
PROFESOR HADYANTO LIM

REVOLUSI
STEM CELL THERAPY
PENYAKIT KARDIOVASKULER

Volume 2



PT. SOFMEDIA



PT. SOFMEDIA

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak menggunakan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah). |
|--|

SM. MD. 99.17.2010

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes, Sp.FK, FESC, FIBA

Revolusi Stem Cell Therapy Penyakit Kardiovaskuler Volume 2

Alamat Distributor : Jl. Mustang, The Palace Residence, Blok B,
No. 39, Medan Polonia

P.T. SOFMEDIA : Jl. Ibus Raya, No. 110, Medan

Design Sampul

Setting & Layout Isi : Tim P.T. SOFMEDIA

Diterbitkan & dicetak oleh P.T. SOFMEDIA - Jakarta

E-mail: sofmedia@hotmail.com

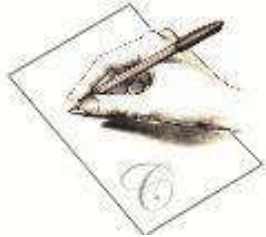
Copyright Pertama : 2011

ISBN : 979-458-576-9

DIPERSEMBAHKAN UNTUK

SOPHIA HADYANTO, S.H., M.H.

VINA HADYANTO, STEVEN HADYANTO, RICHARD HADYANTO



KATA SAMBUTAN

Alhamdulillah, akhirnya buku “Revolusi *Stem Cell Therapy* Penyakit Kardiovaskuler”, volume ini telah terbit. Atas nama pribadi dan Pengurus Pusat Perhimpunan Patobiologi Indonesia, saya mengucapkan selamat atas penerbitan buku tersebut. Buku yang ditulis sejawat Prof. Hadyanto Lim, dr, PhD ini merupakan pelengkap buku serupa volume 1. Buku volume 2 yang memfokuskan pada aplikasi sel punca pada penyakit kardiovaskuler ini diharapkan sangat menarik perhatian para klinisi, mengingat dari berbagai penelitian telah terungkap bahwa peran lingkungan mikro sel punca (*niche stem cell*) sangat penting. Lingkungan mikro telah mengarahkan perkembangan sel punca.

Bila kita mengingat teori metastasis, yaitu *seed and soil theory*, maka peran lingkungan mikro terhadap perkembangan sel kanker yang berada di lingkungan mikro tersebut sangat besar. Metastasis terjadi karena kesesuaian lingkungan mikro dengan kebutuhan sel kanker tersebut. Hal serupa juga terjadi pada lingkungan mikro sel punca. Lingkungan mikro yang mendasari penyakit tertentu tidak sama dengan lingkungan mikro pada kondisi sehat. Keadaan lingkungan mikro ini akan menjadi fokus kajian pada terapi sel punca karena menentukan perkembangan sel punca selanjutnya.

Pada terapi sel punca sekurang-kurangnya akan memunculkan dua pertanyaan mendasar, yaitu (1) siapa yang mengarahkan sel punca menuju ke bagian tubuh yang mengalami kelainan dan (2) siapa yang mengarahkan perkembangan sel punca agar bisa menggantikan sel tubuh yang mengalami kelainan ? Penelitian telah membuktikan bahwa sel punca yang digunakan untuk terapi bisa mengalami (1) transdiferensiasi, (2) fusi dan (3) memberi efek parakrin. Siapa yang mengarahkan ? Sipengarah sel punca akan ikut menentukan nasib terapi sel punca. Bila sampai saat ini terapi sel punca belum memuaskan maka bisa dipahami karena terapi sel punca masih belum sepenuhnya memperhatikan kualitas lingkungan mikronya.

Perkembangan patobiologi telah memasuki ranah *stress cell*, *stress protein* dan *stress gene*, dan bahkan suatu saat akan memasuki *stress quantum*. Penelitian Kazuo Murakami telah mulai membuktikan bahwa kualitas pikiran manusia mampu mempengaruhi ekspresi gen. Hal ini seharusnya menyadarkan kita semua bahwa kondisi sakit tidak terlepas dari kualitas pikiran manusia. Secara logika maka seharusnya otak yang sehat akan mampu menjadikan tubuh kita sehat. Logis kiranya bila mulai dipertanyakan, apakah otak normal dan otak sehat itu sama ?

Akhirnya saya berharap bahwa buku “Revolusi *Stem Cell Therapy* Penyakit Kardiovaskuler” volume 2 ini dapat semakin membuka pemahaman kita bersama, baik para peneliti maupun klinisi, terhadap manfaat dan keterbatasan sel punca untuk terapi penyakit, khususnya di bidang kardiovaskuler. Pemahaman demikian sangat diperlukan agar semakin memacu penelitian sel punca agar terapi sel punca akan semakin berkualitas di Indonesia.

Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS
Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Patobiologi Indonesia

KATA PENGANTAR

Volume II buku ini adalah pelengkap volume I. Buku ini lebih memfokuskan pada hasil penelitian eksperimental pada hewan coba dan penelitian klinis yang mengantarkan pada penggunaan stem cell (sel punca) dalam praktek. Aplikasi klinis dan mekanisme kerja sel punca yang mendasari manfaatnya menjadi dasar pemaparan. Penelitian yang bersifat kontroversial disampaikan untuk menjadi acuan bagi peminat sel punca melakukan penelitian mandiri ataupun untuk penelitian menghasilkan tesis atau disertasi.

Metode penelitian diuraikan secara mendetail. Sehingga dapat dijadikan sebagai pembanding atau acuan. Dengan demikian, dapat diterjemahkan hasil penelitian sel punca ke dalam formulasi hipotesis penelitian atau digunakan dalam praktek klinis. Pemahaman ini penting karena terdapat perlakuan yang amat berbeda antara suatu penelitian terencana baik dengan pasien dalam praktek yang sering disertai komorbiditas.

Penyebab kemajuan dunia kedokteran saat ini adalah karena penelitian. Penerapan hasil penelitian para ilmuwan telah membawa perubahan pengobatan penyakit kardiovaskuler. Dampak tersebut dapat dilihat dari pertambahan usia harapan hidup rata-rata 8 tahun dan kualitas hidup yang meningkat pada pasien penyakit jantung di dunia. Hal ini terjadi karena kemajuan penelitian eksperimental, teknologi dan penelitian klinis. Transplantasi jantung telah meningkatkan harapan hidup seseorang. Namun, keterbatasan dalam ketersediaan organ jantung dan reaksi penolakan yang menghendaki konsumsi obat anti rejeksi seumur hidup, menyebabkan para ilmuwan berupaya mencari solusi yang lebih baik. Penggunaan transplantasi organ dan implantasi jaringan mempunyai keterbatasan daya tahan hidup, paling lama 15 tahun ! Kekurangan implant sintetis dalam menggantikan kerusakan jaringan adalah ketidakmampuan beradaptasi terhadap lingkungan mikro jaringan lokal. Karena itu, perlu dihasilkan materi bagi implantasi jaringan yang bersifat lebih biologis - sebagai terapi. Dalam hal ini, jawaban ditujukan pada penggunaan sel punca baik dari sumsum tulang maupun jantung (cardiac stem cell) dan induced pluripotent stem cell (iPSC).

Meskipun penelitian lanjut dibutuhkan untuk menjawab penggunaan sel punca dalam klinis, hasil yang diperoleh telah memberikan manfaat nyata terhadap fungsi jantung. Penelitian skala besar sangat diperlukan untuk mendapat jawaban lebih komprehensif tentang penggunaan sel punca dewasa. Sampai sekarang ini, hasil penelitian yang diperoleh sangat menjanjikan. Karena itu revolusi penelitian sel punca yang lebih biologis, memperbaiki sel jantung yang telah rusak melalui proses reparasi dan regenerasi miokard, menjadi tumpuan harapan bagi kelangsungan hidup manusia lebih lama dan berkualitas.

Karena itu, buku ini ditujukan bagi mahasiswa kedokteran dan kesehatan, dokter, peneliti, peminat maupun ilmuwan, yang ingin mengembangkan dan menggunakan terapi ilmu sel punca pada jantung. Untuk mendapat pemahaman ilmu kedokteran biologi pada tingkat molekuler dan seluler dari sel punca, disarankan membaca volume I dengan seksama.

Kedua volume buku ini dipersembahkan kepada istri tercinta, Sophia Hadyanto, SH, MH, dan anak-anak kami, Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, Richard Hadyanto, yang senantiasa memberikan kedamaian dalam kehidupan ini. Semoga kontribusi kami yang kecil ini dapat memberikan pencerahan dalam pengembangan keilmuan demi peningkatan kesehatan manusia.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Kata Sambutan	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi.....	vi
1. Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler dan Upaya Penanggulangannya	1
2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan	18
3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung	41
4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik	70
5. Terapi Sel Punca pada Gagal Jantung	93
6. Sel Progenitor Endotel Sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler	109
7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik.....	123
Indeks.....	138

FAKTOR-FAKTOR RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULER DAN UPAYA PENANGGULANGANNYA

- **PENDAHULUAN**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
 - **HIPERTENSI**
 - **HIPERLIPIDEMIA**
 - Pencegahan Primer
 - Pencegahan Sekunder
 - Pencegahan Primer/ Sekunder
 - **MEROKOK**
 - **DIABETES**
 - **OBESITAS DAN OVERWEIGHT (KELEBIHAN BERAT BADAN)**
- **HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DAN TERAPI BERDASARKAN BUKTI TERHADAP KEMATIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **DAFTAR PUSTAKA**

If a man will begin with certainties, he shall end in doubts; but if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties.

— —Francis Bacon, *The Advancement of Learning*, year 1605

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler (PKV) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama baik pada laki-laki maupun wanita di seluruh dunia, termasuk Indonesia.^{1,2} Karena itu, PKV merupakan suatu masalah kesehatan global, dengan beban utama pada negara sedang berkembang.³ Angka mortalitas penyakit kardiovaskuler pada negara dengan low income (low income artinya berpenghasilan US\$825 atau kurang per kapita, high income \$10.066 atau lebih per kapita per tahun)¹ dan middle income (di antaranya) berkisar 80%.⁵ Sebagai negara dengan income tertinggi di dunia, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab sepertiga kematian pada tahun 60-an di Amerika Serikat, sedangkan tahun 90-an angka kematian ini telah menurun hampir 50% dari tingkat sebelumnya.⁶ Hal ini berarti pencegahan dan pengobatan yang efektif dalam menurunkan penyakit jantung koroner harus didasarkan pada pengetahuan berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Indonesia termasuk negara dengan middle income, atau negara berkembang, dengan income sekitar US\$3.000 per kapita tahun 2010 dari US\$2.590 di tahun 2009, berdasarkan hasil sensus Badan Pusat Statistik (BPS).⁷

Studi epidemiologik berhasil mengemukakan sejumlah faktor risiko utama yang menimbulkan perkembangan aterosklerotik PKV dan penelitian klinis acak juga telah memaparkan manfaat dalam mengurangi tingkat faktor risiko.¹ Penelitian Framingham (Framingham Heart Study) pertama kali memelopori penelitian epidemiologik PKV sejak tahun 1948 dengan merekrut 5.209 orang di kota Framingham, Massachusetts, Amerika Serikat, tahun 1948.⁸

Studi Framingham dirancang khusus untuk meneliti insiden penyakit kardiovaskuler dan faktor-faktor yang berhubungan dengan perkembangannya.⁹

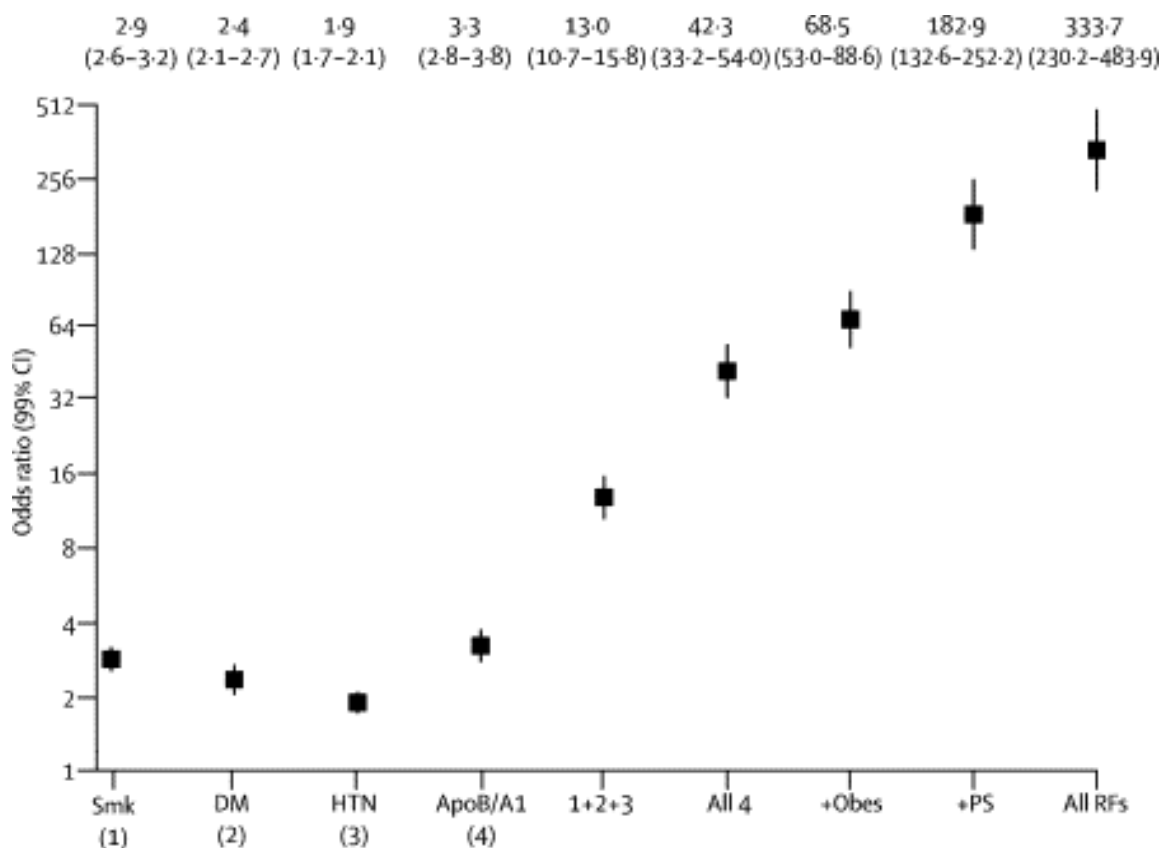
Hasil penelitian ini membuka tabir 4 faktor risiko utama PKV yakni hipertensi, hiperkolesterolemia, hipertrofi ventrikel kiri dan diabetes melitus.⁹ Studi Framingham selanjutnya mendapatkan 7 faktor risiko konvensional utama¹⁰ yaitu usia, jenis kelamin, tekanan darah, kolesterol total dan HDL, merokok, intoleransi glukosa, dan left ventricular hypertrophy (LVH).¹¹ Berdasarkan faktor-faktor risiko ini, dikembangkan algoritma berisi sejumlah skor prediksi penyakit kardiovaskuler, juga dikenal sebagai Framingham Risk Score (FRS) atau skor risiko Framingham,¹² yang mengestimasi risiko mendapat PKV selama 10 tahun¹³ dan akhir-akhir ini estimasi risiko dilakukan selama 30 tahun.^{8, 14, 15} Estimasi jangka pendek kejadian sindroma koroner akut (ACS, acute coronary syndrome) dan kematian mendadak (sudden cardiac death) dalam penilaian 1 tahun memerlukan faktor risiko baru, berupa sejumlah biomarker seperti brain natriuretic protein (BNP), bone morphogenic protein (BMP), transforming growth factor- β (TGF- β) dan neuroprotein D1.¹⁶ Sedangkan faktor-faktor risiko konvensional PKV menjadi target pengobatan untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler jangka panjang.¹⁷

Untuk mendapatkan manfaat penurunan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian PKV, maka timbul pertanyaan, seberapa besar peran masing-masing faktor risiko dalam menimbulkan penyakit kardiovaskuler? Bagaimana gambaran penurunan faktor risiko terhadap penurunan angka mortalitas PKV? Bagaimana penjelasan

kejadian faktor risiko pada tingkat molekuler dan seluler pada PKV- penyakit jantung koroner (PJK) stabil, sindroma koroner akut, infark miokard, dan gagal jantung ? Terapi nonfarmakologik dan farmakologik apa yang terbaik dalam menurunkan kejadian PKV ? Apa manfaat tindakan intervensi, baik percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), atau coronary artery bypass grafting (CABG) ? Apa pula keterbatasan tindakan revaskularisasi miokard tersebut ? Bagaimana manfaat terapi sel punca pada PKV ? Benarkah terapi sel dapat berfungsi ganda sebagai pengganti sel endotel yang telah rusak (reendotelialisasi) dan

menimbulkan pembuluh darah kolateral baru ? Kalau begitu, apakah terapi sel punca merupakan harapan bagi setiap penderita PKV karena akan mendapatkan perbaikan ganda secara alamiah, berupa reendotelialisasi dan bypass alamiah? Topik-topik ini menjadi fokus pembahasan dalam bab ini dan bab-bab berikutnya. Untuk itu, terlebih dahulu akan dipaparkan hasil studi klinis tentang faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskuler.

HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER



Gambar 1. Risiko infark miokard akut dan hubungannya dengan faktor risiko.

Smk = smoking, DM=diabetes mellitus, HTN=hypertension, Obes=abdominal obesity, PS=psychosocial, RF=risk factors. Odds ratios didasarkan pada merokok sekarang vs tidak pernah, tertill atas vs bawah untuk obesitas abdomen, dan kuintil atas dan bawah untuk ApoB/ApoA1. Jika ketiga risiko digantikan dengan merokok sekarang atau sebelumnya, dua tertill atas untuk obesitas abdomen dan empat kuintil atas untuk ApoB/ApoA1, maka odds ratio kombinasi faktor risiko adalah 129.20 (99% CI 90.24-184.99).

Dikutip dari Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.

Studi kasus kontrol terbesar sampai sekarang, dikenal sebagai studi INTERHEART, dimuat di Lancet 2004, merupakan suatu studi amat representatif dari populasi dengan infark miokard. Studi ini merekrut 15.152 kasus dan 14.820 kontrol dari 262 pusat medis di 52 negara, dari seluruh populasi yang tinggal di 5 benua meliputi : Asia, Eropa, Timur Tengah, Afrika, Australia, Amerika Utara, dan Amerika Selatan. Penelitian ini memfokuskan pada hubungan sembilan faktor risiko dengan kejadian infark miokard, yaitu merokok, lipid, hipertensi, diabetes, obesitas, diet, aktivitas fisik, alkohol, dan faktor psikososial. Hasil studi ini mendapatkan bahwa kesembilan faktor risiko tersebut berhubungan dengan 90% population attributable risk (PAR) pada laki-laki dan 94% pada wanita, ⁵ yang berarti bahwa lebih dari 90% proporsi infark miokard disebabkan oleh faktor-faktor risiko tersebut. Sedangkan lima faktor risiko berikut berasosiasi dengan 80% PAR ; rasio apolipoprotein B dan A [(rasio kolesterol LDL dan HDL (odds ratio 3.25)], merokok (2.87), diabetes (2.37), riwayat hipertensi (1.91) dan obesitas abdomen diukur dari rasio pinggang-panggul (1.12) (Gambar 1). ⁵ Rasio ini berhubungan lebih kuat terhadap infark miokard daripada indeks massa tubuh. Faktor risiko obesitas abdomen dan stres berhubungan dengan kejadian infark miokard.¹⁰

Faktor proteksi meliputi konsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran setiap hari (odds ratio 0.70), aktivitas fisik teratur (0.86), dan alkohol moderat (0.91), dengan nilai $p < 0.0001$ (kecuali alkohol dengan $p=0.03$) dalam perbandingan tertil tertinggi dan terendah. Dengan konsumsi buah-buahan, sayur-sayuran dan tidak merokok dapat mengurangi risiko relatif infark miokard sampai 80%. ⁵ Meskipun faktor-faktor ini diamati untuk infark miokard, secara logika semua faktor risiko juga berlaku

sama untuk angina stabil. Dalam praktek klinis, mungkin ditemukan sedikit faktor risiko mendasari kejadian PKV, hal ini menunjukkan bahwa perubahan genetik dalam enzim turut mengatur inflamasi dan stres oksidatif. ¹⁸ Hal ini sesuai dengan hasil INTERHEART bahwa riwayat keluarga dengan infark miokard memiliki odds ratio 1,5 kali lipat dan meningkatkan nilai PAR dari sembilan faktor risiko menjadi 91%. ⁵

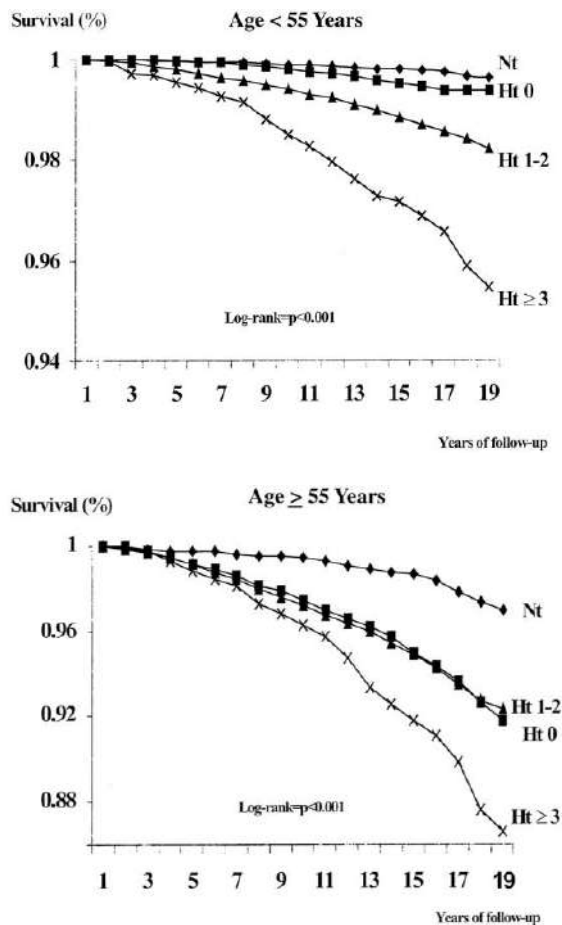
HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER

Satu penelitian menilai sebanyak 60.343 laki-laki hipertensi dengan atau tanpa faktor risiko tambahan (FRT) dibandingkan dengan 29.640 subjek normotensif, dilaksanakan di Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Perancis dari 1978 sampai 1988. Penelitian mortalitas kardiovaskuler dilakukan secara prospektif selama 14 tahun. Faktor risiko tambahan berupa kolesterol total 2,5 g/L, riwayat diabetes, merokok, indeks massa tubuh $> 28 \text{ kg/m}^2$, dan denyut jantung $> 80 \text{ x/menit}$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok muda (< 55 tahun), probabilitas PKV antara isolated hypertension dengan subjek normotensif tidak jauh berbeda. Angka mortalitas PKV meningkat secara dramatis sampai 5 kali lipat dengan 1 sampai 2 faktor risiko tambahan (FRT), dan 15 kali lipat pada kelompok dengan > 2 FRT ($p < 0,001$ vs subjek normotensif) (Gambar 2, atas). ¹⁹

Angka mortalitas PKV pada subjek lebih tua (> 55 tahun), tiga kali lipat lebih tinggi pada kelompok isolated hypertension dengan 1-2 FRT ($p < 0,001$ vs kelompok normotensif). Pada kelompok dengan > 2 FRT, kematian akibat PKV menunjukkan peningkatan 4,5 kali lipat dibandingkan dengan kelompok normotensif ($p < 0.001$) (Gambar 2, bawah). Subjek dengan isolated

hypertension secara signifikan mempunyai survival (harapan hidup) lebih rendah daripada kelompok normotensif, sedangkan subjek hipertensif dengan 1 atau 2 FRT

tidak menunjukkan penurunan survival lebih lanjut. Hal ini berbeda dengan subjek hipertensif dengan > 2 FRT (Gambar 2, bawah).¹⁹



Gambar 2. Probabilitas survival untuk mortalitas PKV pada laki-laki muda (atas) dan lebih tua (bawah) sesuai dengan adanya hipertensi dan faktor risiko tambahan (FRT). Nt, normotensif; Ht 0, subjek hipertensi tanpa FRT; Ht 1-2, subjek hipertensif dengan 1 atau 2 FRT; dan Ht ≥ 3 , subjek hipertensif dengan ≥ 3 FRT.

Dikutip dari Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.

HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

5 HIPERTENSI

Uji klinis dengan terapi farmakologik telah menunjukkan reduksi faktor risiko dalam mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas.²⁰ Dalam beberapa dekade terakhir, pengobatan dengan obat antihipertensi, baik menggunakan diuretik, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker (ARB), β -blocker maupun calcium channel blocker, secara efektif menurunkan tekanan darah pada sejumlah besar pasien, juga mengurangi angka morbiditas dan mortalitas PKV.^{21,22} Terapi dengan obat antihipertensi terbukti mengurangi kejadian stroke 30-40%, infark miokard 20-25%, dan gagal jantung $>50\%$.²³

Sejak dipublikasikan Studi VA (Veterans Affairs) Cooperative pertama tahun 1967, maka diuretik tiazid menjadi dasar pengobatan antihipertensi pada sebagian besar penelitian menggunakan kontrol plasebo dan terbukti terjadi penurunan outcome PKV, termasuk stroke, PJK, dan gagal jantung dengan penurunan tekanan darah.^{24,25} Penggunaan obat tiazid memberikan efek penurunan tekanan darah dan mengurangi komplikasi hipertensi. Studi Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) mendapatkan bahwa pengobatan isolated systolic hypertension dengan klortalidon mengurangi insiden stroke fatal dan non fatal selama 5 tahun secara signifikan sampai 36% (95% CI 18% - 50%) dibandingkan dengan plasebo ($p<0.0003$) pada pasien berusia 60 tahun atau lebih. Isolated systolic hypertension adalah suatu kondisi kenaikan tekanan darah dengan tekanan darah diastolik < 90 atau 95 mmHg, merupakan suatu bentuk hipertensi yang terjadi pada individu berusia lanjut dengan peningkatan risiko kejadian PKV.²⁶ The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) melibatkan 33.357 pasien hipertensi mengkonfirmasi manfaat terapi tiazid.²⁷ Tidak ada perbedaan outcome PKV atau mortalitas antara klortalidon dengan ACEI

lisinopril atau CCB amlodipine. Malah insiden gagal jantung lebih tinggi pada kelompok lisinopril dan amlodipine daripada kelompok yang mendapat klortalidon.

Studi lain melibatkan golongan antihipertensi seperti calcium channel blocker, ACE inhibitors, dan angiotensin receptor blocker (ARB). Studi the Hypertension Optimal Treatment (HOT) membuktikan bahwa pencapaian level tekanan darah optimal dan penggunaan lebih dari 1 jenis obat antihipertensi diperlukan untuk mengurangi komplikasi hipertensi. Penelitian acak ini merekrut > 18.000 laki-laki dan wanita berusia 50-80 tahun dengan tekanan darah diastolik (100-115 mmHg) untuk mencapai satu dari 3 target penurunan tekanan darah diastolik: ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg, dan ≤ 80 mm Hg. Dengan menggunakan obat felodipine dosis awal 5 mg (CCB) dan dosis ditingkatkan untuk mencapai target penurunan tekanan darah dan penambahan jenis obat antihipertensi jika diperlukan selama 3.8 tahun, maka didapati bahwa kejadian PKV terendah terjadi pada tekanan darah rata-rata 138.5/82.6 mm Hg.²⁸

Penelitian the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE), suatu studi acak tersamar melibatkan 9193 subjek berusia 55-80 tahun dengan hipertensi dan left ventricular hypertrophy (LVH), membandingkan losartan (ARB) atau atenolol (β -blocker) selama 4 tahun mendapatkan bahwa kelompok yang mendapat regimen dasar losartan memberikan reduksi mortalitas, infark miokard, dan stroke lebih besar daripada regimen dasar atenolol untuk penurunan tekanan darah yang sama. Reduksi ini lebih banyak disebabkan penurunan kejadian stroke dengan losartan. Efek proteksi losartan terhadap kardiovaskuler disebabkan oleh penurunan tekanan darah dan regresi terhadap LVH, karena mengurangi efek perburukan angiotensin II.²⁹

Satu metaanalisis melibatkan 58 uji klinis secara acak menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol LDL baik dengan (fibrat, resin, niacin, statin, atau perubahan diet), sebesar 1.0 mmol/L berasosiasi dengan reduksi kejadian penyakit jantung sebesar 11% pada tahun pertama, 24% pada tahun kedua, 33% pada tahun ke 3-5, dan 36% tahun berikutnya. Setelah beberapa tahun, reduksi kolesterol LDL sebesar 1.8 mmol (70 mg/dL) menurunkan kejadian kardiovaskuler sebesar 61%.³⁰

Pencegahan Primer

Uji klinis untuk pencegahan primer dan sekunder menggunakan statin menunjukkan reduksi morbiditas dan mortalitas dari kejadian PKV.¹⁸ Penelitian pencegahan primer seperti studi The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)³¹ menunjukkan bahwa terapi dengan pravastatin pada pasien dengan peningkatan kolesterol total (rata-rata 272 mg/dL) tanpa riwayat infark miokard secara efektif mengurangi risiko infark miokard nonfatal dan kematian akibat PKV, tanpa peningkatan kematian nonkardiovaskuler. Penelitian The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) juga menunjukkan bahwa terapi dengan obat penurun kolesterol lovastatin 40 mg/hari secara signifikan mereduksi risiko kejadian koroner pada subjek tanpa bukti klinis PKV. Studi ini merupakan uji statin skala besar merekrut 6605 laki-laki (45-73 tahun) dan wanita (55-73 tahun). Kriteria inklusi termasuk individu dengan kadar kolesterol total (180-264mg/dL) dan kolesterol LDL (130-190 mg/dL) atau normal dan kadar HDL laki-laki (< 45 mg/dL) dan wanita (47 mg/dL) atau di bawah normal. Setelah kurang lebih 5 tahun pengobatan, lovastatin mengurangi risiko kejadian koroner pertama, yaitu infark miokard fatal dan nonfatal, angina tidak stabil, atau kematian mendadak sebesar 37% dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.001$; 95% CI 21% to 50%).³²

HIPERLIPIDEMIA

Pencegahan Sekunder

Studi Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),³³ merupakan uji pencegahan sekunder pertama mengevaluasi manfaat pengobatan dengan simvastatin. Risiko semua kematian menurun 30% ($p < 0.001$; 95% CI 15%-42%) dan risiko kematian koroner menurun 42% (95% CI 27% to 54%) pada kelompok mendapat simvastatin dibandingkan dengan kelompok plasebo.³² Uji the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) menentukan apakah pasien pasca infark miokard dengan kadar kolesterol rata-rata normal memberikan manfaat terapi dengan obat penurun kolesterol pravastatin. Dengan inklusi kadar kolesterol total rata-rata 209 mg/dL dan kolesterol LDL 139 mg/dL dan diteliti selama 5 tahun menunjukkan bahwa terjadi reduksi insiden infark miokard fatal dan nonfatal sebesar 24% pada pasien mendapat pengobatan pravastatin dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.003$; 95% CI 9% -36%). Penelitian the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)³⁴ menggunakan terapi pravastatin pada pasien dengan riwayat infark miokard atau angina tidak stabil dengan kadar kolesterol total (155 sampai 271 mg/dL). Setelah follow-up kurang lebih 6 tahun, maka pengobatan pravastatin dapat mengurangi risiko relatif kematian akibat PKV sebesar 31% ($p < 0.001$; 95% CI 12% -35%) dan mortalitas rata-rata sebesar 22% ($p < 0.001$; 95% CI 13%-31%) dibandingkan dengan kelompok plasebo.³⁵

Pencegahan Primer/ Sekunder

Setelah memperoleh bukti nyata bahwa pengobatan dengan statin memberikan manfaat terhadap reduksi morbiditas dan mortalitas kejadian PKV untuk pencegahan primer dan sekunder, maka dilaksanakan studi the Heart Protection Study (HPS) yang lebih representatif terhadap “kenyataan dalam praktek” untuk populasi umum. Studi ini merekrut pasien berusia lanjut, wanita, dan pasien dengan hipertensi, diabetes melitus, atau aterosklerosis perifer. Selain itu, penelitian ini juga merekrut pasien dengan atau tanpa PKV, sehingga studi ini boleh dikatakan sebagai uji

kombinasi primer dan sekunder. Hasil HPS menunjukkan bahwa pengobatan dengan simvastatin selama 5 tahun terhadap > 20.000 pasien secara signifikan menurunkan mortalitas (end point primer) sebesar 13% ($p < 0.0003$; 95% CI 6% -19%) dan kematian vaskuler sebesar 17% ($p < 0.0001$, 95% CI 9% -25%). Yang menarik dalam studi ini adalah bahwa terapi dengan obat penurun kolesterol ini dapat mengurangi kejadian risiko kardiovaskuler sebesar 25% pada kadar baseline kolesterol LDL < 116 mg/dL. Sehingga menghasilkan suatu hipotesis bahwa kadar kolesterol “semakin rendah semakin baik.”³⁶

Studi ASCOT mempunyai 2 tujuan utama : pertama, menilai apakah terapi kombinasi obat antihipertensi baru (amlodipin plus ACE perindopril jika diperlukan untuk mencapai target penurunan tekanan darah) dapat mengurangi PKV (infark miokard nonfatal dan fatal) daripada terapi kombinasi tradisional (atenolol) dengan diuretik (bendroflumetiazid) jika diperlukan dan kedua adalah menilai apakah penambahan atorvastatin pada kombinasi ini dapat memberikan manfaat lebih besar pada pasien subgrup dengan kadar kolesterol normal atau sedikit meningkat (≤ 251 mg/dL). Pasien yang direkrut mempunyai paling sedikit 3 faktor risiko, seperti merokok, LVH, diabetes tipe 2, atau penyakit vaskuler perifer).^{37,38}

Dari jumlah 19.342 pasien yang diacak mendapat terapi antihipertensi pada studi ASCOT, sebanyak 10.305 pasien dievaluasi lebih lanjut sebagai kelompok mendapat obat penurun kolesterol dan difollow-up untuk mendapatkan atorvastatin 10 mg/hari atau plasebo dalam studi ASCOT-LL (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial– Lipid Lowering Arm).³⁹ Setelah 3,3 tahun, end point primer berupa infark miokard nonfatal, termasuk silent myocardial infarction, dan PKV fatal secara signifikan lebih rendah pada kelompok mendapat atorvastatin dibandingkan dengan kelompok plasebo (RR 36%, $p < 0.0005$, 95% CI 17%-50%). Penurunan end point primer sebesar 36% ini juga diamati pada sejumlah end point sekunder termasuk kejadian

kardiovaskuler total, prosedur revaskularisasi, kejadian koroner total dan infark miokard nonfatal (termasuk silent infark miokard) dan stroke fatal and nonfatal. Atorvastatin menyebabkan reduksi RR sebesar 27% ($p < 0.024$, 95% CI 4%-44%) pada stroke nonfatal dan fatal.³⁹

Studi Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) baru-baru ini di muat di *Lancet* menilai keamanan pemberian statin jangka panjang pada pasien penyakit jantung koroner dengan usia <75 tahun. Dari jumlah 437 pasien dengan

tanpa gangguan fungsi hati. Dari studi ini disimpulkan bahwa terapi statin aman dilakukan dan memperbaiki fungsi hati serta mengurangi angka mortalitas pada pasien PJK dengan gangguan fungsi hati ringan sampai moderat yang disebabkan NAFLD.⁴⁰

MEROKOK

Berhenti merokok dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler. Seseorang yang telah berhenti merokok selama 1 tahun, risiko penyakit jantung koroner (PJK) berkurang

Tabel 1. Perubahan karakteristik uji fungsi hati pada peserta studi GREACE

	Participants on statins				Participants not on statins			
	Baseline (n=227)	End of study (n=227)	Percentage change	p value	Baseline (n=210)	End of study (n=210)	Percentage change	p value
Total cholesterol (mmol/L)	6.36 (0.70)	4.16 (0.21)*	-35%	<0.0001	6.41 (0.75)	6.21 (0.83)	-3%	0.8
LDL cholesterol (mmol/L)	4.37 (0.47)	2.46 (0.16)*	-44%	<0.0001	4.45 (0.72)	4.24 (0.83)	-5%	0.8
HDL cholesterol (mmol/L)	0.96 (0.18)	1.03 (0.18)*	8%	0.02	0.98 (0.26)	0.96 (0.23)	3%	0.9
Triglycerides (mmol/L)	2.20 (0.63)	1.49 (0.26)*	-32%	<0.0001	2.13 (0.58)	1.98 (0.62)	-7%	0.8
Alanine aminotransferase (IU/L)	57 (8)	37 (6)*	-35%	<0.0001	56 (9)	63 (7)	12%	0.003
Aspartate aminotransferase (IU/L)	49 (7)	26 (4)*	-47%	<0.0001	49 (7)	55 (8)	12%	0.01
γ -glutamyl transpeptidase (IU/L)	70 (10)	38 (6)*	-46%	<0.0001	68 (10)	79 (12)	16%	0.001
EGFR (mL/min per 1.73 m ²)	59 (17)	70 (10)*	19%	<0.0001	68 (19)	64 (18)	-6%	0.8
Cardiovascular events	..	22 (9.7%)	..	..	..	63 (30.0%)	..	..
Cardiovascular events per 100 patient-years	..	3.2	..	..	..	10.0	..	..

Dikutip dari Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376:1916-1922.

gangguan fungsi hati moderat (kadar alanine aminotransferase atau aspartate aminotransferase kurang dari tiga kali batas atas) akibat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hasil menunjukkan bahwa dari 227 pasien yang mendapat statin (atorvastatin 24 mg/hari) selama 3 tahun menunjukkan perbaikan fungsi hati ($p < 0.0001$) sedangkan 210 pasien yang tidak mendapat statin menunjukkan peningkatan enzim hati. Kejadian kardiovaskuler terjadi pada 22 (10%) pada 227 pasien dengan gangguan fungsi hati dan 63 orang (30%) pada 210 pasien yang tidak mendapat statin (RR 68%, $p < 0.0001$) (Tabel 1).⁴⁰ Manfaat statin terhadap penyakit Kardiovaskuler ini lebih besar daripada pasien

sebesar $\cong 50\%$.⁴¹ Suatu tinjauan terhadap 20 penelitian pada orang yang telah berhenti merokok didapati reduksi risiko relatif (RR) sebesar 36% untuk seluruh penyebab mortalitas (95% CI, 29%-42%) dibandingkan dengan orang yang meneruskan merokok. RR nonfatal berkurang sebesar 32% (95% CI 18%-43%) pada mantan perokok versus orang yang meneruskan merokok.⁴²

Studi Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) ke-5 yang merekrut 18 809 pasien dengan acute coronary syndrome (ACS), untuk menilai hubungan berhenti merokok dengan kejadian kardiovaskuler (infark miokard, stroke

kematian kardiovaskuler) dan semua penyebab kematian dalam 30 hari setelah kejadian ACS untuk difollow up selama 6 bulan. Dari 64,5% jumlah pasien yang berhenti merokok didapati penurunan kejadian infark miokard sebesar 43% (odds ratio, 0.57; CI 0.36-0.89) dibandingkan dengan yang tetap merokok.⁴³ Sebaliknya, terdapat peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler sebesar 3,8 kali lipat pada orang yang tetap merokok dalam 6 bulan. Berhenti merokok memberikan manfaat terhadap perubahan aktivasi platelet, spasme arteri koronaria dan aritmia ventrikel.⁴⁴ Hasil penelitian modifikasi perilaku; merokok, diet dan olahraga setelah infark miokard harus menjadi bagian dari upaya pencegahan sekunder pada kondisi akut ini, bersamaan dengan intervensi farmakologik.⁴⁵

DIABETES

Kurang lebih 50-70% seluruh kematian pada pasien diabetes melitus disebabkan PKV. DM tipe 2 meningkatkan risiko kematian akibat PJK sebesar 2-4 kali lipat.⁴⁶ Pasien dengan diabetes mempunyai kecendrungan mendapat sejumlah faktor risiko kardiovaskuler selain hiperglikemia, termasuk hipertensi dan dislipidemia. Karena itu, pengontrolan faktor risiko secara agresif terhadap semua faktor risiko amat penting termasuk perubahan gaya hidup dan intervensi farmakologik. Uji klinis terhadap pasien diabetes melitus menunjukkan reduksi risiko kejadian kardiovaskuler dan pencegahan onset baru diabetes melitus pada pasien tanpa diabetes.^{47,48,49, 50}

Studi pengontrolan intensif dengan metformin pada United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34 mendapatkan penurunan semua penyebab mortalitas, terutama disebabkan kematian kardiovaskuler akibat infark miokard, pada subgrup dengan berat badan bertambah dan subjek dengan diabetes melitus tipe 2. Namun, studi The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), merekrut 10.251 pasien DM tipe II untuk mendapatkan terapi intensif untuk mencapai level

glycated hemoglobin (HbA_{1c}) di bawah 6,0%, atau terapi standar untuk mencapai target HbA_{1c} 7,0-7,9%. Studi ini diterminasi lebih awal menjadi 3.5 tahun, dari rencana 5 tahun karena mendapatkan tingkat mortalitas 22% lebih besar pada kelompok yang mendapat terapi intensif, juga tidak mengurangi kejadian kardiovaskuler mayor.⁵¹

Satu metaanalisis yang melibatkan 5 uji acak tersamar yaitu UKPDS 33, UKPDS 34 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) dan VADT ((Veterans Affairs Diabetes Trial), dengan jumlah total pasien dewasa sebanyak 27.802 mendapatkan bahwa terapi intensif mengurangi outcome risiko penyakit kardiovaskuler seperti infark miokard nonfatal, tetapi tidak mengurangi risiko kematian kardiovaskuler atau semua penyebab mortalitas, dan meningkatkan hipoglikemia berat.⁵²

OBESITAS DAN OVERWEIGHT (KELEBIHAN BERAT BADAN)

Obesitas didefinisikan sebagai indeks massa tubuh [(body mass index (BMI), berat dalam kilogram dibagi dengan tinggi kuadrat dalam meter)] lebih atau sama dengan 30.⁵³ Sedangkan overweight (kelebihan berat badan) adalah BMI 25.0-29.9, dan berat badan normal (BMI, 18.5-24.9).⁵⁴ Studi observasional menunjukkan bahwa obesitas terjadi bersamaan dengan faktor risiko kardiovaskuler, seperti diabetes tipe 2^{55,56} dan hipertensi^{57,58} dan menimbulkan risiko kejadian kardiovaskuler lebih tinggi.^{59,60} Penelitian Framingham yang merekrut pasien berusia 35-75 dengan pengamatan penelitian paling lama selama 44 tahun mendapatkan bahwa risiko relatif kejadian penyakit kardiovaskuler, meliputi angina pektoris, infark miokard, penyakit jantung koroner atau stroke pada pasien overweight [laki-laki : 1,21 (1,05-1,40); wanita 1,20 (1,03-1,41)] dan pada obesitas [laki-laki 1,46 (1,20-1,77); wanita 1,64 (1,37-1,98)].⁵⁴

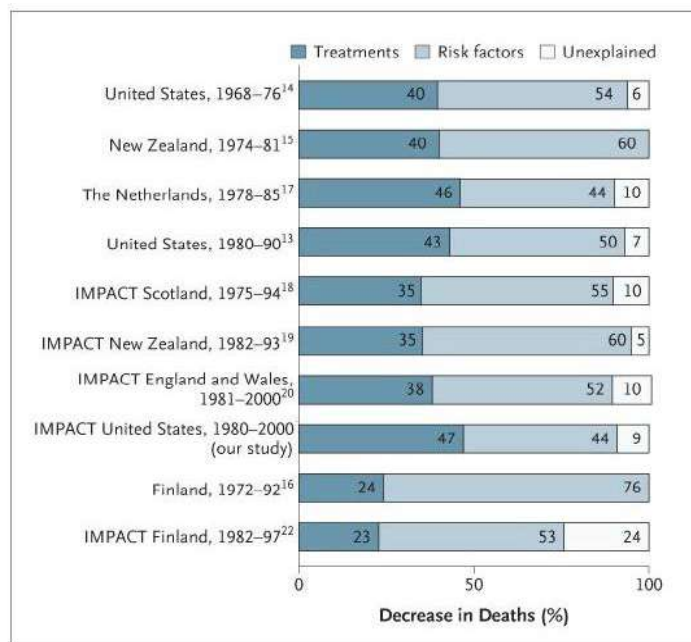
Data INTERHEART dari penduduk di 5 benua mendapatkan bahwa obesitas abdomen berhubungan dengan risiko infark miokard akut dengan odds ratio sebesar 2,26 (1,90-2,68) pada wanita dan 2,24 (2,03-2,47) pada laki-laki. Hal ini menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler dua kali lebih besar pada semua pasien tanpa membedakan suku di seluruh dunia. Obesitas abdomen dalam penelitian ini diambil dari rasio pinggang/panggul, yang lebih menggambarkan risiko infark miokard daripada pengukuran BMI.⁵ Penelitian Framingham melakukan follow-up terhadap 5.881 peserta selama 14,4 tahun mendapatkan bahwa subjek obes mempunyai risiko dua kali lipat mendapat gagal jantung.⁶¹ Risiko kematian akibat obesitas juga lebih besar pada laki-laki dan wanita pada semua suku dan usia.⁶²

Dalam penelitian prospektif Danish Diet, Cancer dan Health, dengan pasien wanita dan laki-laki berusia 50-64 tahun sebanyak 54.783 orang, mulai tahun 1993-1997 pada baseline tanpa penyakit jantung koroner, dan difollow up selama 7,7 tahun mendapatkan kejadian sindroma koroner akut (ACS, acute coronary syndrome) sebanyak 1127 kasus. Pasien dengan overweight dan obes mempunyai risiko ACS lebih tinggi. Setiap peningkatan satu unit BMI berhubungan dengan risiko ACS pada wanita dan laki-laki masing-masing sebesar 5% dan 7% ($p < 0,0001$). Namun, pasien obes yang melakukan aktivitas fisik selama 1-3,5 hari per minggu lebih kecil risiko ACS dibandingkan dengan obes tanpa aktivitas. Demikian juga obes tanpa merokok dan melakukan diet sehat dibandingkan dengan

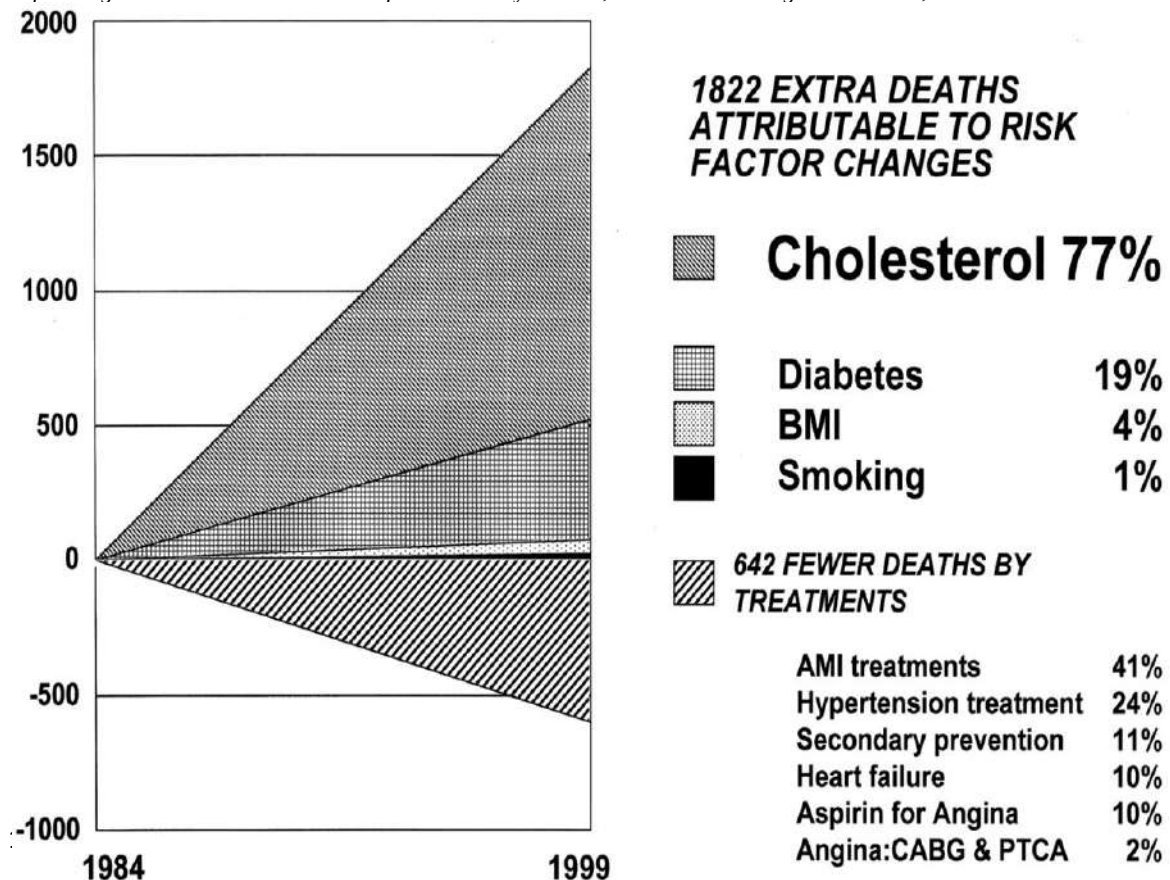
perokok tanpa diet.⁶³

HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DAN TERAPI BERDASARKAN BUKTI TERHADAP KEMATIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Penyakit jantung koroner sebagai salah satu penyakit kardiovaskuler telah mengalami penurunan yang nyata sebesar 40% antara tahun 1980-2000 di Amerika Serikat.⁶⁴ Reduksi faktor risiko bertanggung jawab terhadap kurang lebih 50% penurunan kematian akibat PJK, termasuk reduksi kolesterol total (24%), tekanan darah sistolik (20%), prevalensi merokok (12%) dan tidak ada aktivitas fisik (5%). 47% penurunan kematian disebabkan tindakan pencegahan setelah infark miokard atau revaskularisasi (11%), terapi inisial infark miokard akut atau angina tidak stabil (10%), pengobatan terhadap gagal jantung (9%), revaskularisasi angina kronik (5%) dan terapi lainnya (12%). Di negara maju lainnya seperti Netherlands, New Zealand, Inggris, Scotlandia, Finlandia^{65,66,67,68,69} juga memperlihatkan trend penurunan akibat pengobatan dan reduksi faktor-faktor risiko yang dapat dilihat pada Gambar 3.⁶⁴ Pada tahun 2007, angka kematian disesuaikan dengan usia akibat penyakit jantung koroner telah menurun di bawah target 162 kematian per 100.000 penduduk – dari 203 per 100.000 tahun 1999 menjadi 135 per 100.000.⁷⁰



Gambar 3. Persentase penurunan kematian karena penyakit jantung koroner akibat pengobatan dan perubahan faktor risiko pada berbagai studi populasi di beberapa negara maju.
 Dikutip dari . Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Wayne H. Giles, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98.



Gambar 4. Mortalitas PJK di Beijing tahun 1984-1999. Kematian akibat faktor risiko dan kematian yang dicegah atau ditunda dengan pengobatan. BMI, body mass index, AMI, acute myocardial infarction.

Dikutip dari Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. *Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. Circulation* 2004; 110:1236-44.

Dapat disimpulkan bahwa angka mortalitas PJK di negara-negara maju sejak tahun 1980-an telah menurun sekitar 50%, tetapi di negara-negara berkembang seperti di China,⁷¹ justru terjadi kenaikan. Penelitian Critchley et al., mendapatkan bahwa peningkatan mortalitas PJK di Beijing dari tahun 1984-1999 disebabkan oleh kenaikan kadar kolesterol total sebesar 77%, karena adopsi terhadap diet Barat, diabetes dan obesitas. Pada tahun 1999, pengobatan dan tindakan pembedahan telah berhasil mencegah atau menunda kematian terutama pada infark miokard akut sebesar 41%, hipertensi 24%, angina (15%), pencegahan sekunder (11%), dan gagal jantung (10%) (Gambar 4).⁷² PJK diproyeksikan sebagai penyebab kematian global tahun 2020.⁷³

DAFTAR PUSTAKA

1. Vasan RS, Kannel WB. Strategies for cardiovascular risk assessment and prevention over the life course: progress amid imperfections. *Circulation* 2009;120:360-363.
2. Lim H. Revolusi sel punca kedokteran kardiovaskuler vol 1 PT Sofmedia, Jakarta, 2010
3. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855-2864.
4. Narayan K MV, Ali MK, M.B, Koplan JP. Global noncommunicable Diseases-where worlds meet. *N Eng J Med* 2010; 363: 1196-1198.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
6. Centers for Disease Control. Decline in deaths from heart disease and stroke-United States, 1900-1999. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:649-656.
7. Surabaya post online. Available at : <http://m.surabayapost.co.id> tanggal 31 Desember 2010.
8. Pencina MJ, D'Agostino RB, Martin G, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-3084.
9. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
10. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367: 69-78.
11. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-98.
12. Thanassoulis G, Vasan RS. Genetic cardiovascular risk prediction. will we get there? *Circulation* 2010;122:2323-2334.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847.
14. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom:

- prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
15. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118: 2243-2251.
 16. Eagle KA, Geoffrey S, Ginsburg GS, Musunuru K, Aird WC, Balaban RS, Bennett SK, Blumenthal RS, Coughlin SR, Davidson KW, Frohlich ED, Greenland P, Jarvik GP, Libby P, Pepine CJ, Ruskin JN, Stillman AE, Van Eyk JE, Tolunay HE, McDonald CL, Smith SC. Identifying patients at high risk of a cardiovascular event in the near future. Current status and future directions: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Circulation*. 2010;121:1447-1454.
 17. Mozaffarian D, Wilson PWF, William B, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:3031-3038.
 18. Doney AS, Lee S, Leese GP, Morris AD, Palmer CN. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *Circulation* 2005; 111: 2927-34.
 19. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.
 20. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-2870.
 21. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
 22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively- designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
 23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
 24. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension*. 1989;13: I36-I44.
 25. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-745.
 26. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-3264.
 27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.

28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351: 1755-1762.
29. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention Intervention For Endpoint reduction in hypertension study LIFE: a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.
30. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-1429.
31. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–1307.
32. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr; for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615–1622.
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344: 1383-1389.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E; for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
35. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349 -1357.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;19:1139 –1147.
38. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
39. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel

- H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158.
40. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelias ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376:1916-1922.
 41. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004:33.
 42. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; No. 1:CD003041.
 43. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121:750–758.
 44. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2301–2305.
 45. Patel NB, Balady GI. The Rewards of good behavior. *Circulation* 2010;121;733-735
 46. Colagiuri S, Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:617– 623.
 47. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
 48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
 49. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
 50. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J; for the CAPPP Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients: a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens*. 2004;22:645-652.
 51. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 52. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
 53. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
 54. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-1872.
 55. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings

- from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146: 214-22.
56. Resnick HE, Valsania P, Halter JB, Lin X. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:596-602.
 57. Hirani V, Zaninotto P, Primatesta P. Generalised and abdominal obesity and risk of diabetes, hypertension and hypertension-diabetes comorbidity in England. *Public Health Nutr* 2007;1-7.
 58. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
 59. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
 60. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105.
 61. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel, WB Vasan RS. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-313.
 62. Adams KF, Arthur Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
 63. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, Overvad K. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation* 2008;117:3062-3069.
 64. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Wayne H. Giles, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98.
 65. Bots ML, Grobbee DE. Decline of coronary heart disease mortality in the Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:271-6.
 66. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999;81:380-6.
 67. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. **Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Auckland, New Zealand between 1982 and 1993.** *Circulation*. 2000; 102: 1151-1156
 68. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981- 2000. *Circulation* 2004;109:1101-7.
 69. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;309:23-7.
 70. Koh HK. A 2020 Vision for healthy people. *N Engl J Med* 2010; 362; 1653-1656.
 71. Beaglehole R. Global cardiovascular **disease** prevention: time to get serious. *Lancet*. 2001; 358: 661-663.
 72. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110:1236-44.
 73. Murray C, Lopez A. **Mortality** by cause for eight regions of the world: Global Burden of **Disease** Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-1276.

2

PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK DAN KETERBATASAN PENANGANAN

- **PENDAHULUAN**
- **KONTINUM PATOFISIOLOGI PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **KONSEP BARU ATEROGENESIS**
- **PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **MANIFESTASI SISTEMIK PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **KETERBATASAN PENANGANAN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK**
 - **ANGINA STABIL PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER KRONIK**
 - **COURAGE**
 - **BARI-2D**
 - **ANGINA TIDAK STABIL DAN NSTEMI (NON- ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION) PADA SINDROMA KORONER AKUT (ACUTE CORONARY SYNDROME)**
 - **VANQWISH(Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital)**
 - **ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome)**
 - **INFARK MIOKARD PERIPROSEDURAL DAN RESTENOSIS SETELAH INTERVENSI KORONER PERKUTAN**
- **DAFTAR PUSTAKA**

“Education consists mainly of what we have unlearned.”

—Mark Twain (1835–1910)

PENDAHULUAN

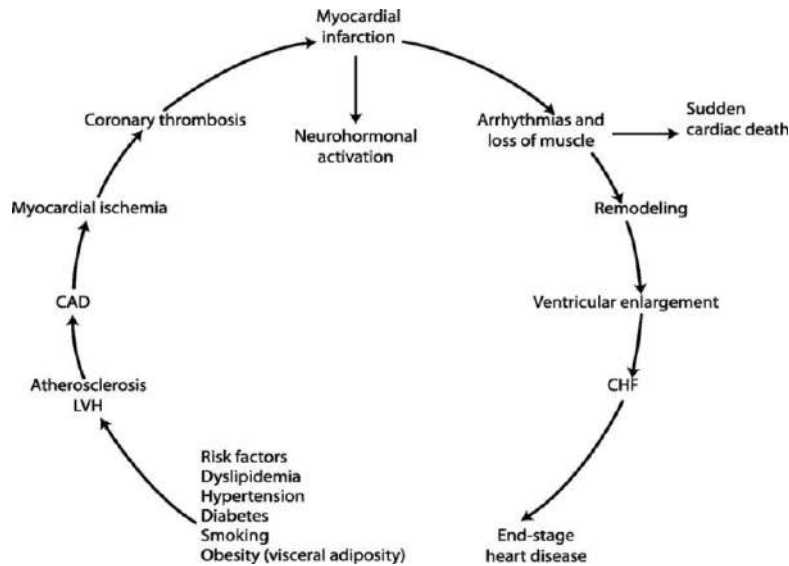
Penyakit jantung iskemik atau penyakit jantung koroner (PJK) dapat disebabkan sejumlah perubahan patologik baik struktural maupun fungsional pada sel pembuluh darah. Perubahan patologik ini dapat mendasari terjadinya infark miokard. Secara tradisional, pendekatan terapeutik terhadap patologik ini adalah terapi farmakologik dan pembedahan. Namun, dengan kemajuan kedokteran regeneratif dalam dekade terakhir ini, strategi alternatif lain adalah terapi sel.^{1,2}

Pendekatan farmakologik terbukti dapat mengurangi berbagai gejala yang ditimbulkan karena bersifat antiiskemik.^{3,4} Namun, kerusakan sel pembuluh darah yang terjadi tidak dapat diperbaiki (repair), diregenerasi atau digantikan (replacement).² Tindakan operatif melalui revaskularisasi koroner seperti intervensi perkutan dan coronary artery bypass grafting (CABG), juga tidak bisa menggantikan sel yang telah mengalami apoptosis dan nekrosis.^{5,6,7} Kedua tindakan revaskularisasi ini juga terbukti tidak mengurangi angka mortalitas dan infark miokard dibandingkan dengan terapi farmakologik pada pasien dengan penyakit jantung koroner.⁸ Pada pasien dengan infark miokard akut sering berlanjut menjadi gagal jantung meskipun telah dilakukan terapi farmakologik dan tindakan revaskularisasi.⁹ Karena itu, inovasi biologi sel punca dalam kedokteran kardiovaskuler telah menciptakan solusi kuratif untuk pengobatan penyakit kardiovaskuler, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁰ Pada bab ini dibahas mengenai kerusakan sel otot jantung dan vaskuler pada tingkat molekuler dan seluler dan keterbatasan penanganan dengan tindakan revaskularisasi pada penyakit jantung koroner.

KONTINUM PATOFISIOLOGI PENYAKIT KARDIOVASKULER

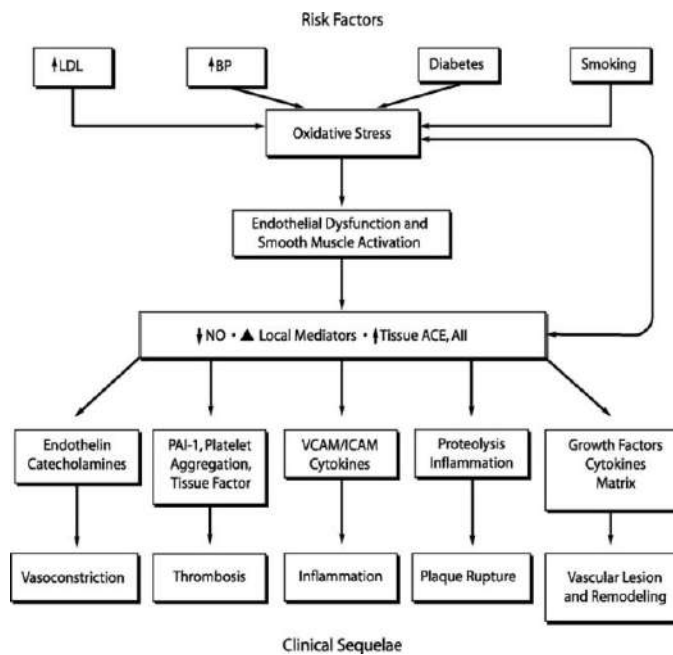
Istilah ‘kontinum kardiovaskuler’ pertama kali diperkenalkan oleh Dzau dan Braunwald dalam pertemuan sekelompok ilmuwan kardiovaskuler dengan ahli kardiologi tahun 1991,¹¹ untuk menjelaskan rangkaian kejadian patologi penyakit kardiovaskuler.¹² Model ini menjelaskan bahwa progresivitas penyakit kardiovaskuler dimulai dari faktor risiko seperti hipertensi dan diabetes yang menyebabkan penyakit jantung koroner dan iskemia miokard, berlanjut menjadi gagal jantung dan penyakit jantung tahap akhir (Gambar 1).¹¹ Juga dikemukakan hipotesis bahwa intervensi terhadap setiap rangkaian kejadian menuju PKV dapat menghambat proses patofisiologik dan memberikan proteksi terhadap jantung.¹² Dalam penelitian berikutnya diperoleh tambahan bukti bahwa kejadian progresivitas PKV tidak selalu berdiri sendiri, tapi dapat berlangsung secara tumpang tindih.

Pada tingkat molekuler dan seluler, faktor-faktor risiko kardiovaskuler, seperti kenaikan kadar kolesterol, hipertensi, diabetes melitus dan merokok, meningkatkan stres oksidatif dan menimbulkan disfungsi endotel, menyebabkan perubahan kaskade kejadian, termasuk perubahan mediator vasoaktif, respon inflamasi, dan remodeling vaskuler, dan berakhir dengan patologi pada target organ (Gambar 2).¹¹ Dengan demikian, proses patofisiologi meliputi stres oksidatif, disfungsi endotel, inflamasi dan remodeling vaskuler berperan penting dalam inisiasi dan kontinuitas penyakit aterosklerosis. Perkembangan strategi pengobatan didasarkan pada pemahaman proses dalam menimbulkan kejadian PKV.¹²



Gambar 1. Kontinum penyakit kardiovaskuler. LVH, left ventricular hypertrophy; CHF, congestive heart failure.

Dikutip dari Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-2870.



Gambar 2. Model integrasi angiotensin jaringan dan patologi vaskuler. Ang II, angiotensin II, BP, blood pressure; ICAM, intracellular adhesion molecule; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; and VCAM, vascular cell adhesion molecule.

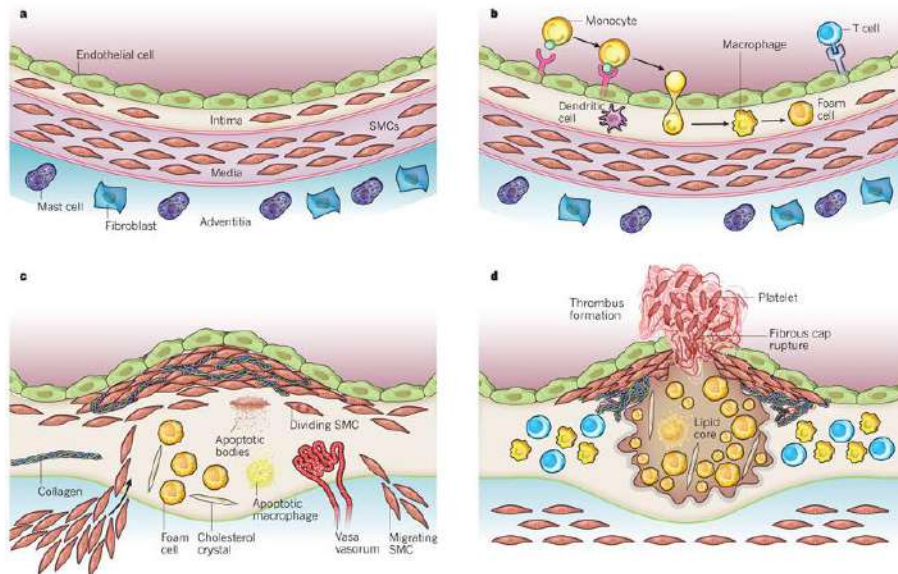
Dikutip dari Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-2870.

