



# Potensi Sonotrombolisis Berbasis *Ultrasound* dan *Microbubbles* sebagai Strategi Teknologi Terapeutik untuk Mengurangi Mortalitas pada Penyakit Infark Miokard

Muhammad Rizky Hidayatullah<sup>\*1</sup> , Sarah<sup>1</sup>, Yosafat Beltsazar Hutabarat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Sriwijaya, Palembang, Indonesia, 30128

\*Corresponding Author: ([muhammadrizkyhidayatullah50@gmail.com](mailto:muhammadrizkyhidayatullah50@gmail.com))

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 12 June 2025

Revised 8 August 2025

Accepted 8 August 2025

Available online 13 August 2025

E-ISSN: 2686-0864

P-ISSN: 2088-8686

### How to cite:

Hidayatullah MR, Sarah, Hutabarat YB. Potensi Sonotrombolisis Berbasis *Ultrasound* dan *Microbubbles* sebagai Strategi Teknologi Terapeutik untuk Mengurangi Mortalitas pada Penyakit Infark Miokard. SCRIPTA SCORE Sci Med J. 2025 Aug 13;7(1):062-070

## ABSTRACT

**Background:** The main treatment for patients with coronary artery occlusion is thrombolysis or PCI (Percutaneous intervention). Thrombolytic agents and PCI are used for reperfusion therapy of myocardial infarction patients, but their use has not been effective. Sonothrombolysis is a new method investigated by utilizing ultrasound and microbubbles. The concept of sonotrombolysis could be a potential new adjunctive therapy in treating myocardial infarction. **Objective:** This study reviews the potential of sonotrombolysis as a therapy for myocardial infarction and future optimization in its application. **Methods:** A literature review method was used to analyze relevant references. The authors used journals from Google Scholar, NCBI, ResearchGate, ClinicalKey, and AHA Journal. **Results:** Sonotrombolysis uses ultrasound and microbubbles, microbubbles can infiltrate the thrombus and destabilize the thrombus after ultrasound activation so that it can improve blood flow. Various studies that have been conducted to assess the effectiveness of sonotrombolysis state that sonotrombolysis improves angiographic recanalization and microvascular perfusion in patients with myocardial infarction and the use of microbubbles under the influence of ultrasound accelerates thrombus breakdown. The combination of sonotrombolysis with PCI was shown to improve recanalization, and LVEF, and reduce the size of myocardial infarction. Optimization of the future use of sonothrombolysis as thrombus destruction can be done with the use of targeted microbubble contrast agents, dual-frequency HIFU, and its portable application in an ambulance. **Conclusion:** Sonotrombolysis using ultrasound and microbubbles is effective in thrombus destruction in myocardial infarction disease. **Keywords:** Microbubbles, myocardial infarction, PCI, sonothrombolysis, ultrasound.

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penanganan utama pada pasien dengan oklusi arteri koroner adalah dengan trombolisis atau PCI (*Percutaneous intervention*). Agen trombolitik dan PCI digunakan untuk terapi reperfusi pasien infark miokard, tetapi penggunaannya belum efektif. Sonotrombolisis merupakan metode baru yang telah diteliti dengan memanfaatkan *ultrasound* dan *microbubbles*. Konsep sonotrombolisis dapat menjadi potensi terapi tambahan terbaru dalam pengobatan infark miokard. **Tujuan:** Penelitian meninjau potensi sonotrombolisis sebagai terapi infark miokard dan optimalisasi kedepan dalam pengaplikasiannya. **Metode:** Pencarian sumber menggunakan metode literature review dari analisis beberapa referensi terkait. Penulis menggunakan jurnal dari *Google Scholar*, *NCBI*, *ResearchGate*, *ClinicalKey* dan *AHA Journal*. **Hasil:** Sonotrombolisis menggunakan *ultrasound* dan *microbubbles*, *microbubbles* dapat menyusup ke dalam trombus dan mengganggu kestabilan trombus setelah aktivasi ultrasound sehingga dapat melancarkan aliran darah. Berbagai studi yang telah dilakukan untuk menilai efektivitas sonotrombolisis menyatakan bahwa sonotrombolisis meningkatkan rekanalisasi angiografik dan perfusi mikrovaskular pada pasien dengan infark miokard dan penggunaan *microbubbles* di bawah pengaruh



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.  
<https://doi.org/10.32734/scripta.v7i1.20537>

ultrasound mempercepat pemecahan trombus. Kombinasi sonotrombolisis dengan PCI terbukti meningkatkan rekanalisasi, LVEF, dan mengurangi ukuran infark miokard. Optimalisasi penggunaan sonotrombolisis kedepannya sebagai penghancur trombus dapat dilakukan dengan penggunaan agen kontras *microbubbles* bertarget, HIFU frekuensi ganda, dan pengaplikasiannya secara portabel pada ambulans. **Kesimpulan:** Sonotrombolisis yang menggunakan *ultrasound* dan *microbubbles* efektif dalam penghancuran trombus pada penyakit infark miokard.

