



UNIVERSITAS INDONESIA

**KORELASI MYOCARDIAL BLUSH KUANTITATIF TERHADAP
UKURAN INFARK VENTRIKEL KIRI PASKA INTERVENSI
KORONER PERKUTAN PRIMER
PADA PASIEN IMA-EST**

TESIS

**ISMIR FAHRI
0706311756**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
JUNI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**KORELASI MYOCARDIAL BLUSH KUANTITATIF TERHADAP
UKURAN INFARK VENTRIKEL KIRI PASKA INTERVENSI
KORONER PERKUTAN PRIMER
PADA PASIEN IMA-EST**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah**

**ISMIR FAHRI
0706311756**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
JUNI 2012**

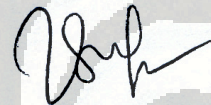
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Ismir Fahri

NPM : 0706311756

Tanda Tangan :




Tanggal : 19 Juni 2012


HALAMAN PENGESAHAN

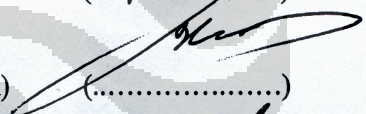
Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Ismir Fahri
NPM : 0706311756
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Judul Tesis : Korelasi *Myocardial Blush* Kuantitatif Terhadap
Ukuran Infark Ventrikel Kiri Paska Intervensi
Koroner Perkutan Primer Pada Pasien IMA-EST

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

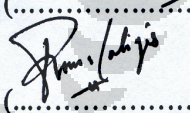
DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Nur Haryono, SpJP (K)  (.....)

Pembimbing : dr. Doni Firman, SpJP (K)  (.....)

Pembimbing bahasa : Dr. dr. Barita Sitompul, SpJP (K)  (.....)

Penguji : Prof. Dr. dr. Budhi Setianto, SpJP (K)  (.....)

Penguji : dr. RWM. Kaligis, SpJP (K)  (.....)

Penguji : dr. Manoefris Kasim, SpJP (K)  (.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 19 Juni 2012

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahnya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Saya sangat menyadari bahwa tanpa bantuan dari semua pihak, pendidikan ini tidak akan pernah selesai dengan baik. Maka pada kesempatan ini izinkanlah saya dengan segala kerendahan hati untuk menyampaikan terima kasih, rasa hormat dan penghargaan saya yang sebesar-besarnya kepada:

- 1) **Prof. dr. Ganesja M. Harimurti, SpJP (K)** selaku Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya dan sedalam-dalamnya atas bimbingan, dorongan, nasehat dan dukungan selama saya menjalani program pendidikan Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah.
- 2) **Prof. DR. dr. Dede Kusmana, SpJP(K)** sebagai Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI terdahulu, saya sampaikan rasa hormat yang setinggi-tinggiunya dan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, tauladan, nasehat yang telah diberikan selama pendidikan yang saya jalani.
- 3) Para guru besar: **Prof. dr. Asikin Hanafiah, SpA, SpJP(K), Prof. dr. Lily I Riliantono, SpA, SpJP(K), Prof. Dr. dr. Dede Kusmana, SpJP(K), Prof. Dr. dr. Idris Idham, SpJP(K), Prof. Dr. dr. Budhi Setianto, SpJP(K), Prof. dr. Harmani Kalim, MPH, SpJP(K), dan Prof. dr. Sjukri Karim, SpJP(K)** yang selalu memberi teladan, bimbingan dan membuka wawasan dalam hal keilmuan kardiologi dan cara berpikir selama saya menjalani program pendidikan Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah.
- 4) **dr. Nur Haryono, SpJP(K)** dan **dr. Doni Firman, SpJP(K)** sebagai pembimbing penelitian, **Dr. dr. Barita Sitompul, SpJP (K)** sebagai pembimbing bahasa, serta kepada mba **Elizabeth Sarah** sebagai konsultan statistik, yang telah sangat banyak membantu dan membimbing selama saya menjalani pendidikan, serta memberi dukungan dan kemudahan dalam menyelesaikan penelitian akhir saya. Banyak masukan yang sangat

membangun dan membuat saya semakin mengerti bagaimana membuat penelitian yang baik.

- 5) **dr. Poppy S Roebiono, SpJP(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, atas kesempatan, bantuan, perhatian dan dorongan serta nasehat yang diberikan selama saya menjalani pendidikan spesialis.
- 6) **Dr. dr. Amiliana Mardiani, SpJP(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, yang telah memberikan bantuan, bimbingan, dorongan bagi saya selama menjalani pendidikan spesialis.
- 7) **dr. Hadi Purnomo, SpJP(K)** dan **dr. Sunarya Soerianata, SpJP(K)**, sebagai ketua program studi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI terdahulu atas kesempatan, perhatian dan dorongan serta semangat selama saya menjalani pendidikan,
- 8) **dr. Sunarya Soerianata, SpJP(K)** dan **dr. Manoefris Kasim, SpJP(K), SpKN** saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas ide penelitian yang diberikan kepada saya, serta bantuan, bimbingan, krtitikan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian saya.
- 9) **dr. Hananto Andriantono, SpJP(K)** sebagai Direktur Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita yang telah memberikan fasilitas dan kesempatan yang seluas-luasnya kepada saya dalam menjalani program pendidikan Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah.
- 10) **Prof. dr. Harmani Kalim, MPH, SpJP(K)** dan **Prof. Dr. dr. Idris Idham, SpJP(K)** selaku ketua dan sekretaris Kolegium Kardiologi, saya sampaikan rasa hormat yang setinggi tingginya dan terima kasih yang sebesar-besarnya ata bimbingan, tauladan nasehat dan dorongan tiada henti yang telah diberikan selama menjalani program pendidikan Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah.
- 11) **Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K)**, terima kasih atas bimbingan penelitian dan dukungan selama saya mengikuti program pendidikan.
- 12) **dr. Nani Hersunarti, SpJP(K), Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP(K), dr. Rarsari Soerarso, SpJP**, beserta seluruh staf unit rawat

dewasa yang telah memberikan bimbingan dan bantuan dalam pendidikan saya.

- 13) **dr. Irmalita, SpJP(K), dr. Daniel Tobing, SpJP(K), dr. Surya Dharma, SpJP, dr. Dafsah Juzar, SpJP, dr. Isman Firdaus, SpJP, dr. Siska S Danny, SpJP** selaku staf perawatan intensif kardiovaskular PJNHK yang telah banyak memberikan bimbingan selama pendidikan.
- 14) **dr. Indriwanto Sakidjan, SpJP(K), dr. Anna Ulfa Rahajoe, SpJP(K), dr. Oktavia Lilyasari, SpJP, dr. Radityo Prakoso, SpJP** beserta seluruh staf unit rawat anak yang telah memberikan bimbingan dan bantuan dalam pendidikan saya.
- 15) **Seluruh staf pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI** atas perhatian dan kesabarannya dalam membimbing saya selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
- 16) Seluruh rekan rekan anggota dan pengurus Keluarga Asisten Kardiologi (**KELAKAR**). Terutama teman-teman seangkatan saya: **dr. Rony M Santoso, dr. Alexander Edo Tondas, dr. Mefri Yanni, dr. Sri Murdiarti, dr. Elisa Ferianti Pakpahan, dr. Wenny Fitriana Dewi, dr, Celly Anantaria, dr. Triadi Milano, dr. Triwedya Indra Dewi, dr. Novi Kurniawati, dr. Sefri Noventri**. Tak lupa ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **dr. Muhammad Fadil, dr. Agung Fabian, dr. Hauda El Rasyid, dr. Dasdo A Sinaga, SpJP dan dr. Vireza Pratama SpJP, dr. I Made Junior Rina Artha, SpJP**. Terima kasih yang sebesar-besarnya untuk kebersamaan dan cinta kasihnya yang telah terjalin selama ini, baik suka maupun duka, semoga jalinan ini dapat tetap kita jalani dan tidak akan renggang dimakan waktu.
- 17) Terima kasih pula kepada **Bapak Herman, Ibu Rini, Ibu Linda, Mba Rita, Mba Yudith, Mba Pipin, dan Mas Budi** yang tidak pernah Bosan membantu saya selama menjalani proses pendidikan.
- 18) Kepada **Syuaib, Arry dan Endra**, saya ucapkan terima kasih yang sebesar besarnya atas bantuannya yang sangat banyak kepada saya selama ini.

- 19) Kepada **Ibu Sri** dan **staf ruang kateterisasi jantung**, serta **Ibu Nelly** dan **staf kardiologi nuklir PJNHK**, terima kasih atas semua bantuan dan kerja sama sehingga saya bisa menyelesaikan penelitian ini.
- 20) Secara khusus saya sampaikan terima kasih sebesar besarnya dan doa kepada ayahanda **H.Kgs. M. Idris Toyib (Alm)** dan ibunda **Hj. RA. Zubaidah** yang telah membesarkan saya, dengan penuh rasa cinta dan kasih sayang, serta doa, dukungan bantuan yang tak terhingga yang membuat ananda dapat menyelesaikan pendidikan spesialis ini.
- 21) Kepada istriku **Estiana Rahayu, SH, Mkn** dan anakku tercinta **Faizah Putri Miresti (Fefey)** terima kasih atas kesabaran dan penegertian kalian serta doa dan cinta kasih kalian selama “Papa” menjalani pendidikan ini. Tanpa kalian “Papa” gak akan bisa seperti ini... **“I LOVE YOU FEFY”**...
- 22) Kepada seluruh saudaraku tercinta: **Ir. Hasanah Kemal MT, Ir. Yuliardi Fahmi, Ir. Vera Agustina, Vonny Arlini Ssi, Adri Kurniawan, ST** dan seluruh keluarga besar terima kasih atas bantuan, dorongan dan dukungan dan doa kalian selama ini.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah membantu selama pendidikan serta dalam menyelesaikan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Jakarta, 19 Juni 2012

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Ismir Fahri
NPM : 0706311756
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya Ilmiah saya yang berjudul:

Korelasi *Myocardial Blush* Kuantitatif Terhadap Ukuran Infark Ventrikel Kiri Paska Intervensi Koroner Perkutan Primer Pada Pasien IMA-EST.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta

Pada Tanggal: 19 Juni 2012

Yang menyatakan



(dr. Ismir Fahri)

ABSTRAK

Nama : Ismir Fahri
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Judul : Korelasi *Myocardial Blush* Kuantitatif Terhadap Ukuran Infark Ventrikel Kiri Paska Intervensi Koroner Perkutan Primer Pada Pasien IMA-EST

Latar Belakang: Terapi reperfusi dengan IKPP pada pasien IMA-EST bertujuan menyelamatkan miokard dan menurunkan angka kematian. Kembalinya patensi arteri koroner epikardial dengan aliran TIMI derajat 3 tidak selalu berarti terjadinya aliran yang adekuat pada tingkat mikrovaskular, fenomena ini dikenal dengan istilah *no reflow* atau obstruksi mikrovaskular. Beberapa alat bantu diagnostik untuk mendeteksi kejadian obstruksi mikrovaskular telah banyak dikembangkan, namun sampai saat ini belum didapatkan baku emas.

Tujuan: Mengetahui korelasi penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin dalam 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST.

Metode: Penelitian ini merupakan studi potong lintang. Gambaran angiografi pasien IMA-EST yang menjalani reperfusi dengan IKPP dari bulan Juli-Desember 2011 dievaluasi keberhasilannya menggunakan program “QuBE”, dan pada minggu ke 4-6 paska IKPP dievaluasi dengan pemeriksaan SPECT Tc99m Tetrofosmin, untuk menilai ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri.

Hasil: Dari 36 pasien didapatkan proporsi terbanyak berjenis kelamin laki-laki sebesar 94,4%, rata-rata usia pasien $54,3 \pm 7,9$ tahun. Sebanyak 69,4% pasien dengan diagnosis IMA-EST anterior. Uji Spearman menunjukkan korelasi yang cukup antara nilai QuBE terhadap ukuran infark ($-0,594$ dan $p < 0,001$) dan fraksi ejeksi ($r 0,531$ dan $P 0,001$), volume akhir sistolik ($r -0,496$ dan $P 0,002$) dan volume akhir diastolik ($r -0,435$ dan $P 0,008$) ventrikel kiri. Sub analisis pada ATI LAD juga memberikan korelasi yang cukup pada keempat variabel tersebut, namun tidak pada ATI RCA. Uji multivariat parsial menggunakan kontrol variabel; usia, waktu iskemik, ATI, *multivessel disease*, faktor risiko PJK, kategori killip dan IMT, tetap menunjukkan nilai QuBE berkorelasi cukup dengan ukuran infark ($r -0,441$ dan $p 0,019$).

Kesimpulan: Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE memiliki korelasi yang cukup terhadap ukuran infark, namun tidak menunjukkan korelasi terhadap fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin pada minggu ke 4-6 paska IKPP pada pasien IMAEST.

Kata kunci:

IKPP, IMAEST, *No reflow*, Obstruksi Mikrovaskular, QuBE, SPECT

ABSTRACT

Name : Ismir Fahri
Study Program : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Title : Quantitative Myocardial Blush and Left Ventricle Infarct Size Correlation after Primary Percutaneous Coronary Intervention in STEMI patients.

Background: Primary PCI as a reperfusion therapy in STEMI patients is aimed to salvage myocardium and reduce mortality. Successful restoration epicardial coronary artery patency with TIMI 3 flow has not always lead to adequate flow at microvascular level, these phenomena is known as no reflow or microvascular obstruction. Several diagnostic tools were developed to detect MVO, but until now there is no gold standard.

Objectives: knowing correlation between Quantitative Myocardial blush using QuBE program with infarct size, ejection fraction, systolic and diastolic volume of the left ventricle using SPECT Tc99m Tetrofosmin at 4-6 weeks after PPCI of STEMI patients.

Method: This study is designed as a cross sectional study. Selected angiographic result of STEMI patients that underwent primary PCI from July–December 2011 at The National Cardiac Center Harapan Kita were evaluated directly with the QuBE program. The infarct size, ejection fraction, end systolic and end diastolic volume of left ventricle were evaluated using SPECT Tc99m Tetrofosmin at 4-6 weeks after PPCI.