KONSEP BARU ATEROGENESIS

Aterogenesis merupakan perkembangan plak atheroma pada dinding dalam arteri. Sel endotel normal berlapis tunggal melapisi dinding dalam arteri bersifat sangat utuh, sehingga sel darah putih tidak mudah melekatnya (Gambar 3a). Namun, perubahan sifat pada sel endotel ini menjadi cikal bakal proses aterogenesis.¹³

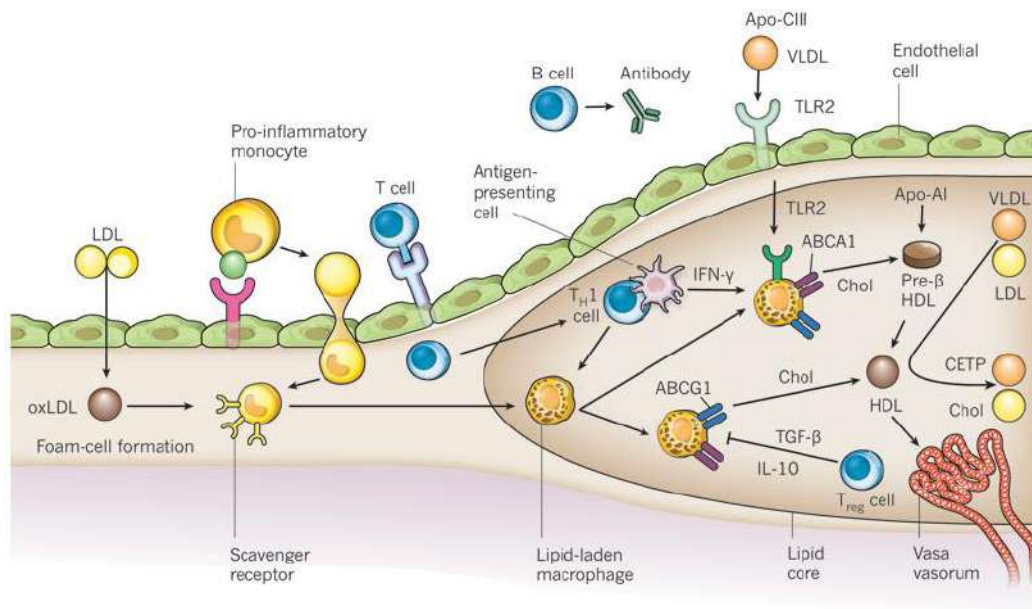
Aterosklerosis adalah suatu penyakit inflamasi.¹⁴ Karena selain penumpukan kadar kolesterol khususnya kolesterol LDL, sebagai salah satu faktor risiko, leukosit sebagai mediator pertahanan tubuh dan inflamasi, menempati pada lesi paling awal terjadinya aterosklerosis, dan berkembang menjadi plak ateromatosis pada dinding dalam arteri.

Kondisi ini tidak hanya didapati pada hewan coba tapi juga pada manusia.¹⁵ Ketika terjadi inflamasi pada satu lapisan endotel, maka sel endotel mengekspresikan molekul adhesi selektif, terutama vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) yang melekat pada jenis leukosit seperti monosit dan limfosit T.¹⁶ Kondisi ini menciptakan perkembangan lesi awal (Gambar 3b).¹³ Migrasi monosit ke dalam tempat pembentukan lesi melalui peran molekul monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).^{16,17} Sel monosit merupakan bagian terbesar dari leukosit di dalam plak, berdiferensiasi menjadi makrofag jaringan. Makrofag ini mengambil partikel lipoprotein dan menjadi *foam cell* (sel busa) (Gambar 3b).¹³



Gambar 3. Tahap perkembangan lesi aterosklerotik. **a.** Arteri normal mengandung tiga lapisan. Lapisan dalam; tunika intima, dilapisi sel endotel berlapis tunggal berkontak dengan aliran darah dengan basement membrane di bagian dasar. Berlainan dengan hewan coba, intima manusia mengandung residen sel otot polos (smooth muscle cell, SMC). Lapisan tengah atau tunika media, mengandung SMC dengan matriks ekstraseluler kompleks. Lapisan luar, tunika adventisia, mengandung sel mast, ujung saraf dan pembuluh darah mikro. **b.** Tahap awal aterosklerosis meliputi adhesi leukosit pada lapisan intima yang teraktivasi memicu migrasi leukosit ke dalam intima, maturasi monosit menjadi makrofag, dan pengambilan lipid, menghasilkan foam cell (sel busa). **c.** Progresivitas lesi meliputi migrasi SMC dari media ke intima, proliferasi residen SMC, sintesis makromolekul matriks ekstraseluler seperti kolagen, elastin dan proteoglikan. Makrofag plak dan SMC dapat mengalami apoptosis (kematian sel) pada lesi lanjut. Plak lanjut juga mengandung kolesterol dan pembuluh darah mikro. **d.** Trombosis, komplikasi aterosklerosis, sering terjadi karena disrupsi plak aterosklerotik. Ruptur fibrous cap menimbulkan komponen koagulasi darah berkontak dengan tissue factor di dalam plak, menimbulkan trombus berlanjut ke dalam lumen pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah.

²⁰utip dari Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.* Nature 2011; 473: 317-325.



Gambar 4. Interaksi inflamasi dan metabolisme lipid memodulasi aterosklerosis dan manipulasi terapeutik. Aterogenesis dimulai dengan rekrutmen sel inflamatori ke dalam intima. Sel endotel teraktivasi menghasilkan molekul adhesi leukosit menarik monosit. Setelah aktivasi inflamasi, monosit direkrut ke dalam intima mengekspresikan *scavenger receptor*, memungkinkan ambilan partikel oxidized LDL (oxLDL), dan membentuk foam cell (sel busa) di dalam makrofag. Sel ini menghasilkan mediator proinflamasi, reactive oxygen species (ROS), dan tissue factor prokoagulan yang meningkatkan inflamasi lokal dan menimbulkan komplikasi trombotik. Meskipun jumlahnya lebih kecil, sel T juga masuk ke dalam intima dan memberikan signal regulasi. Ketika terjadi aktivasi pada antigen spesifik, sel T helper (T_H1) mensekresi sitokin interferon- γ (IFN- γ), yang dapat mengaktifkan sel dinding vaskuler dan makrofag, sehingga dapat memperkuat dan mempertahankan respon inflamasi di dalam intima. Sel T regulatory (T_{reg}) menghasilkan interleukin-10 (IL-10) dan transforming growth factor- β (TGF- β), dua jenis sitokin sebagai anti-inflamasi. Sel B, juga dapat berakumulasi di dalam jaringan perivaskuler pada arteri aterosklerotik, meskipun jumlah tidak dominan di dalam plak. Sel ini menghasilkan antibodi membatasi inflamasi dan menghambat aterogenesis. Selain LDL, lipoprotein kaya trigliserida-VLDL, terutama partikel yang memiliki apolipoprotein C III (Apo-C III) atau apolipoprotein B (apo B) dapat menyebabkan inflamasi vaskuler melalui signaling Toll-like receptor 2 (TLR 2). Sel busa makrofag dapat mengefluksikan kolesterol melalui ATP-binding cassette (ABC) transporter, yang bekerja secara bersamaan. ABCA1 memuat partikel pre- β HDL dengan kolesterol. Partikel HDL yang telah berinteraksi dengan transporter ABC, masuk ke dalam aliran darah dengan membawa makrofag penyebab lesi ke dalam darah perifer. Partikel VLDL dan LDL mempunyai ApoB dapat mengeluarkan kolesterol dari partikel HDL melalui kerja cholesteryl ester transfer protein (CEPT). Hambatan terhadap CEPT dapat meningkatkan level HDL, namun proses ini belum memberikan efek klinis. Lipoprotein mengandung ApoB dapat meningkatkan bersihan kolesterol melalui reseptor LDL perifer.

Dikutip dari Libby P, Ridker PM, Hansson GK. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature* 2011; 473: 317-325.

Makrofag mengekspresikan scavenger receptor dan mengambil lipid membentuk sel busa (Gambar 4).¹³ Diferensiasi ini melalui peran monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) dan macrophage colony-stimulating

factor (M-CSF). Makrofag di dalam ateroma mempunyai fungsi proinflamasi, makrofag M1, yang menghasilkan sitokin interferon- 1β (IL- 1β) dan tumour necrosis factor (TNF). Beberapa mononuklear fagosit di dalam plak

mempunyai sel dendritik, berfungsi sebagai antigen presenting cell (APC). Sel T, dengan jumlah jauh lebih kecil, juga mempunyai fungsi regulasi di dalam plak. (Gambar 4).¹³

Berlainan dengan hewan coba yang digunakan dalam studi aterosklerosis, tunika intima arteri manusia (termasuk arteri koronaria) mengandung residen sel otot polos (smooth muscle cells, SMC). Selama proses atherogenesis, migrasi SMC dari tunika media ke dalam tunika intima, dapat berproliferasi sebagai respon terhadap platelet derived growth factor (PDGF) (Gambar 3c).¹³ Di dalam tunika intima SMC menghasilkan molekul matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, dan elastin, dan membentuk *fibrous cap* yang menutupi plak. Di dalam *fibrous cap* ini terkandung kumpulan sel busa berasal dari makrofag; ada yang mengalami apoptosis dan melepaskan lipid serta berakumulasi di ekstraseluler. Eferositosis – ketidakmampuan membersihkan sel apoptotik menyebabkan akumulasi debris seluler dan lipid ekstraseluler, membentuk pool kaya lipid yang dikenal sebagai plak dengan inti nekrotik.

Karena itu, proses inflamasi tidak hanya menimbulkan inisiasi dan evolusi ateroma, tetapi juga menyebabkan komplikasi ateroma akut berupa trombotik akut (Gambar 3c dan 3d).¹³ Komplikasi trombotik tidak selalu terjadi pada tempat dengan penyempitan paling berat oleh plak, tetapi sering terjadi setelah disrupsi plak, yaitu ruptur pada *fibrous cap* yang mengekspos materi prokoagulan di dalam inti plak sampai protein koagulasi di dalam darah, dan menimbulkan trombosis (Gambar 3d).¹³ Trombus koroner ini dapat menimbulkan infark miokard akut akibat pecahnya plak aterosklerotik. Hal ini terjadi akibat enzim proteolitik yang dihasilkan makrofag yang teraktivasi di dalam ateroma mendegradasi kolagen yang menyangga kekuatan *fibrous cap*, sehingga mengakibatkan *fibrous cap* menipis, lemah dan ruptur.¹⁴ Makrofag juga menghasilkan *tissue factor* yang bersifat prokoagulan. Sedangkan mediator inflamasi mengatur ekspresi *tissue factor* oleh plak makrofag. Hal ini menunjukkan adanya

hubungan inflamasi arteri dengan trombosis.¹⁴

PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER

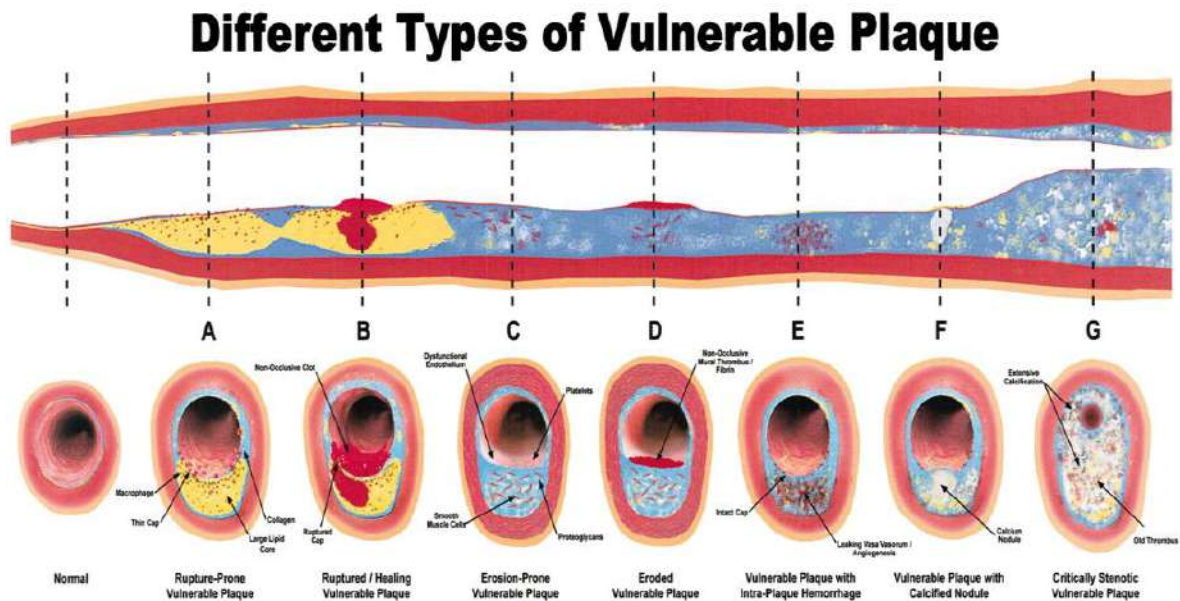
Dalam pemikiran tradisional, perkembangan penyakit jantung iskemik berlangsung secara bertahap akibat pertumbuhan plak di dalam tunika intima pembuluh darah koroner. Sedangkan tunika media dan external elastic membrane (EEM) pembuluh darah merupakan bagian dengan ukuran yang sama sekali tidak berubah. Model ini menimbulkan penyumbatan terhadap lumen dengan presentasi klinis berupa angina pectoris stabil pada saat melakukan aktivitas. Stenosis arteri umumnya telah berlangsung lebih dari 60%.¹⁶ Fase ini berlangsung selama beberapa dekade sebelum timbul gejala klinis.¹⁶ Hal ini mendasari penyakit jantung iskemik kronik.¹⁷ Namun, pada plak tertentu, tidak terjadi penyempitan ukuran lumen secara histologik, karena terjadi ekspansi perkembangan tunika media dan EEM selama terjadi ateroma. Fenomena “remodeling arteri” ini telah dikonfirmasi pada pemeriksaan autopsi arteri koroner manusia. Presentasi fenomena ini dapat berlangsung secara dramatik, dengan ruptura plak, dan trombosis yang menyebabkan angina tidak stabil, infark miokard dan kematian mendadak (Gambar 5).¹⁸ Kondisi ini dikenal sebagai sindroma koroner akut.¹⁹ Model gangguan pembuluh darah ini (vaskulopati) ini juga mendasari terjadinya restenosis pada pasien yang menjalani angioplasti.¹⁹

Studi autopsi menunjukkan bahwa ruptura pada *fibrous cap* sebagai penyebab trombosis koroner yang fatal.^{20,21} Mekanisme trombosis fatal lainnya adalah erosi superfisial, perdarahan intraplak dan erosi nodul kalsifikasi. Karena itu, disrupsi plak aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya trombosis koroner akut. Angina tidak stabil (unstable angina) terjadi akibat

disrupsi plak menunjukkan bahwa pada pasien tersebut mengalami trombus mural. Permukaan trombus dilapisi platelet, tetapi pada bagian bawah terdapat fibrin, yang relatif tidak responsif terhadap terapi fibrinolisis meskipun bagian permukaan yang aktif dapat diatasi dengan antiplatelet yang spesifik. Dari 95 pasien yang mengalami unstable angina, terdapat 70 (73,9%) mempunyai trombus nyata pada tempat *culprit*, sedangkan pada angina stabil, hanya dijumpai 4 dari 27 subjek (14,9%).²²

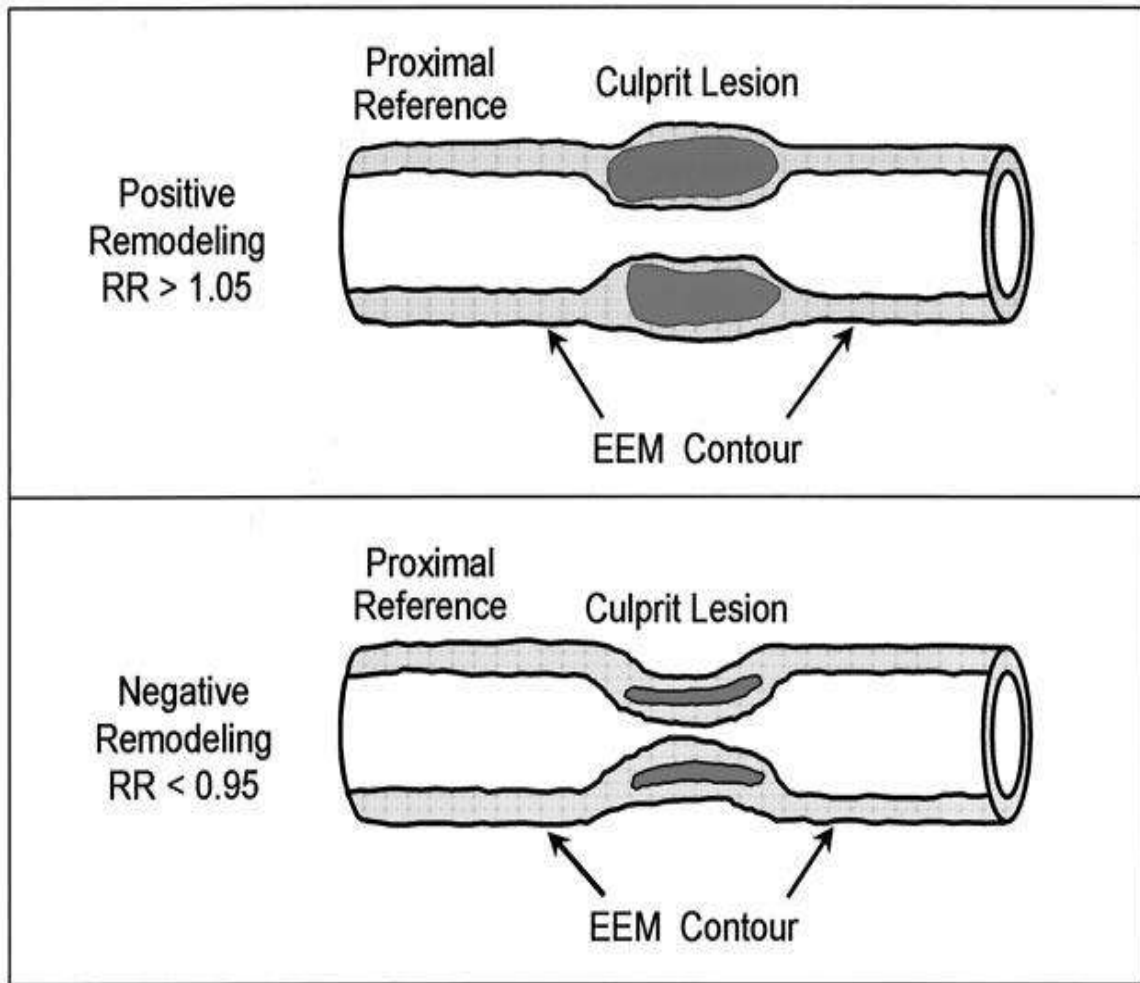
Perkembangan lesi koroner merupakan suatu proses biologik kompleks.²³ Transisi dari lesi koroner stabil menjadi tidak stabil ditandai dengan akumulasi inti nekrotik yang besar, berisikan lipid ekstraseluler, makrofag dan mikrokalsifikasi plak yang tidak stabil. Plak ini terletak pada tempat yang cenderung ruptur (*vulnerable plaque*), biasanya pada lesi luminal ringan sampai moderat,²¹ dengan stenosis lumen <50% saat kejadian trombus akut,¹⁶

karena ditempati oleh remodeling positif, yang mengurangi besarnya lumen. Secara patologik remodeling positif pada arteri adalah penonjolan plak ke arah dengan penipisan media arteri.²⁴ Sedangkan secara intravascular ultrasound (IVUS) dinyatakan sebagai korelasi positif antara area plak dengan area EEM (*external elastic membrane*) (Gambar 6).¹⁷ Jika $RR > 1.05$ dikenal sebagai remodeling positif dan remodeling negatif adalah $RR < 0.95$. Pada studi IVUS, Schoenhagen et al., mendapatkan bahwa remodeling positif lebih sering terjadi pada lesi tidak stabil daripada lesi stabil (51,8% versus 19,6%), sebaliknya remodeling negatif lebih sering terdapat pada lesi stabil (56,5% versus 31,8%).²⁵ Pada pemeriksaan analisis morfometrik pada atherosclerosis koroner pasien yang meninggal akibat penyakit koroner berat oleh Burke et al., diperoleh bahwa remodeling positif ini ditentukan oleh beban makrofag, besarnya lipid core, kalsium (di dalam plak fibrous dan lipid core) dan atrofi media.²⁶



Gambar 5. Berbagai tipe *vulnerable plaque* sebagai penyebab sindroma koroner akut (*acute coronary syndrome*, ACS) dan kematian mendadak (*sudden cardiac death*, SCD). A. Plak yang cenderung mengalami rupture (*rupture-prone plaque*) dengan inti lipid yang besar dan fibrous cap tipis diinfiltrasi oleh makrofag. B. Plak yang ruptur dengan trombus subokusif. C. Plak yang cenderung mengalami erosi (*erosion-prone plaques*) dengan matriks proteoglikan pada plak yang kaya akan sel otot polos. D. Plak erosi dengan trombus suboklusif. E. Perdarahan intraplak akibat pecahnya vasa vasorum. F. Nodul kalsifikasi masuk ke dalam lumen pembuluh darah. G. Plak stenotik kronik dengan kalsifikasi berat, trombus lama, dan lumen eksentrik.

Dikutip dari Naghavi, M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation 2003;108:1664-1672.



Gambar 6. Remodeling arteri positif dan negatif menunjukkan respon terhadap remodeling. Potongan longitudinal melalui segmen vaskuler menunjukkan lesi remodeling positif dan negatif. MEE, membran elastik eksterna. Rasio remodeling (RR) = area lesi MME/area proksimal referensi MEE.

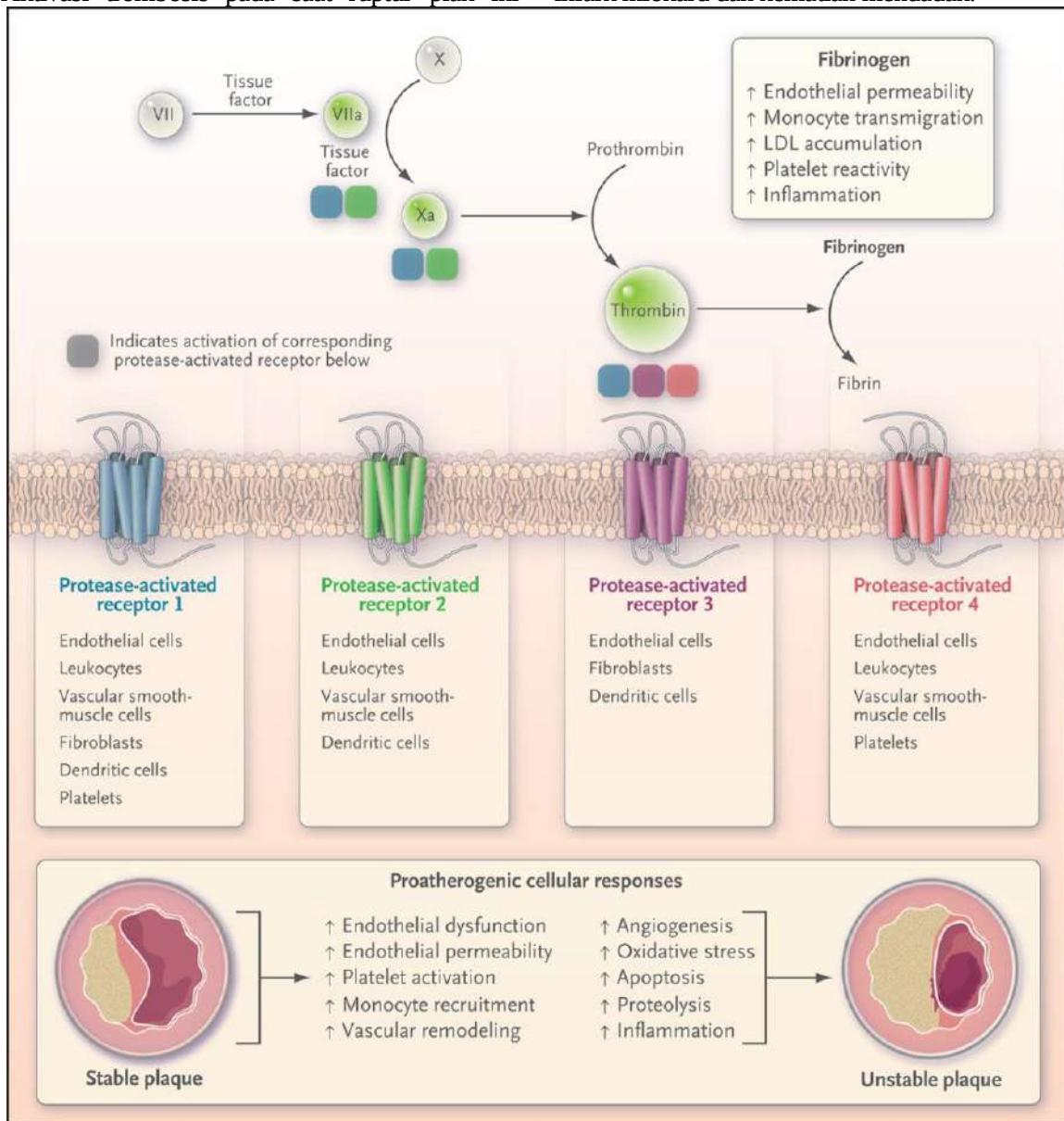
Dikutip dari Schoenhagen P, Ziada, KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2001;38:297-306

Kondisi homeostasis mempengaruhi berbagai efek terhadap fenotipe plak di dalam arteri koronaria.²⁷ Trombin adalah contoh molekul multifungsi dalam regulasi fisiologi dan patofisiologi vaskuler (Gambar 7).²⁷ Pengikatan trombin dengan trombomodulin melalui transformasi protein C menjadi protein C teraktivasi, menjadikan molekul ini bersifat antiinflamasi. Sebaliknya pada aterogenesis, kerusakan trombomodulin pada endotel²⁴ menyebabkan trombin berpotensi terhadap

proses aterogenik, yaitu disfungsi endotel dan disrupsi barrier, stres oksidatif, apoptosis, inflamasi, aktivasi platelet, leukosit, rekrutmen leukosit, migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskuler. Kondisi ini menciptakan koagulasi dan inflamasi di dalam aterosklerosis.²⁷ Peningkatan fibrinogen plasma merupakan faktor penentu jumlah trombin yang dibentuk. Fibrinogen dapat meningkatkan reaktivasi atau agregasi platelet dan inflamasi (Gambar 7).²⁷ Peningkatan fragmen D-dimer juga berhubungan dengan

inflamasi dan sebagai marker aterotrombosis.²⁸ Aktivasi trombosis pada saat ruptur plak ini

menimbulkan potensi kedaruratan akut, berupa infark miokard dan kematian mendadak.^{21,29,30}



Gambar 7. Kerja nonhemostatik dipicu oleh *tissue factor* dan jalur aktivasi terhadap modulasi fenotipe pada dinding arteri. Trombin, faktor Xa, kompleks tissue factor VIIa dapat mengaktivasi reseptor yang diaktivasi protease, yang banyak diekspresikan pada sel endotel, leukosit, sel otot polos vasuler, sel dendritik dan platelet, dan menimbulkan proaterogenik. Lingkaran abu menunjukkan bentuk tidak aktif dari protein koagulasi dan lingkaran hijau adalah bentuk aktif. LDL, low-density lipoprotein.

Dikutip dari Borisoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. *The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis*. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.

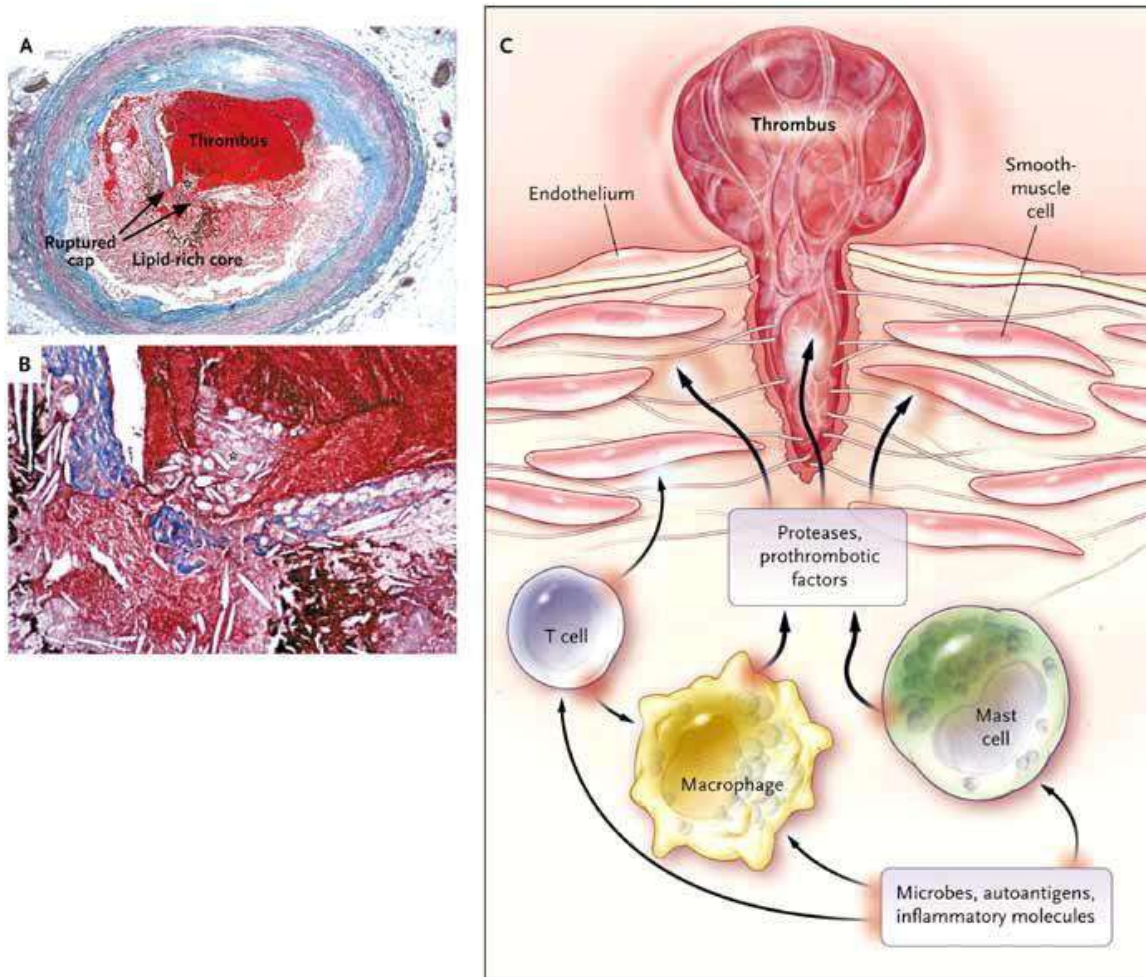
Apa yang menyebabkan lesi aterosklerotik mengalami ruptur? Lesi aterosklerotik dapat mengalami ruptur akibat aktivasi makrofag, sel

T dan sel mast pada tempat terjadinya ruptur plak sehingga menghasilkan berbagai jenis molekul – sitokin inflamatori, protease, faktor

koagulasi, radikal dan molekul vasoaktif yang menimbulkan ketidakstabilan plak (Gambar 8).

³¹ Molekul-molekul inflamatori bersamaan dengan enzim protease yaitu matrix metalloproteinases (MMPs) dan protease sistein menimbulkan aktivasi plak dan degradasi matriks sehingga terjadi ruptur plak,

trombosis dan iskemia. Ruptur *fibrous cap* ini menimbulkan pemaparan trombogenik dari plak aterosklerotik, dengan aktivasi kaskade pembekuan dan adhesi, aktivasi dan agregasi platelet. Kondisi ini menimbulkan trombosis dan mengakibatkan oklusi lumen yang terjadi secara mendadak.³²



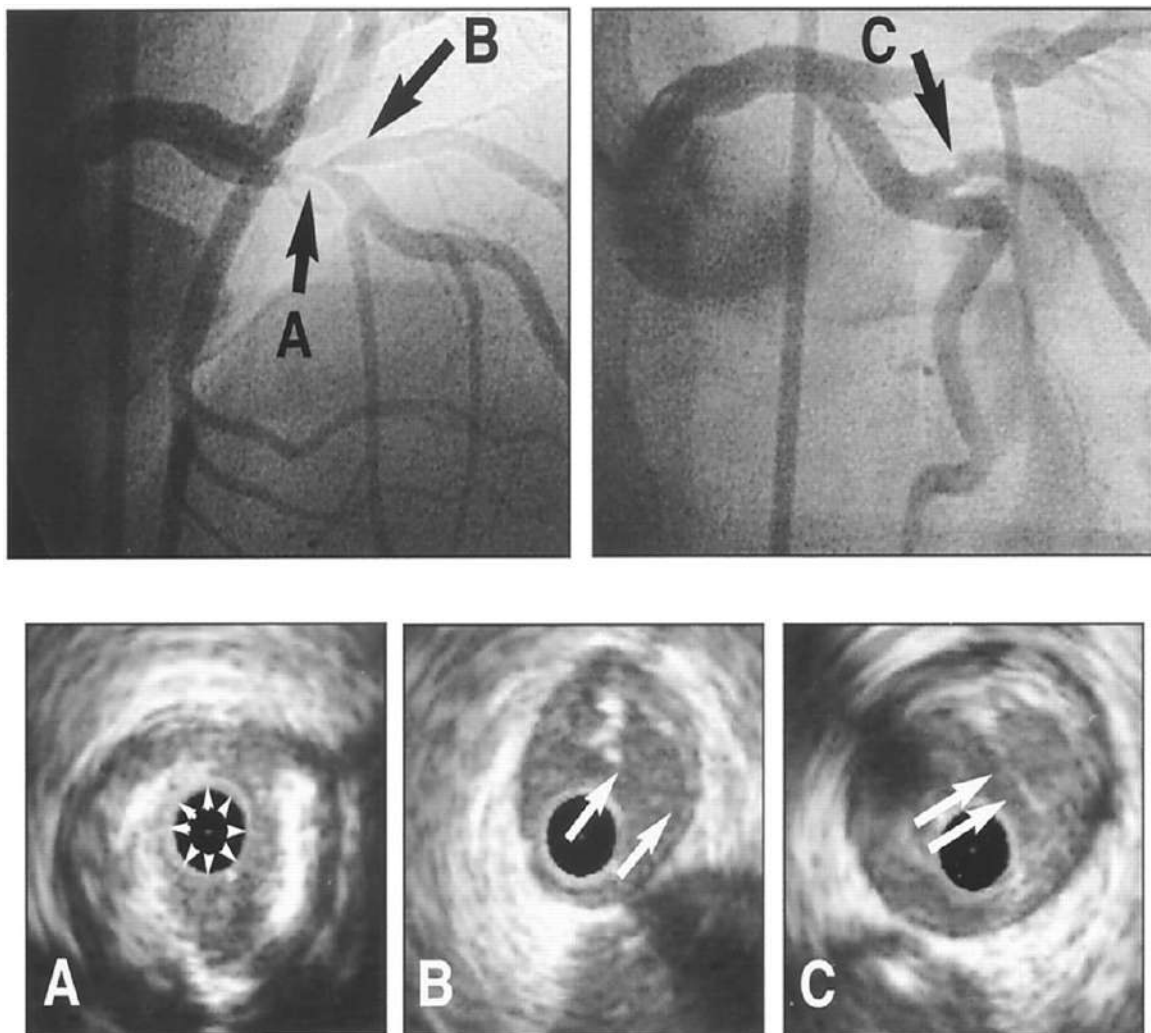
Gambar 8. Panel A menunjukkan penampang melintang arteri koronaria pada pasien yang meninggal akibat infark miokard masif. Arteri ini mengandung trombus oklusif dengan plak aterosklerotik. Fibrous cap yang menutupi inti kaya lipid ruptur (area antar tanda panah) memaparkan inti trombogenik. Pewarnaan trikrom memperlihatkan lumen trombus dengan perdarahan intraplak merah dan kolagen biru. Panel B adalah pembesaran panel A dengan tanda bintang menunjukkan isi plak aterosklerotik memasuki gap di *fibrous cap* ke dalam lumen, menunjukkan bahwa ruptur plak terjadi mendahului trombosis (tanda bintang menunjukkan kristal kolesterol). Panel C, menunjukkan konsekuensi aktivasi sel imun di dalam plak koroner. Mikroba autoantigen, dan berbagai molekul inflamasi dapat mengaktifasi sel T, makrofag dan sel mast, menyebabkan sekresi sitokin inflamasi (misalnya, interferon γ dan tumor necrosis factor) yang mengurangi stabilitas plak. Aktivasi makrofag dan sel mast menyebabkan pelepasan metalloproteinase dan protease sistein yang secara langsung menghancurkan kolagen dan komponen matriks jaringan. Sel ini menghasilkan protrombotik dan prokoagulan yang mempresipitasi pembentukan trombus pada tempat

ruptur plak. Dikutip dari Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

MANIFESTASI SISTEMIK PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penelitian Rioufol et al., menunjukkan bahwa plak aterosklerotik mengalami ruptur multipel pada pasien dengan sindroma koroner akut.³³ Dengan menggunakan IVUS pada pemeriksaan bagian proksimal dari seluruh percabangan utama arteri koronaria pada 24 pasien dengan acute coronary syndrome (ACS), kelompok ini mendapatkan bahwa ruptur plak terjadi pada

culprit lesion sebanyak 37,5%, sedangkan ruptur pada nonculprit lesion terdapat pada 79% pasien, (Gambar 9).³³ Plak ruptur di tempat lain terjadi 70% pada culprit lesion dan pada 2 pembuluh darah yang tidak berhubungan dengan kejadian akut sebesar 12%. Pada culprit lesion terjadi ruptur plak tambahan ditandai dengan remodeling positif. Hal ini menunjukkan bahwa ruptur plak terjadi secara multipel dan sistemik pada seluruh percabangan utama arteri koronaria.²³



Gambar 9. Imaging angiografik dan ultrasound intravaskuler (IVUS, intravascular ultrasound) pada lesi koroner tidak stabil tipikal. Culprit lesion (tempat lesi) pada left anterior descending artery (A) bersifat suboklusif, tanda panah pada lumen arteri). Dengan IVUS dapat dideteksi 2 ruptur plak lain yaitu pada arteri diagonal (B) dan (arteri marginal) (C). C. lesi dideteksi dengan angiografi. Dua tanda panah menunjukkan tepi ruptur plak fibrosa.

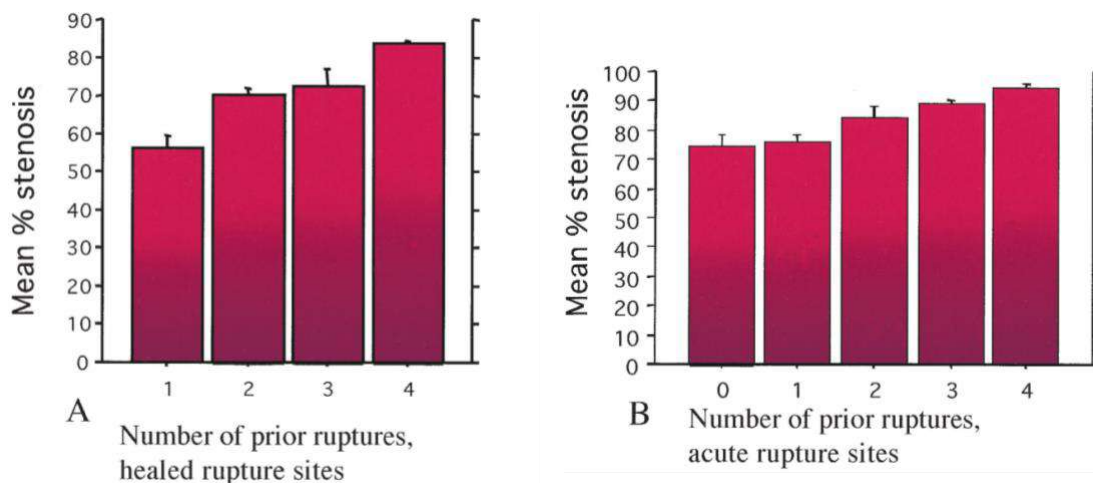
Dikutip dari Rioufol G, Finet G, Andre-Fouet X, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.

Goldstein et al.,³⁴ melaporkan secara angiografik ditemukan lesi kompleks pada 40% pasien dengan sindroma koroner akut. Lesi ini didapati pada pembuluh darah yang tidak berhubungan dengan kejadian akut. Plak multipel yang kompleks ini meningkatkan kejadian sindroma koroner akut. Faktor patofisiologik yang mempresipitasi ruptur plak adalah kelemahan pada *fibrous cap* akibat inflamasi^{35,36} atau sebagai akibat dari faktor ekstrinsik yang mempengaruhi gaya mekanik di dalam lumen koronaria yang dimodulasi tonus simpatis dan katekolamin.^{37,38} Faktor-faktor ini menimbulkan efek luas terhadap seluruh bagian plak bersama dengan aterosklerosis koroner yang bersifat difus sehingga menimbulkan plak tidak stabil dalam pola multifokal yang kompleks. Lesi ini berlanjut menjadi oklusi total dan menimbulkan infark.³⁴

Trombus yang menimbulkan oklusi pada *cuprit lesion* menentukan presentasi klinis tetapi hanya berupa manifestasi fokal dari proses sistemik yang mendasarinya.²³ Studi patologi menyimpulkan bahwa ada plak mengalami ruptur secara tersembunyi tanpa

menimbulkan gejala.³⁹ Ruptur plak yang berulang pada *fibrous cap* dan trombosis dapat menyebabkan progresivitas plak dan kontraksi jaringan tanpa kejadian iskemik klinis. Penemuan Burke et al., pada 143 laki-laki yang meninggal secara mendadak didapati ruptur plak tersembunyi multipel pada lapisan segmen bersifat akut dan telah sembuh. Penyempitan lumen meningkat dengan jumlah ruptur yang menyembuh sebelumnya (Gambar 10).⁴⁰ Pada tempat ruptur yang telah sembuh didapati lebih banyak proliferasi sel otot polos dibandingkan dengan ruptur plak akut, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan vaskularisasi dan penyembuhan lesi yang terjadi.⁴⁰

Ruptur mendadak dari lesi yang menyempit dapat menjelaskan mengapa infark miokard akut dan kematian jantung mendadak sering terjadi pada pasien tanpa gejala penyakit jantung koroner.^{39,40} Plak yang ruptur terjadi pada plak aterosklerotik dengan *fibrous cap* yang tipis dengan inti nekrotik kaya akan lipid. Ketidakstabilan plak merupakan mekanisme paling penting terhadap kejadian trombosis koroner.^{21,41,42}



Gambar 10. Persentase penyempitan lumen meningkat dengan bertambahnya jumlah ruptur yang telah sembuh baik pada tempat ruptur akut atau ruptur menyembuh (plak stabil). A. Pada ruptur menyembuh (plak stabil) tanpa ruptur akut, persentase penyempitan meningkat dengan bertambahnya jumlah tempat ruptur menyembuh ($p=0.0001$) B. Hal yang sama terjadi pada ruptur akut, persentase penyempitan meningkat dengan bertambahnya jumlah tempat ruptur sebelumnya ($p=0.007$).

Dikutip dari Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934–940.

KETERBATASAN PENANGANGAN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK

ANGINA STABIL PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER KRONIK

Strategi awal penanganan pasien dengan PJK kronik stabil harus didasarkan pada pemahaman kelebihan dan keterbatasan pengobatan medikamentosa atau revaskularisasi (percutaneous coronary intervention, PCI atau coronary artery pass grafting, CABG) juga kondisi dan pilihan pasien.⁴³ Kesimpulan ini didasarkan pada bukti 2 uji tersamar skala besar yaitu studi Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE)⁴⁴ dan Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes (BARI-2D)⁴⁵ serta hasil metaanalisis yang melibatkan 4 studi acak tersamar lainnya yaitu Randomized Intervention Treatment of Angina RITA-2,⁴⁶ Trial of Invasive versus Medical therapy in the Elderly (TIME),⁴⁷ Medicine Angioplasty or Surgery Study II (MASS II),⁴⁸ dan SWISS Silent Ischemia (SWISSI II).⁴⁹

COURAGE

Studi COURAGE bertujuan untuk mengetahui apakah kombinasi percutaneous intervention (PCI) dengan pengobatan medikamentosa optimal lebih baik daripada hanya pengobatan medikamentosa optimal pada 2287 pasien dengan angina stabil atau iskemia. Penelitian ini tidak merekrut pasien dengan angina berat grade CCS > III, dengan tes stres positif atau gagal jantung kronik. Semua pasien dilakukan angiografi untuk menetapkan randomisasi. Pemeriksaan angiografi menunjukkan penyakit jantung koroner dengan iskemia yang luas. End point primer adalah semua penyebab kematian atau infark miokard nonfatal. Hasil menunjukkan bahwa terdapat 212 kejadian end point primer pada kelompok PCI (19.0%) dan 202 (18,5) pada kelompok medikamentosa selama 4,6 tahun (HR 1.05, 95% CI 0.87-1.27; p=0.62). Juga tidak ada perbedaan pada angka

kematian, infark miokard, stroke, hospitalisasi akibat acute coronary syndrome atau infark miokard pada kedua kelompok (Tabel 1).⁴⁴

Hasil penelitian ini menimbulkan pertanyaan mengapa tindakan PCI tidak memberikan hasil lebih baik daripada terapi medikamentosa pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil dalam menurunkan angka kematian dan kejadian infark miokard? Pengobatan medikamentosa dapat menstabilkan plak yang *vulnerable* (cenderung ruptur) sekaligus mengurangi berbagai faktor risiko PJK dengan penggunaan obat-obat berdasarkan bukti klinis. Meskipun lesi koroner tidak stabil menyebabkan infark miokard tidak harus menimbulkan stenosis berat dan stenosis berat tidak mesti bersifat tidak stabil, maka tindakan PCI tidak dapat mengubah patofisiologi plak aterosklerotik sehingga tidak mempunyai efek mengurangi kejadian kardiovaskuler,⁴⁶ baik menggunakan drug-eluting stent maupun bare-metal stent.^{50,51,52} Karena itu, disarankan bahwa PCI harus ditunda pada pasien dengan PJK stabil meskipun terdapat penyumbatan arteri yang luas dan multipel dengan iskemia yang dapat diinduksi, asalkan terapi medikamentosa dilakukan secara intensif sejak awal.

BARI-2D

Studi BARI-2D meneliti apakah PCI atau pembedahan CABG (pemilihan bergantung pada dokter) dikombinasikan dengan pengobatan farmakologik lebih baik daripada pengobatan farmakologik saja pada pasien dengan PJK stabil dengan DM tipe 2. Penelitian ini merekrut 2368 pasien dengan CCS kelas I-II pada 82% pasien, dengan dokumentasi tes stres positif, dan anatomi koroner yang sesuai untuk tindakan revaskularisasi. Hasil menunjukkan bahwa setelah 5 tahun persentase survival untuk kelompok revaskularisasi 88,3% dan 87.8% untuk kelompok pengobatan farmakologik (HR 0.5, 95% CI -2.0 to 3.1; p=0.97), dengan kata

lain angka mortalitas semua penyebab antara kedua strategi tidak berbeda signifikan, juga mortalitas karena infark miokard atau stroke (Gambar 11).⁴⁵ Studi Bari-2D juga meneliti

strategi pengobatan diabetes, insulin sensitization versus insulin provision, dengan hasil outcome tidak signifikan (Gambar 11 B) (Gambar 11 D).⁴⁵

Table 1. Outcome primer and sekunder studi COURAGE

Outcome	Number of Events		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value†	Cumulative Rate at 4.6 Years	
	PCI Group	Medical-Therapy Group			PCI Group	Medical-Therapy Group
						%
Death and nonfatal myocardial infarction‡	211	202	1.05 (0.87–1.27)	0.62	19.0	18.5
Death§	68	74				
Periprocedural myocardial infarction	35	9				
Spontaneous myocardial infarction	108	119				
Death, myocardial infarction, and stroke	222	213	1.05 (0.87–1.27)	0.62	20.0	19.5
Hospitalization for ACS	135	125	1.07 (0.84–1.37)	0.56	12.4	11.8
Death	85	95	0.87 (0.65–1.16)	0.38	7.6	8.3
Cardiac	23	25				
Other	45	51				
Unknown	17	19				
Total nonfatal myocardial infarction	143	128	1.13 (0.89–1.43)	0.33	13.2	12.3
Periprocedural myocardial infarction	35	9				
Spontaneous myocardial infarction	108	119				
Death, myocardial infarction, and ACS	294	288	1.05 (0.90–1.24)	0.52	27.6	27.0
Stroke	22	14	1.56 (0.80–3.04)	0.19	2.1	1.8
Revascularization (PCI or CABG)	228	348	0.60 (0.51–0.71)	<0.001	21.1	32.6

* ACS denotes acute coronary syndrome, PCI percutaneous coronary intervention, and CABG coronary-artery bypass grafting.

† The hazard ratio is for the PCI group as compared with the medical-therapy group, and P values were calculated by the log-rank test and are unadjusted for multiple variables.

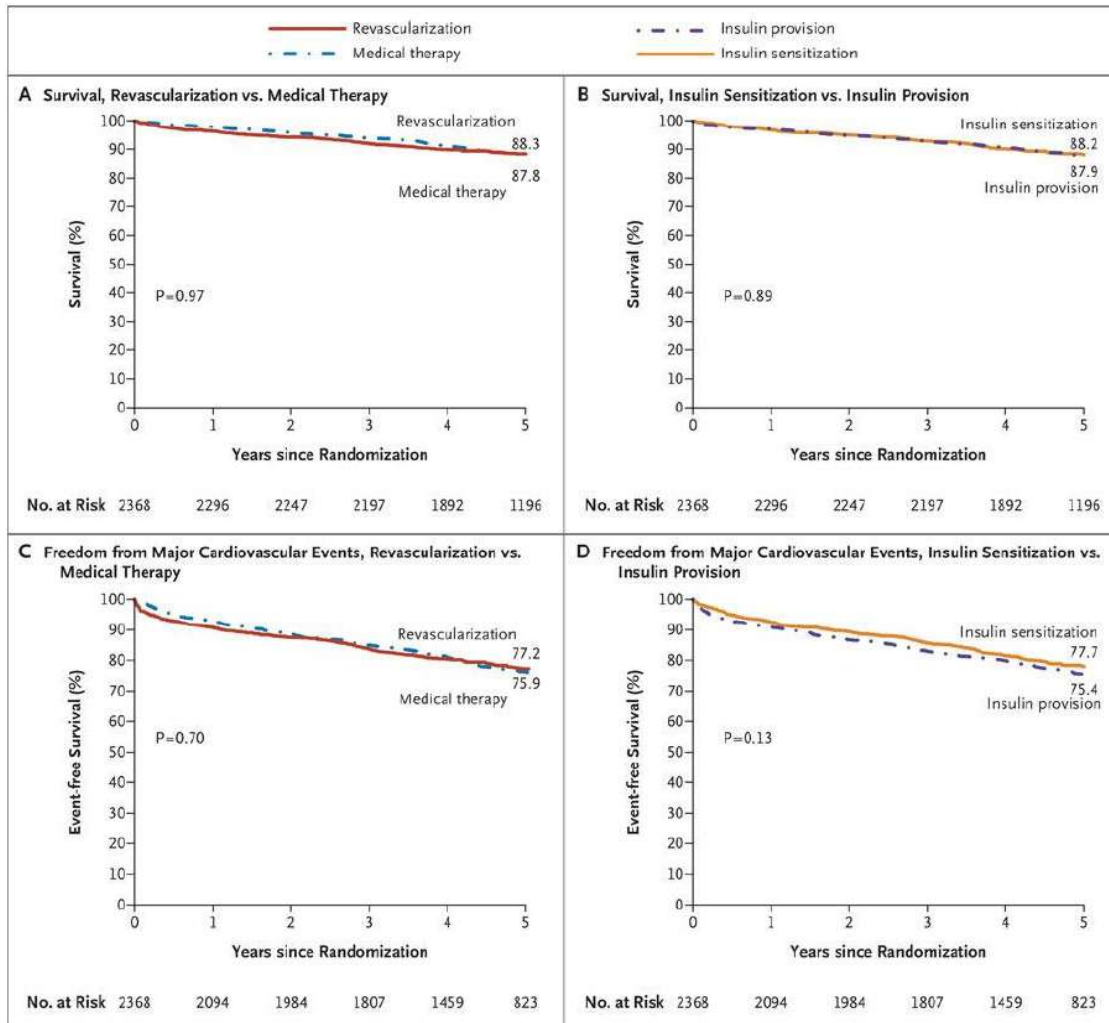
‡ The definition of myocardial infarction was the finding of new Q waves at any time; a spontaneous creatine kinase MB fraction of at least 1.5 times the upper limit of normal or a troponin T or I level of at least 2.0 times the upper limit of normal; during a PCI procedure, a creatine kinase MB fraction of at least 3 times the upper limit of normal or a troponin T or I level of at least 5.0 times the upper limit of normal, associated with new ischemic symptoms; and after CABG, a creatine kinase MB fraction or a troponin T or I level of at least 10.0 times the upper limit of normal. If periprocedural myocardial infarction is excluded from the primary outcome, the hazard ratio is 0.90 (95% CI, 0.73 to 1.10; P=0.29).

§ Some patients had a nonfatal myocardial infarction before their subsequent death so that the number of deaths overall is greater than the number of deaths in the primary outcome analysis, which includes the time until the first event.

|| Values exclude the initial PCI procedure in patients who were originally assigned to the PCI group.

Dikutip dari Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Sgompson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC,

Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini J, Weintraub WS. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.



Gambar 11. Survival dan bebas kejadian kardiovaskuler mayor. Tidak ada perbedaan signifikan persentase survival antara kelompok revaskularisasi dengan kelompok farmakologik (Panel A) dan antara kelompok insulin sensitization dengan kelompok insulin-provision (Panel B). Kejadian kardiovaskuler mayor (kematian, infark miokard dan stroke) juga tidak berbeda bermakna antara kelompok revaskularisasi dengan kelompok farmakologik (Panel C) atau antara kelompok insulin-sensitization dan kelompok insulin-provision.

Dikutip dari BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.

ANGINA TIDAK STABIL DAN NSTEMI (NON- ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION) PADA SINDROMA KORONER AKUT (ACUTE CORONARY SYNDROME)

Sindroma koroner akut merupakan kumpulan gejala klinis yang meliputi infark miokard (ST

segment elevation dan depression, Q wave dan non Q wave) dan unstable angina.⁵³ Presentasi klinis sindroma koroner akut dapat berlangsung dari angina tidak stabil melalui NSTEMI (Non-ST segment elevation myocardial infarction) dan STEMI (ST segment elevation myocardial infarction).

Yang membedakan angina tidak stabil dengan NSTEMI adalah melalui pemeriksaan marker enzim jantung. Pada angina tidak stabil tidak terdeteksi marker injuri miokard seperti troponin I (TnI), Troponin T (TnT), atau CK-MB pada 2 atau lebih sampel yang diperiksa dalam selang waktu 6 jam. Pada NSTEMI, iskemia yang terjadi disertai kerusakan miokard sehingga terjadi pelepasan marker miokard tersebut.

Dasar patogenesis angina tidak stabil (UA) dan NSTEMI sama yaitu trombus atau tromboemboli yang disebabkan disrupsi atau erosi plak aterosklerotik, dengan spektrum klinis yang sama yaitu nyeri dada atau rasa tidak enak di dada (angina equivalent atau chest discomfort). Pemeriksaan EKG (elektrokardiogram) didapati depresi segmen ST atau inversi gelombang T dan/atau biomarker nekrosis positif (NSTEMI) atau negatif (UA) tanpa elevasi segment ST.⁵³ Dalam perjalanan penyakit, pasien UA/NSTEMI dapat mengalami kematian mendadak atau berkembang (atau rekuren) menjadi infark miokard akut.⁵³

Penanganan pasien UA/NSTEMI secara optimal meliputi terapi medis agresif, dilanjutkan dengan angiografi diagnostik dan pasien tertentu dilakukan revaskularisasi baik percutaneous coronary intervention (PCI) atau CABG.⁵⁴ Strategi penanganan revaskularisasi dikenal sebagai strategi invasif. Strategi invasif awal, dan kini lebih dikenal sebagai strategi invasif, umumnya dilakukan pada pasien yang menjalani pemeriksaan angiografi koroner dalam 4-24 jam ketika masuk ke rumah sakit. Pasien ini telah terlebih dahulu mendapat medikasi untuk UA/NSTEMI, termasuk pengobatan antiiskemik, antiplatelet dan antikoagulan.⁵³ Namun, ada subgrup pasien yang ketika masuk ke rumah sakit, segera dilakukan kateterisasi. Secara ringkas, tindakan invasif dilakukan : 1. Terhadap pasien yang memerlukan angiografi/revaskularisasi urgen segera setelah masuk sakit tanpa deviasi segmen ST karena gejala iskemik yang tetap berlangsung atau gangguan hemodinamik atau ritma tidak stabil. 2. Pasien UA/NSTEMI yang

dilakukan penilaian risiko dan manfaat strategi “awal” dengan intervensi angiografi bukan urgen.⁵³

Ada beberapa studi klinis multicenter yang melakukan penelitian dengan menggunakan strategi konservatif awal dibandingkan dengan strategi terapeutik invasif. Pada strategi konservatif, dilakukan terapi farmakologik optimal pada pasien UA/NSTEMI, uji noninvasif dan tindakan invasif dilakukan jika pasien mengalami gejala iskemik refraktori atau rekuren.⁵⁴

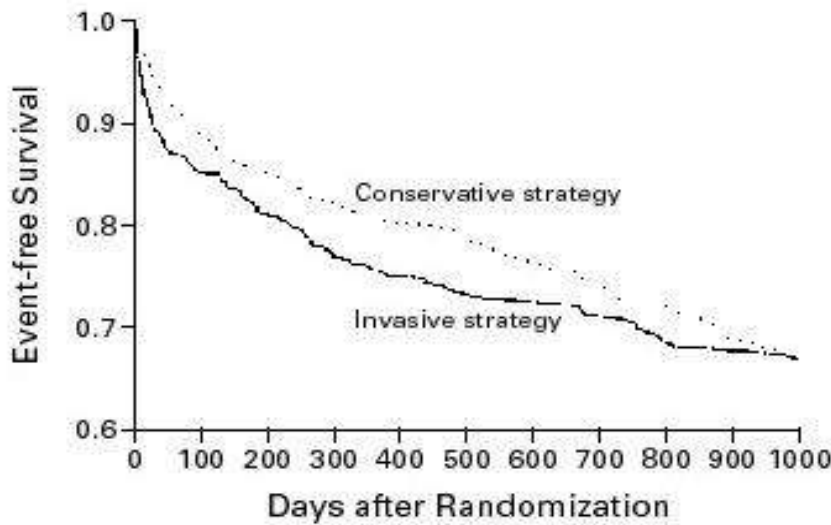
VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital)

Penelitian ini dipublikasi di New England Journal of Medicine tahun 1998, merekrut 920 pasien dengan UA/NSTEMI membandingkan pasien yang dilakukan terapi invasif dengan terapi konservatif. Follow-up selama 23 bulan diperoleh hasil bahwa pada strategi invasif dengan 138 pasien terdapat 152 kejadian (80 kematian dan 72 infark nonfatal) sedangkan pada strategi konservatif terdapat 139 kejadian (59 kematian dan 80 infark nonfatal) pada 123 pasien ($p=0,35$) (Gambar 14).⁵⁴ Jumlah pasien yang meninggal pada kelompok strategi invasif lebih tinggi daripada strategi konservatif secara signifikan pada saat dirawat (21 vs 6, $p=0,007$), setelah 1 bulan (23 vs. 9, $p=0,021$), dan pada satu tahun (58 vs. 36, $p=0,025$). Studi ini menyimpulkan bahwa pendekatan konservatif aman dan efektif. Penanganan dengan strategi invasif angiografi koroner dan revaskularisasi baik pada penanganan dini atau selektif tidak memberikan manfaat terhadap sebagian besar pasien dengan NSTEMI. Angiografi koroner secara rutin meningkat sebesar 6000 persen antara tahun 1982 sampai 1992 di Amerika Serikat,⁵⁵ dan angiografi ini menyebabkan revaskularisasi yang tidak diperlukan pada pasien yang telah stabil dengan pengobatan konservatif.⁵⁴

Dalam studi ini disingkirkan satu subgrup pasien dengan komplikasi iskemik dengan risiko sangat tinggi sehingga diperlukan

pendekatan invasif dini. Komplikasi ini didapati pada 9 persen pasien dengan

atau riwayat PJK, untuk membandingkan strategi invasif dini atau strategi konservatif



Gambar 12. Analisis Kaplan Meier terhadap event-free survival selama follow-up 12-44 bulan sesuai dengan strategi kelompok. Tidak ada perbedaan kematian atau nonfatal pada kelompok strategi konservatif dibandingkan dengan strategi invasif ($p=0,35$).

Dikutip dari Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators *N Engl J Med* 1998;338:1785–92.

NSTEMI.⁵⁴ Pasien dengan infark anterior, depresi segmen ST pada saat masuk, dan reduksi fraksi ejeksi, atau infark sebelumnya, yang dilakukan penanganan strategi invasif rutin tidak memberikan hasil lebih baik daripada terapi konservatif.⁵⁴ Sebaliknya, pasien yang dilakukan terapi konservatif memberikan angka mortalitas lebih rendah secara signifikan pada saat keluar dari hospitalisasi, satu bulan dan setahun.⁵⁴

Kelemahan studi ini sebagaimana disampaikan penulis bahwa studi VANQWISH dilakukan sebelum ditemukan stent koroner dan antagonis reseptor platelet glycoprotein IIb/IIIa. Efek jangka panjang dari pengobatan dengan stent dan obat glycoprotein IIb/IIIa belum diketahui.⁵⁴

ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes)

Studi ini merekrut 1200 pasien NSTEMI dengan angina pektoris, peninggian kadar troponin T ($\geq 0.03 \mu\text{g per liter}$), EKG iskemia

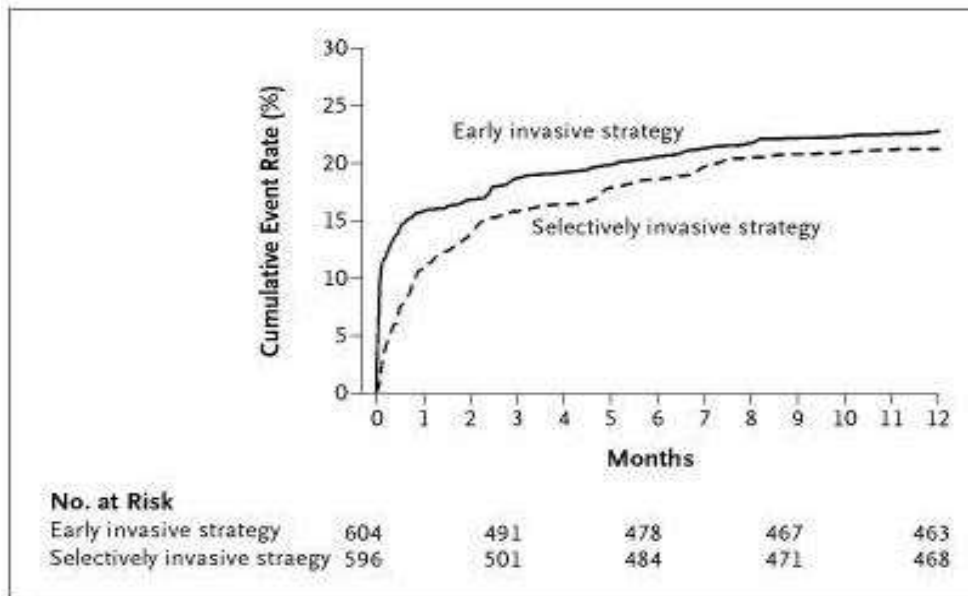
(invasif selektif) dan difollow-up selama 1 tahun dengan end point insiden kematian, infark miokard dan hospitalisasi ulangan akibat gejala angina. Hasil penelitian menunjukkan bahwa end point primer pada kelompok invasif dini 22,7%

dan pada kelompok invasif selektif 21,2 % (risiko relatif, 1,07; 95% CI, 0,87-133, $p=0,33$) (Gambar 13).⁵⁶ Infark miokard lebih sering terjadi pada kelompok invasif dini dibandingkan dengan kelompok invasif selektif (15% vs 10%, $p=0,005$), tetapi hospitalisasi ulangan lebih kecil (7,5% vs 10,9%, $p=0,04$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian FRISC II yang mendapatkan risiko infark miokard pada revaskularisasi dini.⁵⁷ Strategi invasif dini dalam studi kurang memberikan manfaat mungkin disebabkan relatif tingginya revaskularisasi, sama seperti studi lainnya⁵⁸, yang seharusnya dilakukan strategi invasif selektif.⁵³

Tindakan revaskularisasi dengan strategi invasif dini sebesar 76%, sedangkan pada

strategi invasif selektif 40%, dan dalam satu tahun follow-up masing-masing sebesar 79% dan 54%. Studi lain seperti TIMI-IIIb mendapatkan masing-masing sebesar 64 % dan

perkutan atau dikenal sebagai infark miokard periprosedural diperkirakan sebesar 5-30% pasien (75.000-450.000) kasus.⁶² Jumlah ini hampir sama dengan insiden kejadian infark



Gambar 13. End point primer kematian, infark miokard nonfatal, atau hospitalisasi ulangan akibat gejala angina dalam satu tahun. Pada kelompok invasif dini 22,7% sedangkan 21,2 % pada kelompok invasif selektif (RR, 1.07, p=0.33).

Dikutip dari de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–104.

58% dalam setahun, VANQWISH mendapatkan 44 % vs 33 % dalam 23 bulan, FRISC II (71% vs 9% dalam 10 hari, dan 77% vs 37% dalam 6 bulan, TACTICS-TIMI 18 (61% vs 44 % dalam 6 bulan) dan RITA-3 (44% vs 10% selama dirawat di rumah sakit dan 57% vs 28% dalam setahun).⁵⁹ Hal ini menunjukkan tingginya kejadian restenosis pada intervensi koroner perkutan.