**Kata kunci:** *Microbubbles*, infark miokard, PCI, sonothrombolisis, *ultrasound*

## 1. Introduction

Infark miokard, yang biasa dikenal sebagai “serangan jantung” merupakan kondisi yang terjadi akibat dari penurunan bahkan penghentian aliran darah menuju miokardium. Infark miokard terjadi akibat adanya oklusi arteri koroner yang menyebabkan miokardium kekurangan suplai darah dan apabila hal ini terjadi berkepanjangan, maka dapat terjadi kematian sel miokard dan nekrosis.<sup>1,2</sup> Data CDC (center of disease control and prevention) melaporkan dari 1999-2020, kematian akibat penyakit jantung mencapai 696.962 dengan rata-rata kematian 211.5 dari 100.000 populasi dan menjadi penyebab kematian tertinggi.<sup>3</sup> Berdasarkan data mortalitas National Health Interview Survey (NHIS-CDC), kematian infark miokard adalah 114.023, dan kematian apa pun (yaitu, infark miokard disebutkan sebagai faktor yang berkontribusi dalam kematian) adalah 151.863.<sup>1</sup>

Penanganan utama pada pasien dengan oklusi arteri koroner yang berpotensi mengalami infark miokard saat ini masih dengan trombolisis atau PCI (*Percutaneous intervention*). Beragam agen trombolitik digunakan untuk terapi reperfusi pasien infark miokard. Akan tetapi, penggunaannya masih dapat meningkatkan risiko perdarahan akibat dari mekanisme tersebut. PCI merupakan penanganan utama pasien miokard infark namun, banyak pasien mengalami kondisi no-reflow karena keterbatasan perfusi mikrovaskular yang diakibatkan pembentukan mikrotrombi dari penanganan PCI. Oleh karena itu, studi baru sebagai resolusi untuk oklusi arteri koroner akibat clot masih diteliti dengan tujuan untuk membangun suatu kemanjuran dalam pengobatan dan mengurangi efek samping dari penggunaan trombolitik. Oleh karena itu, perlu penelitian untuk menemukan metode penanganan infark miokard.<sup>4</sup>

Sonotrombolisis merupakan metode baru yang telah diteliti dengan memanfaatkan ultrasound sebagai sarana pembersihan trombus. Sonotrombolisis memanfaatkan gelombang *ultrasound* dengan intensitas tinggi dan menggunakan *microbubbles* yang nantinya akan berosiliasi dan menghantarkan tekanan ke lingkungan sekitarnya. Karena energi yang terlepas, aplikasi dari penggunaan ultrasound terapeutik ini menjadi metode dari destruksi sumbatan atau trombus dalam menangani infark miokard. Konsep sonotrombolisis dapat menjadi sebuah bidang terapi tambahan yang menarik dalam pengobatan periprocedural dari mikrotrombus yang terjadi selama PCI.<sup>4,5</sup>

Literature review ini disusun untuk meninjau potensi sonotrombolisis berbasis *ultrasound* dan *microbubbles* sebagai terapi infark miokard dan optimalisasi kedepan dalam pengaplikasiannya. Harapannya dengan adanya literature review ini dapat membantu perkembangan sonotrombolisis di Indonesia dalam penatalaksanaan serta mengurangi mortalitas penyakit infark miokard.

## 2. Method

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah literature review dengan menggunakan kata kunci yaitu “*Myocardial infarction*”, “*Sonothrombolysis*”, “*Microbubbles*”, “*Ultrasound*”, dan “*PCI*”. Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari berupa *Google Scholar*, *NCBI*, *ResearchGate*, dan *AHA Journal*. Kriteria inklusi pada pencarian literatur ini yaitu jurnal penelitian eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo* serta studi review. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan ialah jurnal berbahasa selain Inggris. Dari hasil pencarian literatur, evaluasi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan dengan menilai judul dan abstrak sebagai langkah awal, kemudian teks lengkap ditinjau apabila terdapat korelasi kata kunci satu sama lain pada jurnal sehingga dapat mendukung penulisan deskripsi atau analisis pada literature review ini.

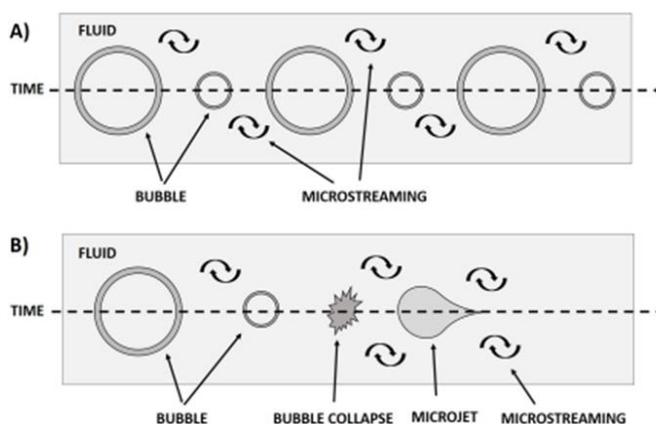
## 3. Discussion

### 3.1 Sonotrombolisis Sebagai Strategi Terapeutik Penghancur Sumbatan Trombus

Penghapusan bekuan darah dari arteri dan vena tetap menjadi tantangan. Teknik standar seperti penggunaan kateter balon mengakibatkan cedera pada lapisan sel endotel. Penggunaan obat-obatan trombolitik, meskipun secara fisik tidak terlalu merusak dinding pembuluh darah, tetapi berhubungan dengan risiko perdarahan.

