

Edisi 2

Volume 2

STEM CELL KARDIOVASKULER

**Profesor Hadyanto Lim,
Dr. dr. M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA**

**Professor of Pharmacology and Molecular Sciences,
Cardiovascular Division, Department of Pharmacology and Molecular Biology
Faculty of Medicine, Methodist University of Indonesia (UMI), Medan
Cardiovascular Molecular Biology Research, Postgraduate Program,
Faculty of Medicine, University of Sumatra Utara (USU), Medan**



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 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA	
Pasal 113	
ayat (2) :	Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
ayat (3) :	Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf c, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
ayat (4) :	Setiap orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

SM. MD. 99. 64. 2015

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes, Sp.FK, FESC, FIBA, FAHA
Stem Cell Kardiovaskuler Edisi 2 Volume 2

Alamat Distributor : - Jl. Mustang, *The Palace Residence*, Blok B - No. 39, Medan Polonia.
P.T. SOFMEDIA : - Jl. Ibus Raya, No. 110, Medan.
: - Jl. Karya No. A2, A3, A4, Komplek Karya Centre.

Editor : Tim P.T. SOFMEDIA

Desain Sampul

Setting & Layout Isi : Tim P.T. SOFMEDIA

Diterbitkan & dicetak oleh P.T. SOFMEDIA - Jakarta
E-mail: pt_sofmedia@yahoo.com

Cetakan Pertama : 2015

ISBN : 978 – 602 – 8604 – 64 – 2

Isi tulisan dalam buku tanggung jawab Penulis

DIPERSEMBAHKAN UNTUK

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

Istri saya senantiasa memberi semangat dan kedamaian

**VINA HADYANTO, STEVEN HADYANTO,
RICHARD HADYANTO**

Anak-anak saya yang memberi energi dalam kehidupan



KATA PENGANTAR

Buku Stem Cell Kardiovaskuler edisi 2 dan volume 2 sebagai pelengkap buku Stem Cell Kardiovaskuler edisi 2 volume 1 mengalami banyak revisi dan penambahan jumlah bab seiring dengan kemajuan dan perkembangan ilmu kedokteran kardiovaskuler. Sehingga buku ini berisikan 8 bab dengan penambahan 1 bab baru. Penggunaan stem cell sebagai terapi untuk penderita gangguan jantung dan pembuluh darah menjadi fokus utama pembahasan, disertai penjelasan mekanisme yang melandasi manfaat terapi stem cell.

Revisi buku ini disari dari berbagai sumber, terutama berasal dari jurnal-jurnal terkemuka di dunia, seperti *Circulation*, *Circulation Research*, *Hypertension*, *Arteriosclerosis*, *Thrombosis and Vascular Biology (ATVB)*, *Journal of American College of Cardiology*, *Journal of American Heart Association*, *American Heart Journal*, *Annals of Internal Medicine*, *European Heart Journal*, *Cardiovascular Research*, *Cell Stem Cell*, *Nature*, *Science*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Cell*, *Cytotherapy*, *Journal of American Medical Association (JAMA)*, *British Medical Journal (BMJ)*, dan *Cellular and Molecular Life Sciences*, juga dari berbagai textbook stem cell dan penyakit kardiovaskuler.

Bab 1 membahas tentang stem cell dan berbagai faktor risiko yang menimbulkan penyakit kardiovaskuler, dan berbagai pengobatan yang diberikan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Keterbatasan penanganan penyakit jantung iskemik dan gagal jantung yang merupakan problema kesehatan dibahas dalam bab 2 dan 3. Solusi terhadap keterbatasan penanganan kedua penyakit kardiovaskuler dibahas dalam bab 4, dengan menggunakan terapi stem cell, baik pada infark miokard akut maupun kronik. Sedangkan bab 5, membahas penggunaan stem cell pada pasien gagal jantung. Pada bab 6 dan 7, masing-masing dibahas pemakaian sel progenitor endotel sebagai biomarker penyakit kardiovaskuler dan terapi menggunakan tipe sel ini pada penyakit jantung iskemik. Bab 8 adalah bab baru yang membahas tentang terapi mesenchymal stem cell pada penyakit kardiovaskuler.

Buku Stem Cell Kardiovaskuler edisi 2, volume 2, diharapkan memberikan gambaran perkembangan baru dalam penggunaan terapi stem cell pada penyakit kardiovaskuler. Sehingga para mahasiswa kedokteran dan kesehatan, dokter, spesialis, peneliti, peminat maupun ilmuwan, dapat mengetahui, menerapkan dan mengembangkan dalam praktek klinis.

Kepada istri saya tercinta; Sophia Hadyanto, dan anak-anak saya; Vina Hadyanto, Steven Hadyanto Richard Hadyanto, saya sampaikan terima kasih atas segala kedamaian yang diciptakan dalam upaya menyelesaikan penulisan buku revisi ini. Semoga kontribusi kami yang kecil ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan dan teknologi terapi stem cell pada penyakit kardiovaskuler.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iv
Daftar Isi.....	v
1. Stem Cell dan Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler	1
2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan.....	21
3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung.....	55
4. Terapi Stem Cell pada Infark Miokard Akut dan Kronik	87
5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung	118
6. Sel Progenitor Endotel Sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler	140
7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik.....	156
8. Terapi Mesenchymal Stem Cell pada Penyakit Kardiovaskuler	173
Indeks	193

STEM CELL DAN FAKTOR-FAKTOR RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULER

- **PENDAHULUAN**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA 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 BERBASIS BUKTI TERHADAP KEMATIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN STEM CELL ATAU PROGENITOR CELL DENGAN FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **HUBUNGAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL DENGAN ATEROSKEROSIS**
- **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 PKV pada negara dengan *low income* (low income artinya berpenghasilan US\$825 atau kurang per kapita, dan *middle income* (di antara *low and high income*) berkisar 80%.⁵ Pengetahuan mengenai faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) diperoleh dari negara dengan high income \$10.066 atau lebih per kapita per tahun).^{1,5} Sebagai negara dengan *income* tertinggi di dunia, penyakit jantung koroner 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 PJK harus didasarkan pada pengetahuan berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Indonesia termasuk negara dengan *middle income*, atau negara berkembang, dengan *income* sekitar US\$3.533 per kapita tahun 2014, berdasarkan data IMF yang dikeluarkan tahun 2015.⁷

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.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 dari akumulasi faktor-faktor risiko tersebut, 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

