

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan perkiraan 17,8 juta kematian tiap tahun (Collaborators 2018). Adanya peningkatan insiden menyebabkan beban penyakit ini tetap tinggi. Angka kematian global tahun 2017 berjumlah 17,8 juta dan berasal dari penyakit kardiovaskular. Diperkirakan sekitar 126,5 juta orang menderita penyakit jantung iskemik dan lebih banyak terjadi pada laki-laki. Pada tahun 2017, angka kematian akibat penyakit jantung iskemik secara umum lebih rendah dari 150 kematian per 100.000 orang, namun melebihi 280 kematian per 100.000 orang di wilayah Eropa Timur dan Asia Tengah (Virani et al. 2020).

Insidens Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST (IMA-EST) di Eropa berkisar sekitar 43 sampai 144 kasus per 100.000 penduduk/tahun. Sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan insidensnya sekitar 50 kasus per 100.000 penduduk/tahun pada tahun 2008 (Ibanez et al. 2018). Di Indonesia pada tahun 2013 menurut Departemen Kesehatan terdapat sekitar 478.000 pasien dengan penyakit jantung koroner dan prevalensi IMA-EST dari kejadian infark miokard meningkat dari 20% menjadi 40% (Balitbangkes 2013). Sementara itu pada tahun 2018, terdapat 1,5% atau 1.017.290 orang yang didiagnosis mengalami penyakit jantung di Indonesia. (Balitbangkes 2018). Walaupun peningkatan kualitas dan perkembangan tatalaksana infark miokard akut dalam beberapa dekade terakhir telah mengurangi angka mortalitas tetapi resiko komplikasi kardiovaskular paska infark miokard seperti gagal jantung dan kematian masih merupakan hal yang sulit diprediksi (Dong et al. 2015). Data di RSUP Dr. M. Djamil menunjukkan 62 pasien IMA-EST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer (IKPP) dari Juli 2018 sampai November 2018 dengan angka kejadian gagal jantung akut selama rawatan sebesar 17,7%, aritmia 9,6%, syok kardiogenik 8%, dan meninggal 6,4%.

Reperfusi dengan IKPP merupakan terapi standar untuk menyelamatkan miokardium yang iskemik dan mengurangi ukuran infark. Akan tetapi, reperfusi itu sendiri dapat menyebabkan cedera lebih lanjut pada jaringan miokardium yang dikenal sebagai cedera iskemia-reperfusi miokardium akut (CIRMA). Cedera ini mempengaruhi hingga 50% dari ukuran akhir suatu infark (Tapuria et al. 2008). Strategi protektif untuk melindungi organ dari cedera iskemia-reperfusi adalah *Remote Ischemic Post Conditioning* (RIPC). RIPC merupakan prosedur iskemik-reperfusi berulang dengan menggunakan spigmomanometer di lengan atas kiri dengan tekanan 200 mmHg selama 5 menit setiap siklusnya sebanyak 4 siklus,

dimulai setelah *crossing wire* atau *crossing balloon* pada intervensi koroner perkutan primer (B. Cao et al. 2018).

Fenomena *postconditioning* menginduksi ekspresi *phospho-Akt* dan menimbulkan efek kardioproteksi dengan menghambat *mitochondrial permeability transition pore* (mPTP) dan membuka saluran *mitochondrial potassium ATP* (mK<sub>ATP</sub>). Penelitian menunjukkan bahwa RIPC yang dilakukan di lengan atas saat intervensi koroner perkutan primer pada pasien IMA-EST menimbulkan efek protektif terhadap cedera reperfusi di jantung dan ginjal (B. Cao et al. 2018; Tapuria et al. 2008). Ada jalur-jalur seperti *Survival Activating Factor Enhancement* (SAFE) dan *Reperfusion Injury Salvage Kinase* (RISK) yang berperan dalam fenomena *conditioning* untuk memberikan efek kardioprotektif terhadap CIRMA (Kleinbongard, Skyschally, and Heusch 2017; Tsang, Hausenloy, and Yellon 2005).

Fenomena *conditioning* memiliki beragam mediator yang terlibat dalam proses pensinyalan untuk menyebabkan efek kardioprotektif. Penelitian menunjukkan bahwa mediator seperti *endothelin-1* (ET-1) dan nitrit oksida (NO) kadarnya dipengaruhi oleh fenomena *conditioning* (Jin et al. 2019). Fenomena *conditioning* memberikan efek protektif dengan menurunkan kadar ET-1 dan meningkatkan kadar NO. NO selanjutnya bersama eNOS memberikan efek protektif melalui jalur RISK dan interaksinya dengan *soluble guanylate cyclase* sehingga menghambat pembukaan mPTP (D J Hausenloy and Yellon 2009). Mediator lain seperti *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) dan *Stromal Cell-Derived Factor-1 $\alpha$*  (SDF-1 $\alpha$ ) tampak mengalami peningkatan akibat fenomena *conditioning* (Davidson et al. 2013; Ruze et al. 2019). MIF merupakan suatu mediator potensial yang dibawa dari tempat dilakukannya stimulus *conditioning* menuju jantung untuk memberikan efek kardioproteksi (W. Wang et al. 2018). SDF-1 $\alpha$  juga berperan ganda melalui perlindungan secara akut miokardium dari cedera iskemia reperfusi dan secara kronis menstimulasi perbaikan miokardium melalui sel punca yang dibawa ke lokasi cedera (Bromage, Davidson, and Yellon 2014).

Penelitian lain menunjukkan adanya peran *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) dan beberapa *micro-RNA* (miRNA) 145 melalui jalur pensinyalan kardioprotektif dari fenomena *conditioning*. TGF- $\beta$  dan miRNA-145 bekerja dalam jalur RISK untuk mempengaruhi pembukaan mPTP dalam rangka memberikan efek kardioprotektif (D J Hausenloy and Yellon 2009; Xia, Li, and Irwin 2016).

Atas dasar ini, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* (RIPC) terhadap mediator Cedera Iskemia Reperfusi Miokardium Akut

(CIRMA) pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST (IMA-EST) yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer (IKPP).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar ET-1 pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
2. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar MIF pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
3. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar eNOS pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
4. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar NO pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
5. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
6. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar TGF- $\beta$  pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?
7. Apakah terdapat pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar miRNA-145 pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap mediator Cedera Iskemia Reperfusi Miokardium Akut pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar ET-1 pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
2. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar MIF pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
3. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar eNOS pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
4. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar NO pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
5. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
6. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar TGF- $\beta$  pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer
7. Menganalisis pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap kadar miRNA-145 pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer



## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh *Remote Ischemic Post Conditioning* terhadap pencegahan cedera reperfusi akut pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer

### **1.4.2 Klinik**

Penelitian ini diharapkan dapat diterapkan dalam pencegahan cedera iskemia-reperfusi miokardium pada pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST

### **1.4.3 Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pelayanan kesehatan yang optimal bagi pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST

