

# HUBUNGAN LAMA IMPLANTASI STENT DENGAN KEJADIAN *IN-STENT RESTENOSIS* BERMAKNA PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER YANG DILAKUKAN ANGIOGRAFI KORONER EVALUASI DI RSUD PROVINSI NTB

Zikriyya Melati Rahmany<sup>1\*</sup>, Yusra Pintaningrum<sup>2</sup>, Romi Ermawan<sup>2</sup>

## Abstrak

**Latar belakang:** Kejadian *in-stent restenosis* merupakan suatu permasalahan yang terjadi pada pasien yang telah menjalankan prosedur intervensi koroner perkutan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara lama implantasi stent dengan kejadian *in-stent restenosis* bermakna pada pasien penyakit jantung koroner (PJK) yang dilakukan angiografi koroner evaluasi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode potong lintang pada pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat. Data diperoleh dari data laboratorium kateterisasi jantung dan rekam medis pasien pada periode Januari 2018 hingga Juni 2020. Analisis dilakukan dengan uji hipotesis korelatif eta dengan aplikasi statistik SPSS Ver. 26.0

**Hasil:** Total subjek penelitian berjumlah 89 subjek. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai  $p = 0,174$  dan  $r = 0,251$ .

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara lama implantasi stent dengan kejadian *in-stent restenosis* bermakna pada pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat.

**Kata kunci:** *In-stent restenosis*, lama implantasi stent, angiografi koroner evaluasi, penyakit jantung koroner

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup>Bagian Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

\*email: zikriyyamr@gmail.com

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (PKV) saat ini menjadi penyebab nomor satu kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2016, 31% kematian secara global atau sekitar 17.9 juta orang meninggal disebabkan oleh PKV. Salah satu jenis PKV yang sering ditemukan adalah penyakit jantung koroner (PJK), yakni penyakit akibat penyempitan arteri koroner yang menyebabkan timbulnya nyeri dada dan sesak nafas, hingga dapat berujung pada terjadinya serangan jantung bahkan kematian<sup>1,2</sup> Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 – Badan

Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah penderita PJK berdasarkan diagnosa ditinjau dari gejala yang muncul adalah 2.650.340 orang penderita yang tersebar di 33 provinsi di Indonesia.<sup>3</sup>

Intervensi koroner perkutan (IKP) merupakan suatu prosedur yang digunakan sebagai bentuk terapi efektif dan aman untuk penyakit aterosklerosis pada pembuluh darah koroner. IKP mampu mendilatasi arteri koroner sehingga gejala klinis dan kondisi kritis dapat tertangani.<sup>4,5</sup> Salah satu komplikasi atau prediktor independen mortalitas selama masa

pemantauan paska IKP ialah *in-stent restenosis* (ISR), yakni penyempitan kembali lumen arteri koroner paska tindakan IKP, karena adanya kerusakan arteri dengan proliferasi jaringan neointima.<sup>5-9</sup> ISR merupakan tantangan bagi spesialis jantung dan pembuluh darah sebab penyakit ini seringkali terlambat diketahui sebab baru menunjukkan gejala klinis setelah penyempitan lumen mencapai  $\geq 50\%$ .<sup>6,10</sup>

Prosedur IKP umumnya menggunakan dua jenis stent, yakni *bare metal stent* (BMS) atau *drug eluting stent* (DES). Insidensi ISR dengan stent jenis BMS lebih tinggi dibandingkan dengan stent jenis DES, dengan insidensi ISR pada penggunaan DES menurun menjadi  $\leq 10\%$ .<sup>6-8,10,11</sup> Waktu yang dibutuhkan sejak pertama kali dilaksanakannya IKP hingga munculnya kejadian ISR sangat bervariasi dan bergantung pada jenis stent yang digunakan dapat dimulai dalam hitungan hari hingga bulan.<sup>12</sup>