Insiden infark miokard pada strategi invasif dini sebagian besar disebabkan infark kecil yang terjadi akibat intervensi koroner perkutan, yang diukur dengan kadar CK-MB lebih dari batas atas.^{55,60} Hal yang sama juga terjadi pada studi FRISC II.⁶¹ Studi ICTUS lanjutan yang difollow-up selama 4 tahun juga mendapatkan bahwa pada strategi invasif dini didapati lebih banyak infark miokard dibandingkan dengan strategi konservatif (106 [18.3%] vs 69 [12.3%]; HR 1.61; 1.19-2.18; p=0.002).⁶² Di Amerika Serikat, kasus infark miokard akibat tindakan intervensi koroner

miokard spontan.⁶³

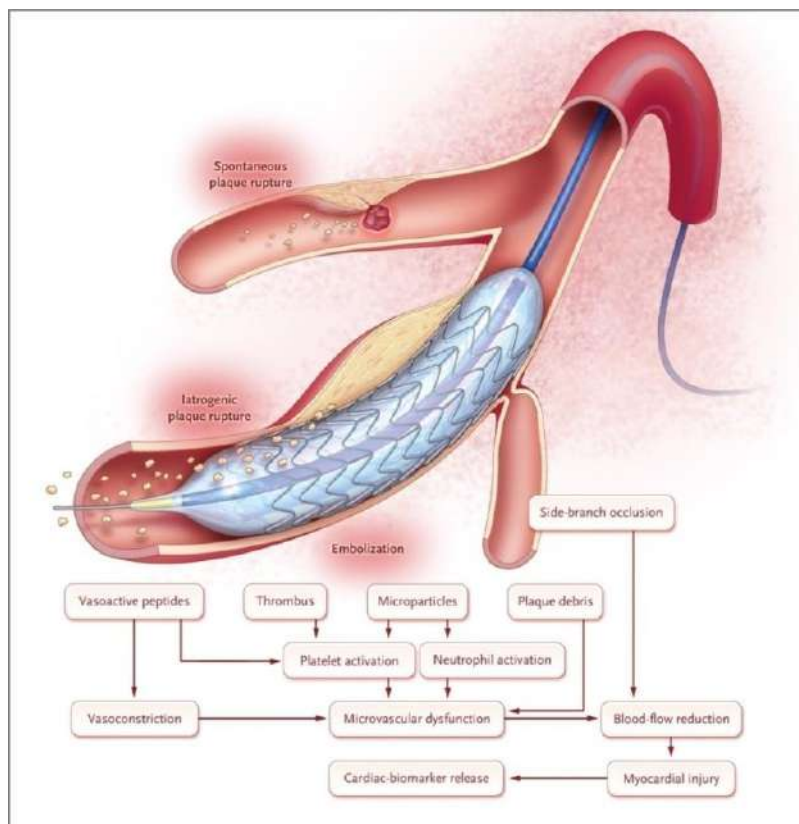
INFARK MIOKARD PERIPROSEDURAL DAN RESTENOSIS SETELAH INTERVENSI KORONER PERKUTAN

Gejala iskemik yang timbul akibat tindakan intervensi koroner perkutan, terutama nyeri dada tanda iskemia dengan gelombang Q yang baru pada EKG memberikan kemungkinan besar bahwa pasien mendapat infark miokard periprosedural. (Gambar 14).⁶⁴ Pemeriksaan biomarker jantung terutama assay troponin high sensitivity dengan kadar 3 kali lebih tinggi daripada level tertinggi cut off merupakan indikasi infark miokard periprosedural.⁶⁵ Komplikasi ini terjadi pada tempat masuknya balon atau stent (culprit lesion) yang menimbulkan tertutupnya pembuluh darah secara mendadak, oklusi cabang samping, embolisasi distal, atau tidak ada aliran.^{66,67}

Dalam studi follow-up selama 3,4 tahun, Stone et al., mendapatkan bahwa kejadian kardiovaskuler ulangan (kematian karena penyebab jantung, *cardiac arrest*, infark miokard, atau rehospitalisasi karena unstable atau progressive angina) terjadi sebesar 20,4% pada pasien menjalani PCI (percutaneous coronary intervention) akibat acute coronary syndrome.⁶⁸ Hal ini disebabkan oleh rekurensi pada culprit dan nonculprit lesion. Dengan pemeriksaan IVUS (intravascular ultrasound) didapati bahwa pada culprit lesion (lesi yang dipasang stent) terdapat area lumen kecil dengan plaque burden yang besar, dan hasil ini dikonfirmasi dengan hasil pemeriksaan patologik, yang menunjukkan penebalan intima atau fibroateroma. Gambar 15 menunjukkan contoh lesi nonculprit (segmen korner lain di luar tempat stenting) yang juga menunjukkan karakteristik lesi yang sama dengan lesi pada

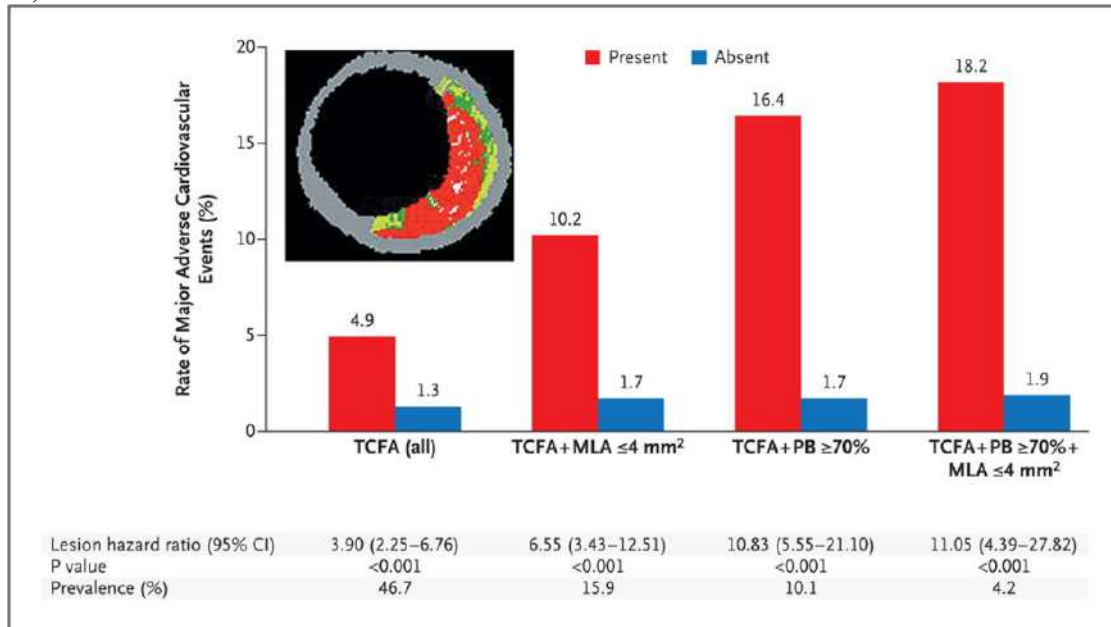
culprit.

Hasil Penelitian Cutlip et al., menunjukkan bahwa pasien yang dilakukan PCI dengan stenting (stent koroner generasi kedua), dan difollow-up selama 5 tahun untuk menilai angka kejadian periprosedural, restenosis dan nonrestenosis didapati tahun pertama kejadian yang berhubungan dengan target lesion (culprit lesion) sebesar 18,3%, dan 12,4% pada nontarget lesion. Setelah tahun pertama, kejadian pada target lesion sebesar 1,7% dan 6,3% pada nontarget lesion. Pada tahun ke-5, didapati kejadian restenosis sebesar 20,3% pasien, sedangkan komplikasi periprosedural dalam 30 hari tindakan PCI atau kejadian nonstenotik sebesar 37,9%, termasuk 11,4% kejadian restenosis. Sehingga secara keseluruhan angka kejadian kumulatif selama 5 tahun follow-up sebesar 46,4%. (Gambar 16).⁶⁹



Gambar 14. Peningkatan biomarker jantung sebelum intervensi koroner perkutan terutama disebabkan ruptur pada vulnerable plaque, trombosis epikardial dan injuri miokard. Pada kondisi infark miokard periprosedural akibat oklusi pada cabang samping atau ruptur iatrogenik oleh balon atau stent, dapat meningkatkan injuri miokard karena embolisasi distal, pelepasan peptide vasoaktif atau kedua-duanya.

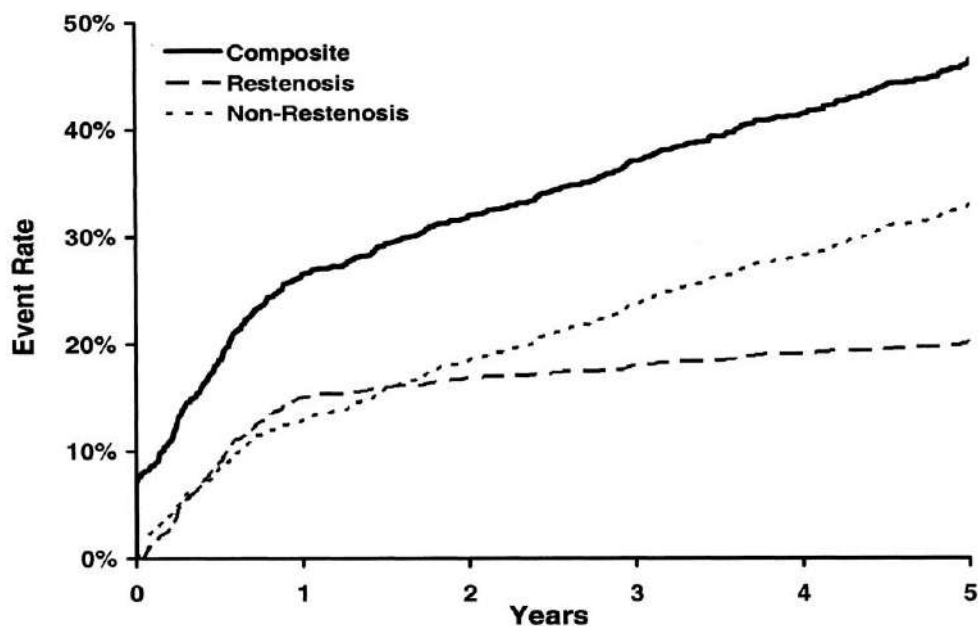
Dikutip dari Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-64.



Gambar 15. Angka kejadian pada lesi yang mempunyai fibroateroma dengan *cap* tipis atau tidak, yang difollow-up selama 3,4 tahun.

TCFA, Thin cap fibroatheroma; MLA, minimal luminal area; PB, plaque burden

Dikutip dari . Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, for the PROSPECT Investigators. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235.



Gambar 16. Insiden kumulatif kejadian restenosis, nonstenosis dan end-point keseluruhan. Kejadian komposit menunjukkan penjumlahan kejadian sesuai dengan waktu sejak kejadian pertama dan di follow-up sampai 5 tahun.

Dikutip dari Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. *Beyond restenosis five-year clinical outcomes from second generation coronary stent trials. Circulation.* 2004;110:1226-1230.

Outcome yang diperoleh dari studi ini konsisten dengan penelitian menggunakan stent generasi pertama Palmaz-Schatz.^{70,71} Karena itu, outcome klinis akhir secara keseluruhan belum berubah dengan era stent modern ini. Hal ini disebabkan progresivitas penyakit pada pembuluh darah pada nontarget lesion dan terjadinya restenosis yang turut dipicu oleh faktor risiko diabetes melitus dan variabel penyakit pembuluh darah multipel.⁶⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Asahara T. Cell therapy and gene therapy using endothelial progenitor cells for vascular regeneration. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;180: 181-194.
2. Kumar AHS, Caplice NM. Clinical potential of adult vascular progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1080-1087.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
4. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 159–68.
5. Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H525–H532.
6. van Laake LW, Hassink R, Doevendans PA, Mummery C. Heart repair and stem cells. *J Physiol* 2006; 577.2: 467–478.
7. Boudoulas KD, Hatzopoulos AK. Cardiac repair and regeneration: the Rubik's cube of cell therapy for heart disease. *DMM* 2009; 2:344-358.
8. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010; 375: 763-72.
9. Ventura C. Cardiomyocyte proliferation: paving the way for cardiac regenerative medicine without stem cell transplantation. *Cardiovas Res* 2010; 85:643-644
10. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc.* 2009;84 :876-892.
11. Dzau V, Braunwald E, and Participants. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.*1991;121:1244-1262.
12. Fox K. Benefits of perindopril all along the cardiovascular continuum: the level of evidence. *Eur Heart J Suppl* (2008) 10 : G4–G12.
13. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317-325.
14. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.

15. Libby P, Paul M. Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
16. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In : Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 9 ed. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2012, p. 897-913.
17. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: The concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297-306.
18. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies, part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.
19. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling : mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191.
20. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73:418-427.
21. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
22. Davies MJ. **Stability and Instability:** Two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996;94:2013-2020.
23. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque **rupture**, and acute coronary syndromes (multi)-focal manifestation of a systemic disease process. *Circulation*. 2002;106:760.
24. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.
25. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, E. Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes An Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2000;101:598-603.
26. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
27. Borissoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.
28. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86: 366-73.
29. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137-1140.
30. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;94:2013-2020.
31. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
32. Shah, PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
33. Rioufol G, Finet G, Andre-Fouet X, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-808.
34. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;343:915-922.

35. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
36. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
37. Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990;66:1368-72.
38. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313: 1315-22.
39. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999;82:265-268.
40. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-1282.
41. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934-940.
42. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation*. 1992;85(suppl I):I-19 -I-24.
43. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010; 375:763-72
44. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ , Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL , Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini J, Weintraub WS. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
- 39
45. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
46. RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-68.
47. The TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-57.
48. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-51.
49. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-91.
50. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-997
51. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039
52. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019
53. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr, Chavey WE, II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, R. Wrigth St, Smith SC, Jr. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-

- Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e426 - e579.
54. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
 55. Krumholz HM. Cardiac procedures, outcomes, and accountability. *N Engl J Med* 1997;336:1522-3.
 56. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-104.
 57. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
 58. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25: 1471-2.
 59. Boden WE. "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-STsegment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: Suppl:113S-122S.
 60. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined —a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69. [Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2001;37:973.]
 61. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year followup of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-14.
 62. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed enhancement magnetic resonance imaging. Thrombolysis in Myocardial Infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006;114:662-9.
 63. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121(7):e46-e215.
 64. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-64.
 65. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
 66. Blankenship JC, Haldis T, Feit F, et al. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). *Am J Cardiol* 2006;97:1591-6.
 67. Cai Q, Skelding KA, Armstrong AT Jr, Desai D, Wood GC, Blankenship JC. Predictors of periprocedural creatine kinase-myocardial band elevation complicating elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007;99:616-20.
 68. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, for the PROSPECT Investigators. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235.
 69. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulka S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KKL Beyond restenosis five-year clinical outcomes from second generation

- coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110:1226-1230.
70. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, et al. Long-term (4- to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:820-826.
71. Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation*. 2002;105:2986-2991.

3

KETERBATASAN PENANGGULANGAN GAGAL JANTUNG

- **PENDAHULUAN**
- **REGULASI SIGNALING HIPERTROFIK**
- **ETIOLOGI DAN REMODELING**
- **APOPTOSIS, NEKROSIS DAN AUTOFAGI MIOSIT**
- **PATOFISIOLOGI GAGAL JANTUNG**
- **PENANGGULANGAN GAGAL JANTUNG DAN KETERBATASANNYA**
- **KONTROVERSI DAN GAP PENGGUNAAN OBAT ANTAGONIS NEUROHORMAL PADA GAGAL JANTUNG SISTOLIK**
- **PENGobatan PADA GAGAL JANTUNG DIASTOLIK (PRESERVED EJECTION FRACTION)**
- **TERAPI GAGAL JANTUNG MENDATANG**
- **DAFTAR PUSTAKA**

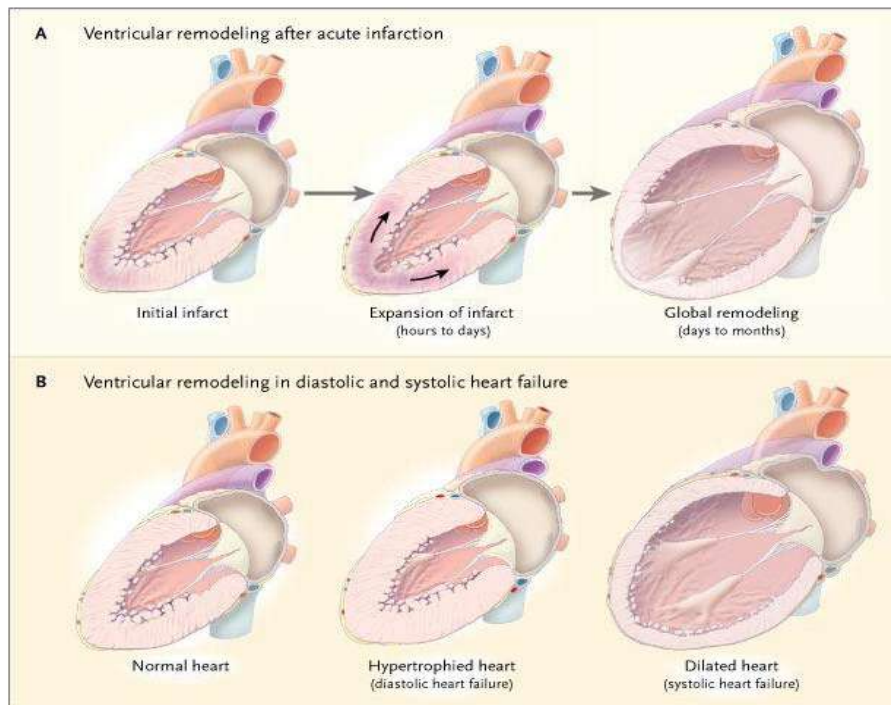
Every day it grew worse, attacking him no longer at intervals, but relentlessly, with no interruption. He was unable to lie on either side, so weak that every breath involved great effort ... his condition was serious, for never for one moment could he breathe freely. He was forced to sit upright in order to breathe at all; if by chance he did lie on his back or side, the suffocation was awful: to breathe in or exhale even a tiny stream of air became impossible.

*A twelfth-century description of heart failure, from The Alexiad, by Anna Comnena (a biography of the Byzantine emperor Alexius I Comnenus)*¹

PENDAHULUAN

Gagal jantung telah lama dianggap sebagai penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Namun, pada akhir abad ke-20, pemahaman terhadap peran hemodinamik dan neurohormonal bersamaan dengan pengobatan

secara efektif telah mentransformasikan gagal jantung menjadi penyakit kronik.¹ Akan tetapi, prevalensi gagal jantung di dunia semakin meningkat, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sehingga kondisi ini menimbulkan masalah sosial dan biaya perawatan yang tinggi.²



Gambar 1. Remodeling ventrikel setelah infark (Panel A) dan gagal jantung sistolik dan diastolik (Panel B). Pada saat terjadi infark miokard akut, seperti infark apikal, tidak segera terjadi perubahan pada geometri ventrikel (Panel A). Namun, dalam beberapa jam sampai hari, area miokardium yang terkena infark mulai berekspansi dan menipis. Dalam beberapa hari sampai bulan, terjadi remodeling global, dengan dilatasi ventrikel, fungsi sistolik menurun, disfungsi katup mitral, dan pembentukan aneurisma ventrikel. Remodeling ventrikel yang terjadi pada penyakit jantung hipertensif (Panel B tengah) menyebabkan rongga ventrikel normal dengan dinding ventrikel menebal (hipertrofi ventrikel kiri konsentrik) dan fungsi sistolik normal (preserved). Mungkin terdapat penebalan aparatus katup. Sebaliknya, remodeling klasik yang terjadi pada kardiomiopati dilatasi (Panel B kanan) menimbulkan perubahan bentuk jantung menjadi globulus, penipisan dinding ventrikel kiri, penurunan fungsi sistolik, dan distorsi aparatus mitral, sehingga menyebabkan regurgitasi mitral.

Dikutip dari Jessup M, Brozena S. Heart Failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.

Survei komunitas menunjukkan bahwa dalam satu tahun pertama sejak diagnosis gagal jantung ditegakkan, angka kematian mencapai 30-40% dan meningkat menjadi 60-70 % dalam 5 tahun. Hal ini terjadi karena perburukan gagal jantung atau kematian mendadak (karena aritmia ventrikel).^{3,4} Angka mortalitas ini malah lebih tinggi pada perawatan di rumah sakit, melebihi jumlah kematian pada hampir semua jenis kanker.⁵ Selain itu, pasien gagal jantung sering mengalami penurunan kualitas hidup dan hospitalisasi berulang terutama pada usia di atas 65 tahun.^{6,7} Karena itu, beban finansial gagal jantung akan meningkat dalam satu dekade mendatang karena meningkatnya usia harapan hidup dan kemajuan pengobatan terhadap faktor penyebabnya.⁶

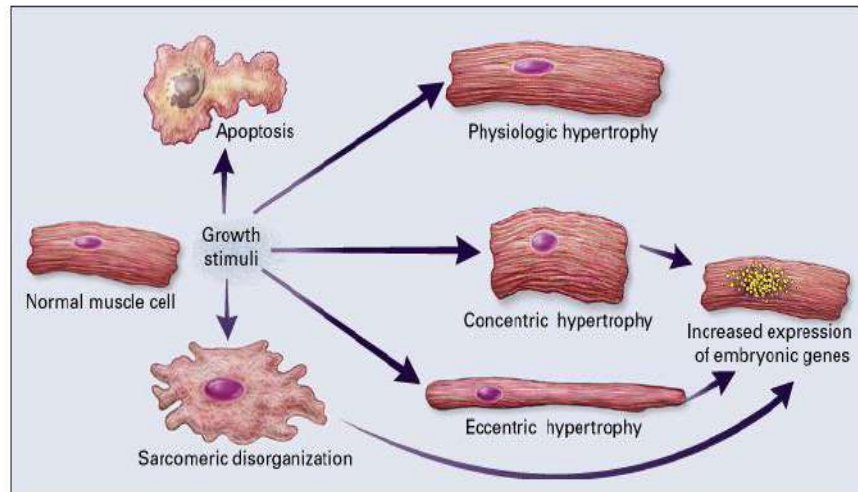
Pasien gagal jantung umumnya mempunyai gejala seperti fatigue, sesak dan retensi cairan. Gejala ini sebagian berhubungan dengan berkurangnya fungsi sistolik jantung, dilatasi⁷ dan sebagian lagi mempunyai fungsi sistolik yang normal (preserved). Data epidemiologik menunjukkan bahwa gagal jantung sistolik berbeda dengan gagal jantung diastolik (preserved ejection fraction).^{1,5} Pasien dengan gagal jantung diastolik (preserved ejection fraction, $EF \geq 40\%$)⁷ biasanya berusia lebih tua, wanita dengan komorbiditas,^{8,9,10,11,12,13} hipertensi, diabetes, obes, hipertrofi ventrikel jantung, kongesti dengan atau tanpa kardiomegali pada pemeriksaan foto toraks.⁷ Angka mortalitas dan tingkat hospitalisasi pada kedua jenis gagal jantung sama.¹⁰

ETIOLOGI DAN REMODELING

Sindroma gagal jantung dapat terjadi sebagai akibat gangguan struktur, fungsi, irama, atau konduksi.⁵ Infark miokard, kardiomiopati, hipertensi, dan penyakit jantung katup merupakan penyebab yang mendasari perubahan ukuran, bentuk, fungsi, yang dikenal sebagai remodeling. Tanda khas remodeling adalah hipertrofi, hilangnya miosit, dan

meningkatnya fibrosis interstisial.⁷ Penyebab utama gagal jantung sistolik adalah penyakit jantung koroner meliputi sebesar 70%. Hipertensi dan diabetes dapat mendasari terjadinya gagal jantung sistolik dan diastolik.¹⁴ Sedangkan pada kardiomiopati dilatasi sering ditandai dilatasi keempat ruang jantung dan umumnya pasien ini mengalami gagal jantung sistolik (Gambar 1).⁷

Perkembangan hipertrofi miokard pada awalnya merupakan mekanisme adaptif terhadap stres hemodinamik.¹⁵ Manfaat fungsional berupa meningkatnya jumlah elemen kontraktile, berkurangnya wall stress melalui penebalan dinding ventrikel dengan hipertrofi konsentrik dan meningkatkan stroke volume dengan meningkatkan volume diastolik akhir melalui hipertrofi eksentrik.¹⁶ Proses hipertrofi sebagai bagian remodeling,¹⁷ melibatkan perubahan kardiomyosit, sel fibroblast dan peningkatan matriks ekstraseluler sebagai respon terhadap peningkatan muatan. Pada hipertrofi akibat muatan tekanan berlebihan, terjadi penebalan akibat pertambahan jumlah sarkomer yang tersusun paralel, sehingga miosit yang menebal menyusun satu pola hipertrofi konsentrik, seperti terjadi hipertensi (Gambar 2).¹⁸ Sedangkan pada muatan volume berlebihan, sarkomer tersusun secara serial, sehingga miosit memanjang, dengan pola hipertrofi eksentrik, dan menimbulkan dilatasi ventrikel dan gangguan disfungsi.¹⁹ Disfungsi kontraksi jantung ini sering mendasari timbulnya gagal jantung. Hal ini terjadi akibat remodeling pada matriks ekstraseluler, meliputi fibrosis dan aktivasi enzim kolagenolitik (matriks metalloproteinase) yang menyebabkan dilatasi ruang ventrikel dan perubahan pada pembuluh darah miokard.^{20,21} Namun, pada hipertrofi fisiologik, seperti pada atletik, terjadi pertambahan panjang dan lebar kardiomyosit secara proporsional. Pada bentuk hipertrofi konsentrik dan eksentrik, terjadi peningkatan ekspresi gen embrionik, seperti gen natriuretic peptide dan protein kontraktile fetal (Gambar 2).¹⁸



Gambar 2. Morfologi sel otot ventrikel pada hipertrofi dan gagal jantung. Morfologi miosit secara fenotipe berbeda dalam respon terhadap stimuli pertumbuhan. Ekspresi gen embrionik seperti natriuretic peptide meningkat pada hipertrofi eksentrik dan konsentrik, tetapi hal ini tidak terjadi pada hipertrofi fisiologik, dalam respon terhadap beban latihan. Susunan miofibril yang tidak teratur (sarkomer) merupakan kondisi spesifik pada kardiomiopati hipertrofik. Hal ini lebih nyata terlihat pada potongan melintang miosit.

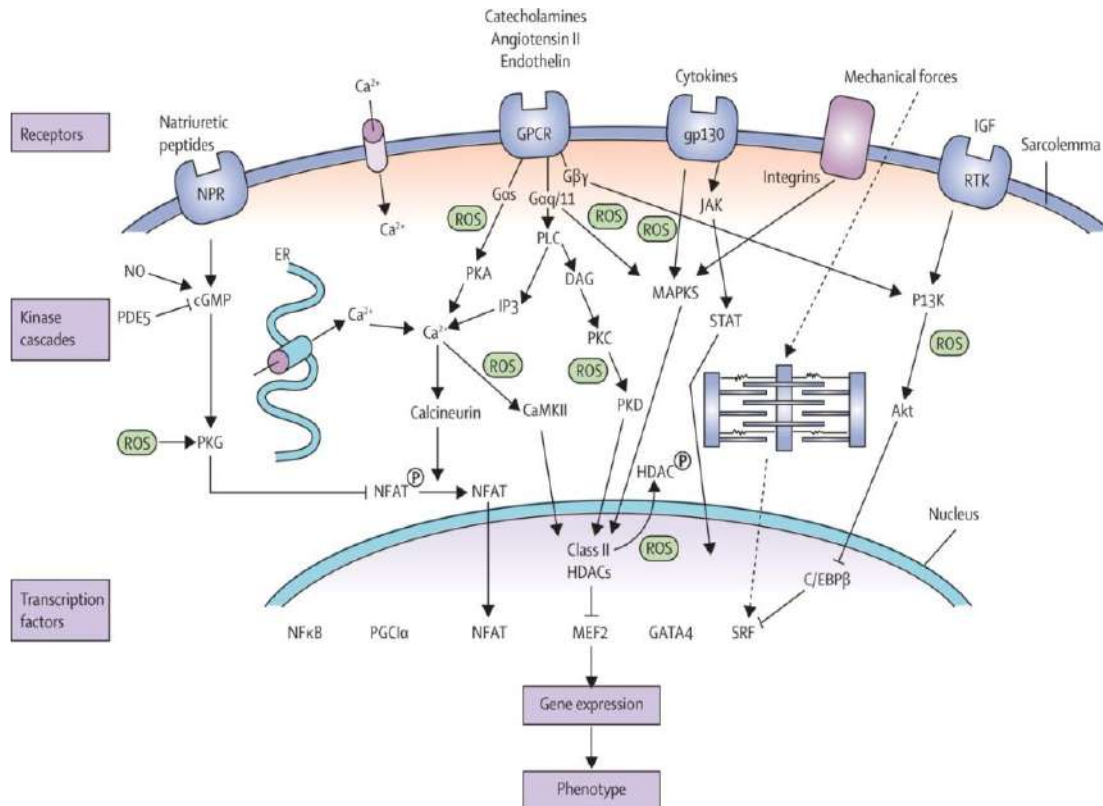
Dikutip dari Hunter JJ and Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1276-1283.

REGULASI SIGNALING HIPERTROFIK

Perbedaan yang mendasari hipertrofi fisiologik dan patologik adalah regulasi pada tingkat sel melalui network kaskade signaling intraseluler yang kompleks.²¹ Pada hipertrofi fisiologik, implikasi jalur insulin-like growth factor (IGF), phosphatidylinositol 3 kinase alpha (PI3K α), protein kinase B (AKT) amat penting. Sedangkan pada hipertrofi patologik terdapat jalur yang saling tumpang tindih. Aktivasi pada G-protein coupled receptor menimbulkan signaling terhadap berbagai G protein berbeda (G α s, G α q, G α 11, G β γ). Signaling ini menimbulkan coupling terhadap berbagai second messengers seperti fosfatase C, mitogen-activated protein kinases (MAPKs) sedangkan pada β -adrenergic receptor melakukan coupling terhadap adenilil siklase dan protein kinase A, dan menimbulkan perubahan program hipertrofik (Gambar 3).²¹ Pemicuan terhadap fosfatase C mengakibatkan pembentukan inositol trifosfat (menyebabkan pelepasan Ca²⁺ dari tempat penyimpanan intraseluler) dan diasilgliserol (mengaktivasi protein kinase C).

Peningkatan kadar Ca²⁺ intraseluler, baik bersumber dari influks ekstraseluler atau tempat penyimpanan intraseluler, menyebabkan aktivasi calcineurin (fosfatase yang mengaktivasi nuclear factor of activated T cell (NFAT) dan calcium calmodulin-dependent kinase (CAMKII). Sedangkan aktivasi reseptor natriuretic peptide dan pelepasan nitric oxide (NO) merangsang protein kinase-G yang memediasi jalur antihipertrofik melalui aktivasi fosfodiesterase type 5 (PDE5). Pelepasan reactive oxygen species (ROS, dihasilkan oleh enzim spesifik) meningkatkan jalur-jalur ini.

Kaskade-kaskade ini bekerja secara cross-talk (berhubungan satu sama lain). Hal ini juga menjadi target pengobatan (Gambar 3).²¹ Target terhadap faktor transkripsi seperti NFAT, myocyte enhancer factor 2 (MEF 2), GATA binding protein 4 (GATA4) dan serum response factor (SRF) dalam respons terhadap stres penting, karena mengaktivasi programing

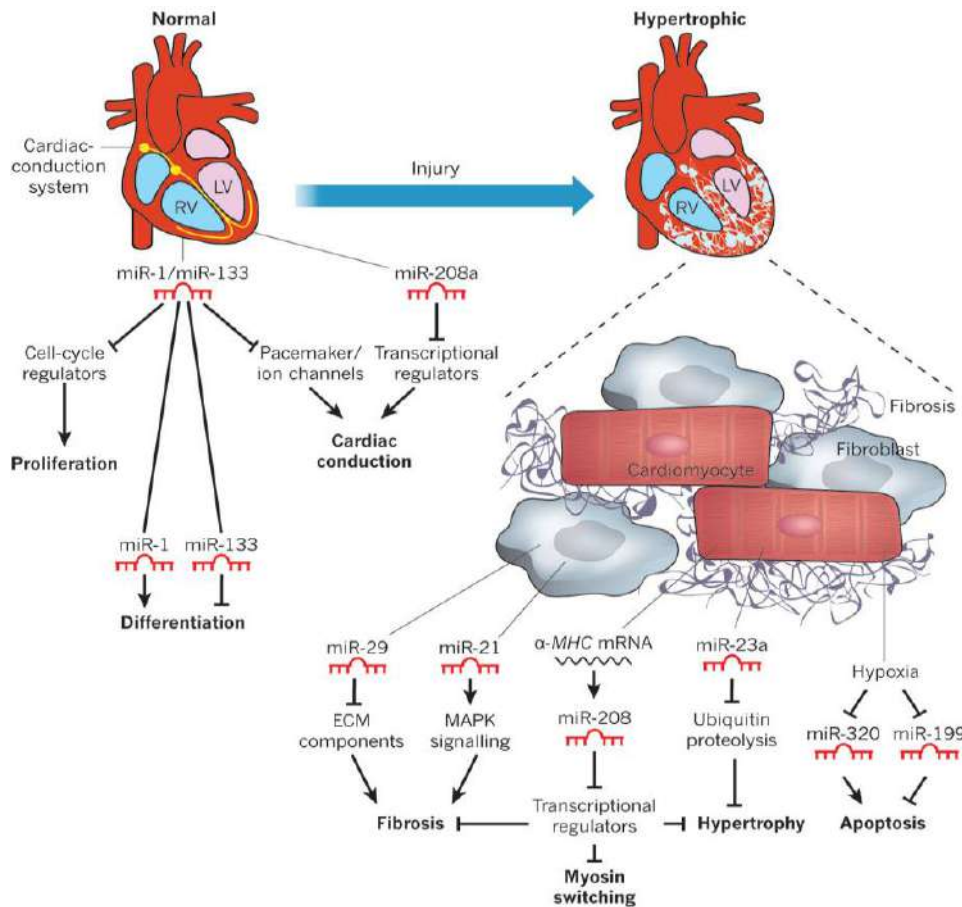


Gambar 3. Jalur signaling sel pada hipertrofi kardiomiosit. Akt - protein kinase B. CaMKII = calcium-calmodulin-dependent kinase. C/EBP β = CCAAT/enhancer binding protein beta. DAG = diacylglycerol. ER – endoplasmic reticulum. GATA4 – GATA binding protein 4. Gp 130 = glycoprotein 130. GPCR = G-protein coupled receptor. HDAC = histone deacetylases. IGF = insulin-like growth factor. IP3 = inositol triphosphate. JAK = Janus kinase. MAPKs = mitogen-activated protein kinase. MEF2 = myocyte enhancer factor 2. NFAT = nuclear factor of activated T cells. NF κ B = nuclear factor kappa light polypeptide gene enhancer in B cells. NO = nitric oxide. NPR = natriuretic peptide receptor. P = phosphorylation. P13K = phosphatidylinositol 3 kinase. PDE5 = phosphodiesterase type 5. PGC 1 α = peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha. PKA = protein kinase A. PKC = protein kinase C. PKD = protein kinase D. PKG = protein kinase G. PLC = phospholipase C. ROS = reactive oxygen species. RTK = receptor tyrosine kinase. STAT = signal transducer activator of transcription. SRF = serum response factor. Dikutip dari :Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378: 704–12.

gen hipertrofi dan berpengaruh terhadap remodeling metabolik (misalnya, peroxisome proloferator-activated receptor γ , coactivator 1 alpha (PGC 1 α), dan viabilitas (misalnya nuclear factor kappa light polypeptide gene enhancer dalam sel B (NF κ B)).²¹ Regulasi terhadap faktor-faktor transkripsi ini meliputi efek kontrol positif dan negatif (misalnya kelas II histone deacetylase menghambat signaling MEF2). Eliminasi efek inhibisi faktor transkripsi CCAT/ enhancer binding protein beta (C/EBP β) pada SRF dan GATA-4 penting.²² Karena itu,

kini sedang berlangsung uji klinis, menggunakan terapi IGF atau growth hormone dengan strategi meningkatkan jalur adaptif ini.²¹

NFAT berfungsi memediasi calcineurin melakukan translokasi ke dalam nukleus.²³ Jalur calcineurin-NFAT diregulasi oleh Ca²⁺ dan kinases yang menghambat aktivitas NFAT dan interaksi dengan protein sarkomerik. Inhibitor farmakologik terhadap calcineurin (seperti siklosporin) yang digunakan dalam klinis sebagai imunosupresan, tidak dapat digunakan pada gagal jantung kronik karena efek



Gambar 4. Peran fungsional miRNA pada kondisi normal dan penyakit jantung. Skema jantung normal dan hipertrofik, dan peran miRNA terhadap fungsi normal dan remodeling. Semua tanda panah menunjukkan kerja normal masing-masing komponen. MiR-1 dan miR-133 terlibat dalam perkembangan jantung normal (kiri) dengan mengatur proliferasi, diferensiasi dan konduksi jantung. Misalnya, proliferasi dapat ditingkatkan melalui regulator siklus sel, tetapi miR-1 dan miR-133 menghambat regulator ini sehingga dapat memblokir proliferasi. MiR-208 berkontribusi terhadap sistem konduksi. Setelah injuri (kanan), berbagai miRNA berkontribusi terhadap remodeling dan progresivitas gagal jantung. MiR-29 dan miR-21 masing-masing menghambat dan meningkatkan fibrosis jantung. MiR-29 menghambat fibrosis dengan memblokir ekspresi komponen ECM, sedangkan miR-21 meningkatkan fibrosis dengan merangsang signaling mitogen-activated protein kinase (MAPK). MiR-23 a meningkatkan hipertrofi jantung dengan menghambat proteolisis ubiquitin. ECM, extracellularmatrix; LV, left ventricle; MHC, myosin heavychain; RV, right ventricle.

Dikutip dari Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011; 469: 336-342

sampingnya. Namun, obat yang menargetkan pada komponen jalur ini (misalnya regulator calcineurin) mungkin memberikan manfaat.²¹ Signaling penting lainnya adalah aktivasi histone deacetylases, yang menghambat masuknya faktor transkripsi ke dalam DNA. Histone deacetylase diregulasi oleh jalur yang mengaktifasi reseptor dan Ca^{2+} juga ROS, sehingga menimbulkan respon hipertrofik. Fosforilasi histone deacetylase kelas II oleh

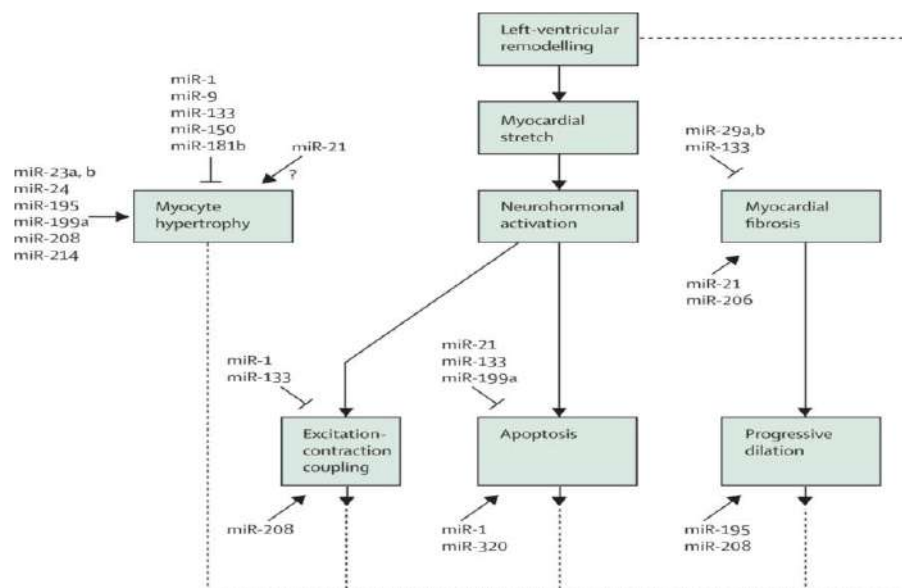
kinases seperti protein kinase D dan CaMK II menghilangkan inhibisi dan represi aktivitas transkripsi MEF2 (Gambar 3).²¹ Histone deacetylase kelas I memiliki efek berlawanan dengan enzim kelas II, sehingga pengobatan yang ditujukan terhadap target ini harus bersifat selektif.^{21,23} Jalur lain yang bersifat menghambat signaling prohipertrofik adalah aktivasi protein kinase G yang dependen cGMP oleh NO dan natriuretic peptide pada

banyak level.²¹ Kini obat sildenafil, inhibitor cGMP phosphodiesterase, yang meningkatkan cGMP dan signaling kinase G memberikan manfaat pada gagal jantung kronik pada model hewan coba telah memasuki uji klinis.^{24,25}

Penemuan microRNA (miRNA) dengan fungsi mengatur ekspresi gen pada tingkat posttranskripsi, menghambat translasi atau meningkatkan degradasi pada target mRNAs, berperan penting baik dalam proses fisiologi maupun patologik.^{26,27} Dalam kondisi stres, fungsi miRNA menjadi lebih penting (Gambar 4).²⁸ Ekspresi miRNA berkorelasi dengan berbagai gangguan kardiovaskuler, termasuk hipertrofi dan gagal jantung.^{29,30} Karena itu, pengetahuan miRNA membuka lembaran baru dalam pemahaman gagal jantung.^{21,23}

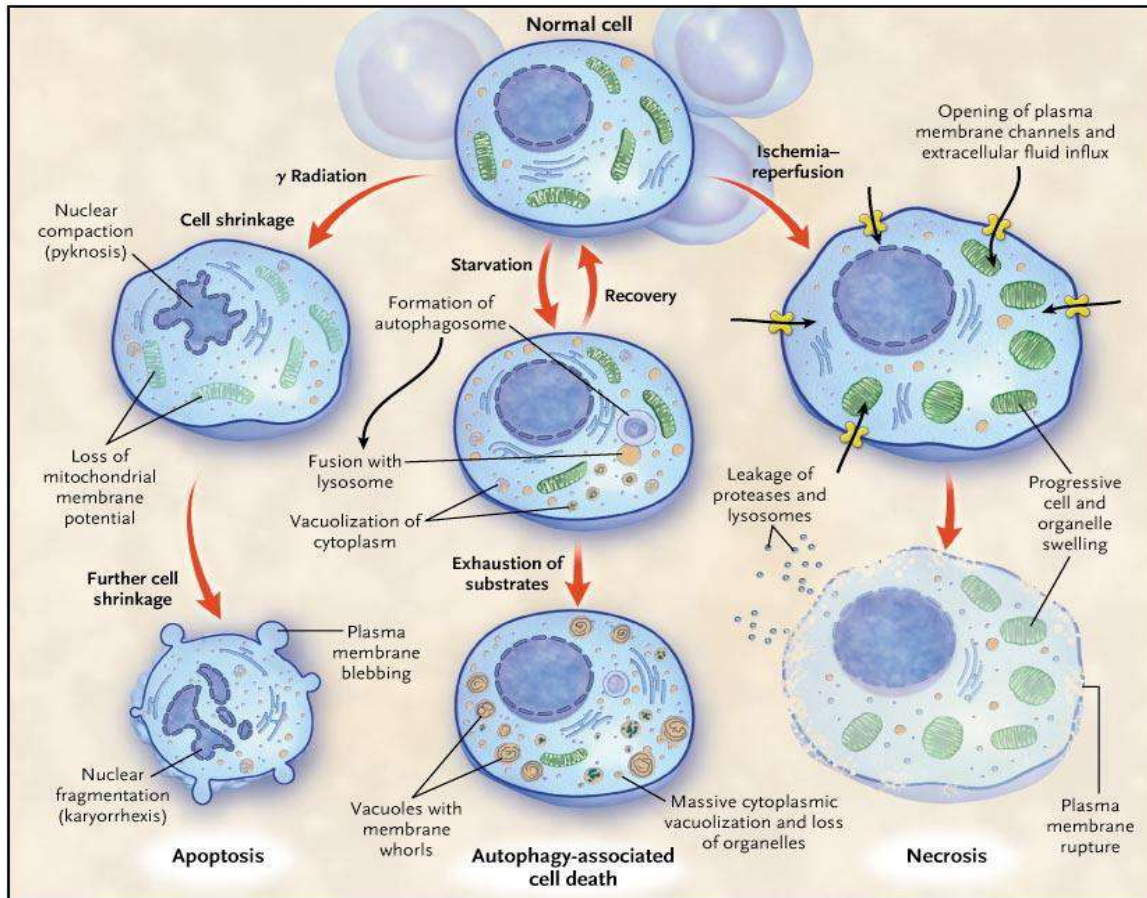
MicroRNA (miRNA) adalah noncoding RNA sepanjang 22 nukleotida, dihasilkan secara endogen untuk menjaga stabilitas transkripsi nascent mRNA.³¹ Micro RNA pertama kali ditemukan pada tahun 1993 pada

Caenorhabditis elegans. Dari berbagai jenis miRNA yang ditemukan, miR-21, miR-133, dan miR-208 merupakan regulator utama pada hipertrofi jantung. Ekspresi miR-195 yang meningkat juga terjadi pada hipertrofi dan dapat memicu terjadinya gagal jantung.^{31,32} Sedangkan miR-133 mempunyai efek antihipertrofik (Gambar 5).²¹ Data dari model hewan coba menunjukkan bahwa miR-208 merupakan biomarker potensial untuk injuri miokard dibandingkan dengan pengukuran serial troponin T dalam sirkulasi.³³ Penelitian Tijssen et al., mendapatkan bahwa miR 423-5p darah dapat membedakan pasien dengan gagal jantung dan orang normal dengan area under the curve 0.91, dan mempunyai korelasi signifikan dengan level BNP and fraksi ejeksi ventrikel kiri.³⁴ Karena itu, melakukan blocking terhadap kerja miRNA dengan pemberian oligonukleotida dikenal sebagai antagomir atau sponges, merupakan upaya terapeutik dan merupakan pendekatan baru terhadap terapi gagal jantung.²³



Gambar 5.Kandidat miRs dan peran pada setiap proses remodeling jantung.

Dikutip dari ShahAM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378: 704–12.



Gambar 6. Tiga jalur kematian sel. Di antara tiga jalur kematian sel – apoptosis, autofagi, dan nekrosis, terdapat modus kematian sel yang dominan. Hal ini bergantung pada injuri dan tipe sel yang terjadi. Terdapat cross-talk (interaksi) pada berbagai level di antara berbagai jenis jalur kematian sel. Dikutip dari Hotchkiss RS, Andreas Strasser A, McDunn JA, Swanson PE. *Cell death. N Engl J Med* 2009; 361:1570-1583.

APOPTOSIS, NEKROSIS DAN AUTOFAGI MIOSIT

Salah satu tanda khas remodeling adalah hilangnya miosit.⁷ Jika kondisi ini berlangsung secara kronis, akan mengakibatkan kegagalan kontraksi.³⁵ Kegagalan tersebut dapat terjadi secara ireversibel pada gagal jantung akibat apoptosis dan nekrosis.³⁶ Apoptosis ditandai dengan penciutan sel dan nukleus (Gambar 6)³⁷ dengan terpisahnya untai ganda DNA di dalam nukleus miosit dan bentuk DNA bertanggung di dalam miokardium.³⁶ Apoptosis (programmed cell death) dapat dipicu oleh aktivasi terhadap G-protein coupled receptors (GPCR) dan sitokin serta peningkatan produksi

reactive oxygen species (ROS). Induksi kematian sel apoptotik melalui GPCR memerlukan kinase seperti apoptosis signal regulating kinase (ASK1), p38 MAPK, c-Jun N-terminal kinase (JNK), dan CaMKII. Kematian sel apoptotik dapat dihambat oleh jalur prosurvival, seperti aktivasi AKT dan proto-oncogen serine-threonine protein kinase (PIM1) dan inaktivasi glycogen kinase-3 beta (GSK-3 β).³⁸

Dalam beberapa tahun belakangan ini, penelitian baik pada model hewan coba maupun manusia menunjukkan bahwa apoptosis merupakan salah satu bentuk kematian sel pada gagal jantung.³⁹ Kematian

miosit merupakan variabel penting dalam perkembangan disfungsi dan gagal ventrikel pada kardiomiopati iskemik dan dilatasi,^{36,40,41} hipertensi,⁴² penuaan miokard pada hewan^{43,44} dan manusia.⁴⁵ Kematian sel pada gagal jantung dekompensasi tidak dapat diimbangi oleh jumlah proliferasi miosit.^{46,47} Inhibisi terhadap apoptosis dan nekrosis miosit pada model kardiomiopati dapat mengurangi dilatasi ventrikel, hipertrofi reaktif, wall stress diastolik.^{48,49}

Nekrosis terprogram telah dikenal dalam komponen patogenesis kematian sel pada infark miokard dan gagal jantung.³⁵ Berbeda dengan apoptosis, nekrosis ditandai dengan defek pada membran organel dan plasma, pembengkakan sel dan organel, deplesi ATP yang berat, serta inflamasi.⁵⁰ Inflamasi dapat menyebabkan remodeling ekstraseluler dan terjadinya kegagalan kontraksi. Pada tingkat molekuler, gambaran nekrosis terprogram ditandai dengan terbukanya pori transisi permiabilitas mitokondria dalam respon terhadap meningkatnya jumlah Ca^{2+} mitokondria dan stres oksidatif (Gambar 6).³⁷ Terbukanya kanal kalsium menyebabkan kolaps membran mitokondria dan memicu nekrosis. Pada model genetik dengan Ca^{2+} overload pada miokard dapat terjadi gagal jantung akibat nekrosis.⁵⁰

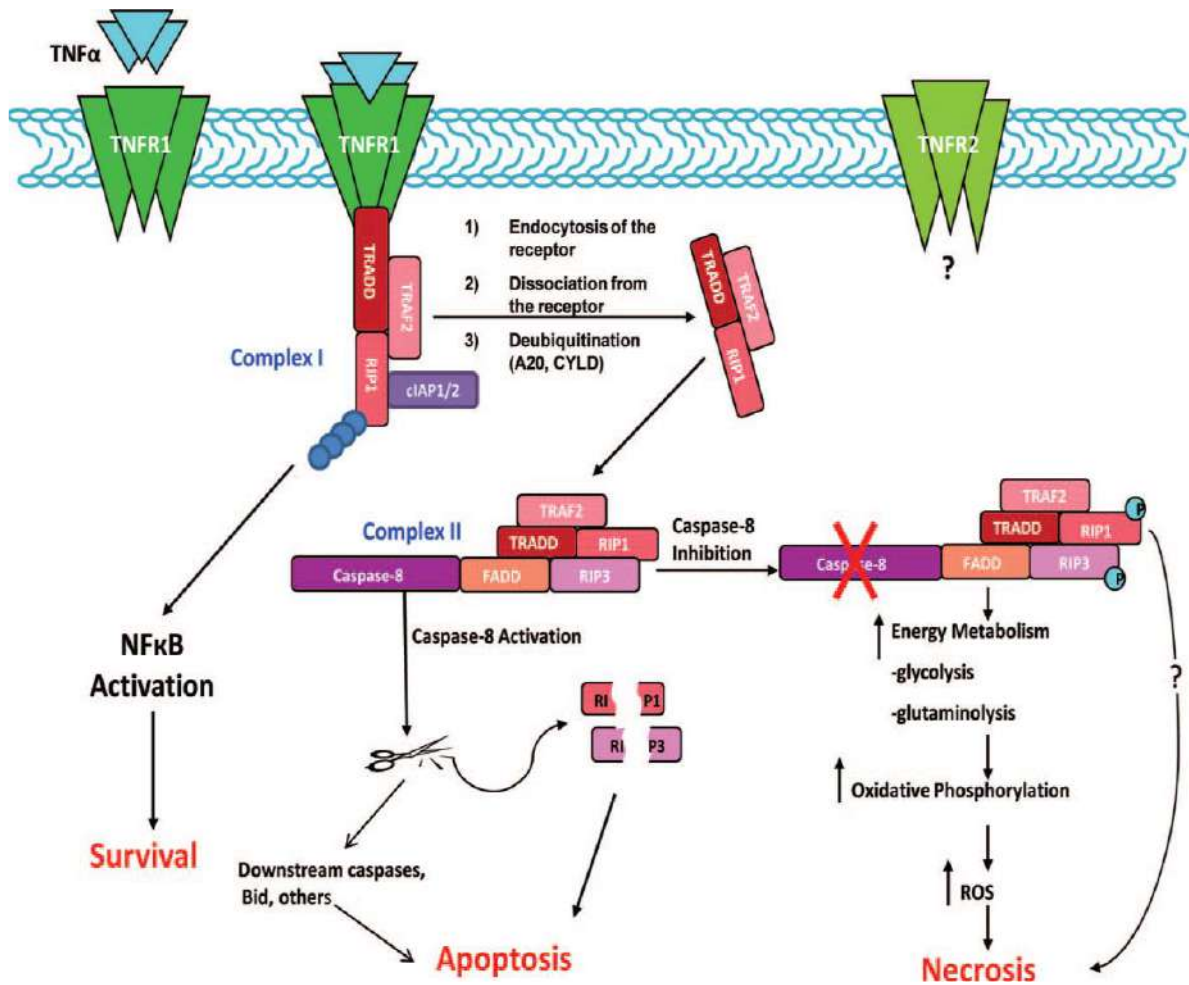
Data terakhir menyatakan bahwa nekrosis terprogram dapat distimulasi melalui ligand kematian yang sama dengan apoptosis, yaitu tumor necrosis factor ($\text{TNF-}\alpha$, Fas ligand (FasL), dan TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Karena itu, aktivasi pada reseptor kematian dapat menyebabkan modus kematian sel berbeda : apoptosis atau nekrosis terprogram.⁵⁰ Dikenal dua jenis reseptor $\text{TNF-}\alpha$, yang telah diklon tahun 1990. TNFR1 diekspresikan pada sebagian besar tipe sel, sedangkan TNFR2 lebih dominan pada sel hematopoietik. TNFR1 memiliki domain pada sitoplasma, sedangkan TNFR2 tidak (Gambar 7).⁵⁰ Pemberian $\text{TNF-}\alpha$ dapat menyebabkan survival sel, apoptosis atau nekrosis terprogram, bergantung pada konteks sel.⁵¹

TNFR1 yang teraktivasi ketika terjadi

ikatan dengan ligand, akan merekrut berbagai protein termasuk TRADD, RIP1, cellular inhibitors of apoptosis 1 dan 2 (cIAP1 dan cIAP2), TNFR-associated factor-2 dan 5 (TRAF-2 dan TRAF-5) membentuk kompleks 1 pada membran plasma. cIAP1 berfungsi menghambat caspase yang aktif pada downstream, dan sejumlah ligase termasuk pembentukan lysine 63 (K63) rantai polyubiquitin, yang selanjutnya meningkatkan rekrutmen transforming growth factor β -activated kinase (TAK1)-binding proteins 2 dan 3 (TAB2/3) dan TAK1, yang mengaktivasi I κ B kinase (IKK) untuk memicu aktivasi NF κ B, sehingga dapat meningkatkan gen survival secara multipel (Gambar 7).⁵⁰

Kompleks II dibentuk dari endositosis kompleks I dan berdisosiasi dari reseptor. Ubikuitinasi RIP1 dari induksi $\text{TNF-}\alpha$ bersifat dinamik dan berpengaruh terhadap transisi kompleks I ke kompleks II. Enzim yang menetralkan ubikuitinasi seperti A2036 dan cylindromatosis (CYLD) dapat melepaskan ikatan K63 polyubiquitin dari RIP1. Modifikasi ini penting dalam pembentukan kompleks II karena knockdown CYLD dapat melindungi sel dari apoptosis dan nekrosis yang diinduksi $\text{TNF-}\alpha$ (Gambar 7).⁵⁰

Rekrutmen FADD dan procaspase-8 ke dalam kompleks II, merupakan inisiasi terjadinya apoptosis melalui aktivasi procaspase-8.⁵² Procaspase-8 yang aktif dapat memproteolisis RIP 1 dan RIP-3 (Gambar 7),⁵⁰ sehingga menginaktivasi fungsi kinase dan mencegah terjadinya nekrosis. Pemecahan RIP1 yang diinduksi caspase-8 menghasilkan fragmen C-terminal mengandung DD (death domain), yang selanjutnya memacu apoptosis dengan aktivasi procaspase-8. Jika dilakukan delesi atau inhibisi caspase-8 secara farmakologik atau genetik, kompleks II tidak dapat menginisiasi apoptosis, sehingga ligasi TNFR1 menghasilkan nekrosis terprogram pada tipe sel yang dapat mengalami nekrosis.^{53,54}

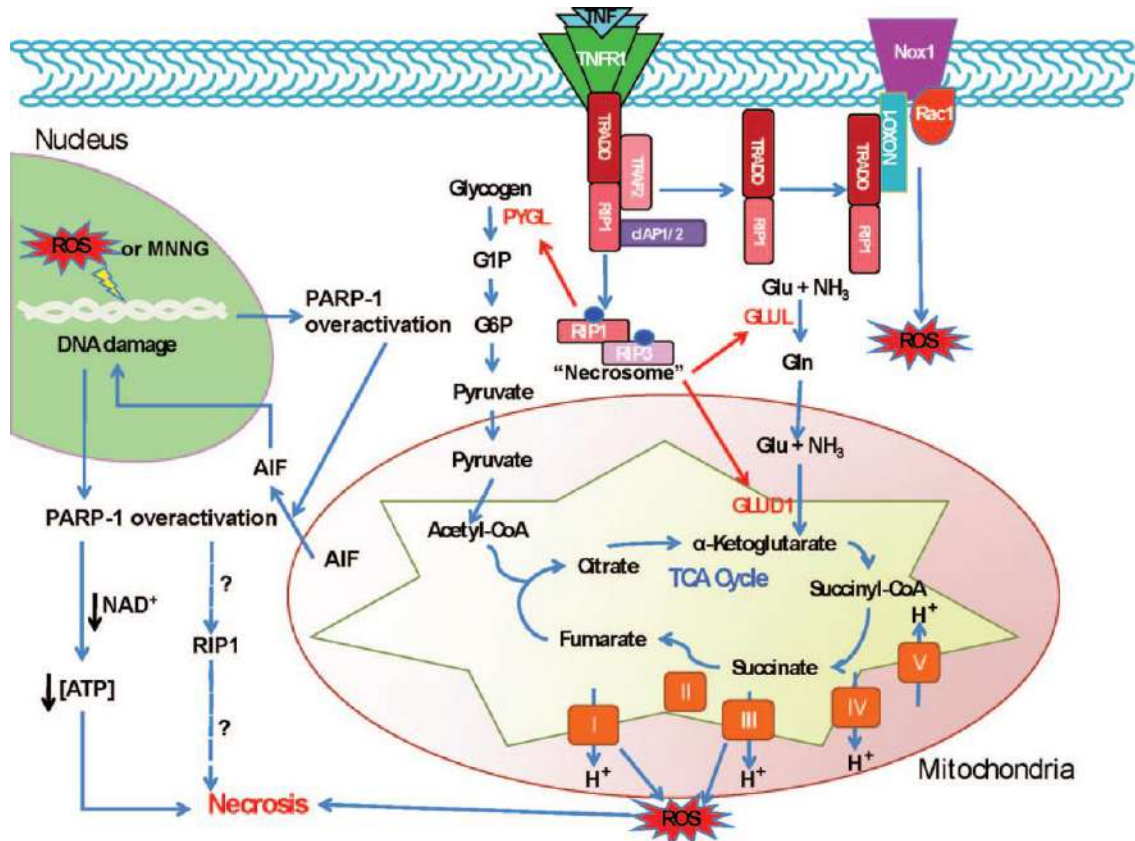


Gambar 7. Jalur nekrosis reseptor kematian. Nekrosis terprogram dapat diinduksi melalui ligasi reseptor kematian. Jalur nekrosis ini diinisiasi oleh ligasi TNFR1. Peran nekrosis terprogram TNFR2 tidak sepenuhnya diketahui. Setelah ligasi TNFRα, TNFR1 mengalami perubahan konformasi yang mengekspos domain kematian sitosolik yang memungkinkan rekrutmen TRADD. Kemudian TRADD berlaku sebagai penyangga untuk penyatuan kompleks I di membran plasma. Kompleks I mengandung TNFR1, TRADD, RIP1, TRAF2, dan cIAP1/2. Kompleks ini perlu untuk mengaktivasi NF-κB. Fungsi cIAPs sebagai ligase E3 yang mengkatalisis penambahan rantai K63-linked polyubiquitin ke RIP1, yang memungkinkan kinase mengaktivasi NF-κB. Selanjutnya NF-κB mengaktivasi secara transkripsi gen yang mempromosikan kelangsungan hidup sel. Setelah internalisasi TNFR1, reseptor berdisosiasi dari kompleks dan RIP1 mengalami pelepasan ubiquitinasi oleh deubiquitinase, termasuk CYLD dan A20, yang memungkinkan pembentukan kompleks II di dalam sitosol. Pada kompleks II, FADD direkrut ke TRADD melalui domain kematian. RIP3 berada di dalam kompleks bersama dengan FADD; sehingga rekrutmen FADD terjadi bersamaan dengan RIP3. FADD memediasi rekrutmen dan mengaktivasi procaspase-8, memicu apoptosis. Caspase-8 juga memecahkan dan menginaktivasi RIP1 dan RIP3, sehingga mencegah nekrosis. Namun, jika aktivasi caspase-8 atau aktivitas enzimatis dihambat secara genetik atau farmakologik, apoptosis tidak terjadi dan RIP1 dan RIP3 tidak dipecah. Selanjutnya, fosforilasi yang saling dependen ini dan aktivasi RIPS1 dan RIP3 menyebabkan aktivasi beberapa enzim katabolik yang menginaktivasi metabolisme melalui glikolisis dan glutaminolisis. Hal ini menyebabkan peningkatan fosforilasi oksidatif yang merangsang produksi ROS, menyebabkan nekrosis. RIP1-RIP3 fosforilasi juga dapat mengaktivasi jalur yang mengakibatkan nekrosis.

Dikutip dari Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011;108:1017-36.

Kejadian nekrosis terjadi melalui kompleks yang meningkatkan signaling nekrosis, dikenal sebagai necrosome (Gambar 8).⁵⁰ Di dalam nekrososom, fosforilasi RIP1 dan RIP 3 menginisiasi nekrosis. Keterlibatan FADD atau TRADD di dalam nekrosis terprogram belum jelas, namun mouse embryonic fibroblast (MEF) dengan defisiensi FADD resisten terhadap nekrosis yang diinduksi TNF- α .⁵⁵ Demikian juga, di dalam

sel dengan defisiensi TRADD, apoptosis dan nekrosis yang diinduksi TNF- α juga terhambat,⁵⁶ menunjukkan pentingnya TRADD dalam kematian sel yang diinduksi TNF- α dalam setting eksperimen tertentu.⁵⁰ Namun, dalam tipe sel tertentu, knockdown terhadap TRADD merangsang pembentukan kompleks II, artinya fungsi kompleks II tidak bergantung pada TRADD pada tipe sel itu.⁵⁷ Diperlukan klarifikasi lebih lanjut mengenai pemahaman dasar kompleks II.⁵⁰



Gambar 8. Jalur downstream dalam menimbulkan nekrosis terprogram diinduksi TNF- α . Pada waktu ligasi TNF- α , terbentuk kompleks. RIP1 dan TRADD yang direkrut ke dalam kompleks dengan NOXo1 (NADPH oxidase organizer 1), Nox 1 dan Rac 1 untuk menghasilkan superoxide dalam respon terhadap TNF- α . Sedangkan stimulasi TNFR1 menyebabkan pembentukan kompleks II dan mengakibatkan fosforilasi dan aktivasi RIP1 dan RIP3. Kompleks yang mengandung fosforilasi RIP1 dan fosforilasi RIP 3 dikenal sebagai nekrosom. Selanjutnya, nekrosom meningkatkan aktivitas PYGL, merangsang glikogenolisis. Juga menstimulasi glutaminolisis dengan meningkatkan GLUL dan GLUD1. Peningkatan katabolisme ini menghasilkan substrak ke dalam siklus asam trikarboksilat (TCA), sehingga meningkatkan transpor elektron dan fosforilasi oksidatif. Peningkatan fosforilasi oksidatif menyebabkan peningkatan produksi ROS dari kompleks I dan kompleks II mitokondria, selanjutnya mempengaruhi downstream dalam menimbulkan nekrosis.

Dikutip dari Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011;108:1017-36.

Proses ketiga adalah autofagi (self-digestion), yaitu suatu mekanisme degradasi dan recycling protein dan organela di dalam sel ketika terjadi kelaparan. Hal ini diaktivasi secara hemodinamik overload di dalam jantung dan setelah terjadi iskemia dan reperfusi.⁵⁸ Meskipun terjadi peningkatan autofagosom (struktur membran ganda) terdapat di dalam sel yang mati, tidak jelas bahwa struktur ini memfasilitasi kematian sel (Gambar 6).³⁷ Sehingga proses ini lebih dikenal sebagai kematian sel berhubungan dengan autofagi.³⁷ Karena itu, peran autofagi di dalam kematian sel masih kontroversial,⁵⁹ meskipun ada persetujuan bahwa autofagi merupakan respon adaptif, namun tidak ada kesesuaian mengenai pandangan bahwa autofagi dapat mendepleksi organela dan protein dalam kematian sel tanpa tanda apoptosis.