Sonotrombolisis dapat menjadi salah satu solusi dalam upaya menghancurkan gumpalan di pembuluh darah yang mengalami trombolisis.<sup>6</sup>

Sonotrombolisis adalah penggunaan ultrasound untuk meningkatkan pengobatan trombolisis. Teknik pengobatan ini memanfaatkan bioefek mekanis ultrasound untuk membantu memecah bekuan darah secara mekanis. Mekanisme peningkatan trombolisis yang diterima secara umum adalah bahwa ultrasound mampu menginduksi kavitasasi yang stabil, kavitasasi inersia, aliran mikro, dan kekuatan radiasi akustik untuk sementara "mengendurkan" bekuan fibrin dan memungkinkan untuk pengobatan bekuan darah yang lebih efektif (Gambar 1).<sup>7</sup> Kavitasasi adalah generasi ultrasonik dari badan gas yang mengembang dan memendek. Hal ini menyebabkan gaya geser yang mengganggu lingkungan dengan potensi pecahnya trombus. Studi telah membuktikan bahwa mereka mampu melarutkan trombus tanpa menggunakan agen fibrinolitik.<sup>8</sup>



Gambar 1. (a) Skema Kavitasasi Stabil; (b) Kavitasasi Inersia.

Kavitasasi stabil adalah osilasi gelembung atau zat kontras, yang menyebabkan gerakan fluida, atau aliran mikro. Kavitasasi inersia adalah runtuhnya gelembung atau zat kontras, menghasilkan aliran mikro dan aliran cairan yang lebih kuat<sup>7</sup>

Kavitasasi dianggap sebagai mekanisme baik dengan dan tanpa kehadiran agen kontras tambahan. Memasukkan agen kontras *microbubbles* mengurangi ambang batas yang diperlukan untuk kavitasasi. Beberapa penelitian dan uji klinis telah menunjukkan bahwa agen kontras *ultrasound*, yaitu *microbubbles* dapat digunakan untuk meningkatkan lisis bekuan dengan meningkatkan jumlah kavitasasi yang ditargetkan sehingga menghancurkan bekuan darah sambil meminimalkan serpihan bekuan darah.<sup>7</sup> Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa hubungan pemberian *microbubbles* di bawah pengaruh *ultrasound* dapat mempercepat pembubaran trombus. *Microbubbles* adalah mikrosfer kecil yang memiliki sifat akustik spesifik yang membuatnya sangat berguna sebagai agen kontras *ultrasound* untuk pencitraan diagnostik. Karena mereka bertindak sebagai inti kavitasasi, *microbubbles* mengurangi ambang batas tekanan negatif puncak yang diperlukan untuk menginduksi kavitasasi. Dengan cara ini, penghancuran *microbubbles* yang diperantarai oleh ultrasound lebih lanjut dapat mempercepat pembubaran trombus.<sup>8</sup>

Mekanisme kerja *microbubbles* melibatkan keterkaitannya pada trombus dan penerapan ultrasound yang menyebabkan fragmentasi dan erosi mekanis berikutnya dari trombus yang berdekatan. Ketika trombus menghalangi aliran darah, *microbubble* dapat dimasukkan ke aliran darah. *Microbubble* tersebut menyusup ke dalam trombus dan dapat mengganggu kestabilan trombus setelah aktivasi ultrasound. Hal ini selanjutnya dapat melancarkan aliran darah. Infus intravena terus menerus dari *microbubbles* terkait dengan aplikasi intermiten energi tinggi *ultrasound*, mengakibatkan pecahnya *microbubbles* dan lisis dari trombus intravaskular.<sup>6</sup>

### 3.2 Bukti Efektivitas Sonothrombolisis sebagai Strategi Terapeutik Penghancuran Trombus

Banyak penelitian yang menunjukkan sonotrombolisis digunakan sebagai penghancur trombus pada stroke. Studi in-vitro telah menunjukkan peningkatan trombolisis ketika *microbubbles* ditambahkan ke regimen pengobatan. Molina et al. membandingkan tiga rejimen pengobatan yang berbeda untuk stroke iskemik. Pasien dimasukkan jika pengobatan dimulai dalam waktu 3 jam setelah onset stroke iskemik. Pengobatan dengan tissue plasminogen activator (TPA) (n = 36) dibandingkan dengan ultrasound dan TPA (n = 37), dan kombinasi dari TPA, *ultrasound*, dan *microbubbles perflutren-lipid* (n = 38). Kelompok TPA, *ultrasound* dan *microbubbles* mencapai jumlah tertinggi resolusi bekuan lengkap (54,5%) dibandingkan dengan TPA (23,9%)

dan TPA dengan ultrasound (40,8%).<sup>9,13</sup>

Studi lain yang dilakukan oleh Alexandrov et al. menggunakan data dari percobaan CLOTBUST sebagai kontrol historis. Pasien dalam penelitian dimasukkan jika onset stroke dalam waktu 3 jam dari presentasi. Penelitian ini menunjukkan *microbubbles perflutren-lipid*, dalam kombinasi dengan Doppler transkranial dan TPA, dan menunjukkan hasil yang menggembirakan. Peningkatan rekanalisasi lengkap dari 18% (hanya TPA, n = 63) menjadi 50% (TPA, *ultrasound* dan *microbubbles*, n = 12) diamati ketika ultrasound dikombinasikan dengan *microbubbles*. Selanjutnya, rekanalisasi dipertahankan secara signifikan lebih sering (42%) setelah 2 jam dengan penambahan *microbubbles*, dibandingkan dengan ultrasound dan TPA (38%, n = 63) dan TPA saja (13%). Para penulis menemukan bukti bahwa gelembung mikro mungkin telah meresap di luar oklusi, lebih lanjut meningkatkan efek sonothrombolitik, sementara *ultrasound* dan TPA saja tidak menembus sepenuhnya.<sup>10,13</sup>

