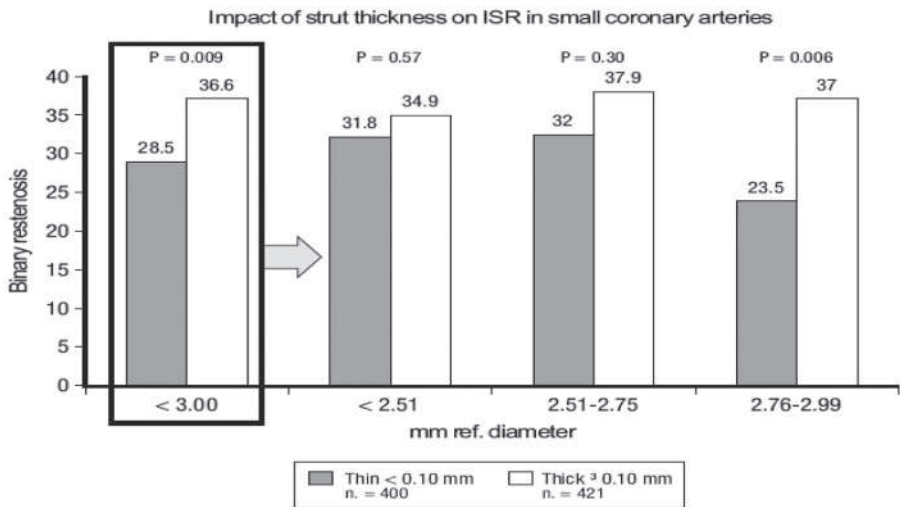
Saat ini desain *coiled wire*, seperti pada *Gianturco-Roubin Flex Stent* (Cook Cardiology) maupun *stent GR-II* telah ditinggalkan karena kejadian *recoil*, plak *prolapse*, diseksi, serta *late restenosis* yang lebih tinggi. Sedangkan konfigurasi *slotted tubes* seperti pada *stent Palmaz-Schatz* telah diperbaiki untuk meningkatkan fleksibilitas pada generasi berikutnya (Sangiorgi *et al.*, 2007; Stone, 2006). Meski fleksibilitasnya telah diperbaiki, generasi terakhir *stent slotted tubes* kadang masih sulit untuk melewati pembuluh yang berkelok dan *noncompliant*. Untuk itulah modular *stent* diciptakan, dan yang pertama adalah *Micro Stent* (Medtronic Corp) (Stone, 2006).

Perkembangan desain *stent* ini ditunjang oleh berbagai *randomized trial*. Studi-studi tersebut membandingkan *outcome* klinis dan angiografi beberapa desain *stent*. Dengan hasil studi-studi tersebut kini beberapa *stent* dengan desain tertentu tidak lagi dipakai karena *outcome* yang kurang baik, seperti *Wallstent* (Boston Scientific) dan *coil stent* (GR-II dan *Wixtor stent*). Sementara itu *tubular stent* seperti *Palmaz-Schatz stent* (J&J), *NIR stent* (Boston Scientific) masih digunakan. Meskipun pada penelitian ASCENT, pasien yang dipasang *stent* dengan desain *multicellular* (*multilink stent* dari Guidant/Abbot), sebuah *stent* yang memiliki *radial support* yang sama, namun dengan *strut intersections* yang lebih sedikit, memiliki *outcome* yang lebih baik (Baim *et al.*, 2001).



Gambar 15. Stent ACS MultiLink RX Ultra dengan bahan 316L stainless steel tube open-cell modular type stent dan ketebalan strut 0,14 mm (Lally *et al.*, 2006).

Meskipun performa *stent* dapat ditingkatkan dengan meningkatkan ketebalan *stent strut* (yang akhirnya meningkatkan radiovisibilitas, kekuatan radial, dan *support* pada dinding pembuluh darah), penebalan *stent strut* yang berlebihan akan menyebabkan trauma pada dinding pembuluh darah, memicu hiperplasia pada lapisan intima, dan menyebabkan restenosis. Ini dibuktikan melalui studi *strut thickness effect on restenosis outcome* (ISAR-STEREO) yang membandingkan ACS Multi-Link RX Duet stent dari Guidant/Abbot (ketebalan *stent strut* 0,14 mm) dibanding ACS RX Multi-Link stent (ketebalan strut 0,05 mm). Begitu pula dengan *strut thickness effect on restenosis outcome-2* (ISAR-STEREO-2), yang membandingkan ACS RX Multi-Link stent (Guidant/Abbot, ketebalan strut 0,05 mm) dengan stent BX Velocity (Cordis, ketebalan strut 0,14 mm) (Sangiorgi *et al.*, 2007).



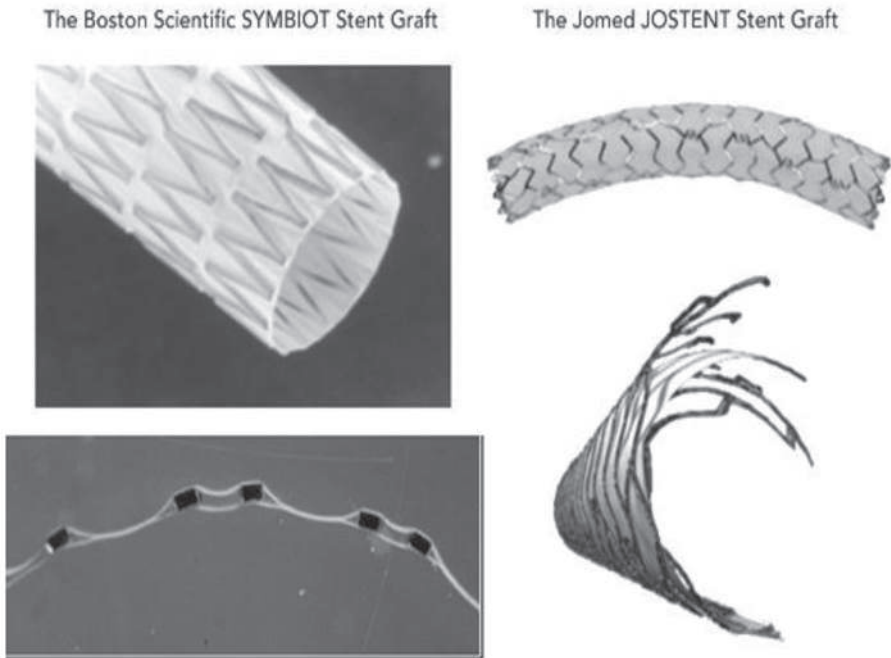
Gambar 16. Grafik perbandingan antar *stent* dengan ketebalan *strut* yang berbeda (Sangiorgi *et al.*, 2007).

Beberapa BMS dilapisi oleh pelapis (*coating*). Salah satunya dengan emas, yang dianggap memiliki radio opasitas yang tinggi. Namun dari beberapa studi ternyata *stent* berlapis emas lebih inferior dibanding BMS biasa. Pelapis lain yang kurang trombogenik seperti *silicon carbide* juga tidak memberikan hasil yang lebih baik. Begitu pula dengan *phosphorylcholine* (Sangiorgi *et al.*, 2007).

Selain pelapis di atas, ada satu lagi jenis BMS yang dilapisi dengan membran *Poly Tetra Fluoro Ethylene (PTFE)*. *Stent* jenis ini biasa disebut sebagai *covered stent*, yang terutama kini digunakan pada kasus perforasi arteri koroner. Secara teoretis *covered stent* mengurangi periprosedural embolisasi dari debris, dan mencegah restenosis melalui mekanisme pencegahan terjadinya hiperplasi neointimal (Stone, 2006).

Pada *Symbiot stent (Boston scientific)*, membran PTFE melapisi lapisan dalam dan luar dari *stent*. *Stent* ini digunakan pada arteri koroner dan *graft* vena saphena. Sedangkan pada *Jostent Coronary Stent Graft (Jomed)*, lembaran PTFE diletakkan di antara dua *stent* seperti *sandwich*. *Covered stent* lain, *Cardiovascular stent (Nuvasc Stent Graft)* adalah sebuah *stent stainless*

steel yang dibalut PTFE yang dilapisi peptide P-15 sintetik. Meskipun semula desain *stent* ini mula-mula terlihat menjanjikan, tetapi ternyata pada studi-studi terakhir, hasilnya tidak jauh berbeda dengan BMS (Stone, 2006).



Gambar 17. Covered stent (Stone, 2006).

Keterbatasan BMS

Studi BENESTENT dan STRESS memang menunjukkan angka kejadian restenosis yang lebih rendah dibanding prosedur PTCA (22% dan 31% dibandingkan 31% dan 42%) dengan manfaat dapat bertahan hingga 5 tahun. Namun restenosis pada *stenting* dengan BMS ternyata tetap terjadi, dan angka 20-30% dari kedua penelitian tersebut tetap bertahan dengan kisaran 150000 kasus restenosis per tahun (Nikolsky *et al.*, 2005). Besarnya kasus restenosis tentu saja memiliki konsekuensi sosial ekonomi yang cukup besar. Harga yang dibayar oleh tiap BMS mencapai 1500 *US dollar*

pada tahun 2000 (Al Suwaidi, 2000). Tingkat *Target Lesion Revascularization* (TLR) pada *stenting* lebih rendah dibandingkan PTCA, The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) *trial* menunjukkan bahwa *stenting* meningkatkan biaya prosedur sebesar 2000 *US dollar* per pasien (Nikolsky *et al.*, 2005).

Hal ini terjadi karena BMS memang mengatasi *recoil* baik yang terjadi secara akut maupun kronis dari pembuluh darah serta mengurangi *remodelling* dan restenosis. Namun BMS juga memberikan suatu trauma tersendiri pada dinding arteri dan akhirnya juga memicu hiperplasia neointimal. Konsep untuk menekan hiperplasia intimal telah diselidiki dengan berbagai modifikasi dari *stent*, tetapi sampai ditemukannya DES Taxus dan Cypher, temuan tersebut belum terbukti efektif pada manusia (Nikolsky *et al.*, 2005; Stone, 2006).

Hal ini dicurigai karena ketidakmampuan untuk mencapai kadar obat yang diinginkan secara lokal tanpa menyebabkan toksisitas maupun trauma lebih lanjut pada dinding pembuluh darah. Untuk mengatasi hal ini, DES diyakini sebagai jalan keluar, asal bisa menciptakan sistem yang melepas secara perlahan agen biologis dalam konsentrasi tinggi ke dalam dinding pembuluh darah dalam 30 hari masa penyembuhan (Stone, 2006).

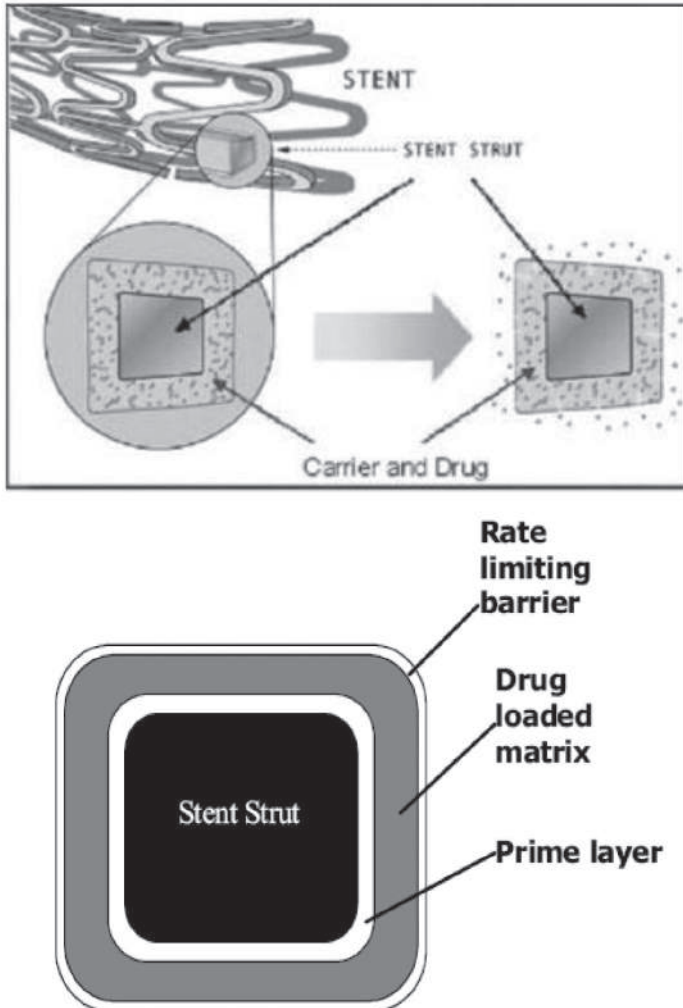
Drug Eluting Stent (DES)

Aspek Teknis dan Perkembangan Awal DES

Ada tiga tantangan utama di era penggunaan *stent* dalam tindakan revaskularisasi perkutan untuk penyakit jantung koroner, yaitu:

1. tantangan teknis untuk menciptakan *stent* yang aman dan efektif untuk melewati arteri koroner yang sering kaku, berkelok, dengan tingkat stenosis yang kadang sangat berat;
2. kemampuan untuk meminimalisasi agregasi platelet setelah pemasangan *stent* untuk mencegah *stent thrombosis*; dan
3. kemampuan untuk mencegah reaksi hiperplasia intima terhadap benda asing yang memicu restenosis. Tiga hal inilah yang saat ini membuat industri pembuat *stent* saling bersaing (Kaul, 2009).

DES terdiri dari tiga komponen, yaitu agen bioaktif untuk mencegah hiperplasia neointimal, mesin pembawa obat yang didesain untuk mengontrol pelepasan obat, dan *stent* itu sendiri. Optimalisasi dan integrasi dari tiap komponen perlu diperhatikan untuk memastikan keamanan dan manfaat DES (Brien, 2009).



Gambar 18. Komponen DES (Bailey, 2009).

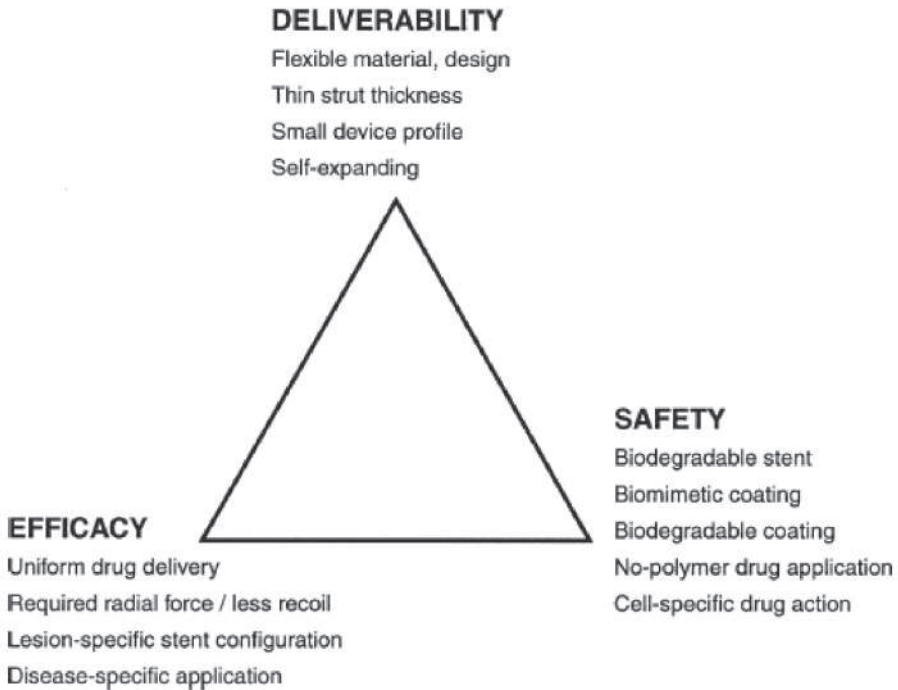
Beberapa obat telah diteliti dan diklasifikasikan sebagai anti inflamasi, agen anti imunomodulator, anti proliferaatif, mencegah migrasi sel otot atau produksi matrik ekstra selular, maupun mendorong penyembuhan dan reendoteliasasi. Beberapa agen memiliki mekanisme ganda (Stone, 2006).

Tabel 2. Bioaktif agen untuk DES yang tengah diteliti

Anti-inflamasi, Imunomodulator	Antiproliferaatif	<i>Smooth Muscle Cell</i> , Migrasi Inhibitor, Modulus Matriks Ekstraselular	Promotor penyembuhan dan Re-endotelisasi
Sirolimus (dan analog) paclitaxel, taxane dexamethasone M- prednisolone Interferon γ -1b Leflunomide Tcrolimus Mycophenolic acid Mizoribine Cyclosporine Tranilast Biorest	Sirolimus (dan analogs) paclitaxel, taxane Actinomycin D Methotrexate Angiopeptin Vincristine Mitomycine Statins CMYC antisense RestenASE 2- Chloro- deoxyadenosine PCNA ribozyme	Batimastat Inhibitor Prolyl hydroxylase Halofuginone C-proteinase inibitor Probucol	BCP671 VEGF Estradiols Nitric oxide donors Antibodi Endothelial progenitor cell (EPC) Biorest Advanced coatings
		Banyak agen memiliki beberapa tindakan	

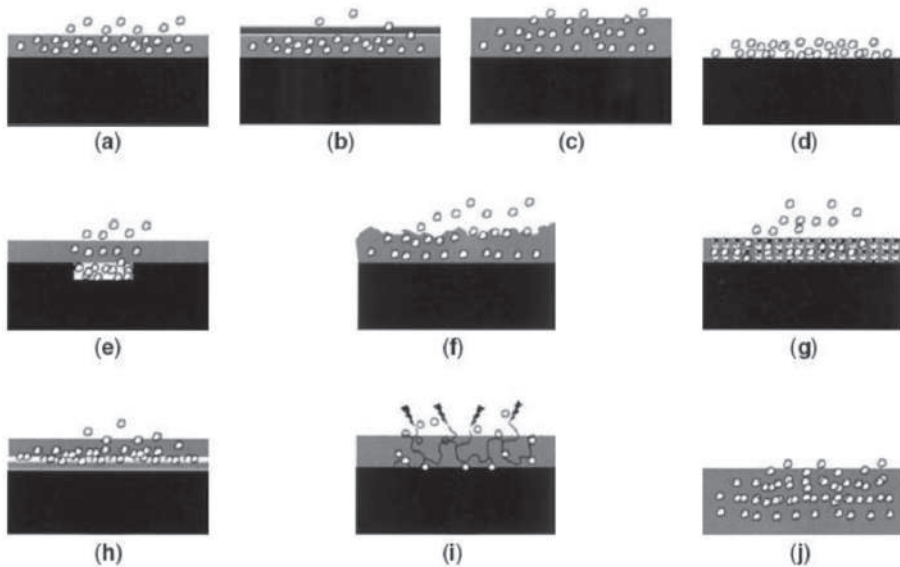
Sumber: Stone (2006)

Beberapa pendekatan agar sebuah *stent* bisa melepaskan obat dalam jangka waktu tertentu telah dilakukan, serta sebagian lagi masih dalam penelitian. Dua DES pertama yang telah terbukti bermanfaat melepaskan agen bioaktifnya melalui *encapsulated, elastomeric nonerodable biostable polymer*. Menurut berbagai penelitian, optimalisasi pembawa obat terbukti lebih kompleks daripada memilih obat yang hendak dipakai. Biokompatibilitas, solubilitas, difusi dan porositas, ukuran molekul, berat dan distribusi, elongasi, produk degradasi, daya tahan, adhesi, biostabilitas, dan lainnya perlu diperhatikan secara akurat (Stone, 2006).



Gambar 19. Kriteria DES yang ideal (Ako *et al.*, 2000).

Stent itu sendiri tetap menjadi komponen yang penting dalam DES. Geometri *stent* haruslah optimal untuk distribusi obat yang homogen (pilihannya termasuk desain terbuka dan tertutup, jarak antar *struts*, dan lainnya), serta kontak *stent* dengan pembuluh darah untuk memastikan pelepasan obat. *Stent* juga harus bisa mengatasi segmen yang berkelok dan bersudut, namun di saat yang sama tidak mengubah geometri *stent* (Stone, 2006).



Gambar 20. Beberapa metode pelepasan obat pada DES (Lally *et al.*, 2006).

Rumitnya pembuatan DES telah terbukti dari gagalnya beberapa program DES, ataupun hasil yang hanya sedikit lebih baik dibandingkan BMS. Antara lain adalah *Quanam Qua DDS stent*, yang terdiri atas *paclitaxel derivative 7-hexanoyl paclitaxel*, yang dibawa oleh lapisan *polymer multiple* dalam *BMS QUES stent*. DES ini ternyata tidak berhasil. Pada *The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) trial* dihentikan karena diperoleh angka kejadian infark miokard yang lebih tinggi dalam waktu 1 dan 6 bulan (11,9% banding 2,1% $p = 0,002$) dan kejadian *stent thrombosis* (3,2% banding 0% $p = 0,049$) dibandingkan dengan BMS. DES tersebut mengakibatkan angka kematian yang lebih tinggi daripada BMS. Dosis yang terlalu tinggi dari obat, penggunaan polymer yang memicu inflamasi, dan lapisan polymer yang kurang sesuai dicurigai menjadi penyebab kegagalan DES ini (Grube *et al.*, 2004).