Kejadian ISR seringkali terlambat diketahui karena ISR baru menimbulkan gejala klinis setelah penyempitan lumen mencapai  $\geq 50\%$ . Oleh karena itu, ISR umumnya diketahui saat dilakukannya angiografi secara insidental atau saat dirasakan keluhan. Padahal, pemantauan paska IKP terutama terhadap kemungkinan terjadinya ISR penting dilakukan karena ISR merupakan salah satu prediktor mortalitas paska IKP. Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk meneliti tentang hubungan lama implantasi stent dengan kejadian *in-stent restenosis* bermakna pada pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi agar dapat mengetahui waktu kritis evaluasi stent pada pasien jantung paska dilakukannya prosedur IKP terkait kemungkinan terjadinya ISR.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan studi *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di RSUDP NTB dengan menggunakan data rekam medis pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi pada bulan Januari 2018 hingga Juni 2020. Sampel dipilih dengan menggunakan metode *consecutive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi di laboratorium kateterisasi jantung RSUDP NTB, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan data rekam medis tidak lengkap. Sampel penelitian dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel penelitian analitik korelatif ordinal nominal.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah lama implantasi stent, yang dikategorikan menjadi lima kelompok, yakni <3 bulan, 3-6 bulan, 7-12 bulan, 13-24 bulan, dan >24 bulan. Sedangkan variabel terikatnya adalah kejadian *in-stent restenosis* bermakna, yakni penyempitan kembali lumen pembuluh darah paska tindakan IKP yang mencapai  $\geq 50\%$  saat dilakukannya angiografi koroner evaluasi.

Pengambilan data dilakukan pada September 2020 hingga Oktober 2020. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUDP NTB. Data yang diperoleh ditabulasi dan disajikan dalam bentuk tabel. Uji statistik deskriptif dilakukan untuk menganalisis karakteristik sampel penelitian, meliputi jenis kelamin, usia, hipertensi, diabetes melitus, lokasi pemasangan stent, lama implantasi stent, jenis stent, dan kejadian ISR. Penilaian signifikansi statistik antara variabel bebas dan terikat dilakukan dengan analisis bivariat menggunakan uji *fisher*. Sedangkan, penilaian

kekuatan korelasi antar variabel dilakukan dengan uji korelasi *Eta*. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS Ver. 26.0.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gambaran Umum Subjek Penelitian

Subjek yang dilibatkan dalam penelitian ini merupakan pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi. Mayoritas subjek penelitian adalah pria (83,1%) dan sisanya adalah wanita (16,9%). Hal ini dapat dikaitkan dengan studi yang menyebutkan bahwa PKV lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita. PKV biasanya muncul pada wanita

penanda inflamasi dan sistem koagulasi, serta membantu memberikan efek vasodilator langsung melalui reseptor alfa dan beta pada dinding pembuluh darah sehingga mampu membantu mencegah terjadinya PKV.<sup>13-16</sup> Pada penelitian ini, rerata usia subjek penelitian pria ialah  $56,8 \pm 9,23$  tahun, sedangkan rerata usia subjek penelitian wanita adalah  $61,2 \pm 6,76$  tahun.

Usia merupakan salah satu faktor risiko PKV.<sup>17-19</sup> Pertambahan usia dapat berdampak pada perubahan fisiologis kardiovaskular individu, yang berujung pada terjadinya PKV.<sup>19</sup> Selain itu, semakin lama hidup seseorang, maka akan semakin tinggi kemungkinan individu

**Tabel 1.** Gambaran Umum Subjek Penelitian

	Parameter	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Pria	74	83,1
	Wanita	15	16,9
Usia ( $57,5 \pm 8,98$ )	< 50 tahun	16	18,0
	$\geq 50$ tahun	73	82,0
Hipertensi	Tidak	41	46,1
	Ya	48	53,9
Diabetes Melitus	Tidak	59	66,3
	Ya	30	33,7
Lokasi Stent	<i>Left Main Artery</i>	1	1,1
	<i>Left Anterior Descending Artery</i>	47	52,8
	<i>Left Circumflex Artery</i>	9	10,1
	<i>Right Coronary Artery</i>	32	36,0
Lama Implantasi Stent	< 3 bulan	35	39,3
	3-6 bulan	18	20,2
	7-12 bulan	7	7,9
	13-24 bulan	20	22,5
	> 24 bulan	9	10,1
Jenis Stent	BMS	32	36,0
	DES	57	64,0
Kejadian ISR	Non-ISR	65	73,0
	ISR	24	27,0