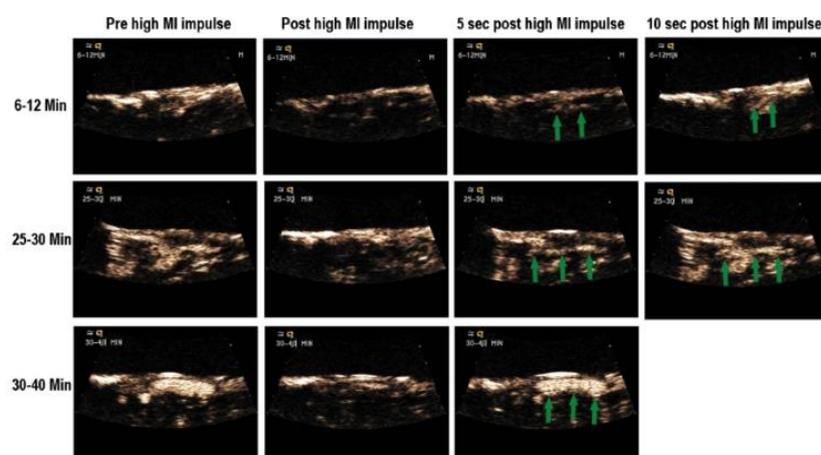
Beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa sonotrombolisis yang menggunakan *ultrasound* dan *microbubbles* efektif dalam penghancuran trombus. Hal ini membuat sonotrombolisis beralih dikembangkan untuk penghancuran trombus pada penyakit infark miokard.

### 3.3 Potensi Sonothrombolisis Berbasis Ultrasound dan Microbubbles sebagai Teknologi Terapeutik pada Penyakit Infark Miokard

*Microbubbles* adalah bola mikro lipid-shell berisi gas atau udara dalam kisaran ukuran mikron yang telah digunakan sebagai kontras ultrasound.<sup>11</sup> *Microbubbles* mengalami kavitasitas atau osilasi yang stabil ketika ditargetkan oleh sinar *ultrasound*. Hal ini meningkatkan kualitas diagnostik gambar *ultrasound* yang diperoleh pada pasien. *Microbubbles* tidak hanya beresilasi tetapi juga meledak dan meletus di bawah tekanan ultrasound yang kuat. Reaksi ini melepaskan energi di lingkungan setempat. Karena pelepasan energi ini, penerapan *ultrasound* dan *microbubbles* sebagai metode penghancuran trombus dalam pengaturan infark miokard akut dan stroke iskemik akut menjadi topik penelitian intensif dalam penelitian pada manusia.<sup>12</sup>

Studi *in vitro* dan *in vivo* telah mengungkapkan bahwa kehadiran *ultrasound* meningkatkan lisis bekuan darah, terutama pada *ultrasound* dengan daya tinggi.<sup>13</sup> Suatu studi percontohan dan praklinis telah menunjukkan bahwa *ultrasound* diagnostik transtoraks yang menginduksi kavitasitas dari *microbubbles* yang diberikan secara intravena (sonotrombolisis) meningkatkan rekanalisasi angiografik dan perfusi mikrovaskular pada pasien dengan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST.<sup>14</sup>

Studi lain mengatakan bahwa potensi impuls pemicu trombolisis dari ultrasound diagnostik transduser (DUS) (pertama kali diperiksa dalam model anjing dengan trombosis cangkok arteriovenous) dimana impuls *high mechanical index* (MI) intermiten (semua <1,9 MI) diterapkan melalui phantom peniru jaringan setebal 6 cm hanya ketika pencitraan low MI mendeteksi *microbubbles* dalam trombus. *Ultrasound* atau pencitraan low MI diagnostik digunakan untuk mendeteksi perubahan ukuran dan aliran dalam cangkok rekanalisasi. Diamati bahwa aplikasi berulang dari *impuls ultrasound high MI*, saluran kecil berkembang ke saluran yang lebih besar (Gambar 2).<sup>15</sup>



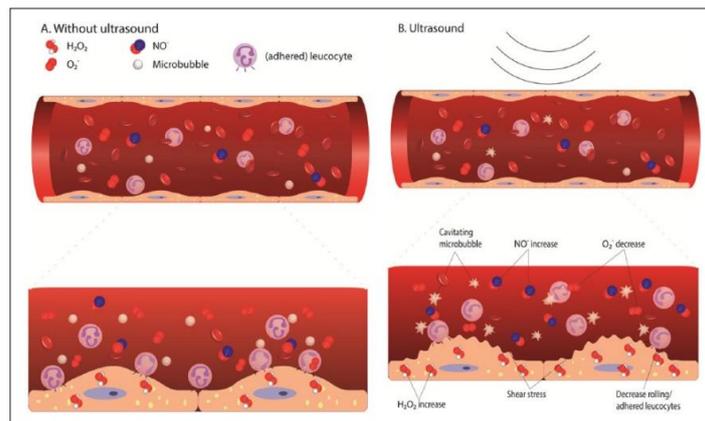
Gambar 2. Low MI dari Cangkok Arteriovenosa Trombosis ketika Menerapkan Aplikasi *Intermiten Impuls high MI DUS* selama Infus Intravena dari *Microbubbles* yang Dienkapsulasi Lipid.