Penggunaan *Guidant Tetra-D stent* dengan inhibitor *sel cycle actinomyicin-D* dalam *biostable polymer* dibandingkan dengan BMS. Dalam *follow up* selama 5 bulan, ternyata tingkat restenosisnya lebih besar pada

stent actinomycin-D. Begitu pula dalam kurun waktu satu tahun, *Target Lesion Revascularization* (TLR) pada DES ini lebih tinggi dibandingkan BMS. Setelah dianalisa ternyata terdapat pemilihan dan mekanisme pelepasan obat yang tidak tepat (Serruys *et al.*, 2004).

Studi DELIVER yang melibatkan 1043 pasien dengan *paclitaxel-coated Guidant Penta stent* ($3.0 \mu\text{g paclitaxel}/\text{mm}^2$ di area permukaan stent) atau BMS diikuti penggunaan aspirin dan clopidogrel. Dalam 8 bulan hanya didapatkan sedikit penurunan dalam *stent loss* (rata-rata 0.81 banding 0.98 mm, $p = .0025$), dan tingkat perbedaan restenosis yang lemah (14,9% banding 20,6%, $p = 0,076$) dan TLR (8,1% banding 11,3%, $p = 0.09$). Tidak didapatkan perbedaan dalam *cardiac death*, infark miokard maupun *stentthrombosis* di antara kedua grup. Kesimpulannya adalah, meski *stent* ini cukup aman dan memiliki efek anti restenosis, DES ini belum cukup berhasil karena tidak memiliki perbedaan signifikan dengan BMS (Lansky *et al.*, 2004). Ini berbeda dengan *Taxus paclitaxel eluting stent* yang menggunakan obat yang sama (Stone *et al.*, 2004). Hal tersebut membuktikan bahwa komposisi dan mekanisme kerja pembawa obat (*carrier*) sangat menentukan efektifitas DES (Stone *et al.*, 2004).

Enam keluarga limus saat ini tengah digunakan dan diteliti dalam penggunaan DES, yakni sirolimus, everolimus, biolimus A9, zotarolimus, tacrolimus, dan pimecrolimus. Sirolimus, everolimus, biolimus A9, dan zotarolimus semua terikat pada protein FKBP12. Sedangkan tacrolimus dan pimecrolimus terikat pada FKBP506. Obat yang tidak termasuk keluarga limus adalah paclitaxel. Efeknya terutama pada stabilisasi *microtubulus* dan penghambatan pembelahan sel pada fase G0/G1 dan fase G2/M (Joost, 2007).

DES Generasi Pertama

Stent Cypher (Cordis, Johnson, dan Johnson) terdiri atas sirolimus ($140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) disatukan dengan campuran dua *biostablepolymer* (ketebalan kurang lebih $5 \mu\text{m}$) dilapiskan pada 316L *stainless steel stent BxVelocity*. Jenis *stent Cypher* cepat melepaskan $> 80\%$ obat dalam waktu 15 hari, namun dengan adanya lapisan polimer sebagai penghambat akan dapat

memperlambat pelepasan obat (ketebalan total polimer kurang lebih 10 μm , > 80% obat dilepas dalam 28 hari) (Stone, 2006).

Sirolimus telah digunakan dalam beberapa studi yang menggunakan sistem *stent* berbasis polimer yang melepaskan obat dalam periode 4 minggu. Antara lain *Randomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (RAVEL)*, yang menggunakan *Sirolimus Eluting Stent (SES)* banding BMS. Tingkat hiperplasia neointimal ternyata minimal pada kelompok SES, begitu pula dengan tingkat restenosis (Morice *et al.*, 2002).

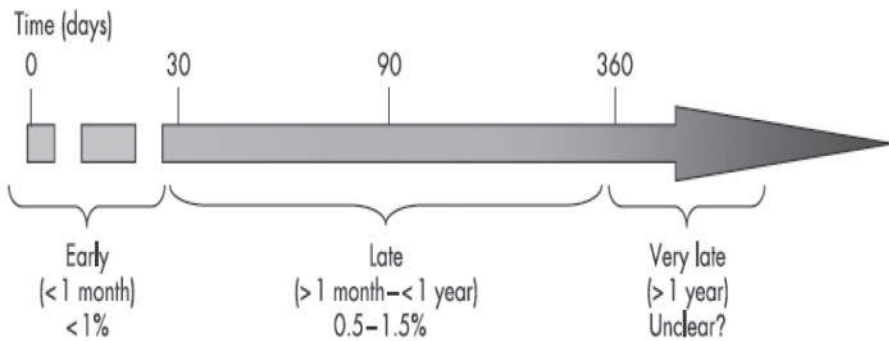
Keunggulan SES lebih nyata, dengan manfaat pada hampir semua kelompok lesi, termasuk pada kelompok yang memiliki risiko ISR lebih tinggi, misalnya pembuluh darah kecil, lesi yang panjang dan adanya diabetes (Moses *et al.*, 2003). *Stent Cypher* adalah DES pertama yang mendapatkan persetujuan *Conformité Européenne (CE)-mark* dan *US Food and Drug Administration (FDA)* pada bulan April 2002 and 2003 (Joost, 2007).

Selain keluarga limus, *paclitaxel eluting stent (PES)* adalah DES kedua yang mendapat persetujuan FDA. Superioritas PES dibanding BMS pada lesi dan pasien yang lebih kompleks. *Taxus stent* terbuat dari *The Express stent (Boston Scientific)*, yang dibalut oleh polimer yang mengandung 1 μg *paclitaxel*/ mm^2 per area permukaan *stent*. Meskipun ada tiga formulasi pelepasan obat, hanya formulasi pelepasan yang *moderate* dan *slow* yang pernah diuji dalam studi. *Moderate release* dari *Taxus stent* melepas bolus obat dalam 48 jam yang diikuti pelepasan dosis rendah dalam 10 hari pasca pemasangan *stent*. Sedangkan *slow release*, melepas konsentrasi obat yang 8-10 kali lebih rendah. Saat ini telah diluncurkan *platform* baru *stent* *Taxus* yang disebut *Taxus Liberte stent* (Joost, 2007).

Keterbatasan DES

Insiden *stent thrombosis* pada BMS berkisar 1% dan timbul terutama pada 30 hari pertama pasca pemasangan, meskipun kejadian *late stent thrombosis* juga pernah dilaporkan. Dalam bulan pertama, perbedaan *stent*

thrombosis antara BMS dan DES tidak berbeda signifikan. Namun pada BASKET (*Basel Stent Kosten Effektivitats Trial*)-LATE trial, *late stent thrombosis* dilaporkan dua kali lipat pada penggunaan DES dibanding BMS, terutama setelah penghentian terapi anti platelet. Pada studi ini, insiden trombotik didapatkan pada 2,6% pasien dengan DES dibandingkan 1,3 % pada BMS dalam waktu 7 dan 18 bulan pasca pemasangan *stent*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *stent thrombosis* pada penggunaan DES berkisar 0,3-1,1% per tahun hingga tiga tahun observasi (Stahli, 2009).



Gambar 21. Alur waktu *thrombosis stent* (Melikian, 2009).

Meskipun jarang terjadi, namun karena seringnya tindakan pemasangan DES, *thrombosis stent* tetap menjadi masalah utama. Satu studi melaporkan sebesar 4,9% kematian karena infark miokard pasca DES dibandingkan 1,3% pasca BMS setelah penghentian clopidogrel. Namun setelah *follow-up* jangka panjang, insiden keseluruhan dari kematian dan kejadian infark miokard tidak berbeda antara kedua grup. Temuan ini dihubungkan dengan peningkatan restenosis pada pemasangan BMS. Di sisi lain, penggunaan *stent* pada indikasi *off-label* juga meningkatkan risiko *thrombosis stent*. Itulah mengapa risiko *thrombosis stent* menjadi salah satu isu penting dalam pengembangan teknologi DES (Stahli, 2009).

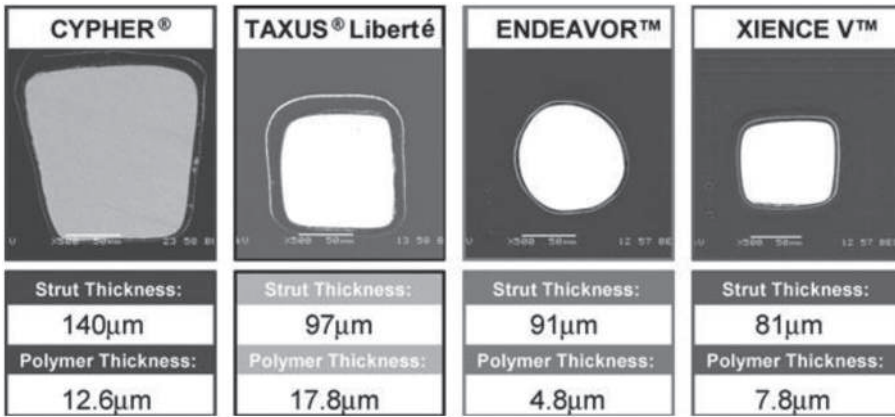
Tabel 3. Indikasi *on label* dan *off label* DES

Penggunaan <i>drug-eluting stent</i> (DES) yang dapat digunakan (seperti yang disetujui oleh otoritas pengatur di Amerika Serikat)
1. Lesi tunggal <i>de novo</i> di arteri koroner asli pada pasien dengan penyakit koroner yang stabil
2. Lesi yang ditutupi oleh satu stent dengan karakteristik sebagai berikut: – Cypher 2.5-3.5 mm referensi diameter pembuluh darah, panjang <30 mm – Taxus 2.5-3.75 mm referensi diameter pembuluh darah, <35 mm
<i>Off-label</i> penggunaan <i>drug-eluting stent</i> (DES) (gunakan tidak dievaluasi dalam studi acak)
1. Pembuluh darah sangat kecil dan lesi yang sangat panjang
2. Infark miokard akut
3. <i>In-stent restenosis</i>
4. <i>Saphenous venous graft disease</i>
5. Lesi bifurkasi
6. Left main disease
7. Oklusi total kronis
8. Penyakit multivessel

Sumber: Kaul (2009)

DES Generasi Kedua, Platform dan Pelapis Baru

Generasi baru *stent* terbuat dari *chromium cobalt*, dengan *strut* yang lebih tipis dan dilapisi dengan polimer yang lebih baru dan lebih aman. *Stent* ini disertai oleh turunan lain keluarga limus, zotarolimus, seperti sirolimus juga memiliki efek anti proliferasi dan anti inflamasi. DES ini terdiri dari *phosphorylcholine-based cobalt alloy driver coronary stent* dengan *phosphorylcholine* sebagai polimer yang membawa zotarolimus. Pada binatang coba, *endeavor zotarolimus eluting stent* (Medtronic Vascular) terjadi endotelialisasi yang lebih baik dibandingkan dengan *stent* Cypher maupun Taxus. Pada studi ENDEAVOR I dan II, *stent* Endeavor terbukti lebih superior dibanding BMS (Joost, 2007; Kaul, 2009; Pop, 2009; Sastry, 2009).



Gambar 22. Penampang potongan DES generasi pertama dan kedua (Perkins *et al.*, 2009).

Studi Endeavor III membandingkan *stent* Endeavor dengan SES-Cypher. Dalam waktu 8 bulan, *stent* Endeavor tidak lebih inferior dibanding SES. Angka kematian, kejadian infark miokard dan *Target Vessel Revascularization* (TVR) hampir sama antara kedua grup. Dalam kurun waktu dua tahun, Endeavor III menunjukkan tingkat kematian dan kejadian infark miokard yang lebih rendah dibanding SES. Hal ini menunjukkan keamanan dari *stent* ini. Namun, pada Endeavor IV, *stent* Endeavor memiliki *late loss* lebih dari 0,6 mm, yang lebih tinggi dibanding *stent* Taxus (Joost, 2007; Kaul, 2009; Pop, 2009; Sastry, 2009).

Stent lain yang mengandung zotarolimus adalah Zomaxx Tri-Maxx (Abbot Pharmaceuticals) *stent*, yang memiliki tiga lapisan, terdiri dari lapisan zotarolimus di antara dua lapis phosphorycholine. Akan tetapi studi Zomaxx-IVUS, oleh pembuatnya, Abbot, dihentikan karena tingkat kehilangan lumen dan restenosis didapatkan lebih tinggi dibanding *stent* Taxus (Joost, 2007). Lini kedua dari keluarga limus adalah everolimus, yang analog dengan sirolimus dengan sedikit perbedaan pada struktur molekul (posisi 40) tanpa modifikasi kimia dari mTOR. *Stent* dengan nama dagang Xience V/Promus ini merupakan *cobalt chromium stent* dengan polimer yang *durable* (Joost, 2007; Kaul, 2009).

Yang menarik, ketika dipasang pada arteri iliaka kelinci, endotelialisasi yang terjadi 78%, lebih cepat dari pada zotarolimus (Endeavor, 38%) atau pun paclitaxel (Taxus, 20%) dan sirolimus (Cypher 7%) dalam waktu 14 hari. Studi SPIRIT I, XIENCE V, dan Everolimus DES (*Abbot Vascular Company*), membuktikan superioritas DES ini dibanding BMS. Sedangkan SPIRIT-II trial, XIENCE V *stent* juga lebih superior dibanding Paclitaxel *Eluting Stent* (PES) untuk menurunkan *late loss* dan *binary restenosis*. Studi SPIRIT V, juga menunjukkan keamanan *stent* ini (Joost, 2007; Pop, 2009; Sastry, 2009).

DES dengan Polimer yang Menghilang, atau Tanpa Polimer

Generasi baru *stent* ini memiliki polimer yang perlahan menghilang dalam beberapa bulan pasca pemasangan *stent*, sehingga DES tersebut berubah menjadi BMS. Hal ini menyebabkan masalah yang disebabkan polimer tidak lagi timbul. Keluarga limus lain yang digunakan dalam kelompok *Biodegradable stent* adalah adalah Biolimus A9. *Biomatrix Stent* (*Biosensors International*) yang dibalut Biolimus A9 dalam *polylactic acid biodegradable polymer* telah diteliti dengan hasil baik. Begitu pula dengan *stent* Nobori (Terumo) melalui nobori trial. Kedua *stent* ini melepaskan obat dalam waktu 6 hingga 9 bulan, kemudian polimernya akan diabsorpsi. *Stent* Biomatrix memiliki 57% tingkat *binary restenosis* dan 65% penurunan lumen yang lebih rendah dibanding BMS. Sedangkan hasil 9 bulan studi nobori menunjukkan bahwa penurunan lumen pada *stent* Nobori jauh lebih rendah dibanding *stent* Taxus (Joost, 2007; Kaul, 2009).

Stent lain yang bersifat *biodegradable* adalah *stent* Supralimus, yang menggunakan sirolimus dengan *biodegradable polymer* (*Sahajanand Medical Technologies*). Bagaimana pun, polimer dalam DES memiliki beberapa keterbatasan. Antara lain karena polimer tidak sepenuhnya *inert*, dan terdapat reaksi hipersensitifitas terhadapnya. Efek samping jangka panjang antara lain peningkatan inflamasi dinding pembuluh darah, respon *thrombogenic*, dan rangsangan apoptosis dari otot polos (Joost, 2007).

Untuk mengurangi reaksi inflamasi yang disebabkan oleh polimer, Medtronic menciptakan sebuah *co-polymer* yaitu “*Endeavor Resolute*” untuk pelepasan lambat dari zotarolimus dalam DES berikutnya. *Biolinx polymer*

sistem ini terdiri atas polimer C10, yang bersifat lipofilik/hidrofobik dan menstimulasi pelepasan obat, polimer C19 yang secara primer hidrofilik dan lebih *biocompatible*, dan terakhir *polyvinyl pyrrolidone*, yang bersifat hidrofilik dan memicu pelepasan obat. Pemasangan pada arteri koroner binatang coba menunjukkan 100% mengalami endotelialisasi dan setelah 4 bulan pemasangan pada 25 pasien didapatkan *in-stent loss* sebesar 0,12 mm, tanpa TVR maupun *thrombosis stent* (Joost, 2007).

Selain *stent* Taxus, terdapat *stent* lain yang dibalut oleh paclitaxel namun dengan polimer yang bersifat *biodegradable*, yakni *stent* Asian Infinnium (*Sahajanand Medical Technologies*). *Polymer biodegradable stent* ini disertai *strut* yang lebih tipis (0,084 mm, dibandingkan dengan 0,14 mm untuk *stent* Cypher) yang didesain untuk menurunkan tingkat trauma pada pembuluh darah. *Stent* dengan harga bersaing ini cukup bermanfaat dengan tingkat *in-stent loss* dalam waktu 6 bulan sekitar 0,38 mm dan *binary restenosis* 7,3% (Joost, 2007).

Selain *stent* dengan polimer yang menghilang, beberapa industri medis juga membuat *stent* yang tidak mengandung polimer, namun menyertakan obat. Salah satunya adalah *stent* Yukon (*Translumina*) yang dibalut dengan sirolimus 2%. Permukaan *stent* khusus yang disebut *Pearl* memiliki lebih dari 1 juta pori-pori mikro per cm² yang membuat obat diserap dan disebarkan secara merata dalam waktu 2-3 minggu, meninggalkan BMS di dalam arteri koroner. Studi ISAR yang membandingkannya dengan Taxus menunjukkan bahwa *stent* ini tidaklah inferior untuk mencegah restenosis (Kaul, 2009).

DES untuk Lesi Spesifik

Untuk meningkatkan keberhasilan *stenting* pada jenis lesi spesifik seperti lesi *bifurcation*, LMCA *Bifurcation registry* telah melakukan evaluasi mengevaluasi efektivitas dari DEVAXX-AXXESS *bifurcation stent* (Devax, Inc) pada *left main*. Tingkat keberhasilan prosedur cukup baik, dengan tingkat komplikasi dalam 30 hari sebesar 6,1% (Douglas *et al.*, 2009; Joost, 2007).

Stent lain yang juga digunakan untuk lesi *bifurcation* adalah *Multilink Frontier*, yang didesain untuk bisa mendapat akses dari cabang, *Invatec*

Tabel 4. Jenis stent untuk lesi bifurcatio

Tipe Stent	Manufaktur	Ukuran Guidingcatheter (French)	Mekanisme pengembangan stent	Drug-eluted	Proteksi cabang samping	Cakupan Cabang samping ostial	Pendekatan Cabang samping
Ariste	TMI	6F	Balloon-expandable	-	+	-	Sisi samping menstabilkan kawat untuk dukungan
SLK view	Advanced Stent Technology	8F	Balloon-expandable	-	+	-	Sisi samping menstabilkan kawat untuk dukungan
Axxess	Devaxx	7F	Self-expandable	+	+	+	Lengkapi cakupan ostium cabang samping
Frontier	Guidant	7F	Balloon-expandable	-	+	+	Diperbolehkan penyebaran stent secara simultan di cabang utama dan samping
Invatec	Invatec	6F	Balloon-expandable	-	+	+	penyebaran stent secara simultan di cabang utama dan samping
Nile CroCo	Minvasys	6F	Balloon-expandable	-	+	+	Tutup ostium dan, bila diperlukan, berikan akses langsung ke stent cabang samping

Tipe Stent	Manufaktur	Ukuran Guidingcatheter (French)	Mekanisme pengembangan stent	Drug-eluted	Proteksi cabang samping	Cakupan Cabang samping ostial	Pendekatan Cabang samping
Petal	Boston Scientific	7F	Balloon-expandable	-	+	+	Lengkapi cakupan ostium cabang samping
SideGuard	Capella	6F	Self-expendable	-	N/A	N/A	Stent cabang samping diperlukan dan harus ditempatkan sebelum stent pembuluh darah utama
Tryton	Medical	6F	Balloon-expandable	-	N/A	N/A	Tryton Stent ditempatkan di cabang samping stent kedua, di cabang utama diperlukan
Y-Med SideKick	Y-Med	6F	N/A*	N/A*	+	-	Berikan akses ke cabang samping setelah merawat pembuluh darah I utama

Sumber: Abizaïd et al. (2007)

system (Invatec srl) dengan *axial* dan *rotational self-positioning*, *Nile CroCo* (Minvasys), *Petal* (Boston Scientific), *Sideguard* (Cappella, Inc), *Tryton stent* (Tryton Medical), dan lainnya. Satu konsep yang menjanjikan lainnya adalah sistem *Xtent* modular untuk *long lesion* dan lesi multipel serta *multivessel disease* (Abizaid *et al.*, 2007; Joost, 2007).