Result: Thirty six consecutive patients were enrolled. Proportion of men is 94.4% and age average of 54.3 ± 7.9 years old. Most of patients were diagnosed with anterior STEMI (69.4%). Spearman analysis obtained a moderate correlations between QuBE score and infarct size ($r -0.594$, $p < 0.001$), left ventricle ejection fraction ($r 0.531$, $P 0.001$), end diastolic volume ($r -0.496$, $P 0.002$), end systolic volume ($r -0.435$, $P 0.008$). Sub analysis based on IRA at LAD revealed the similar result of the four variables, but not with IRA at RCA. Partial multivariate analysis adjusted with age, ischemic time, IRA, multivessel disease, CAD risk factors, Killip class and BMI consistent showed moderate correlation of QuBE score with infarct size ($r -0,441$, $p 0.019$).

Conclusions: Quantitative Myocardial blush using QuBE program revealed a moderate correlation with infarct size, but not with ejection fraction, systolic and diastolic volume of the left ventricle using SPECT Tc99m Tetrofosmin at 4-6 weeks after PPCI of STEMI patient.

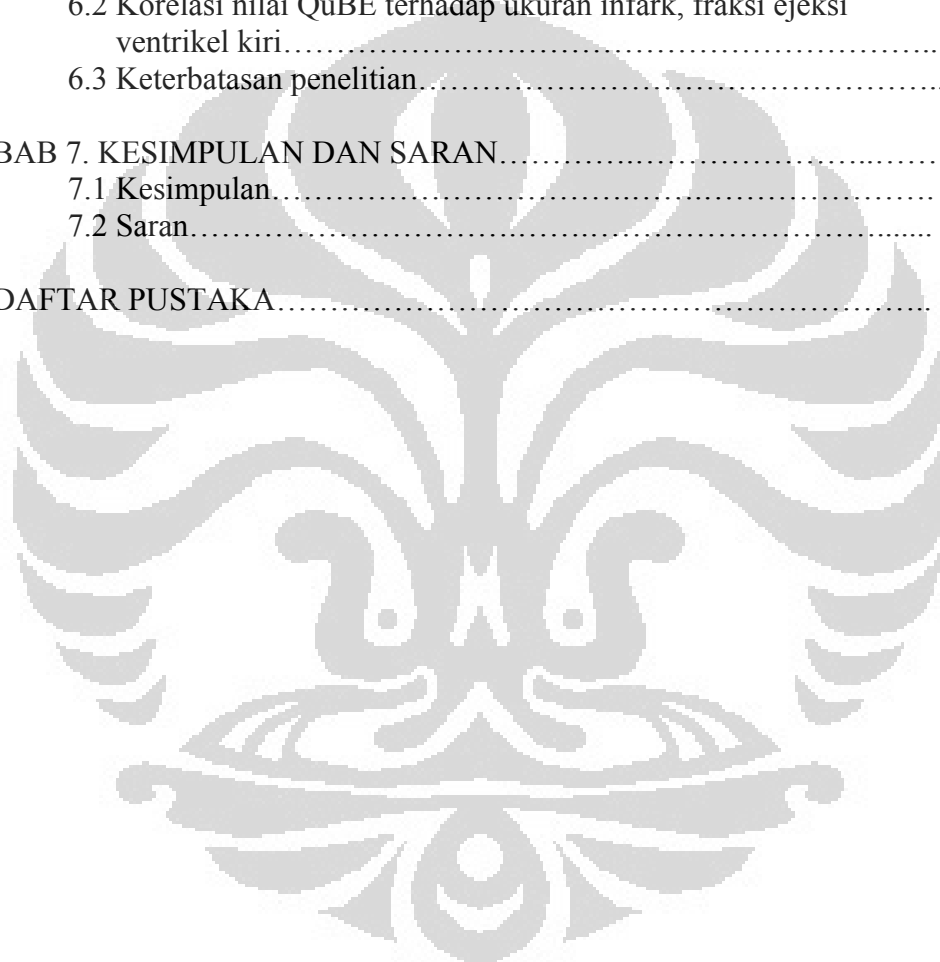
Key words:

PPCI, STEMI, No reflow, Microvascular obstruction, QuBE, SPECT

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	viii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DATAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Pertanyaan penelitian.....	3
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Tujuan penelitian.....	3
1.6 Manfaat penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi dan fisiologi mikrosirkulasi.....	5
2.2 Fenomena <i>no reflow</i> atau obstruksi mikrovaskular.....	8
2.3 Patofisiologi fenomena <i>no reflow</i> atau obstruksi mikrovasular.....	8
2.4 Diagnosis <i>no reflow</i> atau obstruksi mikrovasular.....	12
2.5 Remodeling ventrikel kiri pada fenomena <i>no reflow</i> atau obstruksi mikrovaskular paska IKPP pada pasien IMA-EST.....	15
BAB 3. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	17
3.1 Kerangka teori.....	17
3.2 Kerangka konsep.....	18
BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN.....	19
4.1 Disain penelitian.....	19
4.2 Tempat penelitian.....	19
4.3 Waktu Penelitian.....	19
4.4 Popoulasi dan sampel.....	19
4.5 Besar sampel.....	20
4.6 Kriteria penerimaan dan penolakan.....	20
4.7 Alur penelitian.....	21
4.8 Identifikasi variabel.....	22
4.9 Cara kerja.....	22
4.10 Definisi operasional.....	24

4.11 Analisa statistik.....	28
BAB 5. HASIL PENELITIAN.....	29
5.1 Karakteristik subyek penelitian.....	29
5.2 Korelasi derajat <i>myocardial blush</i> dan nilai quBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi dan volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri.....	32
5.3 Kesesuaian pengukuran nilai QuBE.....	34
BAB 6. PEMBAHASAN.....	35
6.1 Karakteristik dasar dan hasil penilaian QuBE.....	35
6.2 Korelasi nilai QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi ventrikel kiri.....	37
6.3 Keterbatasan penelitian.....	38
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
7.1 Kesimpulan.....	39
7.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40

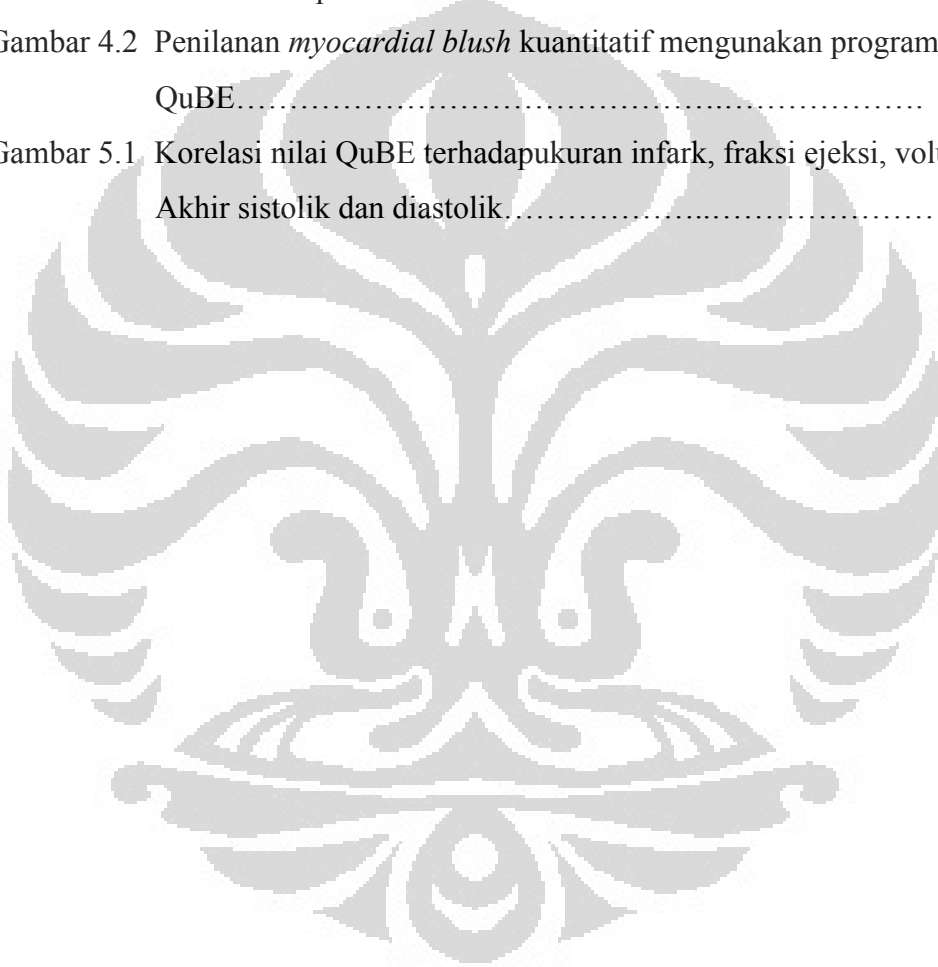


DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Metode klinis untuk mendeteksi obstruksi mikrovaskular.....	12
Tabel 2.2 Aliran <i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>	13
Tabel 5.1 Karakteristik dasar berdasarkan klinis pasien.....	29
Tabel 5.2 Karakteristik angiografi pasien.....	30
Tabel 5.3 Karakteristik pasien berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi dan pencitraan nuklir dengan SPECT.....	31
Tabel 5.4 Korelasi nilai QuBE berdasarkan ATI terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik.....	33
Tabel 5.5 Korelasi multivariat derajat MB dan QUBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik.....	33
Tabel 5.6 Analisis uji keandalan pengukuran nilai QuBE antar pengukuran dan antar pengamat.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema patofisiologi fenomena <i>no reflow</i>	9
Gambar 2.2	Mekanisme yang berperan pada fenomena <i>no reflow</i>	11
Gambar 3.1	Skema teori penelitian.....	17
Gambar 3.1	Skema konsep penelitian.....	18
Gambar 4.1	Skema Alur penelitian.....	21
Gambar 4.2	Penilaian <i>myocardial blush</i> kuantitatif menggunakan program QuBE.....	24
Gambar 5.1	Korelasi nilai QuBE terhadapukuran infark, fraksi ejeksi, volume Akhir sistolik dan diastolik.....	32



DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin converting enzyme
ATI	: Arteri terkait infark
ATP	: Adenosine tri phosphate
CAK	: Cadangan aliran koroner
cTFC	: Corrected TIMI frame count
EDD	: End diastolic diameter
EDV	: End diastolic volume
EF	: Ejection fraction
ESD	: End systolic diameter
ESV	: End systolic volume
FPP	: First pass perfusion
IABP	: Intra aortic balloon pump
IKP	: Intervensi koroner perkutan
IKPP	: Intervensi koroner perkutan primer
IMA	: Infark miokard akut
IMA-EST	: Infark miokard akut dengan elevasi segmen-ST
IMT	: Indeks massa tubuh
LAD	: Left coronary artery
LAO	: Left anterior oblique
LBBB	: Left bundle branch block
LCX	: Left circumflex
MAA	: Macroaggregated albumin
MB	: Myocardial blush
MRI	: Magnetic Resonance Image
OM	: Obstruksi mikrovaskular
PDR	: Perfusion defect rest
PJK	: Penyakit jantung koroner
PMN	: Poly morph nuclear
QuBE	: Quantitative myocardial blush evaluator
RAO	: Right anterior oblique
RCA	: Right coronary artery
ROS	: Reactive oxygen species
SPECT	: Single photon emission computer tomography
TAPSE	: Tricuspid annular plane systolic excursion
TIMI	: Thrombolysis in myocardial infarct
TMPFC	: TIMI myocardial perfusion frame count
TPM	: Temporary pace maker
UGD	: Unit gawat darurat
VD	: Vessel disease

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Terapi reperfusi pada pasien dengan infark miokard akut (IMA) ditujukan untuk menyelamatkan miokard dan menurunkan angka kematian.¹ Intervensi koroner perkutan primer (IKPP) merupakan strategi pilihan dalam penatalaksanaan pasien yang mengalami infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) karena angka keberhasilannya lebih tinggi dibandingkan dengan terapi fibrinolitik.² Namun, kembalinya patensi arteri koroner epikardial dengan aliran *Trombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) derajat 3 setelah mengalami oklusi yang cukup lama, tidak selalu berarti terjadinya aliran yang adekuat pada tingkat mikrovaskular, fenomena ini dikenal dengan istilah “*no reflow*” atau obstruksi mikrovaskular (OM), dan menyebabkan peningkatan angka kematian.³

Terminologi *no reflow* atau obstruksi mikrovaskular pertama kali dikemukakan oleh Majno dkk,⁴ pada kejadian iskemia otak tahun 1967. Kloner dkk,⁵ mengemukakan bahwa fenomena ini terjadi setelah 90 menit pasca oklusi sementara arteri koroner epikardial. Fenomena *no reflow* dapat dilihat pada perfusi arteri terkait infark (ATI) selama tindakan intervensi koroner perkutan (IKP). Kasus pertama *no reflow* saat IKPP pada infark miokard akut dilaporkan oleh Feld dkk,⁶ pada tahun 1992.

Piana⁷ dan Abbo⁸ mengemukakan bahwa *no reflow* terjadi sekitar 0.6 sampai 2% dari semua pasien pasca intervensi koroner perkutan. Insiden tertinggi terjadi pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP atau penyelamatan, penggunaan alat aterektomi dan intervensi pada graft vena saphena. Prevalensi *no reflow* bervariasi antara 5% sampai 50% tergantung dengan metode yang digunakan.^{9,10} Setelah 15 tahun era intervensi koroner perkutan, Nicolli dkk¹¹ mengemukakan insiden *no reflow* pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP mencapai 35% dengan menggabungkan beberapa parameter diagnostik yang ada selama ini.

Pasien dengan *no reflow* memiliki prevalensi tinggi terhadap: 1) komplikasi

dini paska infark (aritmia, effusi pericard, tamponade jantung, gagal jantung kongestif dini); 2) remodeling ventrikel kiri; 3) perawatan ulang rumah sakit karena gagal jantung; dan 4) kematian. Secara keseluruhan angka kematian di rumah sakit dan infark miokard sebesar 15% dan 31% pada pasien dengan fenomena *no reflow*.⁸ Wainstein dkk,¹² mengemukakan *no reflow* berkaitan dengan peningkatan kejadian kardiovaskular mayor 4 kali lebih tinggi sebesar 18.1% dibandingkan kelompok dengan perfusi yang adekuat sebesar 4,6%.

