

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Strategi reperfusi pada infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) baik berupa intervensi koroner perkutan primer (IKPP) maupun fibrinolitik terbukti dapat menurunkan angka mortalitas, luas infark dan memperbaiki fungsi ventrikel kiri meskipun reperfusi itu sendiri dapat menyebabkan terjadinya efek tambahan. Reperfusi yang terjadi secara cepat dapat menyebabkan terjadinya gangguan kontraktilitas miokard yang reversibel (*myocardial stunning*), aritmia ventrikuler dan disfungsi miokard. Pola cedera pada miokard ini dikenal sebagai cedera reperfusi, dan akumulasi dari kejadian ini dapat mengakibatkan nekrosis miosit, menghambat penyembuhan infark serta berkontribusi terhadap insiden gagal jantung paska infark.<sup>1</sup>

Prosedur *myocardial ischemic conditioning* merupakan intervensi yang dilakukan untuk melindungi jantung dari cedera akibat paparan iskemik yang berlangsung lama. Prosedur ini bisa dilakukan sebelum, selama, atau sesudah iskemik yang lama. Penelitian oleh Kharbanda dkk. (2002) bahwa *ischemic conditioning* mencegah terjadinya disfungsi endotel akibat cedera reperfusi/iskemik pada manusia dan mengurangi perluasan infark miokard pada percobaan hewan. *Remote ischemic conditioning* (RIC), merupakan induksi yang dilakukan dengan beberapa episode iskemik dan reperfusi singkat pada organ yang jauh dari jantung, dikembangkan sebagai strategi yang efektif untuk perlindungan inter-organ terhadap efek bahaya dari cedera reperfusi/iskemik akut tersebut. Mekanisme RIC sangat kompleks, dimana melalui stimulus proteksi jantung yang dikirim dari organ atau jaringan yang jauh, tetapi mekanisme pastinya masih belum jelas, diduga ada keterlibatan faktor neurogenik, humoral, dan sistemik. Telah terbukti bahwa hantaran faktor protektif melalui aliran darah ke dalam sirkulasi sebagai respon stimulus RIC dari organ atau jaringan.<sup>2,3</sup>

*Ischemic postconditioning* adalah serangkaian kemampuan dari oklusi baik koroner atau sirkulasi arteri perifer setelah cedera iskemik yang parah sebagai proteksi melawan cedera reperfusi/iskemik dari miokard. Pada model binatang, *ischemic postconditioning* (menggunakan sirkulasi koroner) hampir sama efektifnya dengan *ischemic preconditioning* dan melibatkan mekanisme patogenesis yang sama. *Ischemic post conditioning* menyebabkan proteksi jantung dengan mengaktivasi *protein kinase survival* melalui jalur *reperfusion-injury salvage kinase*.<sup>2,3</sup>

Pada kejadian infark miokard akut di tingkat seluler terjadi proses inflamasi yang menginduksi produksi dari kemokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang akan membawa neutrofil dan fagosit ke daerah di jantung yang mengalami iskemia sehingga akan membersihkan matriks dan jaringan dan sel-sel yang mati tersebut.<sup>4,5</sup> Jaringan yang mengalami iskemia tersebut akan memproduksi *stromal cell derived factor 1-  $\alpha$*  (SDF-1 $\alpha$ ) yaitu suatu kemokin yang muncul karena diinduksi oleh *Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$* . Kemokin SDF-1 $\alpha$  dihasilkan oleh sel stromal, sel endotel dan kardiomyosit.<sup>6-8</sup> Kemokin ini memiliki peranan penting dalam *stem cell homing*, kemampuan bertahan hidup, proliferasi, perbaikan kardiomyosit, angiogenesis, vaskulogenesis dan remodelling ventrikel yang terjadi mengikuti kejadian infark miokard.<sup>4,5</sup>