Keamanan DES

Penurunan yang dramatis dari kejadian restenosis serta perlunya dilakukan revaskularisasi ulang dengan pemasangan DES. Namun adanya *stent thrombosis* menyebabkan adanya keraguan terhadap keamanan penggunaan DES. Namun, saat ini perdebatan masalah keamanan DES dan BMS mungkin hampir berakhir. Studi oleh Douglas yang menganalisa 262.700 pasien usia lanjut yang dilakukan *stenting* telah memperlihatkan tingkat keamanan DES. Populasi penelitian adalah 83% pasien dipasang DES dan 17% dengan BMS. Angka kematian dan kejadian infark miokard lebih jarang terjadi pada penggunaan DES dibanding BMS (*hazard ratio* 0,75 dan 0,77). Dan perlunya dilakukan tindakan revaskularisasi ulang juga lebih jarang pada kelompok DES daripada BMS (*hazard ratio* 0.91), tanpa kejadian perdarahan atau stroke (Chacko *et al.*, 2009).

Pada dua studi terbaru penggunaan DES tidak menghasilkan perbedaan bermakna dari segi penurunan angka kematian dan infark miokard dibanding BMS. Namun DES, seperti pada beberapa studi sebelumnya, tetapi menurunkan *Target Lesion Revascularization* (TLR) (Chacko *et al.*, 2009; Leon, 2009). Akhirnya pilihan antara DES dan BMS, haruslah tetap bersifat pribadi dan tergantung dari kondisi masing-masing pasien (Vogel, 2009).

BIOABSORBABLE STENT

Stent dengan material yang dapat terurai (*bioabsorbable*, *biodegradable*) merupakan alternatif modalitas revaskularisasi. PCI dengan menggunakan *Bioabsorbable Stent* (BS) sangat menarik perhatian, karena kebutuhan akan penyangga mekanik untuk arteri dalam masa penyembuhan hanya bersifat sementara. Keberadaan *stent* akan memperbaiki hasil awal,

dengan menurunkan kejadian oklusi akut pembuluh darah sesudah PCI dan optimalisasi kaliber pembuluh darah, membatasi kejadian restenosis dengan mencegah *remodeling* negatif. Sedangkan untuk restenosis akibat hiperplasi intima setelah PCI, dapat digunakan *stent* yang disalut dengan obat-obatan anti *proliferative* (Ormiston *et al.*, 2009).

Keuntungan potensial penggunaan BS, antara lain:

1. Mengembalikan fungsi vasomotor fisiologis alami.
2. Eliminasi sumber iritasi pembuluh darah kronis dan sumber inflamasi kronis.
3. Menghindari dalam meninggalkan *implant* metal dengan segala implikasinya
4. Potensial mengurangi penggunaan dual anti platelet yang berkepanjangan.
5. Tidak terdapat *implant* permanen yang menghalangi intervensi dan re-intervensi di masa depan.
6. Meningkatkan kemampuan pencitraan dengan *Computed Tomography* (CT) atau *Magnetic Resonance* (MR).

Terdapat beberapa pertimbangan dalam pemilihan polimer atau *alloy* untuk BS, antara lain:

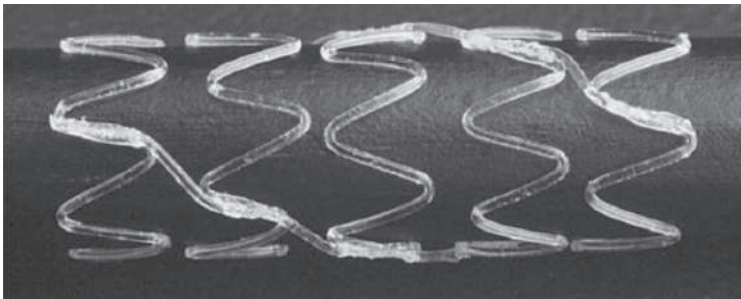
1. Kekuatan dari polimer dan kemampuan untuk meregang dengan kekuatan radial yang cukup.
2. Sangat penting dalam proses pemasangan *stent* dan mencegah *recoil* dini, kecepatan degradasi/korosi.
3. Biokompatibilitas dengan pembuluh darah, dan tidak toksik. Saat ini telah digunakan 2 macam material dalam pembuatannya, yaitu berbasis polimer dan berbasis metal.

Meski konsep BS sudah menarik perhatian lebih dari 20 tahun, terdapat tantangan-tantangan untuk membuat *stent* dengan kekuatan radial yang cukup untuk durasi tertentu, tidak memiliki *strut* yang tebal, dapat menjadi *drug delivery vehicle*, dan proses degradasinya tidak membangkitkan respon inflamasi berlebihan.

Stenting koroner memiliki beberapa efek samping sebagai berikut:

1. *Stent* menyebabkan iritasi permanen dengan risiko disfungsi endotel jangka panjang atau inflamasi.
2. *Stent* berpotensi memicu reaksi trombogenik.
3. *Stent* menyebabkan ketidakmampuan pembuluh darah untuk beraksi secara normal.
4. *Stent* mendatangkan kesulitan dalam operasi bedah jantung maupun tindakan non invasif *imaging*. Untuk itu telah dipikirkan suatu *stent* bentuk baru yang '*bioabsorbable*'. *Stent* yang sepenuhnya menghilang setelah pemasangan (Joost, 2007; Kaul, 2009).

Stent pertama yang masuk dalam kategori ini adalah *Igaki Tamai Stent* (*Igaki Medical Planning Co, Ltd, Kyoto, Japan*), yang terbuat dari *poly-L-lactic-acid*. Studi *First In Man* (FIM) yang dilakukan pada 15 pasien menemukan bahwa tingkat kejadian restenosis sebesar 10,5%, hal ini menunjukkan bahwa *stent* ini cukup aman dan efektif. Secara teoritis *stent* ini akan menurunkan tingkat kejadian *late stent thrombosis* dan mengurangi kebutuhan terapi dual anti platelet (Joost, 2007; Kaul, 2009).

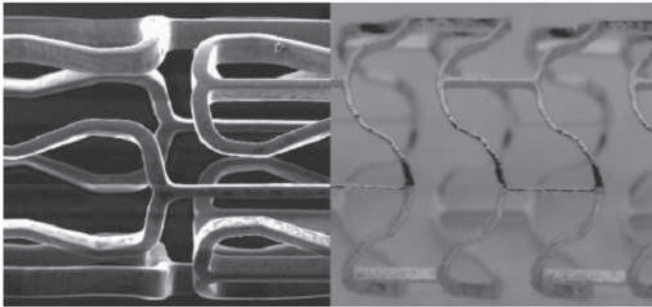


Gambar 23. *Bioabsorbable Stent Igaki Tamai* (Ormiston et al., 2009).

Hasil dari *first in man absorb* (FIM-ABSORB) trial yang menggunakan *stent* BVS (*Bioabsorbable Vascular Solution*) cukup menggembirakan. Ini adalah DES pertama di dunia yang *bioabsorbable*, yang terdiri dari *bioabsorbable polylactic acid polymer* yang mengandung everolimus. Dalam studi ini *stent* BVS terbukti memiliki angka kesuksesan 100% dengan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) sebesar 0%. Tingkat *recoil* dari *stent* sebesar

6,85%, cukup bisa dibandingkan tingkat *recoil* *xience v* metal stent sebesar 4,27% (Joost, 2007; Kaul, 2009).

Bahan lain yang digunakan adalah magnesium, dengan efek anti trombotik dan anti *proliferative*. Sebuah studi FIM yang menggunakan jenis stent berbahan magnesium pada 63 pasien menghasilkan 0% *stent thrombosis*, angka kematian, maupun kejadian infark miokard dalam 1 tahun. Namun, tingkat TLR mencapai 47,5% dalam 1 tahun. Hasil ini membuat stent berbahan magnesium cukup aman, namun belum terbukti cukup efektif (Kaul, 2009).



Gambar 24. Bioabsorbable stent magnesium (Ormiston et al., 2009).

Bioabsorbable stent metal pertama yang diimplantasi pada manusia adalah stent magnesium alloy yang diteliti pada *Clinical Performance and Angiographic Results of Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents* (PROGRESS-AMS) trial. Dipotong menggunakan laser dari magnesium tubular WE-43, memiliki bentuk *sinusoidal in-phase hoops linked by straight bridges*. Dikembangkan dengan menggunakan balon, ketebalan *struts* 165 μm , *vessel coverage* sama seperti stent metal konvensional (10%). Kekuatan radial sama seperti pada stent stainless steel. Stent ini bersifat *radioluscent*, tanpa ada petanda *radio-opaque*, sehingga akurasi penempatan stent merupakan suatu tantangan. Absorpsi melalui erosi permukaan. Pada penelitian prospektif, non randomisasi *Clinical Performance and Angiographic Results of the Coronary Stenting with Absorbable Metal Stents* (PROGRESS-AMS) trial, 71 stent magnesium dengan panjang antara 10-15 mm diimplantasi pada 63 pasien dengan lesi arteri koronaria *native*

simple de novo. Hasil angiografi sesudah tindakan sama seperti pada pemasangan *stent* metalik. Tetapi *stent* ini akan absorpsi secara lengkap dalam 2 bulan, sedangkan kekuatan radial hilang dalam hitungan hari, sehingga tidak cukup untuk mengatasi kekuatan *remodeling* negatif dini. *Stent* ini juga tidak mengandung obat anti proliferasi untuk mengatasi respon hiperplasia intimal akibat pemasangan *stent*. Sebagai akibat ini semua, didapatkan angka restenosis yang tinggi, dalam 4 bulan mencapai 50% dan target revaskularisasi dalam 1 tahun sebesar 45% (Ormiston *et al.*, 2009).

BAB VI

PERAN *IMAGING* PADA PROSEDUR PCI

INTRAVASCULAR ULTRASONOGRAPHY (IVUS)

Pemeriksaan penunjang yang sering digunakan pada prosedur PCI bersama dengan angiografi koroner salah satunya adalah *Intravascular Ultrasonography* (IVUS). Ada tiga komponen utama IVUS yang digunakan untuk mendapatkan gambaran lumen pembuluh darah. Pertama adalah kateter dengan *probe ultrasound* berukuran kecil pada ujung kateter. Kedua adalah perangkat untuk memutar, baik maju ataupun mundur untuk mendapatkan gambaran kondisi jaringan intraluminal di sekitar *probe*. Ketiga adalah suatu *console* untuk merekonstruksi menjadi gambar hitam putih pada satu waktu (*a real-time tomographic gray-scale image*) oleh karena pancaran sinyal *ultrasound* yang keluar dari *probe* (Nissen, 2001).

Kateter yang digunakan pada IVUS umumnya bersifat *monorail* berukuran 2,6-3,5 F untuk memudahkan pergantian alat dengan cepat dan dapat masuk dalam *guiding catheter* ukuran 6 F. Frekuensi *ultrasound* yang digunakan 20-50 MHz untuk mendapatkan resolusi gambar yang baik. *Transducer* yang sering digunakan adalah *mechanical rotating devices* dengan kecepatan 1800 rpm (30 gambar/detik) dan *electronically switched multi-element array system*.

Penggunaan IVUS dapat melengkapi temuan dari angiografi koroner dengan kelebihan yang dimiliki sebagai berikut.

1. *Ultrasound* pada IVUS mampu menembus jaringan sehingga dapat mengevaluasi secara langsung kondisi lumen dan dinding arteri koroner, maupun jaringan di sekitar dinding arteri koroner.

2. Mampu mengetahui secara langsung kondisi plak aterosklerosis dan jenis *remodelling* pada dinding arteri baik pada lesi yang bersifat segmental maupun yang bersifat *diffuse*.
3. Lebih sensitif mendeteksi lesi di arteri koroner pada fase awal.
4. Mampu mendeteksi risiko *rupture* dari plak yang ada di dalam lumen arteri koroner.

Namun, penggunaan IVUS juga dapat menimbulkan komplikasi. Spasme arteri koroner adalah komplikasi yang sering ditemui (1-3%) dan bersifat sementara yang dapat diatasi dengan pemberian nitroglicerine. Komplikasi lain yang dapat muncul adalah diseksi dan oklusi arteri koroner, tetapi keduanya jarang terjadi (0,5% dari seluruh kasus).

IVUS bermanfaat digunakan untuk beberapa jenis lesi arteri koroner sebagai berikut.

1. Lesi yang bersifat *intermediate* pada angiografi koroner
Penggunaan *Fractional Flow Reserve* (FFR) dibutuhkan sebagai pemeriksaan tambahan pada lesi *intermediate* untuk membuktikan kemungkinan lesi akan menghambat proses pengangkutan oksigen menuju otot jantung.
 - a. *Left Main (LM) lesion*
Stenosis pada LM cukup sulit dievaluasi menggunakan angiografi koroner karena tidak adanya ukuran segmen sebagai referensi dan adanya *overlapping* cabang-cabang lain. *Minimum Luminal Area* (MLA) $< 5.9 \text{ cm}^2$ dan *Minimum Diameter Area* (MDA) $< 2,8 \text{ cm}^2$ berkorelasi dengan adanya suatu stenosis signifikan yang diperoleh dengan FFR dengan sensitivitas dan spesifisitas $> 90\%$. Berdasarkan pendapat para ahli dalam *The Society of Cardiovascular Angiography and Intervention*, IVUS dapat digunakan untuk menilai signifikansi stenosis LM dengan *cut off* MLA 6 mm^2 dan untuk mempertimbangkan kebutuhan revaskularisasi.
 - b. *Non Left Main (Non-LM) lesion*
Faktor perancu dalam menentukan suatu lesi *intermediate* pada non-LM antara lain lokasi lesi, panjang lesi, eksentrisitas, dan referensi diameter pembuluh darah. MLA $> 3.07 \text{ mm}^2$

merupakan *cut off* untuk menggambarkan tidak adanya stenosis non-signifikan pada lesi non-LM dengan angka spesifisitas dan sensitifitas yang rendah yaitu 64% dan 65%. Para ahli berpendapat bahwa IVUS tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan tunggal untuk menentukan apakah lesi intermediet pada non-LM membutuhkan suatu tindakan revaskularisasi atau tidak.

2. Lesi yang bersifat kompleks

a. Lesi *Bifurcatio*

Prosedur PCI pada lesi *bifurcatio* merupakan prosedur yang cukup sulit dilakukan dengan angka keberhasilan dan hasil akhir yang belum cukup baik. PCI pada lesi *bifurcatio* berisiko mengurangi aliran darah pada pembuluh darah cabang dan angka terjadinya restenosis yang masih cukup tinggi. Selain itu, selama prosedur PCI juga dapat terjadi perubahan hemodinamik. IVUS berperan utama dalam menentukan dengan tepat mengenai karakteristik plak dan lokasi lesi apakah di arteri koroner utama, karina, ataupun ostial dari arteri koroner cabang untuk menentukan strategi yang tepat sesuai dengan karakteristik plak tersebut. IVUS juga diperlukan apabila distribusi lesi pada *bifurcatio* masih belum dapat ditentukan dengan jelas (Im *et al.*, 2015)

b. *Chronic Total Occlusion* (CTO)

Angka kejadian *stent thrombosis* setelah rekanalisasi dan pemasangan *stent* DES masih cukup banyak terjadi. IVUS dapat membantu menentukan kebutuhan rekanalisasi secara *anterograde* atau *retrograde* pada segmen CTO. IVUS dapat memberikan informasi mengenai lokasi *guidewire* apakah masih pada lumen atau sudah berpindah memasuki subintima dan dapat membantu menemukan lokasi awal untuk memasuki oklusi total tersebut (Kovarnik, 2012).

c. *Long Lesion*

Lesi berukuran panjang memungkinkan penggunaan *stent* yang berukuran panjang pula. Penggunaan *stent* berukuran panjang akan meningkatkan risiko terjadinya mal-aposisi *stent* dan *stent*

underexpansion. Kedua hal tersebut diketahui sebagai faktor risiko kegagalan pemasangan *stent*. Penggunaan IVUS pada saat PCI diharapkan dapat memberikan informasi apakah *stent* dengan ukuran panjang tersebut dapat dipasang secara optimal atau tidak (Im *et al.*, 2015).

d. *Calcified lesion*

Derajat kalsifikasi lesi yang semakin berat memperbesar risiko terjadinya mal-aposisi *stent* dan *stent underexpansion*. Penggunaan IVUS pada lesi dengan kalsifikasi yang berat dapat menentukan perlu atau tidaknya dilakukan suatu tindakan khusus untuk mengoptimalkan pemasangan *stent* seperti penggunaan *cutting balloon*, *rotablator*, ataupun inflasi balon dengan menggunakan tekanan tinggi secara berulang (Im *et al.*, 2015).

Berikut ini adalah peran IVUS pada prosedur PCI:

1. Pre-PCI

Pada periode pre-PCI, IVUS dapat digunakan untuk membantu menentukan signifikansi hemodinamik pada arteri koroner yang mengalami stenosis, menganalisis anatomi dari arteri koroner dan jaringan di sekitar dindingnya yang mengalami stenosis, serta membantu untuk memilih ukuran dan jenis balon maupun *stent* yang akan digunakan dalam prosedur PCI dengan cara mengukur secara tepat diameter dari segmen arteri referensi (Kovarnik, 2012).

Dengan menggunakan IVUS didapatkan suatu gambaran potongan *cross sectional* dari arteri koroner. Tunika intima merupakan suatu lapisan tipis yang terdiri dari sel endotel dengan sedikit jaringan ikat dan tunika media bersifat sonolusen, maka kedua tunika ini akan tampak menjadi satu tanpa selaput pemisah. Pada lapisan terluar tunika media akan tampak suatu membran pemisah dengan tunika adventitia yang dinamakan *external elastic membrane* (EEM). Bila terdapat suatu plak aterosklerosis maka gambarannya akan tampak pada tunika intima-media (Kovarnik, 2012).

Lemak yang merupakan komposisi utama plak aterosklerosis akan memiliki sifat *hypoechoic* dengan *fibrous cap* yang *echogenic*. Jika plak ini mengalami kalsifikasi, maka akan memberikan gambaran yang bersifat

prominent echogenic dikarenakan penetrasi dari sinyal *ultrasound* dihambat oleh kalsium dan menghasilkan *acoustic shadowing*.

Pengukuran lesi aterosklerosis secara kuantitatif adalah dengan mengukur *Plaque Burden* (PB) secara planimetri (diameter EEM-lumen area)/diameter EEM]. Perlu diperhatikan bahwa nilai PB tidak ekuivalen dengan persentase stenosis berdasarkan angiografi koroner karena persen stenosis dengan angiografi koroner adalah perbandingan dengan segmen yang normal dari arteri eferen. Plak aterosklerosis juga perlu dievaluasi apakah meluas secara sirkumferensial hingga 360° maupun secara longitudinal tanpa adanya segmen yang normal sehingga dapat diklasifikasikan menjadi lesi difus (Nissen, 2001).

2. *Durante-PCI*

Selama periode PCI berlangsung, IVUS berguna untuk persiapan lesi (*lesion preparation*). Antara lain seperti pemilihan *guidewire* dan membantu penempatannya, memilih ukuran dan jenis balon maupun *stent* yang sesuai. Sebelum pemasangan *stent* dilakukan *pre-dilatasi* dengan menggunakan balon dan diharapkan terjadi pelebaran dari lumen arteri koroner. Salah satu rumus yang banyak digunakan untuk memilih ukuran balon *pre-dilatasi* melalui IVUS adalah $(EEM_{ref_{prox}} + EEM_{ref_{dist}})/2$, atau dapat juga menggunakan ukuran dari $EEM_{ref_{dist}}$ saja. Menurut pendapat para ahli penggunaan ukuran balon yang lebih besar (rasio balon/arteri lebih dari 1 berdasarkan angiografi koroner) ternyata cukup aman tanpa meningkatkan risiko terjadinya komplikasi akut yang berat (Kovarnik, 2012).

