

Faktor Stent yang Mempengaruhi Inflamasi Setelah Dilakukan IKP pada Pasien PJK Stabil

Dian Puspita^{1*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

*Email : di_poes@yahoo.co.id

Abstrak

Prosedur intervensi koroner perkutan (IKP) merupakan prosedur revaskularisasi paling umum pada penyakit jantung koroner (PJK) stabil. Selain sebagai manajemen PJK stabil, prosedur IKP juga dapat menyebabkan komplikasi. IKP mengakibatkan ruptur plak yang diinduksi mekanik, kerusakan endotel, dan barotrauma ke dinding pembuluh darah, sehingga terjadi inflamasi, yang pada akhirnya dikaitkan dengan peningkatan risiko KKM. Reaksi inflamasi akibat pemasangan stent dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya faktor stent. Jika faktor-faktor ini tidak diatasi, maka akan terjadi peningkatan inflamasi setelah IKP yaitu aktivasi sel endotel, aktivasi platelet, infiltrasi leukosit, hiperplasia neointima, dan melibatkan banyak mediator.

Kata Kunci – Inflamasi, Intervensi perkutan koroner, Penyakit jantung koroner stabil

Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) procedure is the most common revascularization procedure for stable coronary artery disease (CAD). Not only as management of stable CAD, PCI procedure also can cause complications. The PCI procedure can be regarded as a model for mechanical induced plaque rupture. The PCI procedure can cause inflammation, which in turn has been associated with increased risk for major adverse cardiovascular events. Inflammatory reactions due to percutaneous coronary intervention can be influenced by several factors, one of which is stents factors. If these factors are not insuperable, there will be an increase in inflammation after PCI i.e. endothelial cell activation, platelet activation, leukocyte infiltration, neointima hyperplasia, and involves many mediators.

Key words – Inflammation, Percutaneous coronary intervention, Stable coronary artery disease

I. PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia.¹ Berdasarkan laporan WHO pada tahun 2022, ditemukan sekitar 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler pada tahun 2019.² Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan, prevalensi PJK di Indonesia, yakni diperkirakan sekitar 2.650.340 orang.³

Penyakit jantung koroner stabil ditandai dengan adanya episode reversibel ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan yang mengakibatkan iskemia dan hipoksia serta biasanya diinduksi oleh latihan, emosi, atau stres lainnya dan dapat berulang. Penyebab paling sering dari iskemia miokard adalah proses aterosklerosis arteri koroner epikardial yang menyebabkan penurunan aliran darah dan perfusi dari miokard yang dipasok oleh arteri koroner yang bersangkutan.⁴

Terdapat beberapa cara untuk menangani PJK stabil, salah satunya adalah intervensi koroner perkutan (IKP). Prosedur IKP merupakan prosedur revaskularisasi paling umum pada PJK stabil yang bertujuan untuk menghilangkan angina pada pasien dengan PJK stabil yang sudah mendapatkan obat antiangina yang optimal.^{5,6} Namun, IKP dapat menimbulkan komplikasi yang terkait dengan reaksi inflamasi akibat ruptur plak yang diinduksi mekanik oleh IKP.^{5,7}

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PROSES INFLAMASI AKIBAT INTERVENSI KORONER PERKUTAN

Prosedur IKP mengakibatkan ruptur plak yang diinduksi mekanik.⁵ Plak stabil pada pasien PJK stabil akan mengalami *cracked plaque* akibat dilakukan dilatasi oleh balon saat IKP, sehingga terjadilah inflamasi. Selain itu, prosedur IKP dengan implantasi

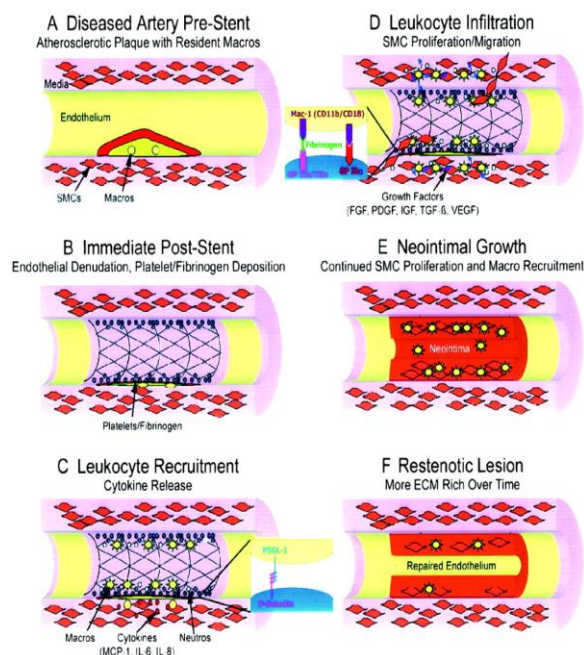
stent dapat mengakibatkan kerusakan endotel dan barotrauma ke dinding pembuluh darah, sehingga terjadi inflamasi.^{5,8}

Intervensi koroner perkutan pada pasien dengan angina stabil menginduksi respon inflamasi yaitu aktivasi sel endotel, aktivasi platelet, infiltrasi leukosit, hiperplasia neointima, melibatkan banyak mediator, dan meningkatkan marker inflamasi seperti CRP.⁵ Pada keadaan normal, sel endotel arteri tahan terhadap perlekatan leukosit termasuk monosit. Intervensi koroner perkutan akan menyebabkan inflamasi pada arteri yang terluka. Respon inflamasi akut akan terjadi dalam 0 sampai 3 hari, terjadi terutama di pembuluh darah yang diberikan stent. Beratnya respon inflamasi berhubungan dengan keparahan trauma yang terjadi pada pembuluh darah yang mengalami IKP.⁷

Segera setelah IKP, trombosit, neutrofil, dan monosit memainkan peran penting dalam respon inflamasi awal. Dilatasi balon pada dinding arteri akan menyebabkan deendotelialisasi dan deposit sejumlah trombosit dan fibrin pada pembuluh darah yang terluka.⁸ Trombosit yang teraktivasi menyebabkan peningkatan ekspresi molekul selektin dan adhesi dari endotel, kemudian merekrut leukosit ke bagian pembuluh darah yang terluka melalui kaskade molekul adhesi sel dimana leukosit langsung melekat dan transmigrasi melintasi *surface-adherent platelets* (gambar 1).⁹ Molekul adhesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM-1) yang diekspresikan oleh endotel akan menyebabkan leukosit mudah menempel pada endotel.^{8,9}

Neutrofil dimigrasi ke lokasi cedera selama 24 jam pertama, diikuti oleh monosit dalam 3 hingga 7 hari pertama.⁷ Monosit akan bermigrasi ke intima sebagai respon dari kemokin termasuk *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1). Di dalam intima monosit akan menjadi

makrofag. Famili *T-cell chemoattractants* akan memanggil limfosit ke intima. Setelah bertahan di dinding arteri, sel inflamasi ini akan memberikan respon inflamasi lokal. Aktivasi monosit yang berlebihan dapat meningkatkan terjadinya *late lumen loss*.⁸

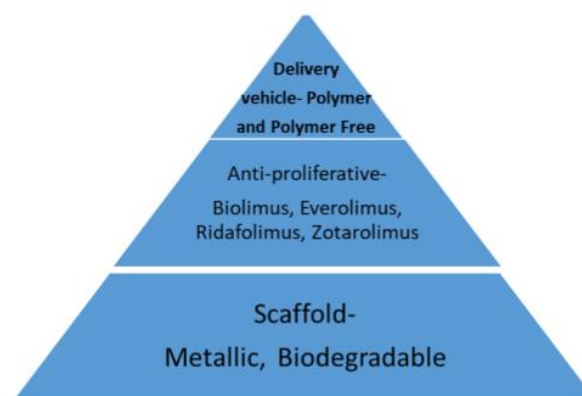


GAMBAR 1. PROSES INFLAMASI SETELAH IKP.9

Growth factor dilepaskan dari trombosit, leukosit, dan SMC, yang memengaruhi proliferasi dan migrasi SMC dari media ke dalam neointima.⁹ Pada 2 hingga 4 minggu, inflamasi akut mereda dan digantikan oleh sel-sel inflamasi kronis, bersamaan dengan terjadinya proliferasi sel otot polos yang terkait dengan pembentukan trombus dan matriks ekstraseluler (proteoglikan dan kolagen) yang tipis.⁷ Inflamasi akibat IKP merangsang imigrasi *Smooth Muscle Cells* (SMCs) dari lapisan medial dinding arteri melewati lamina elastis internal dan masuk ke ruang intimal atau subendotelial. Rekrutmen dan proliferasi myofibroblast dan sintesis protein matriks ekstraseluler menyebabkan hipertrofi neointima dan restenosis.⁹

