

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner merupakan suatu kondisi gangguan fungsi jantung akibat otot-otot jantung kekurangan oksigen oleh karena penyempitan pembuluh darah koroner. Salah satu penyakit jantung koroner yang sering ditemukan adalah infark miokard. Infark miokard merupakan suatu kondisi nekrosis miokardium oleh trombus yang merupakan manifestasi akut pecah/ koyak nya plak atheroma pembuluh darah koroner.<sup>1</sup>

Menurut laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012, diperkirakan sekitar 17,5 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat penyakit kardiovaskular, dan 80% diantaranya diakibatkan oleh infark miokard.<sup>2</sup> Di Asia, angka kematian akibat infark miokard sekitar 114 per 100.000 orang per tahun.<sup>3</sup> Di Indonesia menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, angka kejadian Penyakit Jantung Koroner yang sudah terdiagnosa oleh dokter/ berdasarkan gejala adalah sekitar 1,5%.<sup>4</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2004-2010, terdapat 1501 pasien penderita Penyakit Jantung Koroner.<sup>5</sup> Penyakit infark miokard akut/ IMA menempati urutan ke-9 penyakit rawat inap terbanyak di RSUP Dr.M Djamil sebanyak 504 kasus pada tahun 2016.<sup>6</sup> Angka kematian akibat penyakit kardiovaskuler diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 22,2 juta jiwa pada tahun 2030.<sup>2</sup>

Infark miokard terjadi saat iskemik yang cukup parah menjadi nekrosis pada otot-otot jantung. Kondisi ini dapat mengakibatkan komplikasi berupa gangguan hemodinamik dan komplikasi kardiak. Gangguan hemodinamik seperti gagal jantung (hipotensi & *cardiac output* rendah), aritmia dan gangguan konduksi dalam fase akut (aritmia supraventrikuler, aritmia ventrikel, sinus bradikardi dan blok jantung) serta komplikasi kardiak berupa regurgitasi katup

mitral, ruptur jantung, ruptur septum ventrikel, infark ventrikel kanan, perikarditis, dan trombus ventrikel kiri.<sup>1</sup> Tubuh berusaha mengkompensasi kondisi infark dengan melakukan pembersihan sel miokard yang mati oleh makrofag dan menggantinya dengan jaringan ikat kolagen (fibrosis).<sup>7</sup>

Berdasarkan pemeriksaan elektrokardiogram/ EKG dan marka jantung, infark miokard dikelompokkan menjadi 2 jenis, yaitu *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) dan *Non ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI). Kedua tipe infark miokard ini sama-sama terjadi peningkatan marka jantung. Gambaran EKG NSTEMI, biasanya disertai gambaran ST depresi dan/atau gelombang T inversi sedangkan gambaran EKG STEMI biasanya disertai ST elevasi yang kemudian menunjukkan gambaran gelombang Q patologis.<sup>7</sup>

Iskemik yang terjadi pada miokard dalam waktu yang lama akan mengakibatkan jejas ireversibel dan kematian sel otot jantung. Hal tersebut mengakibatkan kematian sel yang disertai sekumpulan sel radang (leukosit) yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat merusak sel melalui peroksidasi membran lipid, kerusakan inti dan ikatan silang protein. Sel dapat menghasilkan beberapa sistem enzimatik dan non-enzimatik untuk menonaktifkan radikal bebas yang terbentuk, yaitu *Superoksida Dismutase* (SOD), *Glutathion Peroksidase* (GSH), katalase, anti-oksidan endogen dan eksogen (vitamin A, C, dan E, serta  $\beta$ -karoten) dan protein transpor (transferin, feritin, dan seruloplasmin).<sup>8</sup>

SOD merupakan enzim yang mengkatalis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen.<sup>9</sup> Berdasarkan kofaktor penyusun SOD, SOD diklasifikasikan menjadi empat macam, yaitu tembaga-zinc-SOD (Cu, Zn-SOD), besi SOD (Fe-SOD), mangan SOD (Mn-SOD), nikel SOD.<sup>10</sup> ROS termasuk  $O_2^-$  dan reaksinya dengan nitrit oksida (NO) dapat menghasilkan *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ) yang dapat mengakibatkan kerusakan endotel dan jaringan yang memperlantai terjadi iskemik.<sup>11</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh

*Guayoun Yang, et al* menggunakan spesimen cerebral tikus yang diinduksi mengalami infark serebral, terdapat pengurangan luas area infark sebesar 26% pada tikus transgenik yang mengekspresikan Cu-Zn-SOD manusia.<sup>12</sup> Stress oksidatif dan radikal bebas memiliki peranan penting dalam proses terbentuknya aterosklerosis. Stress oksidatif yang dihasilkan dari peroksidasi lipid dalam tunika intima vaskuler menginduksi peningkatan sitokin inflamasi yang mampu menarik molekul monosit dan leukosit ke dalam tunika intima hingga akhirnya terbentuk sel busa/*foam cell* yang lebih banyak menghasilkan sitokin inflamasi dan radikal bebas ( $O_2^-$ ).<sup>7</sup>

*Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-Inhibitor)* bersamaan dengan aspirin,  $\beta$ -blocker, dan anti trombolitik merupakan terapi medikamentosa untuk mengurangi angka mortalitas pada pasien infark miokard akut.<sup>13</sup> *ACE-Inhibitor* dapat menurunkan produksi angiotensin 2 melalui penghambatan aktifitas *Angiotensin-Converting Enzyme*. sehingga, dapat mengakibatkan natriuresis, penurunan tekanan darah, dan meningkatkan *remodelling* miosit kardiak.<sup>14</sup> *ACE-Inhibitor* juga dapat menurunkan degradasi bradikinin yang merupakan vasodilator poten yang sebagian dapat merangsang pelepasan nitrit oksida dan prostasiklin.<sup>15</sup> Berdasarkan pedoman tatalaksana sindrom koroner akut yang diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) tahun 2015, jenis *ACE-Inhibitor* yang digunakan adalah captopril, ramipril, lisinopril dan enalapril.<sup>16</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Harianto dkk* menyatakan bahwa frekuensi terbesar dan merek dagang obat kardiovaskuler yang paling banyak diresepkan adalah golongan *ACE-Inhibitor*.<sup>17</sup> Kaptopril merupakan salah satu jenis *ACE-Inhibitor* yang paling banyak diresepkan di Indonesia. Selain kaptopril, ramipril menjadi salah satu jenis *ACE-Inhibitor* yang juga sering diresepkan, selain harga yang relatif murah, ketersediaan ramipril tersedia pada fasilitas kesehatan sekunder dan tersier berdasarkan Formularium Nasional tahun 2018.<sup>18</sup> Ramipril dapat diabsorpsi dengan

cepat sehingga mencapai kadar puncak dalam plasma dalam waktu 1 jam serta bioavailabilitas nya yang tidak dipengaruhi oleh makanan.<sup>19</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan *Zhu-Qiu Jin et al* menunjukkan bahwa pemberian ramipril pada tikus yang diinduksi Infark miokard dapat melawan efek radikal bebas yang mengakibatkan *injury* / jejas sel pada miokard dengan menstimulasi sintesis *prostacyclin*.<sup>20</sup> ACE-I atau kinase II yang mengandung *sulphydryl* dapat berperan sebagai antioksidan dalam melawan efek anion superoksida dan radikal non-superoksida. ACE-I secara signifikan dapat menurunkan efek stimulasi *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) terhadap produksi ROS serta memproteksi endotel terhadap penurunan jumlah glutathion (GSH).<sup>21</sup> Selain itu, ACE-I juga mengurangi ROS dengan cara mereduksi Nikotinamide Adenin Dinukleotida Posfat (NADPH) Oksidase dan meningkatkan regulasi Cu/ZnSOD.<sup>22</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Mevlut Sait Keles, et al*, terhadap tikus yang diinduksi infark miokard dengan isoproterenol, pemberian ramipril sebagai terapi *pre-treatment* dapat menurunkan stress oksidatif pasca *myocardial infarction* (MI) dan menurunkan resiko kerusakan DNA oleh radikal bebas.<sup>23</sup>

Berdasarkan uraian diatas, dapat penulis simpulkan bahwa pemberian ACE-I dapat mengurangi *remodelling* jantung serta menurunkan angka kematian pasca MI. Pemberian ACE-I pada MI telah terbukti dapat menurunkan stress oksidatif serta meningkatkan produksi antioksidan seperti halnya SOD. Penelitian mengenai pengaruh pemberian ACE-I khususnya ramipril sebagai *pre-treatment* sebelum terjadinya MI masih sedikit, oleh karna itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian efek protektif ramipril terhadap anti-radikal SOD pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi infark miokard.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian *pre treatment* Ramipril terhadap ekspresi *Superoksida Dismutase* (SOD)1 pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi isoproterenol sebagai model infark miokard?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian *pre treatment* ramipril terhadap ekspresi *Superoksida Dismutase* (SOD)1 pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi isoproterenol sebagai model infark miokard

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi SOD1 pada kelompok kontrol
2. Mengetahui ekspresi SOD1 pada kelompok perlakuan
3. Mengetahui perbedaan ekspresi SOD1 jaringan miokard tikus pada masing masing kelompok

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Untuk Ilmu Pengetahuan

Mengembangkan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian *pre-treatment* ramipril terhadap ekspres SOD1 tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi isoproterenol sebagai model infark miokard

### 1.4.2 Untuk Institusi

1. Merealisasikan salah satu Tri Dharma Perguruan Tinggi dalam melaksanakan penelitian di bidang kesehatan

2. Menjadi tambahan data bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh pemberian ramipril terhadap ekspresi SOD1 pada tikus wistar yang diinduksi isoproterenol sebagai model infark miokard

### 1.4.3 Untuk Peneliti

1. Untuk menambah pengetahuan dan mengaplikasikan pembelajaran yang sudah didapatkan selama masa perkuliahan
2. Sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi masa pre-klinik dan mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran