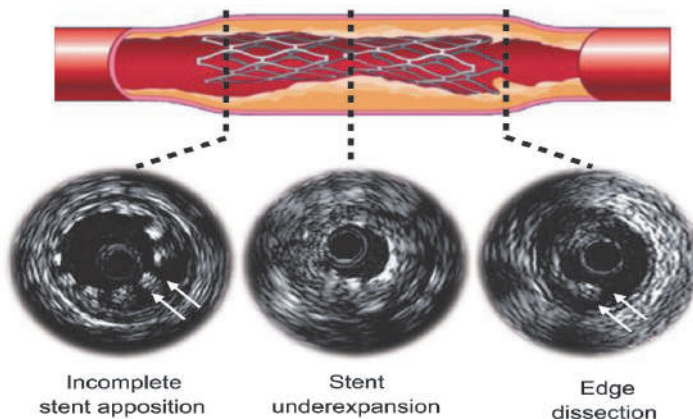
Dalam pemasangan *stent*, IVUS membantu menentukan ukuran *stent* yang sesuai dengan anatomi dan morfologi arteri koroner untuk mencegah terjadinya ISR. ISR ini cukup banyak terjadi pada jenis BMS terutama bila pemasangannya tidak optimal. Prosedur PCI saat ini banyak menggunakan jenis DES karena secara signifikan mampu menurunkan risiko terjadinya ISR. *Stent* jenis DES mengandung serat polimer kinetik dan lapisan yang mengandung obat. Adanya serat *stent* yang bebas (*free struts*) berperan dalam proses trombogenesis yang menyebabkan terbentuknya *stent thrombosis*. DES *failure* bisa terjadi beberapa lama setelah pemasangannya. Beberapa mekanisme yang dianggap menyebabkan *late*

DES *failure* antara lain *remodeling* arteri yang bersifat positif, disolusi dari plak dan trombus dibalik *stent*, serta *recoil* dari *stent* yang bersifat kronik dimana kesemuanya akan menyebabkan penempatan *stent* menjadi tidak sempurna.

3. *Post-PCI*

Pada periode *post-PCI*, IVUS berperan untuk mengevaluasi pemasangan *stent* apakah optimal atau tidak telah dan mengetahui apakah ada komplikasi pasca pemasangan *stent*. Pemasangan *stent* yang optimal apabila *complete apposition* menggambarkan adanya kontak yang baik antara serat *stent* dengan dinding arteri koroner. Selain itu juga apabila *well expansion* menggambarkan *Minimal Stent Area* (MSA) 5,0-5,5 mm² pada non LM dan 6,5-8,7 mm² pada LM atau bila didapatkan MSA > 80% dari rata-rata area arteri koroner eferen di bagian distal dan proksimal dengan rata-rata terjadinya risiko komplikasi berupa ISR sekitar 11-22%.

Apposition yang tidak cukup baik dapat diatasi dengan *post-dilatasi* menggunakan ukuran balon yang lebih besar dengan tekanan yang rendah. Evaluasi komplikasi pemasangan *stent* melalui IVUS antara lain adanya gambaran *haziness* yang dapat menggambarkan suatu diseksi arteri koroner, residual plak, hingga protusi dari plak (Kovarnik, 2012).

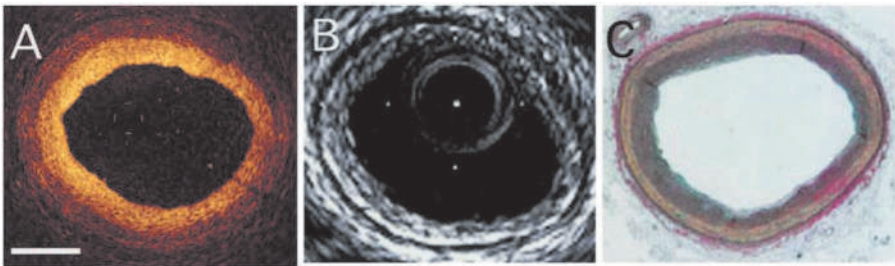


Gambar 25. Komplikasi setelah pemasangan *stent* (Yoon dan Hur, 2012).

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT)

Teknologi OCT lahir pada tahun 1980, diawali saat Adolf Fercher mengembangkan *optical coherence domain reflectometry* pada pencitraan jaringan. Sebelumnya teknologi ini digunakan pada industri telekomunikasi untuk mendeteksi lokasi kerusakan kabel *fiber-optic* (Fercher, 1988), yang kemudian diadaptasi pertama kali sebagai alat pencitraan intravaskuler oleh Brezinski pada awal 1990 pada pembuluh koroner LAD kadaver, yang hasilnya identik dengan gambaran histopatologinya. David Huang dan James Fujimoto pada tahun 1991 memanfaatkan teknologi ini menjadi sebuah pencitraan dua dimensi beresolusi tinggi yang digunakan pada pemeriksaan retina dan menghasilkan presentasi visual dalam bentuk struktur *cross-sectional*, yang kemudian diberi nama *optical coherence tomography* (Pinto, 2006).

Penggunaan OCT dalam pemeriksaan invasif koroner relatif aman, mudah dilakukan, memiliki resolusi tinggi, dan berkorelasi dengan analisa neointima secara histologi. Resolusi OCT mencapai 10-20 μm yang 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan IVUS. OCT menggunakan sinar yang memiliki sifat mendekati infra merah dengan panjang gelombang 1.250-1.350 nm yang sangat ideal untuk jaringan biologis dikarenakan penyerapannya yang cukup minimal pada air, protein, lipid, dan hemoglobin. Eritrosit sangat memendarkan sinar OCT sehingga dibutuhkan suasana bebas darah selama pengambilan gambar. OCT lebih baik untuk mendeskripsikan morfologi jaringan dibandingkan dengan karakterisasi jenis jaringan karena masih belum mampu membedakan fibrin, *giant cell*, reaksi *granulomatous*, dan derajat endotelialisasi (Murata, 2010).

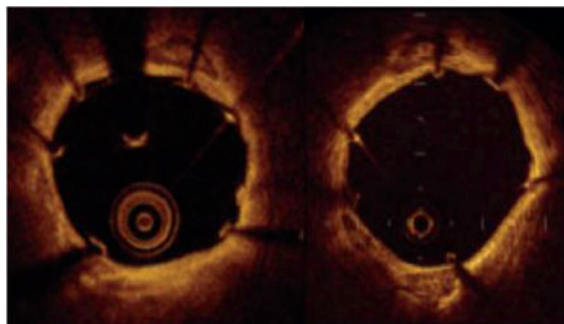


Gambar 26. Perbandingan OCT (A), IVUS (B) dan histologi (C) (Kume *et al.*, 2005).

OCT generasi pertama, yaitu *Time-Domain OCT* (TD-OCT), memerlukan oklusi koroner menggunakan balon pada proksimal lesi target sekaligus pembilasan lumen koroner menggunakan cairan *normal saline* ataupun media kontras untuk menciptakan suasana bebas darah intrakoroner. Prosedur tersebut memakan waktu dan hanya bisa dikerjakan oleh operator yang berpengalaman karena dapat mengakibatkan kerusakan endotel dan iskemia miokardium.

Pada OCT generasi kedua, yaitu *Frequency-Domain OCT* atau *Fourier Domain OCT* (FD-OCT), dengan kemampuan pencitraan yang lebih baik, penggunaan klinis yang lebih aman dan mudah, serta mengatasi sejumlah kekurangan OCT konvensional. FD-OCT tidak memerlukan oklusi balon dan memiliki kecepatan pemindaian > 10 kali lipat lebih cepat dibandingkan TD-OCT. Namun, tetap perlu dilakukan pembilasan darah intrakoroner menggunakan cairan *normal saline* ataupun media kontras < 15 mL dengan kecepatan 2-4 mL/detik untuk setiap pemindaian, disertai *pullback* kateter OCT 20 mm/detik secara otomatis dengan *monorail rapid exchange catheter*, sehingga memungkinkan untuk memindai segmen koroner sepanjang 6 cm selama 3 detik. Kateter tersebut kompatibel dengan *6-F guiding catheter* yang sering digunakan. Penggunaan media kontras lebih disarankan karena tingginya viskositas larutan dapat secara tuntas membersihkan sisa darah.

Perbandingan hasil gambar antara TD-OCT dan FD-OCT dapat dilihat pada gambar 27 dan perbandingan antara OCT dan IVUS dapat dilihat pada tabel 5.



Gambar 27. Perbandingan FD-OCT (kiri) dan TD-OCT (kanan) (Takarada *et al.*, 2010).

Tabel 5. Perbandingan antara TD-OCT, FD-OCT, dan IVUS

	Gelombang energi	Panjang gelombang	Resolusi axial/lateral	Frame rate	Kecepatan pullback	Diameter pemindaian maksimal	Penetrasi jaringan
IVUS	Ultrasound	35 - 80 μ m	100/200 μ m	30 frame/detik	0,5 – 1,0 mm/detik	10 mm	10 mm
TD-OCT	Mendekati infra merah	1,3 μ m	15/90 μ m	16 - 20 frame/detik	1 - 3 mm/detik	6,8 mm	1,0 – 2,5 mm
FD-OCT	Mendekati infra merah	1,3 μ m	15/20-40 μ m	100 frame/detik	20 mm/detik	9,7 mm	2,0 – 3,5 mm

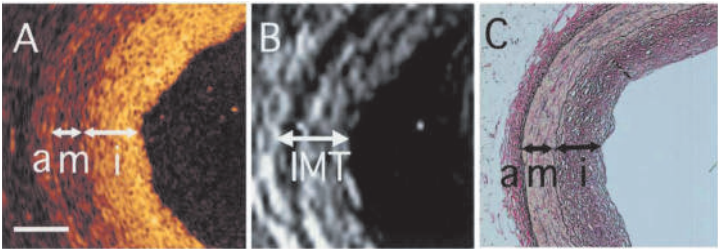
Sumber: Lowe HC, (2011)

Evaluasi Morfologi Arteri Koronaria

Secara umum OCT mampu membedakan karakteristik struktur koroner dengan gambaran yang lebih akurat daripada IVUS, sebagai berikut: (Lowe, 2011 dan Kume *et al.*, 2005)

1. Lapisan intima, media dan adventisia koroner

OCT memiliki kelebihan dibandingkan IVUS dalam membedakan intima dan media koroner, serta dapat mengukur penebalan intima koroner yang merupakan sebuah fase awal proses aterosklerosis yang ditunjukkan oleh gambar 28. Kesulitan evaluasi IVUS dalam identifikasi hiperplasia intima, hiperplasia lamina elastis interna dan eksterna, dan daerah *echo-lucent*, mungkin dapat dilakukan menggunakan OCT. Selain itu, OCT juga mampu mengidentifikasi kalsium dinding koroner.



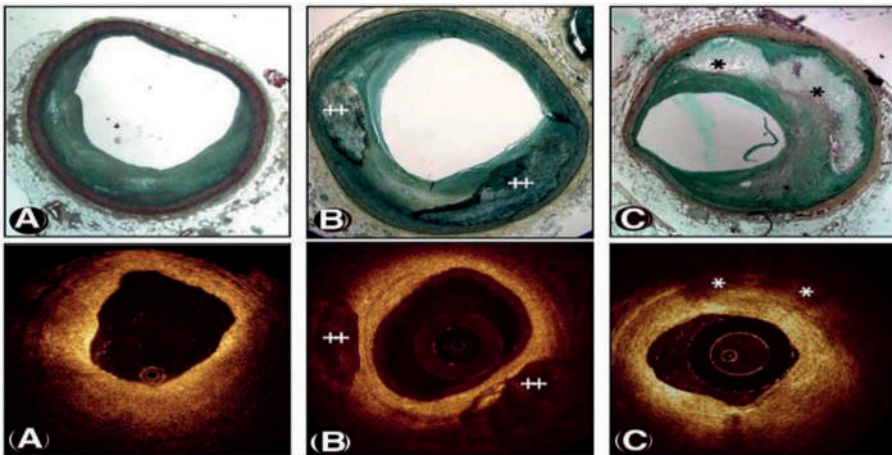
Gambar 28. Lapisan intima, media dan adventisia pada OCT (A), IVUS (B), dan histologi (C) (Kume *et al.*, 2005).

2. Proses inflamasi koroner

Proses inflamasi koroner diidentifikasi menggunakan OCT dengan menggambarkan keberadaan makrofag. Ukuran makrofag yang besar dan kandungan kaya lipidnya menghasilkan sinyal optik yang kuat, sehingga kluster makrofag dapat muncul sebagai titik-titik terang sepanjang *fibrous cap*.

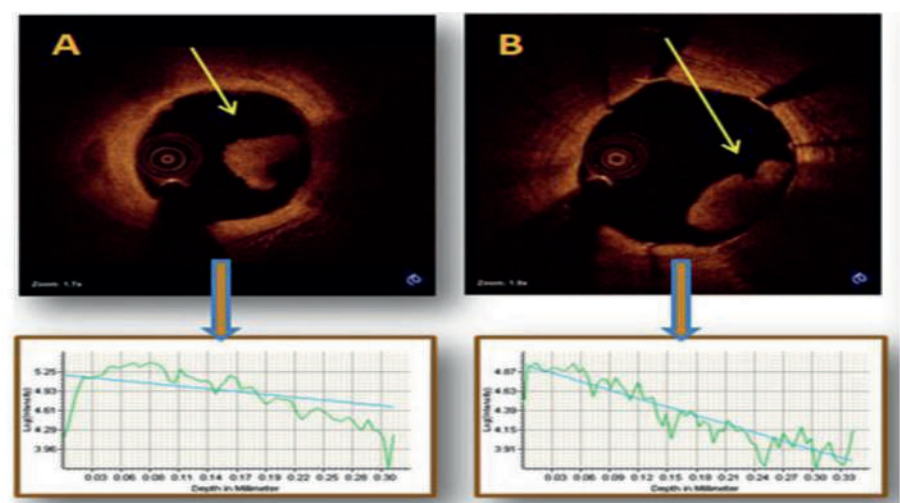
3. Plak koroner

Terdapat tiga kategori karakteristik plak, yaitu *fibrous plaque*, *fibrocalcific plaque*, dan *lipid-rich plaque* yang ditunjukkan pada gambar 29. Sensitivitas yang dimiliki OCT lebih baik dalam menjabarkan *lipid-rich plaque* dibandingkan IVUS (85% banding 59%, $p = 0,03$). OCT memperlihatkan *fibrous cap* sebagai suatu lapisan tegas yang menutupi *lipid core* plak aterosklerosis, mengandung sel otot polos dengan berbagai derajat infiltrasi limfosit dan makrofag. Ruptur *fibrous cap* dapat merangsang material protrombotik yang kemudian memicu terjadinya aktivasi platelet, agregasi, pembentukan trombin dan akhirnya menyebabkan trombosis.



Gambar 29. *Fibrous plaque* (A), *fibrocalcified plaque* (B), dan *lipid-rich plaque* (C) (Bezerra et al., 2006).

4. Trombus intrakoronar
- Trombus intrakoronar dapat dideteksi seperti yang ditunjukkan pada gambar 30, adanya gambaran masa menonjol didalam lumen koroner. Klasifikasi thrombus secara histologi dan tampilan OCT, yaitu:
- a. Trombus merah: struktur merah tua yang menonjol ke lumen, sebagian besar terbentuk dari eritrosit. Terlihat sebagai penonjolan *high-backscattering* dengan bayangan bebas sinyal.
 - b. Trombus putih: struktur putih yang menggelembung menonjol ke lumen, sebagian besar terbentuk dari platelet dan leukosit. Terlihat sebagai penonjolan *low-backscattering* dengan sinyal yang tinggi.



Gambar 30. Trombus putih (A) dan trombus merah (B) (Mehanna et al., 2011).

Tabel 6. Perbandingan berbagai modalitas diagnostik intrakoronar

	IVUS (40 MHz)	Virtual Histology (20 MHz)	OCT	Near-infrared Spectroscopy	Angioscopy
Resolusi aksial	100 μ m	200 μ m	10 μ m	tidak tersedia	10-50 μ m
PCI (pemasangan stent dan komplikasi)	sangat baik	cukup baik	sangat baik	tidak bisa	cukup baik

	IVUS (40 MHz)	Virtual Histology (20 MHz)	OCT	Near-infrared Spectroscopy	Angioscopy
Necrotic core	cukup baik	baik	baik	sangat baik	baik
Deteksi <i>thin cap</i>	cukup baik	baik	sangat baik	tidak bisa	baik
Trombus	cukup baik	tidak bisa	baik	tidak bisa	sangat baik
Stent tissue coverage	baik	baik	sangat baik	tidak bisa	sangat baik
Expansive remodeling	sangat baik	sangat baik	tidak bisa	tidak bisa	tidak bisa
Pengukuran yang menembus darah	sangat baik	sangat baik	tidak bisa	baik	tidak bisa

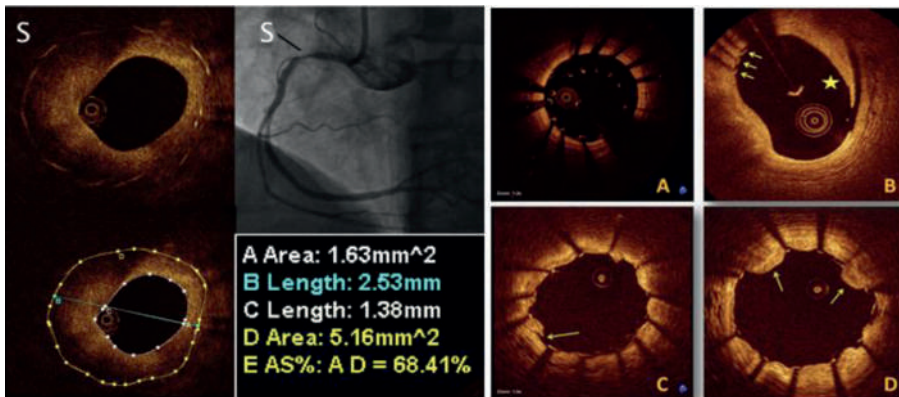
Sumber: Muller et al. (2010)

Peran OCT pada PCI

Revaskularisasi perlu dilakukan apabila stenosis arteri koronaria melebihi 70%. Sedangkan pada lesi perbatasan seperti stenosis 40-70%, studi-studi menunjukkan bahwa untuk menentukan perlu atau tidaknya PCI bisa dengan melakukan pemeriksaan *fractional flow reserve* (FFR), IVUS maupun OCT. FFR memberikan informasi signifikansi stenosis secara fisiologis, dimana jika rasio < 0.75-0.80 diperkirakan aliran darah miokardium secara fungsional terganggu.

OCT dapat memvisualisasikan struktur metalik baik DES maupun BMS, dalam bentuk pantulan bercahaya yang menghasilkan sinyal cahaya yang tinggi. Ketidakmampuan dari sinar OCT menembus struktur metal akan menghasilkan bayangan dibelakang *stent strut*. Berbeda dengan BMS dan DES, pada *bioresorbable vascular scaffold stent* (BVS), *stent strut* muncul dalam bentukan kotak dengan batas yang jelas, sehingga meskipun terjadi degradasi *stent* dan pembentukan *neointimal hyperplasia* (NIH), bentukan tersebut tetap ada hingga degradasi total terjadi. Sedangkan pada *stent* unik lainnya seperti NEVO (*sirolimus-eluting stent* dengan *biodegradable polymer-reservoir technology*) memiliki tampilan *tram trail* yang dihasilkan oleh tertembusnya *polymer-reservoir* oleh sinar OCT.

OCT mampu mengevaluasi pemasangan *stent* serta pembentukan *Neo Intimal Hyperplasia* (NIH) pasca pemasangan *stent* yang sulit divisualisasikan oleh IVUS maupun angiografi koroner. Respon akut koroner atas implantasi *stent* yang ditunjukkan OCT di antaranya adalah disrupsi intima, diseksi koroner, kesalahan posisi *stent*, trombus intraluminal dan *prolapse* jaringan. OCT juga mampu melakukan pengukuran secara kuantitatif dengan detail yang lebih baik meliputi *minimal lumen area*, *minimal stent cross-section area*, *percentage lumen obstruction* dan *percentage neointimal hyperplasia*.



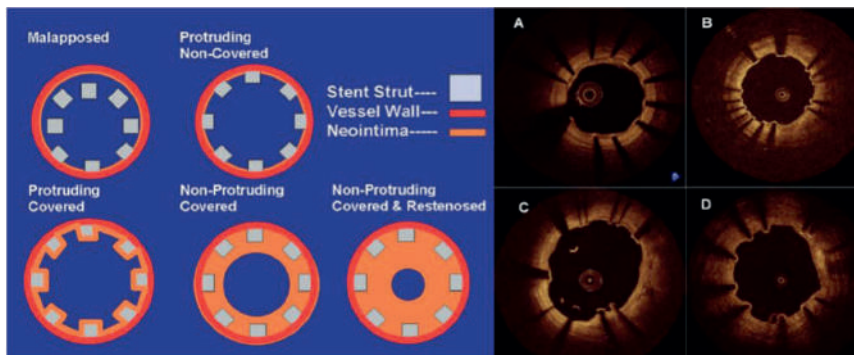
Gambar 31. Kuantifikasi ISR Area (S) dan komplikasi akut pasca pemasangan *stent*; *malapposed strut* (A), diseksi ujung *stent* (B), diseksi segmen *stent* (C), dan *prolapse* jaringan (D) (Bezerra, 2009).

OCT memiliki kualitas yang lebih baik untuk menilai *prolapse* jaringan dibandingkan IVUS dengan perbandingan 98% banding 35%. *Prolapse* jaringan adalah penonjolan jaringan di antara *stent strut* ke arah lumen tanpa disrupsi permukaan lumen pembuluh darah dengan dalam $> 50 \mu\text{m}$.