Beberapa alat bantu diagnostik dapat digunakan untuk mendeteksi kejadian obstruksi mikrovaskular, seperti; penilaian aliran TIMI dan *corrected TIMI frame count* (cTFC), derajat *myocardial blush* (MB), TIMI *myocardial perfusion frame count* (TMPFC), pola velositas aliran darah koroner, indeks resistensi mikrosirkulasi, ekokardiografi miokard dengan kontras, *single photon emission computer tomography* (SPECT), *cardiac magnetic resonance image* (MRI), resolusi segmen ST serta penanda biokimia, namun baku emas dalam penegakan diagnosis obstruksi mikrovaskular belum ada sampai saat ini.¹³

Penelitian ini, menggunakan penilaian *myocardial blush* kuantitatif melalui perangkat lunak komputer yang dikenal dengan program *Quantitative Blush Evaluator* (QuBE), yang menggunakan gambaran angiografi dalam menilai reperfusi miokard yang dikembangkan oleh Vogelzang dkk,¹⁴ Program ini dapat diunduh dan digunakan secara terbuka (tersedia di <http://QuBE.sf.net>), murah, dan praktis dalam menilai perfusi miokard. Hasil penilaian QuBE ini kemudian dikorelasikan dengan ukuran infark dan remodeling ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrafosmin. Ndrepepa dkk¹⁵ menilai dampak fenomena *no reflow* atau obstruksi mikrovaskular menggunakan derajat *myocardial blush* visual dikaitkan dengan ukuran infark menggunakan SPECT Tc99m Sestamibi pada pasien IMA-EST paska IKPP, hasilnya menunjukkan *myocardial blush* merupakan prediktor terhadap kematian dalam 5 tahun, namun penilaian *myocardial blush* yang digunakan masih bersifat subyektif. Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE diharapkan akan lebih obyektif dan dapat mengurangi variasi antar pengamat dalam penilaian derajat *myocardial blush* secara visual.¹⁶

1.2 Rumusan Masalah

Sejauh ini belum ada baku emas pemeriksaan perfusi miokard dan untuk mengatasi hal tersebut perlu di upayakan mencari alternatif alat pemeriksaan perfusi miokard kuantitatif yang lebih mudah, murah, cepat dan akurat dibandingkan dengan pemeriksaan yang telah ada. Hal ini akan sangat membantu dalam menilai adanya obstruksi mikrovaskular secara cepat, serta memprediksi besaran ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan volume akhir diastolik ventrikel kiri pada pasien dengan IMA-EST yang menjalani IKPP. Saat ini penilaian perfusi mikrovaskular miokard dengan menggunakan metode derajat *myocardial blush* paska intervensi koroner perkutan primer dapat digunakan sebagai prediktor independen kejadian kardiovaskular lanjut.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Apakah penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE berkorelasi dengan ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin dalam 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST.

1.4 Hipotesis

Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE berkorelasi dengan ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin dalam 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST.

1.5 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui korelasi penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin dalam 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Bagi Bidang Akademik

Membuktikan bahwa penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE berkorelasi dengan ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri menggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin dalam 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST.

1.6.2 Bagi Bidang Klinik

Mengetahui korelasi penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri 4-6 minggu paska IKPP pada pasien IMA-EST sehingga dapat digunakan dalam praktik sehari-hari.

1.6.3 Bagi Bidang Penelitian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian lanjutan dengan disain yang lebih baik dan subyek penelitian yang lebih besar.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Mikrosirkulasi

Sirkulasi koroner merupakan suatu sistem yang saling berhubungan satu sama lain yang terdiri dari arteri, arteriole, kapiler dan venule serta vena dengan dua kompartemen anatomi yaitu; arteri epikardial dan mikrosirkulasi yang berukuran <300 mikron.¹⁷ Aliran darah koroner mengikuti hukum Ohm, dimana aliran sebanding dengan perbedaan tekanan yang melalui miokard dibagi tahanan pada dinding pembuluh darah. Kedua perbedaan tekanan dan tahanan dinding pembuluh darah bervariasi selama siklus jantung dan dipengaruhi oleh kontraksi jantung saat sistolik dan relaksasi selama diastolik. Perbedaan tekanan yang melalui dinding pembuluh darah koroner diperkirakan lebih tinggi selama diastolik dibandingkan saat sistolik, hal ini menyebabkan adanya pulsasi dari aliran koroner.¹⁸

Pengaturan aliran koroner selain disebabkan faktor fisik di atas juga disebabkan oleh pengaturan biokimia dan faktor neurohormonal. Aliran koroner harus mampu beradaptasi dengan cepat terhadap berbagai kondisi perubahan jantung dari waktu ke waktu. Meningkatnya kebutuhan oksigen miokard menyebabkan peningkatan aliran koroner, sebagaimana kebutuhan dan penyediaan oksigen diatur untuk menghindari kejadian iskemia.¹⁹

2.1.1 Konsumsi Oksigen Miokard

Penentu utama kebutuhan oksigen miokard adalah denyut jantung, kontraktilitas dan stress dinding jantung akibat tekanan ventrikel, diameter rongga jantung, dan ketebalan otot jantung. Pada praktik klinik, produk dari denyut jantung dan tekanan darah sistolik berkaitan dengan konsumsi oksigen miokard.²⁰

2.1.2 Autoregulasi

Tekanan darah aorta mempengaruhi aliran darah koroner, namun pada kondisi fisiologis rentang tekanan aliran darah koroner tetap konstan dan independen terhadap tekanan darah.²¹ Autoregulasi aliran darah koroner dikaitkan dengan faktor metabolik melalui *ATP sensitive K channels* pada otot polos pembuluh darah. Sirkulasi

koroner menyesuaikan aliran darah dan kebutuhan oksigen dengan melakukan koordinasi/interaksi antara berbagai mekanisme pengaturan yang mempengaruhi tahanan koroner, namun efeknya berbeda sesuai dengan ukuran diameter pembuluh darah. Selama terjadi penurunan perfusi koroner, arteriole dengan diameter <150 mikron diduga merupakan pemeran utama dalam autoregulasi, dilatasi serta penurunan tahanan koroner.

2.1.3 Pengaturan Metabolik

Pada tahun 1963 Berne²² menyatakan aliran koroner yang tetap konstan pada berbagai kondisi metabolik karena tahanan mikrosirkulasi yang diatur oleh adenosin. Adenosin menunjukkan kemampuan meningkatkan aliran darah koroner akibat hipoksemia, latihan dan pemacuan atrium. Peran utamanya pada arteriole yang kurang dari 150-70 mikron. Metabolit lain seperti prostasiklin diduga ikut berperan, namun adanya metabolit lain yang belum diketahui juga berperan dalam membuka *ATP sensitive K channels* pada sel otot polos pembuluh darah dalam mengatur aliran darah koroner.

2.1.4 Pengaturan Miogenik

Respon miogenik digambarkan pada awal 1902 dimana kontraksi otot polos pembuluh darah berperan terhadap peningkatan tekanan intraluminal, atau regangan dan relaksasi sebagai respon penurunan tekanan. Pada dasarnya respon endotel merupakan hal yang independen, namun mekanisme selular ini masih belum diketahui secara pasti. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peran utama kanal Ca^{2+} di membran sel dan retikulum sarkoplasma mengatur konsentrasi Ca^{2+} intaseluler pada otot polos.¹⁹

2.1.5 Pengaturan Endotel

Aliran darah memengaruhi tahanan mikrovaskular, dan tahanan dipengaruhi oleh *shear stress* yang merupakan besarnya beban pada endotelium terhadap darah yang mengalir. Peningkatan *shear stress* karena meningkatnya aliran darah menyebabkan pelepasan nitrit oksida dan prostanoid dari sel endotel.²³

2.1.6 Pengaturan Neurohormonal

Arteri koroner dipersyarafi oleh sistim simpatis dan parasimpatis. Substansi neurohormonal dan humoral berperan secara langsung maupun tidak langsung pada tekanan mikrovaskular koroner melau reseptor adrenergik α dan β serta reseptor asetilkolin dengan cara memodulasi kontrol metabolik, miogenik dan endotel.^{24,25} Angiotensin II, vasopressin, adrenomedullin, hormon seks dan hormon pertumbuhan merupakan hormon yang bersirkulasi dan mempengaruhi aliran koroner. Semua faktor di atas berperan secara spesifik terhadap bagian pembuluh darah tertentu dan bervariasi namun terkoordinasi dan terintegrasi sebagai suatu respon *domain* mikro miokard.¹⁹

2.1.7 Cadangan Aliran Koroner

Konsep cadangan aliran koroner (CAK) merupakan gambaran dari kapasitas maksimal sirkulasi koroner dalam meningkatkan alirannya. Cadangan aliran koroner didefinisikan sebagai rasio aliran koroner maksimal (seperti hiperemia reaktif yang dipicu oleh pemberian vasodilator) dibagi aliran saat istirahat.²⁶ Jantung manusia dewasa yang normal dapat mengalami peningkatan aliran koroner 2.5-4 kali lipat dibandingkan nilai saat istirahat, namun CAK normal sedikit berbeda tergantung pada metode dan vasodilator yang digunakan.²⁷ Cadangan aliran koroner dapat diukur dengan menggunakan *positron emission tomography*, *cine magnetic resonance imaging* dan *doppler ultrasound*.

Pengukuran CAK dipengaruhi oleh berbagai kondisi yang mempengaruhi aliran koroner saat istirahat dan maksimal, dan faktor kompensasi terhadap keseimbangan kebutuhan dan penyediaan oksigen miokard. Cadangan aliran koroner dapat berkurang jika aliran basal meningkat karena adanya hipertrofi miokard atau jika aliran maksimal berkurang karena adanya gangguan fungsional mikrosirkulasi.²⁸

Arteri koroner epikardial dan mikrosirkulasi koroner memiliki peran yang sama dalam patofisiologi infark miokard. Siklus oklusi dan reperfusi pada arteri yang tersumbat dipengaruhi oleh berbagai tekanan vasomotor dan keseimbangan antara trombolitik endogen dan faktor prokoagulan, hal ini membuat oklusi trombotik arteri koroner epikardial merupakan suatu proses yang dinamis. Obstruksi mikrovaskular

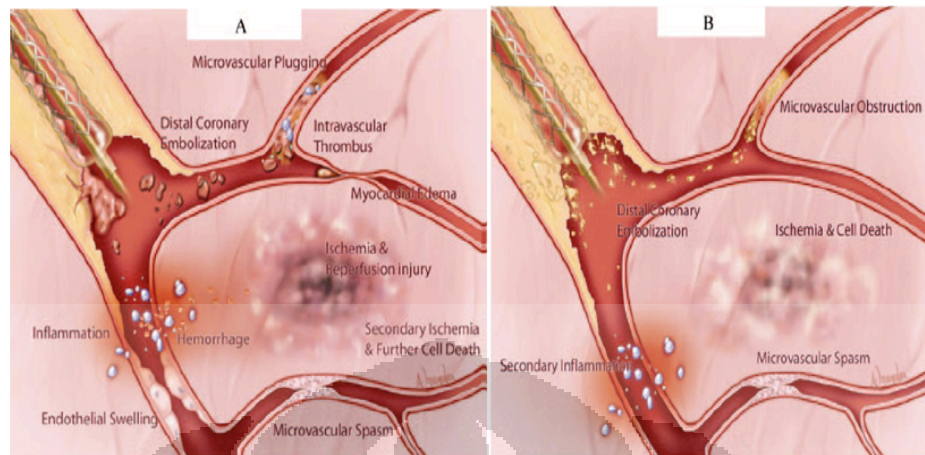
atau *no reflow* dapat terjadi karena embolisasi platelet/thrombin agregasi, spasme mikrovaskular dan sumbatan leukosit, MVO dapat terjadi secara spontan atau pun dipicu oleh reperfusi farmakologi dan mekanik.¹¹

2.2 Fenomena *No Reflow* atau Obstruksi Mikrovaskular

No reflow atau obstruksi mikrovaskular dikenal dengan aliran yang lambat, tanpa aliran atau aliran yang kurang. Semua terminologi ini pada dasarnya setara dengan kondisi iskemia miokard. Beberapa tinjauan pustaka menunjukkan belum seragamnya definisi *no reflow*, ahli intervensi jantung memfokuskan pada gambaran angiografi dalam menilai penurunan aliran epikardial *antegrade*, sedangkan para peneliti lainnya lebih mengidentifikasi *no reflow* pada tingkat jaringan.¹⁰ Definisi *no reflow* yang dipahami secara umum adalah sebagai kondisi perfusi miokard yang tidak adekuat setelah oklusi sementara dari arteri koroner epikardial tanpa adanya bukti obstruksi mekanis yang menetap, dan menyebabkan terus berlangsungnya iskemia miokard.⁵

2.3 Patofisiologi Fenomena *No Reflow* atau Obstruksi Mikrovaskular

Penggunaan terapi fibrinolitik telah merubah prognosis pasien infark miokard akut. Namun pada hari-hari pertama fibrinolisis, diketahui beberapa pasien tidak atau sedikit mengalami peningkatan fungsi ventrikel walaupun arteri terkait infark telah terbuka. Disfungsi kontraktilitas yang menetap dengan patensi pembuluh darah aliran TIMI 3 setelah intervensi farmakologi dan atau mekanik pada infark miokard akut dapat dijelaskan dengan cedera yang irreversibel (nekrosis miokard) atau cedera yang reversibel (*stunning* miokard) atau kombinasi keduanya.²⁹ Area cedera ini dapat secara mudah diketahui dengan menggunakan berbagai teknik pencitraan jantung.¹⁰



Gambar 2.1. Skema patofisiologi fenomena *no reflow* pada intervensi koroner perkutan primer pada pasien dengan IMA-EST (A) dan intervensi koroner perkutan pada arteri non infark (B).