Saluran kecil (panah hijau) yang perlahan terisi kembali di awal terapi (baris atas pada 6-12 menit pengobatan) akhirnya menjadi saluran besar (panah hijau baris tengah pada 20-30 menit terapi) dan akhirnya

mengembalikan aliran dengan pengisian cepat pada 30-40 menit terapi (panah hijau; baris bawah)<sup>15</sup>

Sebuah studi Xie, Feng et al. menunjukkan bahwa *impuls high mechanical index (high MI)* yang dipandu dari *probe ultrasound* diagnostik, dikombinasikan dengan *microbubbles non-target* intravena, dapat meningkatkan aliran dan fungsi mikrovaskular dalam area risiko setelah oklusi trombotik LAD akut pada babi normal dan hiperkolesterolemia dengan aterosklerosis koroner yang mendasarinya. Efek menguntungkan dari impuls high MI yang dipandu dan *microbubbles* tampaknya paling besar pada babi dengan aterosklerosis yang mendasarinya, menghasilkan tingkat rekanalisasi epikardial yang lebih tinggi dan pengurangan yang lebih besar dalam ukuran infark.<sup>16</sup>

Efek mikrovaskular dari *ultrasound* dan *microbubbles* pada tingkat sel endotel mengakibatkan penurunan respon inflamasi dan menyebabkan vasodilatasi melalui: (1) aktivasi tegangan geser yang mengakibatkan peningkatan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intraseluler, yang menghasilkan produksi NO ekstraseluler; (2) penurunan superoksida; dan (3) penurunan *rolling/adhered* leukosit.<sup>17</sup>



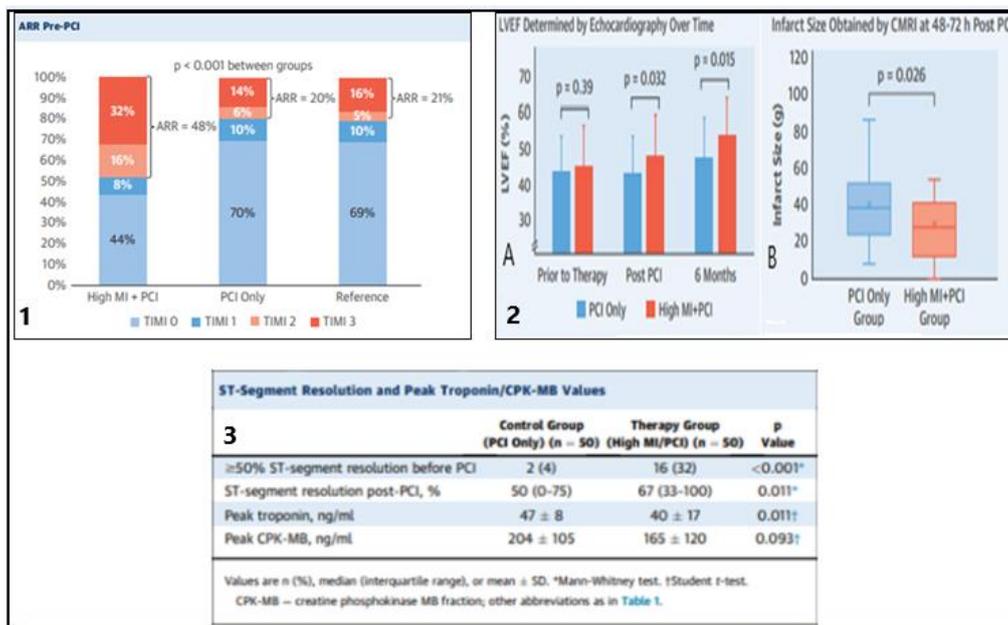
Gambar 3. Pengaruh *Ultrasound* dan *Microbubbles* pada Tingkat Sel Endotel. (a) Situasi yang tidak diobati tanpa ultrasound; (b) pengobatan dengan *ultrasound*.<sup>17</sup>

Karena kavitasi *microbubbles* yang diinduksi *ultrasound* menyebabkan tegangan geser lokal pada trombus dan batas endotel, dipostulasikan bahwa kekuatan mekanik lokal merangsang sel endotel untuk menghasilkan NO. Mekanisme stimulasi pelepasan NO ini mungkin disebabkan oleh produksi hidrogen intraseluler peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Produksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intraseluler terdeteksi secara *in vitro* setelah perawatan sel endotel dengan kontras *ultrasound*. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> intraseluler ini telah terbukti merangsang produksi NO dengan aktivasi NO endotel *synthase*. NO digunakan untuk vasodilatasi pembuluh darah. Selain itu, dalam beberapa penelitian *in vivo*, telah dibuktikan bahwa penerapan *ultrasound* saja di daerah di mana iskemia/reperfusi terjadi mengakibatkan vasodilatasi lokal dan penurunan jumlah leukosit *rolling/adhered*. Ketika *microbubbles* ditambahkan dalam pengaturan ini, aplikasi *ultrasound* semakin meningkatkan vasodilatasi dan menurunkan jumlah leukosit yang menyebabkan penurunan respon inflamasi.<sup>17</sup>