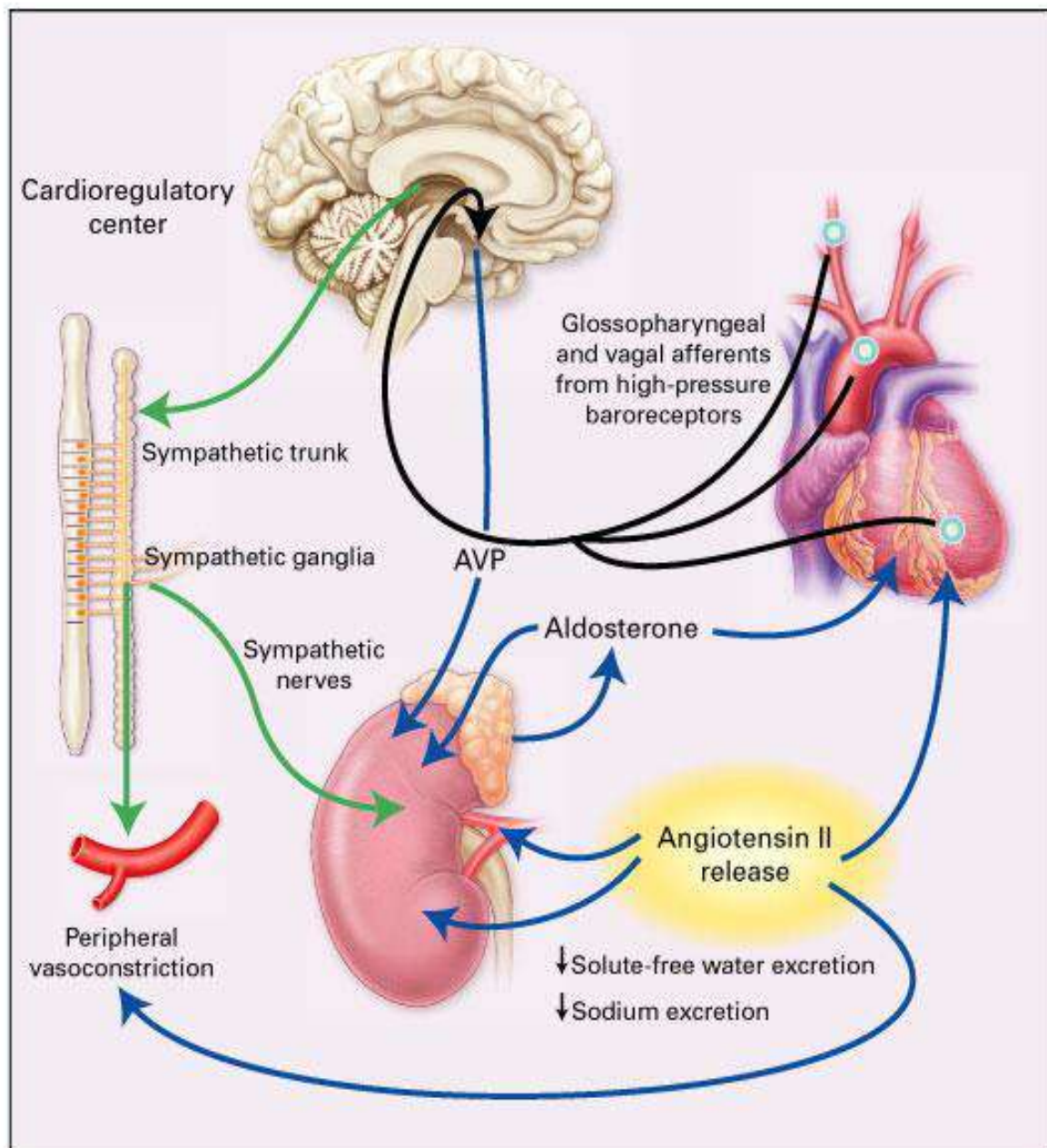
PATOFISIOLOGI GAGAL JANTUNG

Ketika fungsi jantung menurun terutama yang disebabkan infark miokard (disfungsi sistolik), hipertensi (disfungsi sistolik dan diastolik),¹⁴ maka tubuh mengadakan kompensasi dengan meningkatkan stimulasi melalui sistem saraf simpatis (menghasilkan adrenalin dan noradrenalin) dan jalur neurohormonal (angiotensin II, endotelin dan natriuretic peptide).³² Aktivasi saraf simpatis merangsang pelepasan renin dan angiotensin II sehingga mengaktivasi system renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin II menimbulkan vasokonstriksi dan merangsang pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal, yang pada gilirannya menimbulkan reabsorpsi natrium dan remodeling kardiomyosit untuk mempertahankan *cardiac output* (Gambar 9).⁶⁰ Pasien dengan gagal jantung, jumlah neurohormon dan neurotransmitter berkorelasi dengan fungsi jantung. Studi pada hewan coba memberikan pemahaman terhadap jalur signaling intraseluler yang dipicu oleh stimuli ini dan efeknya terhadap jantung.²³ Rangsangan berkelanjutan menimbulkan efek toksik dan memberikan prognosis buruk.⁶¹

53

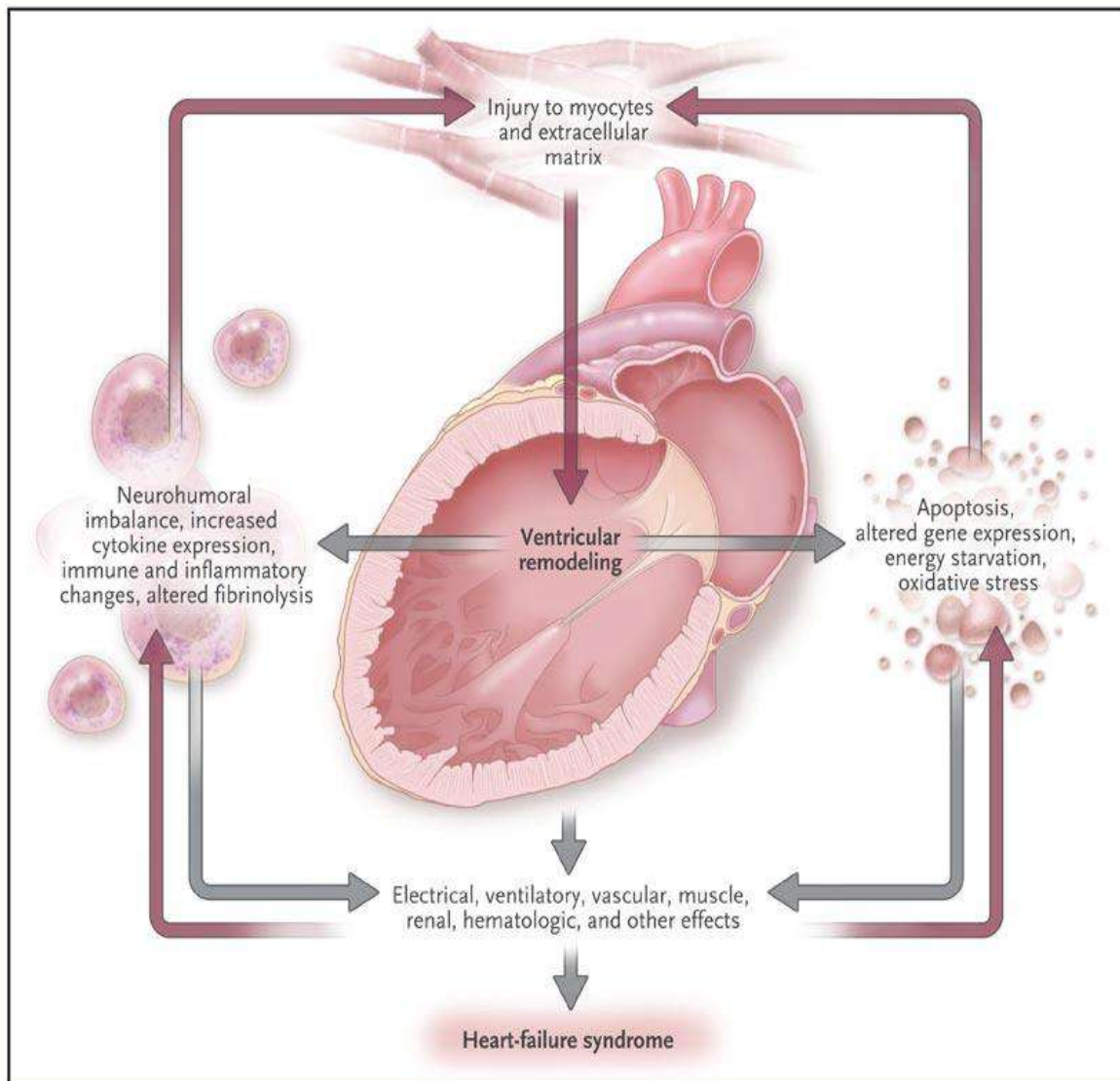
Penggunaan obat β -blocker secara rasional diyakini karena pemahaman peran sistem saraf simpatis dalam meningkatkan pelepasan renin dan substansi vasoaktif yang memicu vasokonstriksi, takikardi, dan perubahan miosit yang menyebabkan dilatasi ventrikel.⁷ Pada tingkat molekuler, penggunaan β -blocker dapat mengembalikan down-regulasi reseptor β -adrenergik, meningkatkan signaling melalui inhibitory-G dan G-coupled receptor kinase-2 dan mengatasi kelainan produksi excitation-contraction-coupling protein.⁶² Inhibisi terhadap angiotensin converting enzyme, hambatan terhadap angiotensin II receptor AT₁ dan inhibisi terhadap sintesis aldosteron terbukti meningkatkan harapan hidup pasien dan mengurangi gejala.^{63,64}

Perubahan pada molekuler, struktur dan fungsi jantung dan konsekuensi proses sistemik akibat aktivasi pada jalur neurohormonal karena berkurangnya fungsi sistolik menimbulkan progresivitas gagal jantung. Proses sistemik memberikan efek yang merusak fungsi paru, pembuluh darah, ginjal, otot, dan organ lain termasuk hati sehingga berkontribusi terhadap satu *vicious cycle*. Semua respon ini mengakibatkan manifestasi klinis dari sindroma gagal jantung, termasuk perkembangan dan perburukan gejala, hospitalisasi, ketidakstabilan elektrik miokard, dan kematian prematur, yang biasanya disebabkan kegagalan pompa atau aritmia ventrikel (Gambar 10).⁶⁵ Cadangan jantung pada pasien dengan gagal jantung sistolik tergantung pada kontraksi atrium dan sinkronisasi kontraksi ventrikel kiri, maka kejadian yang mempengaruhi fungsi ini (misalnya, perkembangan fibrilasi atrium atau left bundle-branch block) atau gangguan hemodinamik akibat anemia dapat memicu perburukan jantung secara akut. Interupsi terhadap remodeling ventrikel kiri dan respon sistemik yang ditumbulkannya merupakan dasar bagi pengobatan gagal jantung.⁶⁵



Gambar 9. Baroreseptor tekanan darah (lingkaran biru) di dalam ventrikel kiri, sinus karotis dan arkus aorta menghasilkan signal aferen (hitam) merangsang pusat kardioregulasi di otak, sehingga menimbulkan aktivasi jalur eferen di dalam sistem saraf pusat (hijau). Sistem saraf simpatis merupakan integretor vasokonstriksi neurohumoral dalam respon terhadap menurunnya pengisian arteri. Aktivasi saraf simpatis merangsang pelepasan renin dan angiotensin II sehingga mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Selanjutnya rangsangan terhadap simpatis di dalam nuklei supraoptik dan paraventricular pada hipotalamus menghasilkan pelepasan arginine vasopressin (AVP) nonosmotik. Aktivasi simpatis menyebabkan vasokonstriksi perifer dan renal, juga angiotensin II. Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi dan merangsang pelepasan aldosteron, sehingga terjadi retensi garam dan menyebabkan remodeling kardiomiosit.

Dikutip dari Schrier, RW, Abraham WT. *Hormones and hemodynamics in heart failure*. *N Engl J Med* 1999; 341:577-385.



Gambar 10. Kerusakan miosit dan matriks ekstraseluler menyebabkan perubahan pada besar, bentuk dan fungsi ventrikel kiri dan jantung secara keseluruhan (proses disebut remodeling). Perubahan ini menimbulkan ketidakstabilan elektrik, proses sistemik pada organ-organ dan jaringan lain, dan merusak jantung lebih lanjut. Siklus ini bersamaan dengan kejadian seperti infark miokard memperburuk sindroma gagal jantung secara progresif.

Dikutip dari McMurray JJV. *Systolic Heart Failure*. N Engl J Med 2010;362:228-38.

Dasar patofisiologi pada gagal jantung distolik (preserved left ventricular systolic function atau ejection fraction) belum sepenuhnya diketahui.¹⁴ Namun, dalam banyak proses, renin angiotensin aldosterone system terlibat terhadap sindroma gagal jantung ini termasuk hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, dan disfungsi ventrikel.^{66,67}

KLASIFIKASI GAGAL JANTUNG

Klasifikasi gagal jantung yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah berdasarkan New York Heart Association (NYHA), yang menilai beratnya gejala (Tabel 1).⁶⁸ Klasifikasi ini bermanfaat dalam menilai pengobatan dan

menentukan prognosis.⁶⁸ Namun, tidak dapat digunakan untuk melakukan skrining terhadap pasien gagal jantung. Untuk itu, the American College of Cardiology dan the American Heart Association telah mengembangkan klasifikasi baru yang menitikberatkan pada evolusi dan progresivitas gagal jantung atas empat stadium (Tabel 2).⁶⁹ Pasien dengan gagal jantung stadium A adalah pasien dengan risiko tinggi mendapat gagal jantung tetapi tidak mempunyai gangguan struktur jantung. Pasien ini mempunyai faktor risiko

hipertensi, diabetes melitus, dan hiperlipidemia. Pasien dengan gagal jantung stadium B mempunyai kelainan struktur tetapi tidak pernah mempunyai gejala gagal jantung. Pasien dengan gagal jantung stadium C mempunyai kelainan jantung dan gejala. Mayoritas pasien gagal jantung tergolong dalam stadium ini. Sedangkan pada gagal jantung stadium D merupakan gagal jantung dengan gejala tahap akhir dan refrakter terhadap pengobatan.⁷

Tabel 1. Klasifikasi Fungsional New York Heart Association Tentang Gagal Jantung

Kelas	Gejala
Kelas 1	Tidak ada pembatasan aktivitas fisik. Aktivitas biasa tidak menimbulkan fatigue, palpitasi dan sesak.
Kelas II (ringan)	Pembatasan ringan pada aktivitas fisik. Nyaman waktu istirahat. Aktivitas fisik biasa menimbulkan fatigue, palpitasi dan sesak.
Kelas III (moderat)	Pembatasan nyata pada aktivitas fisik. Nyaman waktu istirahat, tetapi aktivitas fisik ringan menimbulkan fatigue, palpitasi dan sesak.
Kelas IV (berat)	Tidak dapat melaksanakan aktivitas fisik. Tidak nyaman. Gejala timbul ketika melakukan aktivitas fisik, rasa tidak nyaman meningkat.

Dikutip dari Greenberg B, Kahn AM. *Clinical assessment of heart failure. In Bonow et al. eds Braunwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine. 9 th ed. Elsevier Saunders 2012, p.505-516.*

Tabel 2. Stadium Gagal Jantung ACC/AHA

Stadium A	Risiko tinggi mendapat gagal jantung; tidak ada gangguan struktur dan fungsi; tidak ada tanda dan gejala.
Stadium B	Terdapat gangguan struktur yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung tetapi tidak mempunyai tanda dan gejala.
Stadium C	Gagal jantung bergejala dan berhubungan dengan penyakit jantung struktural.
Stadium D	Penyakit jantung struktural lanjut dengan gejala gagal jantung yang nyata pada saat istirahat meskipun dengan terapi medis maksimal.

Dikutip dari Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. *ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1995 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Heart Failure)*. 2005;23:51-63.

Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.

Klasifikasi atas stadium ini memusatkan pada faktor risiko dan kelainan struktur jantung dalam perkembangan progresivitas gagal jantung, dan strategi pengobatan dapat ditujukan untuk upaya pencegahan.⁷ Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa intervensi regimen pengobatan dan pembedahan dapat memodifikasi progresivitas stadium gagal jantung. Hal ini juga berarti bahwa pasien dengan stadium D yang refrakter terhadap pengobatan bukan berarti tidak dapat dikembalikan ke stadium C. Misalnya, pada satu studi dengan gagal jantung berat dan kontraindikasi dengan pemberian β -blocker karena efek hemodinamik yang tidak baik seperti edema tungkai atau paru, maka pemberian fosfodiesterase inhibitor (inotropik positif) memberikan kemungkinan pemberian β -blocker dengan dosis adekuat dan dapat memperpanjang usia harapan hidup.⁷⁰

PENANGGULANGAN GAGAL JANTUNG DAN KETERBATASANNYA

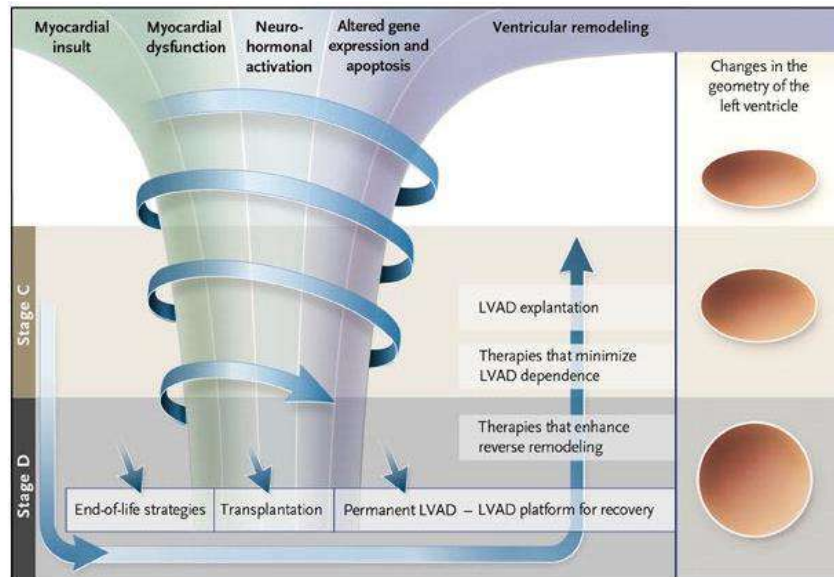
Pemahaman patofisiologi dan riwayat gagal jantung mendasari pendekatan terapeutik untuk mencapai tujuan pengobatan dalam mengurangi gejala, mencegah hospitalisasi dan memperpanjang usia harapan hidup. Upaya ini ditujukan untuk gagal jantung sistolik dan gagal jantung diastolik. Pemberian obat-obatan merupakan pengobatan utama pada gagal jantung sistolik. Namun, perjalanan penyakit pasien gagal jantung umumnya mengalami perburukan, akibat gangguan fisiologik berulang dan berakhir dengan penyakit jantung tahap akhir (Gambar 11).⁷⁰ Harapan hidup pasien dengan stadium D singkat, dengan angka survival 1-2 tahun kurang dari 50%.⁷⁰ Pengobatan yang sebelumnya bermanfaat tidak dapat ditoleransi lagi. Diperlukan strategi pengobatan dengan transplantasi atau tindakan

operatif dengan pemasukan ventricular assist device.⁷¹ Penelitian Birks et al., melaporkan bahwa penggunaan LVAD (Left Ventricular Assisted Device) pada pasien gagal jantung stadium D dapat mengembalikan proses remodeling, meningkatkan energi jantung bersama dengan pengobatan ACE inhibitor, ARB (angiotensin-receptor blocker), nonselective β -blockers, dan aldosterone antagonist.⁷² Implantasi LVAD sebagai salah satu platform untuk terapi lain termasuk terapi *stem cell*, dapat mengembalikan gagal jantung stadium D ke C.⁷⁰

Pada pasien dengan gagal jantung stadium A, yang bersifat asimtomatik dan belum terjadi proses remodeling atau gangguan struktur, maka upaya pengendalian berbagai faktor risiko termasuk hipertensi, penyakit jantung koroner, dan diabetes melitus memberikan manfaat terhadap kejadian kardiovaskuler (Gambar 12).⁷ Penelitian menunjukkan bahwa pengobatan hipertensi secara efektif dapat menurunkan kejadian hipertrofi ventrikel kiri dan mortalitas kardiovaskuler, termasuk insiden gagal jantung sebesar 30-50%.⁷³ Pengobatan dengan ACE inhibitor pada pasien risiko tinggi dengan diabetes atau penyakit vaskuler asimtomatik dan tidak ada riwayat gagal jantung dapat menurunkan angka kematian, infark miokard, dan stroke secara signifikan.⁷⁴ Penggunaan ARB (angiotensin receptor blocker) losartan dapat menunda hospitalisasi gagal jantung pada pasien diabetes atau nefropati.⁷⁵

Pengobatan pada gagal jantung stadium B, C dan D adalah meliputi ACE inhibitor, β -blocker, ARB, aldosterone antagonist. Manfaat pemberian ACE inhibitor pada gagal jantung dan setelah infark miokard adalah perbaikan terhadap survival, hospitalisasi,

gejala, performan jantung, kadar neurohormonal dan memperbaiki remodeling.^{76, 77} ACE inhibitor tidak mengurangi insiden kematian mendadak.



Gambar 11. Mekanisme patofisiologi dan opsi pengobatan gagal jantung tahap akhir. Suatu kejadian infark miokard atau infeksi virus dapat mengawali progresivitas gagal jantung dengan gejala – stadium C (gejala terkini atau yang lalu berhubungan dengan penyakit jantung dengan gangguan struktur) atau stadium D (refrakter, gagal jantung tahap akhir). Progresivitas menuju gagal jantung tahap akhir terjadi tanpa kejadian tambahan karena gangguan patofisiologi berulang. Urutan kejadian dimulai dari gangguan miokard, aktivasi neurohormonal, perubahan ekspresi gen, dan apoptosis sampai pada remodeling yang menimbulkan disfungsi miokard. Dengan remodeling, terjadi perubahan geometri ventrikel kiri dari bentuk elips menjadi sferis. Banyak pasien dengan stadium D tidak toleran lagi terhadap regimen pengobatan, yang sebelumnya bermanfaat. Karena itu, diperlukan strategi transplantasi, atau support dengan left ventricular assisted device (LVAD). Pada pasien tertentu, LVAD dapat menunjang sebagai platform untuk pemberian regimen pengobatan yang memungkinkan pengembalian remodeling sehingga pada saatnya alat support ini dapat dikeluarkan. Dengan cara ini, gagal jantung stadium D dapat dikembalikan menjadi stadium C.

Dikutip dari Renlund DG, Kfoury AG. When the failing, end-stage heart is not end-stage. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1922-1925.

β -blocker telah lama digunakan sebagai obat untuk pengobatan hipertensi, angina, dan aritmia, serta profilaksis infark miokard. Obat ini dianggap sebagai kontraindikasi untuk gagal jantung dalam jangka waktu yang lama, tetapi akhirnya menunjukkan perbaikan terhadap outcome dan saat ini dinyatakan sebagai salah satu obat baku untuk gagal jantung.²³ Hal ini didasarkan pada pergeseran paradigma dari stimulasi neurohormonal yang menguntungkan menjadi perburukan. Kerja utama β -blocker adalah antagonis terhadap aktivasi reseptor β -adrenergik pada kardiomyosit oleh sistem saraf simpatis, yang menyebabkan pelepasan norepinefrin dan epinefrin.^{7,23} Implikasi efek ini adalah

perbaikan survival, kualitas hidup, penurunan angka hospitalisasi, dan insiden kematian mendadak.^{78,79} Dengan strategi dosis awal kecil dan dititrasi secara bertahap (“start low, go slow”), menyebabkan reduksi angka mortalitas sebesar 34%.⁵

Pada pasien gagal jantung lanjut dengan NYHA kelas III-IV, kadar aldosteron dalam darah meningkat dalam respon terhadap rangsangan angiotensin II, dan penurunan klirens aldosteron karena kongesti hati. Aldosteron menyebabkan retensi garam, hipertrofi miokard dan ekskresi kalium. Respon ini dapat diatasi dengan antagonis aldosteron spironolakton.⁸⁰ Efek spironolakton

pada gagal jantung lanjut juga meliputi penurunan sintesis kolagen yang meningkatkan fibrosis miokard.⁷

Diuretik merupakan obat utama mengatasi gangguan hemodinamik pada gagal jantung. Dapat mengurangi volume overload intravaskuler akibat retensi garam yang sering terjadi pada gagal jantung. Pemberian diuretik seperti tiazid atau loop diuretic dapat mengatasi gejala sesak dan retensi cairan akibat kongesti.⁸¹ Kombinasi tiazid metolazon dengan loop diuretic ditambah dengan antagonis aldosteron pada kasus gagal jantung lanjut, dilakukan untuk mengatasi retensi cairan, namun diperlukan monitoring ketat terhadap kadar elektrolit karena risiko gangguan hiponatremia.⁵ Pasien dengan edema refrakter sering mempunyai gangguan absorpsi diuretik peroral, karena itu diperlukan terapi intravena. Kebutuhan diuretik berkurang sejalan dengan perbaikan gejala. Meskipun pemberian diuretik cepat mengatasi gejala sesak, diperlukan pengobatan lain untuk memodifikasi risiko progresivitas dan perburukan gagal jantung seperti ACE inhibitor, β -blocker, ARB (angiotensin receptor blocker) dan antagonis aldosteron.⁵

Pemberian digoksin telah terbukti dapat menurunkan perburukan gagal jantung dan hospitalisasi. Penelitian the Digitalis Investigation Group (DIG) menunjukkan kurangnya manfaat terhadap mortalitas, disebabkan meningkatnya kematian akibat aritmia, yang konsisten dengan overload kalsium pada sarcoplasmic reticulum.⁸² Data The Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (RADIANCE) melaporkan bahwa penghentian digoksin pada pasien dengan fraksi ejeksi rendah dapat mengakibatkan perburukan gagal jantung.⁸³ Kadar digoksin harus dipertahankan antara 0.5 dan 1.0 ng/ml untuk mengurangi efek samping dan mempertahankan efek pengobatan.⁸²

Dari hasil analisis subgrup studi retrospektif pada dua penelitian; satu penelitian dengan menggunakan hidralazin dan isosorbid dinitrat dikontrol dengan plasebo⁸⁴ dan penelitian lain adalah membandingkannya dengan enalapril⁸⁵ mendapatkan bahwa orang kulit hitam tidak mempunyai respon baik terhadap ACE inhibitor dibandingkan dengan kulit putih. Penambahan hidralazin-isosorbid dinitrat pada pengobatan dengan ACE inhibitor, β -blocker, pada orang Amerika turunan Afrika⁸⁶ dan pada beberapa kasus, dengan antagonis aldosteron, dengan gagal jantung NYHA III dan IV mengakibatkan penurunan hospitalisasi, meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup.

Karena itu, pada pasien yang tidak toleransi baik terhadap ACE inhibitor atau ARB, biasanya disebabkan hiperkalemia atau insufisiensi renal, dan mempunyai gejala meskipun telah diberikan diuretik atau β -blocker, maka pada pasien ini dapat diberikan kombinasi hidralazin dan isosorbid dinitrate.⁸⁷

Transplantasi jantung dan penggunaan implantasi left ventricular assist device (LVAD), implantable cardioverter defibrillators dan cardiac resynchronisation therapy (CRT), telah menjadi standar pelayanan modern pada pengobatan gagal jantung. Namun, keterbatasan pada transplantasi meliputi ketersediaan donor, rejeksi, infeksi pada pembedahan, ketahanan alat LVAD, ICD, CR, perburukan kondisi saat dalam *waiting list* transplantasi menjadi keterbatasan utama.⁸⁸ Oleh sebab itu, alternatif *stem cell therapy* merupakan pilihan yang sangat menjanjikan bagi pasien dengan gagal jantung.

Pada pasien dengan gagal jantung sistolik, antagonis neurohormonal merupakan kunci utama penatalaksanaan farmakologik dengan gangguan sistolik atau gagal jantung sistolik. Obat yang menghambat renin angiotensin aldosterone system (ACE inhibitor atau ARB)

dan sistem saraf simpatis (β -blocker) secara signifikan memperbaiki angka morbiditas dan mortalitas. Manfaat ini telah diuji dalam penelitian acak tersamar dengan jumlah subjek yang memadai dan outcome klinis mayor yaitu peningkatan angka survival yang signifikan (Tabel 3).¹⁴ Namun, angka morbiditas dan

mortalitas masih tinggi pada pasien dengan gagal jantung.⁸⁹ Meskipun obat-obat tersebut dapat mencegah progresivitas gagal jantung, tidak dapat melakukan *repair* dan regenerasi sel yang telah rusak.

Tabel 3. Pengobatan Gagal Jantung Didasarkan Bukti

Pengobatan	Pengaturan Dosis			
	Dosis awal (mg)	Jumlah dosis per hari	Total dosis target harian (mg)	Dosis total rerata dalam studi (mg)
ACE inhibitors				
Captopril	6,25	3	150	121
Enalapril	2,5	2	20-40	16,6
Lisinopril	2,5-5,0	1	20-35	NA
Ramipril	2,5	1 atau 2	10	8,7
Trandopril	1,0	1	4	3
β -Blocker				
Bisoprolol	1,25	1	10	6,25
Carvedilol	3,125	2	50-100	37
Metoprolol CR/XL	12,5 atau 25	1	200	159
Nebivolol	1,25	1	10	7,7
Angiotensin receptor blockers				
Candesartan	4	1	32	24
Valsartan	40	2	320	254
Losartan	50	1	150	129
Aldosterone blockers				
Eplerenone	25	1	50	43
Spironolacton	25	1	25-50	26
Hydralazine-isosorbide dinitrate				
Hydralazine	37,5	3	225	143
Isosorbide dinitrate	20	3	120	60

Dikutip dari McMurray JJV. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-38.

Penyebab gagal jantung sistolik utama adalah penyakit jantung koroner sebesar 70%,⁶⁵ yang menimbulkan kerusakan sel baik apoptosis dan nekrosis pada saat terjadi infark miokard. Disfungsi ventrikel kiri yang terjadi sebagian besar disebabkan oleh hilangnya kardiomyosit, dan dapat dikembalikan fungsinya dengan transplantasi sel yang dapat berkontraksi ke dalam area jaringan parut pasca infark atau regio dinding yang menipis.⁹⁰

Karena itu, pengobatan yang paling ideal dan menjanjikan adalah memperbaiki (*repair*) dan menggantikan (*regeneration*) sel yang mengalami kerusakan dengan transplantasi dan mobilisasi *stem cell* dari sumsum tulang. Di sisi lain, masih terdapat kontroversi dan gap pada aspek penggunaan obat antagonis neurohormonal.⁸⁹

KONTROVERSI DAN GAP PENGUNAAN OBAT ANTAGONIS

NEUROHORMAL PADA GAGAL JANTUNG SISTOLIK

Keberhasilan terapi pada gagal jantung sistolik juga bergantung pada penggunaan dosis yang adekuat. Strategi dosis yang maksimal yang memberikan efek terapeutik masih kontroversial.⁸⁸ Studi ATLAS yang menggunakan dosis lisinopril 2,5-5,0 mg dibandingkan dengan 3,5-35 mg menunjukkan perbaikan borderline terhadap kombinasi endpoint morbiditas dan mortalitas, tetapi tidak memberikan efek signifikan dalam all-cause mortality (endpoint primer) pada dosis tinggi.⁸ Demikian juga peneliti NETWORK mendapatkan bahwa dosis enalapril 2,5; 5,0 mg dan 10,0 mg dua kali sehari tidak mempunyai perbedaan signifikan dalam outcome klinis selama 24 minggu penelitian.⁹⁰

Mengenai penggunaan ARB, peneliti HEALL mendapatkan data bahwa dosis harian losartan 150 mg versus 50 mg pada pasien dengan gagal jantung sistolik yang tidak toleran terhadap ACE inhibitor memberikan efek yang lebih signifikan, meskipun mempunyai efek samping lebih besar.⁹¹ Karena itu, data ini mendukung pemberian dosis yang harus dititrasi secara bertahap untuk mencapai efek pengobatan yang lebih baik. Rekomendasi ini juga ditujukan pada penggunaan ACE inhibitor.⁸⁸

Penggunaan β -blocker juga dianjurkan untuk dititrasi secara optimal untuk mencapai dosis target sesuai dengan outcome klinis dalam penelitian dan guideline. Namun, banyak pasien yang tidak mencapai dosis target karena hipotensi, bradikardia dan efek samping lainnya. Hasil studi MOCHA mendapatkan manfaat lebih besar pada dosis terapeutik yang lebih tinggi, tetapi jumlah kejadian absolut kecil.⁸⁸ Studi BEST mendapatkan adanya perbedaan outcome klinis pada polimorfisme β_1 -receptor yang diberi bucindolol sesuai dengan ada atau tidak adanya polimorfisme β_1 -adrenoceptor (arg 189 vs Gly 389). Telah diperoleh banyak bukti dari beribu-ribu pasien yang direkrut dalam berbagai penelitian β -blocker yang mendukung titrasi β -blocker

sampai dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi. Penelitian menggunakan ivabradin, yang memblokir kanal yang terlibat dalam hiperpolarisasi yang diaktivasi melalui cyclic-nucleotide-gated funny current (I_f channel) menunjukkan bahwa denyut jantung dapat memberikan pedoman dalam mencapai manfaat terapeutik maksimal daripada dilakukan titrasi dosis pada semua pasien untuk mencapai target yang sama.⁸⁸

Gap lain berhubungan dengan penggunaan antagonis aldosteron pada gagal jantung sistolik. Penelitian RALES pada pasien gagal jantung NYHA kelas III-IV dapat menurunkan angka mortalitas sebesar 30% pada gagal jantung sistolik berat,⁶³ dan studi EPHESUS, yang menggunakan eplerenon pada pasien gagal jantung pasca infark miokard.⁹¹ Tidak ada rekomendasi dalam *guideline* bahwa kedua preparat dapat digunakan pada gagal jantung NYHA kelas II. Gap ini telah diisi melalui studi EMPHASIS-HF, yang menggunakan eplerenon, yang dapat mereduksi mortalitas kardiovaskuler dan hospitalisasi gagal jantung (end point primer) dan all-cause mortality (end point sekunder) pada pasien gagal jantung dengan gejala ringan.⁹² Karena itu, revisi *guideline* tahun 2011, merekomendasikan eplerenon pada pasien gagal jantung dengan NYHA kelas II yang mendapat pengobatan standar gagal jantung.^{93,94} Apakah antagonis mineralokortikoid spironolakton dapat direkomendasikan pada kelompok pasien ini belum dapat dipastikan.⁸⁹

PENGobatan PADA GAGAL JANTUNG DIASTOLIK (PRESERVED EJECTION FRACTION)

Gagal jantung diastolik sering ditemukan pada pasien dengan hipertensi, obesitas dan diabetes.⁹⁶ Meskipun pemahaman patofisiologi gangguan ini telah diketahui lebih baik, keberhasilan pengobatan masih jauh dari harapan. Obat-obat antagonis neurohormonal telah berhasil pada gagal jantung sistolik, tetapi tidak efektif pada gagal jantung diastolik, walaupun obat ini sesuai dengan proses

penyakit pada kedua jenis gagal jantung tersebut.

Penggunaan ACE inhibitor dan angiotensin receptor blocker (ARB) telah diteliti dengan baik pada gagal jantung diastolik. Studi The Perindopril Evaluation Program (PEP) menggunakan perindopril versus plasebo menunjukkan manfaat pada end point mayor, namun rekrutmen subjek yang berlangsung lambat, disertai *drop in* dan *drop out* yang tinggi pada sisi penggunaan perindopril menjadikan hasil akhir bersifat netral.⁹⁷ Studi CHARM-Preserved melaporkan bahwa candesartan tidak menurunkan endpoint primer kematian kardiovaskuler atau hospitalisasi secara signifikan dibandingkan dengan plasebo.⁹⁸ Pada studi I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) dengan endpoint sekunder menunjukkan hasil netral membandingkan irbesartan dengan plasebo.⁹⁹ Studi metaanalisis yang melibatkan beberapa studi yaitu I-PRESERVE, CHARM-Preserved, and PEP mendapatkan bahwa blokade renin-angiotensin aldosterone system pada pasien gagal jantung diastolik dengan endpoint primer all-cause mortality dan hospitalisasi tidak mendapatkan hasil signifikan dengan masing-masing nilai $p=0.62$ dan $p=0.60$.¹⁰⁰ Mengapa strategi menghambat kerja angiotensin II tidak berhasil pada pasien gagal jantung dengan preserved ejection fraction (diastolik) belum dapat diketahui meskipun didasarkan pada peran sistem renin angiotensin aldosteron yang mendasari proses gangguan ini. Tentu hal ini diperlukan penelitian lebih lanjut.

Bagaimana peran sistem saraf simpatis, salah satu jalur neurohormonal yang diyakini turut berperan dalam proses gagal jantung diastolik? Hal ini diuji dalam studi SENIORS, yang merekrut sepertiga jumlah pasien dengan gagal jantung diastolik. Studi ini mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna dalam reduksi mortalitas dan kejadian kardiovaskuler pada kelompok yang mendapat nebivolol dengan plasebo.¹⁰¹ Sehingga isu β -blocker dalam gagal jantung diastolik belum terjawabkan, pada hal obat ini dapat mereduksi angka

morbiditas dan mortalitas pada gagal jantung sistolik.¹⁰² Isu yang sedang diteliti adalah pasien gagal jantung dengan preserved ejection fraction $>50\%$ membandingkan metoprolol succinate dengan plasebo dalam studi skala besar melibatkan $n=1200$ pasien.¹⁰³ Karena dalam studi SENIORS pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri 36% atau lebih tidak menggambarkan satu preserved ejection fraction yang murni.⁸⁹

Mungkin obat yang menjanjikan untuk gagal jantung diastolik adalah antagonis reseptor mineralokortikoid. Aldosteron mempunyai sifat profibrotik dan fibrosis adalah faktor utama dalam patofisiologi gangguan ini. Penelitian yang sedang berlangsung disponsori US National Institutes of Health (TOPCAT; NCT00094302) menilai spironolakton dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan gagal jantung diastolik.⁸⁹

TERAPI GAGAL JANTUNG MENDATANG

Bagaimana peran renin inhibitor sebagai enzim yang menghambat perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I pada jalur neurohormonal? Studi ALOFT mendapatkan efek aliskiren peroral yang ditambahkan pada pengobatan ACE inhibitor pada 302 pasien dengan gagal jantung kronik.¹⁰³ Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar NT Pro-BNP lebih rendah secara signifikan pada kelompok mendapat aliskiren dibandingkan dengan plasebo. Namun, peneliti ASPIRE dengan jumlah pasien 820 orang dan diteliti pada pasien pasca infark 2-8 minggu dengan disfungsi ventrikel kiri tidak mendapatkan manfaat terhadap remodeling ventrikel kiri atau hasil akhir klinis dibandingkan dengan terapi standar dalam penelitian selama 26-36 minggu.¹⁰⁴

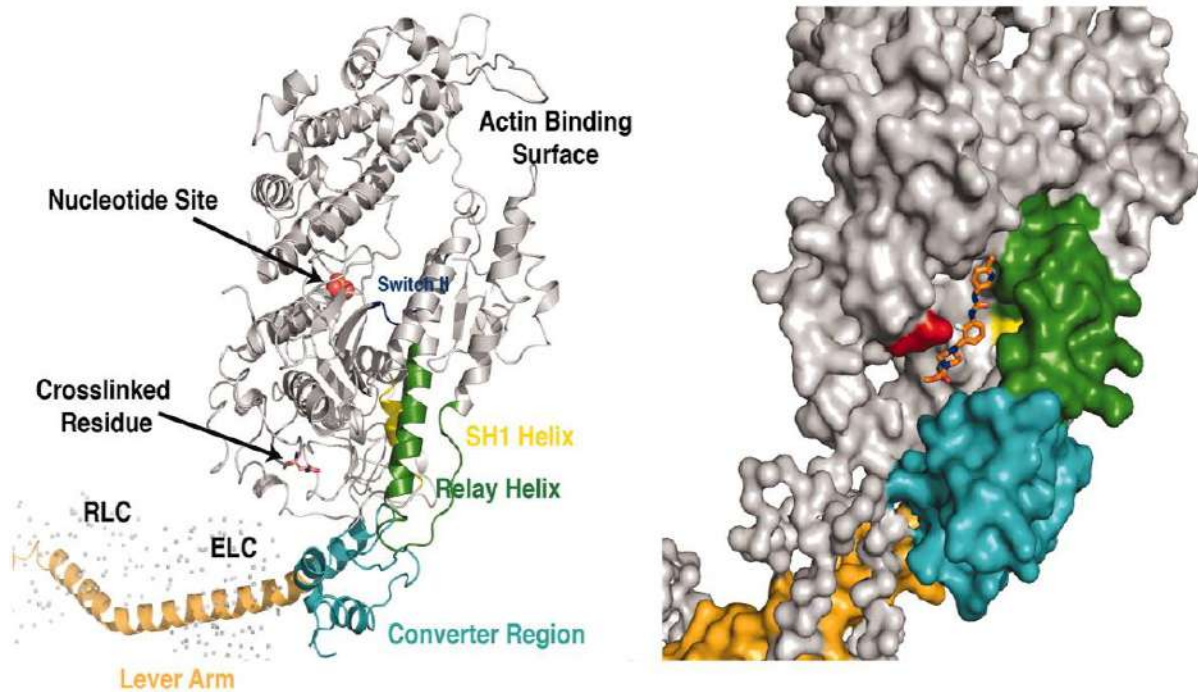
Studi skala besar ASTRONAUTS¹⁰⁵ dan ATMOSHERE¹⁰⁶ yang masih berlangsung membandingkan masing-masing penggunaan aliskiren dengan plasebo dan aliskiren dengan

ACE inhibitor enalapril pada pasien dengan gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi $\leq 40\%$. Penelitian ATMOSHERE akan membantu membuktikan apakah aliskiren dapat menggantikan atau ditambahkan pada ACE inhibitor pada pasien dengan gagal jantung kronik.

Dalam sistem renin angiotensin aldosteron masih terbuka peluang perkembangan dalam hambatan terhadap jalur ini. Strategi hambatan telah diuji pada omapatrilat, suatu vasopeptidase inhibitor yang memblok tiga enzim (ACE, aminopeptidase-P dan neprilysin), menunjukkan kemungkinan manfaat klinis pada pasien gagal jantung dibandingkan dengan enalapril.¹⁰⁷ Namun, omapatrilat menyebabkan angio-edema, karena berkurangnya pemecahan bradikinin, sehingga program studi ini dihentikan. Preparat LCZ696, suatu kelas baru dikenal angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), kombinasi valsartan (angiotensin receptor blocker) dengan endopeptidase inhibitor prodrug AHU377 dalam satu molekul.¹⁰⁸ Inhibitor neprilysin dapat mengurangi degradasi natriuretic peptide dan meningkatkan vasodilatasi, tetapi tidak berefek kuat terhadap bradikinin. Studi LCZ696 terhadap 1328 pasien dengan hipertensi memberikan reduksi

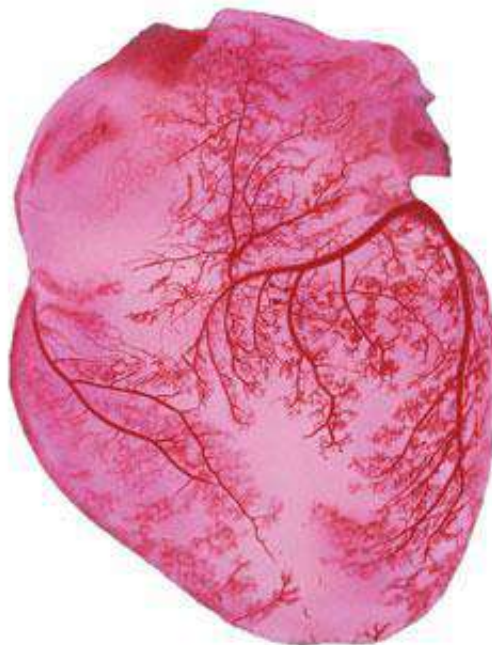
tekanan darah secara signifikan dibandingkan dengan dosis valsartan, dan tidak ada kejadian angioedema. Keamanan obat ini mendasari penelitian PARADIGM-HF (NCT01035255), dalam menilai efek obat ini dibandingkan dengan enalapril terhadap 8000 pasien dengan endpoint mortalitas dan hospitalisasi pada pasien gagal jantung.¹⁰⁹

Reduksi denyut jantung dipostulasikan sebagai salah satu sebab manfaat β -blocker pada gagal jantung sistolik, menurunkan hospitalisasi dan meningkatkan survival. Obat yang bekerja secara selektif dalam mengurangi I_f current terhadap generasi pacemaker melalui hambatan langsung terhadap nodus sinoatrial adalah ivabradin. Studi SHIFT dilakukan pada pasien gagal jantung NYHA kelas II-III dengan irama sinus paling sedikit 70 x/menit.¹¹⁰ Pengobatan ivabradin secara signifikan mengurangi endpoint primer kematian kardiovaskuler atau hospitalisasi akibat perburukan gagal jantung. Manfaat ivabradin berkurang pada pasien dengan denyut jantung baseline ≥ 77 x/menit dan doses β -blocker yang lebih tinggi. Namun, data menunjukkan manfaat utama ivabradin dalam studi ini adalah reduksi denyut jantung.¹¹¹



Gambar 12. Tempat ikatan omecamtiv mecarbil ke cardiac myosin S1. Diagram pita kiri menunjukkan gambaran utama kepala myosin S1. Model struktur myosin menunjukkan posisi peptide di sebelah kanan (struktur fragmen skeletal S1). Senyawa ini terikat dalam celah yang berisikan peptida. Residu merah adalah asam amino serine 148 diberi label.

Dikutip dari Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439–43.



Gambar 13. Pemberian sel punca adalah cara untuk mengobati gagal jantung.

Dikutip dari Baker M. How to fix a broken heart ? *Nature* 2009; 460: 18-19.

Aktivator cardio myosin adalah kelas baru yang secara direk memodulasi actomyosin cross-bridge cycle. (Gambar 12).^{112,113} Omecamtiv mecarbil, mengikat domain myosin catalytic, yang bekerja meningkatkan kecepatan myosin ke dalam ikatan actin, dan menghambat mekanisme ATP turnover jika tidak ada actin. Mekanisme ini menyebabkan lebih banyak kepala myosin mengikat actin pada setiap denyutan. Studi pada orang sehat¹¹⁴ dan pasien dengan gagal jantung stabil kronik¹¹⁵ mengkonfirmasi bahwa omecamtiv mecarbil memperpanjang durasi sistolik, sehingga meningkatkan *stroke volume* dan *fractional shortening* dengan berkurangnya volume ventrikel. Studi lain adalah bahwa kombinasi obat ini dalam intravena dan oral pada pasien kardiomiopati iskemik dan angina menunjukkan tidak terdapat efek samping dari obat ini. Studi lanjut sedang dilakukan terhadap omecamtiv mecarbil intravena. Kadar obat hayati peroral dari preparat ini memungkinkan digunakan untuk terapi peroral.

Kemajuan teknologi dan pembedahan akan memperluas penggunaan support mekanik untuk gagal jantung, namun pengobatan ini akan terbatas pada pasien usia muda dengan sedikit komorbiditas. Pada pasien dengan gagal jantung tahap akhir yang menjalani pemasangan *ventricular assist devices* sebagai jembatan untuk transplantasi jantung, dapat diberikan *stem cell* saat pemasangan alat itu untuk meningkatkan fungsi miokard regional dan global.^{116, 117} Karena itu, terapi *stem cell* dianjurkan sebagai terapi opsi untuk gagal jantung stadium akhir.^{118, 119,120} Modalitas terakhir untuk memperbaiki dan menggantikan kardiomyosit yang rusak^{5, 121} dengan terapi *stem cell* (Gambar 13)¹²² dibahas secara mendalam pada bab-bab berikut.

DAFTAR PUSTAKA

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson P, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29, 2388-2442.
- Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117, e25-e146
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22:6A-13A.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. Eur Heart J 2004;25:1614-19.
- McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. Lancet 2005; 365: 1877-89.
- Neubauer S. The failing heart - An engine out of fuel. N Engl J Med 2007;356:1140-51.
- Jessup M, Brozena S. Heart Failure. N Engl J Med 2003;348:2007-18.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:317-27.
- Thomas MD, Fox KF, Coats AJ, Sutton GC. The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function. Eur J Heart Fail 2004; 6:125-36.
- Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? J Am Coll Cardiol 2001; 38:1277-82.
- Banerjee P, Banerjee T, Khand A, et al. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? J Am Coll Cardiol 2002;

- 39:138–41.
12. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137:631–39.
13. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25:1214–20.
14. McMurray JJV. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362:228–38.
15. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1974; 56:56–64.
16. Spann JF Jr, Buccino RA, Sonnenblick EH, et al. Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res.* 1967; 21:341–354.
17. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, et al. Structural remodeling of cardiac myocytes from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation.* 1992; 86:426–430.
18. Hunter JJ and Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1276–1283.
19. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation.* 2000; 102:IV-14 –IV-23.
20. Ménard C, Hagège AA, Agbulut O, Barro M, Morichetti MC, Brasselet C, Bel A, Messas E, Bissery A, Bruneval P, Desnos M, Pucéat M, Menasché P. Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study. *Lancet* 2005; 366: 1005–12.
21. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011; 378: 704–12.
22. Bostrom P, Mann N, Wu J, et al. C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 2010; 143:1072–83.
23. Mudd JO, Kass DA. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008; 451: 919–28.
24. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11: 214–22.
25. Pórkresz P, Vandewijngaert S, Bito V, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2009; 119: 408–416.
26. Cordes, K. R. & Srivastava, D. MicroRNA regulation of cardiovascular development. *Circ. Res.* 2009; 104:724–732
27. Latronico, M. V. & Condorelli, G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nature Rev. Cardiol.* 2009; 6:419–429
28. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011; 469: 336–342
29. Thum, T. et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal genetic programming in heart failure. *Circulation* 2007; 116:258–267.
30. Poller W, Hajjar R, Schultheiss HP, Fechner H. Cardiac-targeted delivery of regulatory RNA molecules and genes for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Res* 2010; 86, 353–364
31. Markham DW, Hill JA. MicroRNAs and Heart Failure Diagnosis: MiR-acle or MiR-age? *Circ Res.* 2010; 106:1011–1013.
32. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:18255–18260.
33. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. PlasmamiR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. *Clin*

- Chem. 2009;55:1944–1949.
34. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, Pinto YM. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106:1035–1039.
35. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72:19–44.
36. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura A, Cheng W, Nitahara JA, Quani E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JS, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997;336:1131–41.
37. Hotchkiss RS, Andreas Strasser A, McDunn JA, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 2009; 361:1570–1583.
38. Muraski JA, Rota M, Misao Y, et al. Pim-1 regulates cardiomyocyte survival downstream of Akt. *Nat Med* 2007; 13:1467–75.
39. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure. A critical review of the literature. *Circ Res*. 2000;86:1107–1113.
40. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*. 1994;89:151–163.
41. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:291–305.
42. Olivetti G, Melissari M, Balbi T, Quaini F, Sonnenblick EH, Anversa P. Myocyte nuclear and possible cellular hyperplasia contribute to ventricular remodeling in the hypertrophic senescent heart in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:140–149.
43. Anversa P, Hiler B, Ricci R, Guideri G, Olivetti G. Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1441–1448.
44. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Capasso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res*. 1990;67:871–885.
45. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. *Circ Res*. 1991;68:1560–1568.
46. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res*. 1998;83:1–14.
47. Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:8801–8805.
48. Li Q, Li B, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, Kajstura J, Baserga R, Anversa P. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*. 1997;100:1991–1999.
49. Li B, Setoguchi M, Wang X, Andreoli AM, Leri A, Malhotra A, Kajstura J, Anversa P. Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res*. 1999;84:1007–1019.
50. Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011;108:1017–36.
51. Fiers W, Beyaert R, Boone E, Cornelis S, Declercq W, Decoster E, Denecker G, Depuydt B, De Valck D, De Wilde G, Goossens V, Grooten J, Haegeman G, Heyninck K, Penning L, Plaisance S, Vancompernelle K, Van Crielinge W, Vandenabeele P, Vanden Berghe W, Vande Craen M, Vandevoorde V, Vercammen D. TNF-induced intracellular signaling leading to gene induction or to cytotoxicity by necrosis or by apoptosis. *J Inflamm*. 1995;47:67–75.
52. Boatright KM, Renatus M, Scott FL, Sperandio S, Shin H, Pedersen IM, Ricci JE, Edris WA, Sutherlin DP, Green DR,

- Salvesen GS. A unified model for apical caspase activation. *Mol Cell*. 2003;11:529–541.
53. Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, Bodmer JL, Schneider P, Seed B, Tschopp J. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol*. 2000;1:489–495.
54. Vercammen D, Beyaert R, Denecker G, Goossens V, Van Loo G, Declercq W, Grooten J, Fiers W, Vandenabeele P. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1998;187:1477–1485.
55. Lin Y, Devin A, Rodriguez Y, Liu ZG. Cleavage of the death domain kinase RIP by caspase-8 prompts TNF-induced apoptosis. *Genes Dev*. 1999;13:2514–2526.
56. Ermolaeva MA, Michallet MC, Papadopoulou N, Utermohlen O, Kranidioti K, Kollias G, Tschopp J, Pasparakis M. Function of TRADD in tumor necrosis factor receptor 1 signaling and in TRIF-dependent inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2008;9:1037–1046.
57. Wang L, Du F, Wang X. TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 2008;133:693–703.
58. Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, Sadoshima J, Otsu K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ*. 2009; 16:31–38.
59. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest*. 2005;115:2679–88.
60. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341:577–585.
61. Cohn JN, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 311, 819–823.
62. Lowes BD, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with β -blocking agents. *N Engl J Med*. 2002;346:1357–1365.
63. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341:709–717.
64. Pfeffer MA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327: 669–677.
65. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010;362:228–38.
66. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:357–66.
67. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure: treatment strategies. *Heart Fail Rev*. 2008;13:367–75.
68. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In Bonow et al. eds *Braunwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Elsevier Saunders 2012, p.505–516.
69. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101–13.
70. Renlund DG, Kfoury AG. When the failing, end-stage heart is not end-stage. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1922–1925.
71. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1435–43.
72. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy

- for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-84.
73. Deedwania PC. Hypertension and diabetes: new therapeutic options. *Arch Intern Med* 2000;160:1585-94.
 74. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9. [Erratum, *Lancet* 2000;356:860.]
 75. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
 76. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1757-64.
 77. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273: 1450-6. [Erratum, *JAMA* 1995;274:462.]
 78. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.
 79. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. Beta-blockers in heart failure: clinical applications. *JAMA* 2002;287:890-7.
 80. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-
 81. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
 82. Goldhaber JJ, Hamilton MA. Role of inotropic agents in the treatment of heart failure. *Circulation* 2010;121:1655-1660.
 83. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, Jolly MK. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1-7.
 84. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57. [Erratum, *N Engl J Med* 2005;352:1276.]
 85. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
 86. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
 87. Gombert-Maitland M, Baran DA, Fuster V. Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physician and the heart failure specialist. *Arch Intern Med* 2001;161:342-52.
 88. Miyagawa S, Sawa Y, Taketani S, Kawaguchi N, Nakamura T, Matsuura N, Matsuda H. Myocardial Regeneration Therapy for Heart Failure. Hepatocyte Growth Factor Enhances the Effect of Cellular Cardiomyoplasty. *Circulation* 2002;105:2556-2561.
 89. Krum H, Teerlink JR. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet* 2011; 378: 713-21.
 90. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ. Res.* 2002;91:1092-1102.
 91. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. for the Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 92. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
 93. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac

- Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust* 2011; 194:405–09.
94. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, et al. The 2011 Canadian cardiovascular society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011; 27:319–38.
96. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32:670–79.
97. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
98. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777–81.
99. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–67.
100. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2010; 16:260–67.
101. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150–58.
102. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. β -Blockers in heart failure. Clinical applications. *JAMA*. 2002; 287:890–897.
103. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17–24.
104. Solomon SD, Hee Shin S, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32:1227–34.
105. Gheorghiade M, Albaghdadi M, Zannad F, et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:100–06.
106. Krum H, Massie B, Abraham WT, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart failure (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:107–14.
107. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106:920–26.
108. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). *J Clin Pharmacol* 2010; 50:401–14.
109. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375:1255–66.

110. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.
111. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886–94.
112. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439–43.
113. Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 522–27.
114. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667–75.
115. Cleland JGF, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676–83.
116. Murry CE, Field LJ, Menasché P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. *Circulation* 2005; 112: 3174–3183.
117. Perin EC, MD, Dohmann HFR, Borojevic R, Silva SA, Sousa ALS, Mesquita CT, Rossi MID, Carvalho AC, MD, Dutra HS, Dohmann HJF, Silva GV, Belém L, Vivacqua R, Rangel FOD, Esporcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JAR, Mesquita ET, Willerson JT, Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 2294–2302.
118. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 12–8.
119. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Mickle DA, Zhang J, Mohabeer MK, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 654–60.
120. Davania S, Deschaseaux F, Chalmers D, Tiberghien P, Kantelip J. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiovasc Res* 2005; 65: 305–316.
121. Melo LG, Pachori AS, Kong D, et al. Gene and cell-based therapies for heart disease. *FASEB J* 2004; 18: 648–63.
122. Baker M. How to fix a broken heart? *Nature* 2009; 460: 18–19.

4

TERAPI SEL PUNCA PADA INFARK MIOKARD AKUT DAN KRONIK

- **PENDAHULUAN**
- **PATOFISIOLOGI INFARK MIOKARD**
- **PATOLOGI INFARK MIOKARD**
- **KLASIFIKASI KLINIS INFARK MIOKARD**
- **PENANGANAN INFARK MIOKARD**
 - **INFARK MIOKARD AKUT**
 - **INFARK MIOKARD KRONIK**
- **PENGARUH LINGKUNGAN MIKRO TERHADAP REGENERASI SEL**
- **METODE PEMBERIAN SEL PUNCA**
 - **TRANSVASKULER**
 - **INFUS PADA ARTERI INTRAKORONER**
 - **INFUS INTRAVENA**
 - **MOBILISASI SEL PUNCA DAN PROGENITOR**
 - **INJEKSI KE DALAM DINDING VENTRIKEL SECARA DIREK**
 - **INJEKSI TRANSEPIKARDIAL**
 - **INJEKSI VENA TRANSKORONARIA**
- **APLIKASI TERAPI SEL**
 - **INFARK MIOKARD AKUT**
 - **PENELITIAN EKSPERIMENTAL**
 - **PENELITIAN KLINIS**
 - **MOBILISASI SEL PUNCA SUMSUM TULANG UNTUK TERAPI INFARK MIOKARD**
- **DAFTAR PUSTAKA**

The physician has but one duty, to heal. And if he succeeds
in that it is all the same how he does it.

–Hippocrates–

PENDAHULUAN

Infark miokard didefinisikan sebagai kematian kardiomyosit (sel otot jantung) karena iskemia sebagai akibat ketidakseimbangan perfusi antara suplai dan kebutuhan. Iskemia dapat diketahui dari riwayat pasien dan hasil pemeriksaan EKG. Gejala iskemia meliputi rasa tidak enak di dada, anggota gerak atas, rahang, atau di epigastrium setelah melakukan aktivitas atau istirahat. Rasa tidak enak yang berhubungan dengan infark miokard akut biasanya berlangsung sekurang-kurangnya 20 menit, difus, tidak terlokalisasi dan tidak dipengaruhi gerakan, dapat disertai dispnea, diaphoresis (keringat), nausea, dan sinkope.¹ Infark miokard juga dapat terjadi dengan gejala atipikal atau tanpa gejala, dan hanya dapat dideteksi dengan EKG, biomarker, atau imaging jantung. Gejala yang timbul harus dibedakan dari gangguan neurologik, paru atau muskuloskeletal.

Penyakit ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, Lebih dari 3 juta orang terkena acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), dan lebih dari 4 juta mendapat non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI).² Penanganan yang intensif didasarkan pada bukti menyebabkan penurunan angka mortalitas infark miokard.^{3,4}

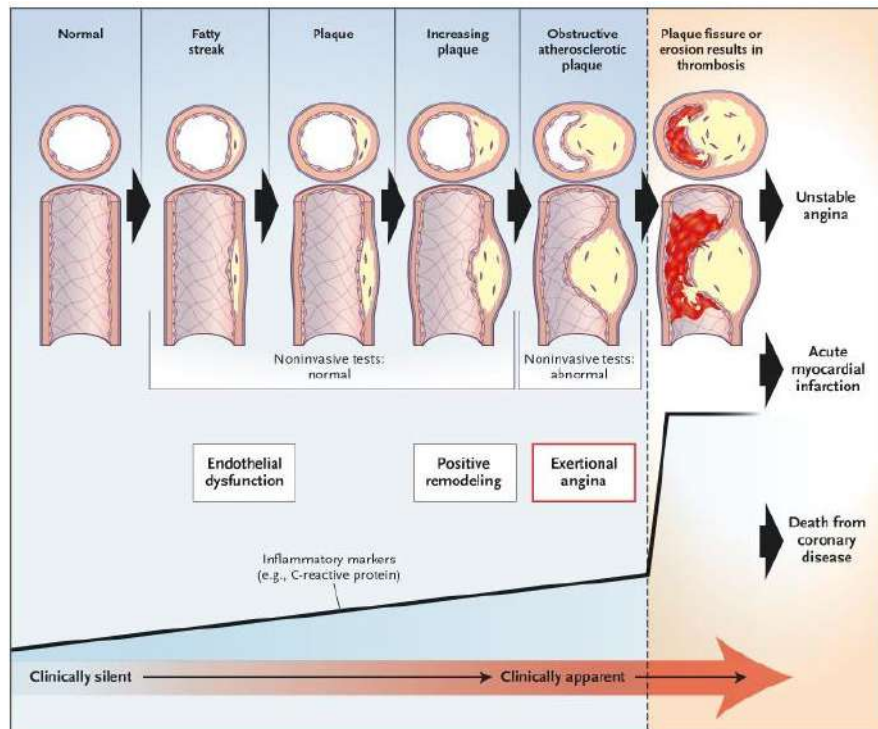
Lebih dari satu dekade terakhir, jelas diketahui bahwa jantung memiliki kapasitas pembentukan kardiomyosit dan pembuluh darah baru.^{5,6} Setelah injuri baik akibat iskemia atau muatan tekanan berlebihan, ada sejumlah fraksi kardiomyosit “menggantikan” sel jantung.⁷ Data eksperimental menunjukkan bahwa infus atau injeksi *stem/progenitor cell* dapat meningkatkan fungsi jantung setelah infark miokard. Uji klinis telah dilaksanakan

tahun 2001 untuk mengobati iskemia miokard dengan sel yang diperoleh dari sirkulasi atau dari sumsum-tulang.⁸

PATOFISIOLOGI INFARK MIOKARD

Oklusi arteri koronaria parsial atau komplet dari plak yang rentan terhadap ruptur atau erosi merupakan penyebab paling sering dari infark miokard, berkisar 70% kejadian fatal.^{9,10} Proses trombotik menyebabkan berkurangnya perfusi mikrosirkulasi melalui stenosis epikardial, dan embolisasi dari trombus distal. Patofisiologi ini merupakan dasar terapi fibrinolitik dan antitrombotik, sedangkan stenosis epikardial residual adalah target pendekatan revaskularisasi perkutan dan bypass.

Pada plak yang rentan ruptur atau erosi (*vulnerable plaque*) terdapat inflamasi dengan monosit, makrofag dan infiltrasi sel T bersamaan dengan *fibrous cap* dan *lipid core* yang besar. Proses ini dapat terjadi pada sepanjang pembuluh darah dengan culprit lesion yang sulit ditentukan.¹¹ Deposisi plak terjadi di bagian luar lumen, dengan perluasan plak secara eksentrik (Gambar 1).¹² Sehingga pemeriksaan angiografi tidak bisa menampakkan kelainan meskipun terdapat aterosklerosis yang signifikan. Ketika aterosklerosis berlanjut, massa plak masuk ke dalam lumen dan menyebabkan obstruksi hemodinamik dengan ruptur dan angina.¹³ Hiperreaktivitas platelet dan prokoagulasi juga berkontribusi terhadap penyakit trombotik ini dan menyebabkan *vulnerable blood*.^{14,15} Selain itu, spasme koroner, diseksi arteri koronaria juga menyebabkan infark tanpa proses aterosklerosis oklusif. Kondisi ini dapat terjadi pada 5-10% pasien dengan STEMI dan 10-15% pasien dengan NSTEMI.¹⁶



Gambar 1. Progresivitas aterosklerosis koroner. Iskemia miokard terjadi akibat ketidakseimbangan suplai darah koroner dengan konsumsi oksigen miokard. Penyempitan lumen lebih dari 65-75% mengakibatkan iskemia transien dan angina. Pada *acute coronary syndrome*, *vulnerable plaque* lebih penting daripada derajat stenosis; kejadian koroner akut sebagai akibat ulserasi atau erosi *fibrous cap*, dengan trombosis intralumen. *Vulnerable plaque* di dalam dinding pembuluh darah dapat bersifat *silent* secara klinis dan tidak menimbulkan obstruksi hingga menimbulkan ruptur dan konsekuensi infark miokard akut.

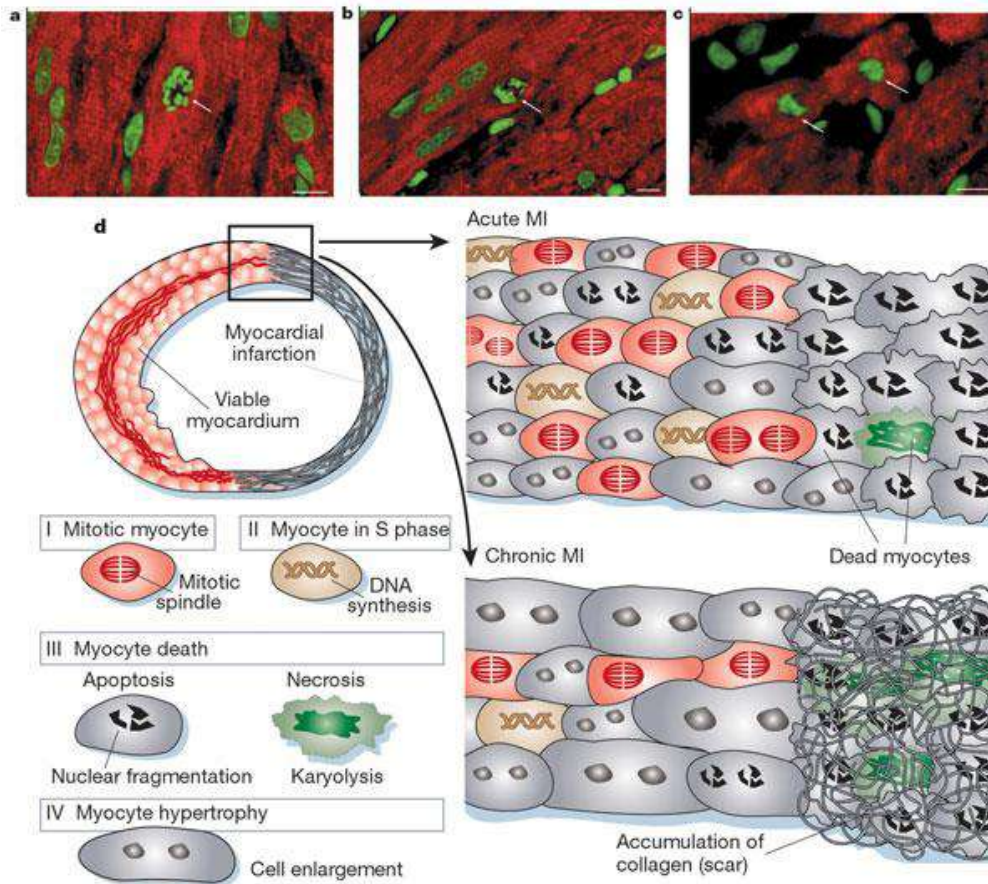
Dikutip dari Abrams J. *N Engl J Med* 2005;352:2524-2533.