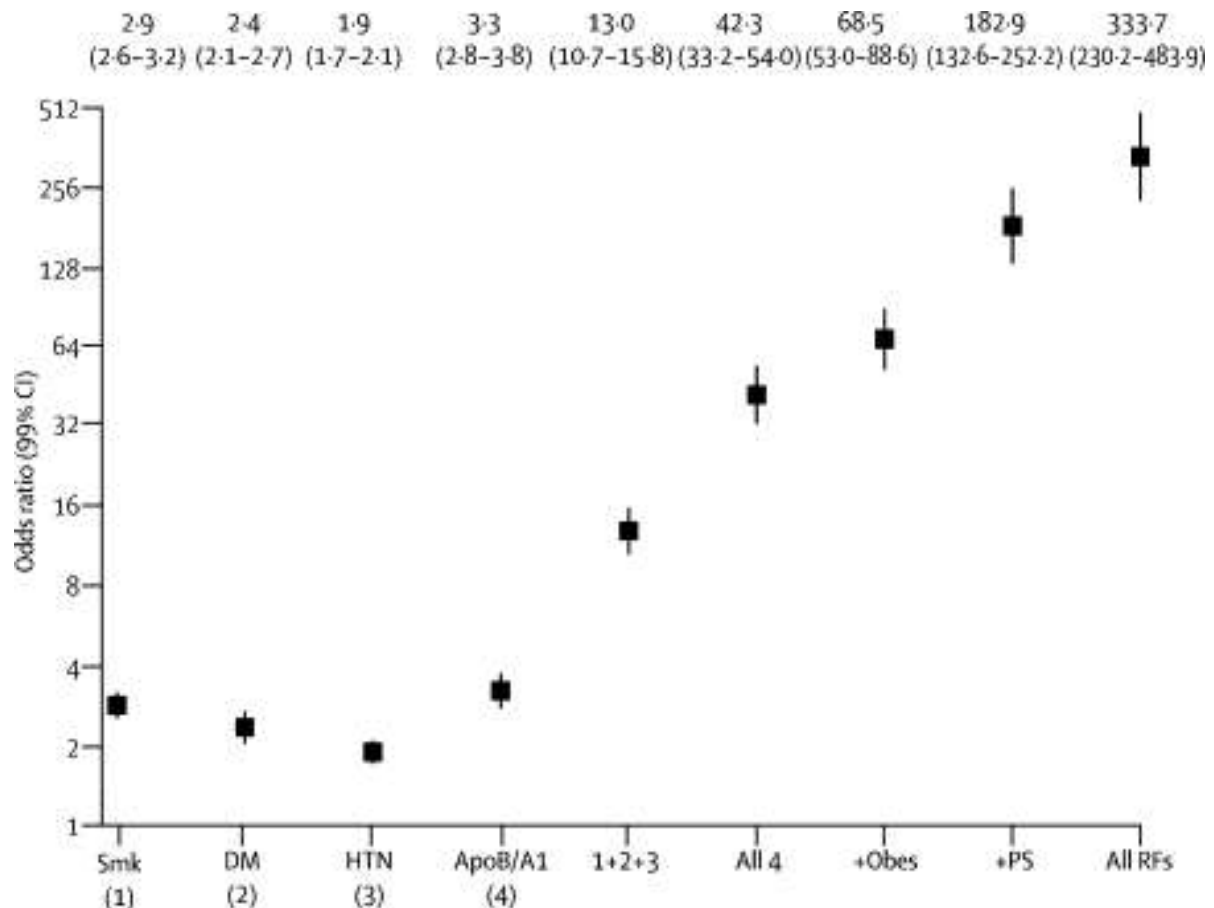
Faktor-faktor risiko konvensional PKV menjadi target pengobatan untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler jangka panjang.¹⁷ Untuk mengetahui manfaat penurunan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian PKV, maka timbul berbagai pertanyaan, seberapa besar peran masing-masing faktor risiko dalam menimbulkan penyakit kardiovaskuler? Bagaimana gambaran penurunan faktor risiko terhadap penurunan angka mortalitas PKV? Faktor risiko mana yang paling berpengaruh terhadap penurunan angka mortalitas?

Berbagai studi melaporkan bahwa stem cell, dalam hal ini *endothelial progenitor cells* (EPCs), suatu *adult stem cell* berperan penting dalam proses penyembuhan pembuluh darah akibat iskemia dan aterosklerosis.¹⁸ Bagaimana hubungan jumlah dan daya migrasi stem cell atau *endothelial progenitor cell* di dalam darah terhadap faktor risiko PKV? Bagaimana pula hubungan antara EPC dengan proses aterosklerosis, yang mendasari kejadian PKV? Untuk itu, bab ini akan memaparkan hasil studi klinis tentang faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskuler dan hubungannya dengan EPC serta peran EPC dalam sirkulasi terhadap sistem kardiovaskuler.

HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

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



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, tertil atas vs bawah untuk obesitas abdomen, dan kuintil atas dan bawah untuk ApoB/ApoA1. Jika ketiga risiko digantikan dengan merokok sekarang atau sebelumnya, dua tertil 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, Ounpuu 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.

1. Stem Cell dan Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler

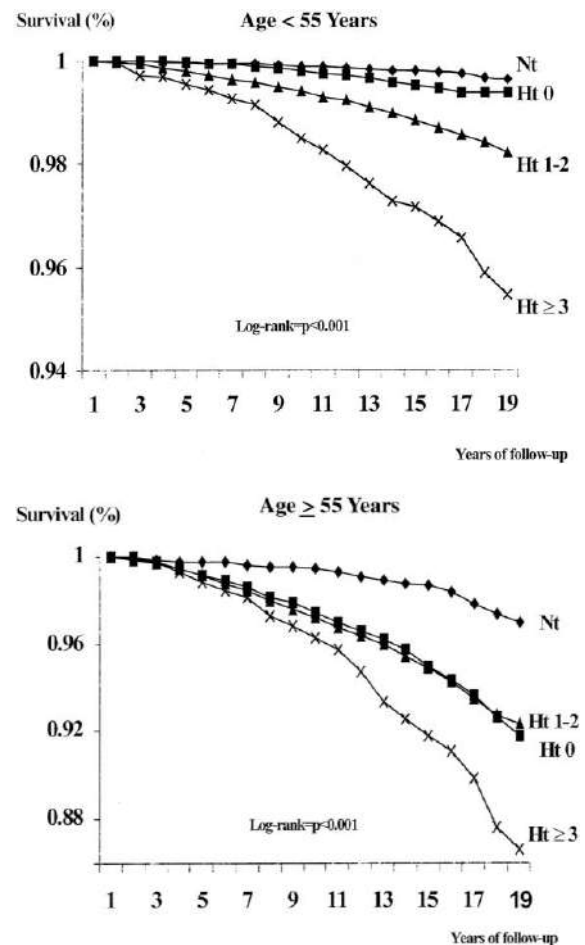
Faktor proteksi meliputi konsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran setiap hari (odds ratio 0.70), aktivitas fisik teratur (0.86), dan alkohol moderat (0.91), dengan nilai $p < 0.0001$ (kecuali alkohol dengan $p=0.03$) dalam perbandingan tertil tertinggi dan terendah. Dengan konsumsi buah-buahan, sayur-sayuran 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.¹⁹ 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 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).²⁰

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).²⁰



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, Rudnicki 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

HIPERTENSI

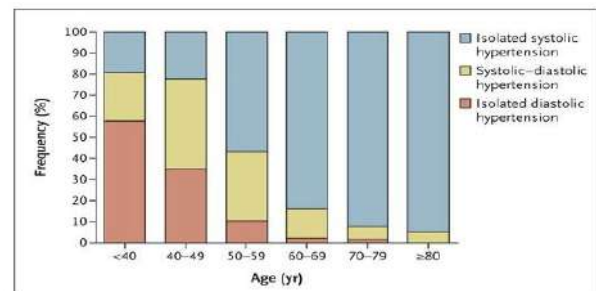
Uji klinis dengan terapi farmakologik telah menunjukkan bahwa reduksi faktor risiko dapat mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas.²¹ Dalam beberapa dekade terakhir, pengobatan dengan obat antihipertensi, baik menggunakan diuretik,

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.^{22,23} Terapi dengan obat antihipertensi terbukti mengurangi kejadian stroke 30-40%, infark miokard 20-25%, dan gagal jantung >50%.²⁴

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.^{25,26} 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 dengan dosis 12,5-25 mg /hari, mengurangi insiden stroke fatal dan non fatal selama 5 tahun secara signifikan sampai 36% (95% CI 18% - 50%), penyakit jantung koroner sebesar 27% dan gagal jantung kongestif 55% dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.0003$), pada pasien berusia 60 tahun atau lebih. *Isolated systolic hypertension* adalah suatu kondisi kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan dengan tekanan darah diastolik < 90 mmHg, merupakan suatu bentuk hipertensi yang terjadi pada individu berusia lanjut dengan peningkatan risiko kejadian PKV.²⁷ Tekanan darah sistolik biasanya cenderung meningkat sedangkan tekanan darah diastolik menurun pada usia di atas 50 tahun, sehingga *isolated systolic hypertension* dominan terjadi (Gambar 3).²⁸ Hal ini disebabkan berkurangnya elastisitas dan *compliance* arteri besar akibat faktor usia dan aterosklerosis akibat akumulasi kalsium dan kolagen dan degradasi elastin arteri.²⁸ Kondisi ini menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan renal lebih besar akibat kenaikan tekanan darah sistolik dibandingkan dengan tekanan darah diastolik.²⁹

The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) melibatkan 33.357 pasien hipertensi mengkonfirmasi manfaat terapi tiazid.³⁰ 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. Hasil metaanalisis melibatkan 147 uji klinis acak tersamar menggunakan obat tiazid

dibandingkan dengan plasebo menunjukkan penurunan kejadian gagal jantung sebesar (41-49%), stroke (29-38%), PJK (14-21%), dan kematian akibat berbagai sebab (10-11%).²⁹ Analisis ini menunjukkan manfaat tiazid sama dengan obat antihipertensi lainnya dalam mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler, pada semua golongan usia dan jenis kelamin.^{31,32,33}



Gambar 3. Frekuensi hipertensi bergantung pada usia dan sub tipe.