### 3.4 Kombinasi Sonothrombolisis dengan Penambahan PCI untuk Terapi Infark Miokard

Secara mekanis, *impuls high mechanical index (MI)* telah terbukti menimbulkan pertumbuhan asimetris dan runtuhnya *microbubbles*, yang kemudian menghasilkan gaya geser yang dapat melarutkan trombi. Kavitasi *microbubbles* yang disebabkan oleh *impuls high MI* menciptakan gaya geser yang mampu melarutkan arteri koroner dan trombus mikrovaskuler. Geser yang diinduksi kavitasi juga menginduksi pelepasan oksida nitrat sel darah merah dan endotel yang selanjutnya dapat meningkatkan aliran mikrovaskuler. Sebuah uji klinis yang menggunakan 100 orang sampel manusia untuk mengetahui efek sonotrombolisis + PCI pada infark miokard khususnya STEMI telah dilakukan. 100 sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol (PCI), masing-masing kelompok berisi 50 sampel. Kelompok terapi atau sonotrombolisis + PCI (high MI + PCI) yaitu kelompok yang diintervensi dengan *impuls high mechanical index (MI)* dari *transduser ultrasound* diagnostik selama infus *microbubbles* intravena yang dilakukan sebelum dan setelah PCI sedangkan kelompok kontrol (PCI) hanya dilakukan intervensi PCI saja. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rekanalisasi pembuluh darah infark pada angiogram pertama sebelum PCI terlihat pada kelompok terapi (high MI+ PCI) yaitu sebesar 48% dibandingkan dengan kelompok kontrol (PCI saja) yaitu sebesar 20%, dan pada kelompok referensi (kelompok yang hanya diberi PCI diluar kelompok kontrol) yaitu sebesar 21%. Demikian pula, tingkat aliran TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) grade 3 lebih tinggi

pada kelompok terapi (high MI+PCI) dibandingkan kelompok kontrol (PCI saja). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian sonotrombolisis sebelum PCI mampu memberikan hasil rekanalisasi pembuluh darah infark yang lebih besar nilainya.<sup>3</sup>



Gambar 4. Pengaruh Sonotrombolisis + PCI pada Infark Miokard Segmen ST Elevasi.<sup>3</sup>

1. Perubahan % Rekanalisasi Pembuluh Darah Infark pada Kelompok Terapi, Kontrol, dan Referensi.
2. Perubahan Nilai % LVEF dan Ukuran Infark pada Kelompok Terapi dan Kontrol: (A) LVEF sebelum terapi PCI, LVEF setelah terapi PCI, LVEF sesudah 6 bulan terapi. (B) Ukuran infark berkurang.
3. Perubahan % resolusi segmen ST, kadar CST, dan CPK-MB

Hasil LVEF sebelum terapi PCI, setelah terapi PCI, dan 6 bulan setelah terapi PCI menunjukkan hasil yang lebih meningkat pada kelompok terapi (high MI+ PCI) dibandingkan dengan kelompok kontrol (PCI saja). Ukuran infark setelah terapi juga lebih berkurang pada kelompok terapi dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu, resolusi segmen ST >50% sebelum PCI pada kelompok terapi (high MI+PCI) sebesar 32% lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (PCI saja) sebesar 4%. Resolusi segmen ST setelah PCI juga lebih tinggi pada kelompok terapi dibandingkan kelompok kontrol. *Cardiac-specific troponin* (CST) dan *creatine phosphokinase MB* (CPK MB) juga lebih rendah pada kelompok terapi dibandingkan kelompok kontrol. Semua hasil tersebut menunjukkan bahwa sonotrombolisis ditambahkan ke PCI meningkatkan tingkat rekanalisasi dan mengurangi ukuran infark, serta menghasilkan perbaikan berkelanjutan dalam fungsi sistolik setelah STEMI.<sup>3</sup>

### 3.5 Optimalisasi Pengaplikasian Sonotrombolisis Kedepannya

#### 3.5.1 Penggunaan Agen Kontras Microbubble bertarget

Keuntungan potensial lain dari kontras ultrasound adalah kemungkinan menargetkan *microbubbles* ke lokasi yang diinginkan. Pada awalnya, diperkirakan bahwa *microbubbles* melewati mikrosirkulasi dengan bebas. Namun, ditemukan bahwa ini tidak terjadi pada jaringan yang meradang atau terluka. Neutrofil dan monosit yang diaktifkan menyebabkan *microbubbles* dengan cangkang lipid yang mengandung albumin atau fosfatidil serin untuk diikat dan menjadi difagositosis. Strategi penargetan yang lebih spesifik dapat digunakan untuk meningkatkan pembubaran trombus dengan *ultrasound* dan *microbubbles* (*sonothrombolysis*).<sup>17</sup>

*Microbubbles* yang ditargetkan dapat didefinisikan sebagai *microbubbles* yang secara selektif mengikat jenis jaringan tertentu. Manfaatnya adalah, dibandingkan dengan *microbubbles non-spesifik*, ketika diaktifkan oleh *ultrasound* untuk menginduksi kavitasi yang stabil dan inersia, efek ini hanya akan mempengaruhi trombus yang diinginkan sambil meminimalkan potensi risiko kerusakan pembuluh darah pada trombus yang tidak ditargetkan. *Nanodroplet* juga menarik baru-baru ini mengingat ukuran awal yang jauh lebih kecil dari *nanodroplet* ini dibandingkan dengan *microbubbles* sehingga dapat menghasilkan puing-puing bekuan yang lebih kecil dengan teknik ini. Selain itu, terdapat *microbubbles magnetik* (MMBs) yang dapat dipandu menggunakan magnet untuk memungkinkan akumulasi MMBs di wilayah yang diinginkan. Beberapa studi *in vitro* telah menunjukkan kelayakan teknik ini untuk meningkatkan konsentrasi *microbubbles* lokal pada

trombus dan untuk meningkatkan hasil lisis bekuan dibandingkan dengan *microbubbles non-magnetik*.<sup>7</sup>