Studi INTERHEART yang melibatkan lebih 15.000 pasien mendapatkan bahwa 90% infark miokard disebabkan oleh faktor yang dapat dimodifikasi, termasuk merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas abdomen, dan diabetes pada laki-laki (94% pada wanita).¹⁷ Pemahaman faktor genetik dan deteksi dini dengan MRI dan CT scanning memungkinkan penilaian risiko terutama pasien dengan risiko rendah yang memerlukan terapi pencegahan.

PATOLOGI INFARK MIOKARD

Secara patologi, infark miokard adalah kematian sel miokard karena iskemia lama (Gambar 2).¹⁷ Kematian sel dikategorikan sebagai koagulasi dan/atau kontraksi band nekrotik, yang dapat dibedakan secara histologik. Pada saat iskemia miokard,

kematian sel tidak segera berlangsung tetapi memerlukan waktu perkembangan 20 menit atau kurang pada model hewan coba. Karena itu, pemeriksaan postmortem baru dapat dilakukan beberapa jam setelah dapat diidentifikasi adanya nekrosis. Nekrosis komplut pada semua sel miokard memerlukan sekurang-kurangnya 2-4 jam atau lebih bergantung pada luasnya oklusi arteri koronaria, sensitivitas miosit terhadap iskemia, preconditioning, dan/atau kebutuhan oksigen dan nutrien. Biasanya infark miokard diklasifikasikan berdasarkan ukuran infark : mikroskopik (nekrosis fokal), kecil (<10% miokardium ventrikel kiri), moderat (10-30% miokardium ventrikel kiri), dan besar (> 30% miokardium LV), dan lokasi. Identifikasi patologi nekrosis miokard dilakukan tanpa merujuk pada perubahan morfologik di dalam percabangan arteri koronaria atau riwayat klinis.¹⁸



Gambar 2. Perubahan pertumbuhan miosit pada infark miokard akut dan kronik.

Dikutip dari Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature* 2002 ; 415: 240-243.

Infark miokard juga dibagi berdasarkan pada patologi atas akut, sedang sembuh, atau sembuh. Infark miokard akut ditandai dengan adanya leukosit polimornuklear. Jika interval antara onset infark dengan kematian singkat berkisar 6 jam, maka leukosit tidak terdeteksi atau minimal. Infark yang sedang sembuh ditandai dengan adanya sel mononuklear, fibroblast dan tidak adanya leukosit polimorfonuklear. Sedangkan infark menyembuh (kronik) ditandai dengan jaringan ikat tanpa infiltrasi seluler. Seluruh proses penyembuhan infark berlangsung 5-6 minggu.¹⁸

Dari segi klinis dan gambaran patologik, infark miokard diklasifikasikan sebagai evolving (sedang berlangsung) (< 6 jam), akut (6 jam–7 hari), sedang penyembuhan (7-18 hari), dan sembuh (29 hari atau lebih). Gambaran klinis dan EKG dengan waktu onset

infark akut tidak sesuai dengan waktu gangguan patologik. Misalnya, EKG menunjukkan perubahan segmen ST dan marker jantung meningkat (menunjukkan infark yang baru berlangsung), namun gambaran patologik infark sedang dalam fase penyembuhan.¹⁸

KLASIFIKASI KLINIS INFARK MIOKARD

Berbagai tipe infark miokard dapat dilihat pada Tabel 1.¹ Kadang-kadang seorang pasien mempunyai lebih dari satu tipe infark miokard secara serentak atau sekuensial. Terminologi infark miokard tidak meliputi nekrosis miokard karena gagal ginjal, gagal jantung, kardioversi, ablasi elektrofisiologi, sepsis, miokarditis, toksin kardiak, atau penyakit infiltratif.^{1, 18}

Tabel 1. Klasifikasi Klinis Berbagai Tipe Infark Miokard**Tipe 1**

Infark miokard spontan berhubungan dengan iskemia karena kejadian koroner primer seperti erosi dan/atau ruptur plak, fisura atau diseksi.

Tipe 2

Infark miokard karena iskemia akibat peningkatan kebutuhan oksigen atau penurunan suplai, misalnya spasme arteri, emboli koroner, anemia, aritmia, hipertensi, dan hipotensi.

Tipe 3

Kematian jantung mendadak, termasuk *cardiac arrest*, sering dengan gejala iskemia miokard disertai elevasi ST baru, LBBB baru, atau adanya trombus di dalam arteri koronaria melalui pemeriksaan angiografi dan/atau autopsi. Kematian ini terjadi sebelum diperoleh sampel darah atau pemeriksaan biomarker.

Tipe 4a

Infark miokard berhubungan dengan PCI.

Tipe 4b

Infark miokard berhubungan dengan stent trombosis melalui pemeriksaan angiografi atau autopsi.

Tipe 5

Infark mioakard berhubungan dengan CABG.

Dikutip dari Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007;116:2634-2653.

PENANGANAN INFARK MIOKARD

INFARK MIOKAR AKUT

Secara klinis infark miokard akut terjadi dalam waktu < 2 minggu dan kronik jika telah berlangsung > 4 minggu. Pemeriksaan menggunakan distal enhancement (DE) dan T2-weighted cardiovascular magnetic resonance (CMR),¹⁹ contrast-enhanced multidetector computed tomography (CE-MDCT),²⁰ dapat membedakan kedua kondisi.¹⁸ Penatalaksanaan infark miokard akut meliputi upaya penyelamatan aliran darah epikardial dan mikrovaskular melalui pemberian farmakologik dan revaskularisasi dengan kateter, mensupresi kejadian iskemik melalui terapi antitrombotik secara optimal, yang ditujukan untuk mengurangi efek nekrosis miokard dan mencegah kejadian di masa mendatang.²

Reperfusi dengan fibrinolisis merupakan prinsip pengobatan untuk meningkatkan survival setelah STEMI (ST elevation myocardial infarction).²⁰ Obat fibrin-specific (tissue plasminogen activator, tPA) memberikan manfaat penurunan mortalitas lebih baik dibandingkan golongan non-fibrin specific seperti streptokinase.²¹

Sedangkan reperfusi melalui kateter seperti percutaneous coronary intervention (PCI) lebih sulit dilakukan dibandingkan pemberian fibrinolisis. Manfaat PCI dibandingkan dengan fibrinolisis bergantung pada waktu pemberian. Manfaat ini lebih nyata ketika PCI primer diberikan pada awal timbulnya gejala dan akan berkurang jika terjadi keterlambatan relatif (door to balloon time vs door to needle time) antara 60 menit dan 114 menit.²² Meskipun primary PCI merupakan strategi reperfusi yang lebih dipilih

pada pasien dengan STEMI²³ karena dapat mengurangi risiko area target vessel revascularization (TVR) dan mungkin besarnya infark, namun hasil metanalisis menunjukkan bahwa tindakan ini tidak mengurangi angka kematian.^{24,25}

Kegagalan mencapai aliran mikrovaskuler, dengan penilaian resolusi segmen ST atau angiografi, terjadi pada 40% pasien dengan pemberian fibrinolisis dan 25% dengan tindakan PCI. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan reperfusi meliputi keterlambatan penanganan dan lokasi infark. Hasil yang kurang memuaskan ini menyebabkan pemberian terapi farmakologik tambahan dikombinasikan dengan strategi invasif. Rescue PCI dilakukan pada pasien dengan nyeri dada, atau kegagalan resolusi segmen ST lebih dari 50% pada 90 menit setelah fibrinolisis, atau keduanya. Hasil metaanalisis strategi invasif seperti rescue PCI yang melibatkan 1117 pasien mendapatkan penurunan angka kematian, gagal jantung dan reinfarction selama 6 bulan (29.2% vs 41.0%, reduksi absolut 11.8%, 95% CI 5–18, $p < 0.001$) dibandingkan dengan strategi konservatif dengan PCI saja untuk iskemia rekuren setelah pemberian fibrinolisis.²¹ Namun, pada PCI rutin darurat setelah fibrinolisis (PCI sangat dini tanpa bukti kegagalan reperfusi) atau facilitated PCI tidak memberikan manfaat.²

Pendekatan reparatif dengan terapi sel punca adalah untuk memperbaiki kerusakan sel yang terjadi setelah infark miokard. Pendekatan ini terbukti dapat memperbaiki fungsi jantung dan menjanjikan, karena dapat melakukan *repair* dan regenerasi terhadap jaringan jantung yang telah rusak.²⁶

INFARK MIOKARD KRONIK

Pada kondisi infark miokard kronik, terjadi akumulasi matriks kolagen²⁷ tanpa adanya edema miokard.²⁸ Sedangkan karakteristik yang menonjol pada infark miokard akut adalah adanya kerusakan integritas membran

pada kardiomyosit disertai edema, sehingga terjadi komunikasi ruang ekstraseluler dan intraseluler.¹⁹ Hal ini mendasari timbulnya edema interstisial pada keadaan akut. Tindakan reperfusi dengan PCI akan meningkatkan edema lebih lanjut,²⁹ meskipun menghilangkan setelah infark menyembuh. Kerusakan kardiomyosit yang ireversibel pada kedua pola injuri pada infark miokard dapat dideteksi dengan ekokardiografi berupa kelainan pada gerakan dinding regional (regional wall motion) dengan gambaran penipisan dinding menipis pada infark miokard kronik.¹⁸

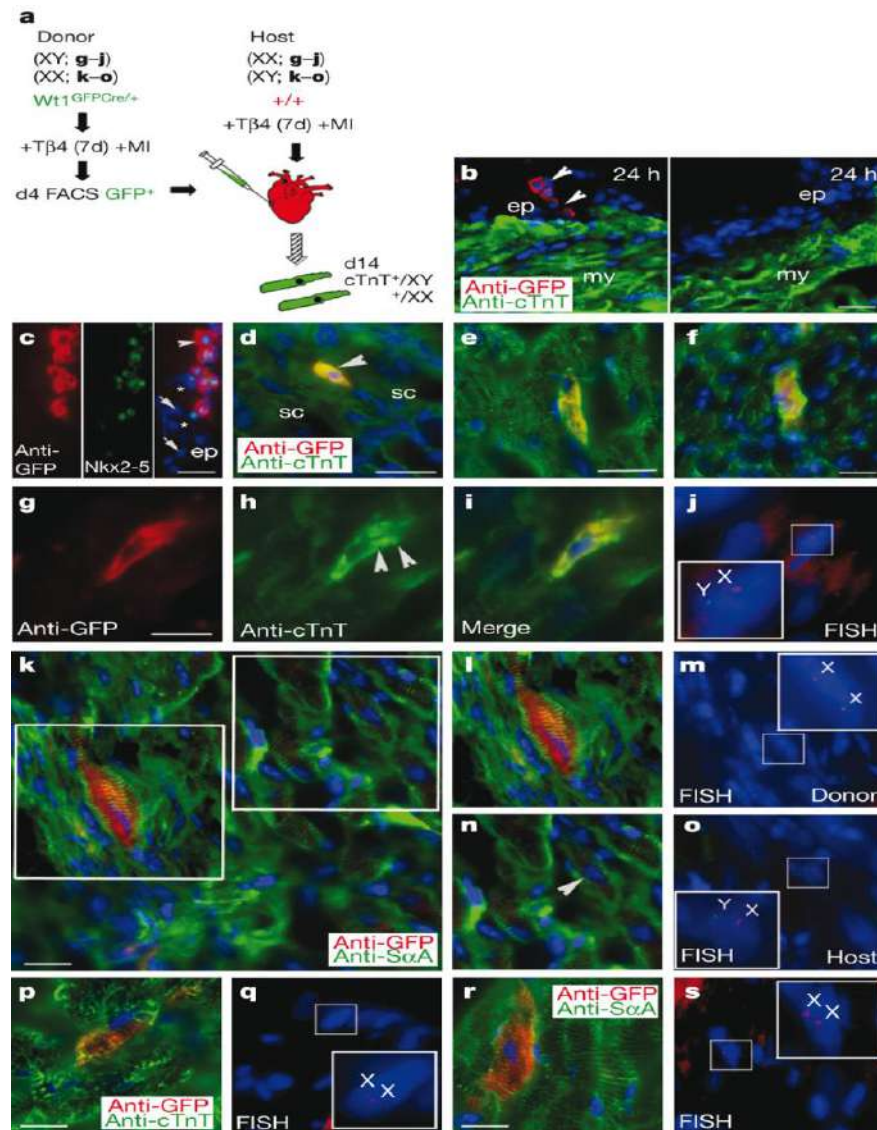
TERAPI SEL PUNCA

Dogma mengenai jantung sebagai organ dengan miosit yang berdiferensiasi terminal, yaitu tidak mampu beregenerasi telah berubah. Terdapat bukti bahwa sejumlah kardiomyosit mampu masuk kembali ke dalam siklus sel sehingga terjadi regenerasi terbatas melalui rekrutmen dari *resident cardiac stem cell* (sel punca jantung) dan sirkulasi.³⁰ Stimulasi terhadap progenitor dewasa di dalam jantung merupakan dasar terapi sel punca pada penyakit jantung iskemik.³¹

Konsep lain adalah bahwa sel punca bersifat plastisitas, artinya bahwa sel punca bersifat *self-renewal*, dapat berubah menjadi sel progenitor, berdiferensiasi menjadi progeni khusus.^{32,33} Pemahaman sebelumnya menyatakan bahwa sel punca dewasa residen hanya dapat berubah menjadi progeni didalam batas jaringannya sendiri. Plastisitas berarti sel punca dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi tipe sel matur di luar dari tempat asal sel dalam respon terhadap *microenvironment*. Misalnya, sel punca hematopoietik (HSC), jika ditransplantasikan ke dalam miokardium mencit, dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan pembuluh darah sehingga meningkatkan fungsi jantung dan survival.³⁴ Mekanisme lain menyatakan bahwa transplantasi sel mengadakan fusi dengan kardiomyosit residen.^{35,36} Namun penelitian Smart *et al.*, dimuat di jurnal *Nature*

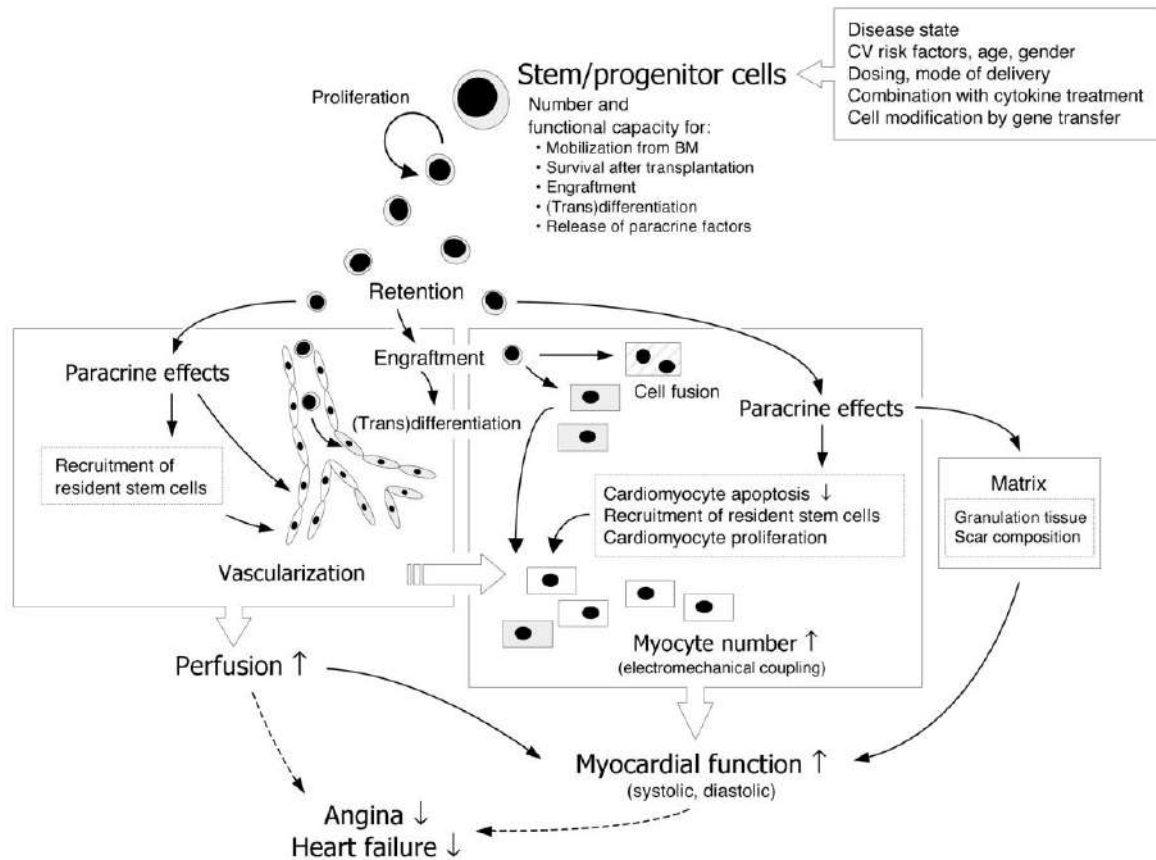
baru-baru ini membuktikan bahwa transplantasi sel mengadakan transdiferensiasi

menjadi miosit tanpa terjadi sel fusi pada injuri jantung (Gambar 3).³¹



Gambar 3. a. Skema regimen transplantasi. b. Setelah transplantasi pasca 24 jam, sel GFP⁺ berada di dalam regio epikardium dan subepikardium pada tempat suntikan jauh dari regio. Ep. epikardium; my, miokardium. c. Sel GFP⁺ mengekspresikan Nkx 2-5, menunjukkan bahwa fenotipe progenitor miokardium (kepala panah putih menunjukkan progenitor GFP⁺/Nkx 2-5, tanda panah putih menunjukkan prognitor GFP⁺/Nkx and tanda bintang menunjukkan sel epikardium tanpa GFP dan Nkx 2-5. d-f. Donor sel GFP⁺ dengan fenotipe diferensiasi (kepala panah). d. bersamaan dengan band sarkomerik yang juga mengekspresikan cTnT di dalam miokardium resipien (e,f). sc, scar. g-j kardiomyosit GFP⁺/cTnT⁺ (g-i) dengan band sarkomerik (kepala panah putih di dalam h) dengan analisis FISH menunjukkan satu kariotipe tunggal (j). X, kromosom X, Y, kromosom Y. k-o, transplantasi resiprokal (XX ke dalam XY) di bawah mikroskop konfokal (k) menunjukkan kardiomyosit GFP⁺ (i) yang mempunyai kariotipe donor XY (m) relatif terhadap kariotipe XY di dalam kardiomyosit resipien (kepala panah putih); n, o) p=s dalam mencit betina Wt CreERT2/+; R2REYFP/+ yang telah dilacak sebagai YFP⁺cTnT⁺ (p) dan kardiomyosit SαA⁺, mempunyai kariotipe XX (inset kotak putih) mensupport terjadi transdiferensiasi tanpa sel fusi dengan kardiomyosit residen (q,s). Skala bars: c, 25 μm, d-f, 20 μm; g(untuk g-j), k (untuk k-o), r (untuk r-s), 10 μm.

Dikutip dari Smart N, Bollini S, Dube KN, Vieira JM, Zhou B, Davidson S, Yellon D, Riegler J, Price AN, Mark F, Lythgoe MF, Pu WT, Riley PR. *De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury*. *Nature* 2011; 474: 640-644.



Gambar 4. Transplantasi sel punca untuk regenerasi miokard. Transplantasi sel punca dan progenitor mempunyai pengaruh terhadap perfusi jaringan dan performan kontraktil dengan meningkatkan vaskularisasi dan pembentukan miosit. Peningkatan vaskularisasi ini meningkatkan manfaat di dalam kompartemen miosit. Kontribusi reparatif dari inkorporasi sel (transdiferensiasi dan/atau fusi) vs efek parakrin berbeda tergantung pada tipe sel punca dan milieu lokal. Jumlah sel punca dan progenitor dan kapasitas fungsional dipengaruhi oleh usia pasien, jenis kelamin, faktor risiko kardiovaskuler dan penyakit yang mendasarinya.

Dikutip dari Wollert KC, Drexler H. *Clinical applications of stem cells for the heart*. *Circ. Res.* 2005;96;151-163.

Mekanisme lain yang mendasari terapi sel punca adalah jauh lebih kompleks. Sel punca dapat menghasilkan sejumlah ligand angiogenik, melindungi kardiomyosit dari kematian sel apoptotik, menginduksi proliferasi kardiomyosit endogen, dan merekrut sel punca jantung (Gambar 4).³⁷ Faktor parakrin bermanfaat dalam mempengaruhi *cardiac repair* dengan melindungi kardiomyosit dari stimuli apoptotik atau mengaktifasi sel punca residen dalam jantung untuk meningkatkan kapasitas perbaikan endogen.

^{38,39,40} Pada model infark miokard hewan babi, didapati bahwa transplantasi sel punca mesenkimal alogenik, menyebabkan *cell cycle entry* kardiomyosit dan berkurangnya apoptotik, berarti transplantasi sel punca mengaktifasi sel punca residen jantung dalam meningkatkan perbaikan endogen.⁴¹ Penelitian pada *endothelial progenitor cell* manusia menunjukkan terjadinya migrasi sel punca jantung secara *in vitro* melalui pelepasan *soluble factor*.³⁸

Perbaikan neovaskularisasi oleh sel mononuklear sumsum tulang dan sel progenitor endotel merupakan dasar terapi sel punca menggunakan sumsum tulang atau derivat sirkulasinya untuk iskemia miokard. Dengan menggunakan berbagai populasi sel punca/progenitor, terlihat bahwa sel ini berkontribusi terhadap neovaskularisasi.⁸ Neovaskularisasi dimediasi oleh inkorporasi sel progenitor ke dalam kapiler baru,⁴² atau melalui akumulasi sel perivaskuler. Inkorporasi sel progenitor ini dapat melepaskan faktor pertumbuhan untuk meningkatkan angiogenesis dengan bekerja pada sel endotel matur.^{38,43} Luasnya inkorporasi sel progenitor berkontribusi terhadap vaskulogenesis menjadi elemen pembuluh darah baru melalui sekresi faktor pertumbuhan tergantung pada *microenvironment*, dan tipe sel yang digunakan. Hal ini mendasari perbedaan inkorporasi endotel di dalam berbagai studi eksperimental.⁸

Populasi sel progenitor yang telah menunjukkan potensi terapeutik adalah sejumlah sel progenitor di dalam darah. Sel progenitor sirkulasi ini ditemukan ketika sedang meneliti sel proangiogenik untuk vaskulogenesis terapeutik. Asahara dan Isner mengisolasi “endothelial progenitor cell” (EPC) dengan kapasitas membentuk pembuluh darah baru dan meningkatkan neovaskularisasi setelah iskemia.^{44,45} Sel ini menggambarkan hemangioblas dewasa, dengan dua marker hematopoietik (CD133⁺ atau CD34⁺) dan marker endotel VEGF-receptor 2 (juga dikenal sebagai KDR atau flk-1). Penggunaan kombinasi marker seperti CD34⁺CD133⁺KDR⁺ untuk identifikasi sel progenitor sirkulasi yang mempunyai kapasitas tinggi mendapatkan fenotipe endotel diperdebatkan. Penelitian *in vitro* mendapatkan bahwa sel CD34⁺/CD45⁻ mempunyai kapasitas lebih tinggi menjadi fenotipe endotel, sedangkan CD34⁺CD133⁺KDR⁺ tidak berdiferensiasi menjadi sel endotel.⁴⁶ Meskipun tidak jelas bagaimana data ini ditranslasikan ke dalam situasi *in vivo*, faktor iskemik/nekrotik turut menentukan nasib sel. Dalam studi *in vitro*, jelas bahwa sel progenitor sirkulasi terdiri dari

populasi sel berbeda, yang berfungsi sebagai sel proangiogenik atau miogenik. Karena itu, EPC merupakan satu populasi sel heterogen, terdiri dari beberapa tipe sel yang bersama-sama memediasi penyelamatan terhadap jaringan iskemik, baik untuk neovaskularisasi maupun regenerasi kardiomyosit.⁸

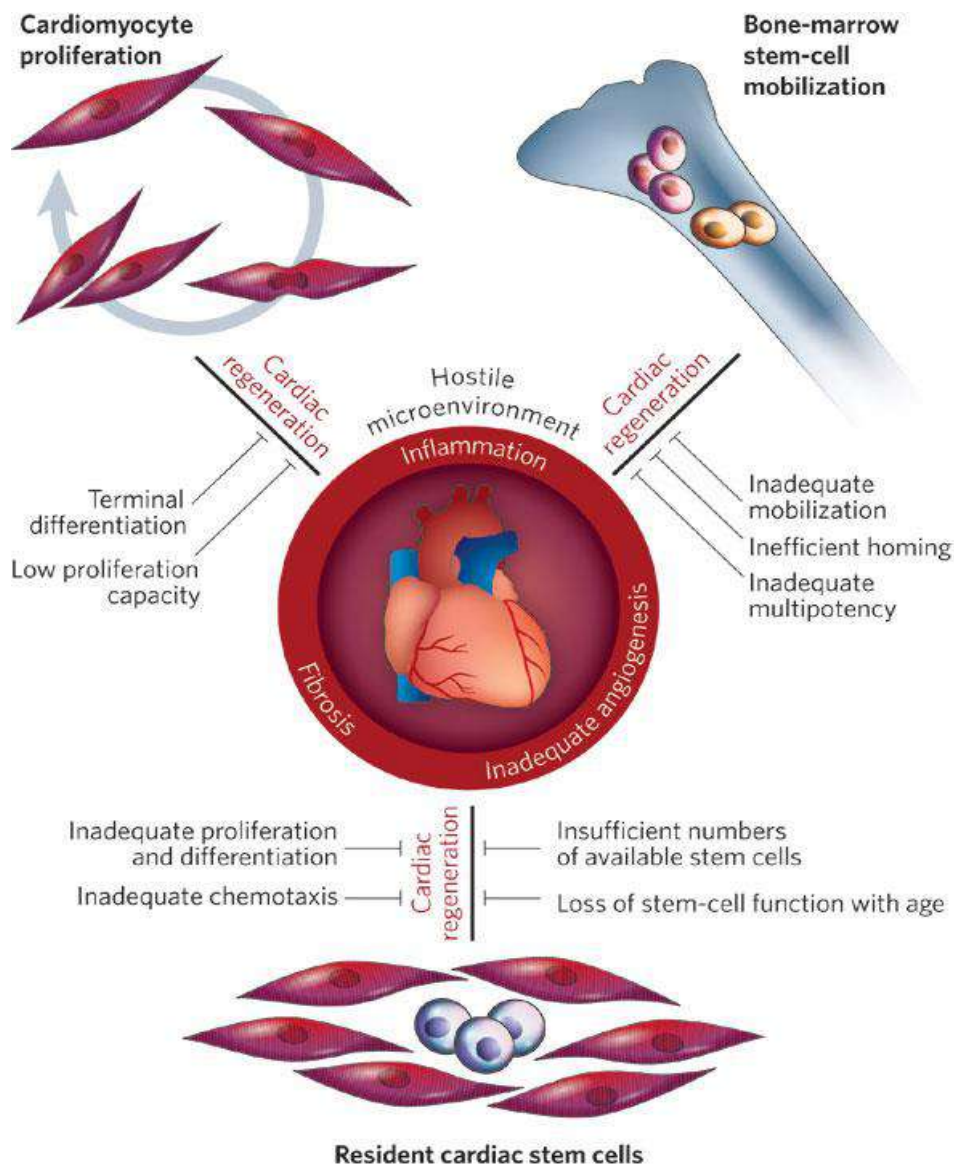
Untuk memberikan hasil terapi maksimal, perlu dibedakan populasi target pasien, misalnya iskemia akut versus kronik, ketika mempertimbangkan mekanisme dalam meningkatkan pemulihan fungsi karena terdapat perbedaan patofisiologi dasar pada kedua kondisi tersebut⁸ pada pasien dengan infark miokard akut dan kronik. Transplantasi sel progenitor pada keadaan akut ditujukan untuk mencegah atau mengurangi remodeling ventrikel pascainfark, sehingga mengurangi kejadian gagal jantung. Efek ini dapat dicapai dengan meningkatkan neovaskularisasi dan mengurangi apoptosis kardiomyosit, tanpa menghiraukan *engraftment* dan transdiferensiasi jangka panjang. Sebaliknya, kedua mekanisme tadi tentu memiliki efek terbatas pada pasien dengan jaringan parut yang lama, tidak ada *hibernating myocyte* dan gagal jantung tahap akhir. Dalam hal ini kardiomyogenesis (regenerasi kardiomyosit) merupakan jawaban. Karena itu, mekanisme yang mendasari pemulihan jantung dengan terapi sel punca berbeda sesuai dengan konteks klinis apakah pada kondisi akut atau kronik.

PENGARUH LINGKUNGAN MIKRO TERHADAP REGENERASI SEL

Terdapat berbagai barrier yang dapat mencegah mekanisme regenerasi dalam miokardium manusia termasuk iskemia, inflamasi dan fibrosis dalam berbagai tahapan infark miokard turut menghalangi keberhasilan terapi sel punca (Gambar 5).⁵⁰ Lingkungan mikro (*microenvironment*) yang tidak baik dapat mencegah aktivasi sel punca residen jantung (*cardiac stem cell*). Komponen respon inflamasi penting dalam meningkatkan angiogenesis dan rekrutmen sel progenitor,

tetapi inflamasi luas dapat mencegah rekrutmen dan survivalnya. Demikian juga derajat fibrosis yang terjadi pada infark miokard kronik juga menghalangi proses regenerasi sel.⁴⁷ Mungkin tidak ada faktor tunggal yang mendasari lingkungan mikro yang tidak baik. Pada mencit strain MRL, lokus genetik multipel berkontribusi terhadap

kapasitas regenerasi organ, seperti luka yang lebih cepat menutup dengan pembentukan jaringan ikat minimal.⁴⁸ Beberapa mekanisme bekerjasama dalam kontribusi terhadap kapasitas regenerasi jantung termasuk peningkatan vaskularisasi dan proliferasi sel, juga berkurangnya apoptosis dan fibrosis.⁴⁹



Gambar 5. Proliferasi kardiomyosit memegang peranan dalam regenerasi jantung. Setelah disuntikkan sel atau dimobilisasi sel dari sumsum tulang, kardiomyosit yang berasal dari sumsum tulang dapat dideteksi dalam jumlah kecil di dalam jantung dewasa, menunjukkan bahwa sel progenitor sumsum tulang mampu bermigrasi ke dalam jantung dan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit. *Resident cardiac stem cell (CSC)* dengan potensi diferensiasi menjadi tipe sel multipel, termasuk kardiomyosit telah diisolasi dari miokardium. Hambatan yang mencegah CSC endogen supaya dapat beregenerasi lebih efektif belum diketahui dengan jelas.

Dikutip dari SegersVFM, Lee RT. *Stem-cell therapy for cardiac disease. Nature* 2008; 451: 937-942

METODE PEMBERIAN SEL PUNCA

Tujuan pemberian sel punca adalah memasukkan sebanyak mungkin sel ke dalam regio miokard yang diperlukan untuk mencapai retensi sel maksimal dalam area tersebut.³⁷ Retensi adalah fraksi sel yang ditransplantasikan di dalam miokardium untuk waktu tertentu (jam). Kondisi lingkungan mikro sangat penting menentukan retensi sel, karena mempengaruhi survival jangka pendek.

TRANSVASKULER

Strategi ini sesuai dilakukan pada pengobatan infark yang baru terjadi dan reperfusi miokardium karena ekspresi kemoatraktan dan molekul adhesi sel tinggi.^{51,52,53}

INFUS PADA ARTERI INTRAKORONER

Metode intrakoronar dapat memasukkan jumlah sel maksimal secara homogeni ke tempat injuri selama pasase pertama.³⁷ Sel sumsum tulang yang tidak diseleksi, sel progenitor sirkulasi, dan *mesenchymal stem cell* (MSC) dimasukkan via rute ini pada pasien dengan infark miokard akut (Tabel 1).³⁷ Sel dimasukkan melalui kateter selama inflamasi balon untuk memaksimalkan waktu kontak sel dengan mikrosirkulasi pada arteri infark. Teknik ini relatif mudah dilakukan. Pemberiaan intrakoronar dapat dilakukan selama kurang dari 1 jam pada yang telah berpengalaman.

Tabel 1. Terapi Sel Pada Pasien Infark Miokard Akut

Studi	n	Tipe sel	Dosis	Metode	Waktu Setelah IM	Outcome
Strauer et al. ⁵⁴	10 t 10c	MNC	2.8± 2.2x10 ⁷	IC	5-9 d	regional wall motion† Infarct size, perfusion†
TOPCARE-AMI ^{55,56,57}	29 MNC, 30 CPC, 11 c	MNC CPC	2.1±0.8x10 ⁸ 1.6±1.2x10 ⁷	IC IC	5±2 d	Rwm, global EF†, global EF, †infarct size, † coronary reserve†
Fernandez-Aviles et al. ⁵⁸	20 t 30 c	MNC	7.8±4.1x10 ⁷	IC	14±6 d	Rwm†, global EF†
Kueth et al. ⁵⁹	5 t	MNC	3.9±2.3x10 ⁷	IC	6 d	Rwm, global EF
BOOST ⁶⁰	30 t, 30 c	NC	2.5±0.9x10 ⁹	IC	6±1 d	LVEDV, infarct size
Chen et al. ⁶¹	34 t 35c	MSC	4.8-6.0x10 ¹⁰	IC	18 d	Rwm, global EF, infarct size, LVEDV
Vaaderheyden et al. ⁶²	12 t 10 c	CD 133 ⁺	6.6 ±1.4x10 ⁶	IC	14 ±6 d	Rwm†, global LVEF†, perfusi †

MNC, bone marrow– derived mononuclear cells; CPC, circulating blood-derived progenitor cells; NC, bone marrow– derived nucleated cells; MSC, bone marrow– derived mesenchymal stem cells; CD133⁺, bone marrow– derived CD133⁺ cells; IC, intracoronary; AMI, acute myocardial infarction; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; *Nonrandomized control groups; t, treated (diobati); c, control, rwm, regional wall motion; d, day

†Hanya dilaporkan efek pada kelompok terapi sel. Nilai dinyatakan dalam means $\pm$ SD.
Modifikasi dari Wollert KC, Drexler H. *Clinical applications of stem cells for the heart. Circ. Res.* 2005;96;151-163

INFUS INTRAVENA

Pemberian EPC atau MSC secara intravena telah menunjukkan perbaikan fungsi jantung setelah infark miokard akut pada penelitian eksperimental.^{63,64} Namun, *homing* ke organ lain membatasi pendekatan dengan metode ini.^{65,66} Dalam studi pasca infark miokard, pemberian intrakoronar menunjukkan *homing* ke dalam miokard dengan sel sumsum tulang tanpa seleksi secara signifikan, bukan intravena.⁶⁷

MOBILISASI SEL PUNCA DAN PROGENITOR

Infark miokard akut dapat merekrut sel punca dan progenitor sirkulasi ke dalam tempat injuri di miokardium,^{68,69} maka mobilisasi sel punca dan progenitor dengan sitokin ke tempat injuri memberikan suatu strategi noninvasif untuk regenerasi jantung.³⁷ Konsep ini telah diuji pada model hewan coba dengan infark miokard akut dan pada *pilot study* pada pasien dengan infark miokard akut^{70,71,72,73} dan penyakit jantung koroner kronik.⁷⁴

INJEKSI KE DALAM DINDING VENTRIKEL SECARA DIREK

Suntikan langsung merupakan metode yang dipilih untuk proses penyakit kronik seperti infark miokard kronik atau iskemia miokard kronik atau ketika signal *homing* rendah (jaringan parut).³⁷ Namun, suntikan sel direk ke dalam miokardium iskemik atau parut menciptakan satu kumpulan sel dengan suplai darah terbatas dan menyebabkan *survival* sel tidak baik.⁷⁵ Suntikan ini terutama dilakukan dengan sel besar seperti MSC atau mioblast, yang menimbulkan mikroemboli setelah pemberian intrakoronar. Teknik suntikan direk dilakukan pada penyakit jantung koroner lanjut (Tabel 2)³⁷ dan pada pasien dengan kardiomiopati kronik. Keamanan teknik ini masih dipertanyakan karena dapat menimbulkan perforasi pada jaringan nekrotik.

Tabel 2. Terapi Sel Pada Pasien Penyakit Jantung Iskemik Kronik

Studi	n	LVEF	Tipe Sel	Dosis	CP	Outcome
Hamano et al. ⁷⁶	5t		MNC	0.3-2.2x10 ⁹	Transepicaldial (selama CABG)	Perfusi↑↑
Tse et al. ⁷⁷	8t	58±11% MNC	MNC	dari 40 ml BM	Transendocardial (guided by EMM)	Perfusi↑↑, Rwm↑↑, angina↓↑
Fuchs et al. ⁷⁸	10t	47±10% NC	NC	7.8±6.6x10 ⁷	Transendocardial (guided by EMM)	Perfusi↑↑, angina↓↑
Perin et al. ⁷⁹	14t 7c	30±6% MNC	MNC	3.0±0.4x10 ⁷	Transendocardial (guided by EMM)	Perfusi↑, rwm, ↑↑, global EF↑, angina↓, NYHA class↓

LVEF, left ventricular ejection fraction; MNC, bone marrow– derived mononuclear cells; NC, bone marrow– derived nucleated cells; CABG, coronary artery bypass grafting; EMM, electromechanical mapping; NYHA, New York Heart Association; t, treated(diobati); c, control, rwm, regional wall motion.

†Hanya dilaporkan efek pada kelompok terapi sel. Nilai dinyatakan dalam means $\pm$ SD.

Modifikasi dari Wollert KC, Drexler H *Clinical applications of stem cells for the heart. Circ. Res.* 2005;96;151-163

ini ditransplantasikan secara paralel terhadap dinding ventrikel dan masuk ke dalam miokardium yang mengalami injuri. Hal ini berbeda dengan teknik penyuntikan vertikal pada metode transendokardial.

INJEKSI TRANSEPIKARDIAL

Suntikan transepikardial dilakukan bersamaan dengan coronary artery bypass grafting (CABG).³⁷ Operasi jantung terbuka ini memungkinkan visualisasi langsung pada miokardium sehingga target aplikasi sel ke tempat jaringan parut dan/atau zona perbatasan jaringan parut infark dapat dilakukan. Cara ini bersifat invasif dan efisiensi transplantasi sel sulit dievaluasi dan ditentukan jika CABG dilakukan bersamaan.

INJEKSI VENA TRANSKORONARIA

Sistem kateter ini dilengkapi satu pedoman ultrasound dan jarum yang masuk ke dalam miokard melalui vena koronaria dan telah digunakan memasukkan BMC ke dalam miokardium babi normal.⁸⁰ Metode ini telah dilakukan pada suatu *pilot study* pada pasien kardiomiopati iskemik untuk memasukkan mioblast ke area miokardium *non viable*.⁸¹ Sel

APLIKASI TERAPI SEL

INFARK MIOKARD AKUT

PENELITIAN EKSPERIMENTAL

Salah satu penelitian eksperimental paling awal menggunakan sel punca hematopoetik (Hematopoietic stem cell, HSC) dilakukan oleh Orlic et al., dengan cara menyuntikkan ke dalam zona batas infark setelah ligasi arteri koronaria pada mencit. Beberapa hari kemudian, area infark digantikan oleh miokardium baru dibentuk oleh miosit dari HSC dan pembentukan struktur vaskuler.³⁴ Dilaporkan proses transdiferensiasi kardiomyosit dan struktur vaskuler setelah dimasukkan sel CD34⁺ kedalam mencit dengan infark miokard akut dengan perbaikan fungsi dan struktur jantung.

Tabel 3. Studi Transplatansi Sel Pada Model Infark Miokard Eksperimental

Studi	Tipe sel	Jlh sel	Resipien	Wkt stlh infark	Pengukuran	Hsl	Follow up (w)
Orlic et al. ³⁴	BMCs	0.03-0.5	Mencit	3-5 jam	Pressure-volume Loop	↓LVEDP, ↑LVP, ↑dP/d	1-2
Yoshioka et.al. ⁸⁶	BMCs	1	Monyet	Langsung	Echo	↑FS, ↓EDV	2
Amsalem et al. ⁸⁷	MSCs	2	Tikus	7 hr	Echo	↑FS, ↓EDV	4
Feygin, et al. ⁸⁸	MSCs	50	Babi	Langsung	MRI, nuclear imaging	↑EF, ↓ESV	4
84. Macho et al. ⁸⁹	Multipotent adult progenitor	0.5	Mencit	Langsung	Echo	↑EF, ↑FS	8

cells

BMCs, bone-marrow cells; dP/dt , change in systolic pressure over time; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end systolic volume; EPDCs, epicardium-derived stem cells; FS, fractional shortening (shortening of the diameter ventrikel selama systolik, menunjukkan derajat kontraksi); LVEDP, left ventricular end diastolic pressure; LVSP, left ventricular systolic pressure; MRI, magnetic resonance imaging; nuclear imaging modality, wall thickening, thickening of the ventricular wall.

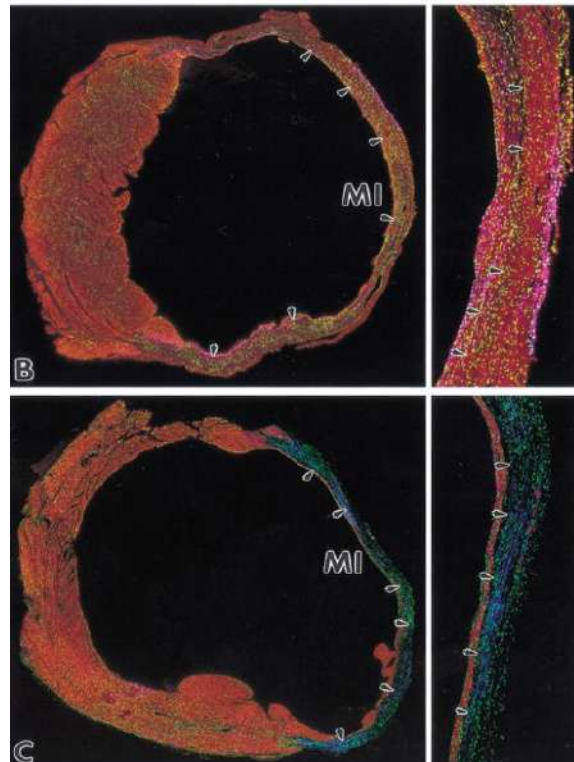
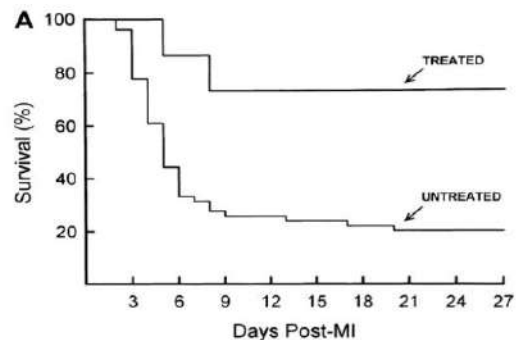
Modifikasi dari Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322-329.

Penelitian berikutnya menyangkal proses transdiferensiasi HSC ke dalam zona batas infark.^{82,83,84} Namun penelitian baru-baru ini membuktikan bahwa proses transdiferensiasi, bukan fusi yang mendasari regenerasi miokard setelah injuri (Gambar 3).³¹ Kedua pihak menyetujui bahwa transplantasi HSC dapat meningkatkan fungsi jantung setelah infark miokard akut.³⁷ Perbaikan fungsi jantung juga terjadi pada transplantasi unselected BMC atau EPC (Tabel 3).⁸⁵ Meskipun tidak tampak pembentukan miosit, sel mensekresi ligand angiogenik dan inkorporasi ke dalam neovaskularisasi dan meningkatkan kapilerisasi regional dan aliran darah.^{42,55}

PENELITIAN KLINIS

Data yang menggembirakan dari hasil eksperimental memberikan inspirasi dimulainya penelitian klinis untuk mengetahui apakah terapi sel aman dan layak dilakukan setelah infark miokard akut. Ada yang mengatakan bahwa penelitian klinis terlalu prematur karena tidak didukung pemahaman mekanisme dasar,⁸⁴ sedangkan yang mendukung menyatakan bahwa penelitian klinis dibenarkan untuk mengetahui manfaat terapi sel ini.⁹⁰ Penelitian klinis tidak hanya untuk proses perkembangan terapeutik jangka panjang tetapi juga sangat penting dalam proses pemahaman ilmiah yang mendasari regenerasi jantung dan penggunaan klinis.²⁶ Semua hasil penelitian klinis merekrut pasien dengan infark miokard akut yang telah menjalani primary angioplasty dan implantasi stent untuk membuka infark arteri dan sel diinfuskan melalui intrakoronar menggunakan pendekatan kateter balon. Hasil penelitian ini mempunyai perbedaan signifikan dengan

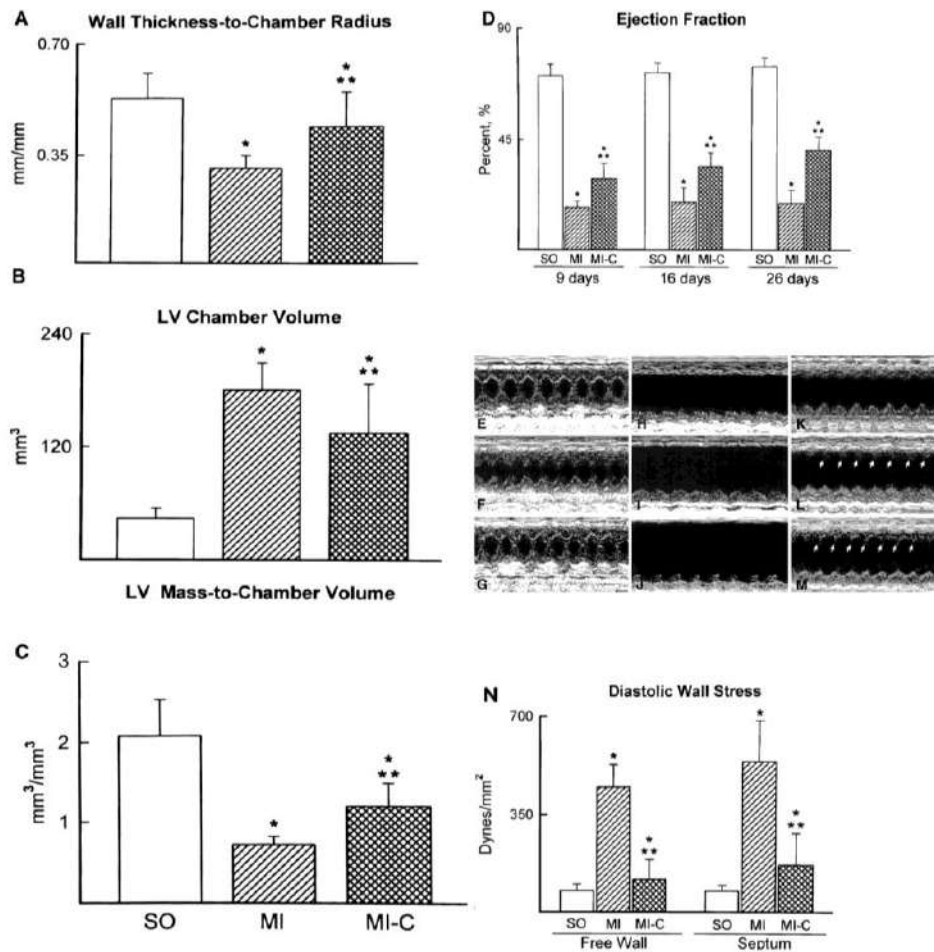
penelitian hewan coba, karena infark arteri pada hewan coba tidak dilakukan reperfusi dan sel disuntikkan secara langsung ke dalam mikardium.⁹¹ Data uji klinis dikategorikan menggunakan unselected BMCs (bone marrow cell) atau populasi sel yang diseleksi (Tabel 1).³⁷



Gambar 6. Mortalitas dan regenerasi miokard. (A) mencit infark diberi sitokin, n=15; mencit infark yang tidak diobati, n=52; log-rank test; $p < 0.0001$. (B) Infark besar (infark miokard) pada mencit diberi sitokin membentuk miokardium (kepala panah) dengan pembesaran (panel sebelah). (C) Mencit IM (infark miokard) yang tidak diobati. Penyembuhan terjadi pada seluruh infark (kepala panah). Jaringan parut pada pembesaran (panel sebelah). Merah = cardiac myosin; kuning hijau = propidium iodide (PI) mewarnai nuklei; biru magenta – kolagen tipe I dan III (B dan C x20; Inset x80) Dikutip dari Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10344–10349.

MOBILISASI SEL PUNCA SUMSUM TULANG UNTUK TERAPI INFARK MIOKARD

Mobilisasi sel punca sumsum tulang (BMCs) dalam respon terhadap injuri terjadi secara alamiah akibat pelepasan sitokin. Penelitian Orlic et al., memberikan G-CSF (growth colony stimulating factor) manusia dan *stem cell factor* tikus pada 5 hari sebelum infark dan 3 hari setelah infark untuk merangsang translokasi BMC ke area infarkt miokardium. Pada hari ke 27, mortalitas tikus menurun sebesar 68%, (Gambar 6), ⁶¹ *infarct size* 40% dan left ventricular end-diastolic volume 26%. Fraksi ejeksi meningkat secara progresif dari 48%, 62% dan 114% versus kontrol pada hari ke 9, 16, dan 26. (Gambar 7). ⁶¹ Estimasi pembentukan miosit baru sebesar 15×10^6 , dihubungkan dengan arteriole dan kapiler di bagian ventrikel yang tidak terkena.



Gambar 7. MI, Anatomi dan Fungsi Jantung. (A-C) dimensi LV pada saat kematian, 27 hari setelah operasi; SO (n=9), nontreated infarct (MI, n=9), dan cytokine-treated infarcted (MI-C, n=10). (D) EF dengan ekokardiografi (SO, n=9, MI, n=9, dan MI-C, n=9). (E-M) M mode echocardiogram SO (E-G), MI (H-J) dan MI-C (K-M); miokardium yang baru terbentuk berkontraksi (panah). (N) wall stress, SO (n=9); MI (n=8); dan MI-C (n=9). Hasil dalam mean $\pm$ 6SD. * dan **, p< 0.05 vs SO dan MI, masing-masing. MI, myocardial infarction; SO, sham operated.

Dikutip dari Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10344–10349.

Tabel 4. Hasil Uji Klinis Mobilisasi Sel Sumsum Tulang dengan G-CSF

Studi	Pasien/control	Dosis G-CSF (μ g/kg/hr)	MI ke PCI	PCI ke G-CCF (hari)	Imaging	Follow up (bulan)	Hasil
Ellis et al. Rc ⁹⁸	6/12	5(5) 35 $\pm$ 14x10 ⁹	0.2 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0,3	Echo	1	Fungsi tdk berubah
GCSF -STEMI Rdb ⁹⁹	18/19	10(5) 42.9 $\pm$ 29.7x10 ⁹	1.3 $\pm$ 1.9	1,3 $\pm$ 1.0	MRI, angio	6	Fungsi LV tdk berubah Perfusi $\uparrow$
FIRST LINE- AMI RS ¹⁰⁰	15/15	10(5) 55 $\pm$ 8x10 ⁹	0,2 $\pm$ 0.1	0.06 $\pm$ 0,02	Echo, angio	12	Fungsi LV $\uparrow$ LV size $\downarrow$
Kueth NR, Ols ¹⁰¹	5/5	10 (6,6 $\pm$ 1.1), 61.7 $\pm$ 8.9x10 ⁹ leucocytes/L 84.7 $\pm$ 64.8x10 ⁶ CD34/L	0.2 $\pm$ 0,1	2	SPECT, angio	3	Fungsi LV $\uparrow$ Perfusi $\uparrow$
STEMMI Rdb, pc ¹⁰²	33/37	10(6)50.0 $\pm$ 3.0x10 ⁹ leucocytes/L 53.4 $\pm$ 8.0x10 ⁶ CD34/L	0.3	1.2	MRI, Echo	6	Fungsi LV tdk berubah
Valgimigli Sb, pc ¹⁰³		10/105(4)35 $\pm$ 11x10 ⁹ leucocytes/L 27.5 $\pm$ 16.7x10 ⁶ CD34/L	<0.5	1.5 $\pm$ 2.7	SPECT	6	Fungsi LV $\uparrow$ LV size $\downarrow$
Wang Nr, pc ¹⁰⁴	16/13	5 (6) 49.6 $\pm$ 7,8x10 ⁹ leucocytes/L 20x10 ⁶ CD34/L	NA	NA	SPECT,MRI Echo	6	Fungsi LV $\uparrow$
Rigera Rs ¹⁰⁵	27/14	10(5) 50.3 $\pm$ 30.2x10 ⁹	NA	$\geq$ 5	Echo	5	Fungsi LV $\uparrow$ LV size $\downarrow$
Zbinden Rdb, pc ¹⁰⁶	7/7	10(14) GM-CSF 31.4 $\pm$ 9.9x10 ⁹ leucocytes/L	NA	NA	Flow wire	0.5	collateral flow $\uparrow$

NA, not applicable; NS, not significant; SPECT, single photon emission computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; GM-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor.

Rdb, randomized double blind; pc, placebo controlled, Rc, randomized control, RS, randomized study; Sb, single-blind; Nr, non-randomized.

Modifikasi dari Shim W, Mehta A, Lim SY, Zhang GQ, Lim CH, Chua T, Wong P. G-CSF for stem cell therapy in acute myocardial infarction: friend or foe? *Cardiovas Res* 2011; 89:20–30.

Kemampuan G-CSF mengadakan translokasi BMCs ke tempat infark juga didokumentasi peneliti lain.^{92,93} Mekanisme yang mendasari manfaat G-CSF pada infark miokard meliputi regenerasi miokard,⁶¹ akselerasi proses penyembuhan,⁹⁴ proteksi kardiomyosit secara direk dari apoptosis,⁹⁵ proteksi kardiomyosit yang tidak rusak, dan reduksi fibrosis miokard.⁹⁶ Dengan mengetahui mekanisme ini, maka dilakukan sejumlah penelitian kecil acak dan tidak acak untuk mengetahui manfaat G-CSF pada pengobatan infark miokard akut (Tabel 4).⁹⁷

Perbedaan regimen protokol dari berbagai kelompok uji klinis dapat menjadi alasan adanya variasi outcome. Selain faktor usia, waktu pemberian G-CSF pasca infark dapat menjadi faktor outcome terapi G-CSF. Manfaat G-CSF lebih signifikan jika pengobatan dimulai pada hari ke-3 dibandingkan dengan hari ke-7 infark.⁹⁵ Pada awal infark miokard, ekspresi reseptor G-CSF masih rendah, dan meningkat secara bertahap pada hari ke-5 infark miokard.¹⁰⁷ Faktor-faktor proangiogenik, yang memobilisasi sel progenitor endotel,¹⁰⁸ seperti SDF1 (stromal derived factor-1), VEGF (vascular endothelial growth factor), mencapai level maksimal pada minggu ke-3 pasca infark.¹⁰⁹ Karena itu, sel punca akan lebih efektif dimobilisasi dan diberikan pada 5 hari setelah infark miokard.¹¹⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
2. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570–84.
3. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al.
88 The second Euro Heart Survey on acute

- coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–93.
4. Liew R, Sulfi S, Ranjadayalan K, et al. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years. *Heart* 2006; 92: 1030–34.
5. Anversa P, Leri A, Rota M, Hosoda T, Bearzi C, Urbanek K, Kajstura J, Bolli R. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells*. 2007;25:589–601.
6. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest*. 2005;115:572–583.
7. Hsieh PC, Segers VF, Davis ME, Macgillivray C, Gannon J, Molkentin JD, Robbins J, Lee RT. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nat Med*. 2007;13:970–974.
8. Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-based therapy of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:208–216.
9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
10. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
11. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804–08.
12. Abram J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352:2524–2533.
13. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005; 111:

- 1855–63.
14. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–94.
15. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–75.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
17. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature* 2002 ; 415: 240–243.
18. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502–1513; *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959–969.
19. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 2004, 109:2411–2416.
20. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–22.
21. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716–22.
22. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 422–30.
23. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.
24. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2001;88: 297–301.
25. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:253– 62.
26. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. *Circulation* 2006; 114: 339–52.
27. Jugdutt BI, Amy RW. Healing after myocardial infarction in the dog: changes in infarct hydroxyproline and topography. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:91–102.
28. Johnston DL, Homma S, Liu P, et al. Serial changes in nuclear magnetic resonance relaxation times after myocardial infarction in the rabbit: relationship to water content, severity of ischemia, and histopathology over a six-month period. *Magn Reson Med*. 1988;8:363–379.
29. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE, et al. Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am Heart J*. 1988;115:510–518.
30. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*. 2003;92: 139–150.
31. Smart N , Bollini S, Dube KN , Vieira

- JM, Zhou B , Davidson S, Yellon D, Riegler J, Price AN, Mark F. Lythgoe MF, Pu WT, Riley PR. *De novo* cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. *Nature* 2011; 474: 640-644.
32. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med*. 2003;349:267–274.
33. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell*. 2004;116: 639–648.
34. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410: 701–705.
35. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alvarez-Buylla A. Fusion of bonemarrow- derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425:968 –973.
36. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sawen P, Roll W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann BK, Jacobsen SE. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10:494 –501.
37. Wollert KC, Drexler H Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ. Res*. 2005;96;151-163.
38. Urbich C, Aicher A, Heeschen C, Dernbach E, Hofmann WK, Zeiher AM, Dimmeler S. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:733–742.
39. Gneccchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*. 2005;11:367–368.
40. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res*. 2006;98:1414 –1421.
41. Mazhari R, Hare JM. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cardiac repair: potential influences on the cardiac stem cell niche. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4 Suppl 1:S21–S26.
42. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J, Nishimura H, Yoon YS, Milliken C, Uchida S, Masuo O, Iwaguro H, Ma H, Hanley A, Silver M, Kearney M, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;107: 461– 468.
43. Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood “endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation*. 2003;107:1164 –1169.
44. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004;95:343–353.
45. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*. 2003;9:702–712
46. Case J, Mead LE, Bessler WK, Prater D, White HA, Saadatzaheh MR, Bhavsar JR, Yoder MC, Haneline LS, Ingram DA. Human CD3+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. *Exp Hematol*. 2007;35:1109–1118.
47. Poss, K. D., Wilson, L. G. & Keating, M. T. Heart regeneration in zebrafish. *Science* 2002; 298: 2188–2190.
48. Heber-Katz, E. et al. The scarless heart and the MRL mouse. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2004; 359: 785-793.
49. Haris Naseem, R. et al. Reparative myocardial mechanisms in adult C57BL/6 and MRL mice following injury. *Physiol. Genomics* 2007; 30:44–52.

50. SegersVFM, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature* 2008; 451: 937-942
51. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002;53:31– 47.
52. Lee SH, Wolf PL, Escudero R, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med.* 2000;342:626–633.
53. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, Rovner A, Ellis SG, Thomas JD, DiCorleto PE, Topol EJ, Penn MS. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet.* 2003;362:697–703.
54. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002;106:1913–1918.
55. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation.* 2002;106:3009–3017.
56. Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, Vogl TJ, Martin H, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;108:2212–2218.
57. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, Abolmaali ND, Vogl TJ, Hofmann WK, Martin H, Dimmeler S, Zeiher AM. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1690–1699.
58. Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, Fernandez ME, Penarrubia MJ, de la Fuente L, Gomez-Bueno M, Cantalapiedra A, Fernandez J, Gutierrez O, Sanchez PL, Hernandez C, Sanz R, Garcia- Sancho J, Sanchez A. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res.* 2004;95:742–748.
59. Kuethe F, Richartz BM, Sayer HG, Kasper C, Werner GS, Hoffken K, Figulla HR. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int J Cardiol.* 2004;97:123–127.
60. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bonemarrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2004;364:141–148.
61. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, Zhang JJ, Chunhua RZ, Liao LM, Lin S, Sun JP. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;94:92–95.
62. Vanderheyden M, Mansour S, Vandekerckhove B, De Bondt P, Van Haute I, Lootens N, De Bruyne B, Heyndrickx GR, Wijns W, Bartunek J. Selected intracoronary CD133_ bone marrow cells promote cardiac regeneration after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 110(suppl III):324–325.
63. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac

- therapeutics. *Circ Res*. 2004;95:9–20.
64. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, Silver M, Ma H, Kearney M, Isner JM, Asahara T. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103:634–637.
65. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, Miller L, Guetta E, Zipori D, Kedes LH, Kloner RA, Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*. 2003;108:863–868.
66. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M, Badorff C, Massoudi S, Assmus B, Eckey T, Henze E, Zeiher AM, Dimmeler S. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation*. 2003;107:2134–2139.
67. Wollert KC, Hofmann M, Meyer GP, Hertenstein B, Ganser A, Knapp WH, Drexler H. Monitoring of bone marrow cell homing to the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2004;110(suppl III):436.
68. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103:2776–2779.
69. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbly M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34⁺-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation*. 2003;108:2070–2073.
70. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10344–10349.
71. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K. Non-hematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood*. 2004;104:3581–3587.
72. Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, Wang N, Uno Y, Koda M, Arai M, Misao Y, Lu C, Suzuki K, Goto K, Komada A, Takahashi T, Kosai K, Fujiwara T, Fujiwara H. Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation*. 2004;109: 2572–2580.
73. Ohtsuka M, Takano H, Zou Y, Toko H, Akazawa H, Qin Y, Suzuki M, Hasegawa H, Nakaya H, Komuro I. Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J*. 2004;18:851–853.
74. Lim H. A pilot study to assess effects of mobilized endothelial progenitor cell for ischemic heart disease. *JKM* 2011; 5: 355–363.
75. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiukos M, Onderwater EE, Lee CH, Maat AP, Serruys PW. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2063–2069.
76. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, Miura T, Matsuzaki M, Esato K. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*. 2001;65: 845–847.
77. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*. 2003;361:47–49.

78. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, Waksman R, Weissman NJ, Cerqueira M, Leon MB, Epstein SE. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1721–1724.
79. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107:2294–2302.
80. Thompson CA, Nasser BA, Makower J, Houser S, McGarry M, Lamson T, Pomerantseva I, Chang JY, Gold HK, Vacanti JP, Oesterle SN. Percutaneous transvenous cellular cardiomyoplasty: a novel nonsurgical approach for myocardial cell transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1964–1971.
81. Siminiak T, Fiszler D, Jerzykowska O, Rozwadowska N, Grygielska B, Majewski M, Kalmucki P, Kurpisz M. Percutaneous transvenous transplantation of autologous myoblasts in the treatment of postinfarction heart failure: the POZNAN trial. *Eur Heart J*. 2004;25(suppl):264.
82. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, Kofidis T, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*. 2004;428:668–673.
83. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JJ, Bartelmez SH, Poppa V, Bradford G, Dowell JD, Williams DA, Field LJ. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*. 2004;428:664–668.
84. Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature*. 2004;428:607–608.
85. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322–329.
86. Yoshioka, T. et al. Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone marrow-derived CD34+ stem cells in a nonhuman primate model. *Stem Cells* 2005; 23, 355–364
87. Amsalem, Y. et al. Iron-oxide labeling and outcome of transplanted mesenchymal stem cells in the infarcted myocardium. *Circulation* 2007;116, I38–I45.
88. Feygin, J., Mansoor, A., Eckman, P., Swingen, C. & Zhang, J. Functional and bioenergetic modulations in the infarct border zone following autologous mesenchymal stem cell transplantation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2007; 293, H1772–H1780.
89. Pelacho, B. et al. Multipotent adult progenitor cell transplantation increases vascularity and improves left ventricular function after myocardial infarction. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2007; 1, 51–59.
90. Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet*. 2004; 364:183–192.
91. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y, Ozono R, Masaki H, Mori Y, Iba O, Tateishi E, Kosaki A, Shintani S, Murohara T, Imaizumi T, Iwasaka T. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation*. 2001;104:1046–1052.
92. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776–2779.
93. Leone AM, Rutella S, Bonanno G, Abbate A, Rebuzzi AG, Giovannini S et al. Mobilization of bone marrow-derived stem cells after myocardial infarction and left ventricular function. *Eur Heart J* 2005;26:1196–1204.
94. Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH, Wang N, Uno Y, Koda M et al. Acceleration of the healing process and

- myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation* 2004;109:2572–2580.
95. Harada M, Qin Y, Takano H, Minamino T, Zou Y, Toko H et al. G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat Med* 2005;11:305–311.
 96. Li Y, Takemura G, Okada H, Miyata S, Esaki M, Maruyama R et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor ameliorates chronic heart failure. *Lab Invest* 2006;86:32–44.
 97. Shim W, Mehta A, Lim SY, Zhang GQ, Lim CH, Chua T, Wong P. G-CSF for stem cell therapy in acute myocardial infarction: friend or foe? *Cardiovas Res* 2011; 89:20–30.
 98. Ellis SG, Penn MS, Bolwell B, Garcia M, Chacko M, Wang T et al. Granulocyte colony stimulating factor in patients with large acute myocardial infarction: results of a pilot dose-escalation randomized trial. *Am Heart J* 2006;152:1051 e9–1051 e14.
 99. Engelmann MG, Theiss HD, Hennig-Theiss C, Huber A, Wintersperger BJ, Werle-Ruedinger AE et al. Autologous bone marrow stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor after subacute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late revascularization: final results from the G-CSF-STEMI (Granulocyte Colony-Stimulating Factor ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1712–1721.
 100. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Schmidt H, Rehders T, Korber T et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation* 2005;112: 3097–3106.
 101. Kuethe F, Krack A, Fritzenwanger M, Herzau M, Opfermann T, Pachmann K et al. Treatment with granulocyte-colony stimulating factor in patients with acute myocardial infarction. Evidence for a stimulation of neovascularization and improvement of myocardial perfusion. *Pharmazie* 2006;61:957–961.
 102. Ripa RS, Jørgensen E, Wang Y, Thune JJ, Nilsson JC, Søndergaard L et al. Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation* 2006;113:1983–1992.
 103. Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C, Malagutti P, Curello S, Percoco G et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J* 2005;26:1838–1845.
 104. Wang Y, Tagil K, Ripa RS, Nilsson JC, Carstensen S, Jørgensen E et al. Effect of mobilization of bone marrow stem cells by granulocyte colony stimulating factor on clinical symptoms, left ventricular perfusion and function in patients with severe chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2005;100:477–483.
 105. Leone AM, Galiuto L, Garramone B, Rutella S, Giannico MB, Brugaletta S et al. Usefulness of granulocyte colony-stimulating factor in patients with a large anterior wall acute myocardial infarction to prevent left ventricular remodeling (the RIGENERA study). *Am J Cardiol* 2007;100:397–403.
 106. Zbinden S, Zbinden R, Meier P, Windecker S, Seiler C. Safety and efficacy of subcutaneous-only granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collateral growth promotion in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1636–1642.
 107. Kuhlmann MT, Kirchhof P, Klocke R, Hasib L, Stypmann J, Fabritz L et al. G-CSF/SCF reduces inducible arrhythmias

- in the infarcted heart potentially via increased connexin43 expression and arteriogenesis. *J Exp Med* 2006;203:87–97.
108. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:572–583.
 109. Wang Y, Johnsen HE, Mortensen S, Bindslev L, Ripa RS, Haack-Sorensen M et al. Changes in circulating mesenchymal stem cells, stem cell homing factor, and vascular growth factors in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2006;92:768–774.
 110. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210–1221.