beberapa tahun lebih lambat dibandingkan pada pria, terutama setelah wanita mengalami menopause.<sup>13-15</sup> Hal ini berkaitan dengan adanya pengaruh hormon estrogen pada wanita yang belum mengalami menopause karena hormon tersebut dapat membantu mengatur regulasi faktor metabolik seperti lemak,

tersebut untuk terkena paparan yang berpotensi menimbulkan PKV.<sup>18</sup> Menurut Brown, Gerhardt, dan Kwon (2020), setelah usia 35 tahun, pria dan wanita akan memiliki peningkatan risiko terhadap PKV seperti PJK.<sup>20</sup> Pada penelitian ini, rata-rata usia subjek penelitian adalah  $57,5 \pm 8,98$  tahun, dengan

mayoritas subjek penelitian berada pada kelompok umur  $\geq 50$  tahun (81,6%).

Ashley dan Niebaur (2004) menyatakan bahwa selain jenis kelamin dan usia, penyakit hipertensi dan diabetes melitus juga dapat berkontribusi terhadap terjadinya PKV.<sup>17</sup> Hal ini selaras dengan studi yang dilakukan oleh Hussain *et al.* (2016) dan Maharani *et al.* (2019) yang menemukan bahwa hipertensi dan diabetes melitus berkorelasi dengan PKV khususnya PJK di Indonesia.<sup>21,22</sup> Pada penelitian ini, sejumlah 53,9% subjek penelitian merupakan penderita hipertensi dan 33,7% subjek penelitian merupakan penderita diabetes melitus. Studi oleh Kapoor *et al.* (2013) dan Djafri *et al.* (2017) juga menemukan bahwa hipertensi berkorelasi kuat dengan PKV.<sup>23,24</sup> Studi oleh Leon dan Maddox (2015) menemukan bahwa diabetes melitus berkorelasi dengan PKV.<sup>25</sup> Meskipun demikian, Djafri *et al.* (2017) dalam penelitiannya tidak dapat menemukan korelasi kuat antara diabetes melitus dengan PKV.<sup>24</sup>

Sebagian besar subjek penelitian (39,3%) melakukan kateterisasi jantung angiografi koroner evaluasi <3 bulan setelah pemasangan stent, diikuti 13-24 bulan (22,5%), 3-6 bulan (20,2%), >24 bulan (10,1%), dan 7-12 bulan (7,9%). Beragamnya waktu evaluasi stent ini dapat terjadi karena prosedur evaluasi atau penegakan diagnosis ISR yang umumnya dilakukan setelah pasien mengeluhkan gejala klinis yang muncul.<sup>4-11,26,27</sup>

### **Gambaran Kejadian ISR Bermakna pada Subjek Penelitian**

Mayoritas penderita ISR bermakna dalam penelitian ini adalah pria (87,5%). Hal ini mungkin sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Mehilli *et al.* (2003) dan Yamaji *et al.* (2015) yang menemukan bahwa kejadian ISR

lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita.<sup>28,29</sup> Kendati demikian, walaupun banyak studi yang menyebutkan bahwa pria lebih berisiko mengalami ISR, berbagai macam studi juga mengatakan kejadian ISR dan jenis kelamin tidak saling berhubungan.<sup>9,30</sup>