Dikutip dari Chobanian AV. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.

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.³⁴

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.³⁵

HIPERLIPIDEMIA

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%.³⁶

Pencegahan Primer

Uji klinis untuk pencegahan primer dan sekunder menggunakan statin menunjukkan reduksi morbiditas dan mortalitas dari kejadian PKV.¹⁹ Penelitian pencegahan primer seperti studi The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)³⁷ 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 (< 45mg/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%).³⁸

Pencegahan Sekunder

Studi Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),³⁹ 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%- 54%) pada kelompok mendapat simvastatin dibandingkan dengan kelompok plasebo.³⁸ 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)⁴⁰ 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.⁴¹

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.”⁴²

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).^{43,44}

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).⁴⁵ 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.⁴⁵

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 dengan melibatkan 437 pasien dengan 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).⁴⁶ Manfaat statin terhadap penyakit kardiovaskuler ini lebih besar daripada pasien 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.⁴⁶

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, Pagourelas 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.

MEROKOK

Berhenti merokok dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler. Seseorang yang telah berhenti merokok selama 1 tahun, risiko penyakit jantung koroner (PJK) berkurang sebesar $\cong 50\%$.⁴⁷ 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.⁴⁸

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; 95% CI 0.36-0.89) dibandingkan dengan yang tetap merokok.⁴⁹ 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.⁵⁰ 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.⁵¹

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.⁵² Pasien dengan diabetes mempunyai kecenderungan mendapat sejumlah faktor risiko kardiovaskuler selain hiperglikemia, 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.^{53,54,55,56}

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.⁵⁷

Satu metaanalisis yang melibatkan 5 uji acak tersamar yaitu UKPDS 33, UKPDS 34, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon 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.⁵⁸

OBESITAS DAN OVERWEIGHT (KELEBIHAN BERAT BADAN)

Obesitas didefinisikan oleh kriteria WHO sebagai indek massa tubuh [(body mass index (BMI), berat dalam kilogram dibagi dengan tinggi kuadrat dalam meter)] lebih atau sama dengan 30 kg/m².⁵⁹ Sedangkan overweight (kelebihan berat badan) adalah BMI 25.0-29.9, dan berat badan normal (BMI, 18.5-24.9).⁶⁰ Studi observasional menunjukkan bahwa obesitas terjadi bersamaan dengan faktor risiko kardiovaskuler, seperti diabetes tipe 2^{61,62} dan hipertensi^{63,64} dan menimbulkan risiko kejadian kardiovaskuler lebih tinggi.^{65,66} 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 pectoris, 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)].⁶⁰

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 lingkaran 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.⁶⁷ Risiko kematian akibat obesitas juga lebih besar pada laki-laki dan wanita pada semua suku dan usia.⁶⁸

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 1.127 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.⁶⁹

Nilai batas obes dan overweight untuk orang dewasa Asia lebih rendah daripada kriteria WHO. WHO menetapkan nilai batas obes $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dan overweight $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.⁷⁰ Sedangkan untuk orang Asia nilai batas obes ditetapkan $25-29,9 \text{ kg/m}^2$, dan overweight $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. Penelitian pada orang

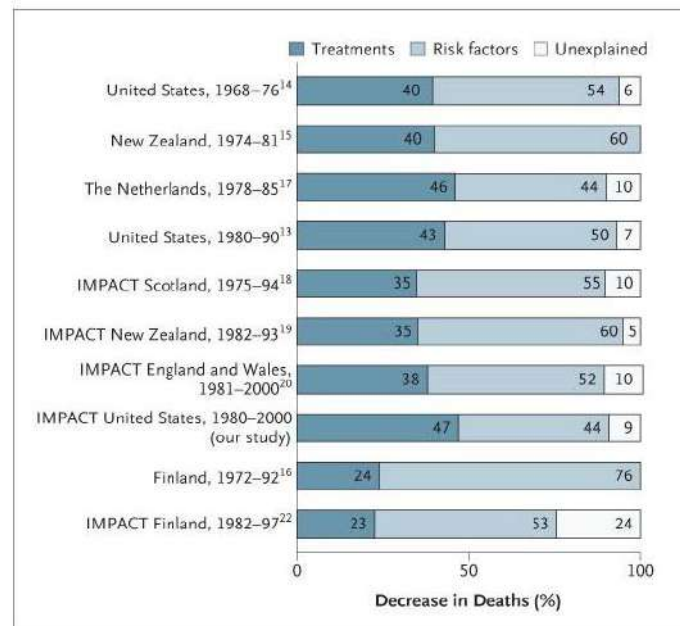
Tionghoa di Hong Kong⁷¹ dan Singapore⁷² mengkonfirmasi peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan diabetes pada populasi orang Asia obes dengan $\text{IMT} > 23 \text{ kg/m}^2$. Namun, penentuan nilai batas IMT juga harus dipertimbangkan riwayat klinis pasien, lingkaran pinggang dan faktor risiko terkait.^{73,74}

Pada pasien obesitas dikenal dengan istilah “obesity paradox”, yaitu penurunan angka mortalitas dan morbiditas dengan meningkatnya IMT.^{75,76} Penelitian Uretsky melibatkan 22.576 pasien hipertensi dengan penyakit jantung koroner, dan membagi IMT pasien atas normal ($\text{IMT} < 25 \text{ kg/m}^2$, untuk orang Barat) dan overweight ($\text{IMT} 25-30 \text{ kg/m}^2$), dan obes kelas I ($\text{IMT} 30-35 \text{ kg/m}^2$) dan obes kelas II-III dengan $\text{IMT} > 35 \text{ kg/m}^2$ atau lebih) mendapatkan bahwa angka mortalitas dan morbiditas pada pasien overweight dan obes dengan hipertensi dan penyakit jantung koroner lebih rendah daripada pasien hipertensi dengan berat badan normal.⁷⁷