Dikutip dari (30)

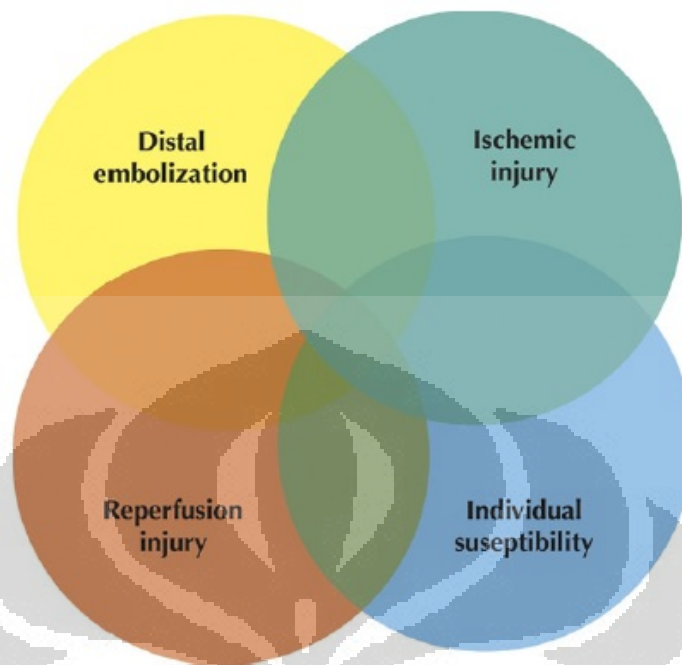
Galiuto dkk,³¹ mengemukakan *no reflow* yang terdeteksi menggunakan ekokardiografi dengan kontras dalam 24 jam paska IKP, mengalami perbaikan pada 50% pasien, hal ini menunjukkan bahwa *no reflow* dapat dikategorikan dalam kelompok menetap dan reversibel. *No reflow* yang menetap dikarenakan perubahan anatomi mikrosirkulasi yang irreversibel, sedangkan *no reflow* yang reversibel disebabkan perubahan fungsional system mikrosirkulasi yang dapat kembali seperti semula, skema patofisiologi fenomena *no reflow* pada intervensi koroner perkutan dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Pada manusia *no reflow* disebabkan oleh berbagai kombinasi variabel yang terdiri dari 4 komponen yaitu: embolisasi distal aterotrombotik, cedera iskemia, cedera reperfusi dan kerentanan terhadap cedera mikrosirkulasi koroner, (gambar 2.2).¹¹ Embolisasi distal dari trombus dan komponen aterosklerotik merupakan penyebab komplikasi *no reflow* pada tindakan intervensi koroner, dimana mikroembolisasi distal mengaktifkan platelet, sel radang dan spasme pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran koroner.^{5,13}

Cedera endotel dipicu oleh respon peradangan, pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan kelebihan kalsium intraseluler serta pelebaran

permeabilitas mitokondria.¹³ Oklusi mendadak pada arteri koroner mengubah metabolisme energi aerobik menjadi glikolisis anaerobik dalam hitungan detik. Penurunan bentukan ATP aerobik memacu proses glikolisis dan meningkatkan penyerapan glukosa dan pemecahan glikogen. Penurunan penghambat ATP Na^+/K^+ -ATPase, peningkatan Na^+ intraseluler dan Cl^- menyebabkan terjadinya pembengkakan sel. Perubahan sistem transportasi pada sarkolema dan retikulum sarkoplasma meningkatkan Ca^{2+} sitosolik, hal ini memicu pengaktifan protease dan perubahan pada mitokondria, yang menyebabkan produksi laktat dan menurunkan pH intraseluler, menurunkan fungsi kontraktile dan peningkatan kebutuhan ATP untuk mempertahankan homeostasis Ca^{2+} .³²

Daerah nekrosis tampak pertama kali pada subendokardium dan berkembang ke daerah subepikardium seiring dengan lamanya oklusi koroner. Pengamatan eksperimental menunjukkan penurunan aliran darah miokard yang irreversible apabila benda mikro menyumbat lebih dari 50% kapiler koroner.³³ Kloner⁵ menduga *no reflow* pada reperfusi infark miokard sebagai akibat cedera reperfusi tidak langsung. Terdapat empat bentuk cedera reperfusi yaitu; cedera reperfusi letal, cedera reperfusi vaskular, *stunning* miokard dan reperfusi aritmia. Mekanisme cedera reperfusi vaskular dan *stunning* miokard terdiri dari banyak faktor. Sebagian besar terkait dengan adanya oksigen radikal bebas yang membatasi ukuran infark dan menimbulkan fenomena *stunning*.^{10,25}



Gambar 2.2. Mekanisme yang berperan pada fenomena *no reflow*

Dikutip dari (11)

Grech dkk,³⁴ membuktikan adanya produksi radikal bebas pada sampel yang diambil dari sinus koronarius pada pasien dengan infark miokard saat IKPP. Radikal bebas memiliki kemampuan untuk memodifikasi fungsi dan permeabilitas membran, homeostasis kalsium dan integritas mikrosirkulasi. Fenomena *no reflow* juga dipengaruhi oleh reflek simpatis jantung menghasilkan konstriksi adrenergik makro dan mikrovaskular, perubahan densitas reseptor angiotensin, interaksi antara sel PMN dan endotelium, reflek simpatis dipicu dengan adanya oklusi arteri koroner.¹⁰

Kerentanan individu terhadap fenomena *no reflow* juga dipengaruhi oleh kelainan genetik, Vignali dkk,³⁵ mengemukakan adanya polimorfisme reseptor 2A adenosin terkait dengan tingginya fenomena *no reflow*, selain itu adanya jaringan fibrin yang lebih padat pada pasien diduga dipengaruhi oleh resistensi genetik terhadap lisis. Reaktivitas sel radang juga berperan pada beratnya *no reflow*. Faktor yang didapat seperti diabetes dan hiperkolesterolemia dapat memicu *no reflow*, kondisi lain yang ikut berperan adalah hiperglikemia akut.¹¹

2.4 Diagnosis *No Reflow* atau Obstruksi Mikrovaskular

Beberapa metode telah dikembangkan dalam mendeteksi terjadinya fenomena *no reflow* meliputi: angiografi koroner, ekokardiografi miokard dengan kontras, penilaian resistensi mikrovaskular serta velositas doppler aliran darah koroner, penanda biokimia, pemeriksaan elektrokardiografi dengan menilai resolusi elevasi segmen ST, *single photon emission computer tomography* serta *cardiac magnetic resonance imaging*, beberapa metode klinis untuk mendeteksi terjadinya OM dapat dilihat pada Tabel 2.1.¹³ Pada tinjauan pustaka ini penilaian *no reflow* difokuskan pada gambaran angiografi yaitu; aliran TIMI dan derajat *Myocardial blush* serta *Myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE dan SPECT.

Tabel 2.1. Metode klinis untuk mendeteksi obstruksi mikrovaskular.

Teknik	Kriteria OM
Invasif	
Angiografi koroner	
Derajat aliran TIMI	< 2
cTFC	> 40
Pola aliran koroner	
Aliran balik sistolik	> 10 cm/detik
Kecepatan Deselerasi aliran diastolik	< 600 m/detik
Derajat <i>myocardial blush</i>	< 1
Non Invasif	
Ekokardiografi dengan kontras	Defek kontras pada area risiko setelah mendapat reperfusi
MRI	
<i>Early contrast enhancement</i>	Adanya <i>hypoenhancement</i> sentral pada area yang menetap > 2 menit setelah injeksi kontras selama FPP (OM dini)
<i>Late contrast enhancement</i>	Terdapat <i>hypoenhancement</i> pada area <i>hyperenhancement</i> , timbul 10-15 menit setelah injeksi kontras (OM lanjut)
Elektrokardiografi	
Resolusi segmen ST (60-90 menit paska reperfusi)	< 30 %
Deviasi segmen ST (90 menit paska reperfusi)	1 mm pada IMA inferior dan 2 mm pada IMA anterior

Ket: FPP: *first pass perfusion*

Dikutip dari (13)

2.4.1 Aliran TIMI

Pada tahun 1985 kelompok peneliti *Thrombolysis in Myocardial Infarction* mengemukakan skor TIMI yang secara obyektif menilai kecepatan pergerakan media kontras dalam sirkulasi koroner epikardial (Tabel 2.2).³⁶ Derajat aliran darah berdasarkan TIMI digunakan untuk mengevaluasi kualitas aliran koroner selama koroangiografi.³⁷ Metode ini menggunakan bersihan arteri koroner pada gambaran radiografi. Pada awalnya aliran TIMI 0/1 dianggap sebagai reperfusi yang gagal dan aliran TIMI 2/3 dianggap sebagai reperfusi yang berhasil. Namun aliran TIMI 2 mengindikasikan aliran koroner yang lebih lambat dan memiliki keluaran klinis yang sama dengan pasien dengan aliran TIMI 0/1 dan lebih buruk dibandingkan pasien dengan aliran TIMI 3.³⁸ Pemeriksaan ekokardiografi dengan kontras pada pasien dengan aliran TIMI 3 terkait dengan daerah *no reflow* dalam ukuran yang substansial sehingga hanya aliran TIMI 3 dianggap sebagai reperfusi yang berhasil.³⁹

Tabel 2.2. Aliran *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

TIMI	
TIMI 0	Tidak ada aliran
TIMI 1	Aliran yang tertahan (tidak mengisi seluruh arteri)
TIMI 2	Aliran lambat (mengisi seluruh arteri)
TIMI 3	Aliran normal

Dikutip dari (36)

2.4.2 Derajat *Myocardial blush*

Derajat *Myocardial blush* merupakan penilaian derajat perfusi TIMI yang ditujukan untuk menilai perfusi miokard dengan menilai pengisian dan bersihan kontras. Derajat *myocardial blush* dinilai pada daerah distal arteri terkait infark, posisi video angiografi tidak boleh *super imposed* dengan non ATI untuk dapat menilai area arteri terkait infark dengan baik. Durasi film sebaiknya 5-6 siklus jantung atau lebih untuk dapat melihat densitas kontras hingga ke distal. Derajat yang digunakan adalah sebagai berikut; derajat 0, tidak ada aliran pada tingkat perfusi jaringan; derajat 1, *myocardial blush* tampak namun tanpa bersihan pada

mikrovaskular; derajat 2, *myocardial blush* tampak jelas namun dengan bersihan yang lambat dan derajat 3, *myocardial blush* dengan bersihan dalam tiga siklus jantung. Ukuran infark lebih besar pada perfusi TIMI derajat 0 dan 1 dibandingkan derajat 2 dan 3. Diantara pasien dengan aliran TIMI 3 penilaian *myocardial blush* digunakan untuk stratifikasi risiko.⁴⁰

2.4.3 Myocardial Blush Kuantitatif dengan Program QuBE

Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program *Quantitative Blush Evaluator* (QuBE) menggunakan gambaran angiografi dalam menilai reperfusi miokard telah dikembangkan oleh Vogelzang dkk,¹⁴ program ini dapat diunduh dan digunakan secara terbuka (tersedia di <http://QuBE.sf.net>), murah, dan praktis.

Vogelzang dkk¹⁴, dalam sub-penelitian TAPAS, menilai perfusi miokard menggunakan *myocardial blush* kuantitatif terhadap gambaran angiografi dari 790 pasien IMA-EST paska IKPP. Terdapat korelasi bermakna antara nilai QuBE dengan derajat *myocardial blush* visual, resolusi segmen-ST dan kadar enzim jantung ($p < 0,0001$) dan nilai QuBE merupakan prediktor independen terhadap angka kematian dalam 1 tahun [OR 0,40 (0,17–0,90), $P = 0,02$].

Haeck dkk¹⁶, dalam penelitian PREPARE, memperlihatkan hubungan antara derajat *myocardial blush* secara visual dengan nilai QuBE ($p < 0,0001$) dari 229 pasien IMA-EST paska IKPP. Peningkatan aliran TIMI, derajat *myocardial blush* visual, resolusi segmen ST dan ukuran infark yang kecil berdasarkan kadar puncak CKMB memiliki nilai QuBE yang lebih baik. Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE dapat digunakan secara cepat murah, dibandingkan dengan teknik lain seperti MRI dalam menilai ukuran infark.

Porto dkk⁴¹, melakukan validasi nilai QuBE dari 52 pasien STEMI yang menjalani IKPP untuk mendeteksi obstruksi mikrovaskular dan dikorelasikan dengan lambatnya serapan pada MRI, studi ini memperlihatkan nilai QuBE berbanding terbalik dengan persentase obstruksi mikrovaskular ($r -0,5$ $P < 0,001$). Porto menyimpulkan bahwa nilai QuBE memiliki hubungan yang bermakna dengan perhitungan besaran obstruksi mikrovaskular berdasarkan MRI.

2.4.4 Single Photon Emission Computer Tomography

Perfusi skintigrafi miokard dengan *Single Photon Emission Computer Tomography* direkomendasikan pada pasien paska IMA-EST yang mendapat terapi fibrinolitik dan belum menjalani koroangiografi, hal ini ditujukan untuk menentukan besaran iskemia miokard sebelum dilakukan revaskularisasi lanjutan. Perfusi skintigrafi miokard dapat menilai ukuran infark dan besaran iskemia terkait dengan kejadian lanjut paska IMA-EST. Perfusi skintigrafi miokard dapat dilakukan 24-72 jam setelah onset IMA-EST tanpa komplikasi dan digunakan untuk menilai risiko dini.⁴²

Kondo dkk,⁴³ mengemukakan adanya fenomena *no reflow* dari skintigrafi menggunakan Tc 99 MAA pada pasien dengan gambaran angiografi tanpa *no reflow*. Kang dkk,⁴⁴ memperlihatkan luas daerah yang rusak pada pemeriksaan Tc99 sestamibi SPECT, berkorelasi dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan berguna dalam mengukur luas area infark pada pasien IMA-EST.