5

TERAPI SEL PUNCA PADA GAGAL JANTUNG

- **PENDAHULUAN**
- **STRATEGI NONFARMAKOLOGIK**
 - **SEL PUNCA DAN PROGENITOR**
- **PENELITIAN EKSPERIMENTAL**
- **PENELITIAN KLINIS**
 - **SKELETAL MYOBLAST**
 - **SEL SUMSUM TULANG (BONE MARROW CELL)**
 - **MOBILISASI SEL PROGENITOR ENDOTEL**
- **MEKANISME KERJA BERBAGAI TIPE SEL PUNCA**
- **DAFTAR PUSTAKA**

I formulate the doctrine of pathological generation in simple terms : *omnis cellula a cellula*.
(All cells come from pre-existing cells).

-Rudolf Virchow 1812-1902, Cell Pathology (1858)-

PENDAHULUAN

Pendekatan farmakologik terapi gagal jantung sekarang adalah untuk menghilangkan gejala pasien dengan digitalis, diuretik, dan antagonis neurohormonal seperti angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), angiotensin receptor blocker (ARB), β -blocker, dan antagonis aldosteron untuk mencegah penyakit¹ dan pendekatan pembedahan dengan pemasangan implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy (CRT) pada populasi tertentu.² Meskipun dengan intervensi farmakologik dan penbedahan, gagal jantung tetap merupakan penyakit berprogresif sehingga angka morbiditas dan mortalitas tinggi mencapai 30-40% kematian dalam tahun pertama ketika didiagnosis gagal jantung.³ Karena itu, diperlukan pendekatan terapeutik yang baru.¹

Pergeseran etiologi gagal jantung dari penyebab paling umum hipertensi dan penyakit jantung katup ke pasca infark miokard akut menyebabkan insiden gagal jantung menjadi penyakit epidemik di dunia.⁴ Apapun etiologi gagal jantung, hilangnya miosit akibat nekrosis dan atau apoptosis menimbulkan remodeling yang dapat berprogresif menjadi gagal jantung.⁵ "Defisit miosit" pada gagal jantung akibat infark miokard, dapat terjadi akibat hilangnya 25% bagian ventrikel setara dengan 1 miliar miosit.⁶ Karena itu, Terapi dengan sel punca untuk *repair* dan regenerasi sel yang rusak dan jaringan parut yang terbentuk dapat meningkatkan fungsi jantung dan mencegah progresivitas gagal jantung.⁴ Supaya terapi berhasil, tidak hanya regenerasi dalam skala besar, tetapi kontraksi yang sinkron secara mekanik dengan vaskulogenesis yang menjamin nutrisi.^{7,8}

STRATEGI NONFARMAKOLOGIK

SEL PUNCA DAN PROGENITOR

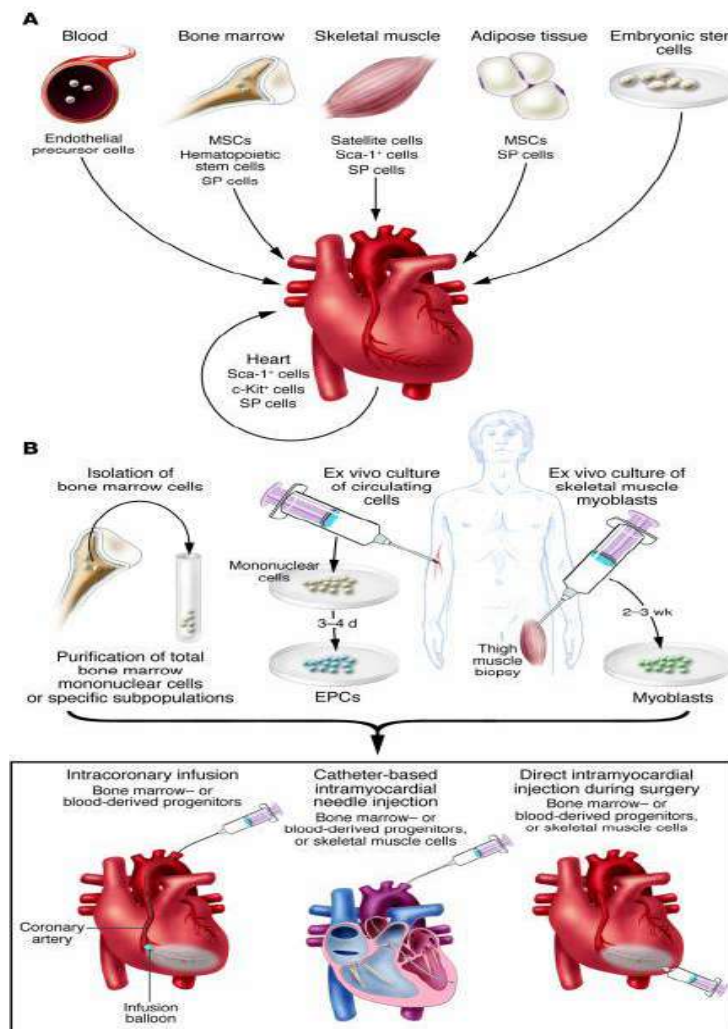
Ada 3 tipe sel punca : sel punca embrio, induced pluripotent stem cell (iPCs), dan sel punca dewasa.¹ Sel punca embrio mempunyai kapasitas untuk menghasilkan semua tipe sel dan mampu membentuk jaringan dan organ (Gambar 1).⁹ Sel punca embrio yang bersifat pluripoten ini berasal dari *inner cell layer* dalam trofoblast embrio dan dapat dipropagasi di dalam sel kultur dalam keadaan *undifferentiated*. Sel embrio dapat membentuk *embryo bodies*, suatu jaringan embrio awal terdiri dari 3 lapisan germinal. Dalam embryonic bodies, sekitar 5-10% sel embrio dapat berdiferensiasi secara spontan menjadi kardiomyosit. Kardiomyosit aktif dan berfungsi telah dihasilkan dari mencit dan manusia. Kardiomyosit berasal dari sel embrio menunjukkan makromolekul dengan susunan sarkomerik, aktivitas elektrik dan pacemaker.¹⁰ Sekarang sedang diuji sel embrio dengan kapasitas pembentukan tumor, dan hubungan dengan aktivitas imunogenisitas pada alogenik. Namun, keamanan dan masalah etika sel embrio masih diperdebatkan.¹

Pengamatan Yamanaka et al.,¹¹ bahwa sel dewasa terdiferensiasi dapat direprogram menjadi sel pluripoten dengan memberikan 4 jenis protein pluripotensi OCT4, SOX2, Myc and KLF4 (Gambar 2)¹² atau produk gen pada mencit¹¹ dan manusia,^{13,14} dan menimbulkan peminatan besar terhadap penggunaan induced pluripotent stem cell (iPCs) untuk regenerasi kardiomyosit.¹ James Thomson dan kawan-kawan menggunakan overexpression OCT4, SOX2, dengan kombinasi NANOG and Lin28, sebagai pengganti Myc and KLF4, karena reaktivasi Myc dapat meningkatkan

tumorigenik pada mencit kimera. Kedua studi menunjukkan bahwa sel iPS memiliki sifat seperti sel embrio baik morfologi, marker permukaan sel, profil ekspresi gen, dan aktivitas telomerase. Klon iPSc dapat dipelihara di dalam kultur selama berbulan-bulan dan dapat diinduksi untuk berdiferensiasi menjadi derivat ketiga lapisan germinal embrio baik *in vitro* dan *in vivo*.

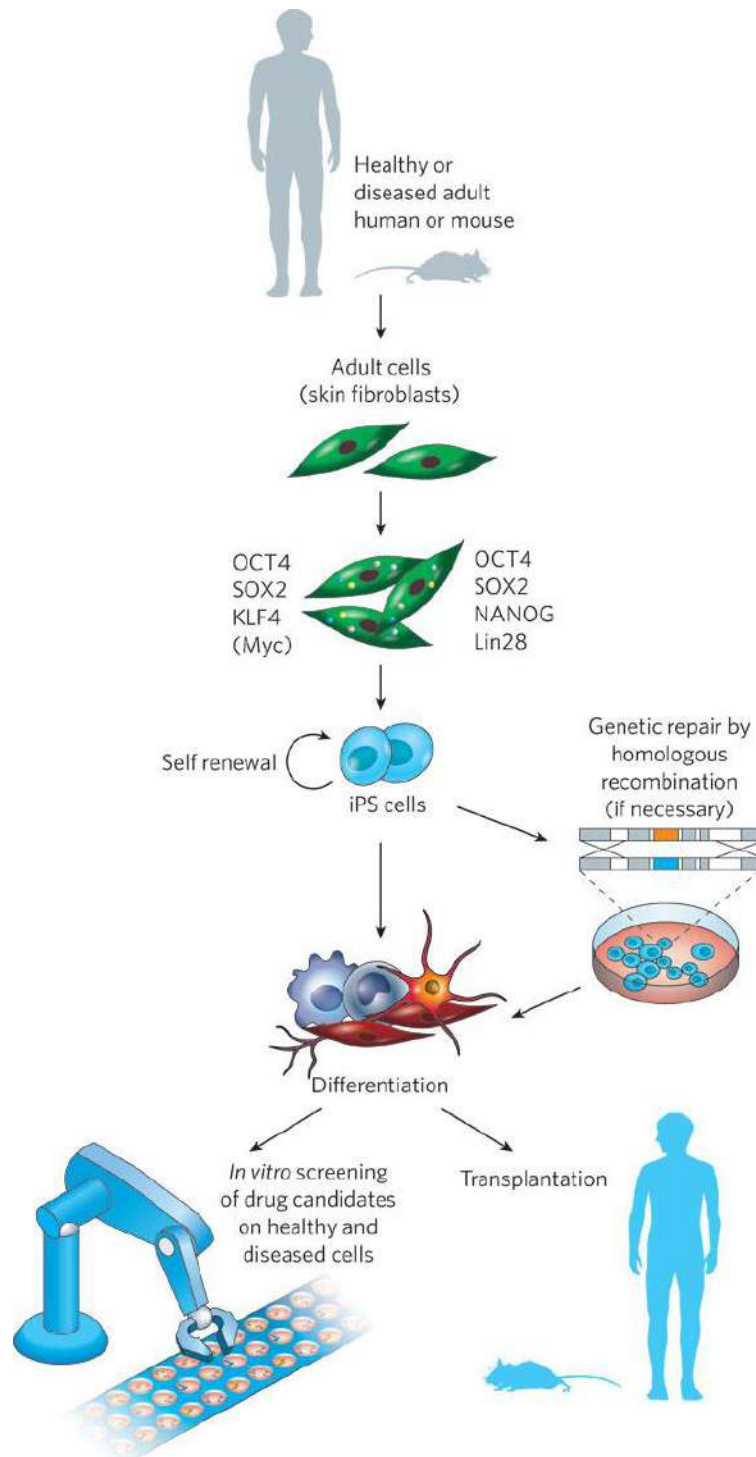
Sel iPC dapat berdiferensiasi menjadi semua tipe sel kardiovaskuler. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa

transplantasi sel iPC dapat meningkatkan fungsi jantung.¹⁵ Penggunaan sel iPS yang bersifat *patient-specific* untuk regenerasi jantung jelas dapat mengatasi masalah etika dan tanpa menimbulkan imunogenisitas karena sel diambil dari pasien sendiri.¹ Namun masalah imunogenisitas alogenik,¹⁶ pembentukan tumor dan ketidakstabilan genetik merupakan problem yang perlu diatasi.¹ Di sisi lain, sel iPS perlu dikultur dan dipropagasi selama berminggu-minggu, sehingga terbatas bagi penggunaan untuk kondisi akut seperti infark miokard akut.¹



Gambar 1. Sumber sel untuk cardiac repair dan rute pemberian. (A) Sel yang telah diteliti termasuk skeletal muscle myoblast, unfractionated bone marrow, dan sel progenitor endotel sirkulasi. Sel dalam studi preklinis; MSC (mesenchymal stem cell) sumsum tulang, sel multipoten dari sumber lain. (B) Sel telah digunakan melalui intrakoroner (over the wire via kateter), intramuskuler via kateter (sistem NOGA untuk mapping elektromekanik) atau injeksi langsung selama operasi jantung.

Dikutip dari Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:572–583.

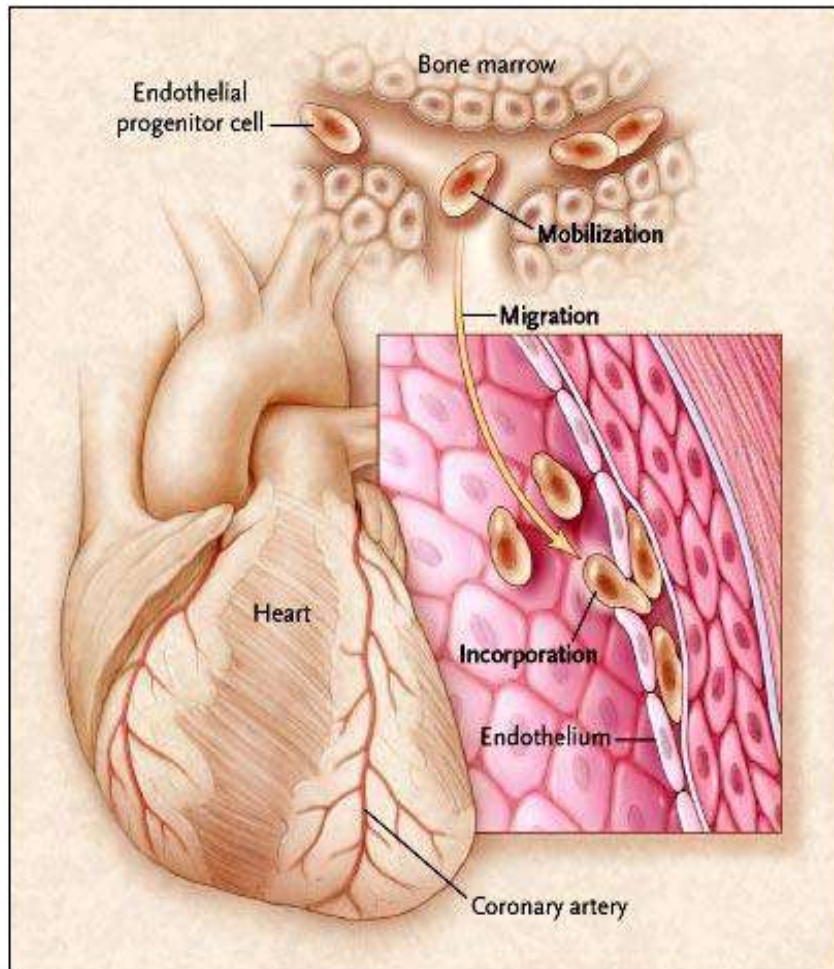


Gambar 2. Kazutoshi Takahashi dan Shinya Yamanaka pertama kali tahun 2006 menunjukkan bahwa 4 protein - OCT4, SOX2, Myc and KLF4- pada kultur embrio mencit atau fibroblast dapat menghasilkan sel menyerupai stem cell yang bersifat pluripoten. Kelompok yang sama dan kelompok lain James Thomson, berhasil menghasilkan sel pluripoten dari kulit fibroblast manusia. Kelompok Thomson menggunakan overexpression OCT4, SOX2, dengan kombinasi NANOG and Lin28, sebagai pengganti Myc and KLF4. Dikutip dari Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322-329.

Sel punca dewasa terdiri dari 3 kelompok berbeda : sel derivat sumsum tulang, sel punca atau progenitor sirkulasi (sebagian berasal dari sumsum tulang), dan sel punca residen jaringan. Sel punca sumsum tulang dipergunakan pada sebagian besar uji klinis, berisikan sejumlah sel progenitor, termasuk sel punca hematopoetik, yang dikenal sebagai side population cells (SP cells), mesenchymal stem cell (MSC) atau sel stroma, dan very small embryonic like stem cell.

Sel progenitor di dalam sirkulasi pertama kali diisolasi oleh Asahara berupa endothelial progenitor cell (EPC) tahun 1997, yang mempunyai kapasitas membentuk

pembuluh darah baru dan meningkatkan neovaskularisasi setelah iskemia. Sel ini menggambarkan hemangioblast, dengan marker $CD133^+$ dan $CD34^+$ dan marker endotel berupa vascular endothelial growth factor (VEGF) (KDR, kinase insert domain, Flk-1) receptor 2.¹⁷ Identifikasi marker spesifik EPC menunjukkan heterogenitas dari populasi sel ini. Ketika dimobilisasi dari sumsum tulang, sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan pada waktu injuri ikut berperan. Sel masuk ke dalam sirkulasi terutama pada tempat injuri untuk membentuk pembuluh darah baru, sebagai ekstensi pembuluh darah yang telah ada (angiogenesis) atau secara in situ (vaskulogenesis) (Gambar 3).¹⁸



Gambar 3. Tahapan migrasi EPC dari sumsum tulang ke dalam endotelium vaskuler.
Dikutip dari Rosenzweig A. *Endothelial progenitor cells*. *N Engl J Med* 2003; 348:581-58

Penemuan sel punca residen jaringan di dalam jantung, cardiac stem cell (CSC), memungkinkan mendapat sel dari jantung untuk *cardiac repair*. Berbagai populasi sel yang telah dikenal: sel c-Kit, sel Sca⁺, Side population cells yang telah diisolasi dari jantung dewasa, sedangkan Islet-1 dapat dideteksi hanya pada postnatal. *Cardiac stem cell* dapat diperoleh dengan menumbuhkan klaster dari spesimen biopsi mencit atau manusia, dikenal sebagai *cardiosphere*. *Cardiosphere* derivat CSC dan CSC c-Kit⁺ mempunyai kapasitas *self renewal* jangka panjang dan dapat berdiferensiasi menjadi tipe sel khusus jantung, miosit dan sel vaskuler.¹

PENELITIAN EKSPERIMENTAL

Transplantasi sel untuk mengadakan *repair* terhadap jaringan jarut merupakan tantangan paling besar karena sel yang ditransplantasikan mendapat suplai darah terbatas dengan lingkungan mikro yang menghalangi proses regenerasi baik trandiferensiasi menjadi sel vaskuler atau kardiomiosit.⁴ Transplantasi mioblast, yang mempunyai toleransi baik terhadap iskemia dan berdiferensiasi sepanjang batas turunan miosit. Injeksi mioblast ke dalam miokard infark telah menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan mengurangi remodeling pada spesies hewan kecil dan besar.^{19,20,21} Walaupun miotube yang terbentuk dapat berkontraksi dalam respon terhadap rangsangan elektrik,^{22,23} sel ini tidak mengekspresi intercalated disc protein N-cadherin atau connexin 43. Ini menunjukkan bahwa secara elektromekanik sel ini tidak menyatu dengan kardiomiosit resipien.²⁴ Meskipun terdapat perbaikan fungsi jantung pada hewan coba, *engraftment* sel yang terjadi semakin hilang.²⁵ Mioblast yang disuntikkan tidak merangsang angiogenesis setempat.²⁶ Reentrant arrhythmia yang terjadi dapat dikurangi dengan membuat sel mengekspresikan lebih banyak connexin 43 dengan rekayasa genetik.^{27,28,29} Metode ini

kelak diharapkan dapat mengatasi aritmia ventrikel pada gagal jantung kronik akibat tranplantasi mioblast skeletal. Gagal jantung kronik sendiri juga memiliki risiko tinggi aritmia karena penyakit jantung iskemik yang mendasarinya.²⁹

PENELITIAN KLINIS

SKELETAL MYOBLAST

Penggunaan skeletal myoblast (mioblast otot rangka) untuk regenerasi kardiomiosit pada pasien gagal jantung adalah satu laporan kasus,³⁰ kemudian diikuti beberapa studi skala kecil yang meneliti keamanan dan kelayakan transplantasi mioblast pada pasien dengan kardiomiopati iskemik (Tabel 1).⁴ Mioblast manusia diisolasikan dari otot skeletal pasien sendiri (autologus) dengan melakukan biopsi dan spesimen yang diperoleh diekspansi secara *ex vivo* selama 2-3 minggu,^{31,32,33} dan disuntikkan ke dalam dinding ventrikel.¹ Dari hasil studi, timbul kekhawatiran terhadap graft mioblast sebagai subtrak aritmogenik.³⁴ Pada uji klinis pertama,³¹ terdapat 10 pasien yang menjalani CABG mendapat suntikan mioblast ke dalam jaringan parut. Empat pasien menderita takikardia ventrikel terjadi antara 11 dan 22 hari pasca operasi. Dua pasien mendapat episode takikardia ventrikel pada bulan ke 5 dan 9 setelah operasi. Keempat pasien dilakukan implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Diduga bahwa kemampuan mioblast mencetuskan potensial aksi menginduksi ekstrasistol, meskipun tanpa *electromechanical coupling* melalui interaksi elektrotonik. Injuri lokal juga menimbulkan aritmogenesis.^{29,31,35} Dengan menyuntikkan mioblast yang diekspansi secara autologus sebagai pengganti fetal bovine serum dalam studi melibatkan 20 pasien difollow-up selama 14 bulan tidak terjadi aritmia serius, sehingga menimbulkan hipotesis bahwa kontaminasi protein xenogenik menyebabkan reaksi imun aritmogenik pada tempat suntikan.³⁶ Kebanyakan studi

menggunakan mioblast mendapatkan perbaikan fraksi ejeksi global dan regional wall motion.^{31,32,33,37} Laporan lain menambahkan bahwa terdapat peningkatan viabilitas pada area suntikan miokard.^{32,36} Namun, jumlah pasien yang kecil, tidak adanya kelompok kontrol, dan efek perancu revaskularisasi, menyebabkan tidak dapat ditarik kesimpulan yang meyakinkan.

SEL SUMSUM TULANG (BONE MARROW CELL)

Dalam satu uji klinis, dilakukan suntikan sel sumsum tulang secara transepikardial ke dalam

zona infark pada 12 pasien yang menjalani CABG pada area miokard yang tidak disuntik.^{38,39} Penelitian ini dilakukan pada pasien yang tidak lama mengalami infark (Tabel 1).⁴ Tidak ada komplikasi artimia ventrikel hingga 14 bulan.³⁹ Setelah 6-8 minggu, terjadi perbaikan perfusi pada area suntikan, juga fraksi ejeksi ventrikel kiri. Dalam studi Assmus *et al.*, direkrut 86 pasien dengan kardiomiopati iskemik mendapat infus BMC mononuklear tidak diseleksi atau sel progenitor sirkulasi dengan teknik balon kateter. Prosedur ini aman. Setelah 3 bulan, pada kelompok BMC terdapat perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar 3%, tetapi tidak ada perubahan bermakna pada kelompok kontrol.⁴⁰

Tabel 1. Terapi Sel Pada Pasien Kardiomiopati Iskemik

Studi	n	LVEF	Tipe Sel	Dosis	Wkt stlh MI	Outcome
Menasche <i>et.al</i> ³¹	10	24± 4%	Mioblast	8,7± 1.9x10 ⁸	3-228 bln	Rwm, Global EF
Herreros <i>et al.</i> ³²	11 t	36±8%	Mioblast	1.9±1.2x10 ⁸	3-168 bln	Rwm, glb EF, viabilitas area ift
Siminiak <i>et al.</i> ³³	10 t	25±40%	Mioblast	0.04±5.0x10 ⁷	4-108 bln	Rwm, glb EF
Chacgques <i>et al.</i> ³⁶	20 t	28±3%	Mioblast	3.0±0.2x10 ⁶	tdk dilapor	Rmw, glb EF viabilitas area ift
Smits <i>et al.</i> ³⁷	5 t	36 ±11%	Mioblast	2.0±1.1x10 ⁸	24-132 bln	Rwm, Gbl EF
Stamm <i>et al.</i> ^{38,39}	12 t	36 ±11%	CD 133 ⁺	1.0-2.8x10 ⁶	3-12 mgg	Glb EF, LVEDV, Perfusion
Assmus <i>et al.</i> ⁴⁰	51 MNC, 35 CPC, 16 con	40±11%	MNC, CPC	1.7±0.8x10 ⁶ 2.3±1.2x10 ⁷	3-144 bln	Glb EF, (hanya kel. MNC)

EF, ejection fraction; CD133, bone marrow– derived CD133⁺ cells; MNC, bone marrow– derived mononuclear cells; CPC, circulating blood-derived progenitor cells; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; EMM, electromechanical mapping; IC, intracoronary; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; t, treated(diberi perlakuan); con, control, rwm, regional wall motion; glb, global, ift, infark; kel, kelompok, bln, bulan, mgg, minggu. Nilai dalam means ± SD.

Ref. 31,36 38,39, disuntikkan transepikardial saat CABG (CABG only dilakukan pada area tidak disuntik.

Ref. 32,33 disuntikkan transepikardial saat CABG (CABG dilakukan pada area disuntik dan tidak.

Ref. 37 disuntikkan transendokardial.

Ref. 40 Disuntikkan intrakoronar.

Modifikasi dari Wollert KC, Drexler H *Clinical applications of stem cells for the heart. Circ. Res.* 2005;96;151-163

Tabel 2. Uji Klinis Terapi Sel Punca Pada Gagal Jantung Iskemik Kronik

Nama Uji Klinis	Jlh Ps	Sel	Endpoint Prm	Pemberian
Marvel	390	Skeletal Mioblast	6-menittreadmill QoL, LVEF	Transendokardial
FOCUS	87	BMMC	MVo2, LVES, IA	Transendokardial
Cellwave	100	BMMC	LVEF	Extracorporeal Shock wave, then IC
Cardio133	60	BMMC	Safety, perfusion Systolic function	Retrograde coronary venous Delivery
C-Cure	240	BM derived	LVEF	Transendokardial Cardiopoetic cells
TAC-HFT	60	BMC vs MSC	LVEF	Transendokardial
PROMETHEUS	45	MSC	Safety	Transepikardial waktu CABG
SCIPIO	40	CSC diambil dari RA appendage	Safety	IC

LVEF, ef ventricular ejection fraction; LVESV, Left ventricular end systolic volume; MVO2, maximal oxygen consumption; IC, intracoronary; QoL, quality of life; RA, right atrial
 Modifikasi dari Dimmeler S, Mann DL, Zeiher A. *Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure*. In : Bonow et al. editors. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease. 9 th ed.* Philadelphia, Elsevier Saunders. USA, 2012, p. 630.

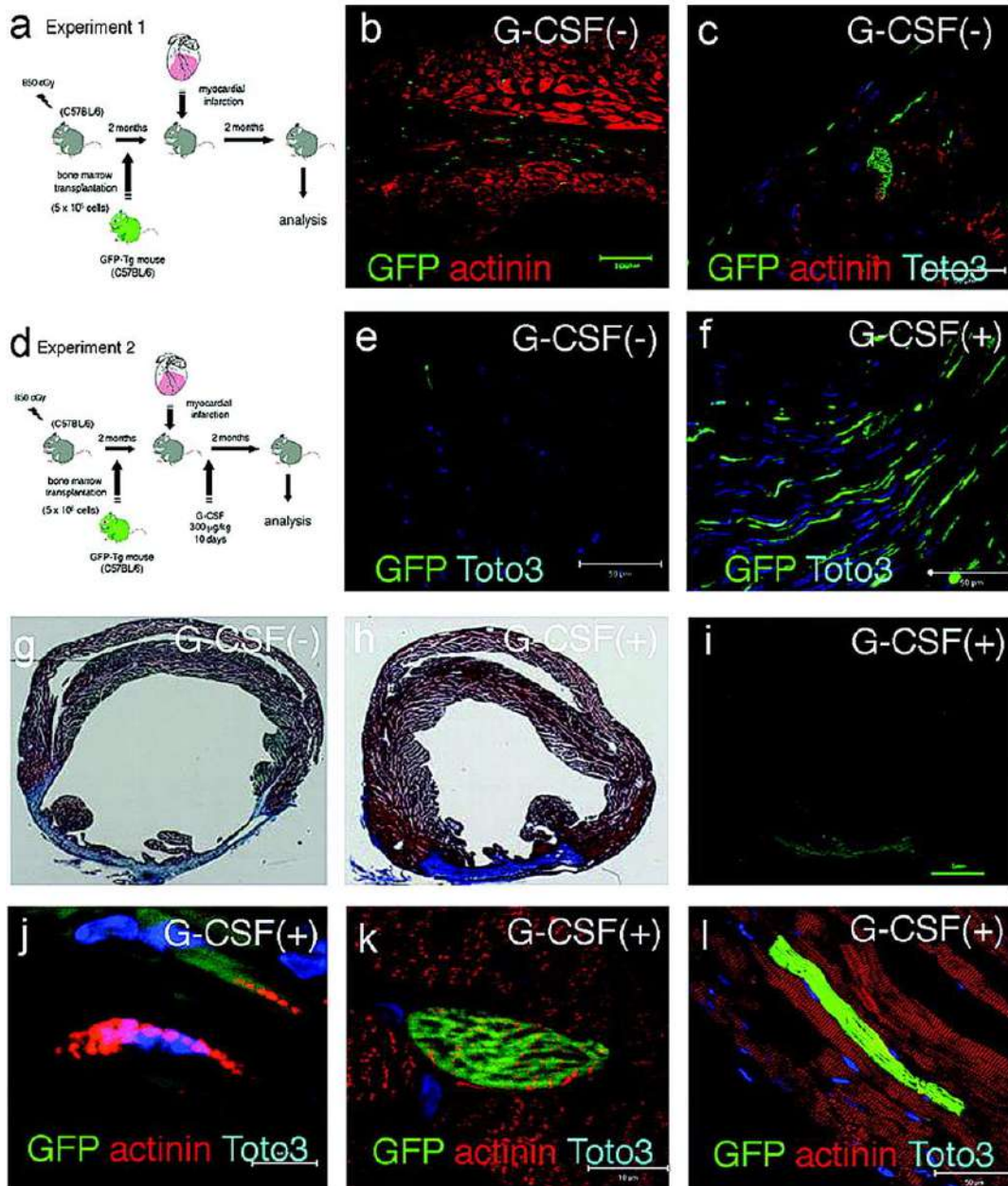
Tabel 3. Uji Klinis Terapi Sel Progenitor Endotel Pada Gagal Jantung Kronik Dimobilisasi GCSF

Studi	Jlh Ps	Tipe Sel	Pemberian	Outcome primer	p
Ozbaran et al. ⁵¹	6	GCSF-mobilized PBMNCs	CABG	Safety & feasibility	NA
Erb et al. ⁵²	13	GCSF-mobilized CPCs	IC	CFR and LVEF	<0.05
Boyle et al ⁵³	5	GCSF-mobilized CD34	IC	Safety & feasibility	NA
Pompilio	4	GCSF-mobilized	CABG AC133	Safety & feasibility	NA et al. ⁵⁴
REGEND -IHD	165	GCSF-mobilized BMSC & Progenitor Cells	Transendocardial vs IC	LVEF	<0.05

GCSF, granulocyte colony stimulating factor; PBMNC, peripheral blood mononuclear cell; LVEF, LV ejection fraction; IC, intracoronary.

Modifikasi dari Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. *Is stem cell therapy ready for patients? Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. Circulation* 2006; 114: 339–52.

Dimmeler S, Mann DL, Zeiher A. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. In : Bonow et al. editors. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease. 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. USA, 2012, p. 630.



Gambar 4. Sel sumsum tulang di area infark dan efek G-CSF. a, Protokol transplantasi sumsum tulang dan infark miokard. b dan c, sel menyerupai fibroblast dengan GFP+ dapat dilihat di area infark (b), tetapi sangat jarang dijumpai kardiomyosit berlabel GFP+ di area atau batas iskemik (c). d. Pemberian G-CSF setelah infark miokard. e dan f, Jumlah sel menyerupai fibroblast dengan GFP+ meningkat signifikan dibandingkan kelompok tidak diberikan G-CSF. g-l, G-CSF memperbaiki remodeling jantung. Area infark pada pengobatan G-CSF (h) dapat dicegah dari penipisan dan elongasi dibandingkan dengan kelompok tanpa G-CSF (g) Image mikroskop fluorescent (i) dengan potongan serial (h) memperlihatkan area infark diisi sel dengan GFP+. j-l, dengan immunostaining actinin (merah), GFP (hijau) dan Toto-3 (nukleus, biru) dari area infark dan zona batas pada kelompok G-CSF dapat diamati kardiomyosit imatur (j) dan kardiomyosit matur (k dan l). GFP, green fluorescent protein.

Dikutip dari Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K. *Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction*. *Blood*. 2004; 104: 3581–3587.

Studi yang telah dipublikasi meneliti kemungkinan pemberian BMC secara intrakoroner melalui balon kateter. The IACT (Regeneration of Human Infarcted Heart Muscle by Intracoronary Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Chronic Coronary Artery Disease) menguji kelayakan infus BMC pada pasien dengan gagal jantung kronik dan hasil menunjukkan bahwa terdapat peningkatan fraksi ejeksi (+15%) pada pasien yang telah sembuh (>3 bulan) infark miokard.⁴¹ Penelitian yang dilakukan oleh kelompok Erbs⁴² dan TOPCARE-CHF yang menginfuskan EPC (endothelial progenitor cell) dimobilisasi dengan GCSF pada arteri koronaria yang telah dikanalisasi menunjukkan bahwa terdapat perbaikan terhadap *coronary flow reserve* dalam respon terhadap adenosine dan fraksi ejeksi global dibandingkan dengan rekanalisasi tanpa terapi sel. Hal yang signifikan juga diperoleh dari studi TOPCARE-CHF.⁴³ Studi ini pertama kali meneliti perbandingan dua jenis tipe sel secara langsung pada pasien dengan infark miokard lama. BMCs memberikan hasil lebih baik daripada sel progenitor sirkulasi.

Saat ini masih dilangsungkan beberapa uji klinis menggunakan sel sumsum tulang pada pasien dengan gagal jantung iskemik (Tabel 2).¹ Penelitian ini didasarkan pada pengalaman selama lebih 30 tahun dengan profil keamanan dalam memberikan infus sel sumsum tulang mononuklear. Kebanyakan studi melakukan aspirasi sumsum tulang di bawah anestesi lokal, dan diperoleh fraksi sel mononuclear (campuran sel heterogen dari sel punca hematopoetik, sel progenitor endotel, sel punca mesemkimal, dan SP (side population) cell). Dalam beberapa studi, digunakan fraksi sel hematopoetik dan sel progenitor endotel yang mengekspresikan protein marker CD133⁺ atau CD 34⁺ juga sel mengekspresikan CD 34⁺ dan homing receptor CXCR4.⁴⁴

MOBILISASI SEL PROGENITOR ENDOTEL

Penggunaan sel progenitor hematopoetik CD34⁺ suatu subfraksi dimobilisasi sumsum tulang melalui GCSF (granulocyte colony stimulating factor) ke dalam darah perifer,⁴⁵ Mobilisasi dengan GCSF memberikan potensi terapi karena kemudahan aplikasi. Peningkatan sel darah putih pada pasien dengan infark miokard akut dapat memprediksi prognosis. Korelasi ini menggambarkan besarnya injuri miokard daripada efek buruk leukosit.⁴⁶ Justru pada infark miokard akut, peningkatan leukosit imatur segera setelah infark mempunyai fraksi ejeksi lebih tinggi dalam 6 bulan daripada tidak ada sel imatur.⁴⁷ Karena itu, suntikan GCSF tidak meningkatkan sitokin inflamasi pada manusia. Prosedur ini juga tidak berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian koroner akut atau kronik.^{48,49} Uji klinis yang telah dan sedang berlangsung menggunakan mobilisasi GCSF dapat dilihat pada Tabel 3.^{1,50}

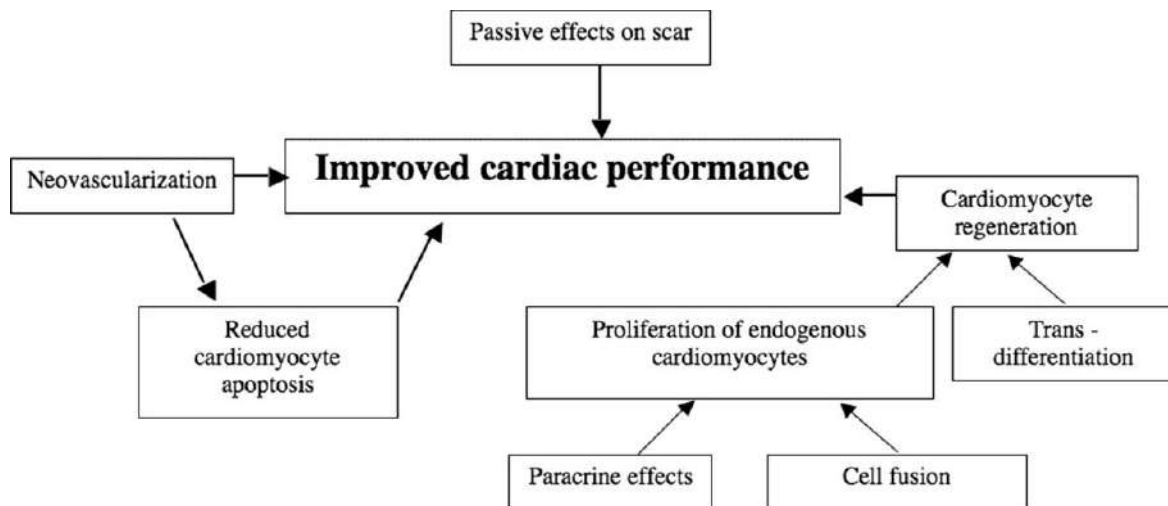
Pengamatan penelitian eksperimental menunjukkan bahwa mobilisasi BMC dengan GCSF meningkatkan jumlah kardiomyosit⁵⁴ yang dilabel dengan GFP+ dan nonmyosit di area zona dan batas infark (Gambar 4).⁵⁶ Sebaliknya transplantasi HSC diikuti induksi infark miokard dan pemberian GCSF, maka jumlah kardiomyosit pada kelompok HSC jarang dijumpai, meskipun dapat diamati sel menyerupai fibroblast, sedangkan kelompok diinduksi dengan GCSF terdapat peningkatan kardiomyosit.

MEKANISME KERJA BERBAGAI TIPE SEL PUNCA

Ide klasik yang memotivasi terapi sel punca adalah bahwa pemberian sel punca dapat memperbaiki kerusakan jantung melalui regenerasi aktif (lihat bab 6, vol 1) akibat transdiferensiasi sel punca.^{57,58,59,60} Namun, data baru memberikan mekanisme alternatif

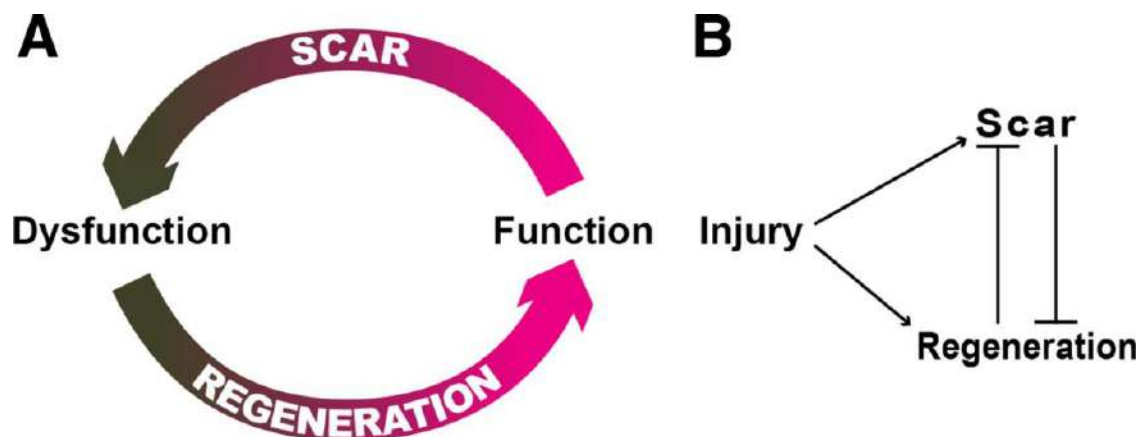
lain (Gambar 4).⁵⁰ Sel punca eksogen juga dapat merangsang proliferasi sel punca jantung endogen atau sel punca melalui neovaskularisasi^{61,62} atau kerja signal parakrin.⁶³ Sebenarnya, observasi skenario preklinis dan klinis memungkinkan untuk mengembangkan konsep baru bahwa terapi sel berkontribusi terhadap perbaikan niche sel punca (lihat bab 5, vol 1), memfasilitasi kemampuan jantung mengobatinya sendiri.⁶⁴ Ada juga

mengusulkan bahwa sel punca eksogen menyebabkan *repair* jantung via fusi sel donor dan kardiomyosit resipien.⁶⁵ Peneliti lain menyatakan bahwa sel punca dapat memperkuat jaringan parut infark sehingga mencegah perburukan kerja jantung.⁶⁶ Terdapat bukti bahwa faktor parakrin atau pemberian molekul kecil meningkatkan *repair* dan regenerasi miokard.⁶⁷



Gambar 5. Mekanisme yang mendasari terapi regenerasi jantung.

Dikutip dari Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? *Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. Circulation* 2006; 114: 339–52.



Gambar 6. Potensi regenerasi dihubungkan dengan respon fibroproliferatif jaringan yang mengalami injuri. A. Perkembangan jaringan parut setelah injuri menyebabkan disfungsi jantung. Kemampuan jantung regenerasi meningkatkan perbaikan fungsi jantung. B. Model keseimbangan antara pembentukan

jaringan parut dengan regenerasi. Model ini mensupport pemikiran bahwa pembentukan jaringan parut mengganggu regenerasi dan jaringan beregenerasi kurang akan jaringan parut.

Dikutip dari Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ. Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. Circulation 2011, 123:1771-1779.

Studi pada zebrafish dan kadal yang memiliki respons regeneratif miokard yang sangat baik dengan pembentukan jaringan parut minimal ketika dilakukan amputasi terhadap ruang ventrikel. Respon ini berupa pembentukan bekuan fibrin, dediferensiasi kardiomyosit, rekrutmen populasi sel khusus, termasuk epikardium dan ventrikel.^{67,68,69,70} Hasil ini mendukung hipotesis bahwa terdapat hubungan terbalik antara pembentukan jaringan parut dengan regenerasi miokard (Gambar 5).⁶⁷ Signaling yang mendasari regenerasi miokard meliputi Notch,^{71,72} fibroblast growth factor^{72,73} dan retinoic acid.⁷⁴ Kapasitas regeneratif dalam respon terhadap injuri berhubungan dengan mekanisme dan jalur yang mengatur proses *repair*.⁶⁷ Studi terapi sel yang dilaksanakan dengan kombinasi penggunaan *ventricular assist device* sebagai jembatan transplantasi jantung memungkinkan analisis histologik terhadap jantung yang telah mendapat terapi sel yang dikeluarkan saat transplantasi. Teknologi ini akan memungkinkan untuk mengetahui mekanisme baru yang berhubungan dengan terapi sel pada pengobatan gagal jantung. Dengan mekanisme membatasi respon fibroproliferatif, maka dapat mencegah terjadinya gagal jantung.⁶⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Dimmeler S, Mann DL, Zeiher A. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. In : Bonow et al. editors. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease. 9 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. USA, 2012, p. 627-743.
2. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. Lancet 2011; 378: 722–30.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. Eur Heart J 2004;25:1614–19.
4. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. Circ. Res. 2005;96:151-163
5. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. Circ Heart Fail 2008;1;58-62
6. Murry CE, Reinecke H, Pabon LM. Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. J Am Coll Cardiol. 2006;47(9):1777-1785. Epub 2006 Apr 17.
7. Forrester JS, White AJ, Matsushita S, Chakravarty T, Makkar RR. New paradigms of myocardial regeneration post-infarction: tissue preservation, cell environment, and pluripotent cell sources. JACC Cardiovasc Interv. 2009; 2:1-8.
8. Gersh BJ, Simari BD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: A clinical perspective. Mayo Clin Proc. 2009;84; 876-892
9. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. J. Clin. Invest. 2005; 115:572–583.
10. Kehat I, Kenyagin-Karsenti D, Snir M. et al. Human embryonic stem cells can differentiate into myocyte with structural and functional properties of cardiomyocyte J Clin Invest. 2001; 108: 407.
11. Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, 663–676 (2006).
12. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. Nature 2008; 453: 322-329.
13. Takahashi, K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human

- fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861–872 (2007).
14. Yu, J. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318:1917–1920.
15. Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2009;120:408–416.
16. Zhao TB, Zhang ZN, Rong ZL, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 474: 212–216.
17. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:741–752.
18. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348:581–582.
19. Ghostine S, Carrion C, Souza LC, Richard P, Bruneval P, Vilquin JT, Pouzet B, Schwartz K, Menasche P, Hagege AA. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:I131–I136.
20. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, Jones TR, Reedy MC, Hutcheson KA, Glower DD, Kraus WE. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med.* 1998;4:929 – 933.
21. Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, Ngoy S, Teller P, Edge AS, Zawadzka A, Wetzel K, Sawyer DB, Colucci WS, Apstein CS, Liao R. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation.* 2001;103:1920–1927.
22. Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM, Hauschka SD. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J Clin Invest.* 1996;98:2512–2523.
23. Leobon B, Garcin I, Menasche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100: 7808–7811.
24. Reinecke H, Poppa V, Murry CE. Skeletal muscle stem cells do not transdifferentiate into cardiomyocytes after cardiac grafting. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34:241–249.
25. Al Attar N, Carrion C, Ghostine S, Garcin I, Vilquin JT, Hagege AA, Menasche P. Long-term (1 year) functional and histological results of autologous skeletal muscle cells transplantation in rat. *Cardiovasc Res.* 2003;58:142–148.
26. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, Larghero J, Ghostine S, Leobon B, Robidel E, Borsani P, Le Lorc’h M, Bissery A, Chomienne C, Bruneval P, Marolleau JP, Vilquin JT, Hagege A, Samuel JL, Menasche P. Comparison of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived CD133₊ progenitors for the repair of infarcted myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:458–463.
27. Zhao Q, Sun Y, Xia L, Chen A, Wang Z. Randomised study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1833–1840.
28. Pytel P, Husain A, Moskowitz I, Raman J, Macleod H, Anderson AS, Burke M, McNally EM. Ventricular fibrillation following autologous intramyocardial cell therapy for inherited cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* Nov 20, 2008 (online).
29. Menasché P. Stem cell therapy for heart failure: are arrhythmias a real safety concern? *Circulation* 2009;119:2735–2740
30. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001;357:279 –280.
31. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction

- left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1078–1083.
32. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, Sanchez PL, Canizo C, Rabago G, Marti-Climent JM, Hernandez M, Lopez-Holgado N, Gonzalez-Santos JM, Martin-Luengo C, Alegria E. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal musclederived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:2012–2020.
33. Siminiak T, Kalawski R, Fiszler D, Jerzykowska O, Rzezniczak J, Rozwadowska N, Kurpisz M. Autologous skeletal myoblast transplantation for the treatment of postinfarction myocardial injury: phase I clinical study with 12 months of follow-up. *Am Heart J*. 2004;148:
34. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2070–2072.
35. Leobon B, Garcin I, Menasche P, Vilquin JT, Audinat E, Charpak S. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100: 7808–7811.
36. Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F, Genovese J. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int J Cardiol*. 2004;95(suppl I):29–33.
37. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiukos M, Onderwater EE, Lee CH, Maat AP, Serruys PW. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2063–2069.
38. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bonemarrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361:45– 46.
39. Stamm C, Kleine HD, Westphal B, Petzsch M, Kittner C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52: 152–158.
40. Assmus B, Honold J, Lehmann R, Pistorius K, Hoffmann WK, Martin H, Schachinger V, Zeiher AM. Transcoronary transplantation of progenitor cells and recovery of left ventricular function in patients with chronic ischemic heart disease: results of a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2004;110(suppl III):238.
41. Strauer BE, Brahm M, Zeus T et al. Regeneration of human infarcted heart by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease. The IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651.
42. Erbs, Linke A, Schuler G et al. Intracoronary administration of circulating blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion improved endocardil function. *Circ Res* 2006; 98: e48
43. Assmus B, Honold J, Schachinger V et al. Transcoronary transplantation of progenitor cellsafter myocardial ifnarctio,. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1651
44. Tendera M, Wojakowski W, Ruz'yłło W, Chojnowska L,Ke C , Tracz W,Musiałek P, Piwowarska W, Nessler J, Buszman, Grajek S, Bre P,Majka M, Ratajczak MZ, for the REGENT Investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34⁺CXCR4⁺ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J* 2009; 30 : 1313-1321.
45. Losordo DW, Schatz RA, White CJ, Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M,

- Chaudhry M, Burg A, Eaton L, Heyd L, Thorne T, Shturman L, Hoffmeister P, Story K, Zak V, Dowling D, Traverse JH, Olson RE, Flanagan J, Sodano D, Murayama T, Kawamoto A, Fukushima Kusano KF, Wollins J, Welt F, Shah P, Soukas P, Asahara T, Timothy D. Henry TD. Intramyocardial Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells for Intractable Angina: A Phase I/IIa Double-Blind, Randomized Controlled Trial *Circulation* 2007;115:3165-3172
46. Forrester JS, Price M, Makkar R. Mending the broken heart. *Clin Cardiol.* 2003; 26 :455-7.
47. Tomoda H, Aoki N. Bone marrow stimulation and left ventricular function in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2003;26 :455-7.
48. Gutierrez-Delgado F, Bensinger W. Safety of granulocyte colony-stimulating factor in normal donors. *Curr Opin Hematol.* 2001;8:155–160.
49. Joos K, Herzog R, Einsele H, et al. Characterization and functional analysis of granulocyte concentrates collected from donors after repeated G-CSF stimulation. *Transfusion.* 2002;425:603–611.
50. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM, Oettgen P. Is stem cell therapy ready for patients? *Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step.* *Circulation* 2006; 114: 339–52.
51. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D, Pektok E. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:342–350.
52. Erb S, Linke A, Adams V, Lenk K, Thiele H, Diederich K-W, Emmrich F, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Schuler G, Hambrecht R. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebocontrolled study. *Circ Res.* 2005;97:756 –762.
53. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, Krum H, Kocher A, Nandurkar H, Bergmann S, Daniell M, O'Day J, Skerrett D, Haylock D, Gilbert RE, Itescu S. Intra-coronary high-dose CD34_ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: A 12-month follow-up. *Int J Cardiol.* 2006;109:21–27.
54. Pompilio G, Cannata A, Peccatori F, Bertolini F, Nascimbene A, Capogrossi MC, Biglioli P. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for myocardial regeneration: a novel strategy for cell collection and surgical injection. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1808-1812.
55. Fukuda K, Yuasa S. Stem Cells as a source of regenerative cardiomyocytes. *Circ Res* 2006, 98:1002-1013
56. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Blood.* 2004; 104: 3581–3587.
57. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Picke IJ, Mackay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701–705.
58. Condorelli G, Borello U, De Angelis L, Latronico M, Sirabella D, Coletta M, Galli R, Balconi G, Follenzi A, Frati G, Cusella De Angelis MG, Gioglio L, Amuchastegui S, Adorini L, Naldini L, Vescovi A, Dejana E, Cossu G. Cardiomyocytes induce endothelial cells to transdifferentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10733–10738.
59. Kudo M, Wang Y, Wani MA, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Implantation of bone marrow stem cells reduces the infarction and fibrosis in ischemic mouse heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:1113–1119.
60. Olivares EL, Ribeiro VP, Werneck de Castro JPS, Ribeiro KC, Mattos EC, Goldenberg RCS, Mill JG, Dohmann HF, dos Santos RR, de Carvalho ACC,

- Masuda MO. Bone marrow stromal cells improve cardiac performance in healed infarcted rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H464–H470.
61. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodelling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7:430–436.
62. Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H525–H532.
63. Gneccchi M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, Noiseux N, Zhang L, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*. 2005;11:367–368.
64. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science*. 2006; 311:1880 – 1885.
65. Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Sawen P, Roll W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann BK, Jacobsen SEW. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*. 2004;10:494 –501.
66. Fujii T, Yau TM, Weisel RD, Ohno N, Mickle DAG, Shiono N, Ozawa T, Matsubayashi K, Li R-K. Cell transplantation to prevent heart failure: a comparison of cell types. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:2062–2070.
67. Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ. Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation* 2011, 123:1771-1779
68. Jopling C, Sleep E, Raya M, Marti M, Raya A, Belmonte JC. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature*. 2010;464:606–609.
69. Kikuchi K, Holdway JE, Werdich AA, Anderson RM, Fang Y, Egnaczyk GF, Evans T, Macrae CA, Stainier DY, Poss KD. Primary contribution to zebrafish heart regeneration by *gata4*⁺ cardiomyocytes. *Nature*. 2010; 464:601–605.
70. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002;298:2188 –2190.
71. Raya A, Koth CM, Buscher D, Kawakami Y, Itoh T, Raya RM, Sternik G, Tsai HJ, Rodriguez-Esteban C, Izpisua-Belmonte JC. Activation of Notch signaling pathway precedes heart regeneration in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(suppl 1):11889 –11895.
72. Lepilina A, Coon AN, Kikuchi K, Holdway JE, Roberts RW, Burns CG, Poss KD. A dynamic epicardial injury response supports progenitor cell activity during zebrafish heart regeneration. *Cell*. 2006;127:607– 619.
73. Rosenblatt-Velin N, Lepore MG, Cartoni C, Beermann F, Pedrazzini T. FGF-2 controls the differentiation of resident cardiac precursors into functional cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 2005;115:1724 –1733.
74. Mathew LK, Sengupta S, Franzosa JA, Perry J, La Du J, Andreasen EA, Tanguay RL. Comparative expression profiling reveals an essential role for *raldh2* in epimorphic regeneration. *J Biol Chem*. 2009;284: 33642–33653.

6

SEL PROGENITOR ENDOTEL SEBAGAI PREDIKTOR PENYAKIT KARDIOVASKULER

- **PENDAHULUAN**
- **FAKTOR-FAKTOR BERPENGARUH TERHADAP JUMLAH DAN FUNGSI SEL PROGENITOR ENDOTEL (EPC)**
 - **DISLIPIDEMIA**
 - **HIPERTENSI**
 - **MEROKOK**
 - **ADMA**
- **SEL PROGENITOR ENDOTEL DAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **PENYAKIT JANTUNG KORONER TIDAK STABIL**
- **GAGAL JANTUNG**
- **KONDISI PENYAKIT LAIN**
- **DAFTAR PUSTAKA**

All we know is still infinitely less than all that still remains unknown.

William Harvey, 1578-1657 (De Motu Cordis et Sanguinis, 1628)

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler meliputi spektrum penyakit jantung koroner (PJK), penyakit vaskuler perifer (PVD), gagal jantung kronik, fibrilasi atrium, stroke, dan sejumlah faktor risiko hipertensi, hiperkolesterolemia, merokok, dan diabetes melitus.^{1,2} Dasar terjadinya kondisi ini adalah gangguan fisiologi endotel (kerusakan dan injuri endotel yang menyebabkan disfungsi) sehingga terjadi ketidakseimbangan dalam pemeliharaan homeostasis vaskuler dan pengaturan tekanan darah.³ Sel endotel matur memiliki kapasitas regenerasi terbatas.^{4,5} Karena itu, perkembangan penelitian diarahkan pada sel progenitor endotel (endotelial progenitor cell) dalam sirkulasi, yang berperan penting pada pemeliharaan integritas endotel, fungsi dan neovaskularisasi postnatal.⁶ Bukti lain menghubungkan EPC dengan kondisi klinis, terutama gangguan jumlah dan fungsi EPC pada penyakit kardiovaskuler.⁷

Pada pasien dengan PJK, separuh di antaranya tidak mempunyai faktor risiko konvensional yang mendasarinya.⁸ Karena itu, identifikasi faktor risiko atau marker lain yang menilai injuri vaskuler merupakan dasar konsep pencegahan primer dan sekunder dalam pengobatan penyakit kardiovaskuler.² Fungsi endotel dapat dinilai dari perubahan kuantitatif aliran darah arteri koronaria dan brakial dengan flow mediated dilatation (FMD) dan marker plasma von Willebrand factor (vWf).^{9,10,11} Sel progenitor endotel berasal dari sumsum tulang yang dilepaskan ke dalam aliran darah merupakan biomarker diagnostik dan prognostik penyakit kardiovaskuler,^{12,13} juga berfungsi dalam regenerasi kardiovaskuler.¹⁴

Sel progenitor bersirkulasi di dalam aliran darah, dan berpotensi untuk mengadakan *repair* kardiovaskuler setelah injuri. Pada

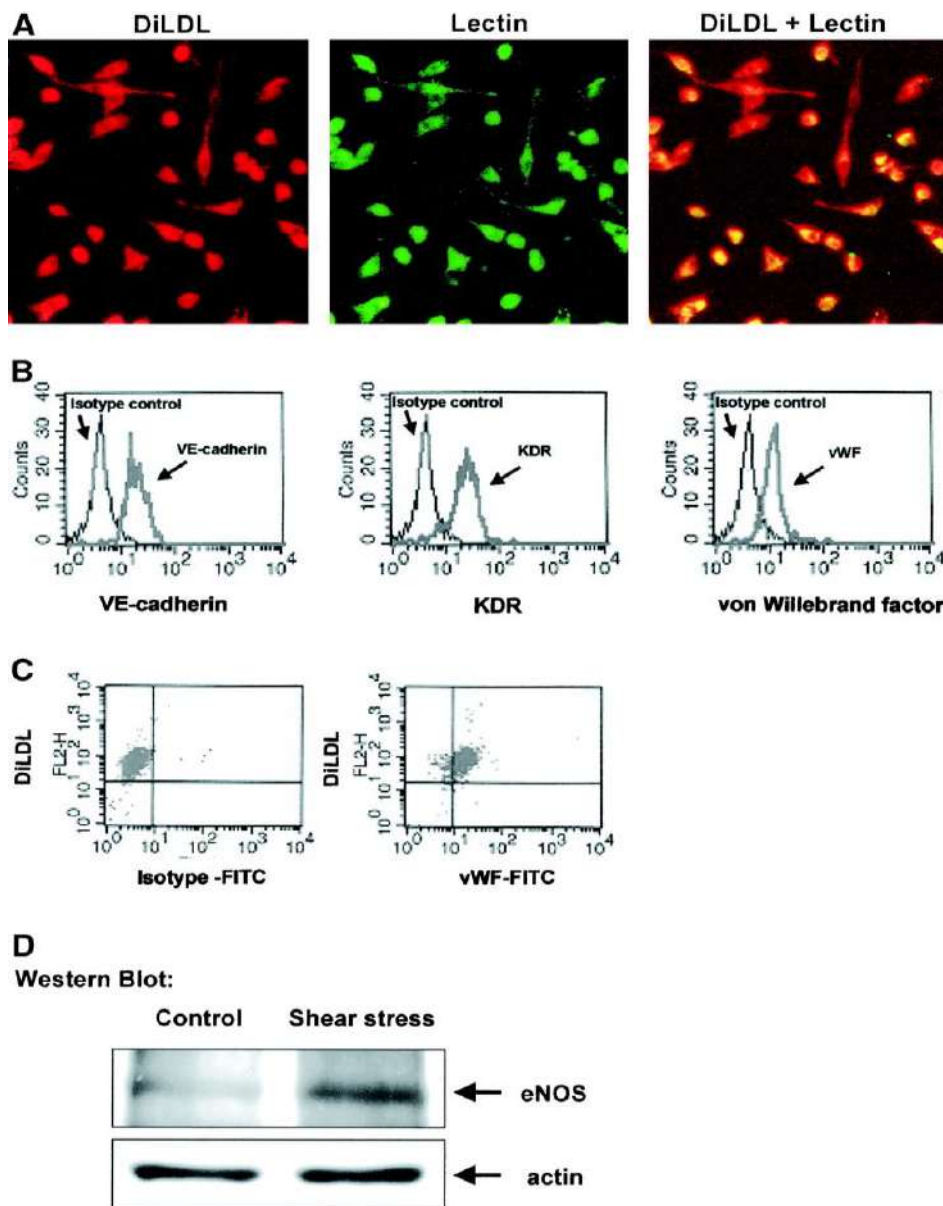
model hewan dengan iskemia anggota gerak, miokard dan iskemia serebral, sel progenitor vaskuler terinkorporasi ke area pertumbuhan vaskuler dan kardiomyosit secara aktif.^{15,16,17} Hal ini menunjukkan potensi terapeutik terjadi melalui pertumbuhan pembuluh darah baru, *vascular repair* melalui sekresi faktor pertumbuhan angiogenik yang mengaktifasi sel secara parakrin (sel bersebelahan),^{18,19} rekrutmen *cardiac stem cell* residen dan memperbaiki aliran darah miokard.¹⁴ (bab 6, vol 1) Derivat sel punca hematopoietik dengan subset CD34⁺ dan mengekspresikan antigen endotel yaitu reseptor vascular endotelial growth factor (VEGF-2), dengan marker sel permukaan CD133⁺ adalah bentuk dini populasi sel yang dikenal sebagai sel progenitor endotel (EPC, endothelial progenitor cell),^{20,21,22,23,24} karena sel CD34⁺ dan CD133⁺ berdiferensiasi menjadi fenotipe endotel matur (Gambar 1),²⁵ berdasarkan tampilan mikroskopik, karakteristik fungsi [uptake acetylated low-density lipoprotein (LDL)], sintesis *nitric oxide* dan ekspresi marker sel permukaan (E-selectin, von Willebrand factor, vascular endothelial cadherin, platelet-endothelial cell adhesion molecule, $\alpha_v\beta_{III}$, integrin, c-kit).¹⁸

Pemeriksaan ekspresi marker sel permukaan (E-selectin, von Willebrand factor, vascular endothelial cadherin, platelet-endothelial cell adhesion molecule) untuk memastikan fenotipe endotel dan dapat dilakukan dengan flow cytometer (Gambar 1).²⁵

Dengan flow cytometer, dapat dihitung sel CD34⁺ yang juga mengekspresikan CD133⁺ dan vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2 dan dengan kultur dapat ditentukan endothelial colony forming unit (e-CFU) (Gambar 2).²⁶ Perhitungan CD34⁺ dilakukan dengan menggunakan darah perifer secara imunomagnetik dengan anti-CD34, anti-

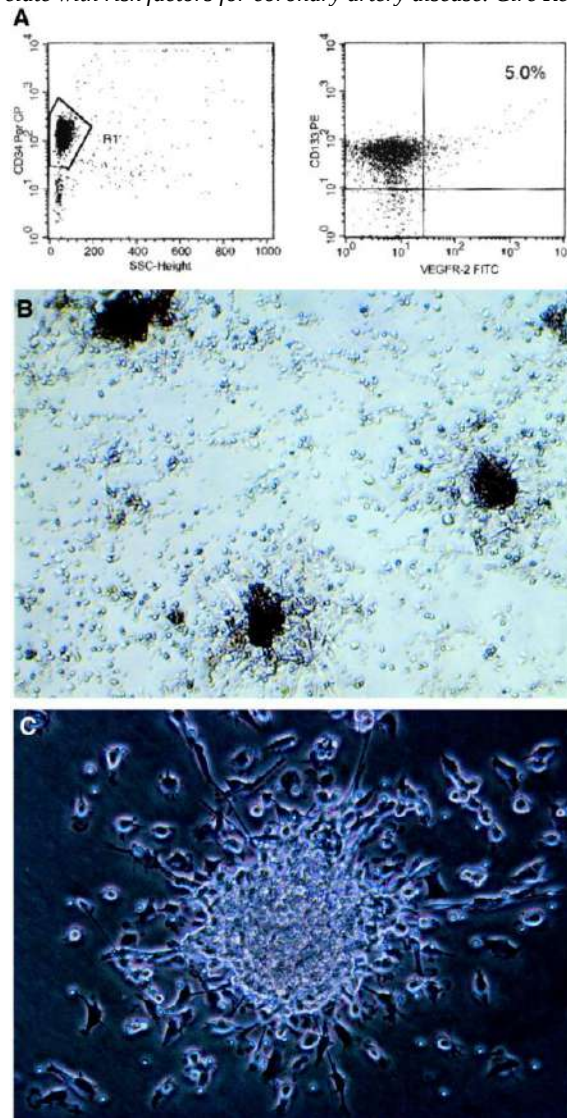
ACC133, dan anti-VEGFR-2 dilanjutkan dengan reagen sekunder (Gambar 2A).^{26,27} Untuk kultur sel mononuclear darah perifer dengan medium 199 (GIBCO BRL Life Technologies) disuplementasi dengan 20% fetal calf serum penicillin, dan streptomisin dalam wadah dilapisi human fibronectin.