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

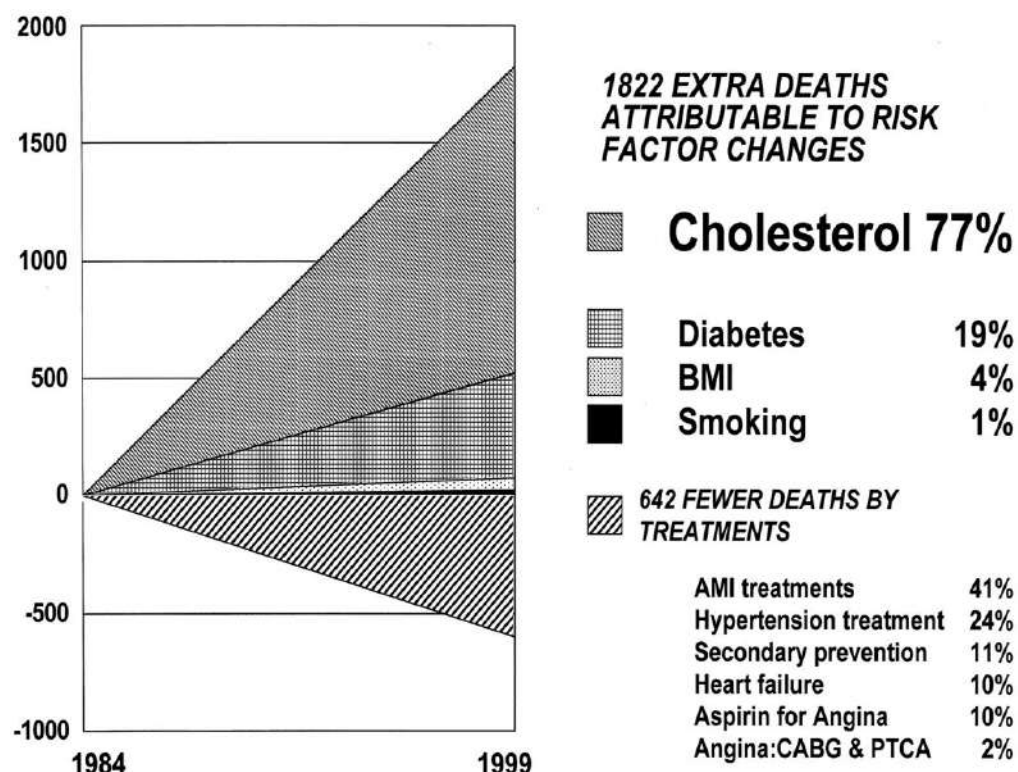
Penyakit jantung koroner sebagai salah satu penyakit kardiovaskuler telah mengalami penurunan yang nyata sebesar 40% antara tahun 1980-2000 di Amerika Serikat.⁷⁸ Reduksi faktor risiko bertanggung jawab terhadap kurang lebih 50% penurunan kematian akibat PJK, termasuk reduksi kolesterol total (24%), tekanan 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^{79,80,81,82,83} juga memperlihatkan trend penurunan akibat pengobatan dan reduksi faktor-faktor risiko yang dapat dilihat pada Gambar 4.⁷⁸ 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 100.000.⁸⁴

1. Penelitian Sel Punca (Stem Cell) pada Penyakit Kardiovaskuler



Gambar 4. 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 5. 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.

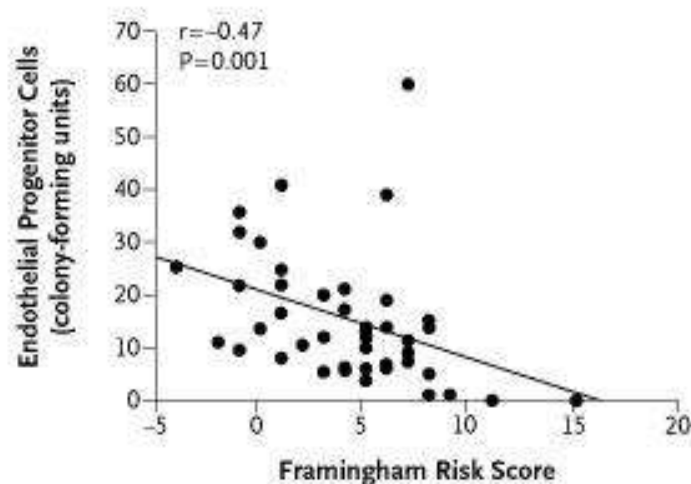
Dapat disimpulkan bahwa angka mortalitas PJK di negara-negara maju sejak tahun 1980-an telah menurun sekitar 50%, tetapi di negara-negara berkembang seperti di China,⁸⁵ justru terjadi kenaikan. Penelitian Critchley et al., mendapatkan bahwa peningkatan mortalitas PJK di Beijing dari tahun 1984-1999 disebabkan 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).⁸⁶ PJK diproyeksikan sebagai penyebab kematian global tahun 2020.⁸⁷

HUBUNGAN STEM CELL ATAU PROGENITOR CELL DENGAN FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER

Efek aterosklerosis koroner yang ditimbulkan oleh sejumlah faktor risiko, dikenal sebagai profil risiko global, memberikan nilai prediksi lebih baik daripada satu faktor risiko.⁸⁸ Paradigma klasik Ross menyatakan bahwa injuri sel endotel merupakan stimulus terhadap perkembangan plak aterosklerosis.⁸⁹ Hal ini terjadi sebagai akibat akumulasi berbagai faktor risiko dalam menimbulkan injuri sel endotel. Kerusakan sel endotel dapat diperbaiki oleh endothelial progenitor cell (EPC), yang dapat berasal

dari sumsum tulang atau limpa.⁹⁰ EPC yang berasal dari sumsum tulang dan beredar di dalam darah berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru dan mempertahankan homeostasis vaskuler,⁹¹ karena EPC mampu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel endotel sehingga berfungsi untuk regenerasi vaskuler.^{92,93}

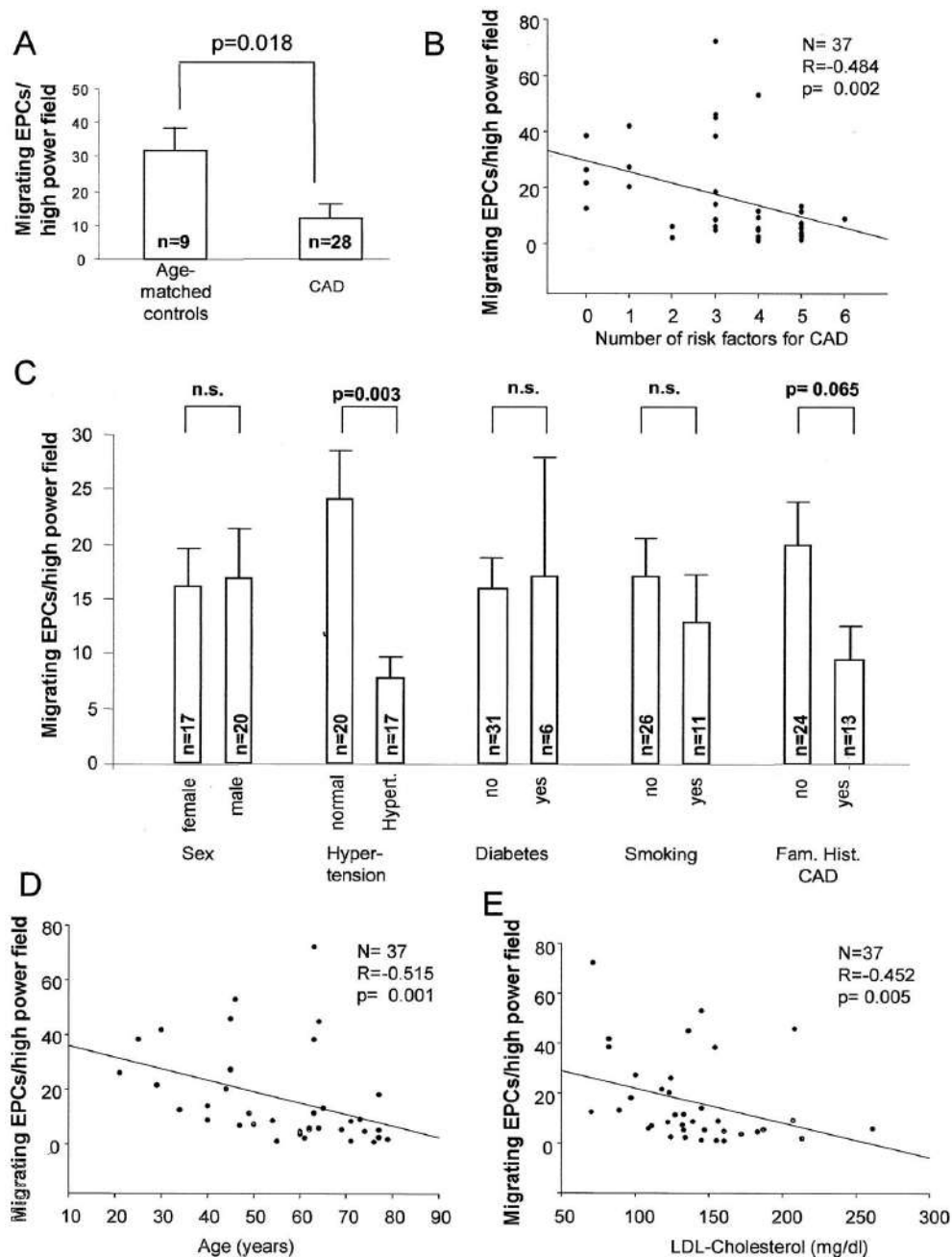
Eksresi EPC semula diidentifikasi sebagai CD34+ (surface marker dari hematopoietic stem cell dan sel endotel matur) dan vascular endothelial cell growth-factor receptor 2 (VEGFR2 or kinase-domain-related [KDR] receptor), selanjutnya ditemukan marker lain yaitu stem cell imatur CD133.⁹⁴ Peningkatan jumlah faktor risiko berhubungan dengan menurunnya jumlah dan fungsi EPC. Hill et al. melaporkan bahwa orang dengan faktor risiko tinggi berdasarkan perhitungan Framingham Risk Score (rentang -6 sampai 19); score lebih tinggi, lebih besar risiko kardiovaskuler, mempunyai jumlah EPC yang lebih kecil dibandingkan dengan orang berisiko rendah (Gambar 6).⁹⁵ Demikian juga fungsi aktivitas migrasi EPC pada pasien dengan PJK lebih rendah daripada orang normal, terutama pada pasien dengan faktor risiko hipertensi, hyperlipidemia, riwayat keluarga dengan PJK dan usia lanjut (Gambar 7).^{94,96} Dislipidemia terutama peningkatan kadar kolesterol LDL menyebabkan jumlah dan fungsi EPC menurun.⁹⁷