2.5 Remodeling Ventrikel Kiri pada Fenomena *No Reflow* atau Obstruksi Mikrovaskular Paska IKPP pada Pasien IMA-EST.

Kehilangan akut miokard akibat infark menginduksi remodeling pada area perbatasan infark dan miokard disekitarnya. Nekrosis miosit mengaktifkan kaskade sinyal biokimia intrasel yang menginisiasi dan meningkatkan perubahan miokard sehingga mengalami dilatasi, hipertrofi dan pembentukan jaringan parut kolagen. Remodeling ventrikel kiri berlangsung dalam hitungan minggu sampai beberapa bulan sampai tercapai keseimbangan antara kemampuan mengembang dan kekuatan tekanan jaringan parut kolagen. Keseimbangan ini ditentukan dari ukuran, lokasi dan infark transmural serta luasnya stunning miokard serta patensi ATI dan faktor tropik lokal.⁴⁵

Proses perluasan nekrosis paska IMA mencapai puncaknya dalam 24 jam reperfusi dan menetap setelah itu, sedangkan proses apoptosis terus meningkat sampai 72 jam reperfusi. Hal ini menunjukkan nekrosis dan apoptosis terjadi secara simultan pada fase awal reperfusi.⁴⁶ Remodeling paska infark secara umum dibagi

menjadi 2 fase yaitu; fase dini (dalam 72 jam) dan fase lanjut (setelah 72 jam). Fase dini melibatkan perluasan zona infark yang menyebabkan ruptur ventrikel dini atau pembentukan aneurisma. Remodeling lanjut melibatkan seluruh ventrikel kiri dan terkait dengan dilatasi seiring waktu, distorsi bentuk ventrikel dan hipertrofi mural. Kegagalan kembali ke kondisi normal meningkatkan stress dinding sebagai akibat dilatasi progresif, pembentukan jaringan parut dan penurunan kemampuan kontraksi. Pada tahap lanjut remodeling ventrikel kiri, deposisi matrik kolagen meningkat pada hari kedua dan menetap sampai minggu hingga bulan ketiga.⁴⁵

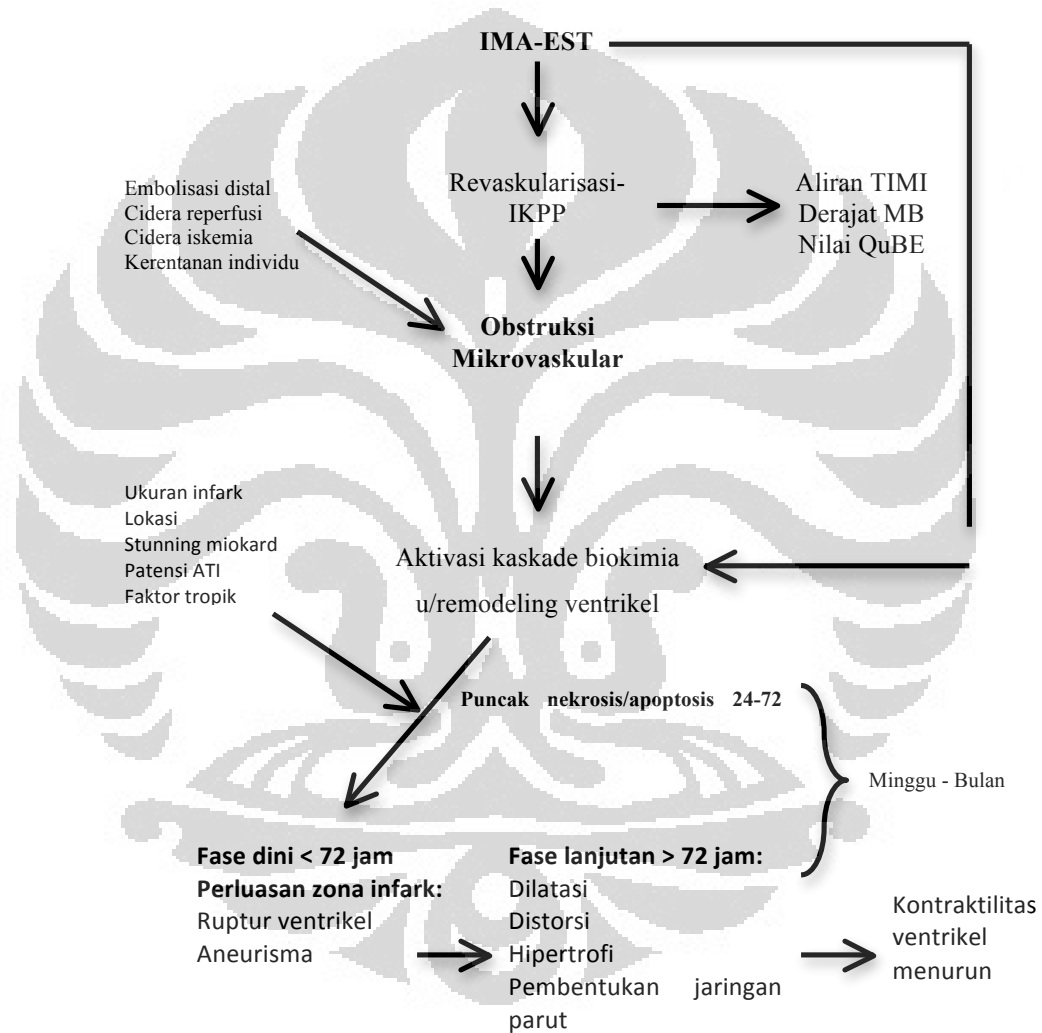
Ito dkk,⁴⁷ menyatakan perbaikan kontraktilitas miokard lebih stabil pada hari ke-28 paska reperfusi pada pasien IMA-EST yang dikaitkan pengurangan luas area berisiko pada ventrikel kiri seiring waktu pada kondisi stunning. Christian dkk,⁴⁸ menilai ukuran infark dan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien IMA-EST yang menjalani terapi reperfusi menggunakan SPECT Tc99m sestamibi, menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri terjadi pada minggu ke 6 paska reperfusi.

Beberapa penelitian menunjukkan OM berkaitan erat dengan tingginya kejadian remodeling ventrikel kiri, gagal jantung kongestif, dan kematian. Zijlstra dkk⁴⁹ mengemukakan, dari 777 pasien IMA-EST yang menjalani IKPP terdapat hubungan antara derajat *myocardial blush* dengan ukuran infark dan fraksi ejeksi ventrikel kiri; semakin tinggi derajat *myocardial blush* semakin rendah ukuran infark dan fraksi ejeksi ventrikel kiri menjadi lebih baik. Terdapat hubungan terbalik antara *myocardial blush* dengan angka kematian jangka panjang, dan analisis multivariat menunjukkan *myocardial blush* berperan sebagai prediktor independen terhadap angka kematian [OR 2,6 (P<0,01)].

Ndrepepa dkk¹⁵, menilai fenomena *no reflow* berdasarkan derajat *myocardial blush* paska IKPP pada pasien IMA-EST yang dievaluasi besaran ukuran infark menggunakan SPECT Tc99m sestamibi, penelitian ini menunjukkan 29% pasien mengalami fenomena *no reflow* dengan ukuran infark sebesar 15%, lebih tinggi dibanding kelompok dengan aliran mikrovaskular yang adekuat sebesar 8% (p<0,001) dan *no reflow* merupakan prediktor independen dalam kematian 5 tahun paska IKPP pada pasien IMA-EST [HR 1,66(1,17-2,36) p=0,0004].

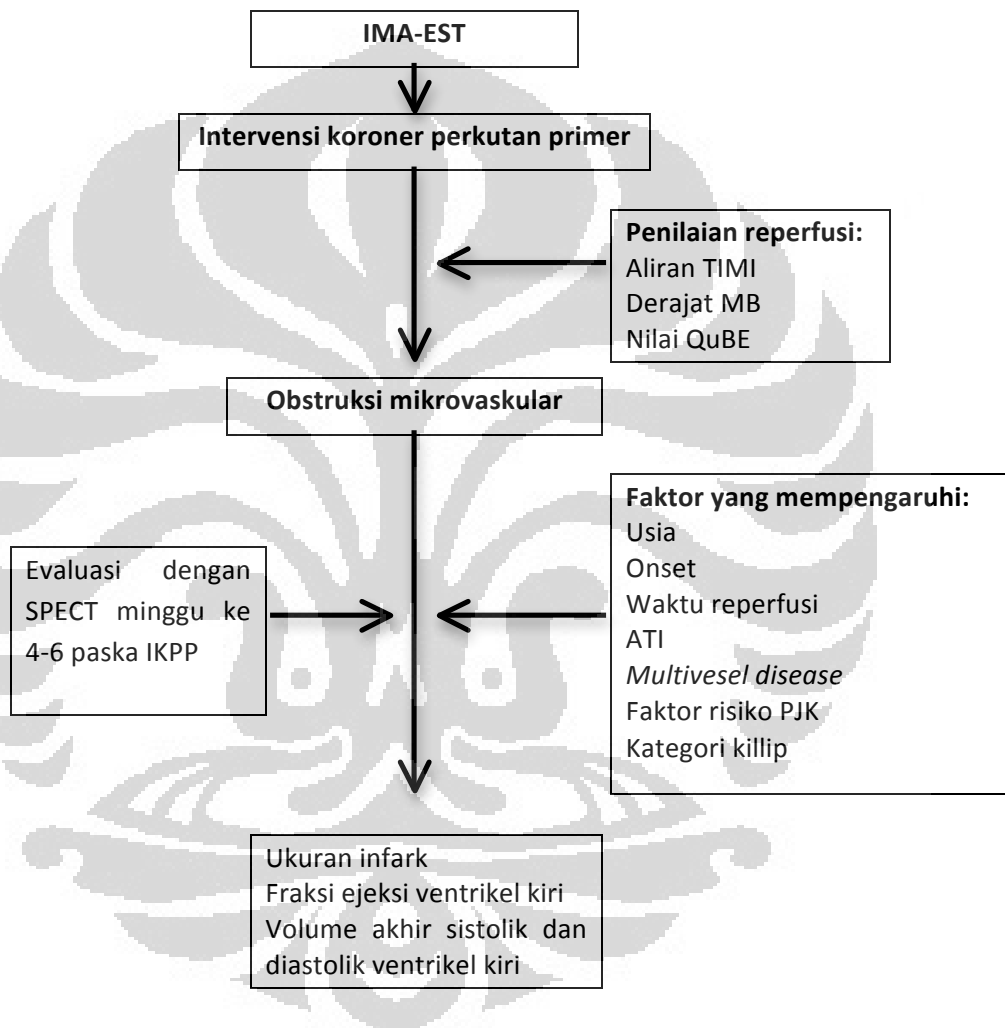
BAB 3
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1. Skema teori penelitian

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2. Skema konsep penelitian

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Disain Penelitian

Penelitian ini didisain secara potong lintang dan data diambil data secara prospektif.

4.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.

4.3 Waktu Penelitian

- a. Persiapan : April-Juni 2011
- b. Pelaksanaan : Juli-Desember 2011
- c. Analisis/penyajian : Januari-Maret 2012

4.4 Populasi dan Sampel

4.4.1 Populasi penelitian

4.4.1.1 Populasi target :

Pasien dengan IMA-EST yang menjalani IKPP dan dilakukan pemeriksaan SPECT Tc99m tetrafosmin.

4.4.1.2 Populasi terjangkau:

Pasien dengan IMA-EST yang menjalani IKPP dan dilakukan pemeriksaan SPECT Tc99m tetrafosmin di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita.

4.4.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian diambil secara konsekutif dan merupakan bagian subyek dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan.

4.5 Besar Sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \text{ Ln } ((1+R)/(1-R))} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

Z_{α} : Deviat baku alpha (1,96)

Z_{β} : Deviat baku beta (0,84)

R : Derajat korelasi

Berdasarkan asumsi $R = 0,5$ maka diperoleh jumlah minimal sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 30 pasien.

4.6 Kriteria Penerimaan dan Penolakan

4.6.1 Kriteria Penerimaan:

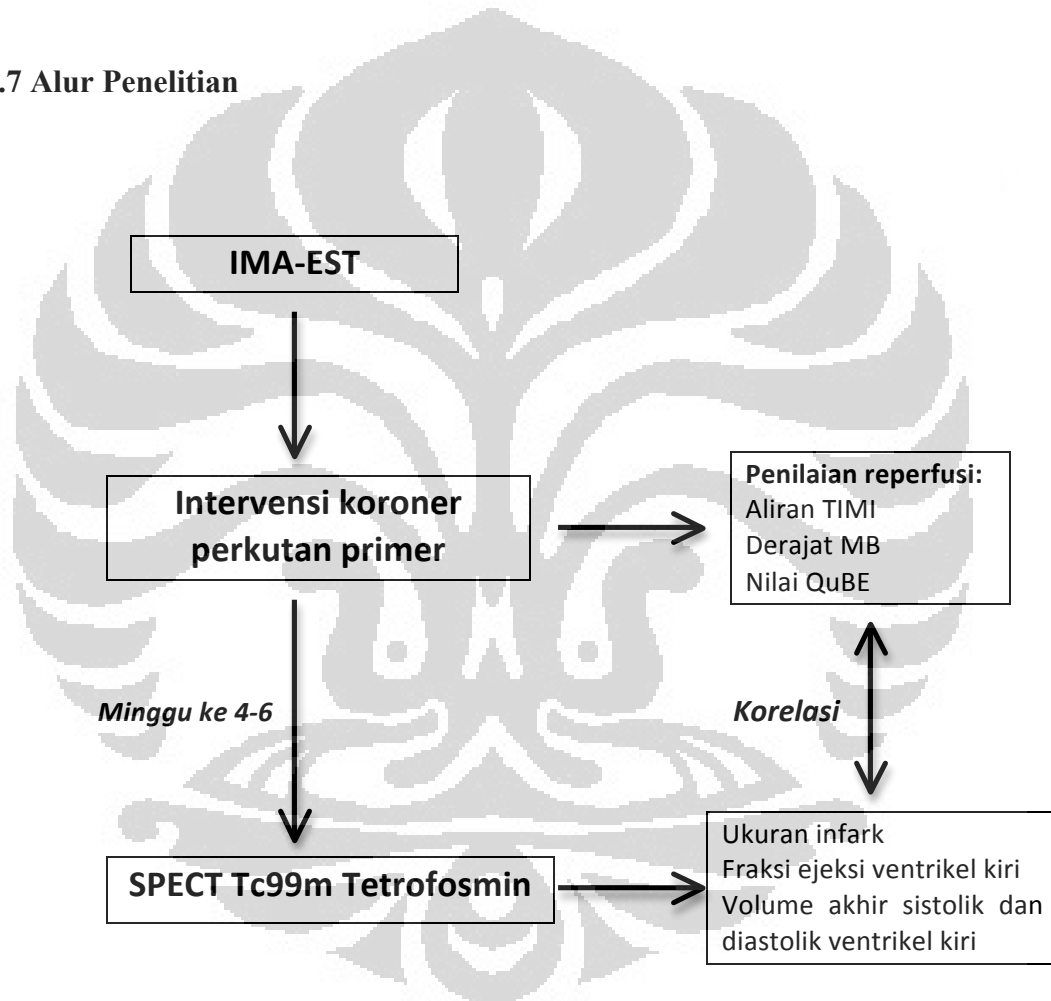
1. Pasien yang mengalami infark miokard akut dengan elevasi segmen ST apabila didapatkan: keluhan nyeri dada > 20 menit, onset gejala < 12 jam, terdapat elevasi segmen ST ≥ 0.1 mV pada dua atau lebih lead EKG ekstremitas yang berhubungan atau > 2 mm pada dua atau lebih lead EKG prekordial atau onset baru LBBB).
2. Menjalani intervensi koroner perkutan primer
3. Menjalani pemeriksaan SPECT Tc99m tetrafosmin pada minggu ke 4-6 paska IKPP

4.6.2 Kriteria Penolakan

1. Pasien menolak dilakukan dan atau tidak jadi dilakukan intervensi koroner perkutan primer.

2. Pasien menolak atau tidak dapat dilakukan pemeriksaan SPECT Tc99m tetrafosmin pada minggu 4-6 paska IKPP.
3. Pasien yang menjalani intervensi perkutan penyelamatan setelah terapi fibrinolitik dengan onset gejala > 12 jam
4. Pasien dengan riwayat operasi bedah pintas koroner.
5. Diketahui memiliki penyakit dengan harapan hidup kurang dari 6 bulan.

