

## An effort to find biomarker for micro-vascular obstruction in patient with myocardial infarction undergoing primary revascularization: is fibrinogen the answer?

Bambang Widyantoro

**M**eski revaskularisasi telah menunjukkan manfaat besar dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST), manfaat dari intervensi koroner perkutan primer (IKPP) yang berhasil mengembalikan aliran koroner epikardial seringkali tidak optimal di tingkat mikro sirkulasi karena adanya obstruksi mikrovaskular.

Obstruksi mikrovaskular (OMV) berperan penting dalam menentukan prognosis pasien paska tindakan,<sup>1, 2</sup> dan telah dilaporkan bahwa keberadaan obstruksi mikro-vaskular berkorelasi dengan penurunan survival pasien paska IMA-EST, melalui pengaruhnya pada proses remodeling ventrikel.<sup>3, 4</sup>

Metode pemeriksaan OMV yang banyak digunakan adalah dengan pemeriksaan *cardiac MRI* – yang merupakan baku emas – dan evaluasi *TIMI myocardial perfusion grade*. Kekurangan *myocardial perfusion grade* adalah pemeriksaan ini bersifat kualitatif dan memiliki kemungkinan variasi interobserver yang besar. Pemeriksaan lain seperti *doppler wire coronary flow reserve* (CFR) juga dapat

dilakukan, namun hasilnya sangat dipengaruhi oleh kondisi hemodinamik, dan tidak spesifik untuk mikrovaskular, sehingga sejak tahun 2003 mulai dikembangkanlah pemeriksaan **indeks resistensi mikrovaskular** (IRM), yang memiliki korelasi baik dengan baku emas MRI.<sup>5</sup> Pemeriksaan IRM ini dapat dilakukan saat prosedur IKPP, bersifat kuantitatif dan spesifik menilai mikrosirkulasi. Fearon dkk melaporkan bahwa pasien IMA-EST dengan IMR > 40 memiliki risiko mortalitas dan re-hospitalisasi akibat gagal jantung yang lebih tinggi, dan menjadi satu-satunya predictor independen untuk mortalitas.<sup>6</sup> Namun demikian, IRM memiliki keterbatasan yaitu pemeriksaan bersifat invasif, jarak sensor masih memungkinkan terjadi variasi intervessel, dan tidak dipengaruhi oleh derajat stenosis dari pembuluh koroner epikardial.

Berbagai biomarker telah diteliti untuk mencoba memprediksi terjadinya OMV, namun hingga saat ini hanya Troponin-T saat admisi dan Troponin-I 72 jam paska IMA yang dilaporkan memiliki nilai prediktif untuk OMV.<sup>7</sup>

Endang J dkk dalam artikelnya di edisi JKI kali ini mencoba menelaah adakah asosiasi antara kadar fibrinogen dengan IRM. Sebanyak 55 subjek IMA-EST yang dilakukan IKPP menjalani pemeriksaan IRM dan kadar fibrinogen. Fibrinogen dipilih karena kadarnya dalam darah sangat mempengaruhi struktur

### Alamat Korespondensi

dr. Bambang Widyantoro, SpJP, PhD. Institusi sama. E-mail: bambang\_ui@yahoo.com

dan fungsi bekuan fibrin yang berperan penting pada proses thrombosis akut yang menyebabkan IMA-EST dan telah dilaporkan berhubungan dengan fenomena *no-reflow* paska revaskularisasi.

Dengan rerata waktu reperfusi (*door to balloon time*)  $89 \pm 37$  menit, prosedur IKPP yang dilakukan telah mencapai target sesuai panduan ACC/AHA. Namun demikian hanya 52% pasien yang mencapai TIMI 3 flow paska IKPP. Pada studi ini didapatkan nilai rerata IRM  $55.20 \pm 47.45$ , dengan kadar rerata fibrinogen  $350.80 \pm 103.190$ . Nilai rerata IRM pada populasi ini lebih tinggi dari nilai potong yang memprediksi prognosis buruk paska IMA (IRM > 40), sehingga subjek pada studi ini dapat dikategorikan kelompok risiko tinggi yang mengalami OMV.

Peneliti juga menunjukkan bahwa kadar fibrinogen saat admisi memiliki kecenderungan yang terbalik dengan nilai IRM pada pasien IMA-EST yang mengalami IKPP, dengan kekuatan hubungan yang lemah dan secara statistik tidak bermakna. ( $r = -0,137$  ;  $p = 0,319$ ). Yang menarik, analisis lebih lanjut pada pasien dengan thrombus grade 4-5 menunjukkan nilai IRM yang lebih tinggi dan berbeda bermakna dengan subjek dengan thrombus grade 0-3, namun kadar fibrinogen pada kedua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik karena adanya rentang variasi yang besar.