2.2 FAKTOR STENT YANG MEMPENGARUHI INFLAMASI SETELAH IKP

Stent umumnya terdiri dari *scaffold*, polimer, atau mekanisme pemberian obat dan obat untuk mencegah restenosis seperti pada Gambar 2.¹⁰



GAMBAR 2. SKEMA KOMPONEN STENT KORONER. STENT KORONER TERDIRI DARI SCAFFOLD, ZAT PENGIRIM OBAT, DAN OBAT ANTI PROLIFERASI¹⁰

2.2.1 BAHAN STENT

Komposisi strut stent memengaruhi kekuatan radial, kemampuan pengiriman, dan potensi restenosis (Tabel 1). Sebagian besar stent berbasis logam dan logam campuran. Logam yang digunakan sebaiknya biokompatibel, sehingga dapat mencegah respon imun, tahan korosi, dan radioopak.¹⁰ Sensitivitas terhadap logam stent dapat merangsang inflamasi dan restenosis.¹²

TABEL 1. DAMPAK KLINIK DARI KARAKTERISTIK STENT¹⁰

Komponen	Klinis
Ketebalan Strut (pilihan logam)	Restenosis, inflamasi, kekuatan radial, radioopak
Ukuran dan desain sel	Prolaps plak, ada celah saat pengiriman obat
Konektor	Fleksibilitas dan kemampuan pengiriman, kekuatan longitudinal

Adanya benda asing berupa logam intra-koronar menyebabkan respons inflamasi kontinu tipe granuloma. Hal ini akan mengakibatkan disfungsi endotelial yang menginduksi trombosis dan fenomena

iskemik, dengan menghambat sintesis faktor vasodilator (khususnya *nitric oxide*) dan meningkatkan sintesis endothelin 1, yang merupakan vasokonstriktor kuat.⁷

Selain itu, Generasi pertama dari BMS terdiri dari paduan baja nirkarat 316L SS yang mengandung besi, nikel, kromium, dan molibdenum. Baja nirkarat memiliki sifat mekanik yang unggul dan ketahanan terhadap korosi. Selain itu, ia memiliki modulus elastisitas, *the yield strenght*, dan *tensile strenght* tinggi yang memberikan kekuatan radial yang memadai untuk perancah pembuluh darah dan mencegah *recoil*.¹² Sayangnya, sebagian besar paduannya adalah besi sehingga tidak terlalu radio-opak dan juga tidak kompatibel untuk pencitraan resonansi magnetik. Selain itu, BMS generasi pertama gampang terjadi restenosis, karena ketebalan *strut* yang tebal untuk mempertahankan kekuatan radial dan radioopak. Agar dapat dilihat dengan sinar-X, emas ditambahkan pada stent baja nirkarat, namun hal ini meningkatkan risiko restenosis dan mortalitas.¹⁰

Cobalt-chromium mengatasi keterbatasan baja nirkarat. Pada cobalt-chromium terdapat modulus elastisitas yang lebih tinggi, kekuatan luluh, kekuatan tarik, dan densitas yang lebih daripada baja nirkarat, sehingga *cobalt-chromium* memiliki radio-opasitas dan kekuatan radial yang lebih baik. Sifat-sifat ini memungkinkan strut stent menjadi lebih tipis dan masih memiliki kemampuan yang sama untuk menahan deformasi seperti pada strut yang lebih tebal dengan modulus elastis yang rendah. Biasanya, ini berhubungan dengan penurunan restenosis, seperti yang terlihat pada penelitian ISAR-STERO, dan peningkatan kemampuan pengiriman dengan platform logam yang lebih baru. Bahan *platinum-chromium* juga tersedia dan memiliki kepadatan yang lebih tinggi daripada *cobalt-chromium*, yang membuat radio-opaque lebih banyak. Karakteristik fisik lainnya mirip dengan *cobalt-chromium*.¹⁰