Terdapat juga *microbubbles* bertarget trombosit atau fibrin yang dapat meningkatkan kemanjuran *microbubbles non-target* tetapi diperlukan persetujuan FDA sebelum aplikasi tersebut dapat diuji.<sup>18</sup> Selain itu, dengan memasukkan antibodi rantai tunggal yang spesifik untuk glikoprotein IIb/IIIa teraktivasi ke dalam cangkang lipid *microbubbles*, interaksi dengan trombosit teraktivasi dapat ditingkatkan, sehingga secara lokal meningkatkan konsentrasi *microbubbles*.<sup>19</sup> Hasil positif dengan kontras yang ditargetkan *ultrasound* telah ditunjukkan secara *in vivo* untuk meningkatkan fibrinolisis. Sebuah studi baru-baru ini dengan *ultrasound* yang ditargetkan dan agen fibrinolitik yang ditargetkan secara *in vivo* pada model tikus menunjukkan hasil yang menjanjikan tidak hanya sehubungan dengan peningkatan fibrinolisis, tetapi juga sehubungan dengan risiko perdarahan yang lebih rendah.<sup>20</sup>

### 3.5.2 Penggunaan High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Frekuensi Ganda

Menurut studi yang dilaksanakan oleh Hynynen, *High intensity focused ultrasound* (HIFU) telah sukses besar untuk dalam aplikasi *ultrasound* terapeutik. Studi lain menunjukkan bahwa HIFU dapat meningkatkan sonotrombolisis untuk menginduksi lisis bekuan darah. Beberapa penelitian *in vitro* telah menunjukkan puing-puing bekuan yang dihasilkan dari HIFU cukup kecil untuk mengurangi risiko emboli paru. Namun, dalam penelitian hewan *in vivo*, telah ada beberapa bukti potensi perdarahan karena kerusakan pembuluh darah, berpotensi karena gelombang berdiri yang dihasilkan. Hipotesis yang diduga dapat mengurangi risiko kerusakan akibat gelombang berdiri dan *ultrasound* intensitas tinggi adalah dengan menggunakan HIFU frekuensi ganda dan menggabungkan HIFU frekuensi ganda dengan agen kontras untuk mengurangi tekanan akustik yang diperlukan untuk menghasilkan lisis trombus yang lebih efektif. Penelitian lain menunjukkan HIFU frekuensi ganda dapat mengurangi energi akustik yang diperlukan untuk hasil sonotrombolisis. Namun, penilaian *in vivo* lebih lanjut harus dilakukan untuk sonotrombolisis yang dimediasi HIFU untuk mengevaluasi potensi risiko emboli paru, kerusakan pembuluh darah, dan perdarahan.<sup>7</sup>

### 3.5.3 Pengaplikasian Sonotrombolisis Portabel pada Ambulans

Studi pada tahun 2020, yang dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui keamanan dan kelayakan aplikasi sonotrombolisis pada pasien STEMI di ambulans menyatakan bahwa *ultrasound* kontras bersifat portabel, tersedia dan non-invasif, serta teknik ini dapat diberikan pada titik perawatan pasien STEMI. Untuk mencegah keterlambatan sistem, sonotrombolisis di ambulans dapat menawarkan solusi yang mudah untuk mencapai reperfusi miokard dini dan secara bersamaan mengobati cedera mikrovaskular dalam pengaturan STEMI. Studi ini akan adalah studi pertama dalam pengaturan ambulans untuk memeriksa kelayakan ultrasonografi kontras terapeutik pra-rumah sakit pada pasien STEMI.<sup>15</sup>

## 4. Conclusion

Tingginya mortalitas penyakit jantung yang menjadi penyebab kematian tertinggi serta infark miokard yang menjadi salah satu penyumbang terbesar kematian menjadi sebuah fokus penting dalam melakukan terapi yang efektif dan tepat. Terapi dengan agen trombolitik dan PCI menjadi terapi yang masih digunakan namun tidak maksimal dalam membersihkan trombus dengan baik. Sonotrombolisis diyakini mampu menjadi terapi yang membersihkan trombus dengan baik dan meminimalisir serpihan trombus menyumbat mikrovaskular. Penambahan kontras *microbubbles* selain membuat peningkatan gelombang akustik dalam mendiagnosis, terdapat energi yang dihantarkan ke lingkungan sekitar yang ditimbulkan dari gaya ledakan *microbubbles* sehingga menyebabkan fragmentasi dan erosi trombus. Efek mikrovaskular dari penggunaan *microbubbles* dapat berdampak pada pemeliharaan endotel sehingga endotel tidak mudah mengalami disfungsi yang menjadi faktor predisposisi dari pembentukan trombus.