Bila OCT dibandingkan dengan IVUS, secara histologi 6.1% lebih baik untuk pengukuran *stent area*, 13,7% lebih baik untuk pengukuran *lumen area*, dan mencapai 5,4% lebih baik untuk pengukuran area stenosis. DES mampu mengurangi besarnya formasi neointima pada penderita yang menjalani pemasangan *stent* koroner. Menurunnya perlindungan terhadap *stent strut* karena lambatnya *vascular healing* dapat menyebabkan

late thrombotic event setelah pemasangan DES. Melalui OCT para klinisi mampu mengukur derajat perlindungan neointima pada penggunaan DES. Sedangkan pemeriksaan angiografi dan IVUS memiliki kelemahan dalam resolusi gambar.

OCT mengevaluasi *stent strut* dengan sensitivitas dan akurasi yang lebih baik dibandingkan IVUS, dibagi 4 kategori, yaitu *covered*, *covered-protruding*, *uncovered-apposed* dan *uncovered-malapposed*. *Covered strut* dinilai secara kualitatif dengan adanya NIH yang melapisi *stent strut*, sedangkan pada *uncovered strut* tidak didapatkan NIH yang melapisi *stent strut*. *Protruding strut* dinilai dengan adanya proyeksi *stent strut* pada sisi luminal ke arah lumen. Jika *stent strut* melekat pada dinding pembuluh darah maka didefinisikan sebagai *apposed strut*. Evaluasi *stent* yang *under-expansion* merupakan evaluasi penting dalam menilai kegagalan pemasangan *stent*. Sebuah *strut* dikatakan *mal-apposed* jika jarak antara pantulan superfisial dengan kontur lumen yang terukur lebih panjang dibandingkan ketebalan *stent strut* (Kume *et al.*, 2005).

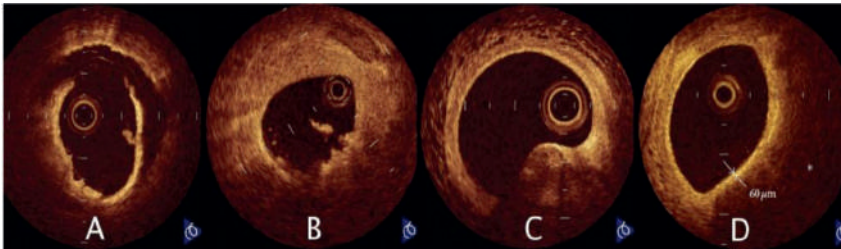


Gambar 32. Evaluasi Stent Strut dalam kategori *covered* (A), *uncovered-apposed* (B), *uncovered-malapposed* (C), dan *covered-protruding* (D) (Moore, 2009).

Peran OCT pada *Acute Coronary Syndrome* (ACS)

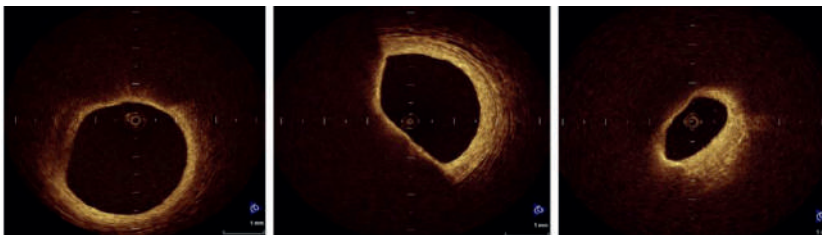
OCT mampu mendeskripsikan morfologi *culprit lesion* pada *Acute Coronary Syndrome* (ACS). Berdasarkan studi-studi post-mortem, tiga patologi yang mendasari ACS adalah *plaque rupture* (55-60%), *plaque erosion* (30-35%) dan *superficial calcified nodule* (2-7%).

Plaque rupture ditandai dengan diskontinuitas permukaan *fibrous plaque* dan pembentukan rongga di dalam plak. *Plaque erosion* ditandai dengan berkurangnya permukaan endotelium yang terjadi pada intima koroner yang tebal. Sedangkan *superficial calcified nodule* adalah plak dengan nodul terkalsifikasi yang menonjol ke dalam lumen yang sering disertai dengan trombus intraluminal (Kubo, 2011).



Gambar 33. *Plaque rupture* (A), *plaque erosion* (B), *superficial calcified nodule* (C), dan *thin-cap fibroatheroma* (D) (Kubo, 2011).

OCT handal dalam mendeteksi *Thin-Cap Fibroatheroma* (TCFA) yang merupakan awal terbentuknya *vulnerable plaque* dan pencetus terjadinya *plaque rupture*. TCFA didefinisikan secara patologi sebagai trias adanya *lipid core*, adanya *fibrous cap* yang tipis dengan ketebalan $< 65 \mu\text{m}$, dan adanya infiltrasi sel inflamasi pada *fibrous cap*. Studi-studi OCT menunjukkan bahwa pada penderita *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) ketebalan minimal *fibrous cap* rata-rata adalah $47 \mu\text{m}$, dibandingkan dengan *Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) adalah $53,8 \mu\text{m}$, dan angina stabil adalah $102.6 \mu\text{m}$ ($p = 0,034$ untuk semua perbandingan). Kriteria untuk menegakkan adanya *vulnerable plaque* tercantum pada Tabel 7.



Gambar 34. Berbagai macam bentuk *Thin-Cap Fibro Atheroma* (Akasaka et al., 2010).

Tabel 7. Kriteria menegakkan *vulnerable plaque*

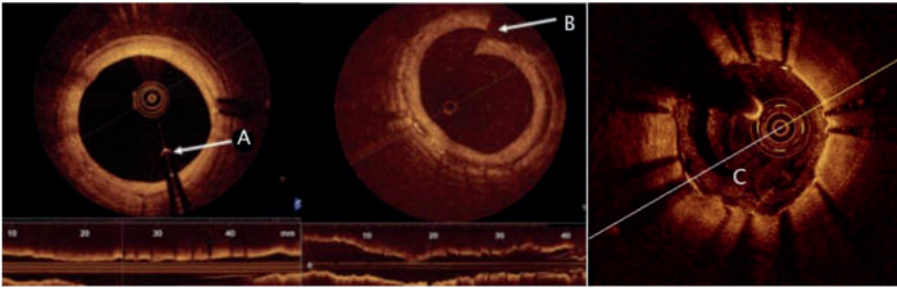
Kriteria <i>Vulnerable Plaque</i>			
Kriteria mayor		Kriteria minor	
1	Inflamasi aktif (monosit, makrofag)	1	<i>Superficial calcified nodule</i>
2	TCFA dengan <i>lipid core</i> yang luas	2	Plak yang berpendar kuning
3	Penipisan endotel dengan agregasi platelet	3	Perdarahan intraplak
4	<i>Fissured plaque</i>	4	Disfungsi endotel
5	Stenosis > 90%	5	<i>Remodelling</i> plak

Sumber: Akasaka et al. (2010)

Artefak pada Pemeriksaan OCT

Beberapa artefak sering dijumpai pada OCT, yang umumnya juga dijumpai pada IVUS, ditunjukkan oleh Gambar 35, di antaranya adalah:

1. Sisa darah. Densitas eritrosit dapat mengganggu pencitraan OCT, sehingga sisa darah dari proses pembilasan yang tidak adekuat dapat memberikan gambaran yang menyerupai trombus.
2. *Sew-up artifacts*. Merupakan gambar terputus di antara batas lumen. Kateter *fibre-optic* OCT yang berdiameter 0,4 mm sangat *mobile* di dalam arteri koronaria, sehingga jika ada gerakan mendadak akan menghasilkan artefak berupa putusnya gambar. Pada FD-OCT, tingginya kecepatan *pullback* dapat menurunkan artefak gerakan terpotong.
3. Posisi eksentrik *wire*. Meskipun FD-OCT menunjukkan gambar yang lebih baik dibandingkan TD-OCT, namun FD-OCT mengharuskan *guidewire* tetap di dalam pembuluh darah, sehingga menimbulkan artefak bayangan *wire* dan hal ini dapat menyebabkan kesalahan interpretasi gambar.



Gambar 35. Posisi eksentrik wire (A), sew-up artifact (B), dan sisa darah (C) (Ino, Kubo, Tanaka, *et al.*, 2011).

Kekurangan OCT dan Pertimbangan Keamanan

OCT memiliki beberapa kekurangan, di antaranya yaitu:

1. Membutuhkan pembilasan intrakoronar saat pengambilan gambar karena eritrosit intrakoronar secara signifikan mengganggu pencitraan. Pada TD-OCT, pembilasan dicapai dengan mengembangkan balon oklusi di daerah proksimal dan membilas darah melalui distal balon. Pada FD-OCT yang memiliki kecepatan *pullback* yang tinggi, memungkinkan metode yang lebih sederhana untuk membersihkan darah. Pembilasan dengan kontras disarankan dengan mesin *injector*. Meskipun demikian, kesulitan secara anatomis seperti *tortuosity*, stenosis kritikal atau *diffuse disease* menyebabkan sisa darah masih ada, sehingga dapat menyebabkan buruknya kualitas gambar. Batas waktu akuisisi oklusi koroner adalah 30 detik, di mana batas segmen yang bisa dianalisa terbatas sepanjang 30-50 mm, tergantung dari kecepatan *pullback* (1-2 mm/detik) (Motreff *et al.*, 2010).
2. OCT hanya mampu menganalisa koroner dengan diameter maksimal 3,5-4,0 mm. Kedalaman penetrasi tersebut cukup adekuat untuk mengevaluasi intima dan komposisi plak serta mengukur ketebalan *cap*, tetapi tidak mampu menggambarkan ada tidaknya proses *remodeling* serta tidak mampu menggambarkan secara penuh total *lipid pool* pada plak yang dalam dengan *necrotic core* yang luas. Meskipun demikian, kemampuan penetrasi tersebut sudah cukup untuk mengevaluasi *vulnerable plaque*. Secara keseluruhan

sensitivitas dan spesivitas OCT terkait evaluasi *vulnerable plaque* lebih unggul dibandingkan IVUS. Meskipun demikian, operator harus mempertimbangkan ukuran pembuluh darah yang sesuai dengan OCT, yaitu berdiameter diantara 2,0-3,75 mm (Pinto *et al.*, 2006).

3. OCT lebih kompleks dioperasikan dibandingkan IVUS. Kateter *fibre-optic* OCT sangat rapuh dan secara fisik terhubung dengan *console*, sehingga tidak bisa dirotasi dengan leluasa tanpa risiko terjadinya *rupture* (Motreff *et al.*, 2010).

OCT intrakoronar dengan teknik oklusif maupun non oklusif, pada umumnya aman dilakukan, dengan komplikasi utama yang rendah seperti fibrilasi ventrikel, infark miokardium, diseksi koroner ataupun yang memerlukan tindakan revaskularisasi darurat. Meskipun demikian nyeri dada singkat dan tanda-tanda iskemia pada ECG kerap dijumpai. Terkait dengan suasana bebas darah intrakoronar yang harus dicapai, maka pembilasan darah harus dilakukan dengan hati-hati pada keadaan klinis tertentu seperti pada gangguan fungsi ventrikel kiri yang berat, instabilitas hemodinamik, penderita dengan 1 pembuluh darah yang tersisa, *Chronic Total Occlusion* (CTO) dan pada gangguan fungsi renal.

ENHANCED STENT VISUALIZATION (ESV)

Enhanced Stent Visualization (ESV) adalah suatu teknik yang bisa meningkatkan kemampuan visualisasi dari *stent* selama prosedur pemasangan. Penerapan dari teknik ini cukup mudah dan tidak banyak memerlukan waktu. Tetapi, di lain pihak juga memerlukan *stent delivery system* yang mempunyai *marker*. Teknik ini bisa digunakan pada *pre-stenting* saat *stent* masih berada di dalam *balloon* atau pada *post stenting*.

Metode ESV telah dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan dari IVUS dan OCT dengan melakukan evaluasi secara *real time* dan berkualitas saat penempatan *stent* yang juga berguna untuk menilai integritas dari *stent*. Marvin *et al.* (2008) membandingkan antara IVUS dengan ESV menggunakan protokol *StentBoost* dari Phillips pada 6 serial kasus dengan *setting* klinis yang berbeda-beda dan mendapatkan bahwa antara kedua prosedur ini mempunyai kelebihan dan kekurangan masing-masing (tabel

8). Terlihat bahwa *StentBoost* memiliki keuntungan yang jelas daripada IVUS pada faktor kemudahan penggunaan dan biaya yang dibutuhkan.

Tabel 8. Perbandingan *StentBoost* dan IVUS

	IVUS	<i>StentBoost</i>
Kemudahan penggunaan	cukup baik	sangat baik
Biaya	cukup baik	sangat baik
<i>Invasiveness</i>	sangat baik	sangat baik
Visibilitas dari <i>stent strut</i>	baik	baik
<i>Stent expansion</i>	sangat baik	sangat baik
Morfologi <i>stent</i>	baik	sangat baik
Apposisi terhadap pembuluh darah	sangat baik	cukup baik
Pengukuran pembuluh darah	sangat baik	baik
Posisi <i>stent</i>	baik	sangat baik

IVUS lebih superior dalam menilai ukuran geometris dan apposisi *stent* terhadap pembuluh darah. Selain itu dari penelitian tersebut mereka merumuskan kegunaan potensial yang bisa didapatkan dengan pemeriksaan ESV (Tabel 9).

Tabel 9. Keuntungan potensial dari *StentBoost*

Penempatan <i>stent</i> yang akurat	a. Posisi relatif terhadap <i>stent</i> sebelumnya b. Stenting di <i>bifurcation</i> c. Mencegah <i>side branch jailing</i> d. Stenting di dalam <i>stent</i>
Arsitektur <i>stent</i>	a. Mengenali <i>stent under expansion</i> b. Identifikasi deformasi <i>stent</i> c. Membedakan antara <i>stent</i> dengan kalsifikasi berat
Mengenali komplikasi	a. Monitor dilatasi tekanan tinggi b. Menentukan anatomi <i>stent</i> dengan pembuluh darah
<i>Enhancement</i> dari struktur lain	a. Distribusi kalsifikasi koroner

Penempatan *stent* yang akurat, melihat arsitektur *stent*, pengenalan kemungkinan penampakan komplikasi yang muncul serta penampakan dari struktur lain yang terlihat merupakan keuntungan potensial pemeriksaan ESV. Penentuan posisi *stent* dengan fluoroskopi biasa sebelum *stent* dikembangkan cukup sulit dilakukan karena visualisasi yang kurang baik. Penentuan posisi dengan fluoroskopi setelah *stent* dikembangkan juga cukup sulit dengan alasan yang sama. Hal ini karena rendahnya kemampuan *plain fluoroscopy* dalam mendeteksi perubahan posisi *stent*. Walaupun terdapat resolusi *spatial* dan *temporal* yang tinggi menggunakan teknologi *flat detector*, kualitas citra obyek yang kecil dan bergerak mungkin juga tidak cukup baik.

Adanya obesitas juga bisa menurunkan kualitas dari pencitraan ini. Penyebabnya berkaitan dengan konstruksi *strut* dari *stent* yang sangat tipis sehingga jika dilihat menggunakan *x-ray* menimbulkan gambaran kontras subyek yang rendah, walaupun menggunakan bahan *stent* yang sangat *radi-opaque*.

Beberapa peneliti mencatat paparan radiasi sebesar 1,4 mV dengan teknik *StentBoost* sementara dengan durasi yang sama didapatkan paparan radiasi sebesar 0,26 mV dengan teknik *cinfluoroscopy*. Meskipun terdapat radiasi yang relatif lebih tinggi, tetapi diperoleh keuntungan yang cukup signifikan dengan penggunaan teknologi *enhanced stent visualization* dengan peningkatan rasio *signal to noise* sehingga menghasilkan peningkatan kualitas visualisasi dari *stent* yang terpasang dibandingkan dengan fluoroskopi biasa.

Teknik ESV ini memiliki penggunaan pada praktis klinis yang bervariasi. Kegunaan umum yang sering dimanfaatkan seorang intervensionis adalah dalam penentuan posisi *stent* yang akurat terhadap lesi, *stent* lain, *side branch*, mengenali adanya *stent underexpansion*, membedakan *stent* dengan kalsifikasi pada dinding arteri, mengawasi komplikasi yang mungkin terjadi, serta evaluasi *stent* setelah *high pressure post-dilatation*. Teknik pencitraan ini menjadi alternatif yang cukup baik dari IVUS dan pada beberapa kasus kedua model pencitraan ini saling melengkapi.

Jika digunakan untuk evaluasi *stent*, IVUS mempunyai resolusi terbaik untuk melihat *stent strut* dan memastikan apposisi dari *stent* dan dinding pembuluh darah. ESV mampu melihat interaksi antar *stent* dengan pembuluh darah, *stent* dengan *stent* pada lesi *bifurcatio*, dan adanya aneurisma di sekitar *stent*. Walaupun IVUS tetap menjadi *gold standard* untuk pengukuran diameter pembuluh darah dan memastikan apposisi *stent* dengan pembuluh darah, teknik ini tidak bisa melihat posisi *stent* yang tepat setelah *deployment*, suatu kasus di mana ESV bisa melakukannya dengan mudah tanpa perlunya instrumen tambahan untuk memastikan *lesion coverage* yang adekuat, *stent overlap*, dan mencegah suatu *major side branch* terperangkap. Bahkan *stent* yang dipasang di dalam *stent* lama bisa ditentukan posisi yang tepat dengan teknik ini dalam kasus di mana ada *In-Stent Restenosis* (ISR) atau perforasi koroner.

Walaupun IVUS juga bisa melihat *stent strut* dan apposisi pembuluh darah, tetapi ESV bisa lebih mudah melihat adanya abnormalitas bentuk dan arsitektur *stent*. Teknik ESV ini juga bisa digunakan untuk melihat distribusi kalsifikasi koroner dengan atau tanpa adanya *stent*. Dalam kasus ini *marker* yang diperlukan bisa memakai *marker* dari *balloon angioplasty* atau *guidewire* walaupun mungkin diperlukan pengeditan secara manual pada obyek dengan *marker* lebih dari satu.

Prosedur *enhanced stent visualization* ini cukup mirip pada beberapa alat angiografi dari pabrikan yang berbeda seperti contohnya protokol *StentViz* pada alat *GE Innova*, protokol *StentBoost* pada *Phillips*, ataupun *ClearStent* pada pabrik *Siemens*. Suatu prosedur *cine* selama sekitar 2-3 detik dengan 15 fps (*frame per second*) dijalankan dengan *marker stent* dan *balloon* ditempatkan pada posisinya. Dengan menekan sebuah tombol maka *software* akan mendeteksi secara otomatis baik *guidewire* maupun *marker stent*.

Kemudahan dan kesederhanaan prosedur ini memungkinkan untuk dilakukannya kontrol rutin segera setelah *stent deployment* untuk mencegah penempatan *stent* yang kurang tepat. Implantasi dari beberapa *stent* yang berurutan dan saling bersambungan, biasanya disebabkan oleh ukuran target lesi yang cukup panjang dan tidak bisa diatasi dengan satu *stent* saja. Tipe tindakan ini dikerjakan pada sekitar 1/3 dari prosedur *stenting*. ISR

sering terjadi pada kasus-kasus di mana terdapat jarak di antara *stent* yang seharusnya *overlap*. Selain itu semakin banyak *strut* dari *stent* yang *overlap* merupakan stimulus timbulnya hiperplasi neointimal dan berhubungan dengan kejadian *late restenosis*. Pada kasus-kasus seperti ini penempatan *stent* yang optimal menjadi hal yang penting.

Beberapa laporan kasus telah memvalidasi penggunaan ESV ini pada beberapa skenario kasus. Laporan kasus yang terakhir oleh Achenbach dan kawan-kawan menggunakan menggunakan protokol *CLEARStent* (Siemens) untuk mengetahui adanya deformasi *stent* saat dilakukan *stenting* pada lesi *bifurcation*. Fysal dan kawan-kawan mengevaluasi penggunaan protokol *StentBoost* pada 8 orang pasien yang dilakukan *stenting* pada lesi *bifurcation*. Visibilitas *stent* dianggap optimal pada 7 orang pasien, pada 2 kasus didapatkan aposisi yang inkomplit dari *stent* pada carina. Pada suatu studi retrospektif yang dilakukan kegunaan *StentBoost* untuk mendeteksi adanya *stent* yang *underdeployed* pada 168 kasus PCI. 97 pasien yang diikuti secara prospektif yang menjalani PCI pada *bifurcation* menggunakan *StentBoost*. Sekitar 79,6% didapatkan visualisasi yang optimal sementara hanya 1% yang didapatkan visualisasi yang buruk dari *strut* atau *guidewire*. Studi analisis observasional terhadap 870 pasien yang menjalani PCI menggunakan DES dengan atau tanpa penggunaan *StentBoost*, 6 bulan kemudian didapatkan kelompok yang dilakukan *StentBoost* memiliki *ratelate restenosis* yang lebih kecil daripada yang tidak dilakukan *StentBoost*. Setelah 12 bulan kemudian, kelompok yang dilakukan *StentBoost* memiliki insiden *Target Lesion Revascularization* (TLR) dan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) yang lebih kecil dibandingkan kelompok yang tidak dilakukan *StentBoost* (Tabel 10).