Peningkatan usia akan meningkatkan risiko individu untuk mengalami ISR.<sup>31</sup> Usia yang dinilai berisiko untuk mengalami ISR adalah usia >50 tahun.<sup>9,32</sup> Pada penelitian ini, rerata usia penderita ISR bermakna ialah  $58,5 \pm 10,56$  tahun. Meskipun beberapa studi mendukung adanya hubungan antara usia dan kejadian ISR, studi lainnya juga masih memperdebatkan hal tersebut.<sup>9,33</sup>

Dari 24 subjek penelitian yang mengalami ISR bermakna, terdapat 14 subjek (58,3%) yang menderita hipertensi dan 9 subjek (37,5%) yang menderita diabetes melitus. Hipertensi dan diabetes melitus merupakan penyakit yang dapat meningkatkan risiko individu untuk mengalami ISR.<sup>9,28,31</sup>

*Left Anterior Descending Artery* (LAD) merupakan lokasi tersering dilakukannya kateterisasi jantung angiografi koroner evaluasi pada subjek penelitian (52,8%), dengan 29,8% di antaranya mengalami ISR. Menurut Sajadian *et al.* (2018), kejadian ISR paling sering ditemukan pada LAD.<sup>9</sup> Hal ini mungkin dapat dijelaskan terkait dengan struktur anatomi jantung dan pembuluh darah. Secara anatomis, terdapat dua arteri koroner utama, yakni *Right Coronary Artery* (RCA) dan *Left Main Artery* (LM), yang keduanya berasal dari aorta. LM membentuk percabangan, yakni LAD yang menyuplai darah menuju bagian anterior ventrikel kiri dan *Left Circumflex Artery* (LCx) yang menyuplai darah menuju atrium kiri dan bagian posterolateral ventrikel kiri. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa LAD merupakan

arteri koroner percabangan.<sup>34,35</sup> Berkaitan dengan hal tersebut, karakteristik lesi dan arteri koroner dapat menjadi faktor yang memengaruhi kejadian ISR, yang salah satu di antaranya adalah lesi bifurkasio atau percabangan.<sup>6,8,12,36</sup> Kendati demikian, perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk dapat menggeneralisasi hal tersebut.<sup>9</sup> Studi oleh Calais *et al.* (2013) menemukan bahwa kejadian ISR akan lebih mudah terjadi pada LAD, namun risiko tersebut dapat menurun dengan penggunaan DES dibandingkan BMS. Sedangkan, pada RCA maupun LCx, tidak ditemukan penurunan risiko kejadian ISR dengan penggunaan DES atau BMS.<sup>37</sup>

Perbedaan waktu *follow-up* pasien yang

13-24 bulan, diikuti 20,8% pada <3 bulan, 16,7% pada >24 bulan, dan 12,5% pada 7-12 bulan. Variasi waktu pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh pemantauan pasien yang dilakukan secara insidental, seperti pada penelitian-penelitian lainnya.

Mayoritas penderita ISR pada penelitian ini menggunakan stent jenis BMS (87,5%). Hal ini dapat dikaitkan dengan studi yang menyatakan bahwa penggunaan DES dibandingkan dengan penggunaan stent jenis BMS dapat menurunkan risiko terjadinya ISR.<sup>4,38</sup> Pada penelitian ini, rerata waktu lama implantasi stent pada pasien yang menggunakan stent jenis BMS adalah 17,67 bulan, sedangkan pada pasien yang menggunakan stent jenis DES

**Tabel 2.** Gambaran Kejadian ISR Bermakna pada Subjek Penelitian

Parameter	Kejadian ISR				Total	
	Non-ISR		ISR			
Jenis Kelamin	Pria	53	59,6%	21	23,6%	72
	Wanita	12	13,5%	3	3,4%	
Usia	< 50 tahun	10	11,2%	6	6,7%	16
	≥ 50 tahun	55	61,8%	18	20,2%	73
Hipertensi	Tidak	31	34,8%	10	11,2%	41
	Ya	34	38,2%	14	15,7%	48
Diabetes Melitus	Tidak	44	49,4%	15	16,9%	58
	Ya	21	23,6%	9	10,1%	29
Lokasi Stent	<i>Left Main Artery</i>	1	1,1%	0	0,0%	1
	<i>Left Anterior Descending Artery</i>	33	37,1%	14	15,7%	47
	<i>Left Circumflex Artery</i>	6	6,7%	3	3,4%	9
	<i>Right Coronary Artery</i>	25	28,1%	7	7,9%	32
Lama Implantasi Stent	<3 bulan	30	33,7%	5	5,6%	35
	3-6 bulan	12	13,5%	6	6,7%	18
	7-12 bulan	4	4,5%	3	3,4%	7
	13-24 bulan	14	15,7%	5	6,7%	19
	> 24 bulan	5	5,6%	4	4,5%	8
Jenis stent	BMS	11	12,4%	21	23,6%	32
	DES	54	60,7%	3	3,4%	57

mendapat tindakan IKP pada berbagai penelitian sangatlah beragam. Sebab, pasien yang telah mendapat tindakan IKP umumnya hanya melakukan evaluasi ketika pasien merasakan keluhan yang dianggap bermakna. Pada penelitian ini, 25,0% subjek penelitian berada pada lama implantasi stent 3-6 bulan dan

adalah 39,3 bulan. Selain itu, Her dan Shin (2018) menyatakan bahwa tiga puluh persen pasien yang menggunakan BMS akan mengalami ISR.<sup>7</sup>

### Hubungan Lama Implantasi Stent dengan Kejadian ISR Bermakna

Pada penelitian ini didapatkan bahwa lama implantasi stent dan kejadian ISR bermakna tidak memiliki hubungan yang signifikan. Hasil ini dapat disebabkan karena kejadian ISR tidak hanya berhubungan dengan lama implantasi stent, namun juga melibatkan faktor lainnya. Faktor-faktor yang mungkin dapat mempengaruhi kejadian ISR seperti usia, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, perilaku merokok, faktor lesi seperti lokasi dan jenis lesi, dan faktor prosedur seperti ukuran stent, *overlapping stent*, maupun kesalahan pada prosedur yang dilakukan.

Penelitian oleh Cheng *et al.* (2019) melibatkan 1132 subjek yang pernah mendapat tindakan IKP dengan penggunaan DES dan dipantau selama 6-12 bulan setelah tindakan tersebut dilakukan. Dari penelitian itu didapatkan 93 subjek penelitian (8,2%) mengalami ISR, dan 1039 subjek lainnya (91,8%) tidak mengalami ISR.<sup>4</sup> Hal ini dapat disebabkan karena penggunaan stent jenis DES yang dapat menurunkan risiko terjadinya ISR,

DES dinilai dapat bertahan lebih lama sebelum akhirnya menyebabkan terjadinya ISR.<sup>4,7,8</sup> Selain itu, Jukema *et al.* (2012) menyebutkan dengan penggunaan DES, kejadian ISR dapat terjadi setelah lebih dari 12 bulan setelah tindakan IKP, dan lebih singkat dengan BMS.<sup>5</sup> Meskipun demikian, faktor yang memicu terjadinya ISR paska tindakan IKP belum dapat didefinisikan secara lebih lanjut dan membutuhkan penelitian lainnya, sebab ada banyak faktor yang mungkin berkontribusi terhadap kejadian ISR.<sup>4</sup>

### Variabel Perancu dan Kejadian ISR Bermakna

Menurut beberapa studi, terdapat korelasi antara kejadian ISR bermakna dengan penyakit hipertensi dan diabetes melitus. Hal ini dikarenakan hipertensi dan diabetes melitus dapat meningkatkan proses inflamasi yang terjadi pada arteri koroner, yang berperan dalam terbentuknya neoaterosklerosis dan NIH.<sup>9,28,31</sup> Kendati demikian, pada penelitian ini, analisis statistik hubungan hipertensi dengan kejadian