4.7 Alur Penelitian



Gambar 4.1. Skema Alur penelitian

4.8 Identifikasi Variabel

4.8.1 Variabel Bebas/Independen:

Usia, onset, waktu perfusi, waktu iskemia, lokasi infark, arteri terkait infark, patensi ATI paska IKPP (aliran TIMI atau derajat MB), faktor risiko penyakit jantung koroner/PJK (hipertensi, diabetes mellitus, dislipdemia, kebiasaan merokok, riwayat keluarga), kategori Killip, *multivessel disease*, indeks massa tubuh.

4.8.2 Variabel Tergantung/Dependen:

Ukuran infark miokard ventrikel kiri, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri berdasarkan SPECT Tc99m tetrofosmin tanpa stress adenosin.

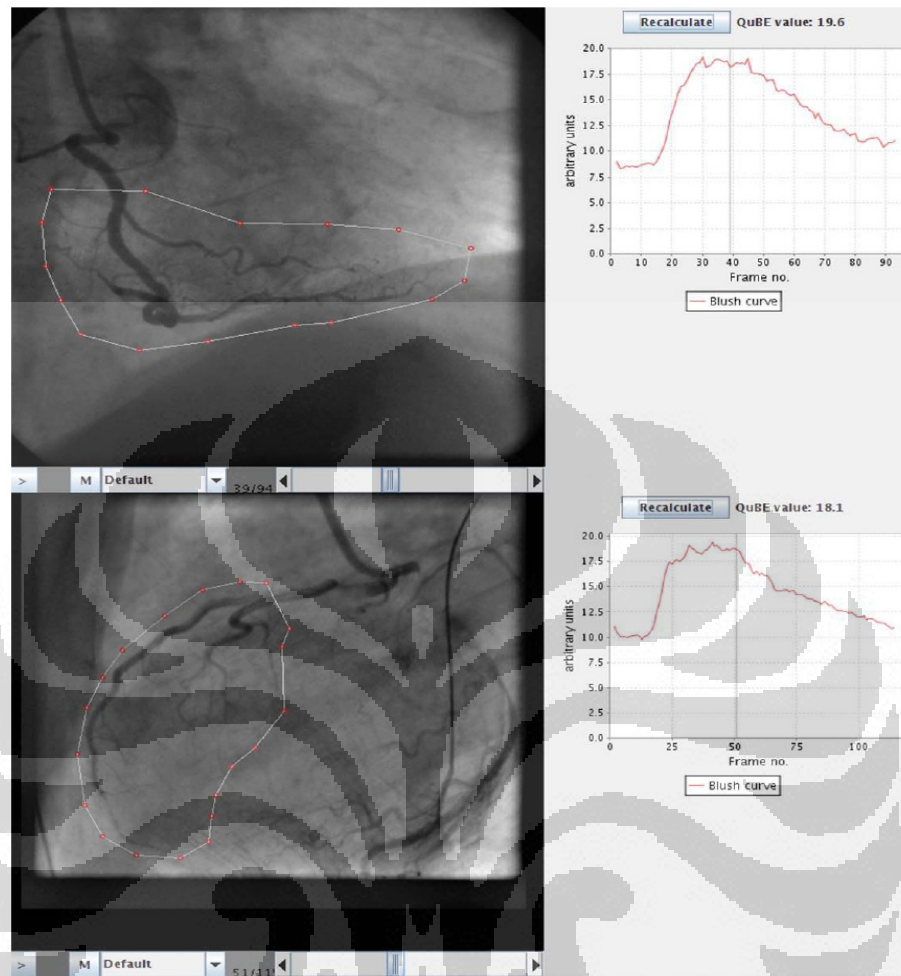
4.9 Cara Kerja

Program QuBE menggunakan format DICOM, untuk dapat dinilai dengan QuBE maka akuisisi data angiografi pada daerah terkait infark paska intervensi koroner perkutan direkam selama 5-10 detik dengan kecepatan 12.5 *frame/detik* dimulai saat penyuntikan media kontras hingga distal area terkait infark menggunakan koroangiogram *Philips medical system*. Proyeksi angiografi pada arteri terkait infark tidak boleh *super imposed* dengan arteri koroner lainnya. Proyeksi angiografi *right anterior oblique* (RAO 30⁰) merupakan pandangan terbaik yang digunakan untuk menilai *myocardial blush* arteri koroner kanan. Untuk arteri koroner *left anterior descending* maka proyeksi *left anterior oblique* (LAO 60⁰ sampai 90⁰) merupakan pandangan yang baik untuk pengukuran QuBE. Deviasi proyeksi angiografi sebesar 10⁰ masih diperbolehkan. Tingkatan pembesaran gambar yang digunakan adalah dimana terlihatnya batas proksimal dan batas terjauh dari distal ATI tanpa digeser selama angiografi.

Kemudian operator menentukan area yang akan dinilai (pola poligonal) mulai dari bagian proksimal kemudian mengelilingi daerah yang diperkirakan akan berwarna gelap akibat perfusi miokard yang diisi kontras, program komputer akan menyaring semua struktur besar seperti diafragma, pembuluh darah tetapi tidak

struktur-struktur yang kecil. Semua *pixel* di area poligonal dibagi dalam kotak-kotak dan rerata warna yang paling gelap akan dinilai pada tiap kotak tersebut. Nilai QuBE dihitung sebagai rerata dari 50% *pixel* kotak terbaik dengan menjumlahkan nilai maksimum peningkatan dan penurunan dari nilai QuBE (unit arbiter), nilai ini mencerminkan densitas kontras miokard pada fase pengisian dan pengosongan pembuluh darah.

Selanjutnya pada minggu ke 4-6 paska IKPP dan dilakukan pemeriksaan SPECT Tc99m tetrofosmin tanpa stress adenosin, untuk menilai ukuran infark, fraksi ejeksi dan volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri. Pasien mendapatkan suntikan intravena 5-7mCi Tc99m tetrofosmin, dan SPECT dilakukan 30 menit setelah injeksi agen radioaktif tersebut. Alat pemindai multikamera dengan energi rendah dan resolusi tinggi digunakan untuk mendapatkan gambaran miokard. Gambar diperoleh dalam bentuk matriks 64x64 dengan akuisisi waktu 20 detik pergambar menggunakan *Siemens ECAM Medical system*. Alat *sampling* volumetrik digunakan untuk mendapatkan peta polarisasi distribusi relatif seluruh ventrikel kiri. Setiap peta polarisasi dinormalisasi sampai maksimal perindividu. Ukuran defek didefinisikan setiap area penyerapan < 50%. Pengukuran dilakukan oleh operator di laboratorium tanpa mengetahui data angiografi.



Gambar 4.2. Penilaian *myocardial blush* kuantitatif menggunakan program QuBE.
Ket: Potongan gambar angiogram arteri koroner kanan dan kiri dengan penentuan daerah yang akan dinilai (panel kiri). Kurva menunjukkan nilai pada semua *frame* dan nilai QuBE setara dengan peningkatan maksimal (*frame* ke 14-47) ditambah penurunan maksimal (*frame* 47-97) (panel kanan).

Dikutip dari (14)

4.10 Definisi Operasional

4.10.1 Intervensi koroner perkutan primer

Intervensi koroner perkutan primer dilakukan di ruang kateterisasi UPF Diagnostik Invasif dan Intervensi Non Bedah Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta. Target revaskularisasi hanya ditujukan pada arteri terkait infark. Operator akan menentukan indikasi pemasangan stent sesuai dengan penemuan dan klinis yang

didapat. Pemberian *GP IIb/IIIa inhibitor* juga ditentukan oleh operator. Pemasangan *intraortic ballon pump* (IABP) dan *temporary pace maker* (TPM) dilakukan sesuai dengan indikasi.

4.10.2 Pemeriksaan angiografi

Penilaian angiografi dilakukan segera setelah dilakukan IKPP meliputi aliran *TIMI*, derajat *myocardial blush* dan nilai *QuBE*.

Penilaian aliran *TIMI* didefinisikan sebagai berikut:

- 0 Tidak ada aliran *antegrade* setelah daerah oklusi (tidak ada perfusi)
- 1 Terdapat aliran kontras yang tidak menyeluruh pada dinding arteri bagian distal daerah oklusi (penetrasi tanpa perfusi)
- 2 Terdapat aliran kontras yang menyeluruh pada dinding arteri sampai distal, namun dengan aliran yang lambat dibandingkan non ATI atau ATI bagian proksimal. (reperfusi sebagian)
- 3 Aliran *antegrade* yang normal hingga distal (perfusi lengkap)

Penilaian derajat *myocardial blush* didefinisikan sebagai berikut:

- 0 Tidak ada aliran pada tingkat perfusi jaringan
- 1 *Myocardial blush* tampak namun tanpa bersihan pada mikrovaskular
- 2 *Myocardial blush* tampak jelas namun dengan bersihan yang lambat
- 3 *Myocardial blush* dengan bersihan dalam tiga siklus jantung.

Diagnosis *no reflow* menggunakan kriteria sebagai berikut:

1. Adanya bukti pembukaan pada arteri koroner yang oklusi dan keberhasilan pemasangan stent tanpa adanya hambatan aliran karena residual stenosis (<50%), diseksi, spasme, atau thrombus.
2. Dokumentasi angiografi dengan aliran *TIMI* ≤ 2 atau aliran *TIMI* 3 dengan derajat *myocardial blush* 0-1.

Penilaian *QuBE* seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, dinilai pada daerah distal ATI dengan satuan unit arbiter. Nilai *QuBE* yang diperoleh kemudian dibagi mejadi tiga berdasarkan *range* dan nilai tengah.

4.10.3 Pemeriksaan ukuran infark dan remodeling ventrikel kiri

Penilaian ukuran infark dan remodeling ventrikel kiri dilakukan pada minggu ke 4-6 paska IKPP, menggunakan SPECT Tc99 tetrafosmin tanpa stress adenosin. Ukuran infark ventrikel kiri dan ATI sebagai defek perfusi (PDR) didefinisikan sebagai setiap area penyerapan < 50% dan besaran infark dalam bentuk persentasi diperoleh berdasarkan peta polarisasi (*Bull eyes*) pada daerah ventrikel kiri dan ATI, remodeling ventrikel kiri ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi < 45%, besarnya volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri. Volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri dalam mm³

4.10.4 Fraksi ejeksi ventrikel kiri

Besaran fraksi darah yang dipompakan oleh ventrikel kiri setiap satu siklus jantung.

4.10.5 Volume akhir sistolik dan distolik ventrikel kiri

Volume darah di dalam ventrikel kiri saat akhir sistolik dan diastolik setiap satu siklus jantung.

4.10.6 Onset

Selang waktu yang dihitung dari keluhan subyektif pasien yang paling berat sampai pasien datang ke UGD

4.10.7 Waktu perfusi

Waktu yang dihitung mulai dari pasien datang ke UGD hingga inflasi balon angioplasti.

4.10.8 Waktu iskemia

Waktu yang dihitung dari keluhan subyektif pasien yang paling berat hingga inflasi balon angioplasti.

4.10.9 Lokasi infark

Area ventrikel yang mengalami infark miokard berdasarkan karakteristik EKG

4.10.10 Arteri terkait infark

Pembuluh darah koroner dengan lesi utama yang menyebabkan terjadinya infark miokard.

4.10.11 Kategori Killip:

Berdasarkan presentasi pasien saat dirawat di unit gawat darurat:

Kelas 1: tidak ada tanda kongestif

Kelas 2: adanya tanda-tanda kongestif yaitu ronki pada kedua lapangan paru,
S3 gallop.

Kelas 3: edema paru

Kelas 4: syok kardiogenik

4.10.12 Skor TIMI

Skor risiko untuk STEMI 0-14

4.10.13 Hipertensi

Subyek dengan tekanan darah sistolik >140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik > 90 mmHg dan atau mendapat terapi antihipertensi.

4.10.14 Diabetes Mellitus

Subyek dengan glukosa darah puasa >126 mg/dl atau gula darah 2 jam *post prandial* > 200 mg/dl dan atau mendapat terapi anti diabetes.

4.10.15 Merokok

Subyek yang pernah merokok atau masih aktif merokok.

4.10.16 Dislipidemia

Subyek dengan kadar kolesterol total > 200 mg/dl dan atau kadar kolesterol LDL > 160 mg/dl dan atau kadar kolesterol HDL 40 mg/dl dan atau kadar trigiliserida > 200 mg/dl dan atau mendapat terapi untuk dislipidemia.

4.10.17 Indeks massa tubuh

Indeks massa tubuh (IMT) adalah nilai yang diambil dari perhitungan berat badan dan tinggi badan seseorang menggunakan rumus: $IMT = BB (kg)/TB (m)^2$

4.10.18 Riwayat keluarga

Subyek dengan riwayat relasi tingkat pertama menderita penyakit jantung koroner pada usia < 55 tahun (untuk laki-laki) atau < 65 tahun (pada perempuan).

4.10.19 Multivessel disease

Subyek dengan stenosis $> 70\%$ pada 2 pembuluh darah koroner atau lebih dalam pemeriksaan angiografi.

4.11 Analisis Statistik

Data kontinyu akan dilakukan pengujian normalitas menggunakan uji Saphiro Wilk dan akan dinyatakan dengan nilai rerata atau median dan simpang baku atau jarak inter kuartil. Data kategorikal disajikan dalam bentuk proporsi. Akan dilakukan uji analisis korelasi menggunakan uji Korelasi Pearson atau Spearman, dan uji Korelasi Multivariat Parsial. Nilai P untuk keseluruhan pengujian adalah dua arah, dan perbedaan dianggap bermakna pada angka 0.05. Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak komputer program SPSS 17.0.



BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini diperoleh 36 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Proporsi laki laki sebanyak 94,4% sedangkan perempuan hanya 5,6% dengan rerata usia $54,3 \pm 7,9$ tahun serta median indeks massa tubuh sebesar $24,3 \text{ Kg/m}^2$. Faktor risiko penyakit jantung koroner yang terbanyak adalah dislipidemia sebesar 86,1%, diikuti merokok sebesar 80,6%, dan hipertensi sebesar 50% serta diabetes mellitus dan riwayat keluarga masing-masing sebesar 27,8%.

Tabel 5.1. Karakteristik dasar berdasarkan klinis pasien (n=36)

Variabel	Nilai
Laki-laki (%)	34 (94,4)
Usia (tahun)	$54,3 \pm 7,9$
Indeks massa tubuh (kg/m^2)	$24,3 (16,9-35,6)$
Diabetes (%)	10 (27,8)
Hipertensi (%)	18 (50,0)
Merokok (%)	29 (80,6)
Riwayat keluarga (%)	10 (27,8)
Dislipidemia (%)	31 (86,1)
Diagnosis IMA-EST	
Anterior (%)	25 (69,4)
Inferior (%)	10 (27,8)
Posterior (%)	1 (2,8)
Onset (menit)	$358,3 \pm 153,3$
Killip 1 (%)	34 (94,4)
2 (%)	1 (2,8)
3 (%)	-
4 (%)	1 (2,8)
Skor TIMI	3 (1-9)

Diagnosis IMA-EST berdasarkan lokasi infark terbanyak pada anterior sekitar 69,4 % diikuti infark inferior sebanyak 27,8% dan infark posterior hanya 2,8%,

dengan rata-rata onset serangan $358,3 \pm 153,3$ menit. Berdasarkan kategori Killip subjek yang terbanyak adalah killip I sebanyak 94%, sedangkan kategori Killip II dan IV masing-masing hanya sebesar 2,8% dengan median skor risiko TIMI 3 (1-9) seperti yang terlihat pada Tabel 5.1.

Tabel 5.2. Karakteristik angiografi pasien

Variabel	Nilai
Waktu perfusi (menit)	89,5 (35-185)
Waktu iskemik (menit)	452,5 \pm 154,6
Arteri Terkait Infark	
LAD (%)	25 (69,4)
LCX (%)	1 (2,8)
RCA(%)	10 (27,8)
PJK 2 VD (%)	15 (41,6)
PJK 3 VD (%)	6 (16,7)
Aliran TIMI paska IKPP	
1	2 (5,6)
2	9 (25,0)
3	25 (69,4)
Derajat myocardial blush paska IKPP	
0	10 (27,8)
1	6 (16,7)
2	6 (16,7)
3	14 (38,9)
Nilai QuBE (unit arbiter)	
Tertile I (<5,5)	4,0 (2,4 – 5,4)
Tertile II (5,5 – 12,9)	7,8 (6,0 – 10,6)
Tertile III (>12,9)	21,4 (13,5 – 27,2)
ATI LAD	6,25(2,4-19,5)
ATI RCA	23,65(7,8-27,2)

Median waktu perfusi yang dicapai adalah 89,5 menit, dengan rerata waktu iskemik $452,5 \pm 154,6$ menit. Lesi arteri koroner terkait infark yang terbanyak adalah LAD sebesar 69,4%, diikuti RCA sebanyak 27,8% dan paling sedikit adalah LCX

sebanyak 2,8%. Sebanyak 58,3% kasus merupakan PJK \geq 2VD dengan 6 kasus (16,7%) adalah PJK 3VD. Berdasarkan hasil penilaian angiografi paska tindakan reperfusi sebanyak 69,4% mencapai aliran TIMI 3, sedangkan 25 % mencapai aliran TIMI 2 dan sebanyak 5,6% dengan aliran TIMI 1. Berdasarkan derajat *myocardial blush* sebanyak 38,9% subyek mencapai aliran derajat *myocardial blush* 3, dan sebanyak 16,7% mencapai aliran *myocardial blush* 2, sedangkan sebesar 44,5 % subyek hanya mencapai aliran derajat *myocardial blush* 0-1. Nilai QuBE yang tertinggi adalah 27,2 sedangkan nilai terendah adalah 2,4. Nilai QuBE dibagi menjadi tiga tertile dengan median tertile II sebesar 7,8 (6,0-10,6) unit arbiter, 90% pasien dengan ATI RCA memiliki nilai QuBE direntang tertile III, sedangkan pada ATI LAD hanya sebesar 12%, (Tabel 5.2).

Tabel 5.3. Karakteristik pasien berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi dan pencitraan nuklir dengan SPECT

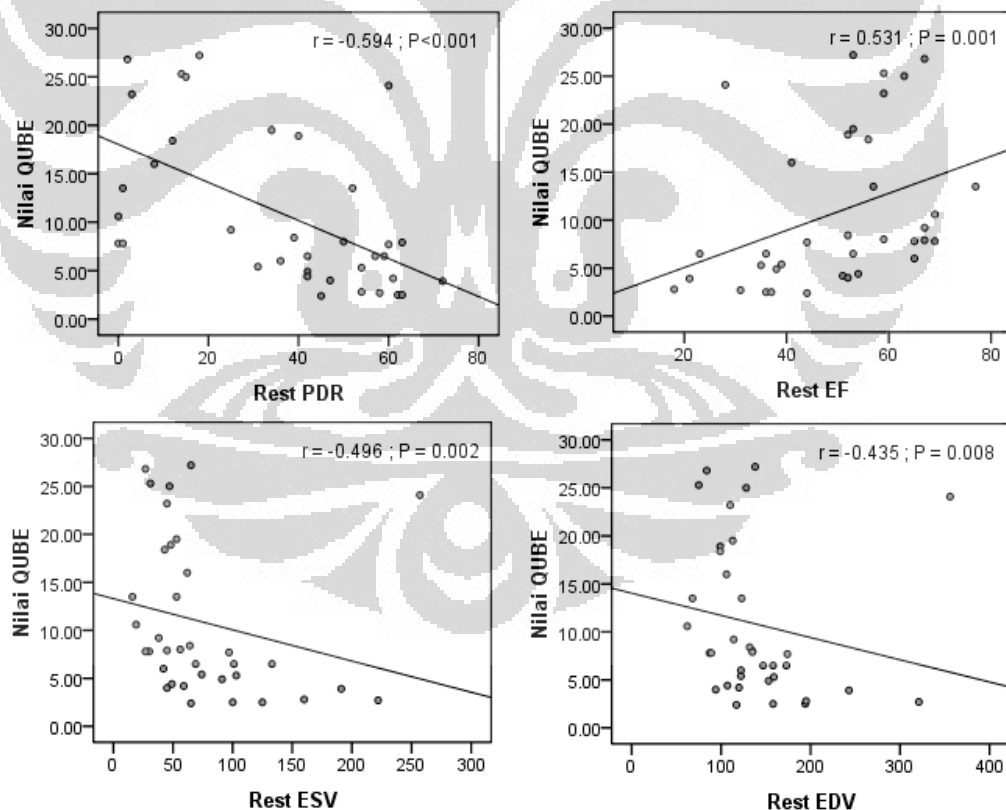
Variabel	Nilai
Ekokardiografi	
Fraksi ejeksi (%)	50 \pm 12,1
EDD (mm)	49,5 \pm 7,1
ESD (mm)	36,1 \pm 7,6
TAPSE (cm)	1,9 \pm 0,5
SPECT	
PDR (%)	42 (0-72)
Fraksi ejeksi (%)	49,7 \pm 15,1
Volume akhir sistolik (mm ³)	57,5 (16-257)
Volume akhir diastolik (mm ³)	122,5 (62-356)
PDR LAD (%)	50,5 (0-97)
PDR LCX (%)	27 (0-89)
PDR RCA (%)	21,5 (0-93)

Tabel 5.3 menunjukkan hasil pemeriksaan ekokardiografi sebelum pasien dipulangkan, didapatkan rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar 50 \pm 12,1 %, dengan TAPSE 1,9 \pm 0,5 cm. Pemeriksaan SPECT Tc99m tetrofosmin tanpa stress adenosin pada minggu ke 4-6 paska IKPP memperlihatkan median ukuran infark sebesar 42%, median ukuran infark ATI LAD lebih tinggi yaitu 50,5% dibandingkan ATI di RCA

maupun LCX dengan rerata fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar $49,7 \pm 15,1\%$ dan volume akhir sistolik dengan median $57,5 \text{ mm}^3$ serta volume akhir diastolik sebesar $122,5 \text{ mm}^3$.

5.2 Korelasi Derajat Myocardial Blush dan Nilai QuBE Terhadap Ukuran Infark, Fraksi Ejeksi dan Volume Akhir Sistolik dan Diastolik Ventrikel Kiri

Analisa korelasi Spearman menunjukkan korelasi cukup pada derajat *myocardial blush* visual ($r -0,474$ dan $P 0,004$), dan nilai QuBE ($-0,594$ dan $p < 0,001$) terhadap ukuran infark, nilai QuBE juga tetap menunjukkan korelasi cukup terhadap fraksi ejeksi ($r 0,531$ dan $P 0,001$), dan volume akhir sistolik ($r -0,496$ dan $P 0,002$) dan volume akhir diastolik ventrikel kiri ($r -0,435$ dan $P 0,008$), namun tidak pada derajat *myocardial blush* visual hal ini dapat dilihat pada Gambar 5.1



Gambar 5.1 Korelasi nilai QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik.

Tabel 5.4. Korelasi nilai QuBE berdasarkan ATI terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik.

Variabel	LAD		RCA	
	r	Nilai P	r	Nilai P
PDR	-0,489	0,013*	0,450	0,192
Fraksi ejeksi	0,571	0,003*	-0,304	0,393
Volume akhir sistolik	-0,522	0,007*	0,395	0,258
Volume akhir diastolik	-0,419	0,037*	0,316	0,374

Ket: LCX tidak dianalisis karena hanya terdapat 1 pasien. Analisis dilakukan menggunakan uji korelasi Spearman.

Pada Tabel 5.4 memperlihatkan sub-analisis korelasi berdasarkan lokasi arteri terkait infark, dan diperoleh korelasi cukup pada ATI LAD terhadap ukuran infark ($r = -0,489$ dan $P = 0,013$), fraksi ejeksi ($r = 0,571$ dan $P = 0,003$), volume akhir sistolik ($r = -0,522$ dan $P = 0,007$) serta volume akhir diastolik ventrikel kiri ($r = -0,419$ dan $P = 0,037$). Sedangkan ATI RCA tidak menunjukkan adanya korelasi pada keempat variabel tersebut, dan ATI LCX tidak dianalisis karena hanya terdapat 1 pasien.

Tabel 5.5. Korelasi multivariat nilai QuBE terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik.

Variabel	QUBE	
	r	Nilai P
PDR	-0,441	0,019*
Fraksi ejeksi	0,187	0,341
Volume akhir sistolik	0,000	0,999
Volume akhir diastolik	0,060	0,760

Ket: Uji multivariat parsial menggunakan kontrol variabel usia, waktu iskemik, ATI, *multivessel disease*, faktor risiko PJK, kategori killip dan IMT.

Analisis korelasi multivariat parsial dengan menggunakan kontrol variabel; usia, waktu iskemik, ATI, *multivessel disease*, faktor risiko PJK, kategori killip dan IMT, tetap menunjukkan bahwa nilai QuBE berkorelasi cukup dengan ukuran infark ($r = -0,441$ p $0,019$), sedangkan fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik

ventrikel kiri tidak menunjukkan adanya korelasi terhadap nilai QuBE seperti terlihat pada Tabel 5.5.

5.3 Kesesuaian Pengukuran Nilai QuBE

Keandalan pengukuran nilai QuBE dikonfirmasi dengan memeriksa kesesuaian antar pengamat oleh dua orang pengukur. Nilai QuBE pertama dan nilai QuBE kedua diukur secara terpisah dan tersamar oleh peneliti kedua pada seluruh subyek penelitian. Sedangkan keterulangan pengukuran dikonfirmasi dengan cara mengukur dua kali nilai QuBE pada semua subyek penelitian pada kesempatan yang berbeda oleh peneliti yang sama.

Tabel 5.6. Analisis uji keandalan pengukuran nilai QuBE antar pengukuran dan antar pengamat.

Variabel	<i>Cronbach alpha</i>	ICC (95% i.k)	Nilai P
Antar pengukuran	0,998	0,997 (0,993 – 0,998)	<0,001*
Antar Pengamat	0,998	0,996 (0,993 – 0,998)	<0,001*

Hasil uji keandalan antar pengukuran dan antar pengamat menunjukkan bahwa hasil pengukuran kedua pengamat relatif homogen yang ditunjukkan dengan nilai koefisien *Cronbach Alpha* dan koefisien *Intra-Class Correlation* (ICC) >0,9 (Tabel 5.6).