Gambar 6. Hubungan antara faktor risiko kardiovaskuler dengan jumlah koloni endothelial progenitor cell (EPC). Jumlah colony-forming units berkorelasi kuat dengan Framingham Risk Score. Skor Framingham yang lebih tinggi menunjukkan risiko kardiovaskuler lebih besar.

Dikutip dari Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.

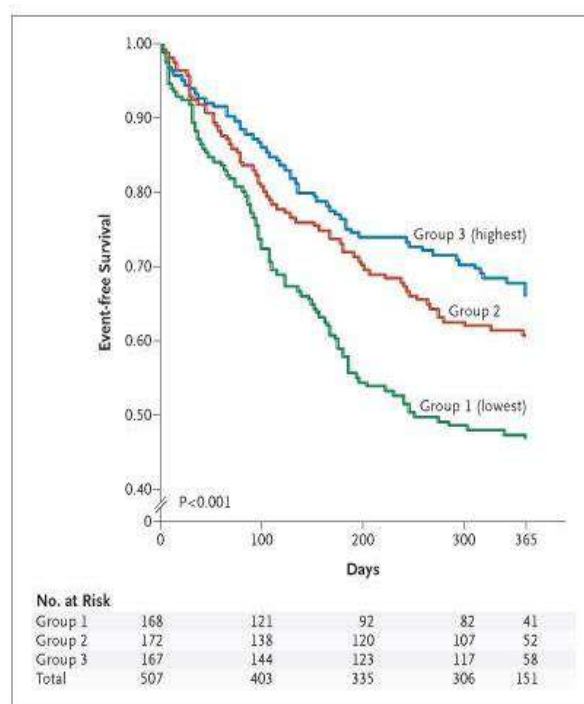
1. Penelitian Sel Punca (Stem Cell) pada Penyakit Kardiovaskuler



Gambar 7. Efek faktor risiko terhadap aktivitas migrasi EPC. A, EPC diisolasi dari darah perifer 28 pasien dengan PJK dan 9 pasien kontrol. Migrasi dirangsang dengan VEGF, dan ditentukan dengan modifikasi Boyden chamber. B-E. Jumlah migrasi EPC dari 28 pasien dengan PJK dan 9 subjek kontrol dikorelasikan dengan jumlah faktor risiko (B) dan faktor risiko individu (C-E).

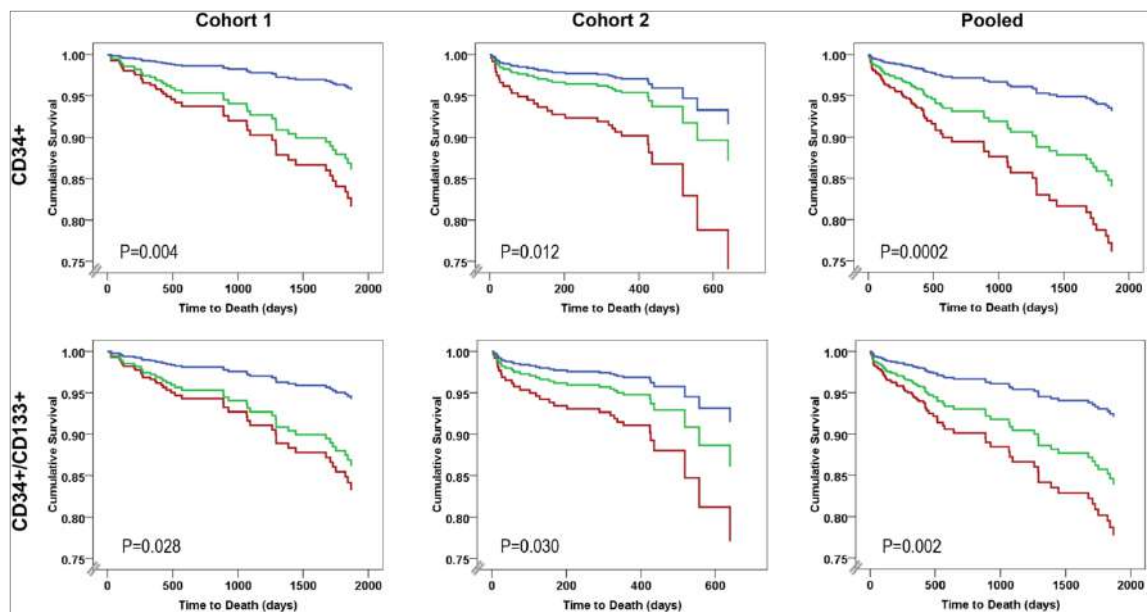
Dikutip dari Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001;89:e1-e7.

Werner et al. melakukan studi terhadap 519 pasien PJK yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan angiografi, dan difollow-up selama 12 bulan, mendapatkan bahwa jumlah CD34+KDR+ EPC, juga CD133+ cell dan CFU-EC (colony forming unit-endothelial cell) merupakan prediksi terhadap kejadian kardiovaskuler mayor. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan jumlah EPC dengan penurunan risiko kejadian kardiovaskuler mayor dan hospitalisasi pada pasien dengan penyakit jantung coroner (Gambar 8).⁹⁸



Gambar 8. Event-free survival kumulatif dari kejadian kardiovaskuler mayor (infark miokard, hospitalisasi, revaskularisasi, atau kematian kardiovaskuler) dalam 12 bulan, sesuai dengan kadar CD34+KDR+ EPC pada waktu rekrutmen.

Dikutip dari Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353: 999-1007.