2.2.2 DESAIN STENT

Selain bahan logam, metode konstruksi dan struktur *scaffold* mempengaruhi kemampuan pengiriman, kemampuan perancah, kekuatan radial, dan akses cabang samping. Stent diklasifikasikan sebagai gulungan (*coil stent*) atau tabung berlubang (*slotted tube stent*), atau stent modular (*modular ring stent*). *Coil stent* terbuat dari kawat yang dibentuk menjadi gulungan melingkar membentuk stent *scaffold* (gambar 3), sedangkan *slotted tube stent* dibuat dari tabung (gambar 4). *Modular ring stent* adalah kategori terakhir dari stent metalik.^{10, 13}



GAMBAR 3. GIANTURCO-ROUBIN II OLEH COOK INC. STRUT LONGITUDINAL DITANDAI DENGAN PANAH HITAM.¹³

Coil stent (Stent Gianturco-Roubin II) fleksibel dan tingkat keberhasilan prosedural lebih tinggi dibandingkan dengan angioplasti konvensional dengan *event free survival* pada satu tahun lebih tinggi (83% v 65%) dan hasil klinis yang lebih baik. Namun studi melaporkan kekuatan radial Stent Gianturco-Roubin II buruk dan memiliki tingkat restenosis yang tinggi hingga 57% dan lebih tinggi dari *slotted tube stent* (Stent Palmaz-Schatz).¹³

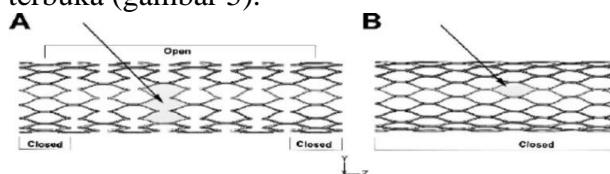
Slotted tube stent memiliki kekuatan radial yang lebih banyak, namun kurang fleksibel dan kemampuan pengiriman yang lebih rendah. Oleh karena itu desain *modular ring stent*, telah menggantikan *coil stent* dan *slotted tube stent*. *Modular ring stent* dibangun menggunakan beberapa modul berulang yang menyatu bersama untuk membangun tabung stent. Peningkatan dalam

desain ini memberikan fleksibilitas dan akses cabang.¹⁰



GAMBAR 4. STENT PALMAZ-SCHATZ13

Modular ring stent dapat memiliki desain sel terbuka atau tertutup. Stent sel terbuka tidak terhubung pada semua sisi, sedangkan sel tertutup terhubung.¹⁰ Stent sel tertutup mengurangi prolaps plak dan meningkatkan kekuatan radial namun kurang fleksibel dan *conformability* bila dibandingkan dengan stent sel terbuka. Selain itu, stent sel terbuka mempunyai akses ke cabang samping dan lebih tahan terhadap fraktur stent. Stent yang tersedia secara komersial saat ini, baik BMS atau DES, semuanya merupakan desain sel terbuka (gambar 5).¹⁴



GAMBAR 5. MODULAR RING STENT14

2.2.3 KETEBALAN STRUT STENT

Ketebalan strut adalah parameter penting, karena dikaitkan dengan peradangan lokal di lokasi lesi. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa tingkat restenosis berkurang sesuai dengan ketebalan strut dan *late lumen loss* menunjukkan korelasi positif yang signifikan dengan ketebalan strut.¹⁵ Strut yang lebih tipis menguntungkan karena strut yang tipis meningkatkan fleksibilitas, meningkatkan diameter bagian dalam stent, dan mengurangi jumlah cedera vaskular selama implan.¹²

DES pertama terbuat dari baja nirkarat dan kasar (hingga 140 μm strut). DES generasi baru terbuat dari berbagai jenis paduan, seperti kobalt krom atau platinum krom, yang lebih tipis (ketebalan strut 60 μm),

memiliki kekuatan radial dan radiopasitas yang tinggi, dan meningkatkan biokompatibilitas serta ketahanan terhadap korosi. Struts yang lebih tebal menunda neointima dan meningkatkan risiko trombotik subakut. Penelitian telah menunjukkan bahwa semakin tipis strut, semakin baik endotelisasi.¹⁴

2.2.4 POLIMER

Pelepasan dan ketersediaan obat ditentukan tidak hanya oleh sifat obat tetapi juga oleh karakteristik dan arsitektur dari polimer yang mengandungnya.¹⁶ Tergantung pada komposisinya, polimer dapat menyebabkan fenomena inflamasi yang tidak diinginkan. Polimer yang ideal harus biokompatibel, tidak berinteraksi dengan obat restenotik aktif, melepaskan obat dengan tepat, dan secara biologis lembab dan secara mekanis stabil dalam jangka waktu panjang.¹⁰