Tabel 10. Penggunaan ESV dalam beberapa penelitian

Referensi	sistem ESV	Topik Utama	Desain studi	Pencitraan Intrakoronar	Jumlah Pasien
Ramegowda <i>et al.</i>	StentBoost	<i>Stent Fracture</i>	Laporan Kasus	Tidak	1
Achenbach <i>et al.</i>	ClearStent	<i>Bifurcation Stenting</i>	Laporan Kasus	Tidak	1
Roik <i>et al.</i>	StentBoost	<i>Bifurcation Stenting</i>	Laporan Kasus	Tidak	1
Nazif <i>et al.</i>	StentViz	Expansi Stent, Stent Patah pada Aneurisma Koroner	Laporan Berkala	IVUS	2
Eng <i>et al.</i>	StentBoost	Memahami <i>Bifurcation Stenting</i> Sebelumnya, Implantasi Stent, Deteksi Stent di bawah Penyebaran, ISR, Kontaminasi Perforasi Koroner	Laporan Berkala	IVUS	6
Mutha <i>et al.</i>	StentBoost	Implantasi Stent, Deteksi Stent di bawah Penyebaran, Stent yang Tumpang Tindih, Memahami <i>Bifurcation Stenting</i> Sebelumnya, Luka pada <i>Bifurcation</i> , ISR	Laporan Berkala	Tidak	10
Blicq <i>et al.</i>	StentBoost	Deteksi Stent di bawah Penyebaran	Retrospektif	Tidak	168
Oh <i>et al.</i>	StentBoost	Hasil Angiografi dan Klinis Jangka Menengah	Retrospektif	IVUS	870
Fysal <i>et al.</i>	StentBoost	Teknik Optimasi Stent pada <i>Bifurcation Stent</i>	Prospektif	Tidak	8
Silva <i>et al.</i>	StentBoost	Luka pada <i>Bifurcation</i>	Prospektif	Tidak	97
Jin <i>et al.</i>	StentBoost	Paparan Radiasi	Prospektif	Tidak	414

Walaupun teknik ESV ini memperbaiki kualitas pencitraan *stent* yang baik, kompensasi terhadap gerakan terbatas pada suatu daerah cukup kecil yaitu pada tempat yang dibatasi oleh *marker*, sementara obyek di luar daerah ini menjadi kabur. Deteksi *marker* secara otomatis mungkin tidak bisa dilakukan atau salah mengidentifikasi *marker* lain jika tampak lebih dari 2 *marker*. Hal ini mungkin memerlukan pengeditan secara manual untuk memperbaiki visualisasi yang diinginkan. Tanpa adanya *marker*, proses *enhancement* secara digital tidak bisa dilakukan.

Seperti pada angiografi standar, kelemahan pencitraan 2 dimensi dalam hal adanya *foreshortening* belum bisa diatasi dengan ESV ini. Pada kondisi di mana terdapat penggunaan *hardware* dan *software* yang kompleks, program *workstation* yang *overload* mungkin menghalangi integrasi dari program ESV ini ke dalam alat *catetherization laboratory* yang sudah ada.

Pada pasien post PCI, *guidelines ESC 2010* merekomendasikan manajemen jangka panjang yang meliputi modifikasi gaya hidup, faktor risiko dan evaluasi klinis yang mencakup pemeriksaan fisik, elektrokardiogram, ekokardiografi, dan pemeriksaan laboratorium. Pada pasien dengan klinis hemodinamik dan ritme jantung yang stabil maka program rehabilitasi jantung dapat dimulai sejak dini. Untuk kepentingan evaluasi fungsional dan persepan dosis latihan, *symptom-limited exercise testing* dapat dilakukan dengan aman 7-10 hari setelah *primary PCI* atau 24 jam setelah *selective PCI*. Optimalisasi terapi medikamentosa dilakukan dengan melibatkan penggunaan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* atau *Angiotensin Receptor Blockers*, penyekat beta, dan obat-obatan penurun lipid.

BAB VII STUDI KASUS I

INTRAVASCULAR ULTRASONOGRAPHY (IVUS) PADA PASIEN YANG MENJALANI PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PCI)

PENDAHULUAN

PJK adalah penyakit yang disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis di arteri koroner yang terjadi secara progresif. Angka kejadian PJK di dunia maupun di Indonesia masih cukup tinggi. Tetapi angka kematian akibat PJK telah mengalami penurunan. Di Indonesia angka kematian PJK pada tahun 2004, menurun sebesar 6,6% menjadi 4,1% di tahun 2009.

Diagnosis PJK dan penentuan derajat keparahan lesi masih menggunakan angiografi koroner sebagai *gold standard*. Meskipun demikian, kesalahan dalam interpretasi dan diagnosis tetap dapat terjadi. Proses interpretasi gambar akan lebih sulit ketika arteri koroner saling tumpang tindih dikarenakan tampilan penampang arteri koroner yang terisi kontras dua dimensi. Selain itu akan sulit juga apabila terdapat angulasi berat pada arteri koroner, adanya lesi eksentrik, dan kalsifikasi arteri koroner, yang diambil menggunakan proyeksi *foreshortening*.

Kesalahan dalam interpretasi dan diagnosis PJK akan memengaruhi proses pemilihan dan pemasangan *stent* yang dapat menimbulkan terjadinya komplikasi seperti *In-Stent Restenosis* (ISR) atau *stent thrombosis*. Komplikasi akibat kesalahan tersebut dapat memengaruhi peningkatan angka kematian akibat PJK.

Keterbatasan yang dimiliki angiografi koroner dapat diatasi menggunakan *Intravascular Ultrasonography* (IVUS). Plak aterosklerosis pada lesi intrakoroner dapat diketahui morfologi dan karakteristiknya

melalui penampang *cross sectional* dari arteri koroner. Komplikasi yang terjadi sesaat setelah dilakukan pemasangan *stent* juga dapat diketahui menggunakan IVUS. IVUS memiliki peran yang penting pada periode *pre-PCI*, *durante PCI*, dan *post-PCI*.

KASUS 1

Seorang pasien laki-laki bernama Tn. S, usia 43 tahun, berasal dari Bojonegoro, datang dengan keluhan nyeri dada tipikal yang muncul saat beraktivitas dan berkurang dengan istirahat. Tidak terdapat keluhan sesak napas maupun berdebar-debar. Pasien memiliki riwayat hipertensi, DM, dan dislipidemia. Pasien merokok selama lebih dari 10 tahun 1 pak per hari. Pada Agustus 2015 pasien mengalami serangan jantung. *Primary PCI* dilakukan dengan hasil angiografi koroner suatu *triple vessel disease* dengan oklusi total di RCA. Kemudian dilakukan pemasangan *stent* DES di proksimal RCA.

Hasil pemeriksaan fisik saat pasien dirawat di RS. Dr. Soetomo didapatkan keluhan nyeri dada yang terkadang muncul. *Vital sign* yang stabil: TD 110/70, Nadi 60x/menit *regular*, RR 20x/menit, suhu aksiler 37°C. Hasil pemeriksaan penunjang pada Desember 2015 menunjukkan:

- Elektrokardiografi: irama sinus 60x/menit, aksis normal, iskemia inferior.
- Chest X-Ray*: *cor* dengan kardiomegali ringan, CTR 55%.
- Pemeriksaan laboratorium:

Tabel 11. Hasil pemeriksaan laboratorium kasus 1

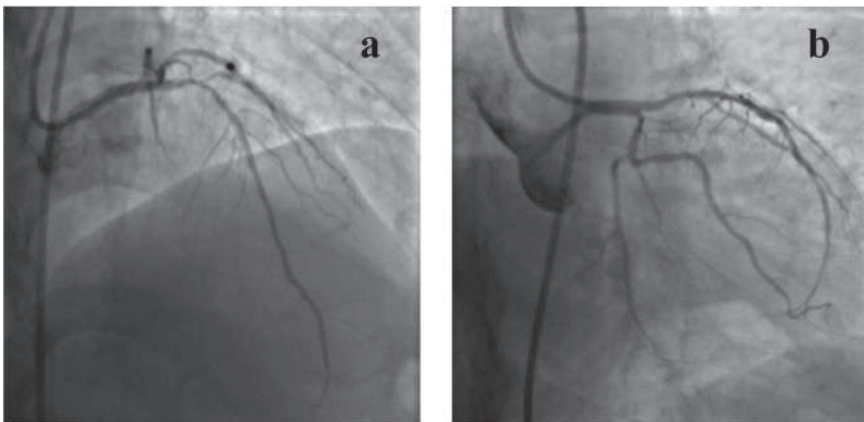
Hb 11.9	Leukosit 7900
Plt 246.000	BUN 17
SK 1.4	SGOT 14
SGPT 17	Na 138
K 3.7	Cl 103
HbsAg non reaktif	antiHCV non reaktif

- d. Ekokardiografi: katup-katup tak tampak kelainan, dimensi ruang jantung dalam batas normal, fungsi sistolik LV normal (EF by *Teich* 60%; by *Biplane* 56%), fungsi diastolik LV abnormal relaksasi, analisa segmental LV hipokinetik inferior (B-M-A) dan tidak terdapat LVH.

Pada bulan Desember 2015 dilakukan angiografi koroner melalui akses *transfemoral* dengan *sheath* 7F dan menggunakan kateter JL 4.0 6F. Diperoleh hasil sebagai berikut:

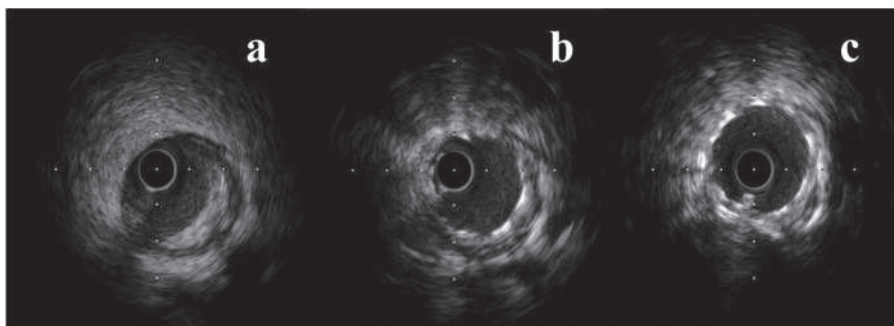
Tabel 12. Hasil Pemeriksaan Angiografi Koroner

LMCA	: Normal
LAD	: Tampak stenosis signifikan 80% di proksimal dan <i>mid</i> LAD
LCx	: Non dominan. Tampak stenosis signifikan 80% di osteal LCX.
RCA	: <i>Non canulated</i>



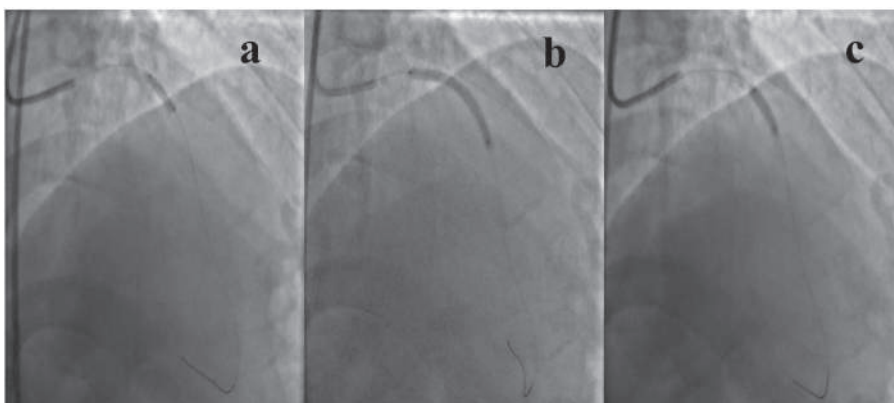
Gambar 36. Angiografi arteri koroner kiri (LAD) (a) dan angiografi arteri koroner kiri (LCx) (b)

PCI kemudian dimulai dengan penggunaan IVUS. GW *Runthrough NS Hypercoat* dimasukkan melalui GC SBS 3.5 7F menuju distal LAD menembus lesi di proksimal hingga *mid* LAD. Setelah berhasil dilanjutkan untuk memasukkan *probe* IVUS (*Opticross*) 3F menuju proksimal-*mid* LAD dan dilakukan evaluasi penampang lumen dari LAD.

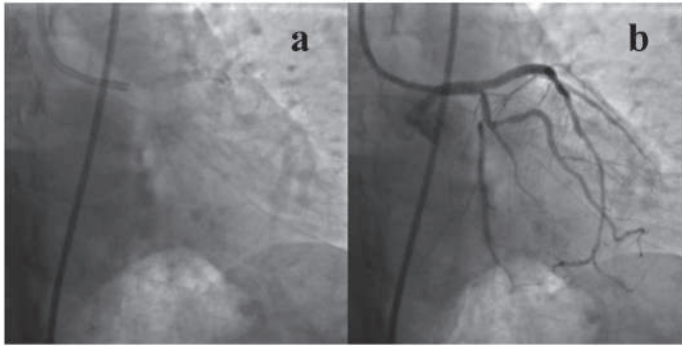


Gambar 37. Penampang *cross sectional* IVUS pada awal lesi LAD (a), penampang *cross sectional* IVUS pada pertengahan lesi LAD (b), dan penampang *cross sectional* IVUS pada akhir lesi LAD (c).

Setelah selesai dilakukan evaluasi, *pullout probe* IVUS, dimasukan balon NC Sprinter 3,5 x 15 mm menuju *mid* LAD, selanjutnya dilatasi balon hingga tekanan 8 atm. Balon ditarik ke proksimalnya, dilatasi hingga tekanan 12 atm, selanjutnya *pullout* balon. *Stent DES Resolute Integrity* (Zotarolimus) 3,0 x 38 mm dimasukkan menuju proksimal-*mid* LAD. Dilatasi hingga tekanan 14 atm. Balon NC Sprinter 3,5 x 15 dimasukkan kembali mm menuju *mid* LAD, dilatasi balon hingga tekanan 10 atm. Balon ditarik kembali ke proksimalnya, dilatasi balon hingga tekanan 15 atm.



Gambar 38. *Pre-dilatation* lesi LAD dengan balon (a), proses pemasangan *stent* di proksimal-*mid* LAD (b), dan *post-dilatation* dengan balon (c).



Gambar 39. Hasil akhir *stent* terpasang di proksimal-*mid* LAD (a) dan angiografi pada akhir prosedur (b).

KASUS 2

Seorang pasien laki-laki bernama Tn. EE, usia 46 tahun, berasal dari Tulungagung, datang dengan keluhan nyeri dada tipikal muncul hilang timbul selama dua tahun terakhir. Nyeri dada muncul terutama saat aktivitas, hilang dengan istirahat dan/atau dengan pemberian obat di bawah lidah. Tidak ada keluhan sesak napas maupun berdebar-debar. Pasien menyangkal memiliki riwayat penyakit DM maupun darah tinggi. Tetapi pasien mengaku memiliki kadar kolesterol yang selalu tinggi dan merokok lebih dari 20 tahun dengan 2 bungkus per hari. Pada bulan Mei 2015, pasien mengaku terkena serangan jantung dan dirawat di ruang perawatan intensif (ICU) di salah satu rumah sakit daerah selama 1 minggu. Pasien dipulangkan dengan terapi Aspirin 1 x 100mg, Simvastatin 1x20 mg, Bisoprolol 1 x 2,5 mg, dan Ramipril 1 x 5 mg. Pada bulan Juni 2015, dilakukan tindakan kateterisasi jantung terhadap pasien di salah satu rumah sakit daerah. Dari hasil kateterisasi jantung tersebut didapatkan suatu *triple vessel disease* dan dilakukan pemasangan *stent DES* di RCA. Pasien kemudian disarankan ke RS. Dr. Soetomo untuk melanjutkan penatalaksanaan pemasangan *stent* di LAD dan LCx serta mengoptimalkan terapi *medika mentosa*.

Pemeriksaan fisik yang dilakukan saat pasien dirawat di RS. Dr. Soetomo didapatkan keluhan nyeri dada yang hanya muncul saat

aktivitas berat. *Vital sign* stabil: TD 130/80, nadi 100 x/menit reguler, RR 16 x/menit, suhu aksiler 37°C. Pemeriksaan penunjang pada Desember 2015 didapatkan:

1. Elektrokardiografi: irama sinus 100 x/menit, LAD, RBBB komplit, OMI inferior dan anterior.
2. *Chest X-ray*: kurang inspirasi *cor* kesan kardiomegali dengan CTR 56%.
3. Pemeriksaan laboratorium:

Tabel 12. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 2

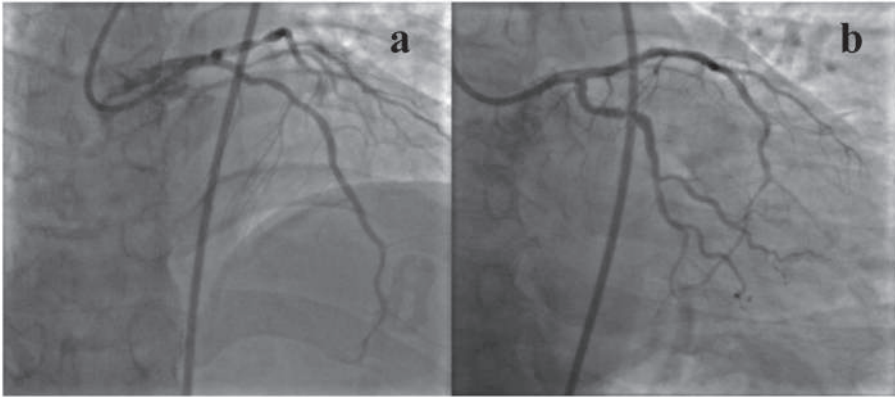
Hb 13.5	Leukosit 8290
Plt 374.000	BUN 14
SK 1.0	SGOT 23
SGPT 32	Na 134
K 4.2	Cl 101
HbsAg non reaktif	antiHCV <i>Equivocal</i>

4. Ekokardiografi: katup-katup MR ringan (*vena contracta* 0.2 cm²), dimensi ruang jantung LV dilatasi (LVIDd 6,7 cm) dan segmen lainnya normal, fungsi sistolik LV menurun (EF by *Teich* 50%; by *Simpsons* 41%), fungsi diastolik LV abnormal relaksasi, fungsi sistolik RV normal (TAPSE 2,1 cm), analisa segmental LV hipokinetik di anteroseptal (B-M), inferoseptal (B-M), inferior (A), terdapat LV konsentrik *remodeling* (LVDMI 66 g/m²; RWT 0.62).

Pada bulan Desember 2015 dilakukan angiografi koroner melalui akses *transfemoral* dengan *sheath* 7F dan menggunakan kateter GC EBU 3.5 7F. Diperoleh hasil sebagai berikut:

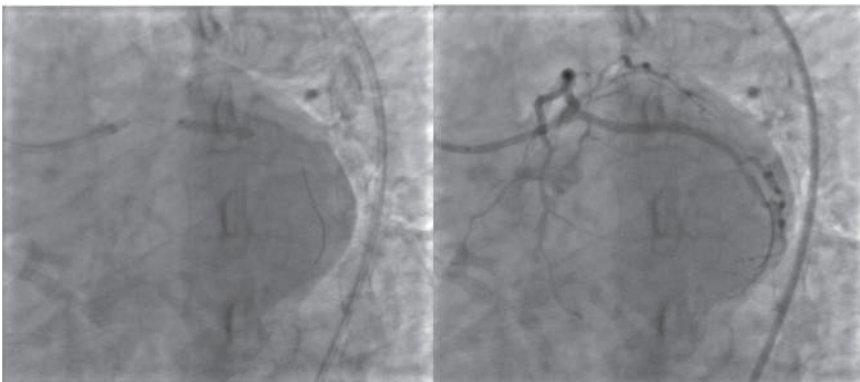
Tabel 14. Hasil Pemeriksaan Koroner Angiografi

LMCA	: Normal
LAD	: Tampak stenosis non signifikan 40% di proksimal LAD sebelum cabang SOP1. Tampak irregularitas dinding distal LAD dengan maksimal stenosis 50%.
LCx	: Non dominan. Tampak stenosis signifikan 80% di proksimal LCx.
RCA	: <i>Not cannulated</i>



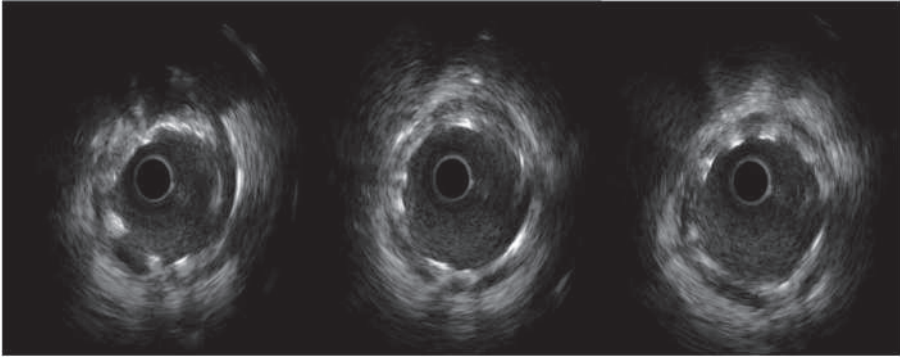
Gambar 40. Angiografi arteri koroner kiri (LAD) (a) dan angiografi arteri koroner kiri (LCx) (b).