Gambar 9. Kurva survival disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin, dengan *end point* primer kematian berdasarkan jumlah terstil CD34+ (atas) dan CD34+/CD133+ (bawah). Hasil kohort 1 dan kohort 2 dibuatkan terpisah dan kombinasi kohort dalam *pooled cohort*. Garis berwarna menunjukkan jumlah sel progenitor (biru= terstil atas; hijau = terstil tengah ; merah = terstil bawah). Nilai p untuk perkiraan efek model Cox regression.

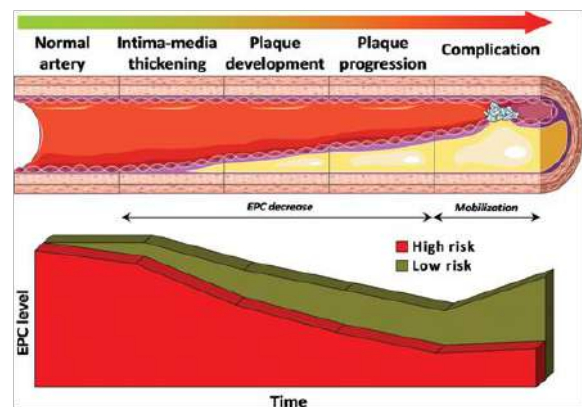
Dikutip dari : Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, Manocha P, Kassem PA, Veledar E, Samady H, Taylor WR, Zafari AM, Sperling L, Vaccarino V, Waller EK, Quyyumi AA. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circ Res.* 2015;116:289-297.

Dalam studi Patel et al. yang baru-baru dimuat di *Circulation Research*, dengan merekrut sebanyak 905 orang yang terbagi atas 2 kohort dengan kohort 1 (n=502) dan kohort 2 (n=403), dengan riwayat penyakit jantung koroner berdasarkan angiogram koroner, dan masing-masing diteliti selama 2,7 tahun dan 1,2 tahun, mendapatkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara jumlah CD34+ dan CD34/CD133 yang rendah dengan risiko kematian pada kohort 1 ($\beta = -0.92$, $p = 0.043$) dan ($\beta = -1.64$, $p = 0.019$), dan dikonfirmasi dalam kohort 2 dengan masing-masing ($\beta = -1.25$, $p = 0.020$ dan $\beta = -1.81$, $p = 0.015$). Hasil *covariate adjusted hazard ratios* masing-masing adalah sebesar 3.54 (1.67–7.50) dan 2.46 (1.18–5.13) (Gambar 9).⁹⁹ Hasil penelitian prospektif dengan jumlah subjek terbesar sampai sekarang mendapatkan bahwa jumlah CD34+ sel mononuclear mempunyai nilai prediktif terhadap semua penyebab kematian, tidak bergantung pada faktor risiko jantung lainnya. Dengan demikian, jumlah total stem cell CD34+ dan CD34+/CD133+ menambah suatu nilai prediktif dalam berbagai faktor risiko klinis. Mekanisme yang mendasari dapat disebabkan gangguan kapasitas regenerasi dan reparatif endogen terhadap jantung dan pembuluh darah pada pasien dengan jumlah stem cell total CD34+ dan CD34+/CD133+ yang rendah.⁹⁹ Sel CD34+ bersifat heterogen, namun dapat diperkaya untuk mengekspresikan gene marker endotel dan membentuk struktur endotel secara *in vitro* dan *in vivo*.^{100,101} Stem cell CD34+ yang selektif memiliki potensi proangiogenik yang lebih baik dari sel mononuclear total.¹⁰² Karena itu, dalam studi ini disimpulkan bahwa berdasarkan pemahaman hubungan ini dalam diimplikasikan penggunaan terapi stem cell CD34+ pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler.⁹⁹

HUBUNGAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL DENGAN ATEROSKEROSIS

Dari pemaparan klinis di atas, dapat disimpulkan bahwa jumlah stem cell atau progenitor cell yang beredar di dalam sirkulasi darah berasosiasi dengan kejadian dan kematian kardiovaskuler. Timbul pertanyaan, mengapa hal ini dapat terjadi? Schmidt-Lucke et al mendapatkan bahwa jumlah EPC (CD34+ KDR+) yang rendah berhubungan dengan insiden kejadian kardiovaskuler tidak bergantung pada faktor risiko kardiovaskuler dengan *hazard ratio* sebesar 3,9, $p < 0.05$, yang diteliti pada 120

pasien (44 pasien dengan penyakit jantung koroner stabil, 33 dengan sindroma koroner akut dan 43 sebagai control).¹⁰³ Hal ini menunjukkan bahwa jumlah EPC yang rendah dapat memprediksi progresivitas penyakit aterosklerotik, sehingga mendukung peran penting EPC dalam perbaikan vaskuler. Jumlah sel progenitor baik CD34+ atau EPC (CD34+KDR+) dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi terhadap kejadian kardiovaskuler dalam jangka pendek.¹⁰⁴ Jumlah EPC yang rendah juga memprediksi kematian dan hospitalisasi kardiovaskuler pada pasien gagal jantung kronik.¹⁰⁵ Dari berbagai studi ini dapat disimpulkan bahwa EPC merepresentasikan suatu biomarker risiko kardiovaskuler karena perubahan kadar EPC menentukan seluruh proses aterosklerotik dalam berbagai tingkat kejadian penyakit kardiovaskuler (Gambar 10).¹⁰⁶



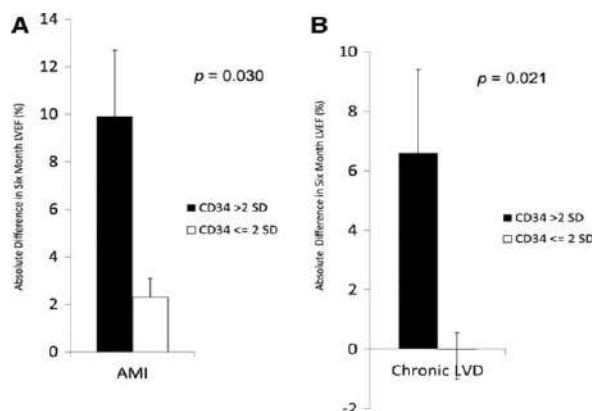
Gambar 10. EPC menggambarkan proses aterosklerosis. Kadar EPC mulai menurun pada pasien dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskuler. EPC secara progresif menurun jumlahnya ketika terjadi remodeling vaskuler (intima media thickness) dan perkembangan plak. Jumlah EPC yang rendah memprediksi kejadian PKV mendatang. Ketika terjadi komplikasi (infark miokard atau stroke), jumlah EPC meningkat karena mobilisasi sumsum tulang. Jika mekanisme ini terganggu, hasil akhir yang lebih buruk dapat diprediksi.