Kemokin atau nama lainnya *cytokine chemoattractant* memiliki peran penting dalam regulasi dan pergerakan dari hematopoietik dan sel progenitor lainnya. Kemokin ikut terlibat dalam transkripsi, apoptosis dan angiogenesis. Terdapat lebih dari 50 jenis kemokin terdapat pada manusia yang diklasifikasikan berdasarkan posisi dari dua gugus N sistein residual terminal menjadi CXC, CCC, XC atau CX3C. Pada iskemia miokard, beberapa kemokin seperti subtype dari CXC dan CC ikut terlibat dalam proses infark miokard pada beberapa penelitian klinis maupun eksperimental. *Stromal derived factor 1-  $\alpha$*  akan berikatan dengan reseptornya yaitu CXCR4, suatu G protein reseptor yang ketika berikatan dengan SDF-1 $\alpha$  membentuk aksis SDF-1 $\alpha$  – CXCR4 yang akan menginisiasi kaskade jalur sinyal mekanisme *G $\alpha$ 1 dependent*, aktivasi *phosphoinositide 3 kinase (P13K)*, *mitogen activated protein kinase (MAPK)*, dan *Janus Kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling* yang berperan dalam fungsi kardioprotektif.<sup>1,6</sup>

Kemokin *stromal derived factor-1 $\alpha$*  (SDF-1 $\alpha$ ) memiliki dua manfaat yang penting sebagai kardioprotektif pada kejadian IMA-EST. Pertama, SDF-1 $\alpha$  pada beberapa studi klinis dan experimental akan meningkat dan meregulasi migrasi dari sel punca ke daerah yang mengalami iskemia. Penghantaran SDF-1 $\alpha$  pada kejadian IMA berhubungan dengan produksi sel punca, angiogenesis, dan fungsi ventrikel kiri pada beberapa studi yang dilakukan pada hewan. Kedua, SDF-1 $\alpha$  mungkin memiliki peranan pada *remote ischemic conditioning (RIC)*, dimana fenomena cedera reperfusi yang ditimbulkan ketika menjalani prosedur IKPP. Cedera reperfusi ini akan diminimalisir dengan melakukan *remote ischemic conditioning*. Pada studi oleh Matsuoka dkk (2014), Davidson dkk (2013), yang dilakukan di hewan percobaan SDF-1 $\alpha$  akan meningkat pada subjek yang dilakukan RIC. Jalur sinyal P13K, MAPK dan JANUS-

STAT ikut berperan dalam mekanisme RIC sebagai kardioprotektif kejadian cedera reperfusi.<sup>4,7,12</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP dilakukan RIPC dengan tidak dilakukan RIPC?

## 1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat kadar SDF-1 $\alpha$  yang lebih tinggi pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP dengan dilakukan RIPC dengan yang tidak dilakukan RIPC.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP dan dilakukan RIPC dengan yang tidak dilakukan RIPC.

### Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar pasien IMA-EST yang menjalani IKPP pada Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui perbedaan median kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien IMA-EST sebelum dan 48 jam setelah menjalani IKPP dilakukan RIPC di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang
3. Mengetahui perbedaan median kadar SDF-1 $\alpha$  pada pasien IMA-EST sebelum dan 48 jam setelah menjalani IKPP tanpa RIPC di Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSUP Dr. M. Djamil Padang
4. Mengetahui perbedaan median kadar SDF-1 $\alpha$  pasien IMA-EST yang menjalani IKPP dilakukan RIPC dibandingkan dengan IKPP tanpa RIPC

## 1.5 Manfaat Penelitian

### **Akademik**

Memberikan pengetahuan tentang peran RIPC terhadap SDF-1 $\alpha$  pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP, sehingga dapat digunakan sebagai agen kardioprotektif

### **Klinik**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat mendorong penerapan RIPC dalam menatalaksana pasien IMA-EST sehingga didapatkan luaran yang lebih baik

### **Masyarakat**

Meningkatkan pelayanan kesehatan dalam hal pengobatan yang optimal bagi pasien IMAEST.