Polimer yang tahan lama (*Durable polymer*) yang digunakan pada DES generasi pertama menghasilkan peradangan persisten di dinding arteri dan penundaan penyembuhan pembuluh darah, yang berkontribusi terhadap trombotik stent. Meskipun DP-DES generasi baru saat ini digunakan kurang trombogenik daripada yang digunakan pada DES generasi pertama, namun keamanan jangka panjang tetap diragukan. Inilah sebabnya mengapa dilakukan pengembangan polimer yang dapat terdegradasi dan stent tanpa polimer.^{10,16}

Lapisan polimer berupa *conformal* atau *abluminal*. Lapisan polimer *conformal* dapat menghambat proliferasi sel otot polos di seluruh permukaan stent. Sedangkan lapisan polimer *abluminal* adalah pelepasan obat hanya memiliki efek pada permukaan yang bersentuhan dengan pembuluh dinding. Lapisan *abluminal* dapat mengurangi dosis obat dan paparan polimer, jadi secara teoritis dapat mengurangi trombogenitas namun memiliki efek obat yang minimal.¹⁶

Polimer telah menjadi lebih biokompatibel selama bertahun-tahun. Awalnya polyethylene-co-vinyl-acetate (PEVA) dan poly-n-butyl-methacrylate digunakan dalam stent Cypher, dan poli (styrene-b-isobutylene-b-styrene) digunakan dalam stent Taxus.¹⁰ Obat saat ini mengelusi stent memiliki polimer biokompatibel, seperti *vinylidene-fluoride hexafluoropropylene copolymer* dan *C10-C19 polyvinylpyrrolidone polymer*. Vinylidene-fluoride hexafluoropropylene copolymer dapat mengurangi adsorpsi protein, adhesi trombosit, dan pembentukan trombus. Perpaduan tiga polimer berbeda - C10, C19, dan polivinilpirolidon – bekerja sebagai molekul amfifilik. Komponen hidrofiliknya menghadap ke permukaan stent, yang bersentuhan dengan sel, sehingga tidak menginduksi adhesi monosit. Ini dapat mencegah terjadinya peradangan.¹⁶

2.2.4.1 BIODEGRADABLE POLYMERS

Durable polymer yang digunakan pada DES generasi pertama memicu proses inflamasi dan menginduksi stent trombosis. Lapisan polimer yang dapat terurai (*Biodegradable Polymers*), yang tersusun dari asam laktat atau glikolat, memfasilitasi pengiriman obat ke dinding pembuluh dan sepenuhnya diserap oleh hidrolisis setelah pelepasan obat tanpa menyebabkan gejala.¹⁶

Kopolimer *polylactic* (PLLA, PDLLA), *polyglycolic* (PGA) dan *polylactic-co-glycolic* (PLGA) banyak digunakan untuk pengiriman obat. Mereka berbeda tidak hanya dalam cara mereka melepaskan obat tetapi juga berapa lama mereka mengalami degradasi. Periode degradasi total kopolimer dapat bervariasi yaitu dari 3 hingga 15 bulan.¹⁶

2.2.4.2 POLYMER-FREE DRUG ELUTING STENT

Masalah peradangan yang disebabkan oleh polimer yang digunakan dalam stent bisa

dihindari dengan menghilangkan lapisan polimer sepenuhnya dan melepaskan obat antiproliferatif langsung dari permukaan stent.¹⁷ PF-DES juga digunakan pada pasien yang berisiko tinggi perdarahan karena durasi terapi antiplatelet ganda pada PF-DES sangat singkat. Pada studi Leader Free, risiko VLST pada pasien PF-DES yang hanya mendapatkan terapi antiplatelet ganda 1 bulan sama dengan BMS (masing-masing 2,0% vs 2,2%).¹⁸ 23 Di sisi lain, risiko trombosis berkurang hingga 70% pada *follow up* jangka pendek dan jangka panjang dengan menggunakan *thin-strut fluoropolymer-based EES* dibandingkan dengan BMS.¹⁹