Selanjutnya dilakukan prosedur PCI. GW Runthrough NS Hypercoat dimasukkan menuju distal LCx berusaha menembus lesi di proksimal LCx. Setelah berhasil kemudian *Stent* DES CRE-8 (Amphilimus) 3,5 x 16 mm masuk menuju proksimal LCx. Dilatasi hingga tekanan 14 atm.



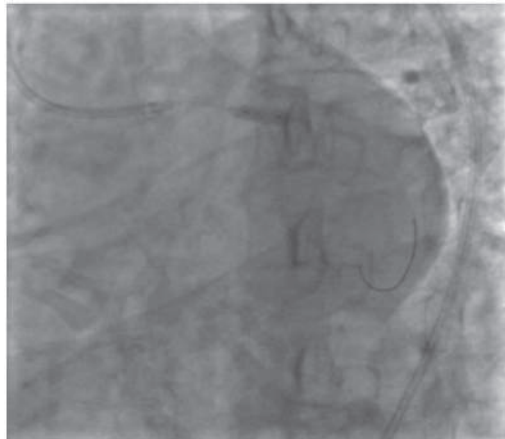
Gambar 41. *Direct stenting* di LCx (a) dan angiografi *post-direct stenting* di LCx (b).

Setelah *stent* terpasang, masuk *probe* IVUS (*Opticross*) 3F menuju distal LCx. Dilakukan evaluasi pemasangan *stent* menggunakan IVUS.

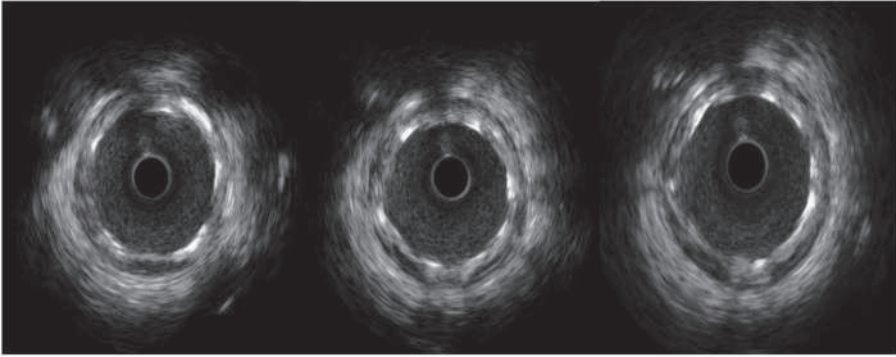


Gambar 42. Penampang *cross sectional* IVUS *post-stenting* pada awal lesi LCx (a), penampang *cross sectional* IVUS *post-stenting* pada pertengahan lesi LCx (b), dan penampang *cross sectional* IVUS *post-stenting* pada akhir lesi LCx (c)

Setelah selesai dilakukan evaluasi, *pullout probe* IVUS. balon NC Quantum Apex 3,5 x 8 mm masuk menuju distal LCx. Dilatasi balon hingga tekanan 10 atm. Balon ditarik ke proksimal LCx, dilatasi hingga tekanan 20 atm. Kemudian *probe* IVUS (*Opticross*) 3F masuk kembali menuju distal LCx. Dilakukan evaluasi kembali *post-prosedur* PCI. Jika prosedur selesai, *Pullout* semua alat. Tidak ditemukan penyulit selama dan sesudah tindakan dan diperoleh hasil yang akhir baik.



Gambar 43. *Post dilatation balloon*



Gambar 44. Penampang *cross sectional* IVUS *post-dilatation* stent pada awal lesi LCx (a), penampang *cross sectional* IVUS *post-dilatation* stent pada pertengahan lesi LCx (b), dan penampang *cross sectional* IVUS *post- dilatation* stent pada akhir lesi LCx (c).

PEMBAHASAN

Pemanfaatan IVUS sesuai untuk beberapa jenis lesi arteri koroner yang dapat menyulitkan proses pemasangan *stent*, antara lain lesi yang bersifat *intermediate* atau lesi yang bersifat kompleks. Pada kasus 1, ukuran lesi cukup panjang dari proksimal hingga mid LAD berukuran sekitar 30 mm dengan stenosis cukup signifikan sebesar 80%. Lesi tersebut termasuk kategori lesi *bifurcatio* karena melibatkan cabang diagonal 1 dari LAD. Pada lesi *bifurcatio* IVUS berperan dalam menentukan karakteristik plak dan lokasi lesi sehingga strategi yang ditetapkan sesuai dengan karakteristik plak tersebut.

Penggunaan IVUS pada periode *pre-PCI* membantu menentukan signifikansi hemodinamik dan menganalisis anatomi dari arteri koroner yang stenosis, serta mengukur secara tepat diameter segmen arteri referensi sehingga ukuran dan jenis balon dan *stent* juga tepat. Dalam kasus 1, pada awal lesi tampak suatu gambaran plak yang bersifat *echolusen* dengan lesi fibromuskular yang tipis dan bersifat *echogenic*. Namun, pada pertengahan hingga akhir lesi menggambarkan adanya suatu kalsifikasi. Didapatkan PB sebesar 45% pada awal lesi dan 20-30% pada pertengahan dan akhir lesi. Gambaran plak tidak meluas secara *sircumferensial*, tetapi secara angiografi koroner memiliki panjang sekitar 30 mm sehingga dapat

kita klasifikasikan sebagai *long lesion* tanpa lesi yang difus. Berdasarkan angiografi koroner yang diketahui lesi cukup panjang dengan ukuran 30 mm dan berdasarkan IVUS diperoleh gambaran plak bersifat campuran dengan PB hampir 50% menutup lumen arteri, dan dengan adanya risiko ruptur plak, maka pada kasus 1 dilanjutkan dengan prosedur pemasangan *stent*.

Selama berlangsungnya periode PCI, IVUS membantu dalam menentukan alat-alat yang digunakan selama PCI yang sesuai dengan anatomi lesi seperti *guidewire*, ukuran dan jenis balon, serta ukuran dan jenis *stent*. Pada kasus 1 diperlukan tindakan *pre-dilatasi* untuk memperoleh ukuran lumen arteri yang lebih lebar dengan cara kompresi maupun redistribusi plak. *Pre-dilatasi* juga dilakukan untuk menjamin kontak yang cukup baik antara *stent* dan dinding arteri. Ukuran balon yang direkomendasikan sebesar 3,0 mm berdasarkan hasil pengukuran EEM pada arteri referensi proksimal maupun distal. Namun karena nilai *Minimal Lumen Diameter* (MLD) pada arteri referent proksimal dan distal dari lesi adalah 3,4 mm dan 3,2 mm, maka digunakan ukuran balon 3,5 mm untuk prosedur *pre-dilatasi*. Dilatasi balon dilakukan pada lesi bagian distal dengan tekanan mencapai 10 atm dan pada bagian proksimal 15 atm. Setelah *pre-dilatasi*, dilakukan pemasangan *stent* berukuran 3,0 x 30 mm dengan dilatasi *stent* hingga tekanan 14 atm berdasarkan angiografi koroner. Diameter *stent* saat ini 3,25 mm sesuai dengan diameter arteri koroner referent. Kemudian dilakukan *post dillatation* hingga tekanan 10 atm pada distal *stent* dan 15 atm pada proksimal *stent*, untuk menjamin apposition dan deployment.

IVUS berperan penting dalam periode *post-PCI* untuk mengevaluasi pemasangan *stent* apakah sudah *complete apposition* dan *well expansion* atau belum dan mengetahui adanya komplikasi pasca pemasangan *stent*. Dalam kasus 2 masih terdapat *stent underexpansion* terutama pada proksimal lesi, tetapi *apposition* sudah cukup baik. Kontak antara *stent* yang dipasang dengan dinding arteri koroner juga cukup baik. MSA masih kurang dari 80% dibanding area lumen rata-rata arteri koroner referent proksimal maupun distal. Karena adanya *underexpansion*, maka perlu dilakukan *post-dilatasi* agar ekspansi dan *apposition* menjadi optimal. *Post-dilatasi*

menggunakan balon berukuran 3,5 mm yang lebih besar daripada ukuran *stent*, dengan tekanan 10 atm pada distal lesi dan 20 atm pada proksimal lesi.

Tabel 13. *Guideline* rekomendasi IVUS pada PCI

Rekomendasi IVUS

Kelas IIA

1. IVUS layak untuk penilaian angiografi utama PJK yang tidak ditentukan. (Tingkat bukti: B)
2. IVUS dan angiografi koroner layak 4 sampai 6 minggu dan 1 tahun setelah transplantasi jantung untuk mengeluarkan donor PJK, mendeteksi vasculopathy kardiovaskular vaskuler yang cepat progresif dan memberikan informasi prognostik. (Tingkat bukti: B)
3. IVUS layak untuk mengetahui mekanisme restenosis *stent*. (Tingkat bukti: C)

Kelas IIb

1. IVUS mungkin layak untuk penilaian Kelas IIA arteri koroner utama kiri dengan stenosis koroner angiografi (stenosis koroner 50% sampai 70%). (Tingkat bukti: B)
2. IVUS dapat dipertimbangkan untuk panduan implantasi *stent* koroner, terutama pada kasus *stent* arteri koroner utama kiri. (Tingkat bukti: B)
3. IVUS mungkin layak untuk mengetahui mekanisme trombosis *stent*. (Tingkat bukti: C)

Kelas III: Tidak ada Manfaat

1. IVUS untuk penilaian lesi rutin tidak disarankan saat revaskularisasi dengan PCI atau CABG tidak dipertimbangkan (tingkat bukti: C)
-

Tabel 11 merupakan rekomendasi penggunaan IVUS pada beberapa situasi klinis yang diberikan oleh ACC/AHH 2011.

KESIMPULAN

IVUS merupakan salah satu pemeriksaan penunjang dalam keberhasilan prosedur PCI. Meskipun demikian, tidak direkomendasikan penggunaan IVUS secara rutin karena belum ada kriteria IVUS yang

seragam dalam pemasangan *stent*. Dengan kemampuan mengetahui penampang lumen arteri koroner yang memiliki lesi, penggunaan IVUS dapat meningkatkan keberhasilan prosedur PCI. IVUS direkomendasikan pada lesi arteri koroner yang bersifat intermediet adan atau lesi pada LM.

Pada kasus 1, seorang laki-laki berusia 43 tahun dengan diagnosa PJK TVD (*Triple Vessel Disease*) *post stent* di RCA dan dengan faktor risiko hipertensi, DM, serta merokok, dilakukan pemeriksaan dan evaluasi menggunakan IVUS sebelum prosedur pemasangan *stent*. Kasus 2 seorang laki-laki berusia 46 tahun dengan diagnosa PJK DVD (*Double Vessel Disease*) *post stent* di RCA dan dengan faktor risiko dislipidemia dan merokok, dilakukan evaluasi dengan IVUS setelah prosedur pemasangan *stent*. Pada kedua kasus tersebut diperoleh hasil akhir yang baik dengan *well apposition* dan *good deployment*, serta tidak ditemukan residual stenosis setelah dilakukan pemasangan *stent*.

BAB VIII STUDI KASUS II

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER (PJK)

PENDAHULUAN



Optical Coherence Tomography (OCT) merupakan sebuah modalitas diagnostik optikal dengan resolusi gambar yang tinggi sebesar 10-20 μm , 10 kali lebih tinggi daripada IVUS. Kontur lumen arteri koronaria terlihat lebih jelas dan gambaran *stent strut* pasca PCI terlihat secara detail. Kemampuan visualisasi OCT memiliki potensi yang menjanjikan dan sebagai pilihan dalam evaluasi PJK.

KASUS

Hingga saat ini di Indonesia belum ada publikasi ilmiah tentang penggunaan OCT, sehingga dua kasus berikut menjadi yang pertama kali. Kasus pertama Tn. SS berusia 44 tahun dengan keluhan nyeri dada tipikal dan faktor risiko merokok, didiagnosis PJK *Double Vessels Disease*, datang ke Rumah Sakit Siloam Surabaya untuk dilakukan PCI elektif. Hasil pemeriksaan sebagai berikut:

- vital sign*: tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 76 x/menit, frekuensi napas 18 x/menit dan suhu 36,8°C;
- ECG: irama sinus 60 x/menit, aksis frontal normal dan iskemia inferior;
- foto toraks menunjukkan jantung dalam batas normal; dan
- pemeriksaan laboratorium:

Tabel 14. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 3

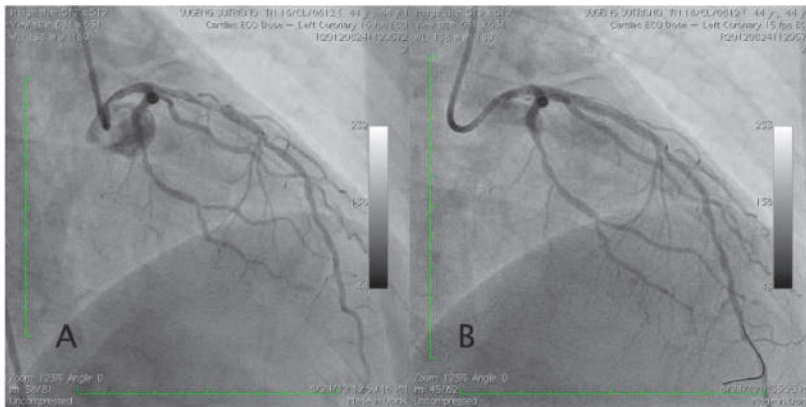
hemoglobin 15,6 g/dL	leukosit 8.480/uL
trombosit 214.000/uL	hematokrit 49,1%
gula darah puasa 81 mg/dL dan 2 jam PP 103 mg/dL	natrium 138 mmol/L
kalium 4,3 mmol/L	klorida 101 mmol/L
<i>blood urea nitrogen</i> 10 mg/dL	kreatinin serum 0,9 mg/dL
albumin 4,6 g/dL	SGOT 17 U/I
SGPT 35 U/I	HBsAg dan AntiHCV non reaktif
kolesterol total 184 mg/dL	trigliserida 173 mg/dL
HDL 25 mg/dL	LDL 127 mg/dL

- e. Ekokardiografi didapatkan katup-katup MR-TR-PR trivial, dimensi ruang-ruang jantung normal, fungsi sistolik dan diastolik LV normal (EF Teich 66% & Biplane 66%), fungsi sistolik RV normal, analisa segmental LV normokinetik dan tidak terdapat LVH.
- f. Angiografi koroner sebelumnya menunjukkan hasil stenosis 80% di proksimal LAD, stenosis 80% di *mid*-LAD, stenosis 90% di distal LCx dan stenosis non-signifikan di proksimal RCA.

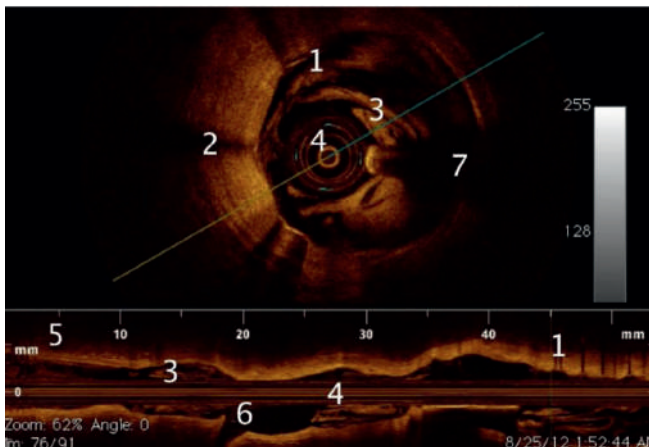
Pada Agustus 2012, penderita menjalani PCI di proksimal LAD berupa pemasangan BMS Mustang 3,0 x 29 mm dengan hasil stenosis residual 0%, ditunjukkan oleh Gambar 45. Kemudian dilakukan OCT *post-stenting* pada segmen *stent* dan segmen *mid*-LAD setelah *stent*. Saat *pullback-scanning*, secara bersamaan dilakukan pembilasan pembuluh darah LAD secara manual menggunakan *hand injection* selama ± 7 detik dengan larutan kontras ± 8 mL. Ketika prosedur tersebut, penderita mengalami fibrilasi ventrikuler yang segera diatasi dengan pemberian *DC Shock*. Dari hasil OCT diperoleh artefak sisa darah yang mengganggu interpretasi arteri koronaria. Kemudian *pullback-scanning* diulang dengan pembilasan pembuluh darah LAD secara otomatis menggunakan mesin *injector* dengan larutan kontras 15 mL kecepatan 5 mL/detik. Didapatkan hasil artefak sisa darah yang lebih sedikit dengan gambaran OCT yang lebih baik.

Gambar 46 menunjukkan hasil pemasangan *stent* yang baik dari gambaran *stent strut* OCT dengan kategori:

- a. *uncovered-apposed* (1);
- b. terdapat bayangan *stent strut* (2);
- c. tampak artefak sisa darah (3);
- d. tampak kateter OCT (4);
- e. gambaran arteri koroner secara longitudinal (5);
- f. tampak percabangan arteri koroner (6); dan
- g. terlihat artefak bayangan posisi eksentrik *wire* (7).



Gambar 45. Angiografi koroner kiri sebelum (a) dan setelah pemasangan *stent* di proksimal LAD (b).



Gambar 46. Gambaran OCT di segmen *stent* proksimal LAD.

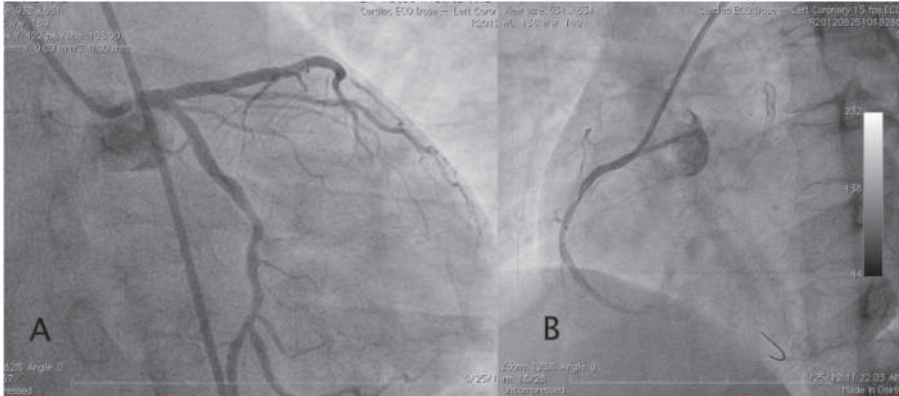
Kasus kedua adalah Tn. HW berusia 54 tahun yang datang ke Rumah Sakit Siloam Surabaya untuk *Diagnostic Coronary Angiography* (DCA) elektif dengan keluhan nyeri dada tipikal serta faktor risiko merokok dan DM, didiagnosis sebagai PJK *Double Vessels Disease*.

- a. *Vital sign*: tekanan darah 110/80 mmHg, nadi 72 x/menit, frekuensi napas 17 x/menit dan suhu 36,7°C.
- b. ECG: irama sinus 65 x/menit, aksis frontal normal dan infark miokardium lama anteroseptal.
- c. Foto toraks menunjukkan jantung dalam batas normal.
- d. Pemeriksaan laboratorium.