**Tabel 3.** Gambaran Pasien ISR Bermakna

	Parameter	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Pria	21	87,5
	Wanita	3	12,5
Usia (58,5 ± 10,56)	< 50 tahun	6	25,0
	≥ 50 tahun	18	75,0
Hipertensi	Tidak	10	41,7
	Ya	14	58,3
Diabetes Mellitus	Tidak	15	62,5
	Ya	9	37,5
Lokasi Stent	<i>Left Main Artery</i>	0	0,0
	<i>Left Anterior Descending Artery</i>	14	58,3
	<i>Left Circumflex Artery</i>	3	12,5
	<i>Right Coronary Artery</i>	7	29,2
Lama Implantasi Stent	< 3 bulan	5	20,8
	3-6 bulan	6	25,0
	7-12 bulan	3	12,5
	13-24 bulan	6	25,0
	> 24 bulan	4	16,7
Jenis Stent	BMS	21	87,5
	DES	3	12,5

terutama dalam jangka waktu yang singkat. ISR bermakna menunjukkan bahwa tidak

terdapat hubungan antara hipertensi dengan kejadian ISR bermakna, yang juga ditemukan pada analisis hubungan diabetes melitus dengan kejadian ISR bermakna. Hal ini sejalan dengan penelitian Wihanda *et al.* (2015), yang menemukan bahwa kejadian ISR banyak terjadi pada penderita hipertensi maupun diabetes melitus, namun hasil analisis secara statistiknya menemukan tidak terdapat hubungan secara signifikan.<sup>36</sup> Penelitian Cheng *et al.* (2019) juga menemukan bahwa hasil analisis hubungan hipertensi dengan kejadian ISR ialah  $p > 0.05$  yang berarti tidak terdapat hubungan yang bersifat signifikan.<sup>4</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama implantasi stent dengan kejadian ISR bermakna pada pasien PJK yang dilakukan angiografi koroner evaluasi di RSUD PNTB. Adapun mayoritas subjek penelitian ini merupakan pria, rerata usia subjek  $57,5 \pm 8,98$  tahun, beberapa di antaranya memiliki komorbid seperti hipertensi atau diabetes mellitus, mayoritas melakukan pemasangan stent pada LAD, dan lebih banyak menggunakan stent jenis DES dibandingkan BMS. Dari keseluruhan subjek penelitian, 27% di antaranya mengalami ISR bermakna. Rerata usia subjek penelitian yang mengalami ISR bermakna adalah  $58,5 \pm 10,56$  tahun, mayoritas pria, sebagian besar memiliki komorbid hipertensi, dan menggunakan stent jenis BMS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2017. 2017.
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases ( CVDs ) [Internet]. World Health Organization. 2017. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Kementerian Kesehatan BL. Situasi Kesehatan Jantung. 2014.
4. Cheng G, Chang FJ, Wang Y, You PH, Chen HC, Han WQ, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: A clinical trial based on 1-year follow-up. *Med Sci Monit.* 2019;25:240–7.
5. Jukema JW, Verschuren JJW, Ahmed TAN, Quax PHA. Restenosis after PCI. Part 1: Pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2012;9(1):53–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.132>
6. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: A review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(10):E1150–62.
7. Her A, Shin E. Current Management of In-Stent Restenosis. *Korean Circ J.* 2018;48(5):337–49.
8. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin* [Internet]. 2015;5(2):211–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccl.2015.12.006>
9. Sajadian M, Alizadeh L, Ganjifard M, Mardani A, Ansari MA, Falsoleiman H. Factors Affecting In-stent Restenosis in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Angioplasty GMJ. *Gmj* [Internet]. 2018;7:961. Available from: [www.gmj.ir/http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/](http://www.gmj.ir/http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)
10. Marino BCA, Nascimento GA, Rabelo W, Marino MA, Marino RL, Ribeiro ALP. Clinical Coronary In-Stent Restenosis Follow-Up after Treatment and Analyses of Clinical Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(5):375–86.
11. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):9–14.
12. Mitra AK, Agrawal DK. In stent Restenosis: Bane of the Stent Era. *J Clin Pathol.* 2006;59(3):232–9.
13. Maas AHM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Hear J.* 2010;18(12):598–603.
14. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease

- and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):1–12.
15. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R, Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J* [Internet]. 2017;69(4):532–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.05.023>
  16. Eugenmed T, Clinical C, Group S, Regitz-zagrosek V, Oertelt-prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. 2016;24–34.
  17. Ashley E, Niebaur J. Coronary artery disease. In: *Cardiology Explained.* 2004.
  18. Dhingra R, Vasani RS. Age As a Risk Factor. *Med Clin North Am.* 2012;96(1):87–91.
  19. North BJ, Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2012;110(8):1097–108.
  20. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Statpearls.* 2020;
  21. Hussain MA, Mamun A Al, Peters SAE, Woodward M, Huxley RR. The burden of cardiovascular disease attributable to major modifiable risk factors in Indonesia. *J Epidemiol.* 2016;26(10):515–21.
  22. Maharani A, Sujarwoto, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARThealth Extend study. *PLoS One.* 2019;14(4):1–13.
  23. Kapoor R, Vyas S, Patel P, Mehta H, Mehta P, Modi J, et al. Short Communication A case-control study of risk factors for ischemic heart disease in patients attending tertiary care hospitals in India. 2013;3(1):57–60.
  24. Djafri D, Monalisa, Elytha F, Machmud R. Efek modifikasi faktor risiko modifiable penyakit jantung koroner: a hospital-based matched case control study. *J Kesehat Masy Andalas.* 2017;11(2):93–9.
  25. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015;6(13):1246.
  26. Mazin I, Paul G, Asher E. Neoatherosclerosis – From basic concept to clinical implication. *Thromb Res* [Internet]. 2019;178(July 2018):12–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.03.016>
  27. Bhatt DL. Percutaneous coronary intervention in 2018. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(20):2127–8.
  28. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schühlen H, Dirschinger J, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2003;24(16):1523–30.
  29. Yamaji K, Shiomi H, Morimoto T, Toyota T, Ono K, Furukawa Y, et al. Influence of sex on long-term outcomes after implantation of bare-metal stent a multicenter report from the coronary revascularization demonstrating outcome study-kyoto (CREDO-Kyoto) registry cohort-1. *Circulation.* 2015;132(24):2323–33.
  30. Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, Martín-Yuste V, Masotti M, Freixa X, et al. Sex-related Impact on Clinical Outcome of Everolimus-eluting Versus Bare-metal Stents in ST-segment Myocardial Infarction. Insights From the EXAMINATION Trial. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2015;68(5):382–9.
  31. Cho JY. Identification of Risk Factors Influencing In-Stent Restenosis with Acute Coronary Syndrome Presentation. *Chonnam Med J.* 2017;53(3):203.
  32. Tang L, Cui QW, Liu DP, Fu YY. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Med (United States).* 2019;98(50):1–7.
  33. Mohan S, Dhall A. A comparative study of restenosis rates in bare metal and drug-eluting stents. *Int J Angiol.* 2010;19(2).
  34. Ogoburo I, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, Thorax, Heart Pulmonary Arteries Blood Supply and Lymphatics. *Statpearls.* 2020.
  35. Weber C, Brown KN, Borger J. Anatomy, Thorax, Heart Anomalous Left Anterior Descending (LAD) Artery [Internet]. *StatPearls.* 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844189>



36. Wihanda D, Alwi I, Yamin M, Shatri H, Mudjaddid E. Factors Associated with In-stent Restenosis in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Med Indones.* 2015;47(3):209–15.
37. Calais F, Lagerqvist B, Leppert J, James SK, Fröbert O. Proximal coronary artery intervention: Stent thrombosis, restenosis and death. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;170(2):227–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.060>
38. Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Öner A, Ince H, et al. Direct comparison of coronary bare metal vs. drug-eluting stents: Same platform, different mechanics? *Eur J Med Res* [Internet]. 2018;23(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0300-y>.