Setelah 48 jam, sel nonadheren dikumpulkan dan diletakkan kembali ke dalam wadah. Medium pertumbuhan diganti setiap 3 hari dan koloni dihitung (Gambar 2B–2C).^{26,28} Konfirmasi *cell endothelial lineage* dilakukan dengan antibodi terhadap CD31, VEGFR-2 dan faktor VIII.



Gambar 1. Ciri EPC. A. Ambilan DiLDL (panel kiri) dan ikatan leptin (panel tengah) dilakukan untuk mengisolasi EPC dan dilihat dengan mikroskop fluorescense. Image yang saling tumpang tindih dari keduanya dapat dilihat pada panel kanan. B. Ekspresi protein marker endotel EPC dianalisis dengan flow cytometer fluorescence-activated cell sorter (FACS). Pewarnaan VE adherin, KDR, vWF (garis tebal) dibandingkan dengan kontrol isotop. C, Pewarnaan ganda EPC dengan DiLDL dan vWF. D. Ekspresi eNOS pada EPC.

Dikutip dari Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001;89:E1–7.



Gambar 2. Menghitung jumlah EPC. A. Karakteristik darah perifer EPC melalui pemeriksaan flow cytometer. Sel CD34⁺ ditentukan dan menunjukkan sifat side scatter (SSC) rendah (panel kiri). EPC diidentifikasi dari sel CD34⁺ dengan ekspresi bersama AC133⁺ dan VEFR-2 (panel kanan). B dan C. Mikroskop phase-contrast koloni EPC, dengan ciri sel pipih, tipis multipel keluar dari kumpulan sel bulat di bagian tengah, dengan berbagai derajat pembesaran (x32 pada B dan x200 pada C).

Dikutip dari Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 2004;110:1209–12.

FAKTOR-FAKTOR BERPENGARUH TERHADAP JUMLAH DAN FUNGSI SEL PROGENITOR ENDOTEL (EPC)

Jumlah sel progenitor endotel terbatas di dalam sirkulasi pada manusia sehingga sulit

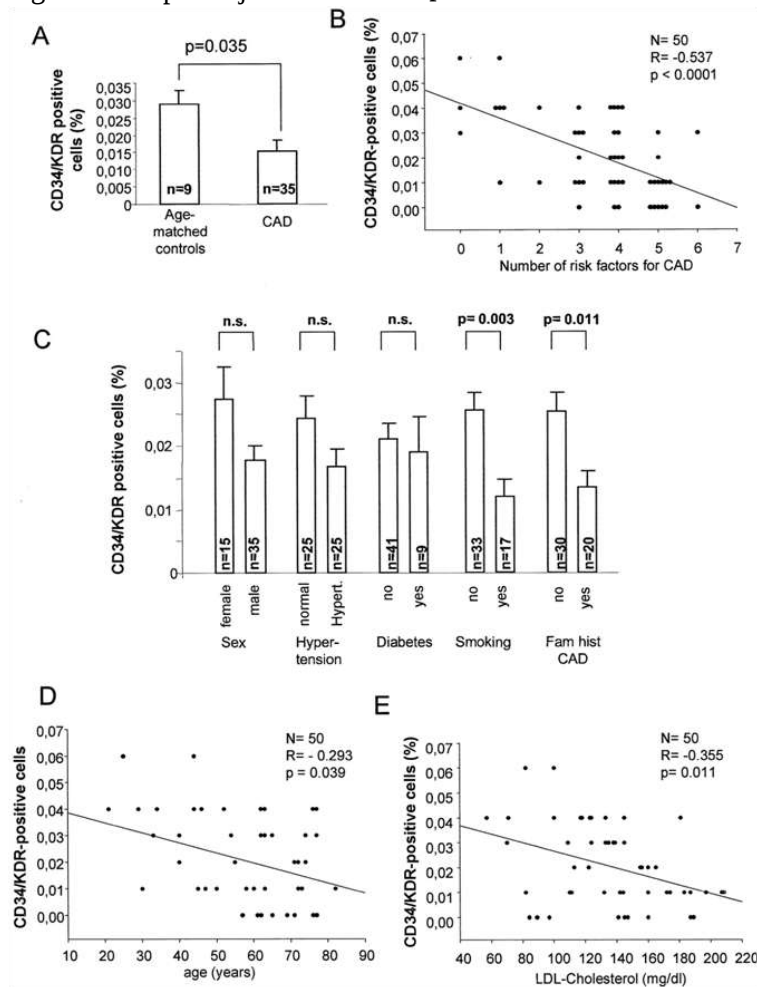
mengidentifikasi nilai rentang normal.⁶ Namun, penelitian Powell et al., mendapatkan bahwa jumlah sel mononuclear CD34⁺/CD133⁺ sebesar 0.121±0.038% pada orang normal.²⁴

Faktor usia berpengaruh terhadap jumlah dan fungsi EPC.^{29,30,31} Vasa et al., melaporkan bahwa jumlah CD34⁺/VEGF-2 (kinase insert domain receptor (KDR)⁺ menurun pada kelompok semakin lanjut usia dan pasien PJK (Gambar 3).²⁵ Scheubel et al., juga melaporkan menurunnya EPC pada PJK stabil dan bergantung pada usia.³⁰

Berbagai faktor risiko berkorelasi dengan jumlah dan fungsi EPC (Tabel 1).⁶ Paparan kronik dari faktor risiko dapat merusak sel endotel dan kondisi ini memerlukan penggantian sel, karena faktor risiko ini berpengaruh terhadap mobilisasi, integrasi pada tempat injuri di vaskuler dan kapasitas angiogenik. Disfungsi EPC dapat terjadi akibat

apoptosis dan penuaan, juga gangguan di dalam niche sel progenitor sumsum tulang.^{32,33,34}

Berkurangnya kadar angiogenik dan sitokin mobilisasi berhubungan dengan faktor usia dan hal ini menyebabkan gangguan mobilisasi EPC secara *in vivo*. Produksi vascular endothelial growth factor (VEGF) dan nitric oxide (NO) juga menurun dengan semakin lanjut usia.^{35,36,37,38} Faktor-faktor ini bekerja secara sinergik dalam mobilisasi, migrasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel.^{33,37} Perubahan pada aktivitas telomerase juga berpengaruh terhadap kapasitas EPC.



Gambar 3. Efek faktor risiko terhadap sel CD34⁺/KDR⁺. A, sel CD 34⁺/KDR⁺ dideteksi dalam darah perifer pada 35 pasien dengan PJK dan 9 subjek sebagai kontrol, B-E, jumlah sel CD34⁺/KDR⁺ pada 35 pasien dan 15 orang sehat dihubungkan dengan jumlah faktor risiko (B) dan masing-masing faktor risiko (C-E).

Dikutip dari Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001;89:E1–7.

Tabel 1. Sel Progenitor Endotel dan Faktor Risiko Kardiovaskuler

Studi	Faktor Risiko	Pasien	Efek thdp jlh EPC	Efek thdp fungsi
Vasa et al ²⁵	LDL	PJK Hipertensi Migrasi	CD34 KDR, NECFU	Migrasi NE
Hill et al ²⁸	Total kolesterol	Merokok Sehat LDL	CD34/KDR, dlm kultur CFU	NE thd migrasi ND
Chen et al ³⁸	Total kolesterol	PJK	dlm kultur	migrasi, adhesi, kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i> ND
Pellegatta et al ³⁹	HDL, trigliserida	Sehat	CFU	
Loomans et al ⁴⁰	Diabetes	DM tipe 1	dlm kultur	Kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Tepper et al. ⁴¹	Diabetes	DM tipe 2	dlm kultur	Kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Pistrosch et al. ⁴²	Diabetes	DM tipe 2	NE	Adhesi
Kondo et al. ⁴³	Merokok	Sehat	Sel CD45/Cd34/CD133/ KDR dlm kultur	ND
Chen et al. ⁴⁴	Homosistein	Sehat	dlm kultur	Proliferasi, migrasi, adhesi, kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Thum et al. ⁴⁵	ADMA	PJK	CD34 ⁺ /CD133 ⁺ , CFU	Diferensiasi kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i> Aktivitas NO syntase

ADMA, asymmetric dimethylarginine; PJK, penyakit jantung koroner, CFU, colony-forming units of EPCs; EPC, endothelial progenitor cell; HDL, high-density lipoprotein; KDR, kinase insert domain receptor; LDL, low-density lipoprotein; ND, no data; NE, no effect; NO, nitric oxide, dlm, dalam.

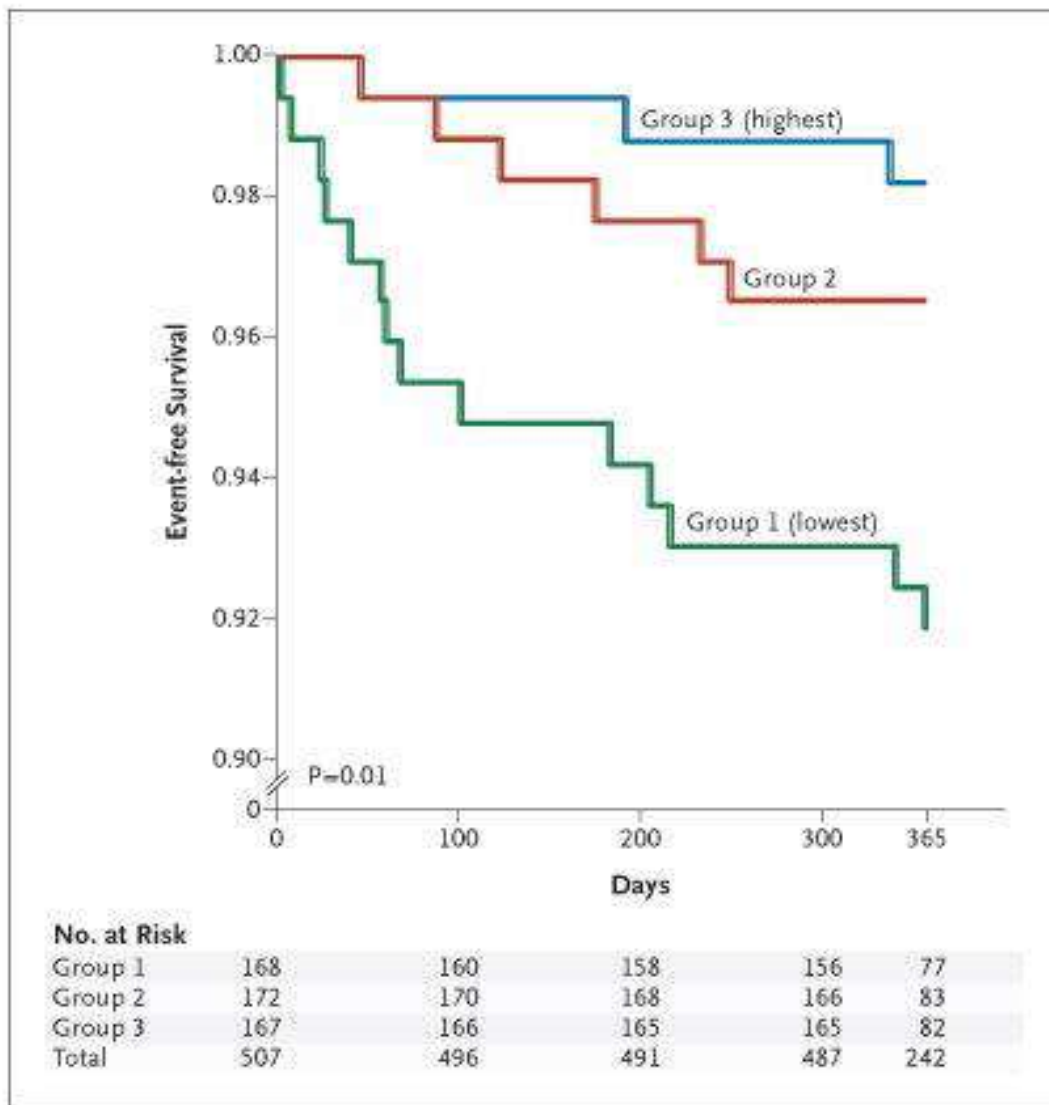
Dikutip dari Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:741–52.

Penelitian Hil et al., mendapatkan bahwa jumlah EPC berkorelasi dengan fungsi endotel dan merupakan prediktor lebih baik daripada

kombinasi skor faktor resiko Framingham.²⁸ Jumlah EPC memprediksi kejadian kardiovaskuler pada pasien dengan PJK.

Penelitian Werner et al., melibatkan 519 pasien PJK yang dikonfirmasi dengan angiografi mendapatkan bahwa kelangsungan hidup (survival) kumulatif meningkat pada pasien dengan kadar EPC tinggi (Gambar 3).⁴⁶ Dengan kata lain, kadar rendah EPC berhubungan dengan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskuler, kejadian kardiovaskuler mayor pertama, revaskularisasi dan hospitalisasi dibandingkan dengan pasien dengan jumlah EPC tinggi. Hubungan antara level EPC dengan kematian akibat kardiovaskuler adalah bersifat independen baik terhadap keparahan penyakit jantung koroner, diagnosis *acute coronary syndrome* pada saat rekrutmen pasien, faktor risiko kardiovaskuler, maupun terapi obat yang berpengaruh terhadap outcome kardiovaskuler.⁴⁶

EPC dikategorikan ke dalam 3 kelompok berdasarkan transformasi ke dalam logaritma (base 10). Kelompok 1 menggambarkan pasien dengan jumlah log EPC 1.71 atau kurang, kelompok 2 adalah jumlah log 1,72-1.96 dan kelompok 3, pasien dengan jumlah log 1.97-3.02 (Gambar 4).⁴⁶ Kejadian kardiovaskuler mayor pertama (infark miokard akut, hospitalisasi, revaskularisasi, kematian akibat penyebab kardiovaskuler) adalah berhubungan dengan penurunan kadar sel progenitor endotel.⁴⁶ Karena itu, pengukuran jumlah EPC dapat membantu untuk menentukan pasien dengan risiko dan prognostik kejadian kardiovaskuler.⁴⁷



Gambar 4. Survival pasien dengan PJK didasarkan pada jumlah EPC CD34⁺ KDR⁺.

Dikutip dari Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. *Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes*. *N Engl J Med* 2005; 353:999 -1007.

DISLIPIDEMIA

Jumlah colony forming unit (CFU) dari EPC menurun secara signifikan pada pasien dengan peningkatan kadar kolesterol.³⁰ Pada pasien dengan PJK, kadar kolesterol LDL berbanding terbalik dengan jumlah EPC (Gambar 3).²⁵

Secara *in vitro*, hasil isolasi EPC menunjukkan gangguan fungsi, seperti proliferasi, migrasi, adhesi dan kapasitas vaskulogenik pada pasien dengan hiperkolesterolemia.^{25,38} Reduksi

jumlah EPC bisa mencapai 70% jika dipaparkan pada kultur yang ditambahkan LDL teroksidasi dan kondisi ini dapat menyebabkan akselerasi gangguan fungsi baik penuaan EPC maupun inaktivasi telomerase.^{48,49}

HIPERTENSI

Hipertensi merupakan faktor risiko paling kuat terhadap gangguan migrasi EPC.²⁵ Angiotensin II mengurangi aktivitas telomerase dalam EPC dan mempercepat penuaan EPC melalui

kenaikan stres oksidatif. Penelitian Hill et al., mendapatkan bahwa CFU dari EPC menurun secara signifikan pada pasien hipertensi ($p=0,04$).²⁸ Pada pasien risiko tinggi, jumlah EPC menurun dibandingkan dengan orang risiko rendah dan pada usia lanjut, risiko tinggi lebih cepat terjadi.²⁸ Penelitian Vasa et al., tidak mendapatkan penurunan sel CD34⁺KDR⁺ dibandingkan dengan kelompok kontrol (Gambar 3).²⁵

DIABETES MELITUS

Diabetes melitus merupakan faktor penting risiko kardiovaskuler, dan dapat mengganggu neovaskularisasi yang diinduksi iskemia.^{50,51} Jumlah EPC menurun pada diabetes tipe 1 dan 2.^{40,41} Disfungsi EPC mungkin mendasari komplikasi patogenesis vaskuler pada pasien diabetes.⁶ Proliferasi, adhesi, dan angiogenik EPC juga terganggu.^{40,41,42} Media kultur EPC pasien diabetes tipe 1 tidak hanya menurun dalam kapasitas angiogenik, tetapi juga mengandung inhibitor terhadap pembentukan tubulus.⁴⁰ Tepper et al., mendapatkan bahwa sel endotel matur tidak mampu terinkorporasi ke dalam tubulus pembuluh darah diabetes tipe 2.⁴¹ Penurunan jumlah dan disfungsi EPC pada kedua tipe diabetes berbanding terbalik dengan kadar HbA1c, yang berarti bahwa derajat disregulasi glikemik berhubungan dengan patofisiologi EPC.⁶ Penelitian Hill et al., mendapatkan bahwa CFU dari EPC menurun pada pasien diabetes secara signifikan ($p<0,04$).²⁸

MEROKOK

Merokok merupakan prediktor signifikan terhadap penurunan EPC.²⁵ Jumlah EPC berkorelasi terbalik dengan jumlah batang rokok yang diisap.⁴³ EPC pada perokok berat mati prematur pada fase awal kultur. Sebaliknya berhenti merokok menyebabkan jumlah EPC meningkat, terutama terjadi pada perokok yang mengisap dalam jumlah sedikit. Namun, jika kembali merokok, jumlah EPC kembali menurun dengan cepat sampai pada level sebelum berhenti merokok. Tampaknya efek nikotin terhadap aktivitas dan fungsi EPC bersifat dose-dependent,⁶ artinya semakin banyak merokok, semakin besar pula penurunan jumlah EPC.

ADMA

Asymmetric dimethylarginine (ADMA), suatu NO syntase endogen, berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan menghambat angiogenesis.⁶ ADMA adalah suatu biomarker independen dalam prediksi kejadian atau kematian kardiovaskuler.⁵² Kadar ADMA dalam darah berbanding terbalik dengan jumlah sel progenitor. Pemeriksaan *in vitro* menunjukkan bahwa ADMA menghambat fungsi EPC.⁴⁵

SEL PROGENITOR ENDOTEL DAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Gangguan pada jumlah dan fungsi EPC dapat terjadi pada sejumlah penyakit kardiovaskuler (Tabel 2).⁶

Tabel 2. Sel Progenitor Endotel dan Penyakit Kardiovaskuler

Studi	Pasien	Efek thdp jumlah EPC	Efek thdp fungsi
Hoeschen et al. ⁵³	Stable CAD	CFU	Migrasi, kapasitas Vaskulogenik <i>in vivo</i>
George	Unstable angina	CFU	NE Adhesion

et al.⁵⁴

Massa et al ⁵⁵	MI stable CAD	CD34+/KDR NE	ND
Shintani et al ⁵⁶	MI	CD34, CFU	ND
Valgimigli et al. ²⁶		CFU dan CD34+/KDR+ NYHA functional class I NYHA functional class III-IV	ND
Foresta et al. ⁵⁷	Disfungsi ereksi	EPC	ND
George et al ⁵⁸	Diffuse in stent Stenosis	CFU	ND
Simper et al ⁵⁹	Transplant Arteriopathy	CFU	ND
Taguchi et al ⁶⁰	Cerebrovascular Aterosklerosis	CD34+/CD133+ pada infark serebral Tdk ada hubungan dgn aterosklerosis	ND
Ghani et al ⁶¹	Stroke	CFU	ND

CFU, colony-forming units of EPCs; EPC, endothelial progenitor cell; HDL, high-density lipoprotein; KDR, kinase insert domain receptor; LDL, low-density lipoprotein; ND, no data
NYHA, New York Heart Association.

Dikutip dari Shantsila E, Watson T, Lip GYH. *Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. J Am Coll Cardiol* 2007; 49:741–52.

PENYAKIT JANTUNG KORONER STABIL

Secara *in vitro*, kapasitas fungsional sumsum tulang mononuklear secara signifikan menurun pada pasien dengan PJK. Hal ini dapat dilihat dari kapasitas perbaikan terhadap perfusi ketika ditransplantasikan pada mencit dengan iskemia anggota gerak,^{53,55} meskipun jumlah CD34⁺/CD45 dan CD 133/CD34 pada PJK kronik sama dengan subjek kontrol.⁶

PENYAKIT JANTUNG KORONER TIDAK STABIL

Jumlah EPC colony forming unit (CFU) meningkat pada PJK tidak stabil, tetapi tidak terjadi perubahan pada sifat adhesif. Jumlah EPC menurun hingga 50% setelah klinis stabil.⁵⁴ Terdapat korelasi antara kadar C-reactive protein (CRP) dengan jumlah EPC sirkulasi, tetapi tidak dengan kapasitas adhesi. Ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik memegang peranan dalam mobilitasi EPC pada pasien dengan angina tidak stabil.⁵⁵ CRP dapat menghambat proliferasi, survival, diferensiasi dan fungsi EPC, berarti CRP berperan penting

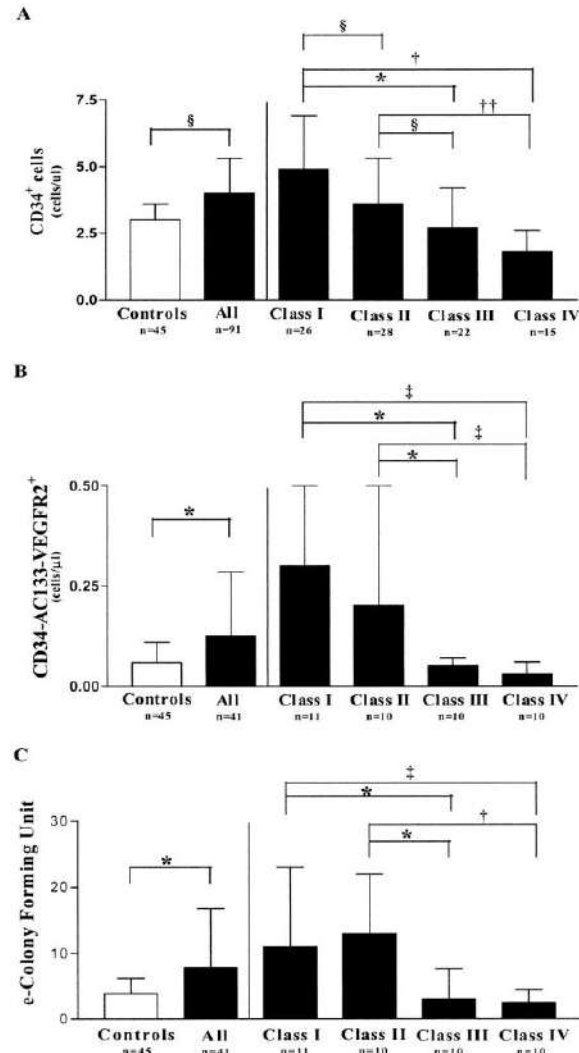
dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler.⁶²

Pada keadaan infark miokard, jumlah EPC meningkat secara signifikan pada fase awal penyakit dan mencapai puncak pada hari ke-7.^{55,56} Selanjutnya jumlah EPC menurun sampai pada level subjek kontrol dalam 60 hari.⁵⁶ Kadar VEGF plasma (faktor pertumbuhan yang berhubungan dengan angiogenesis) berhubungan erat dengan jumlah EPC sirkulasi, dan level mencapai puncak pada hari ke-7.⁵⁶ Data ini menunjukkan pentingnya VEGF dalam mobilisasi EPC pada sindroma koroner akut. Pada model tikus, jumlah dan fungsi EPC menurun setelah infark miokard.⁶³

GAGAL JANTUNG

Jumlah EPC meningkat pada pasien dengan gagal jantung akut dan berkorelasi dengan level sitokin tumor necrosis alpha.²⁶ Perbedaan jumlah EPC berhubungan dengan stadium gagal jantung, dengan jumlah relatif meningkat pada stadium awal gagal jantung (New York Heart Association kelas I dan II) dan level semakin menurun pada NYHA kelas III dan IV (Gambar 5).²⁶ Biomarker brain natriuretic peptide (BNP) yang tinggi berhubungan dengan menurunnya EPC.⁵⁶

Inkubasi serum pasien gagal jantung menginduksi apoptosis sel endotel dan penurunan *nitric oxide synthase* endotel,⁶⁴ berarti terjadi disfungsi endotel berat. Karena itu, peningkatan CD34⁺ dan EPC pada awal gagal jantung menunjukkan kerusakan endotel berat dan difus. Sedangkan menurunnya sel progenitor pada penyakit fase lanjut menunjukkan bahwa pola sumsum tulang bersifat bifasik dalam respon terhadap gagal jantung.²⁶



Gambar 5. Sel CD34⁺ dan EPC pada populasi penelitian. Sel CD34⁺ (A), CD34⁺AC133⁺VEGFR (B), dan eCFU (C) pada kontrol dan pasien, dianggap sebagai populasi keseluruhan (All) atau per kelas fungsional New York Heart Association. * $P < 0.01$; † $P < 0.001$; †† or ‡† $P < 0.005$; § $P < 0.05$.

Dikutip dari Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 2004;110:1209–12.

KONDISI PENYAKIT LAIN

Jumlah EPC menurun pada pasien dengan disfungsi ereksi⁵⁷ dan pasien dengan stent restenosis,⁵⁸ transplantasi jantung pada pasien vaskulopati.⁵⁹ Jumlah EPC tidak berhubungan dengan derajat aterosklerosis serebral ini sendiri.⁶⁰ Namun, kadar EPC secara signifikan menurun pada pasien stroke dan pasien dengan

aterosklerosis (termasuk tanpa gejala klinis stroke).⁶¹ Jumlah EPC berkorelasi dengan aliran darah regional pada area hipoperfusi otak.⁶¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Boos CJ, Lip GYH, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:1538-1547.
2. McGill HC, Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) Study. *Circulation* 2008;117:1216-1227
3. Blann AD. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;33:256-61.
4. Caplan BA, Schwartz CJ. Increased endothelial cell turnover in areas of in vivo Evans blue uptake in the pig aorta. *Atherosclerosis* 1973;17:401-17.
5. Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis. *J Mol Med* 2004;82:671-7.
6. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9: 702-12.
7. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:741-52.
8. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
9. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92:652-62
10. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
11. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII-complex and endothelial damage. *Lancet* 1975;i:1430.
12. Liao R, Pfister O, Jain M, Mouquet F. The bone marrow-cardiac axis of myocardial regeneration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50:18-30.
13. Wojakowski W, Kucia M, Kazmierski M, Ratajczak MZ, Tendera M. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? *Heart.* 2008;94: 27-33.
14. Lim H. Role of endothelial progenitor cell in cardiovascular regeneration. *JKM* 2011; 5: 382-395.
15. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Wagner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.* 1999;85:221-228.
16. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Wagner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med.* 1999;5:434-438.
17. Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:1311-1325.
18. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T,

- Witzenbichler B, Schatterman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964–967.
19. He T, Smith LA, Harrington S, Nath KA, Caplice NM, Katusic ZS. Transplantation of circulating endothelial progenitor cells restores endothelial function of denuded rabbit carotid arteries. *Stroke*. 2004;35:2378–2384
 20. Shi Q, Rafii S, Wu MH-D, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita A, Kothari S, Mohle R, Sauvage LR, Moore MAS, Storb RF, Hammond WH. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood*. 1998;92:362–367.
 21. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, Wagener C, Pantel K, Otte M, Schuch G, Schafhausen P, Mende T, Kilic N, Kluge K, Schafer B. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood*. 2000;95:3106 – 3112.
 22. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, Oz MC, Hicklin DJ, Witte L, Moore MA, Rafii S. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95:952–958.
 23. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 1997;90:5002–5012.
 24. Powell TM, Paul JD, Hill JM, Thompson M, Benjamin M, Rodrigo M, McCoy JP, Read EJ, Khoo HM, Leitman SF, Finkel T, Cannon III RO. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:296–301.
 25. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001;89:E1–7.
 26. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 2004;110:1209–12.
 27. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34_ cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95:952–958.
 28. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593– 600.
 29. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003;108: 457–63.
 30. Scheubel RJ, Zorn H, Rolf-Edgar S, et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Col Cardiol* 2003;42:2073–80.
 31. Edelberg JM, Tang L, Hattori K, Lyden D, Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore agingimpaired cardiac angiogenic function. *Circ Res* 2002;90:e89–e93.
 32. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem cell and progenitor cells. *Nat Med* 2003;9:1370–6.
 33. Assmus B, Urbich C, Aicher A, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;92:1049 –55.
 34. Rivard A, Berthou-Soulie L, Principe N, et al. Age dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity. *J Biol Chem* 2000;275:

- 29643–7.
35. Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA, et al. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest* 1996;98:899–905.
36. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation* 2002;105:2133–5.
37. Hoffmann J, Haendeler J, Aicher A, et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli. *Circ Res* 2001;89:709–15.
38. Chen JZ, Zhang FR, Tao QM, Wang XX, Zhu JH. Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2004;107: 273–80.
39. Pellegatta F, Bragheri M, Grigore L, et al. In vitro isolation of circulating endothelial progenitor cells is related to the high density lipoprotein plasma levels. *Int J Mol Med* 2006;17:203–8.
40. Loomans CJM, deKoning EJP, Staal FJT, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction. A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type I diabetes. *Diabetes* 2004;53:195–9.
41. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106:2781–6.
42. Pistrosch F, Herbrig K, Oelschlaegel U, et al. PPARgamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005;183:163–7.
43. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1442–7.
44. Chen JZ, Zhu JH, Wang XX, et al. Effects of homocysteine on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:233–9.
45. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1693–701.
46. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999–1007.
47. Wojakowski W, Kucia M, Kazmierski M, et al. Circulating progenitor cells in stable coronary heart disease and acute coronary syndromes: relevant reparatory mechanism? *Heart* 2008 94: 27–33
48. Wang X, Chen J, Tao Q, Zhu J, Shang Y. Effects of ox-LDL on number and activity of circulating endothelial progenitor cells. *Drug Chem Toxicol* 2004;27:243–55.
49. Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Nishio I. Oxidized low-density lipoprotein induces endothelial progenitor cell senescence, leading to cellular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:407–13.
50. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554–60.
51. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99: 2239–42.
52. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:e53–9.
53. Heeschen C, Lehman R, Honold J, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109: 1615–22.
54. Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood* 2005;105:199–206.

55. George J, Goldstein E, Abashidze S, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J* 2004;25:1003–8.
56. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776–9.
57. Foresta C, Caretta N, Lana A, Cabrelle A, Palu G, Ferlin A. Circulating endothelial progenitor cells in subjects with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2005;17:288–90.
58. George J, Herz I, Goldstein E, et al. Number and adhesive properties of circulating endothelial progenitor cells in patients with in-stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e57–e60.
59. Simper D, Wang S, Deb A, et al. Endothelial progenitor cells are decreased in blood of cardiac allograft patients with vasculopathy and endothelial cells of non cardiac origin are enriched in transplant atherosclerosis. *Circulation* 2003;107:143–9.
60. Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, et al. Circulating CD34- positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 2004;109:2972–5.
61. Ghani U, Shuaib A, Salam A, et al. Endothelial progenitor cells during cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36:151–3.
62. Verma S, Kukiszewski MA, Li S-H, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. *Circulation* 2004;109:r91–100.
63. Thum T, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Bone marrow molecular alterations after myocardial infarction: impact on endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2006;70:50–60.
64. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- α . *Circulation*.1999; 100: 1983-1991.

7

TERAPI SEL PROGENITOR ENDOTEL PADA PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK KRONIK

- **PENDAHULUAN**
- **PENELITIAN KLINIS PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK KRONIK**
- **NEOVASKULARISASI DAN REVASKULARISASI**
- **APLIKASI TERAPEUTIK SEL PROGENITOR ENDOTEL**
- **DAFTAR PUSTAKA**

One can resist invading armies but one cannot resist an invasion of ideas.

-Victor Hugo, 1802-1885 (*Histoire d'un Crime*, 1852)-

PENDAHULUAN

Penyakit jantung iskemik atau dikenal penyakit jantung koroner (PJK) kronik adalah suatu penyakit akibat obstruksi pada arteri koronaria, yang menimbulkan gejala angina pectoris karena iskemia miokard yang disebabkan oleh plak aterosklerotik.¹ Presentasi klinis PJK dapat bersifat asimtomatik (silent) iskemia miokard,² gagal jantung, aritmia, dan kematian mendadak.¹ Penatalaksanaan farmakologik PJK adalah pemberian obat antiangina, seperti nitrat, β -blocker, calcium antagonist, untuk menghilangkan nyeri dada.^{1,2} Pengendalian faktor risiko menggunakan aspirin, angiotensin-converting enzyme (ACEI) atau angiotensin receptor blocker (ARB), dan obat penurun kolesterol, telah terbukti menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan PJK stabil.^{1,2} Tindakan revaskularisasi dapat mengurangi gejala seperti percutaneous coronary intervention (PCI) atau balonisasi dan coronary artery bypass grafting (CABG), tetapi dalam penelitian klinis tidak mengurangi kejadian infark miokard dan angka kematian.³

Penelitian eksperimental dan klinis telah menunjukkan bahwa pemberian sel progenitor endotel pada pasien dengan iskemia miokard dapat meningkatkan fungsi miokard.^{4,5} Sifat plastisitas sel punca dan pelepasan berbagai sitokin yang menarik sel punca ke area injuri mendasari terjadinya homing, engraftment^{6,7,8,9,10,11} dan transdiferensiasi ke dalam sel endotel vaskuler (neovaskularisasi dan reendotelisasi)^{12,13} dan kardiomyosit yang aktif (regenerasi)¹⁴ sehingga aliran darah ke dalam miokard meningkat.¹⁴ Jumlah sel progenitor yang meningkat dalam sirkulasi,¹²⁸ yang diinduksi dengan transplantasi dan

mobilisasi, dapat memperbaiki integritas dinding endotel, menekan pembentukan neointima dan aliran darah ke tempat iskemik.¹⁵

PENELITIAN KLINIS PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK KRONIK

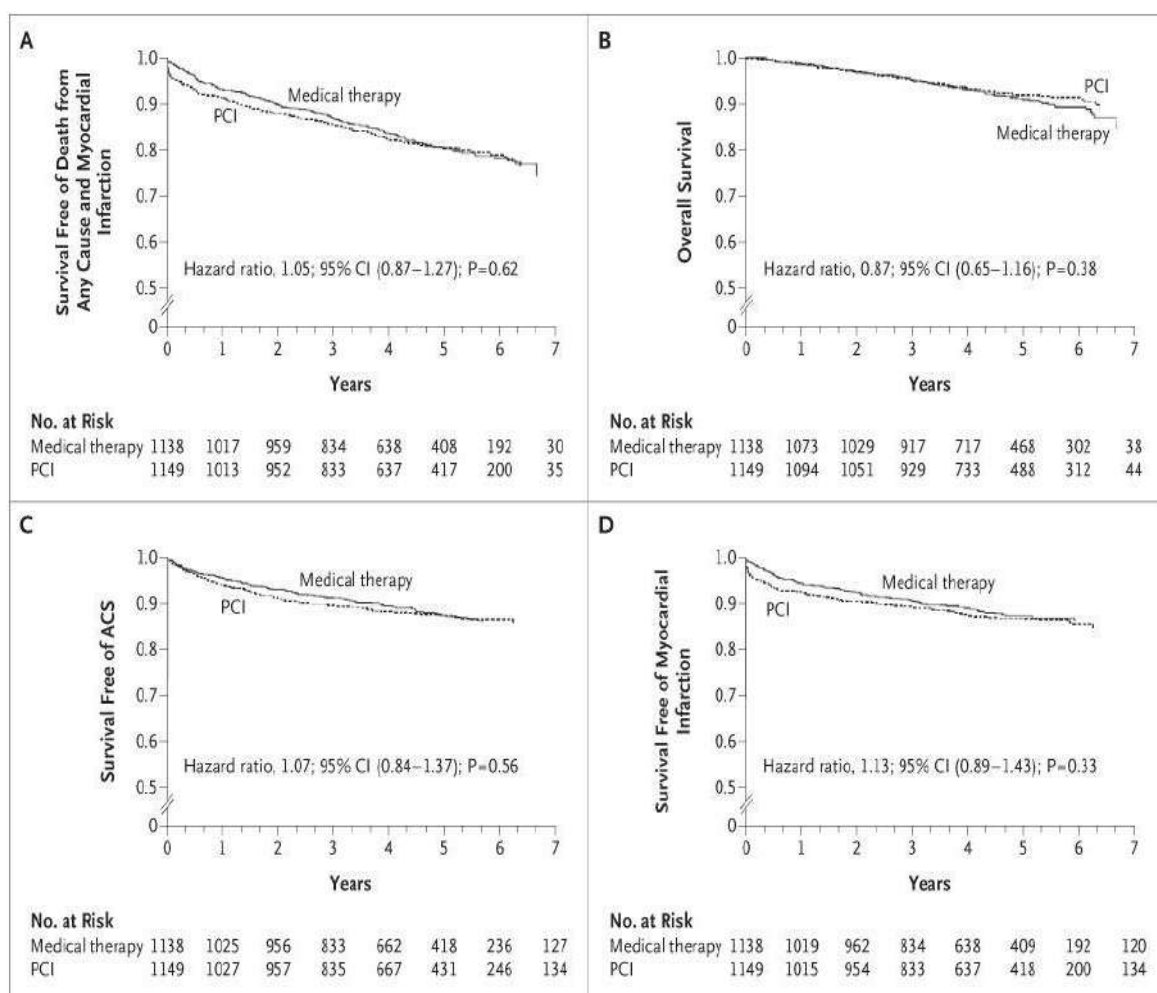
Hasil dua uji klinis berskala besar untuk penatalaksanaan penyakit jantung koroner stabil kronik (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation [COURAGE]¹⁶ dan Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes [BARI-2D])¹⁷ yang dimuat di *New England Journal of Medicine* menimbulkan perdebatan sengit mengenai peran revaskularisasi versus pendekatan konservatif.³ Pencegahan sekunder merupakan strategi penting untuk kejadian infark miokard dan kematian mendadak, namun indikasi, waktu dan metode revaskularisasi menimbulkan kontroversi.³ Peneliti dari kedua kelompok ini menyimpulkan bahwa pada pasien tertentu yang dirandomisasi untuk angiografi, angka kematian dan infark miokard tidak berbeda antara revaskularisasi dengan terapi farmakologik.³ Ini berarti bahwa tindakan percutaneous coronary intervention (PCI) dan CABG (coronary artery bypass grafting) tidak meningkatkan angka harapan hidup pada pasien dengan PJK stabil kronik.

Penelitian COURAGE yang melibatkan 2287 pasien dengan iskemia miokard dan PJK dibagi atas 1149 pasien yang menjalani PCI dan terapi farmakologik optimal dan 1138 pasien dengan terapi farmakologik optimal saja, mendapatkan bahwa selama 4,6 tahun

didapati 211 kejadian primer pada kelompok PCI dan 202 kejadian pada kelompok farmakologik (CI, 0,87-1,27, $p=0.62$). Tidak ada perbedaan angka kematian, infark miokard dan stroke (95% CI 0,87-1,27, $p=0.62$) (Gambar 1).¹⁶

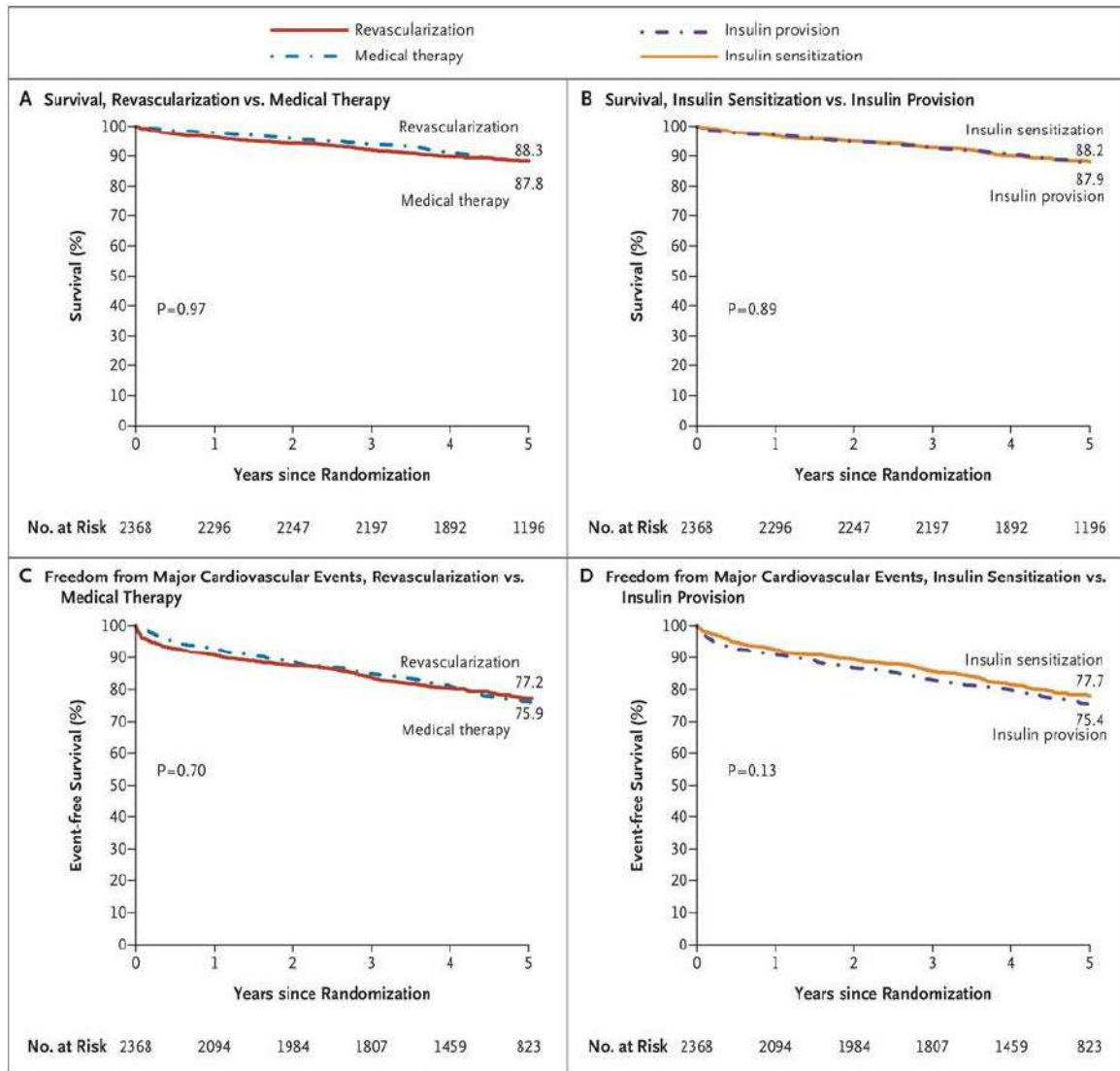
Studi BARI-2 merekrut 2368 pasien dengan penyakit jantung dan diabetes tipe 2 dan dibagi atas 4 kelompok; 763 pasien dibagi atas 2 kelompok, 385 pasien

mendapat terapi medis vs 378 mendapat CABG, dan 1605 pasien lagi dibagi menjadi 2 kelompok dengan 807 pasien mendapat PCI dan 798 pasien mendapat terapi medis. Kelompok revaskularisasi disebut sebagai kelompok revaskularisasi. Selama 5 tahun penelitian, tidak didapati perbedaan angka harapan hidup antara kelompok revaskularisasi (88,3%) dan kelompok terapi medis (87,8) secara signifikan (Gambar 2).¹⁷



Gambar 1. Kurva survival Kaplan–Meier. Pada Panel A. Outcome primer kematian pada kelompok PCI sebesar 19.0% dan pada kelompok farmakologik 18.5%. Pada panel B, selama 4.6 tahun kematian akibat berbagai penyebab pada kelompok PCI 7,5% dan kelompok farmakologik 8.3%. Panel C. Hospitalisasi akibat sindroma koroner akut 12.4% pada kelompok PCI dan 11.8% pada kelompok farmakologik. Panel D, infark miokard terjadi 13.2% pada PCI dan 12.3 % pada kelompok farmakologik.

Dikutip dari Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.



Gambar 2. Tidak ada perbedaan angka harapan hidup (survival) antara kelompok revaskularisasi dan kelompok terapi medikamentosa (Panel A) dan antara kelompok insulin sensitization dan kelompok insulin provision (Panel B). Angka kejadian kardiovaskuler mayor (kematian, infark miokard, stroke) juga tidak berbeda secara signifikan antara kelompok revaskularisasi dengan kelompok terapi medikamentosa (Panel C) dan antara kelompok insulin-sensitization dan kelompok insulin-provision.

Dikutip dari BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.

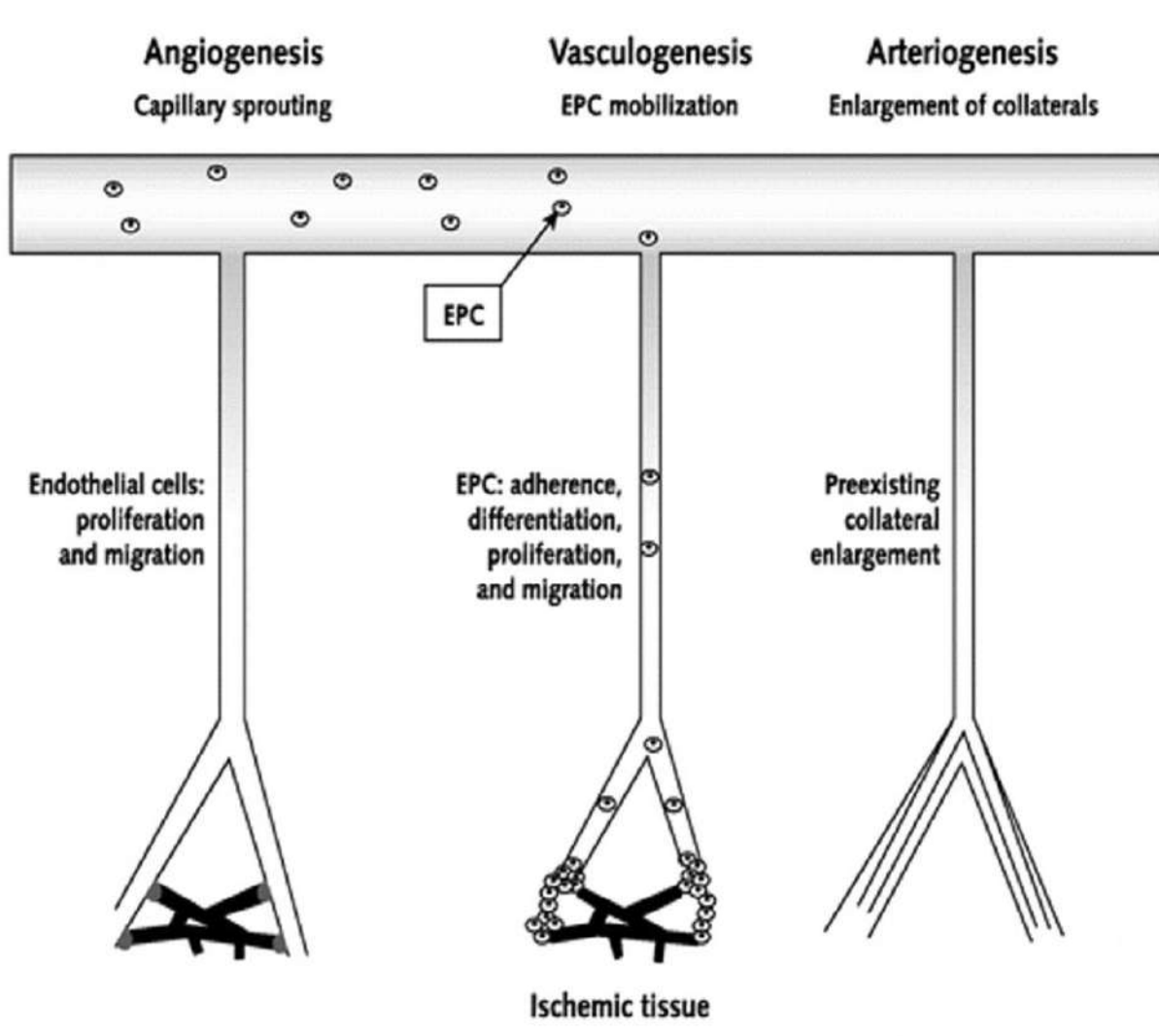
NEOVASKULARISASI DAN REVASKULARISASI

Neovaskularisasi adalah suatu istilah umum yang meliputi tiga bentuk pertumbuhan

pembuluh darah baru: vaskulogenesis, angiogenesis dan arteriogenesis.¹² Pada waktu dewasa, neovaskularisasi terjadi untuk memberikan oksigen dan nutrisi yang memadai untuk kelangsungan hidup jaringan.

Istilah vaskulogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah pada embrio. Hal ini terjadi melalui diferensiasi sel progenitor (angioblast) ke dalam sel endotel, kemudian membentuk jaringan vaskuler primitif (Gambar 3).¹⁸ Sekarang proses ini terjadi melalui pembentukan pembuluh darah baru oleh sel progenitor endotel.¹⁸ Angiogenesis adalah pembentukan anyaman kapiler baru dari kapiler yang sudah terbentuk melalui migrasi dan proliferasi.^{12,18} Angiogenesis dapat berlangsung melalui “sprouting” atau “intususepsi”^{19,20} sehingga

terbentuk struktur berdinding endothelium yang tipis. Proses ini dipicu oleh hipoksia jaringan^{21,22} dan peningkatan protein hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). Arteriogenesis adalah pembentukan arteri dengan 3 lapisan dinding dengan sifat vasomotorik. Mekanisme yang menyebabkan arteriogenesis dimediasi oleh peningkatan *shear stress*. Pembentukan arteri baru, dikenal sebagai kolateral untuk menjembatani arteri stenosis dan menghubungkan bagian tekanan tinggi (proksimal) ke regio tekanan rendah dalam sistem arteri.²³

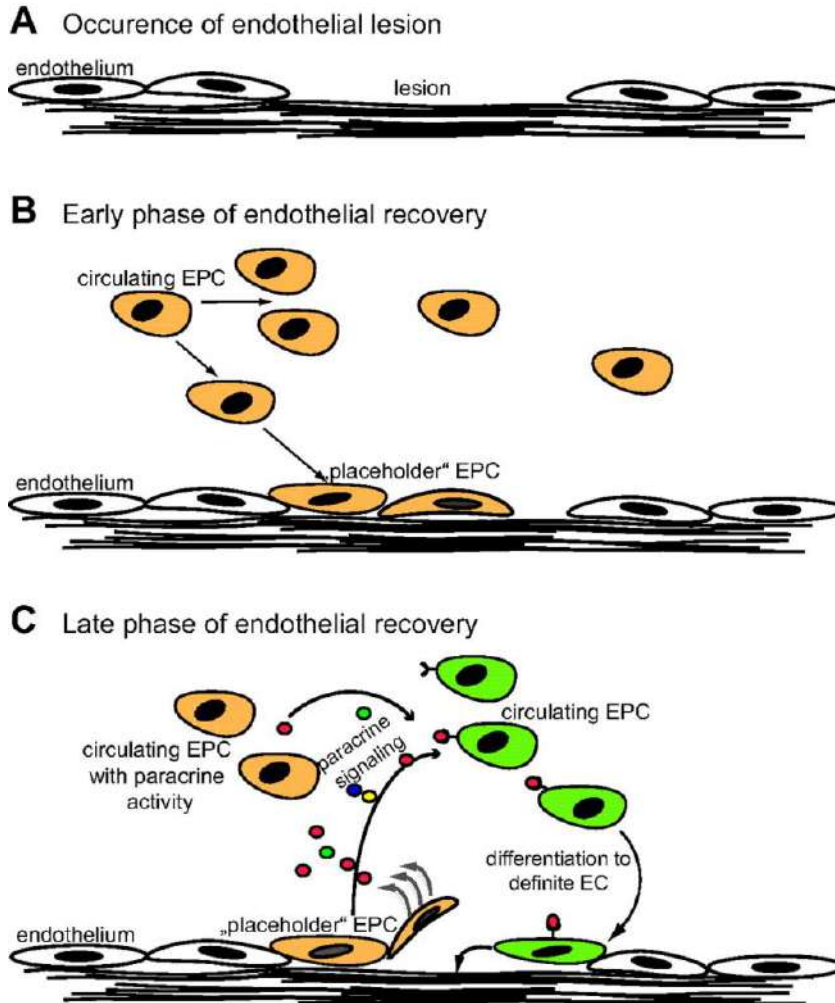


Gambar 3. Angiogenesis meliputi pembentukan kapiler melalui proliferasi dan migrasi sel endotel yang terdiferensiasi. Vaskulogenesis melibatkan sel progenitor endotel yang bersirkulasi di dalam darah perifer, 131

homing pada area iskemik, dan inkorporasi ke dalam neovaskularisasi. Arteriogenesis yaitu pembesaran pembuluh darah kapiler yang telah terbentuk.

Dikutip dari Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2002;136:54-71.

Hypothetic roles of EPC subsets



Gambar 4. Peran EPC dalam memulihkan fungsi lapisan endothelium. Pada fase awal, EPC (mungkin dari monosit) dalam sirkulasi melekat pada tempat lesi dan berubah menjadi sel endotel dalam proses stabilisasi dan reorganisasi. Pada fase lanjut, EPC sirkulasi menyokong fraksi EPC lain secara parakrin. Diferensiasi sel endotel akhirnya berlangsung untuk regenerasi endotel melalui proses reendotelialisasi.

Dikutip dari Steinmetz M, Nickenig G, Werner N. Endothelial-regenerating cells: an expanding universe. *Hypertension* 2010;55:593-599.

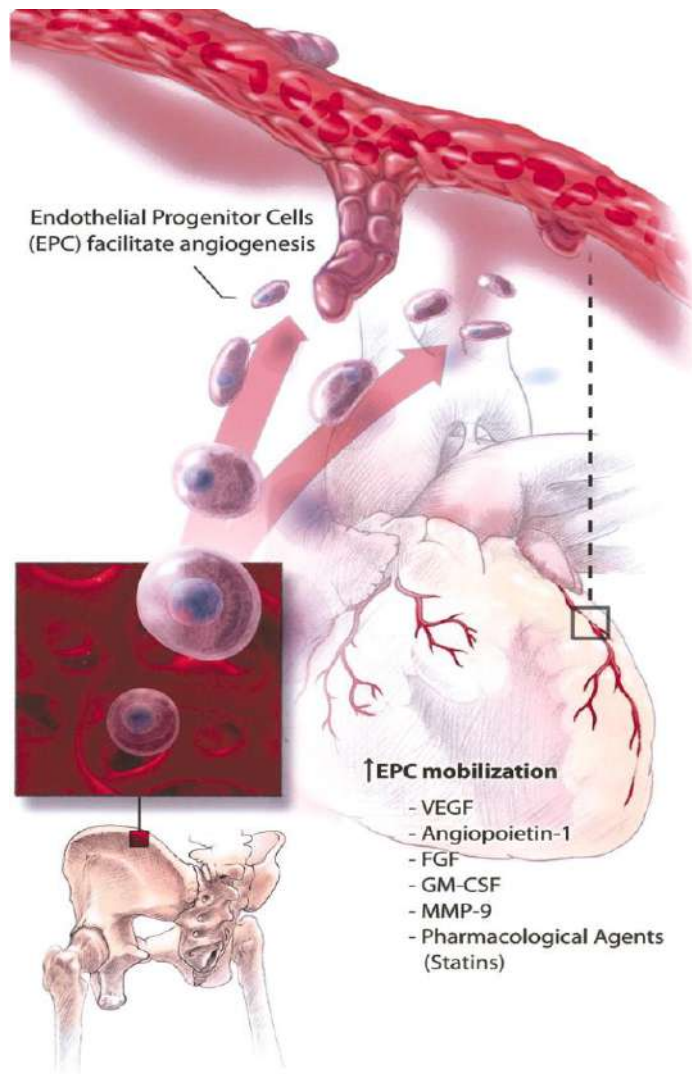
Aterosklerosis adalah suatu penyakit inflamasi ditandai dengan infiltrasi leukosit, akumulasi sel otot polos dan pembentukan neointima.²⁴ Aktivasi dan kerusakan lapisan tunggal endotel memicu terjadinya lesi (gambar 4).²⁵ Pada mulanya, dipikirkan bahwa

kerusakan sel endotel digantikan oleh endotel intak di sebelahnya, namun rekrutmen dan inkorporasi sel progenitor vaskuler ke dalam lesi aterosklerotik membuktikan bahwa ada peran sel progenitor dalam perkembangan penyakit.¹⁵ Inkorporasi EPC secara direk ke

dalam dinding pembuluh dapat dideteksi pada mencit.¹⁵ Pada model aterosklerosis transplant, sel endotel yang mengalami regenerasi dari graft arteri berasal dari sel progenitor resipien, bukan dari sel endotel pembuluh darah donor.²⁶ Hal yang sama terjadi pada lapisan tunggal endotel di dalam graft vena, 3 hari setelah operasi lapisan endotel sama sekali hilang dan selanjutnya digantikan oleh sel progenitor endotel.²⁷

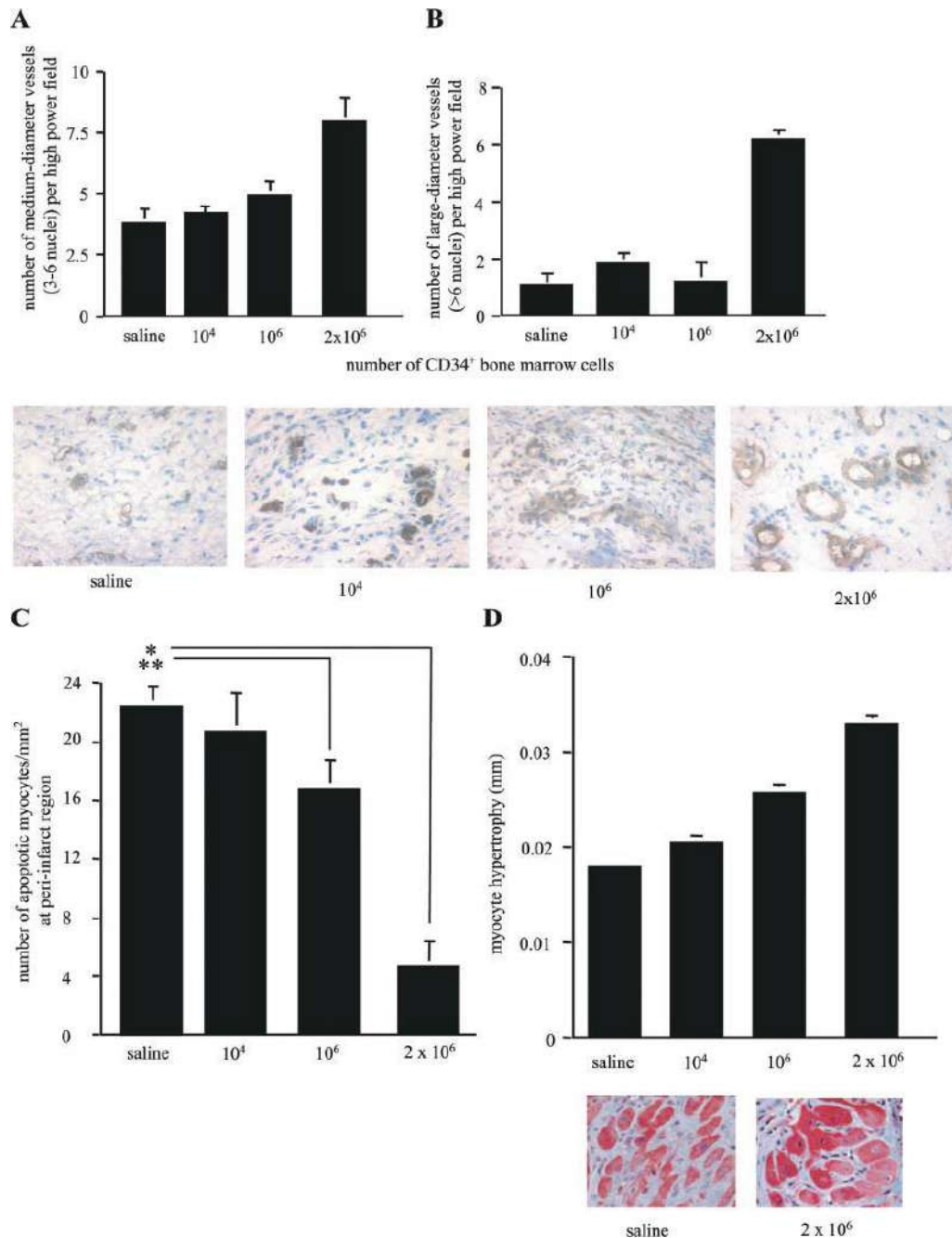
Sel progenitor dapat memediasi reparasi vaskuler dan mengurangi progresivitas aterosklerosis ketika terjadi injuri vaskuler. Pemberian sel progenitor sumsum tulang dari mencit ApoE knockout (ApoE KO) dapat mencegah perkembangan penyakit pada ApoE

KO resipien walaupun terdapat hiperkolesterolemia persisten.²⁸ Infus berbagai sel baik diisolasi dari sumsum tulang atau diambil dari EPC meningkatkan densitas kapiler melalui reendotelialisasi terhadap injuri pembuluh darah²⁹ dan neovaskularisasi pada jaringan iskemik.^{24,30,31} Selain inkorporasi untuk pembentukan pembuluh darah baru, EPC dapat bekerja seperti monosit/makrofag dalam meningkatkan arteriogenesis dengan mengeluarkan sitokin dan faktor pertumbuhan (Gambar 5).³¹ EPC dapat dimobilisasi melalui berbagai faktor pertumbuhan seperti vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, fibroblast growth factor, granulocyte colony stimulating factor, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), statin (Gambar 5).³¹ (lihat Bab lihat 7 vol. 1)



Gambar 5. EPC meningkatkan neovaskularisasi dan angiogenesis.

Dikutip dari Szmítka PE, Fedak PWM, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJB, Verma S. *Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. Circulation* 2003;107;3093-3100.



Gambar 6. Tingkat neovaskularisasi dan proteksi terhadap apoptosis kardiomyosit bergantung pada jumlah absolut angioblast pada iskemia miokard. A dan B, 1.7 kali lipat pembentukan kapiler ukuran sedang (3-6 sel endotel pada dinding kapiler) dan 3.3 kali lipat jumlah kapiler (>6 sel endotel pada dinding kapiler) pada kelompok yang mendapat 2x10⁶ sel CD34⁺ manusia daripada dua kelompok lain (p<0.001). Nilai dinyatakan dalam means $\pm$ SE. C dan D, jumlah miosit apoptotik menurun pada regio peri-infarct pada kelompok mendapat sel CD34⁺ manusia 2x10⁶ dan diameter miosit viable lebih besar di tempat ini (D) daripada kelompok lain (p<0.01). Nilai dinyatakan dalam means $\pm$ SE. *p<0.05; **p<0.05.

Dikutip dari Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang GH, Homma S, Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H525-H532.

Tabel 1. Potensi Terapeutik Sel Progenitor Endotel

Uji Klinis	Jlh Ps (usia)	Indikasi	Outcome
Boyle et al. ³³	5(57-79)	CIHD	↓Angina, neovaskularisasi miokard, ↑skor kualitas hidup
Tse et al. ³⁴	8 (49-72)	IHD berat	↑LVEF, wall motion, ketebalan dinding ventrikel, perfusi miokard
Losordo et al. ³⁵	24 (48-84)	Angina berat	↓Angina, ↑toleransi olahraga, perfusi miokard, kualitas hidup
Van Ramshorst et al. ³⁶	50 (56-72)	Angina berat dengan IM	↑LVEF, ↓angina, ↑skor kualitas hidup

IM, infark miokard; CIHD, chronic ischemic heart disease, IHD, ischemic heart disease

Dikutip dari Kumar AHS, Caplice NM. *Clinical potential of adult vascular progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30;1080-1087.