2.2.5 OBAT

Ada 2 jenis obat anti-proliferatif yang digunakan dalam DES yaitu kelompok obat 'olimus' (yaitu sirolimus, everolimus, biolimus, dan zotarolimus) dan kelompok obat taxane (yaitu paclitaxel, docetaxel).²⁰ Obat yang digunakan pada DES generasi pertama adalah sirolimus dan paclitaxel yang merupakan agen DES antiproliferatif prototipikal yang memiliki aksi antimitotik yang kuat sehingga dapat menghambat proliferasi otot polos dan produksi matriks dan dengan demikian mengurangi pembentukan neointimal dan restenosis.^{7,9}

Obat yang dimuat pada DES dapat memberikan efek prothrombogenik. Rapamycin (sirolimus), sebuah lakton makrosiklik menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah yang merupakan faktor-faktor penting dalam pengembangan pembentukan neointima dan restenosis. Pada tingkat subselular, rapamycin berikatan dengan *FK binding protein* 12 yang menghambat jalur phosphatidylinositol-3 kinase sehingga meningkatkan *thrombin- and tumor necrosis factor α -induced endothelial tissue factor expression*. Obat antirestenotik sirolimus lebih kuat dibandingkan paclitaxel.¹⁶

Paclitaxel merupakan diterpenoid lipofilik yang mengganggu dinamika mikrotubulus selama mitosis dengan mengikat subunit β dari tubulin heterodimer, mempromosikan polimerisasi tubulin, penghentian siklus sel, dan, pada akhirnya, menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah.¹⁶ Selain itu, paclitaxel dikenal dengan mengaktifkan c-Jun NH2-terminal kinase yang merupakan mediator penting dari induksi faktor jaringan endotel dan monosit. Akibatnya, paclitaxel juga meningkatkan ekspresi dan aktivitas faktor jaringan dalam sel endotel. Obat ini bersifat sitostatik pada dosis rendah yang digunakan untuk stent koroner.¹⁶

Namun obat ini bersifat meningkatkan inflamasi, menunda penyembuhan, dan menyebabkan VLST. Oleh sebab itu dicari obat generasi berikutnya yang dapat menurunkan hiperplasia neointima dan inflamasi.²⁰ Obat yang digunakan pada generasi kedua seperti zotarolimus dan sirolimus yang juga berperan sebagai antiproliferatif prototipikal. Zotarolimus adalah analog sirolimus yang sangat lipofilik. Zotarolimus dirancang untuk memiliki waktu paruh lebih pendek dari sirolimus tetapi afinitas mengikat imunofilin FKBP12 yang sama tinggi dan menghambat sel-sel berproliferasi.¹⁶

Everolimus memiliki interaksi yang jauh lebih tinggi dengan target mekanis rapamycin kompleks 2, bioavailabilitas lebih tinggi dan waktu paruh lebih pendek daripada sirolimus. Everolimus juga mengurangi peradangan pembuluh darah. Timbulnya endotelisasi pada *Everolimus eluting stent* lebih cepat.^{16,21} Umirolimus merupakan obat yang paling lipofilik dari obat -limus umum (sekitar 10 kali lebih besar dari sirolimus), itu sebabnya dosis rendah digunakan pada PF-DES. Sedangkan Novolimus adalah metabolit aktif sirolimus yang menghambat proliferasi sel otot polos.¹⁶

2.2.6 MALPOSISI PEMASANGAN STENT

Malposisi pemasangan stent akan mengakibatkan adanya sela antara stent dan pembuluh darah, sehingga meningkatkan risiko stent trombosis.²² Pemasangan stent yang benar dapat mengurangi inflamasi paska IKP. Predilatasi oleh balon semi-compliant harus dilakukan, terutama dalam kasus lesi B2 / C tipe kompleks. Balon harus lebih pendek dari DES. Pasca dilatasi harus dilakukan kapan saja operator tidak yakin tentang ekspansi stent yang benar dan kemungkinan terjadi malapposisi.²³

2.2.7 PANJANG STENT

Panjang stent juga merupakan penentu penting pada ISR dan trombosis stent.²³ Tindakan IKP dengan pemasangan stent yang panjang akan mengakibatkan cedera arteri lebih luas sehingga proliferasi hiperplasia neo intima yang terjadi lebih banyak. Penggunaan stent yang panjang merupakan faktor risiko terjadinya restenosis dan trombosis stent.²² Penelitian Choi dkk (2014) dalam penelitian dengan median *follow-up* 36,9 bulan mengamati bagaimana pasien yang diobati dengan panjang stent ≥ 32 mm memiliki risiko ISR lebih besar daripada pasien yang diobati dengan stent < 32 mm.²³ Akhirnya, diameter pembuluh juga memainkan peran penting: seperti yang dilaporkan oleh studi HORIZONS-AMI, tingkat ISR meningkat secara signifikan ketika kaliber pembuluh darah ≤ 3 mm.²⁴