Dikutip dari Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624-637

Dalam *pooled analysis*, tidak ditemukan adanya perbedaan antara stem cell CD34+ dan EPC (CD34+ KDR+) dalam kapasitas prognostik terhadap kejadian kardiovaskuler.¹⁰⁵ Pemeriksaan stem cell CD34+ yang lebih *simple*, telah terbukti memiliki nilai prognostik PKV yang valid.¹⁰⁶ Dalam suatu

studi kohort, malah jumlah stem cell CD34+ mempunyai korelasi lebih tinggi terhadap Framingham Risk Score dibandingkan dengan sel CD34+ KDR⁺¹⁰⁷ dalam *follow up* memprediksi kejadian PKV.¹⁰⁸

Dalam analisis kadar CD34+ sumsum tulang terhadap 280 pasien penyakit jantung koroner dan gangguan fungsi ventrikel kiri, Cogle et al., mendapatkan bahwa peningkatan persentase CD34+ sumsum tulang berkorelasi dengan peningkatan fraksi ejeksi (+9.9% versus +2.3%; $p = 0.03$) pada pasien dengan infark miokard akut dan (+6.6% versus -0.02%; $p = 0.021$) untuk pasien dengan penyakit jantung iskemik kronik (Gambar 11).¹⁰⁹ Hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara persentase kadar stem cell CD34+ dengan perbaikan fungsi jantung setelah dilakukan terapi stem cell. Studi Cohen et al. yang melibatkan 1.786 subjek dari Framingham Heart Study mendapatkan bahwa jumlah CD34+ berbanding terbalik dengan faktor usia dan merokok, dan meningkat dengan statin. Selain faktor lingkungan, faktor genetik amat menentukan kadar CD34+ ($h^2 = 54\%$; $p < 0.0001$).¹¹⁰



Gambar 11. Persentase CD34+ sumsum tulang dan perubahan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dalam 6 bulan. Aspirasi sumsum tulang dilakukan pada pasien dengan infark miokard akut dan disfungsi ventrikel kiri. A. Pasien dengan infark miokard akut dengan persentase CD34+ sumsum tulang yang tinggi (>2SD dari mean) menunjukkan peningkatan LVEF dalam *follow-up* selama 6 bulan. B. Pasien dengan disfungsi ventrikel kiri kronik dan persentase CD34+ sumsum tulang yang tinggi juga menunjukkan peningkatan LVEF yang lebih tinggi.

Dikutip dari Cogle CR, Wise E, Meacham AM, Zierold C, Traverse JH, Henry TD, Perin EC, Willerson JT, Ellis SG, Carlson M, Zhao DXM, Bolli R, Cooke JP, Anwaruddin S, Bhatnagar A, da Graca Cabreira-Hansen M, Grant MB, Lai D, Moy L, Ebert RF, Olson RE, Sayre SL, Schulman IH, Bosse RC, Scott EW, Simari RD, Pepine CJ, Taylor DA; for the Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Detailed analysis of bone marrow from patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction BM CD34, CD11b, and clonogenic capacity as biomarkers for clinical outcomes. *Circ Res.* 2014;115:867-874.

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. World Economic Outlook Database – April 2015, International Monetary Fund. Accessed 15 May 2015.
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. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624-637.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension*. 1989;13: 136-144.
26. 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.
27. 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.
28. Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
29. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021-4.
30. 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.
31. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665.

32. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001841.
33. Turnbull F. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye 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.
41. 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.
42. 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.
43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, McNnes 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.
44. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McNnes 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.
45. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McNnes 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.
46. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas 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.
47. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004:33.
48. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; No. 1:CD003041.
49. 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.
50. 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.
51. Patel NB, Balady GI. The Rewards of good behavior. *Circulation* 2010;121;733-735
52. Colagiuri S, Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:617– 623.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
 70. Inoue S, Zimmet P. The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment. February 2000.
 71. Ko GTC, Chan JC, Cockram CS, Woo J. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes* 1999; 23:1136-42.
 72. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin FP, van Staveren WA, Deurenberg P. Relationships between indices of obesity and its comorbidities among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes* 2001; 25:1554-62.
 73. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-163.
 74. Lim H. Farmakologi Obat Antiobesitas. In : Prinsip Farmakologi-Endokrin-Infeksi. Pengobatan berbasis patobiologi. PT Sofmedia, 2014, p. 34-72.
 75. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
 76. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003;91:891-894.
 77. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120:863-70.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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
 82. 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.
 83. 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.
 84. Koh HK. A 2020 Vision for healthy people. *N Engl J Med* 2010; 362; 1653-1656.
 85. Beaglehole R. Global cardiovascular disease prevention: time to get serious. *Lancet*. 2001; 358: 661-663.
 86. 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.
 87. Murray C, Lopez A. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-1276.
 88. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109;III-15-III-19.
 89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 801-9.
 90. Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovas Res*. 2008; 78: 413-421
 91. Rosenzweig A. Circulating Endothelial Progenitors - Cells as Biomarkers. *N Engl J Med* 2005; 353: 1055-1057.
 92. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood* 2000;95:3106-12.
 93. Gunsilius E, Duba HC, Petzer AL, Kahler CM, Gastl GA. Contribution of endothelial cells of hematopoietic origin to blood vessel formation. *Circ Res* 2001;88:E1.
 94. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89:e1-e7.

95. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
96. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, Groleau J, Rivard A. Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis*. 2006;187:423–432.
97. Rossi F, Bertone C, Montanile F, Miglietta F, Lubrano C, Gandini L, Santiemma V. HDL cholesterol is a strong determinant of endothelial progenitor cells in hypercholesterolemic subjects. *Microvasc Res*. 2010; 80:274–279.
98. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353: 999-1007.
99. Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, Manocha P, Kassem PA, Veledar E, Samady H, Taylor WR, Zafari AM, Sperling L, Vaccarino V, Waller EK, Quyyumi AA. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circ Res*. 2015;116:289-297.
100. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzensbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-967.
101. Masuda H, Alev C, Akimaru H, et al. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential. *Circ Res*. 2011;109:20–37.
102. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyamada A, Silver M, Hulbert C, Gavin M, Hanley A, Ma H, Kearney M, Zak V, Asahara T, Losordo DW. CD34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006;114:2163–2169.
103. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, Dimmeler S, Zeiher AM. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111:2981–2987.
104. Fadini GP, Maruyama S, Ozaki T, Taguchi A, Meigs J, Dimmeler S, Zeiher AM, de Kreutzenberg S, Avogaro A, Nickenig G, Schmidt-Lucke C, Werner N. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS One*. 2010;5:e11488.
105. Balconi G, Lehmann R, Fiordaliso F, Assmus B, Dimmeler S, Sarto P, Carbonieri E, Gualco A, Campana C, Angelici L, Masson S, Mohammed SA, Dejana E, Gorini M, Zeiher AM, Latini R. Levels of circulating pro-angiogenic cells predict cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2009;15:747–755.
106. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624-637
107. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A. Circulating cd34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2006;27:2247–2255.
108. Fadini GP, de Kreutzenberg S, Agostini C, Boscaro E, Tiengo A, Dimmeler S, Avogaro A. Low cd34+ cell count and metabolic syndrome synergistically increase the risk of adverse outcomes. *Atherosclerosis*. 2009;207: 213–219.
109. Cogle CR, Wise E, Meacham AM, Zierold C, Traverse JH, Henry TD, Perin EC, Willerson JT, Ellis SG, Carlson M, Zhao DXM, Bolli R, Cooke JP, Anwaruddin S, Bhatnagar A, da Graca Cabreira-Hansen M, Grant MB, Lai D, Moy L, Ebert RF, Olson RE, Sayre SL, Schulman IH, Bosse RC, Scott EW, Simari RD, Pepine CJ, Taylor DA; for the Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Detailed analysis of bone marrow from patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction BM CD34, CD11b, and clonogenic capacity as biomarkers for clinical outcomes. *Circ Res*. 2014;115:867-874.
110. Cohen KS, Cheng S, Larson MG, Cupples A, McCabe EL, Wang AY, Ngwa JS, Martin RP, Klein RJ, Hashmi B, Ge Y, O'Donnell CJ, Vasan RS, Shaw SY, Wang TJ. Circulating CD34+ progenitor cell frequency is associated with clinical and genetic factors. *Blood*. 2013;121(8):e50-e56.