Kombinasi sonotrombolisis dengan PCI memberikan potensi yang baik dalam terapi infark miokard. Hal ini ditunjukkan bahwa pada kelompok kombinasi terdapat rekanalisasi pembuluh area infark yang baik yang disertai pengecilan area infark. Juga, terdapat resolusi segmen ST serta LVEF yang meningkat drastis lebih daripada penanganan hanya dengan PCI. Optimalisasi sonotrombolisis kedepannya dengan menggunakan *microbubbles* bertarget yang secara selektif mempengaruhi trombus yang diinginkan sambil meminimalkan potensi risiko kerusakan pembuluh darah pada trombus yang tidak ditargetkan. Selain itu, menggunakan penggabungan HIFU frekuensi ganda dengan agen kontras dapat mengurangi tekanan akustik yang diperlukan untuk menghasilkan lisis trombus yang lebih efektif. Penggunaan sonotrombolisis portabel di ambulans dapat menawarkan solusi yang lebih baik dalam penatalaksanaan dini infark miokard. Sinergi peneliti, pemerintah, dan berbagai pihak sangat diperlukan guna terciptanya langkah implementatif sonotrombolisis berbasis *microbubbles* dan *ultrasound* di Indonesia.

## References

- [1] Ojha N, Dhamoon AS. Myocardial Infarction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022, Januari. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
- [2] Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman Tatalaksana Sindrom Koroner Akut Edisi Ketiga. 3rd ed. Irmalita, Juzar DA, Setianto BY, Tobing DP, Firman D, Firdaus I, editors. Jakarta: PP PERKI; 2015.
- [3] National Center for Health Statistics. About Underlying Cause of Death, 1999-2020 [Internet]. CDC WONDER; 2022 [cited 2022 Aug 6]. Available from: Underlying Cause of Death, 1999-2020 Request ([cdc.gov](https://www.cdc.gov))
- [4] Mathias, Wilson Jr et al. “Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73,22 (2019): 2832-2842. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.006
- [5] Leonard S. Lilly. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
- [6] Iverson, Nicole et al. “Convergence of nanotechnology and cardiovascular medicine : progress and emerging prospects.” *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* vol. 22,1 (2008): 1-10. doi:10.2165/00063030-200822010-00001
- [7] Goel, Leela, and Xiaoning Jiang. “Advances in Sonothrombolysis Techniques Using Piezoelectric Transducers.” *Sensors (Basel, Switzerland)* vol. 20,5 1288. 27 Feb. 2020, doi:10.3390/s20051288
- [8] Tavares, Bruno G et al. “Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction.” “A Sonotrombólise Promove Melhora dos Índices de Motilidade e Perfusão do Ventrículo Esquerdo após o Infarto Agudo do Miocárdio.” *Arquivos brasileiros de cardiologia* vol. 118,4 (2022): 756-765. doi:10.36660/abc.20200651
- [9] Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* Feb 2006;37(2):425–9.
- [10] Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, Sharma VK, Lao AY, Tsivgoulis G, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke* May 2008;39(5):1464–9.
- [11] Rubiera, Marta, and Andrei V Alexandrov. “Sonothrombolysis in the management of acute ischemic stroke.” *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* vol. 10,1 (2010): 5-10. doi:10.2165/11316850-000000000-00000
- [12] Sebastiaan T. Roos, et al. “Sonothrombolysis in acute stroke and myocardial infarction: A systematic review”. *IJC Heart & Vessels* vol 4 (2014):1-6, doi:10.1016/j.ijchv.2014.08.003
- [13] Porter, Thomas R, and Wilson Mathias Jr. “Cardiovascular Sonothrombolysis.” *Current cardiology reports* vol. 21,8 86. 25 Jul. 2019, doi:10.1007/s11886-019-1167-z
- [14] El Kadi, S et al. “Sonothrombolysis in the ambulance for ST-elevation myocardial infarction: rationale and protocol.” *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* vol. 29,6 (2021): 330-337. doi:10.1007/s12471-020-01516-9
- [15] Porter, Thomas R, and Wilson Mathias Jr. “Cardiovascular Sonothrombolysis.” *Current cardiology reports* vol. 21,8 86. 25 Jul. 2019, doi:10.1007/s11886-019-1167-z
- [16] Xie, Feng et al. “Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction.” *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* vol. 24,12 (2012): 1400-8. doi:10.1016/j.echo.2011.09.007
- [17] Slikkerveer, Jeroen et al. “Therapeutic application of contrast ultrasound in ST elevation myocardial infarction: Role in coronary thrombosis and microvascular obstruction.” *European heart journal. Acute cardiovascular care* vol. 8,1 (2019): 45-53. doi:10.1177/2048872617728559
- [18] Aguiar, Miguel O D et al. “Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics and Microvascular Obstruction Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction.” *Circulation. Cardiovascular imaging* vol. 13,4 (2020): e009536. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009536
- [19] Wang X, Hagemeyer CE, Hohmann JD, et al. Novel single-chain antibody-targeted microbubbles for molecular ultrasound imaging of thrombosis: Validation of a unique noninvasive method for rapid and sensitive detection of thrombi and monitoring of success or failure of thrombolysis in mice. *Circulation* 2012; 125: 3117–3126.
- [20] Wang X, Palasubramaniam J, Gkanatsas Y, et al. Towards effective and safe thrombolysis and

thromboprophylaxis: Preclinical testing of a novel antibody-targeted recombinant plasminogen activator directed against activated platelets. *Circ Res* 2014; 114: 1083–1093.