Penelitian Schuster *et al.*, menggunakan EPC manusia dan disuntikkan secara intravena ke dalam kelompok tikus untuk menginduksi neovaskularisasi.¹³ 2 minggu setelah suntikan, neovaskularisasi yang terjadi dianalisis secara kuantitatif untuk melihat pembentukan kapiler berukuran sedang dan besar dengan masing-masing berjumlah 3-6 atau > 6 sel berdinding endotel. Diameter lumen yang terbentuk berukuran sedang dan besar masing-masing 0.020 ± 0.002 dan 0.053 ± 0.004 mm ($p < 0.001$). Kelompok yang mendapat sel CD34⁺ berjumlah 2×10^6 menunjukkan pembentukan kapiler ukuran sedang 1,7 kali lipat dan 3,3 kali lipat kapiler besar dibandingkan dengan 2 kelompok lain masing-masing mendapat sel CD34⁺ berjumlah 10^4 dan 10^6 (Gambar 6A dan Gambar 6B, $p < 0.001$). Data ini menunjukkan bahwa tingkat neovaskularisasi miokard dan proteksi terhadap apoptosis kardiomiopati hipertrofik bergantung pada jumlah EPC di dalam iskemik miokard.¹³

APLIKASI TERAPEUTIK SEL PROGENITOR ENDOTEL

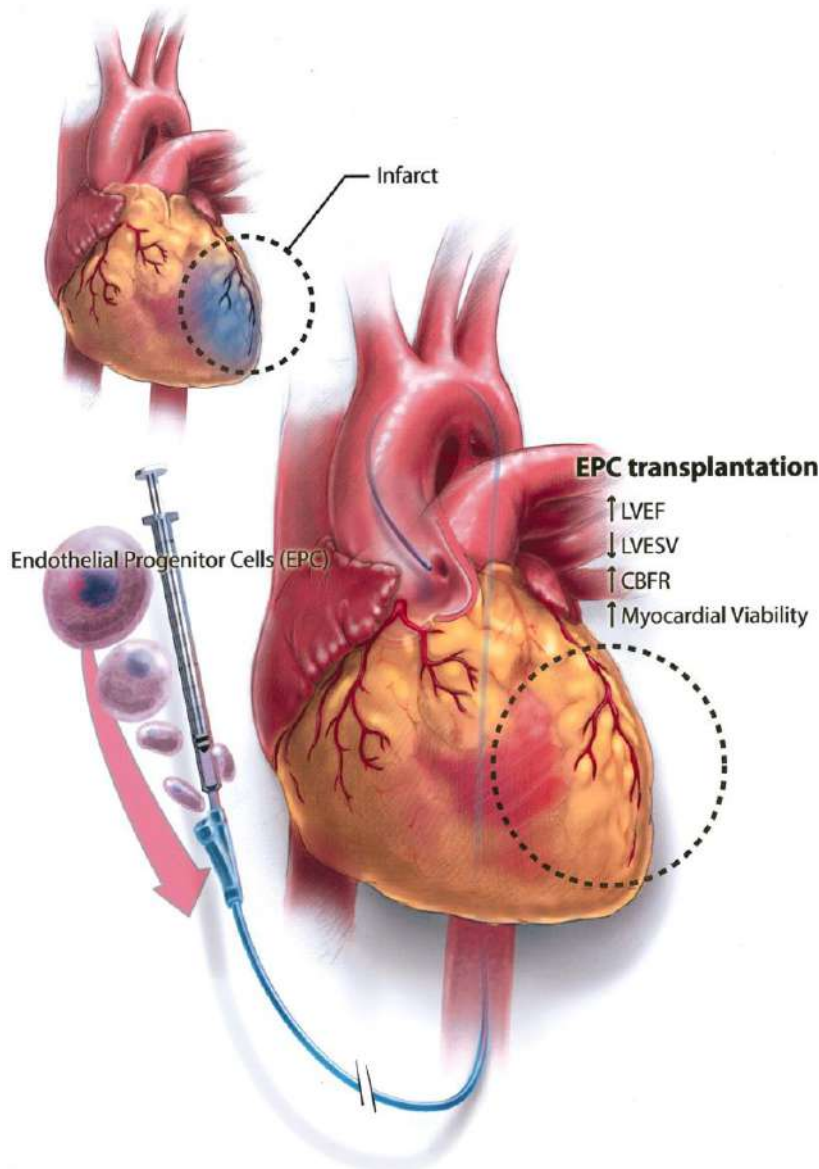
Terapi EPC pada pasien dengan PJK kronik dapat meningkatkan fraksi ejeksi melalui

peningkatan kontraktilitas dan mengurangi volume sistolik ventrikel.³² Manfaat lain adalah peningkatan toleransi olahraga, perfusi miokard, kualitas hidup dan skor angina (Tabel 1).³²

Pemberian sel progenitor setelah infark miokard akut kelihatan aman dan efektif dalam membatasi proses remodeling pasca infark. Studi The Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE AMI) bertujuan untuk menilai keamanan dan kelayakan transplantasi sel progenitor pada pasien dengan PJK.³⁷ Dua puluh pasien dengan AMI yang direperfusi dirandomisasi mendapat infus sel progenitor sumsum tulang atau sel progenitor endotel sirkulasi. Setelah transplantasi selama 4 bulan, sel progenitor dapat meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri global secara signifikan, meningkatkan *wall motion regional* pada zona infark, mengurangi volume ventrikel kiri sistolik akhir, dan meningkatkan viabilitas miokard di zona infark dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan antara kelompok sel sumsum

tulang dengan kelompok yang mendapat sel progenitor endotel sirkulasi. Tidak dijumpai aritmia maligna atau reaksi inflamasi. Uji klinis kedua menganalisis 20 pasien dengan infark miokard akut. Setelah 3 bulan, kelompok yang mendapat sel progenitor menunjukkan berkurangnya ukuran infark dan meningkatnya kecepatan gerakan dinding pada infark dibandingkan dengan pasien infark

miokard akut yang mendapat terapi standar. Kelompok yang mendapat terapi sel menunjukkan perbaikan signifikan terhadap indeks stroke volume, volume ventrikel kiri sistolik akhir, kontraktilitas, dan perfusi regio infark.³⁸ Hasil kedua penelitian menunjukkan bahwa infus intrakoronar sel progenitor dapat memperbaiki outcome pada pasien setelah infark miokard (Gambar 7).³¹



Gambar 7. Potensi terapeutik EPC. Infus intrakoronar EPC pada pasien dengan infark miokard akut mempunyai potensi memulihkan fungsi miokard. Transplantasi EPC meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), coronary blood flow reserve dan viabilitas miokard dan mengurangi volume ventrikel kiri sistolik akhir.

Dikutip dari Szmitko PE, Fedak PWM, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJB, Verma S. *Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. Circulation* 2003;107;3093-3100.

Metaanalisis yang dilakukan Abdel-Latif et al., mendapatkan bahwa transplantasi sel sumsum tulang (bone- marrow cell, BMC) meliputi sel progenitor endotel yang diambil dari 18 studi acak tersamar pada pasien dengan penyakit jantung iskemik kronik aman dan memberikan manfaat diluar dari hasil dicapai

revaskularisasi dan pengobatan farmakologik.³⁹ Infus BMC dapat meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri, mengurangi besarnya infark dan volume ventrikel kiri sistolik akhir yang berarti terjadi perbaikan terhadap fungsi dan anatomik jantung pada pasien dengan penyakit jantung iskemik kronik.³⁹

Tabel 2. Karakteristik Metaanalisis

Sumber	Sample size	Durasi FU (bulan)	Study design	Tipe sel	Skenario klinis
Assmus et al. ³⁷	92	3	RCT	BMMNC-CPC	ICM
Bartunek et al. ⁴⁰	35	4	Cohort	BMMNCAMI	
Chen et al. ⁴¹	69	6	RCT	MSC	AMI
Erbs et al. ⁴²	26	3	RCT	CPC	ICM
Ge et al. ⁴³	20	6	RCT	BMMNCAMI	
Hendrikx et al. ⁴⁴	20	4	RCT	BMMNC ICM	
Janssens et al. ⁴⁵	67	4	RCT	BMMNCAMI	
Kang et al. ⁴⁶	82	6	RCT	CPC	AMI/ICM
Katritsis et al. ⁴⁷	22	4	Cohort	MSC-EPC	AMI/ICM
Linde et al. ⁴⁸	100	6	RCT	BMMNCAMI	
Meyer et al. ⁴⁹	60	18	RCT	BMMNCAMI	
Mocini et al. ⁵⁰	36	3	Cohort	BMMNC ICM	
Perin et al. ⁵¹	20	12	Cohort	BMMNC ICM	
Ruan et al. ⁵²	20	6	RCT	BMC	AMI
Schahinger et al. ⁵³	204	4	RCT	BMMNCAMI	
Strauer et al. ³⁸	20	3	Cohort	BMMNCAMI	
Strauer et al. ⁵⁴	36	3	Cohort	BMMNC ICM	
Li et al. ⁵⁵	70	6	RCT	CPC(PBSC)	AMI

AMI, acute myocardial infarction; BMC, bone marrow cell; BMMNC, bone marrow mononuclear cell; CPC, circulating progenitor cell; EPC, endothelial progenitor cells; ICM, ischemic cardiomyopathy; MSC, mesenchymal stem cell; PBSC, peripheral blood stem cells; RCT, randomized controlled trial; FU follow up.

Modifikasi dari Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Surma EKZ, Al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167:989-997

Reduksi besarnya infark menggambarkan bahwa terapi dengan sel progenitor dapat menimbulkan pembentukan miosit baru, mempertahankan miosit yang sudah ada dari kerusakan atau kedua-duanya.³⁹ Dawn et al., mendapatkan bahwa sel progenitor endotel berdiferensiasi menjadi kardiomiosit baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.⁵⁶ Perlu dipertimbangkan waktu transplantasi untuk mendapatkan hasil optimal. Suntikan BMC antara 5-30 hari memberikan hasil lebih baik dalam mengurangi besarnya infark dan perbaikan volume ventrikel kiri sistolik akhir dibandingkan dengan injeksi dalam 5 hari pertama setelah infark miokard akut atau intervensi koroner akut. Inflamasi lokal di dalam lingkungan mikro (microenvironment) miokardium dapat mengganggu engraftment transplantasi sel yang diberikan. Berbagai barrier dapat mengganggu proses regenerasi sel punca di dalam *microenvironment* miokard. (lihat pada bab 4)

Dosis tunggal BMC mungkin tidak cukup memberikan perbaikan miokard secara maksimal. Pemberian dosis ulangan memberikan kemungkinan untuk mempertahankan manfaat dalam waktu lama. Studi Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI) menunjukkan bahwa terapi BMC dan sel progenitor memberikan manfaat setelah 12 bulan transplantasi.³⁷ Namun, penelitian the Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration (BOOST) study⁵⁷ gagal menunjukkan manfaat signifikan dengan terapi BMC, setelah difollow-up selama 18 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemia heart disease. In : Bonow et al. eds. 139 Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9 th ed. Elsevier Saunders 2012, USA. P. 1210-1269.
2. Lim H. Farmakologi Kardiovaskuler : Mekanisme dan Aplikasi Klinis. ed 2. PT Sofmedia, Jakarta 2009, hal. 34-56.
3. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. Lancet 2010; 375: 763-72
4. Swynghedauw B. Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms. J Exp Biol 2006;209(Pt 12):2320-7.
5. Szmitko PE, Fedak PW, Weisel RD, et al. Endothelial progenitor cells: new hope for abroken heart. Circulation 2003;107:3093-100.
6. Kucia M, Reca R, Jala VR, et al. Bone marrow as a home of heterogenous populations of nonhematopoietic stem cells. Leukemia 2005;19:1118-27.
7. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. Biol Cell 2005;97:133-46.
8. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. Circ Res 2005;96:151-63.
9. Yoon YS, Lee N, Scadova H. Myocardial regeneration with bone-marrow-derived stem cells. Biol Cell 2005;97:253-63.
10. Werner N, Nickenig G. Clinical and therapeutical implications of EPC biology in atherosclerosis. J Cell Mol Med 2006;10:318-32.
11. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8692-7.
12. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Chemokines as mediators of neovascularization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1928-1936.
13. Schuster MD, Kocher AA, Seki T,

- Martens TP, Xiang GH, Homma S, Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H525–H532.
14. Lim H. Role of endothelial progenitor cell in cardiovascular regeneration. *JKM* 2011; 5: 382-395.
 15. Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2008; 78:413-421.
 16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
 17. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15.
 18. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2002;136:54-71.
 19. Djonov V, Schmid M, Tschanz SA, Burri PH. Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation. *Circ Res.* 2000;86:286-292.
 20. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn.* 2004;231: 474–488.
 21. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. *Exp Physiol.* 2005;90:315-326.
 22. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1143–1151.
 23. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res.* 2001;49:543–553.
 24. Xu Q. Mouse models of arteriosclerosis: from arterial injuries to vascular grafts. *Am J Pathol* 2004;165:1-10.
 25. Steinmetz M, Nickenig G, Werner N. Endothelial-regenerating cells: an expanding universe. *Hypertension* 2010;55:593-599.
 26. Hu Y, Davison F, Zhang ZG, Xu Q. Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. *Circulation* 2003;108:3122–3127.
 27. Xu Q, Zhang Z, Davison F, Hu Y. Circulating progenitor cells regenerate endothelium of vein graft atherosclerosis, which is diminished in apoE-deficient mice. *Circ Res* 2003;93:e76–e86.
 28. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003;108:457–463.
 29. Dzau VJ, Gneccchi M, Pachori AS, Morello F, Melo LG. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2005;46:7-18.
 30. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells : characterization and role in vascular biology. *Circ Res.*2004;95:343-353.
 31. Szmitko PE, Fedak PWM, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJB, Verma S. Endothelial progenitor cells: new hope for a broken heart. *Circulation* 2003;107:3093-3100.
 32. Kumar AHS , Caplice NM. Clinical potential of adult vascular progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1080-1087.
 33. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, Krum H, Kocher A, Nandurkar H, Bergmann S, Daniell M, O'Day J, Skerrett D, Haylock D, Gilbert RE, Itescu S. Intra-coronary high-dose CD34+stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: a 12-month follow-up. *IntJ Cardiol.* 2006;109:21–27.
 34. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003;361:47-49
 35. Losordo DW, Schatz RA, White CJ,

- Udelson JE, Veereshwarayya V, Durgin M, Poh KK, Weinstein R, Kearney M, Chaudhry M, Burg A, Eaton L, Heyd L, Thorne T, Shturman L, Hoffmeister P, Story K, Zak V, Dowling D, Traverse JH, Olson RE, Flanagan J, Sodano D, Murayama T, Kawamoto A, Kusano KF, Wollins J, Welt F, Shah P, Soukas P, Asahara T, Henry TD. Intramyocardial transplantation of autologous CD34⁺ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;115:3165–3172.
36. Van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, de Roos A, Fibbe WE, Zwaginga JJ, Boersma E, Schalij MJ, Atsma DE. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2009; 301:1997–2004.
 37. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:r53–r61.
 38. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913–1918.
 39. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Surma EKZ, Al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:989-997
 40. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, et al. Intracoronary injection of CD133- positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety. *Circulation*. 2005;112(suppl):I178-I183.
 41. Chen SL, Fang WW, Ye F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94:92-95.
 42. Erbs S, Linke A, Adams V, et al. Transplantation of blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion: first randomized and placebo-controlled study. *Circ Res*. 2005;97:756-762.
 43. Ge J, Li Y, Qian J, et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI) [published online ahead of print June 14, 2006]. *Heart*. 2006;92:1764-1767.
 44. Hendrikx M, Hensen K, Clijsters C, et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation*. 2006;114 (suppl):I101-I107.
 45. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:113-121.
 46. Kang H, Lee H, Na S, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation*. 2006;114(suppl):I145-I151.
 47. Katritsis DG, Sotiropoulou PA, Karvouni E, et al. Transcoronary transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:321-329.
 48. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Intracoronary injections of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355:1199-1209.
 49. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer

- after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration)trial. *Circulation*. 2006;113:1287- 1294.
50. Mocini D, Staibano M, Mele L, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2006;151:192-197.
 51. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(suppl 1):II213-II218.
 52. Ruan W, Pan C, Huang G, Li Y, Ge J, Shu X. Assessment of left ventricular segmental function after autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with acute myocardial infarction by tissue tracking and strain imaging. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118:1175-1181.
 53. Scha"chinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-1221.
 54. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1651-1658.
 55. Li ZQ, Zhang M, Jing YZ, et al. The clinical study of autologous peripheral blood stem cell transplantation by intracoronary infusion in patients with acute myocardial infarction (AMI) [published online ahead of print July 5, 2006]. *Int J Cardiol*. 2007; 115:52-56.
 56. Dawn B, Zuba-Surma E, Abdel-Latif A, Tiwari S, Bolli R. Cardiac stem cell therapy for myocardial regeneration: a clinical perspective. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53:549-564.
 57. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration)trial. *Circulation*. 2006;113:1287-1294.

INDEKS

β

β-blocker, 152, 153, 199, 203, 204, 205
β₁-receptor, 207

A

aberan, 138
acak, 87, 128, 138
ACE inhibitor, 152, 203, 205, 207, 208, 242
actin, 210
acute coronary syndrome, 108, 149, 155, 157, 170, 174, 176, 182, 185, 220, 234, 263
adenilil siklase, 191
adenovirus, 139
adhesi, 3, 65, 72, 76, 77, 79, 87, 105, 107, 108
adipose, 51, 58, 111, 132
adiposit, 47, 79, 121
adrenergik, 80
adrenomedullin, 44
adult stem cell, 35, 45, 55, 91, 95, 96, 138
adventisia, 102
aferen, 200
agregasi, 171, 173
akinetik, 128, 142
aktivitas fisik, 151, 157, 202
aldosteron, 199, 200, 204, 205, 207, 208, 242
algoritma, 149
aliskiren, 208, 215, 216
alkali fosfatase, 63
alkohol, 151
all-cause mortality, 206
allogenik, 11, 121
allograft, 3, 113
allotransplantasi, 47
alogenik, 225, 242, 243
alpha-sarcomeric actin, 8
aminopeptidase-P, 208
amlodipine, 152, 161
Amplifying cell, 28
anafase, 17
anemia, 199, 222
angina, 63, 67, 151, 153, 154, 156, 157, 158, 169, 176, 178, 179, 180, 182, 184, 185, 186, 204, 210, 219, 220, 229, 234, 265, 266, 270, 272, 279, 284
angina pektoris, 156, 169, 180, 272
angina stabil, 151, 170, 176
angina tidak stabil, 153, 154, 157, 169, 178, 179, 143, 266

angioblast, 274, 278
angiogenesis, 51, 54, 57, 58, 61, 62, 67, 81, 86, 90, 91, 92, 96, 105, 107, 111, 112, 114, 118, 130, 133, 134, 226, 236, 238, 246, 264, 266, 268, 269, 274, 275, 277, 283
angiogenik, 51, 86, 92, 103, 104, 225, 231, 258, 261, 264
angioplasti, 6, 85, 169
angiopoeitin, 77, 91
angiopoetin, 86
angiotensin, 152, 153, 160, 166, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 208, 214, 216, 242, 272
angiotensin I, 208
angiotensin II, 106, 114, 153, 166, 199, 200, 204, 208, 216
angiotensin receptor blocker, 106
angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, 106
angiotensinogen, 208
angka mortalitas, 2, 61, 85, 92, 107, 137
antagonis, 180, 204, 205, 206, 207, 208, 242
antiangina, 272
antiapoptosis, 90
antiapoptotik, 45, 90
antigen, 3, 7, 17, 22, 24, 48, 63, 65, 86, 99, 100, 119
antigenic, 62
antigenitas, 121
antihipertensi, 152, 154
antihipertrofik, 191, 194
antiinflamasi, 44, 90
antiiskemik, 165, 179
antiplatelet, 170
antiproliferatif, 106
antiseptik, 2
antitrombotik, 219, 222
apeks, 19, 20, 27, 28, 47, 142
aplikasi klinis, 138, 144
aplikasi terapeutik, 99, 128
apolipoprotein B (apo B), 168
apolipoprotein B dan A, 151
apolipoprotein C III (Apo-C III), 168
apoptosis, 7, 13, 17, 19, 27, 45, 51, 60, 90, 92, 95, 105, 112, 120, 128, 130, 165, 167, 169, 171, 195, 196, 197, 198, 199, 204, 206, 213, 226, 227, 233, 242, 255, 261, 266, 278, 279
apoptotik, 169, 195, 225, 278
argentum nitrat, 100
aritmia, 2, 63, 85, 87, 140, 143, 155, 190, 199, 204, 205, 222, 246, 280
aritmogenik, 246

arteri, 6, 45, 46, 85, 91, 99, 102, 106, 108, 118, 123, 155, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 176, 200, 219, 220, 222, 228, 230, 231, 250, 258, 272, 275, 276
arteriogenesis, 91, 94, 96, 105, 107, 240, 274, 277, 283
arteriole, 232
artifact, 50
ASCOT, 154, 161
asimptomatik, 203
aterogenesis, 99, 105, 167, 168, 169, 171
ateroma, 167, 168, 169
ateromatosis, 167
aterosklerosis, 99, 105, 107, 109, 154, 165, 167, 168, 169, 171, 175, 219, 220, 267, 276, 277
aterosklerotik, 149, 167, 168, 169, 172, 174, 175, 176, 179, 272, 276
aterotrombosis, 171
atorvastatin, 154, 155, 161
atrium, 19, 22, 27, 28, 47, 87, 140
atrofi, 170
autofagi, 195, 199
autofagosom, 199
autofluorescence, 50
autogenik, 88
autologus, 3, 4, 11, 34, 51, 88, 103, 128, 136, 143, 246
autopsi, 169, 222
autoradiografi, 16

B

balonisasi, 106
bare-metal stents, 186
barrier, 31, 57, 95, 105
baseline, 22, 63, 64, 127, 154, 157, 161, 209
basement membrane, 167
bendroflumetiazid, 154
bifasik, 266
biokompatibilitas, 3
biologi, 21, 45, 88, 103
biologik, 3, 45, 71, 91, 100
biologis, v
biomarker, 149, 179, 181, 182, 194, 212, 219, 222, 258, 264
biomateri, 3
biopsi, 22
blastula, 136
blood lineage, 19
BMI, 156, 157, 158
bone morphogenic protein, 149
bradikardia, 207
bradikinin, 209
brain natriuretic protein, 149
bromodeoxyuridine, 17, 52

bronkomalacia, 3
bronkus, 3, 4
buncidolol, 207

C

Caenorhabditiselegans, 72, 81
calcineurin, 191, 192
calcium channel blocker, 152, 160
candesartan, 207, 215
cardiac output, 199
cardiac repair, 216, 225, 234, 236, 240, 243, 246, 252, 284
cardiac resynchronisation therapy (CRT), 205, 242
cardiac stem cell, 7, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 46, 48, 49, 87, 101
cardiosphere, 19, 21, 22, 47, 48, 246
caspase, 196, 197, 213
cathepsin, 63, 109
CCB, 152, 153
Cell, 12, 13, 14, 22, 29, 30, 33, 46, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 67, 74, 75, 76, 81, 82, 83, 84, 86, 92, 93, 94, 95, 96, 111, 112, 114, 115, 116, 130, 131, 132, 134, 143, 144, 145, 147
cell line, 50, 53, 139, 144
cell signaling, 16
chest discomfort, 179
cholesterol, 49
c-kit, 7, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 37, 40, 42, 47, 48, 49, 61, 87, 118, 119, 121, 123, 131
CK-MB, 179, 181
committed cell, 7, 28, 39
connexin, 19, 20, 27, 28, 47, 49, 87, 126, 139
coronary artery bypass grafting, 150, 165, 229, 230, 247, 268, 272, 285
C-reactive protein (CRP), 107, 266
cross-talk, 191, 195
CT scanning, 220
culprit, 170, 174, 181, 182, 219
culprit lesion, 174, 182

D

dada, 179, 219
darah tepi, 43, 49, 136, 140
D-dimer, 171
dediferensiasi, 39, 40
defek, 6, 76, 85
defibrillator, 63
dekompensasi, 7, 16, 17
demografi, 2
dendritik, 169, 172
densitas, 44, 47, 92, 103, 110, 126, 128, 129
depresi, 179, 180
derajat, 6, 7, 39, 47, 105, 106

derivat, 138
 dermal, 137
 dewasa, 2, 7, 9, 10, 16, 17, 18, 19, 27, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 50, 51, 71, 74, 79, 85, 86, 87, 91, 99, 109, 118, 119, 121, 123, 136, 144
 diabetes, 99, 106, 107, 114, 143, 149, 151, 154, 156, 158, 159, 161, 162, 165, 177, 178, 184, 186, 190, 202, 203, 207, 214, 220, 258, 264, 269, 273, 274, 283
 diagnostik, 179, 258
 diasilgliserol, 191
 diastolik, 6, 126, 153, 190, 196, 199, 203, 207, 208
 diet, 151, 153, 155, 157, 158, 161
 diferensiasi, 6, 10, 16, 19, 22, 24, 27, 34, 36, 37, 39, 40, 45, 47, 50, 51, 61, 63, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 86, 91, 92, 101, 107, 108, 109, 110, 118, 120, 121, 123, 126, 128, 136, 138, 139, 140, 141, 144, 224, 227, 266, 274
 digoksin, 205
 dilatasi, 7, 40, 66, 126
 dilatasi ventrikel, 190, 196, 199
 diploid, 7, 60
 disfungsi endotel, 165, 171, 264, 266
 disfungsi endotel., 99
 disfungsi ereksi, 108, 267
 diskinetik, 128
 dislipidemia, 156, 220
 diuretik, 152, 154, 205, 242
 DM tipe 2, 156, 176, 262
 DNA, 7, 9, 16, 17, 24, 29, 35, 43, 47, 88, 105, 113, 145, 193
 dogma, 6, 7, 16, 17
 dominan, 168, 195, 196
 donor, 3, 7, 35, 43, 46, 47, 61, 123
 dose-dependent, 110
 dosis terapeutik, 207
 Drosophila melanogaster, 72
 drug-eluting stent, 176

E

efek, 44, 45, 51, 60, 85, 89, 90, 91, 92, 106, 107, 110, 111, 118, 123, 125, 128
 eferen, 200
 effector pathway, 16
 efikasi, 6, 85, 89, 90
 efisiensi, 138, 139, 140
 ejeksi global, 247, 250
 EKG, 179, 180, 181, 219, 221
 ekokardiografi, 40, 47, 63
 eksentrik, 170, 190, 191, 219
 eksperimen, 43, 44
 145

eksperimental, v, 219, 226, 229, 230, 231, 243, 250, 272
 ekspresi, 19, 21, 24, 27, 39, 40, 43, 47, 50, 62, 64, 76, 77, 86, 87, 89, 92, 99, 104, 105, 109, 123, 126, 136, 138, 139
 ekstrakardiak, 88, 123
 ekstraseluler, 27, 65, 71, 75, 76, 77, 79, 92, 108
 ekstrasvasi, 65
 ektoderm, 34, 86
 elastin, 167, 169
 elektrofisiologi, 140, 141
 elektrokardiogram, 179
 embolisasi, 181, 182, 219
 embrio, 19, 34, 37, 39, 47, 71, 73, 85, 86, 88, 91, 109, 119, 136, 137, 140, 141, 144
 embroid body, 139
 empirik, 72
 enalapril, 205, 206, 208, 215, 216
 endoderm, 34, 86
 endogen, 23, 51, 65, 89, 92, 109, 110, 119, 194, 225, 227, 250, 264
 endopeptidase inhibitor, 209
 endositosis, 196
 endosteum, 62, 63, 76, 77, 78, 79, 80
 endotel, 8, 19, 22, 28, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 61, 62, 63, 65, 79, 86, 91, 92, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 118, 119, 121, 123, 126, 128, 140
 endotel fokal, 107
 endotelin, 199
 endothelial progenitor cell, 43, 46, 61, 62, 65, 67, 80, 86, 92, 99, 113, 114, 115, 119
 endpoint primer, 206, 207, 209
 endpoint sekunder, 208
 engraftment, 51, 53, 61, 66, 68, 82, 85, 86, 115, 121, 126, 128, 129, 133, 134, 226, 246, 272, 282
 enhanced green fluorescent protein, 22
 EPC, 43, 49, 50, 51, 62, 63, 64, 65, 66, 80, 92, 98, 99, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 119, 137
 epidemiologic, 11
 epidemiologik, 149, 190
 epifluorescence, 50
 epigenetik, 136
 epinefrin, 204
 epitel, 3, 4, 5, 43, 73, 140
 eplerenon, 207
 equipotent, 88
 erosi, 169, 170, 179, 219, 220, 222
 etika, 242, 243
 ex vivo, 103, 109, 113, 237, 246
 excitation-contraction coupling, 139
 external elastic membrane (EEM), 169

F

facilitated PCI, 223
 faktor parakrin, 44, 61
 faktor pertumbuhan, 49, 51, 78, 86, 90, 92, 105, 118
 faktor psikososial, 151
 faktor risiko, 89, 99, 106, 107, 108
 faktor transkripsi, 191, 193
 faktor-faktor risiko, 149, 150, 151, 157, 165
 farmakologik, 85, 150, 152, 155, 156, 165, 176, 178, 179, 192, 196, 197, 205, 222, 223, 242, 272, 273, 281
 fase, 17, 23, 65, 136, 144
 fatal, 152, 153, 154, 169, 219
 fatigue, 190
 feeder layer, 34, 137
 felodipine, 153
 fenomena, 34, 43
 fenotipe, 19, 20, 21, 22, 35, 40, 47, 48, 50, 72, 85, 86, 89, 99, 120, 125, 140, 171, 172, 191, 224, 226, 258
 fetus, 18, 51, 87, 136
 fibrin, 105, 169, 222, 252
 fibrinolisis, 170, 222, 223
 fibroateroma, 182, 183
 fibroblast, 27, 34, 43, 44, 49, 55, 56, 63, 67, 79, 86, 87, 88, 124, 125, 136, 137, 138, 140, 142, 144
 fibroblast growth factor, 137
 fibrogenesis, 44
 fibronektin, 27, 99
 fibronolitik, 219
 fibrosa, 45, 60, 103
 fibrosis, 6, 85, 110, 128, 190, 201, 204, 208, 226, 233, 255
 fibrotik, 85, 124
 fisiologik, 17, 19, 28, 43, 61, 88, 89, 108, 171, 190, 191, 194, 203
 flow cytometer, 258, 259, 260
 flow cytometry, 9, 50, 65
 fluorescence-activated cell sorting (FACS), 140
 foam cell, 167, 168
 fosfatase C, 191
 fosfodiesterase inhibitor, 203
 foto toraks, 190
 fotofobia, 4
 fotosintesis, 7
 fractional shortening, 40, 210, 230
 Fractional shortening, 142
 fragmen, 171, 196, 209
 fraksi ejeksi, 62, 63, 64, 88, 118, 126, 128, 180, 194, 205, 208, 246, 247, 250, 279, 280, 281
 Framingham Heart Study, 149, 159
 Framingham Risk Score, 146

fusi, iv, 19, 34, 40, 43, 44, 45, 51, 89, 91, 110, 123, 223, 224, 225, 231, 251

G

gagal jantung, 2, 6, 7, 12, 16, 17, 23, 24, 45, 47, 51, 60, 62, 63, 64, 66, 80, 85, 99, 108, 118, 140, 149, 152, 156, 157, 158, 165, 176, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 196, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 221, 223, 226, 242, 246, 250, 252, 258, 266, 272
 gagal jantung diastolik, 190, 207, 208
 gagal jantung kronik, 176, 192, 208, 246, 250, 258
 gagal jantung sistolik, 190, 199, 203, 205, 206, 207, 208, 209
 gagal jantung tahap akhir, 204, 210, 226
 gangguan, 2, 6, 16, 17, 60, 63, 71, 76, 80, 85, 86, 105, 106, 107, 108
 gap, 27, 49, 50, 85, 87
 gaya hidup, 99
 gen, 25, 34, 39, 40, 43, 76, 87, 89, 136, 137, 138, 139
 gen embrionik, 190, 191
 gene enhancer, 192
 genetika, 35, 44, 51, 76, 88, 89, 109, 121, 123, 128, 143, 151, 196, 197, 220, 227, 243, 246
 genom, 138
 genotyping, 100
 geometri, 126
 germinal, 34, 39, 71, 72, 136, 137, 138, 139, 144
 germline, 72, 73, 74, 75, 81, 145
 ginjal, 35, 121
 glycated hemoglobin, 156
 gonialblast, 74, 75
 G-protein coupled receptor, 191
 graft, 47, 100, 106, 134, 136, 140
 granulocyte colony stimulating factor, 61, 62, 68, 124
 growth factor, 12, 30, 62, 63, 65, 67, 81, 86, 90, 112, 113, 114, 130
 guideline, 184, 207

H

hazard ratio, 99
 HbA_{1c}, 156, 264
 hemangioblas, 226
 hemangioblast, 37, 43, 106
 hematopoiesis, 38, 76, 79, 107, 121
 hematopoetik, 6, 35, 37, 39, 40, 43, 61, 62, 63, 65, 71, 73, 76, 78, 86, 87, 89, 99, 100, 101, 106, 108, 118, 119, 121, 123, 128, 136
 hemodinamik, 179, 189, 190, 199, 203, 204, 219
 hepatocyte growth factor, 90
 hepatosit, 43, 60, 140

heterogen, 46, 47, 72, 118, 121
heterologous, 108
hidralazin, 205
hiperkalemia, 205
hiperkolesterolemia, 106
hiperplasia, 16
hiperpolarisasi, 207
hipertensi, 2, 99, 106, 149, 151, 152, 153, 154, 156, 158, 165, 190, 196, 199, 201, 202, 203, 204, 207, 209, 220, 222, 242, 258, 264
hipertensif, 2, 151, 152
hipertrofi, 6, 7, 16, 24, 26, 60, 85, 118, 126
hipertrofi konsentrik, 190
hipertrofi reaktif, 196
hipofungsi, 108
hipoglikemia, 156
hipokinetik, 128
hipoksia, 62, 65, 86, 275
hiponatremia, 205
hipoperfusi, 267
hipotensi, 207, 222
hipotesis, 16, 71, 72, 78, 90, 92
hirarki, 38, 39, 102
histamin, 52
histologik, 46, 47, 123
histone deacetylases, 193
homeostasis, 7, 17, 24, 27, 71, 86, 105, 171, 258
homing, 22, 31, 32, 55, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 92, 108, 110, 115, 125, 129, 133, 229, 236, 238, 240, 250, 272, 275
homolog, 76, 90, 143
homosistein, 107
hospitalisasi, 2, 176, 180, 190, 199, 203, 204, 205, 207, 209, 262, 263
host, 13, 94, 138
HOT, 154
hypertrophy, 153, 166, 191, 211, 212, 213, 214, 235

I

idiopatik, 7
imaging, 6, 23, 64, 115, 129, 187, 219, 230, 233, 235, 237, 285
imatur, 19, 99, 100, 125
immunomodulasi, 47
immunoreaktivitas, 47
immunostaining, 50
implant, 2, 3
implantasi, v, 205, 231
imunogenisitas, 242, 243
Imunohistokimia, 50
imunokompeten, 140
imunosupresan, 192
imunosupresif, 3

in situ, 87, 113, 140
in vitro, 3, 10, 19, 22, 23, 43, 44, 51, 56, 58, 66, 76, 86, 87, 89, 94, 100, 102, 103, 105, 106, 107, 113, 118, 121, 130, 131, 132, 136, 138, 139, 140, 143
in vivo, 3, 19, 24, 27, 40, 43, 53, 54, 55, 66, 67, 76, 83, 94, 105, 108, 118, 121, 131, 136, 138, 145
indeks, 60
indeks massa tubuh, 151
induksi, 47, 51, 81, 92, 124, 138
infark miokard, 2, 6, 17, 19, 20, 22, 23, 44, 45, 46, 51, 60, 62, 64, 65, 66, 80, 85, 86, 88, 90, 91, 92, 99, 103, 107, 108, 110, 118, 123, 124, 125, 128, 129, 137, 140, 142, 144, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 165, 169, 171, 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 196, 199, 201, 203, 204, 206, 207, 219, 220, 221, 222, 223, 225, 226, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 242, 243, 249, 250, 263, 266, 272, 273, 274, 279, 280, 282
inflamasi, 3, 44, 60, 62, 63, 66, 90, 107, 111, 128, 151, 165, 167, 168, 169, 171, 173, 175, 196, 219, 226, 228, 250, 266, 276, 280
influks, 105
injuri, 179, 182, 194, 195, 219, 223, 228, 229, 230, 231, 232, 245, 250, 251, 252, 258, 261, 272, 277
Injuri, 6, 85
inkorporasi, 16, 47, 49, 51, 52, 89, 110
inner cell layer, 242
inner cell mass, 34, 136
inotrofik positif, 203
insiden, 2, 80, 99, 149, 152, 154, 180, 181, 203, 204, 242
insufisiensi renal, 108, 205
insulin-like growth factor 1, 90
integrin, 27, 44, 55, 63, 65, 68, 108, 131
interferon, 168, 173
interleukin, 44, 63, 86, 168
interstisial, 190, 223
interstisium, 27, 47
intervensi koroner perkutan, 181, 182
intrakardiak, 88
intrakoroner, 128
intramiokard, 51, 126, 127, 128, 129, 140
intraseluler, 191, 199, 223
intravena, 19, 51, 86, 125
iPS, 86, 88, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147
ireversibel, 6, 85
ischemic preconditioning, 6
iskemik, 2, 7, 8, 17, 19, 24, 35, 40, 45, 66, 80, 85, 87, 88, 92, 99, 103, 107, 108, 110, 118, 125, 126, 128, 165, 169, 175, 179, 181, 196,

210, 222, 223, 226, 229, 230, 246, 247, 249,
250, 272, 275, 277, 279, 281

isolated hypertension, 151

isolated systolic hypertension, 152, 160

isosorbid dinitrat, 205

ivabradine, 207, 209

J

Jantung, 17, 25, 33, 47, 52

jaringan, 2, 3, 4, 6, 16, 17, 19, 24, 27, 34, 35, 39,
43, 44, 45, 46, 47, 49, 51, 60, 61, 62, 65, 66,
71, 72, 73, 76, 77, 85, 86, 87, 89, 92, 102, 103,
106, 108, 110, 118, 119, 120, 121, 126, 128,
136, 140, 143

junction, 27, 50, 85, 87

K

kalsifikasi, 2, 169, 170

kalsium, 23, 46, 76, 79, 170, 196, 205

kanker, iv, 190

kapiler, 22, 44, 51, 92, 103, 110, 126, 128, 129,
226, 232, 275, 277, 278, 279

karbon, 7, 9, 10

kardiak, 27, 28, 89, 90

kardiogenik, 17, 47, 51, 88, 119

kardiomegali, 190

kardiomiogenesis, 45, 110, 128, 226

kardiomiopati, 7, 8, 17, 19, 24, 45, 66, 85, 118,
128, 190, 191, 196, 210, 229, 230, 246, 247,
279

kardiomioplasti, 126

kardiomiosit, 6, 7, 9, 10, 11, 16, 19, 22, 23, 24,
35, 37, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 60,
61, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 110, 118, 119,
121, 122, 123, 124, 125, 128, 129, 138, 140,
141, 144, 190, 199, 200, 204, 206, 210, 219,
223, 224, 225, 226, 227, 230, 233, 242, 246,
249, 250, 251, 252, 258, 272, 278, 282

kardiovaskuler, iv, v, 2, 3, 6, 46, 80, 89, 99, 106,
107, 109, 136, 139, 144, 149, 151, 153, 154,
155, 156, 157, 158, 165, 166, 176, 178, 181,
194, 203, 207, 208, 209, 225, 243, 258, 262,
263, 264, 266, 274

kariokinesis, 16

kasus kontrol, 150

katabolisme, 198

katekolamin, 175

kateterisasi, 179

katup jantung buatan, 3

kemoatraksi, 108

kemokin, 61, 62, 65, 79, 108

keratoplasty, 4

keratosit, 140

kimera, 138

kimerisme, 7

klon, 22, 23

klonogenik, 4, 19, 20, 22, 47, 48, 87, 102, 106,
108

klortalidon, 152

kolagen, 167, 169, 173, 204, 223, 231

kolateral, 6, 85, 91, 92, 103, 104, 150, 275

kolesterol LDL, 151, 153, 154, 167, 264

kolesterol total, 149, 151, 153, 154, 157, 158

kolokalisasi, 42, 128

koloni, 259, 260

Koloni, 49

komorbiditas, v, 190, 210

kompartemen, 27, 46, 47, 49, 63, 73, 76, 89, 118,
119

kompensasi, 16, 60, 126

kondrosit, 47, 121

kongestif, 7, 45, 108, 118

konstruk, 137

kontraksi, 6, 7, 22, 23, 63, 66, 85

kontraktilitas, 16, 44

Kontraktilitas, 62

kontrol, 7, 17, 44, 65, 92, 104, 107, 108, 123,
126, 128, 129

konvensional, 149, 258

korelasi, 9, 99, 108

koronaria, 6, 8, 16, 19, 24, 45, 46, 51, 52, 85, 92,
118, 123

koroner, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 165, 169,
170, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181,
182, 190, 203, 206, 219, 220, 222, 229, 250,
258, 262, 263, 266, 272, 273, 282

kreatinin, 63

kromosom, 7, 8, 26, 42, 44, 60, 61, 123, 128

kronik, 157, 169, 170, 176, 189, 194, 208, 210,
221, 222, 223, 226, 229, 246, 250, 261, 265,
272, 279, 281

kultur, 4, 5, 21, 22, 23, 34, 47, 49, 50, 51, 65, 76,
81, 86, 87, 90, 99, 101, 109, 122, 137

kuratif, 165

L

lambung, 140

lapisan intima, 105

lectin, 107, 129

left ventricular assist device, 205

left ventricular hypertrophy, 149

lentiviral, 138, 139

lesi, 167, 168, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 182,
183, 276

lesi aterosklerotik, 106

leukosit, 99, 108, 167, 168, 171, 172, 221, 250,
276

ligand, 196, 225, 231

Ligand, 75
 limbus, 3, 4, 5
 limpa, 66, 76, 102, 119
 lingkungan mikro, 3, 35, 45, 63, 71, 73, 76, 77, 86, 89, 140
 lipid, 105, 108, 151, 167, 168, 169, 170, 173, 175, 219
 lipoprotein, 160, 167, 168, 172, 258, 262, 265, 269
 lisinopril, 152, 206
 loop diuretic, 205
 losartan, 153, 203, 207, 214
 lumen, 167, 169, 170, 173, 174, 175, 182, 219, 220, 279

M

macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), 168
 makrofag, 167, 168, 169, 170, 172, 173, 219, 277
 maligna, 43
 mamalia, 34, 51, 71, 87
 marker, 19, 22, 23, 34, 40, 43, 47, 48, 49, 62, 64, 65, 86, 90, 92, 99, 100, 105, 107, 120, 121, 123, 139, 171, 178, 221, 226, 243, 245, 250, 258, 259, 268
 matriks, 27, 60, 65, 75, 76, 77, 79, 91, 105, 108, 167, 169, 170, 173, 190, 201, 223
 matriks ekstraseluler, 167, 169, 190, 201
 matrix metalloproteinase, 63, 107
 matur, 47, 74, 99, 100, 101, 105, 121, 125
 mediator, 61, 81, 91, 92, 106, 108, 165, 167, 168, 169
 medikamentosa, 176, 274
 medula spinalis, 136
 mekanik, ii, 3, 16, 71, 78, 175, 210, 242
 mekanisme, 16, 24, 27, 34, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 51, 61, 65, 77, 79, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 103, 105, 106, 118, 128, 140, 143
 mencit, 10, 19, 22, 24, 25, 28, 34, 35, 37, 40, 42, 44, 46, 47, 48, 51, 52, 61, 62, 76, 87, 89, 99, 103, 107, 108, 118, 121, 123, 124, 128, 129, 136, 137, 138, 139, 140, 144
 merokok, 106, 107, 149, 151, 154, 155, 157, 165, 220, 258, 264
 mesenkim, 3, 37
 mesenkimal, 40, 61, 78, 79, 86, 87, 118, 119, 121, 122, 123, 141
 mesoderm, 34
 Metaanalisis, 281
 metabolisme, 90, 92, 191
 metabolisme, 6, 44, 85
 metafase, 8, 17
 metformin, 156, 162
 metodologi, 42

metoprolol succinate, 208
 MHC, 3, 23, 47, 86, 121, 126
 microenvironment, 3, 27, 81, 82, 83, 223, 226, 282
 microRNA, 194
 migrasi, 17, 62, 65, 66, 91, 92, 105, 106, 108, 109, 110, 118, 120, 128, 167, 169, 171, 225, 245, 261, 262, 264, 275
 mikroemboli, 229
 mikropartikel, 105
 mikrosirkulasi, 219, 228
 mikroskop konfokal, 6, 23, 37
 mikrovasuler, 65
 milieu lokal, 225
 mioblast, 229, 230, 246
 miofibril, 191
 miogenesis, 61, 86, 118
 miogenik, 226
 miokard, v, 2, 6, 16, 17, 18, 20, 42, 43, 44, 45, 52, 61, 62, 65, 66, 85, 88, 89, 99, 109, 118, 119, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 136, 137, 140, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 165, 176, 179, 180, 181, 182, 190, 194, 196, 199, 201, 204, 210, 219, 220, 221, 222, 223, 225, 226, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 242, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 258, 266, 272, 278, 279, 280, 282
 miokardium, 6, 7, 8, 16, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 35, 40, 42, 46, 49, 51, 61, 85, 87, 103, 104, 110, 123, 125, 126, 128, 129
 miosit, 6, 7, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 42, 48, 49, 50, 60, 61, 85, 88, 89, 92, 118, 190, 191, 195, 196, 199, 201, 220, 221, 223, 225, 230, 231, 232, 242, 246, 278, 282
 miotube, 246
 miR-133, 194
 miR-195, 194
 miR-208, 194
 miR-21, 194
 mitokondria, 196, 198
 mitosis, 16, 17, 18, 19, 136
 mitotik, 6, 17, 18, 26, 47, 49, 60, 73, 74, 75
 mobilisasi, 6, 51, 61, 62, 64, 65, 66, 80, 81, 86, 109, 110
 modulator, 7
 molecule, 44, 55, 63, 64, 65, 145
 molekuler, v, 149, 165, 196, 199
 monocyte chemoattractant protein-1, 167, 168
 mononuklear, 44, 49, 50, 64, 65, 90, 92, 101, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 118
 morbiditas, 149, 152, 153, 154, 189, 205, 206, 208, 219, 242
 morfometri, 16, 170

natrium, 199
natriuretic peptide, 193
natural killer cell, 66, 121
nebevivolol, 208
nekrosis, 17, 19, 45, 51, 165, 179, 195, 196, 197, 198, 206, 220, 221, 222, 242
nekrotik, 169, 170, 175, 220, 226, 229
neoangiogenesis, 109, 128
neointima, 67, 102, 106, 107, 111, 114, 272, 276
neonatus, 18, 20, 22, 23, 50
neoplasia, 72
neovaskularisasi, 44, 45, 49, 51, 61, 62, 66, 91, 92, 99, 100, 103, 105, 108, 109, 118, 137, 225, 226, 231, 245, 250, 258, 264, 272, 274, 275, 277, 278, 279
neprilysin, 208, 216
neurohormon, 199
neuron, 43, 143
neuroprotein, 149
neurosphere, 140
neurotransmitter, 199
niche, iv, 236, 251, 261
niches, 10, 17, 27, 28, 32, 49, 51, 62, 63, 74, 75, 79, 81, 93
nitrat, 272
nitric oxide, 91, 99, 106
nodus, 140
nodus sinoatrial, 209
noncoding RNA, 194
nonculprit lesion, 174, 182
nongenetik, 140
noniskemik, 6, 85, 88
norepinefrin, 204
normotensif, 151, 152
nuclear factor of activated T cell, 191
nuklei, 7, 9, 16, 20, 26, 37, 42, 43, 44, 60, 61
nukleotida, 194
nukleus, 7, 8, 9, 17, 40, 44, 60, 76, 87, 105, 125, 195, 249
nuri dada, 179, 181, 223, 272

- obat, v, 152, 153, 154, 176, 180, 192, 199, 203,
204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 263, 272
- obesitas, 151, 156, 158, 207, 220
- observasional, 156
- odd ratios, 99
- odds ratio, 151, 155, 156
- oklusi, 6, 45, 85, 86, 108, 173, 175, 181, 182,
220
- omapatrilat, 208, 216
- omecamtiv mecarbil, 209, 210, 216
- onkogenik, 136
- organel, 196
- osilasi Ca^{2+} , 51
- osteoblast, 76, 77, 78, 79, 80, 121
- osteogenesis, 76
- osteogenik, 47
- osteoklas, 80, 81
- osteopontin, 63, 76, 77
- osteoporosis, 80
- otak, 35, 136
- otopsi, 17, 123
- otot polos, 8, 19, 22, 28, 43, 47, 48, 88, 110, 119,
126, 128, 140
- outcome, 95, 99, 152, 156, 177, 184, 187, 204,
205, 207, 234, 239, 263, 280
- overexpression, 128
- overweight, 156, 157, 162
- oxidized, 168

pacemaker, 209, 242
palpitasi, 202
pancreas, 140
parakrin, iv, 43, 45, 51, 89, 90, 91, 92, 103, 118,
225, 250, 258, 276
parenkim, 16, 17
pascakapiler, 91
pasien, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 17, 19, 23, 24, 43, 45, 47,
50, 51, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 80, 85, 88, 89,
92, 99, 103, 106, 107, 108, 109, 111, 118, 123,
128, 136, 143, 144
patient-specific, 243
patofisiologi, 45, 99, 108
patofisiologik, 165, 171, 175, 226
patogenesis, 143, 179, 196, 264
patologik, 165, 170, 175, 182, 191, 194, 220, 221
patologis, 16, 17, 24
pembedahan, 47
pembelahan, 6, 7, 17, 28, 34, 35, 44, 49, 61, 71,
72, 73, 74, 75, 76, 118, 119, 120, 121, 136
pembuluh darah, 150, 165, 167, 169, 170, 174,
175, 181, 184, 190, 199, 219, 220, 223, 226,
245, 258, 264, 274, 275, 276, 277

pencegahan primer, 153, 154, 258
 pencegahan sekunder, 153, 155, 158
 penelitian, 3, 7, 16, 22, 34, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 47, 62, 63, 72, 77, 80, 86, 87, 88, 89, 99, 103, 106, 118, 119, 123, 136, 137, 139, 140, 144
 Penelitian eksperimental, 121, 137
 penelitian klinis, 88
 penghambat, 92
 pengobatan, 2, 6, 45, 52, 61, 81, 85, 87, 99, 105, 107, 118, 125, 126, 128, 142, 143
 Penyakit, 2, 85
 penyakit jantung koroner, 2
 percutaneous transluminal coronary angioplasty, 150
 perforasi, 229
 perfusi, 6, 85, 86, 88, 89, 118, 129
 perifer, 21, 46, 50, 61, 62, 65, 66, 85, 86, 99, 101, 102, 103, 106, 107, 108, 109, 119
 peri-infar, 62, 109, 118
 Perindopril, 207
 periostin, 90
 perivaskuler, 168, 226
 phospholamban, 126
 PJK, 149, 152, 155, 156, 157, 158, 165, 176, 180, 258, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 272, 279
 PKV, 149, 151, 152, 153, 154, 156, 165
 plak, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 179, 219, 222, 272
 plasebo, 152, 153, 154, 207, 208
 plasma, 171, 196, 197, 258, 266, 269
 plasmid, 139
 plastisitas, 34, 35, 39, 40, 43, 46, 87, 118, 121, 136, 223, 272
 platelet, 65, 86, 105, 155, 169, 171, 172, 180, 185, 187, 219, 258
 platelet-derived growth factor, 86
 pluripoten, 34, 40, 47, 71, 85, 87, 92, 119, 136, 138, 140, 142, 144
 polimorfisme, 207
 polyploidy, 7, 9, 29
 pool, 7, 22, 28, 82
 populasi, 2, 17, 19, 27, 34, 35, 39, 45, 46, 47, 48, 71, 72, 86, 87, 89, 92, 101, 106, 109, 118, 121, 122, 123, 143
 population attributable risk, 151
 postmitotik, 16
 postnatal, 22, 54, 57, 67, 96, 111, 112, 132
 posttranskripsi, 194
 potensi aksi, 140
 potensial aksi, 246
 pravastatin, 153, 154, 160, 161
 prediksi, 149, 264
 prediktor, 62, 99, 107, 108, 262, 264
 prekursor, 24, 39, 43, 61, 62, 73, 91

prematur, 107, 118
 preserved ejection fraction, 190, 208, 215
 prevalensi, 2
 primitif, 7, 18, 19, 22, 24, 275
 proangiogenik, 45, 80, 81, 91, 92, 108
 proarteriogenik, 91
 proaterogenik, 172
 probes, 50
 profase, 17
 progeni, 16, 35, 101, 121, 138
 prognosis, 6, 12, 29, 85, 118
 prognostik, 258, 263
 progresivitas, 165, 175, 184, 199, 202, 203, 204, 205, 242, 277
 pro-inflamasi, 63
 prokoagulan, 168, 169, 173
 prokolagen, 49
 Proliferasi, 8, 22, 43
 promoter, 137
 prospektif, 151, 156
 prostesis, 2
 protease, 64, 79, 172, 173
 protein kinasi G, 193
 protein sarkomerik, 192
 proteoglikan, 167, 170
 proto-onkogen, 138
 purifikasi, 99, 140
 Purkinje, 43, 55, 132
 putative, 24, 54, 57, 111, 114

Q

QT syndrome, 143, 144

R

radikal, 172
 reactive oxygen species (ROS), 168, 195
 reaksi imun, 86
 reaktivasi, 171, 242
 receptor, 152, 168, 191, 199, 203, 205, 206, 207, 209, 213, 216, 226, 242, 245, 250, 258, 260, 262, 265, 272
 reendotelialisasi, 150, 276, 277
 reendoteliasasi, 272
 re-entry, 43
 refraktori, 138
 regenerasi, v, 205, 223, 225, 226, 227, 229, 231, 233, 242, 243, 246, 250, 251, 252, 258, 272, 276, 282
 regeneratif, 3, 34, 45, 88, 89, 99, 105, 136, 165, 252
 regenerative, 116, 130, 133
 regimen, 153, 161, 203, 204, 224, 234
 regio, 20, 24, 40, 74, 76, 86, 91, 141
 regional wall motion, 223, 228, 229, 247

rehabilitasi, 107
 rejeksi, 3, 47, 136
 rekayasa jaringan, 4
 rekombinan, 81, 139
 rekrutmen, 62, 66, 108
 rekuren, 179, 223
 relaksasi, 6, 126
 remodeling, 6, 12, 13, 30, 44, 45, 56, 60, 62, 66,
 80, 85, 86, 87, 91, 93, 95, 96, 110, 111, 112,
 115, 118, 123, 125, 126, 128, 130, 132, 165,
 169, 170, 171, 174, 185, 190, 191, 194, 195,
 196, 199, 200, 201, 203, 204, 208, 211, 212,
 226, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 246, 249,
 253, 279, 284
 renewal, 9, 11, 14, 20, 21, 28, 35, 45, 53, 54, 61,
 63, 71, 81, 82, 83, 136
 renin, 199, 200, 201, 205, 208, 215, 216
 repair, 6, 11, 19, 24, 29, 30, 38, 39, 41, 45, 53,
 54, 56, 58, 66, 69, 83, 88, 90, 93, 95, 96, 97,
 102, 111, 122, 129, 130, 132, 134, 165, 184,
 205, 206, 223, 231, 232, 238, 239, 242, 246,
 251, 252, 253, 254, 258, 267, 281, 283
 reparasi, 102, 103, 105, 106, 118, 119, 121, 144
 replacement, 165, 283
 replikasi, 16, 17, 19, 27, 28, 60, 86, 118
 repolarisasi, 51
 repopulasi, 46, 85
 reprogramming, 87, 94, 95, 138, 139, 140, 145,
 146, 147
 rescue PCI, 223
 reseptor, 24, 27, 62, 64, 76, 77, 78, 106, 108, 109
 residen, 7, 22, 35, 47, 61, 101, 106, 167, 169,
 223, 224, 225, 226, 245, 246, 258
 resipien, 3, 7, 8, 35, 47, 61, 100, 123, 140
 respon, 3, 6, 35, 43, 45, 49, 62, 65, 66, 87, 89,
 90, 92, 105, 108
 restenosis, 106, 131, 169, 181, 182, 183, 184,
 187, 267, 270
 retensi cairan, 190, 205
 retikulum endoplasmic, 52
 retroviral, 138
 retrospektif, 205
 revaskularisasi, 99, 107, 137
 revolusioner, 88
 risiko relatif, 151, 154, 155, 156, 180
RNA, 30, 43, 81, 104
 rodensia, 10, 16, 22, 51, 86
 RT-PCR, 25, 50
 ruptura plak, 169

S

sarcoplasmic reticulum, 205
 sarkomer, 190, 191
~~152~~ sarkomer, 47, 126

scavenger, 168
 sel, iv, v, 150, 158, 165, 167, 168, 169, 170, 171,
 172, 173, 175, 190, 191, 192, 195, 196, 197,
 198, 199, 205, 206, 210, 219, 220, 221, 223,
 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232,
 234, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 249, 250,
 252, 258, 260, 261, 263, 264, 266, 272, 274,
 275, 276, 277, 278, 279, 281, 282
 sel busa, 167, 168, 169
 sel CXCR4, 62
 sel endotel, 19, 43, 62, 91, 92, 99, 100, 101, 102,
 105, 106, 107, 108, 119, 126, 128, 150, 167,
 172, 226, 261, 264, 266, 272, 274, 275, 276,
 278
 sel otot polos, 167, 169, 170, 171, 172, 175, 276
 sel progenitor, 10, 19, 39, 43, 45, 47, 48, 61, 62,
 63, 64, 65, 66, 71, 74, 80, 81, 87, 90, 92, 99,
 100, 101, 102, 103, 104, 106, 108, 119, 121,
 123, 141
 sel punca, 3, 4, 5, 6, 10, 16, 17, 18, 19, 22, 27,
 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 47, 48,
 49, 51, 61, 62, 63, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76,
 77, 78, 79, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,
 100, 101, 103, 105, 106, 108, 118, 119, 121,
 122, 123, 136, 137, 139, 140, 142
 sel saraf, 121
 sel T, 105, 121
 self renewing, 19, 22, 47, 48
 self-renewal, 223
 seluler, v, 17, 27, 39, 76, 79, 92, 107, 126, 149,
 165, 169, 221
 sendi, 3
 serebrovaskuler, 108
 sesak, 190, 202, 205
 side population cells, 245
 signal, 3, 27, 65, 66, 71, 72, 73, 75, 76, 78, 79,
 107, 146
 signaling, 168, 191, 192, 193, 198, 199, 213,
 236, 256
 siklosporin, 192
 siklus, 10, 16, 17, 19, 23, 35, 43, 44, 52
 siklus sel, 223
 sildenafil, 193
 simetrik, 28, 119, 120
 simpatis, 175, 199, 200, 204, 205, 208
 simvastatin, 153, 154, 161
 sindroma koroner akut, 149, 157, 169, 175, 178
 sinsitium, 85
 sintesis DNA, 7
 sintetik, 2, 3
 sinusoid, 63
 sistein, 173
 sistolik, 6, 63, 85, 106, 118, 126, 142, 157, 190,
 199, 203, 205, 207, 210, 279, 280, 281, 282

sitokin, 27, 44, 61, 62, 63, 65, 66, 78, 79, 80, 86,
 90, 92, 103, 105, 107, 108, 118, 168, 172, 173,
 195, 229, 231, 232, 245, 250, 261, 266, 272,
 277
 sitokinesis, 16, 74
 sitoplasma, 22, 26, 42, 60, 196
 sitoproteksi, 90
 sitotoksik, 105
 skeletal, 35, 60, 88, 94, 95
 skor, 149, 262, 279
 skrining, 143
 soluble factors, 43, 76
 somatik, 34, 74, 86, 87, 136, 137, 138, 139
 spermatogonia, 34, 74
 spesies, 87, 121
 spesimen, 47
 spheris, 204
 spironolakton, 204, 207, 208
 statin, 61, 67, 106, 153, 154, 161, 277
 stem cell, iv, v, 3, 7, 11, 13, 19, 23, 24, 27, 28,
 31, 32, 36, 37, 38, 44, 46, 47, 48, 53, 54, 55,
 57, 58, 61, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72, 73,
 74, 75, 79, 81, 82, 83, 88, 93, 94, 95, 96, 115,
 118, 119, 123, 126, 133, 134, 136, 137, 138,
 139, 141, 142, 144, 145, 146, 147, 184, 203,
 205, 206, 210, 223, 226, 227, 228, 230, 232,
 235, 236, 237, 239, 240, 242, 243, 244, 245,
 246, 248, 251, 252, 254, 255, 258, 268, 281,
 284, 285
 stem cell factor, 232
 stem/progenitor cell, 219
 stenosis, 170, 176, 219, 220, 275
 stenosis aorta, 17, 24
 stent, 3, 131, 176, 180, 181, 182, 183, 184, 187,
 222, 231, 235, 265, 267, 270
 stent kardiovaskuler, 3
 streptokinase, 222
 stres, 151, 165, 171, 176, 190, 191, 194, 196, 264
 stres oksidatif, 106, 107
 stroke, 2, 99, 107, 108, 152, 153, 154, 155, 156,
 159, 160, 161, 176, 177, 178, 187, 190, 203,
 210, 211, 258, 267, 273, 274, 280
 stromal, 37, 55, 56, 62, 64, 66, 67, 68, 90, 92, 94,
 108, 111, 115, 130, 131, 132, 134
 stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), 62
 studi, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 169, 170,
 176, 177, 179, 180, 181, 184, 203, 205, 206,
 208, 209, 226, 229, 242, 243, 246, 247, 250,
 281
 studi ASCOT-LL, 154
 studi COURAGE, 177
 studi EMPHASIS-HF, 207
 studi EPHEUS, 207
 Studi ICTUS, 181
 studi INTERHEART, 150

studi I-PRESERVE, 208
 studi MOCHA, 207
 studi SENIORS, 208
 Studi SHIFT, 209
 Studi Systolic Hypertension in the Elderly
 (SHEP), 152
 studi the Heart Protection Study (HPS), 154
 studi The West of Scotland Coronary Prevention
 Study (WOSCOPS), 153
 studi VANQWISH, 180
 Study (AFCAPS/TextCAPS), 153
 study LIFE, 160
 subendotel, 6, 85
 sudden cardiac death, 149, 161, 170
 sumsum tulang, 6, 10, 22, 34, 35, 37, 40, 42, 43,
 44, 45, 46, 47, 49, 51, 60, 61, 62, 63, 64, 65,
 66, 71, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 86, 89, 90, 91,
 92, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108,
 109, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125,
 136, 137, 143
 survival, 12, 30, 58, 61, 62, 66, 69, 73, 89, 92,
 96, 103, 105, 114, 118, 128, 129, 130, 151,
 152, 176, 178, 196, 203, 204, 205, 209, 212,
 215, 222, 223, 228, 229, 231, 232, 238, 262,
 266, 270, 273, 274

T

takikardi, 199
 tamponade jantung, 140
 tekanan, 7, 16, 23, 43, 91, 106, 126
 tekanan darah diastolik, 152, 153
 Teknik, 139
 teknologi iPS, 138, 139, 144
 telofase, 17
 telomerase, 243, 261, 264
 terapi, iv, v, 5, 6, 11, 20, 43, 45, 61, 63, 66, 85,
 87, 88, 90, 92, 109, 110, 118, 121, 123, 125,
 140, 142, 143, 144, 150, 152, 153, 154, 155,
 156, 157, 165, 170, 176, 179, 180, 192, 194,
 202, 203, 205, 206, 208, 210, 219, 220, 222,
 223, 225, 226, 228, 229, 231, 234, 242, 250,
 251, 252, 263, 272, 273, 274, 280, 282
 terapi sel, iv, 150, 165, 226, 231, 251, 252, 280
 teratoma, 85, 86, 136, 140, 144
 terminal, 6, 10, 16, 17, 21, 35, 47, 73, 74, 76, 136
 tetraploid, 7, 34, 43
 tiazyd, 152, 205
 tikus, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 47, 50, 87,
 102, 103, 110
 timidin, 16, 17
 tipe, 34, 35, 39, 40, 43, 45, 51, 61, 62, 71, 72, 73,
 76, 77, 78, 80, 85, 88, 89, 107, 119, 120, 123,
 136, 137, 139, 140, 143
 tissue factor, 167, 168, 169, 172

toksik, 199
 tonus, 175
 totipoten, 34
 trakea, 3, 4
 transdiferensiasi, iv, 34, 35, 37, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 50, 86, 87, 89, 91, 92, 123, 126, 223, 224, 226, 230, 231, 250, 272
 transduksi, 138
 transendokardial, 128, 230, 247
 transfeksi, 139
 transformasi, 43, 92, 118, 138
 transgen, 136, 138, 139, 140
 transgenik, 40, 46, 123, 124, 138
 transkripsi, 19, 20, 22, 27, 28, 34, 48, 75, 76, 136, 137, 138, 139, 144, 192, 193, 194, 197
 translasi, 194
 Transmigrasi, 65
 transmural, 92
 transplantasi, 3, 4, 5, 6, 34, 35, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 60, 76, 77, 85, 86, 87, 89, 102, 106, 118, 123, 124, 125, 140
 transplantasi jantung, 210, 252, 267
 trofoblast, 242
 trombin, 171
 tromboemboli, 179
 trombolitik, 6, 85
 trombomodulin, 171
 trombosis, 169, 171, 173, 175, 182, 220, 222
 trombotik, 106, 168, 169, 219
 trombus, 167, 169, 170, 173, 179, 219, 222
 tropomiosin, 126
 troponin, 42, 43, 44, 126, 139
 troponin I (TnI), 179
 Troponin T (TnT), 179
 tuberkulosis, 3
 tumor, 62, 85, 136, 138, 145
 tumorigenesis, 72, 96
 tumour necrosis factor (TNF), 168
 TUNEL, 7, 128, 129
 tunika adventisia, 167
 tunika intima, 167, 169
 tunika media, 167, 169

U

uji klinis, 136
 unstable, 169, 178, 182, 185, 187, 270
 untaian ganda DNA, 195
 urodele, 40, 41
 usus, 73, 102

V

vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1),
 154¹⁶⁷
 vascular smooth muscle cells, 91

vaskuler, 7, 17, 18, 43, 47, 49, 50, 63, 65, 77, 79, 80, 85, 86, 99, 103, 105, 118, 128, 136, 154, 165, 166, 168, 171, 203, 230, 245, 246, 258, 261, 264, 272, 275, 276, 277
 vaskulogenesis, 61, 91, 92, 106, 110, 128, 226, 242, 245, 274
 vaskulogenik, 81, 110
 vaskulopati, 169, 267
 vaskuloprotektif, 106, 107, 109
 vasoaktif, 165, 172, 182, 199
 vasokonstriksi, 199, 200
 vasopeptidase inhibitor, 208
 vektor, 138
 ventrikel, 2, 6, 8, 16, 17, 19, 20, 24, 40, 44, 47, 52, 60, 61, 62, 63, 66, 85, 86, 87, 88, 90, 92, 103, 110, 118, 123, 126, 137, 140, 149, 155, 190, 191, 194, 196, 199, 200, 201, 203, 204, 206, 208, 210, 220, 226, 230, 232, 242, 246, 247, 252, 279, 280, 281, 282
 venula, 91
 viral, 90, 137, 138, 139, 145, 147
 vitronektin, 108
 volume, 4, 16, 63, 87, 88, 118, 137
 volume overload, 205
 von Willebrand factor, 86
 vulnerable plaque, 170, 182, 185, 219, 220

W

wall stress, 190, 196, 213, 232
 wild-type, 46

X

xenogenik, 246
 xenograft, 3

Z

zona, 17, 19, 25, 47, 60, 62, 109, 123, 124, 125, 128, 129