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Dasar dan Hasil Penilaian QuBE

Prevalensi obstruksi mikrovaskular paska IKPP pada pasien dengan IMA-EST bervariasi antara 5 sampai 50% tergantung metode yang digunakan, kembalinya patensi aliran epikardial dengan aliran TIMI derajat 3 tidak selalu menunjukkan aliran yang adekuat pada tingkat mikrovaskular dan hal ini juga terlihat pada penelitian ini, sebanyak 69,4% pasien mencapai aliran TIMI derajat 3, namun setelah dievaluasi berdasarkan derajat *myocardial blush* hanya 55,6% yang mencapai derajat MB ≥ 2 dan hal ini menunjukkan perubahan prevalensi OM dari 30,6% menjadi 44,4% dengan menggunakan dua metode yang berbeda, angka ini lebih tinggi dibandingkan angka kejadian OM yang dilaporkan oleh Nicolli sebesar 35%, beberapa komponen yang mempengaruhi adalah embolisasi distal aterotrombotik, rerata waktu iskemia yang cukup panjang, cedera reperfusi dan kerentanan terhadap cedera mikrosirkulasi koroner dimana sebagian besar subyek penelitian memiliki faktor risiko dyslipidemia, merokok dan diabetes mellitus.¹¹

Pada sub penelitian TAPAS menunjukkan nilai QuBE berkorelasi baik dengan derajat *myocardial blush* visual dan resolusi segmen ST segera setelah IKPP dan merupakan prediktor independen angka kematian dalam 1 tahun.¹⁴ Haeck dkk,¹⁶ dalam penelitian PREPARE, memperlihatkan hubungan antara derajat *myocardial blush* visual dengan nilai QuBE ($p < 0.0001$) dari 229 pasien IMA-EST paska IKPP. Peningkatan aliran TIMI, derajat *myocardial blush* visual, resolusi segmen ST segera setelah IKPP atau ukuran infark yang kecil berdasarkan kadar puncak CKMB memiliki nilai QuBE yang lebih baik. Vogelzang dkk,¹⁴ dalam sub-penelitian TAPAS membagi nilai QuBE dalam tiga tertile dengan median tertile II sebesar 13 (10,2-15,4) unit arbiter yang dianggap sebagai nilai dari derajat *myocardial blush* II. Pada penelitian ini didapatkan median nilai QuBE pada tertile II yang relatif lebih rendah sebesar 7,8 (6,0-10,6) unit arbiter. Beberapa faktor yang mungkin terjadi adalah pengaruh pengambilan gambar angiografi yang tergantung dari operator, dan

pemilihan gambar angiografi serta penentuan area yang akan dinilai serta pilihan agen kontras dan volume pemberian kontras yang belum standar.¹⁶

Pada penelitian ini juga didapatkan median nilai QuBE pada ATI LAD 6,0 (2,4 – 19,5) lebih rendah dibandingkan nilai QuBE dengan ATI di RCA 23,7 (7,8–27,2) unit arbiter, sebanyak 90% pasien dengan ATI RCA berada di tertile III. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Idriansyah dkk,⁵⁰ yang juga menunjukkan nilai QuBE pada ATI RCA yang lebih tinggi di bandingkan ATI LAD sebanyak 33,3% subyek. Haeck dkk,¹⁶ juga melaporkan hal yang sama, bahwa nilai QuBE yang rendah lebih sering pada IMA anterior, 71% nilai QuBE pada ATI RCA berada dalam rentang tertile ketiga, lebih tinggi dibanding tertile kedua dan pertama, demikian pula Vogelzang dkk,¹⁴ mendapatkan keterlibatan ATI RCA sebesar 54% pada kelompok nilai QuBE tertile ketiga. Hal ini dikarenakan daerah miokard yang diukur secara dua dimensi pada RCA lebih besar dibanding pada LAD atau LCX, dan beberapa faktor lain seperti IMT yang tinggi, peningkatan denyut jantung pada kelompok IMA anterior.¹⁶

Berdasarkan data ekokardiografi sebelum subyek pulang rawat, diketahui fraksi ejeksi ventrikel kiri masih relatif baik dengan rerata $50 \pm 12,1\%$, pada evaluasi dengan SPECT di minggu ke 4-6 paska IKPP juga menunjukkan fraksi ejeksi yang hampir sama yaitu $49,7 \pm 15,1\%$. Kondisi ini dipengaruhi oleh adanya proses stunning miokard dan remodeling ventrikel kiri yang berlangsung perlahan antara 3 hari sampai 6 bulan, walaupun Ito dan Christian mengemukakan proses stunning miokard dan perbaikan fungsi kontraktilitas ventrikel kiri sudah stabil pada minggu ke 4-6 paska reperfusi.^{47,48} Median ukuran infark ventrikel kiri pada penelitian ini secara keseluruhan cukup luas yaitu $42(0-72)\%$, besaran infark ini lebih tinggi dibandingkan ukuran infark paska IKPP yang dilaporkan oleh Ndrepepa dkk,¹⁵ yaitu $15(6-29)\%$ pada pasien yang mengalami *no reflow* dan $8(2-21)\%$ pada pasien dengan aliran mikrosirkulasi yang adekuat, hal ini dipengaruhi oleh banyaknya subyek dengan ATI LAD (69,4%) yang memiliki ukuran infark yang lebih tinggi dibandingkan subyek ATI RCA atau LCX, serta waktu iskemia yang lebih panjang pada penelitian ini.

6.2 Korelasi Nilai QuBE Terhadap Ukuran Infark, Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri

Sejauh ini belum ada penelitian yang mengkorelasikan nilai QuBE dengan ukuran infark serta remodeling ventrikel kiri menggunakan SPECT paska IKPP pada pasien IMA-EST. Pada penelitian ini terdapat korelasi cukup antara derajat *myocardial blush* visual dan nilai QuBE terhadap ukuran infark, nilai QuBE juga memberikan korelasi yang cukup terhadap fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri.

Pada sub analisis korelasi nilai QuBE berdasarkan ATI LAD juga didapatkan korelasi cukup terhadap ukuran infark, fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri. Nilai QuBE pada ATI RCA tidak menunjukkan adanya korelasi terhadap keempat variabel tersebut, hal ini dimungkinkan karena beberapa faktor yaitu; pembuluh darah RCA memperdarahi sekitar 50% ventrikel kanan, dan intensitas serapan radiofarmaka hanya sekitar 50% dibandingkan puncak intensitas ventrikel kiri, tidak terdapat kriteria kuantitatif yang jelas mengenai serapan ventrikel kanan membuat ventrikel kanan jarang divisualisasi pada gambar perfusi miokard dengan SPECT, dan menyebabkan penilaian fungsi ventrikel kanan dengan SPECT tidak mencerminkan nilai sebenarnya.⁵¹

Uji multivariat parsial menggunakan kontrol variabel; usia, waktu iskemik, ATI, *multivessel disease*, faktor risiko PJK, kategori killip dan IMT, menunjukkan nilai QuBE berkorelasi cukup terhadap ukuran infark yang diukur dengan SPECT pada minggu ke 4-6 paska IKPP, namun tidak terdapat korelasi terhadap fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri, hal ini karena proses remodeling ventrikel kiri yang masih berlangsung sehingga perubahan dimensi jantung belum terlihat jelas dikarenakan waktu evaluasi yang singkat, sedangkan komponen terapi tidak dimasukkan sebagai kontrol karena semua pasien mendapatkan jenis terapi yang sama pada saat pulang rawat yaitu; statin, penyekat beta dan penghambat ACE. Ndrepepa dkk,¹⁵ menyatakan ukuran infark ventrikel kiri dengan pemeriksaan SPECT pada hari ke 7-14 paska IKPP lebih tinggi pada kelompok *no reflow* dibandingkan kelompok dengan aliran mikrosirkulasi yang adekuat.

Varani dkk,⁵² melakukan uji korelasi antara nilai cTFC dan derajat MB terhadap ukuran infark dan fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan SPECT 30-40 hari paska IKPP pada pasien IMA-EST (cTFC $r = -0,472$, $p = 0,004$; derajat MB $r = 0,577$, $p < 0,001$). Penelitian ini menunjukkan korelasi linear yang bermakna antara luas iskemia awal dengan defek perfusi dini dan ukuran infark serta kecepatan reperfusi berkorelasi dengan kecilnya ukuran infark serta fraksi ejeksi yang lebih baik. Porto dkk,⁴¹ menyimpulkan bahwa nilai QuBE memiliki korelasi terbalik yang kuat dengan perhitungan besaran obstruksi mikrovaskular berdasarkan MRI ($r = -0,5$ $P < 0,001$).

Kelemahan program QuBE adalah aplikasinya dikerjakan setelah IKP dilakukan, sehingga manfaat klinis langsung saat tindakan tidak dapat segera diperoleh, terutama pada nilai QuBE rendah yang memerlukan intervensi tambahan agar diperoleh aliran mikrosirkulasi yang lebih baik, nilai QuBE yang rendah juga menunjukkan perlunya tatalaksana yang adekuat terhadap komplikasi lanjut sebagai dampak dari obstruksi mikrovaskular. Keandalan pengukuran antar pengamat dan keterulangan antar pengukuran menunjukkan kesesuaian yang baik masing-masing sebesar ($r = 0,99$ $p < 0,001$) hal ini juga dilaporkan oleh Vogelzang dkk,¹⁴ menunjukkan kesesuaian antar pengukuran dan antar pengamat masing-masing 97,7% dan 99,7%.

6.3 Keterbatasan Penelitian

- Secara teknis program ini masih tergantung pada operator dalam pengambilan angiogram (posisi angiografi, pembesaran gambar), juga agen, volume serta kecepatan injeksi kontras yang belum distandarisasi.
- Terdapatnya kecenderungan nilai QuBE yang lebih tinggi pada ATI RCA disebabkan luas area yang diambil dalam pengukuran lebih besar karena sifat dua dimensi dari gambar angiogram yang mempengaruhi nilai QuBE.
- Penilaian ukuran infark dan remodeling ventrikel pada ATI RCA dengan menggunakan SPECT mungkin tidak mencerminkan nilai sebenarnya.
- Jumlah sampel penelitian yang relatif kecil dibandingkan penelitian serupa yang menggunakan program QuBE.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Penilaian *myocardial blush* kuantitatif dengan program QuBE memiliki korelasi yang cukup terhadap ukuran infark, namun tidak menunjukkan korelasi terhadap fraksi ejeksi, volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kirimenggunakan SPECT Tc99m Tetrofosmin pada minggu ke 4-6 paska IKPP pada pasien IMA-EST.

7.2 Saran

- Nilai QuBE dipertimbangkan sebagai prediktor besaran ukuran infark
- Penelitian ini dilanjutkan dengan jumlah subyek penelitian yang lebih besar untuk melihat luaran klinis pada pasien dengan nilai QuBE yang rendah.
- Perlu dikembangkan program komputer serupa yang terintergrasi dengan perangkat angiografi yang dapat diaplikasikan langsung saat tindakan intervensi koroner dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;329:673-82.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomized trial. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. Ito H, Tomooka T, Sakai N. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
4. Majno G, Ames A, Chaing J, Wright RL. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet* 1967; 2: 569-70.
5. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
6. Feld H, Lichstien E, Schachter J, Shani J. Early and late angiographic findings of the 'no-reflow' phenomenon following direct angioplasty as the primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 782-4.
7. Piana RN, Paik GY, Moscucci M. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
8. Abbo KM, Dooris M, Glazier S. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 778-82.
9. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:950-7.
10. Echout E, Kern MJ. The coronary no reflow phenomenon: a review of mechanism and therapy. *Eur Heart J* 2001; 22: 729-39.
11. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no reflow in human. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 281-92.
12. Wainstein M, Frederic F, Lee ML. Lack of clinical efficacy of pharmacologic treatment of the no-reflow phenomenon despite significant angiographic improvement. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):83A.
13. Bekkers S, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1649-60.
14. Vogelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MW, Zijlstra F. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *Eur Heart J* 2009;30:549-99.
15. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-years prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patient with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2383-9.
16. Haeck JD, Gu YL, Vogelzang M, Bilodeau L, Krucoff MW, Tijssen GP, et al. Feasibility and applicability of computer-assisted myocardial blush

- quantification after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter cardiovasc interv* 2010;75:701-6.
17. Escudero. Coronary microcirculation: anatomy and pathophysiology; implication to echo perfusion imaging. Available from: URL: www.fac.org.ar/scvc/llave/echo/escudero/escuderi.htm.
 18. Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circ Res* 1954; 2: 271-9.
 19. Oskarsson G. Coronary flow and flow reserve in children. *Acta Pædiatr* 2004; Suppl 446: 20-5.
 20. Baller D, Bretschneider HJ, Hellige G. A critical look at currently used indirect indices of myocardial oxygen consumption. *Basic Res Cardiol* 1981; 76: 163–81.
 21. Mosher P, Ross J Jr, McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964; 14:250-9.
 22. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary flow. *Am J Physiol* 1963; 204: 317-22.
 23. Park KH, Rubin LE, Gross SS, Levi R. Nitric oxide is a mediator of hypoxic coronary vasodilatation. Relation to adenosine and cyclooxygenase-derived metabolites. *Circ Res* 1992; 71: 992-1001.
 24. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, et al. Effects of cardiac sympathetic innervations on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997; 336: 1208-15.
 25. Miller FJ Jr, Dellsperger KC, Gutterman DD. Pharmacologic activation of the human coronary microcirculation in vitro: endothelium-dependent dilation and differential responses to acetylcholine. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 744-50
 26. Hoffman JI. Pediatric cardiovascular intensive care: myocardial perfusion. *Progr Ped Card* 1995; 4: 117-23.
 27. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH, et al. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 264-70.
 28. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 2002; 105: 470-6.
 29. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 101–8.
 30. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 3152-6.
 31. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. *Heart* 2003;89:731–7.

32. Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis* 2001;12 Suppl 1:S3–7.
33. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol* 1986;250:H509–18.
34. Grech ED, Dodd NJF, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher B, Ramsdale DR. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalisation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 122-7.
35. Vignali L, Talanas G, Saia F. Genetic association between the 1976T>C polymorphism in the adenosine A2 receptor and angiographic no-reflow phenomenon (abstr). *Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva* 2007;3 Suppl 1:109.
36. Passamani E. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
37. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
38. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1923-8.
39. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. (1996) Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-9
40. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:1909-13.
41. Porto I, Craig CH, De Maria GL, Leone MA, Cautilli G, Camaioni C, et al. Quantitative blush evaluator (QuBE) validation with cardiac magnetic resonance in patient with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:B88.
42. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, Hesse B, Petersen CL, Reyes E, et al. Clinical value, cost effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008; 29: 557-63.
43. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no reflow using technetium 99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 898-903.

44. Kang X, Berman DS, van Train KF, Amanullah AM, Areeda J, Friedman JD. Clinical validation of automatic quantitative defect size in rest technetium 99m sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 1441-6.
45. Sutton MJ, Sharpe N. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000, 101:2981-8.
46. Zhao ZQ, Johansen JV. Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. *Cardiovascular research* 2002, 55:438-55.
47. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Higashino Y, Fujii K, Katoh O et al. Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation*. 1993;87:355-362.
48. Christian TF, Gitter MJ, Miller TD, Gibbons RJ. Prospective identification of myocardial stunning using technetium-99m sestamibi-based measurements of infarct size. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1633-1640.
49. Zijlstra F, van't Hof AW, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ. Myocardial blush grade: an angiographic method to assess myocardial reperfusion. Available from: URL: <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/interven/zijlstra/zijlstri.htm>
50. Idriansyah B. Efek Hiperglikemia terhadap reperfusi miokard pada pasien infark miokard akut yang menjalani intervensi koroner perkutan primer [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
51. Holly T, Abbot B, Al-Mallah M, Calnon D, Cohen M, DiFillippo F et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010; 1-33.
52. Varani E, Balducelli M, Severi S, Patroncini A, Shoheib A, Vecchi GR. Perfusion and kinetic variation of left ventricle after primary PCI for acute myocardial infarction: correlation between clinic-angiographic and scintigraphic parameters. *Iranian Cardiovascular research journal* 2007; 1(2): 70-9.