Tidak didaparkannya asosiasi yang bermakna antara kadar fibrinogen saat admisi dengan IMR yang menggambarkan obstruksi mikrovaskular pada studi ini tidak dapat diartikan bahwa fibrinogen tidak berperan dalam proses OMV. Namun keberadaannya sebagai kandidat biomarker memang belum dapat dibuktikan. Harus dipahami bahwa proses terjadinya fenomena *no-reflow* ditingkat mikrosirkulasi ini sangat kompleks, dan banyak faktor yang berperan sehingga akan sulit untuk mendapatkan satu *pathway* yang dominan pada proses yang sedemikian multi faktorial. Selain itu, *timecourse* kenaikan kadar fibrinogen dalam darah pun akan menentukan kapan sebaiknya dilakukan pemeriksaan.

Dengan tidak didaparkannya asosiasi antara kadar fibrinogen dengan IMR dan OMV yang ditunjukkan oleh Endang J dkk, maka tantangan kedepan terus berusaha mencari kandidat biomarker yang dapat secara dini memprediksi OMV dengan akurasi setara dengan MRI adalah bagaimana berupaya untuk mencegah terjadinya OMV dan mengurangi luas area infark, dengan tujuan akhir mengurangi morbiditas dan mortalitas paska IMA.

Mewton dkk melaporkan bahwa upaya *post-*

*conditioning* dengan memberikan 4 siklus oklusi balon selama 1 menit pada saat reperfusi dengan IKPP secara bermakna menurunkan kejadian OMV yang dievaluasi dengan MRI 96 jam paska reperfusi. Efek ini menetap setelah dianalisis multivariate dengan memasukkan aspirasi thrombus secara mekanik yang memang telah terbukti menurunkan OMV. Namun dengan jumlah subjek yang masih sedikit, hasil ini masih perlu diuji lebih lanjut.

Studi dengan ajuvan farmakoterapi seperti pemberian statin dosis tinggi pre-*IKPP* juga telah banyak dilakukan namun belum menunjukkan hasil yang konsisten.<sup>8</sup> Studi REFLO-STEMI yang membandingkan efektivitas farmakoterapi ajuvan dengan adenosine atau sodium nitropruside intrakoroner saat *IKPP* untuk mencegah OMV dan mengurangi area infark juga saat ini masih berjalan.<sup>9</sup> Metode yang cukup menjanjikan adalah *remote ischemic conditioning* dengan oklusi transien pada arteri perifer yang menunjukkan proteksi terhadap *reperfusion injury* pada subset pasien yang menjalani PCI dan CABG.<sup>10</sup>

Pada akhirnya, apakah upaya *pre-conditioning* atau *post-conditioning* yang dapat menurunkan kejadian OMV, masih merupakan pertanyaan yang belum terjawab dan menjadi area riset yang akan terus berkembang.

## Daftar Pustaka

1. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of timi myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-130
2. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: Focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *The American journal of cardiology*. 2000;85:50B-60B
3. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, Becker LC, Lima JA. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2734-2741
4. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-772
5. Payne AR, Berry C, Doolin O, McEntegart M, Petrie MC, Lindsay MM, Hood S, Carrick D, Tzemos N, Weale P, McComb C,

- Foster J, Ford I, Oldroyd KG. Microvascular resistance predicts myocardial salvage and infarct characteristics in st-elevation myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1:e002246
6. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP, Oldroyd KG. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013;127:2436-2441
  7. Younger JF, Plein S, Barth J, Ridgway JP, Ball SG, Greenwood JP. Troponin-i concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart*. 2007;93:1547-1551
  8. Ko YG, Won H, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Bae JH, Lee S, Lim DS, Jang Y. Efficacy of early intensive rosuvastatin therapy in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (rosemary study). *The American journal of cardiology*. 2014;114:29-35
  9. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, Greenwood JP, Blackman DJ, Kunadian V, Been M, Abrams KR, Wilcox R, Adgey AA, McCann GP, Gershlick AH. The refo-stemi trial comparing intracoronary adenosine, sodium nitroprusside and standard therapy for the attenuation of infarct size and microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014;15:371
  10. Heusch G, Botker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:177-195