Tabel 15. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Kasus 4

hemoglobin 15,9 g/dL	leukosit 8.280/uL
trombosit 270.000/uL	hematokrit 48,2%
gula darah puasa 149 mg/dL dan 2 jam PP 366 mg/dL	natrium 136 mmol/L
kalium 4,8 mmol/L	klorida 102 mmol/L
blood urea nitrogen 11 mg/dL	kreatinin serum 1,0 mg/dL
albumin 4,4 g/dL	SGOT 28 U/l
SGPT 53 U/l	HBsAg dan AntiHCV non reaktif
kolesterol total 235 mg/dL	trigliserida 356 mg/dL
HDL 37 mg/dL	LDL 113 mg/dL

- e. Ekokardiografi didapatkan katup-katup PR ringan, dimensi ruang-ruang jantung normal, fungsi sistolik dan diastolik LV normal (EF Teich 54% & Biplane 58%), fungsi sistolik RV normal, analisa segmental LV hipokinetik di anteroseptal (basal-*mid*) dan septal (apikal), dan tidak terdapat LVH.
- f. Angiografi koroner sebelumnya: *Chronic Total Occlusion* (CTO) di proksimal LAD, stenosis 80% di proksimal RCA, dan stenosis non signifikan 40% di proksimal LCx, serta telah dilakukan pemasangan 2 *drug-eluting stent* (DES) *everolimus* berukuran 3,0 mm x 28 mm dan 2,25 mm x 32 mm secara *overlapping* di proksimal-*mid* LAD.

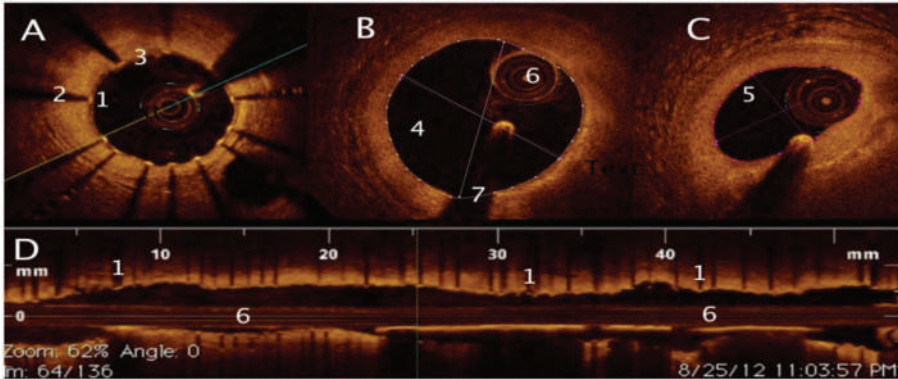


Selanjutnya dilakukan OCT untuk mengevaluasi patensi *stent* lama di proksimal-*mid* LAD dan untuk mengkonfirmasi perlu tidaknya pemasangan *stent* di proksimal RCA yang ditunjukkan oleh Gambar 48.

- Pada segmen *stent* di *mid*-LAD tampak *stent strut* dengan kategori *covered* (A-1) dan dengan kategori *uncovered-apposed* pada sisi lainnya, tampak bayangan *stent strut* (A-2) dan sudah tampak *neo-intimal hyperplasia* (A-3) yang melapisi sebagian *stent strut*.
- Derajat stenosis segmen proksimal RCA, ditentukan lumen normal RCA (B-4) dibandingkan dengan lumen stenosis di segmen proksimal RCA (C-5) dengan hasil stenosis 69%.
- Gambaran longitudinal arteri koronaria (D).
- Kateter OCT (6).
- Artefak bayangan posisi eksentrik *wire* (7).

99

diputuskan segmen stenosis di proksimal RCA belum memerlukan pemasangan *stent*.



Gambar 48. Gambaran OCT di segmen *stent mid-LAD* (a), lumen normal RCA (b), segmen stenosis proksimal RCA (c), dan gambaran longitudinal koroner (d).

PEMBAHASAN

Pada kedua kasus dilakukan pemeriksaan OCT menggunakan FD-OCT dengan pembilasan koroner menggunakan larutan kontras. Kasus pertama, gambar OCT yang baik didapatkan melalui pembilasan otomatis menggunakan mesin *injector* dibandingkan secara manual. Hal ini menunjukkan bahwa kestabilan volume dan kecepatan injeksi memengaruhi kualitas gambar OCT.

Gambar OCT pada kedua kasus yang ditunjukkan Gambar 46 dan Gambar 48 dapat diinterpretasikan dengan baik. Struktur trilaminar intima, media, dan adventitia terlihat dengan jelas dengan detail yang tinggi. Pada Gambar 48 ditemukan *fibrous plaque* (A dan C), serta terlihat juga pada segmen koroner yang sudah terpasang *stent* pada Gambar 46.

Pemasangan *stent* di proksimal LAD pada kasus pertama sudah optimal berdasarkan evaluasi yang dilakukan. Hal ini ditunjukkan oleh Gambar 46, tampak *stent strut* dalam kategori *uncovered-apposed* dan tidak didapatkan komplikasi akut pasca pemasangan seperti disrupsi intima, diseksi koroner, kesalahan posisi *stent*, *thrombus*, dan *prolapse* jaringan.

Evaluasi patensi *stent* lama disimpulkan sudah optimal pada kasus kedua ditunjukkan oleh Gambar 48. *Stent strut* pada satu sisi dalam kategori *covered* di mana sudah tertutup NIH. Sedangkan pada sisi lain dalam kategori *uncovered-apposed* karena *stent strut* belum tertutup sepenuhnya oleh NIH, yang wajar terjadi mengingat terbentuknya NIH belum tuntas pada hari ke 23. Tidak terjadi komplikasi pasca pemasangan *stent*.

Pada kasus kedua, signifikansi pemasangan *stent* diukur dengan melakukan pemeriksaan FFR dan menghitung derajat stenosis menggunakan OCT pada segmen stenosis 80% di proksimal RCA. Pada Gambar 48 (B dan C), hasil FFR sebesar 0,86 menunjukkan stenosis tersebut secara fungsional tidak signifikan, sedangkan melalui OCT didapatkan derajat stenosis hanya sebesar 69%. Diputuskan segmen stenosis tersebut belum memerlukan pemasangan *stent*.

Pada kedua kasus tersebut, tidak ditemukan lesi koroner yang tidak stabil. Selain itu juga tidak ada gambaran *plaque rupture*, *plaque erosion*, *superficial calcified nodule* dan tanda-tanda *vulnerable plaque*. Terdapat artefak berupa sisa darah dan bayangan posisi eksentrik *wire* pada kedua kasus. Artefak sisa darah pada kasus kedua jauh lebih minimal dibandingkan kasus pertama dikarenakan kestabilan proses pembilasan darah intra koroner yang dicapai menggunakan mesin *injector*.

Penyulit saat tindakan berupa fibrilasi ventrikel hanya terjadi pada kasus pertama, yang disebabkan oleh panjangnya durasi pembilasan secara manual sehingga memicu terjadinya proses iskemia yang mencetuskan fibrilasi ventrikel. Hal tersebut dapat dicegah dengan membilas arteri koroner menggunakan mesin *injector* otomatis dengan kecepatan yang lebih stabil.

KESIMPULAN

Pada kedua kasus PJK yang menjalani angiografi koroner telah dilakukan evaluasi arteri koronaria menggunakan pemeriksaan FD-OCT. OCT menjalankan peran sangat baik dalam mendeskripsikan morfologi arteri koronaria dengan resolusi dan detail gambar yang tinggi, serta dalam evaluasi tindakan PCI jangka pendek maupun jangka panjang.

Dengan didukung data FFR, gambaran OCT dapat digunakan dalam pengambilan keputusan mengenai perlu tidaknya dilakukan PCI.

Dengan keunggulan yang dimiliki, OCT berpeluang menggantikan IVUS menjadi *gold standard* dalam evaluasi invasif intrakoronar baik dalam lingkup penelitian maupun aplikasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abizaid A, Ribamar C, Alfaro VJ, *et al.* 2007. Bifurcated Stent: Giving to Caesar what is Caesar's. *Euro Intervention*, 2(4):518-525.
- Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M, Tanaka A, Kitabata H, Tanimoto T, and Imanishi T. 2010. Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome Assessed by Optical Coherence Tomography. *Journal of Cardiology*, 56(1):8-14.
- Ako J, Bonneau H, Honda Y, and Fitzgerald P. 2007. Design Criteria for the Ideal Drug-Eluting Stent. *The American Journal of Cardiology*, 100(8): S3-S9.
- Al Suwaidi J. 2000. Coronary Artery Stents. *Journal of American Medical Association*, 284(14):1828.
- Anies. 2015. *Kolesterol & Penyakit Jantung Koroner*. Yogyakarta: Ar-Ruzz Media.
- Bailey SR. 2009. DES Design: Theoretical Advantages and Disadvantages of Stent Strut Materials, Design, Thickness, and Surface Characteristics. *Journal of Interventional Cardiology*, 22(1):s3-s17.
- Baim D, Cutlip D, Midei M, Linnemeier T, Schreiber T, Cox D, Kereiakes D, Popma J, Robertson L, Prince R, Lansky A, Ho K, and Kuntz R. 2001. Final Results of A Randomized Trial Comparing the MULTI-LINK Stent with the Palmaz-Schatz Stent for Narrowings in Native Coronary Arteries. *The American Journal of Cardiology*, 87(2):157-162.
- Barlis P and Di Mario C. 2007. Still A Future for the Bare Metal Stent?. *International Journal of Cardiology*, 121(1):1-3.
- Bezerra H, Costa M, Guagliumi G, Rollins A, and Simon D. 2009. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. *Journal of the American Collage of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 2(11):1035-1046.

- Bhargava B, Raju PR, and Kartikeyan G. 2006. Clinical Evaluation of an Indigenous Paclitaxel Eluting Stent in De Novo Coronary Artery Stenosis. *Indian Heart Journal*, 58:38-41.
- Bourassa M, Wilson J, Detre K, Kelsey S, Robertson T, and Passmani E. 1989. Long-Term Follow-Up of Coronary Angioplasty: the 1977-1981 National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *European Heart Journal*, 10:36-41.
- Brien B and Carroll W. 2009. The Evolution of Cardiovascular Stent Materials and Surfaces in Response to Clinical Drivers: A Review. *Acta Biomaterialia*, 5(4):945-958.
- Chacko R, Mulhearn M, Novack V, Novack L, Mauri L, Cohen S, Moses J, Leon M, and Cutlip D. 2009. Impact of Target Lesion and Nontarget Lesion Cardiac Events on 5-Year Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting or Bare-Metal Stenting. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(6):498-503.
- Daemen J and Serruys P. 2007. Drug-Eluting Stent Update 2007: Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug-Eluting Stents: Meaningful Advances or More of the Same?. *Circulation*, 116(3):316-328.
- de Feyter P, van den Brand M, Laarman G, van Domburg R, Serruys P, Suryapranata H, and Jaarman G. 1991. Acute Coronary Artery Occlusion During and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Frequency, Prediction, Clinical Course, Management, and Follow-Up. *Circulation*, 83(3):927-936.
- Detre K, Holmes D, Holubkov R, Cowley M, Bourassa M, Faxon D, Dorros G, Bentivoglio L, Kent K, and Myler R. 1990. Incidence and Consequences of Periprocedural Occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*, 82(3):739-750.
- Douglas P, Brennan J, Anstrom K, Sedrakyan A, Eisenstein E, Haque G, Dai D, Kong D, Hammill B, Curtis L, Matchar D, Brindis R, and Peterson E. 2009. Clinical Effectiveness of Coronary Stents in Elderly Persons. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(18):1629-1641.

- Fercher AF, Mengedoth K, and Werner W. 1988. Eye-Length Measurement by Interferometry with Partially Cogrent Light. *Opt Lett*, 13:186-188.
- Fischman D, Leon M, Baim D, Schatz R, Savage M, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein P, Fish R, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, and Goldberg S. 1994. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 331(8):496-501.
- Gibbons G. 2015. *What Is Coronary Heart Disease?* - NHLBI, NIH. Accessed at <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad> viewed 7 Maret 2015.
- Goldstein JL, Brown MS, Familial hypercholesterolemia, In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. New York, McGraw Hill, 1983, pp. 672-712.
- Grines CL. 1999. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Accessed from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607811> viewed 7 March 2015.
- Grube E, Lansky A, and Hauptmann K. 2005. High-Dose 7-Hexanoyltaxol-Eluting Stent with Polymer Sleeves for Coronary Revascularization: One-Year Results from the SCORE Randomized Trial. *ACC Current Journal Review*, 14(1):46-47.
- Gruentzig A, Senning A, and Siegenthaler W. 1979. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 301(2):61-68.
- Im E, Kim JS, and Hong MK. 2015. Intravascular Ultrasound as an Adjunct Tool for Angiographically Intermediate Lesions and Complex Coronary Interventions: Patient Selection and Perspective. *Journal of Vascular Diagnostics and Interventions*, 3:41-51.
- Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Okouchi K, Kashiwagi M, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Komukai K, Ishibashi K, Kimura K, Hirata K, Mizukoshi M, Imanishi T,

- and Akasaka T. 2011. Difference of Culprit Lesion Morphologies between ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 4(1):76-82.
- Kakadiya J. 2009. Causes, Symptoms, Pathophysiology and Diagnosis of Atherosclerosis- A Review. *Pharmacologyonline*, 3:420-442.
- Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schuhlen H, Schilling T, Schmitt C, and Neumann F. 2000. Increased Risk of Restenosis After Placement of Gold-Coated Stents: Results of a Randomized Trial Comparing Gold-Coated With Uncoated Steel Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*, 101(21):2478-2483.
- Kaul U and Bhatia V. 2009. Choice of DES, Is there Difference?. *Heart Asia*, 1(1):11-15.
- Kereiakes D, Cox D, and Hermiller J. 2003. Usefulness of a Cobalt Chromium Coronary Stent Alloy. *American College of Cardiology: Current Journal Review*, 12(6):50.
- Koster R, Vieluf D, and Sommerauer M. 2001. Nickel and Molybdenum Contact Allergies in Patients with Coronary In-Stent Restenosis. *American College of Cardiology: Current Journal Review*, 10(3):62.
- Kovarnik T and Horak J. 2012. *IVUS Guided PCI* [IntechOpen]. Intravascular Ultrasound. Doi: 10.5772/21072.
- Kubo T, Ino Y, Tanimoto T, Kitabata H, Tanaka A, and Akasaka T. 2011. Optical Coherence Tomography Imaging in Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Research and Practice*, 2011:1-7.
- Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Sukmawan R, Sadahira Y, and Yoshida K. 2005. Assessment of Coronary Intima-Media Thickness by Optical Coherence Tomography. *Circulation Journal*, 69(8):903-907.
- Lally C, Kelly D, and Prendergast P. 2006. Stents. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. doi: 10.1002/9780471740360.ebs1142.
- Lansky A. 2004. Non-Polymer-Based Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Treatment of Patients with De Novo Coronary Lesions: Angiographic Follow-Up of the DELIVER Clinical Trial. *Circulation*, 109(16):1948-1954.

- Leon M, Allocco D, Dawkins K, and Baim D. 2009. Late Clinical Events after Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 2(6):504-512.
- Lincoff A, Popma J, Ellis S, Hacker J, and Topol E. 1992. Abrupt Vessel Closure Complicating Coronary Angioplasty: Clinical, Angiographic and Therapeutic Profile. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(5):926-935.
- Lorkowski S and Cullen P. 2007. Atherosclerosis: Pathogenesis, Clinical Features and Treatment. *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. <http://www.els.net>. doi: 10.1002/9780470015902.a0004228.
- Lowe H, Narula J, Fujimoto J, and Jang I. 2011. Intracoronary Optical Diagnostics. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 4(12):1257-1270.
- McCohany D. 2007. Application of Multiobjective Optimization to Determining an Optimal Left Ventricular Assist Device (LVAD) Pump Speed. Available at http://dscholarship.pitt.edu/7933/1/McConahyDouglas_June2007.pdf viewed 23 Mei 2016,.
- Mehanna E, Attizzani G, Kyono H, Hake M, and Bezerra H. 2011. Assessment of Coronary Stent by Optical Coherence Tomography, Methodology and Definitions. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(2):259-269.
- Meier B. 2007. Percutaneous Coronary Intervention. In *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 3rd Editions. Topol EJ (Ed.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, pp. 1250-71.
- Melikian N and Wijns W. 2008. Drug-Eluting Stents: a Critique. *Heart*, 94(2):145-152.
- Moore P, Barlis P, Spiro J, Ghimire G, Roughton M, Di Mario C, Wallis W, Ilsley C, Mitchell A, Mason M, Kharbanda R, Vincent P, Sherwin S, and Dalby M. 2009. A Randomized Optical Coherence Tomography Study of Coronary Stent Strut Coverage and Luminal Protrusion with Rapamycin-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*, 2(5):437-444.

- Morice M, Serruys P, and Sousa E. 2002. A Randomized Comparison of a Sirolimus Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *ACC Current Journal Review*, 11(5):61.
- Moses J, Leon M, and Popma J. 2004. Sirolimus-Eluting Stents vs. Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *ACC Current Journal Review*, 13(1):39.
- Motreff P, Levesque S, Souteyrand G, Sarry L, Ouchchane L, Citron B, Cassagnes J, and Lusson J. 2010. High-Resolution Coronary Imaging by Optical Coherence Tomography: Feasibility, Pitfalls and Artefact Analysis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 103(4):215-226.
- Muller JE, Weissman NJ, and Tuzcu EM. 2010. The Year in Intracoronary Imaging. *Cardiovascular Imaging*, 3(8):881-91.
- Murata A, Wallace-Bradley D, Tellez A, Alviar C, Aboodi M, Sheehy A, Coleman L, Perkins L, Nakazawa G, Mintz G, Kaluza G, Virmani R, and Granada J. 2010. Accuracy of Optical Coherence Tomography in the Evaluation of Neointimal Coverage after Stent Implantation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 3(1):76-84.
- Nissen SE and Yock P. 2001. Intravascular Ultrasound Novel Pathophysiological Insights and Current Clinical Applications. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 103(4):604-616.
- Norman M. Kaplan, M.D, Jeremiah Stamler, M.D, Prevention of coronary heart diseases- Practical management of the risk factors, Edisi 3, terjemahan : Sukwan Handali, EGC, Jakarta 1994: 61-72.
- OpenStax. 2016. *Anatomy & Physiology (Chapter 10: The Cardiovascular System)*. Accessed at <https://courses.lumenlearning.com/nemcc-ap/chapter/heart-anatomy/> viewed 23 January 2019.
- Ormiston J and Serruys P. 2009. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2(3):255-260.
- Perkins L, Boeke-Purkis K, Wang Q, Stringer S, and Coleman L. 2009. XIENCE V™ Everolimus-Eluting Coronary Stent System: A Preclinical Assessment. *Journal of Interventional Cardiology*, 22:S28-S40.
- Pinto TL and Waksman R. 2006. Clinical Applications of Optical Coherence Tomography. *J Interven Cardiol*, 19(6):566-573.
- Pop A and Grines C. 2009. Choice of DES: A US Clinician's Perspective. *Journal of Interventional Cardiology*, 22:S72-S85.

- Sangiorgi G, Melzi G, Agostoni P, Cola C, Clementi F, Romitelli P, Virmani R, and Colombo A. 2007. Engineering Aspects of Stents Design and their Translation into Clinical Practice. *Ann Ist Super Sanità*, 43(1): 89-100.
- Saputri, VF. dan Tri MH. 2016. Faktor-Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner (PJK) Pada Usia Dewasa di RS Haji Jakarta. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 8(2): 74-77.
- Sastry S and Morice M. 2009. Choice of DES: A European Clinician's Perspective. *Journal of Interventional Cardiology*, 22:S86-S95.
- Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy J, van den Heuvel P, Delcan J, and Morel M. 1994. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 331(8):489-495.
- Serruys P, Ormiston J, and Sianos G. 2005. Actinomycin-Eluting Stent for Coronary Revascularization: A Randomized Feasibility and Safety Study: The ACTION Trial. *American College of Cardiology Current Journal Review*, 14(1):46.
- Soeharto, I. (2001). Pencegahan & Penyembuhan Penyakit Jantung Koroner (cetakan ke-2). Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Stähli B, Camici G, and Tanner F. 2009. Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 3(1):45-52.
- Stoeckel D, Bonsignore C, and Duda S. 2002. A Survey of Stent Designs. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 11(4):137-147.
- Stone G, Ellis S, and Cox D. 2004. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Vascular Surgery*, 39(5):1142.
- Stone GW. 2006. Coronary Stenting. In *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th Edition. Baim DS (Ed.). Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, pp. 493-542.
- Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Ishibashi K, Komukai K, Tanimoto T, Ino Y, Kitabata H, Kubo T, Nakamura N, Hirata K, Tanaka A, Mizukoshi M, and Akasaka T. 2010. Advantage of

Next-Generation Frequency-Domain Optical Coherence Tomography Compared with Conventional Time-Domain System in the Assessment of Coronary Lesion. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 75(2):202-206.

Vetrovec G. 2008. Improving Reperfusion in Patients with Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 358(6):634-637.

Vogel R. (2009). Drug-Eluting Stents: Safe but Not Sufficient Editorials published in JACC: Cardiovascular Interventions reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC: Cardiovascular Interventions or the American College of Cardiology. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2(6):513-514.

Yoon H and Hur S. 2012. Optimization of Stent Deployment by Intravascular Ultrasound. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 27(1):30.