Penggunaan stent yang panjang, overlap, over-expansion dapat menyebabkan fraktur stent pada lesi yang berkalsifikasi dan pada pembuluh darah dengan angulasi besar. Fraktur stent yang terjadi pada lengkungan pembuluh darah yang berbelok diakibatkan oleh peningkatan *shear force* antara dinding pembuluh darah dengan stent. Stent yang fraktur dapat mengakibatkan iritasi dan dosis obat dalam stent akan berkurang sehingga kemampuan menghambat SMCs akan berkurang. Fraktur stent sulit dikenali karena

sulit didiagnosis dengan pemeriksaan standar.²⁵

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015; 132: 1667-1678.
- [2]. World Health Organization. The Top Ten Causes of Death. Diunduh dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. 2022.
- [3]. RISKEDAS. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS). L Nas. 2013; 1-384.
- [4]. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34:2949–3003
- [5]. Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Skadberg O, Ueland T, Larsen AI. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:92–98.
- [6]. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46: 517–592.
- [7]. Gomes WJ, Buffolo E. Coronary stenting and Inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 1918–1925.
- [8]. Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vascular Health and Risk Management*. 2005; 1: 73–78.
- [9]. Frederick G.P. Welt, Campbell Rogers. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22: 1769-1776.
- [10]. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *J. Clin. Med*. 2018; 7: 126-134.
- [11]. Iqbal J, Gunn J, Serruys PW. Coronary stents: Historical development, current status and future directions. *Br. Med. Bull*. 2013; 106: 193–211.
- [12]. Watson T, Webster MW, Ormiston JA, Ruygrok PN, Stewart JT. Long and short of optimal stent design. *Open Heart*. 2017; 4: e000680.
- [13]. Butany J, Carmichael K, Leong SW, Collins MJ. Coronary artery stents: identification and evaluation. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 795–804.
- [14]. Conti M, Auricchio F, Denis VL, Beule MD. Impact of carotid stent cell design on vessel scaffolding: a case study comparing experimental investigation and numerical simulations. *Journal of Endovascular Therapy*. 18(3):397-406.
- [15]. Lupi A, Schaffer A, Bongo AS. Should ultrathin strut drug eluting stents be considered the new benchmark for novel coronary stents approval? The complex interplay between stent strut thickness, polymeric carriers and antiproliferative drugs. *Thorac Dis* 2018;10(2):678-681
- [16]. Lee DH, Hernandez J. The newest generation of drug eluting stents and beyond. *European Cardiology Review*. 2018; 13(1): 54-59.
- [17]. Strohbach A, Busch R. Polymer for cardiovascular stent coatings. *International Journal of Polymer Science*. 2015: 1-12.
- [18]. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–2047.
- [19]. Baquet M, Jochheim D, Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. *J Interven Cardiol*. 2018; 31: 330–337.
- [20]. Thakkar AS, Dave BA. Revolution of drug-eluting coronary stents: an analysis of market leaders. *EMJ*. 2016;1(4):114-125.
- [21]. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051-1058.
- [22]. Monraats PS, Pires N, Agema W, Zwinderman AH, Schepers A, Maat M. Genetic Inflammatory Factors Predict Restenosis After Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation*. 2005; 112: 2417-2425.
- [23]. Choi IJ, Koh YS, Lim S, Kim JJ, Chang M, Kang M. Impact of the stent length on long-term clinical outcomes following newer-generation drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113(3):457-464.
- [24]. Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, Kirtane A, Guagliumi G, Peruga JZ, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1597-604.

- [25]. Popma JJ, Tiroch K, Almonacid A, Cohen S, Kandzaki DE, Leon MB. A qualitative and quantitative angiographic analysis of stent fracture late following sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 923-929.
- [26]. Anggraini, D., Adelin, P. (2020). Risk Factors Of Cardiovascular Disease In Elderly In Guguk Kabupaten 50 Kota, West Sumatera, Indonesia. *Human Care Journal*, 5(1), 348-351. <http://dx.doi.org/10.32883/hcj.v5i1.650>