2

PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK DAN KETERBATASAN PENANGANAN

- **PENDAHULUAN**
- **KONTINUM PATOFISIOLOGI PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **KONSEP BARU ATEROGENESIS**
 - **TEMPAT PREDILEKSI PLAK ATEROKSLEROSIS**
- **PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **MANIFESTASI SISTEMIK PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **KETERBATASAN PENANGANAN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK**
 - **ANGINA STABIL PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER KRONIK**
 - **COURAGE**
 - **BARI-2D**
 - **THE OCCLUDED ARTERY TRIAL**
 - **RITA-2 TRIAL**
 - **METAANALISIS PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION VS TERAPI KONSERVATIF**
 - **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 Syndromes)**
- **INFARK MIOKARD PERIPROSEDURAL DAN RESTENOSIS SETELAH INTERVENSI KORONER PERKUTAN**
- **CD34 + STEM CELLS PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **DAFTAR PUSTAKA**

“Education consists mainly of what we have unlearned.”

--- Mark Twain (1835–1910)

PENDAHULUAN

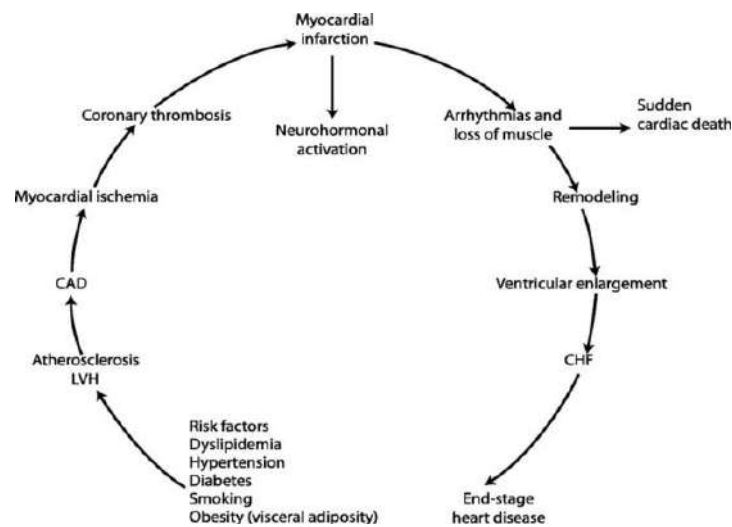
Penyakit jantung iskemik atau penyakit jantung koroner (PJK) diawali oleh gangguan fungsi endotel koroner (disfungsi endotel), yang merupakan tahap paling awal dari proses aterosklerosis pada pembuluh darah koronaria.¹ Modifikasi terhadap berbagai faktor risiko kardiovaskuler seperti hipertensi dan dislipidemia dapat memperbaiki disfungsi endotel, namun tidak menghentikan seluruh proses aterosklerosis.^{1,2} Hal ini terjadi karena penyakit jantung koroner (PJK) dapat disebabkan oleh sejumlah perubahan patologi baik struktural maupun fungsional pada selendotel pembuluh darah. Perubahan struktural akibat proses pembentukan ateroma dapat menyumbat pembuluh darah koronaria secara total sehingga menyebabkan infark miokard. Aktivasi dan inflamasi plak aterosklerosis yang meningkat dapat menyebabkan ruptur plak sehingga menyebabkan iskemia dan infark miokard.² Secara tradisional, pendekatan terapeutik terhadap patologi ini adalah terapi farmakologik dan pembedahan. Namun, dengan kemajuan kedokteran regeneratif dalam dekade terakhir ini, strategi alternatif lain adalah terapi sel.^{3,4}

Pendekatan farmakologik terbukti dapat mengurangi berbagai gejala yang ditimbulkan karena bersifat antiiskemik.^{5,6} Namun, kerusakan selendotel pembuluh darah yang terjadi tidak dapat diperbaiki (repair), diregenerasi atau digantikan (replacement).⁴ Tindakan operatif melalui revaskularisasi koroner seperti intervensi perkutan (balonisasi) dan *coronary artery bypass grafting* (CABG), juga tidak bisa menggantikan sel yang telah mengalami apoptosis dan nekrosis.^{7,8,9} Kedua tindakan revaskularisasi ini juga terbukti tidak mengurangi angka mortalitas dan infark miokard dibandingkan dengan terapi farmakologik pada pasien dengan penyakit jantung koroner.¹⁰ Pada pasien dengan infark miokard akut sering berlanjut menjadi gagal jantung meskipun telah dilakukan terapi farmakologik dan tindakan revaskularisasi.¹¹ Karena itu, inovasi biologi *stem cell* dalam kedokteran kardiovaskuler telah menciptakan solusi kuratif untuk pengobatan penyakit kardiovaskuler, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.¹² Pasien

penyakit jantung koroner yang mempunyai jumlah stem cell CD34⁺ yang rendah, selain berakibat daya regeneratif dan reparatif yang rendah terhadap kerusakan sel pembuluh darah juga meningkatkan risiko kematian sebesar tiga setengah kali lebih besar.¹³ 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.

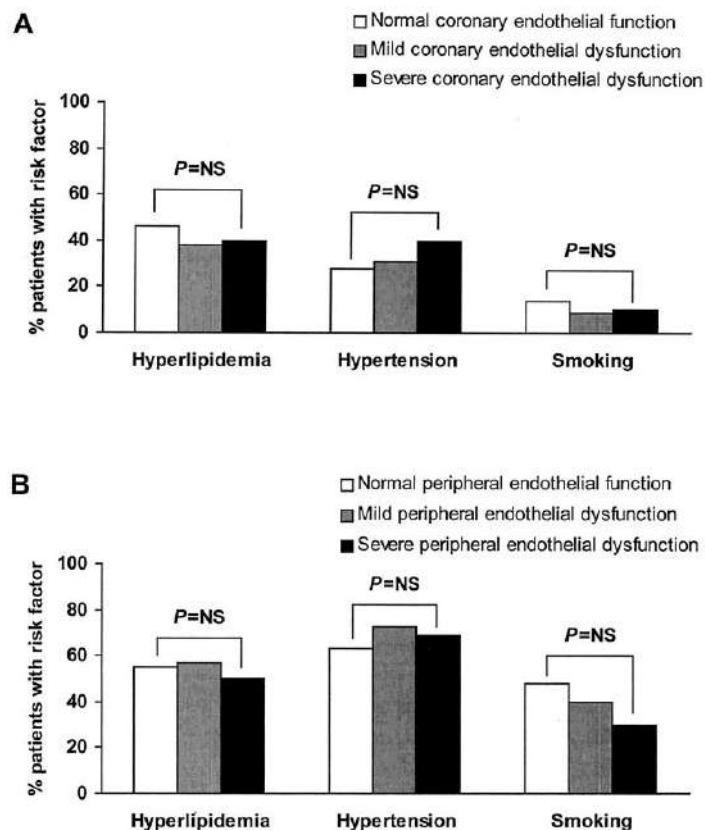
KONTINUM PATOFISIOLOGI PENYAKIT KARDIOVASKULER

Istilah ‘kontinum penyakit kardiovaskuler’ pertama kali diperkenalkan oleh Dzau dan Braunwald dalam pertemuan sekelompok ilmuwan kardiovaskuler dengan ahli kardiologi tahun 1991,¹⁴ untuk menjelaskan rangkaian kejadian patologi penyakit kardiovaskuler.¹⁵ 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).¹⁶ Juga dikemukakan hipotesis bahwa intervensi terhadap setiap rangkaian kejadian menuju penyakit kardiovaskuler (PKV) dapat menghambat proses patofisiologi dan memberikan proteksi terhadap jantung.¹⁶ Dalam penelitian berikutnya diperoleh tambahan bukti bahwa setiap rangkaian kejadian yang menyebabkan progresivitas PKV tidak selalu berdiri sendiri, tapi dapat berlangsung secara tumpang tindih.¹⁶ Contoh yang paling konkrit adalah sindroma metabolik yang terdiri dari kumpulan faktor risiko yaitu obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi, dan gangguan homeostasis glukosa/insulin.¹⁷ Faktor risiko yang bekerja secara sinergi antara dua faktor risiko (misalnya dislipidemia dan hipertensi) atau lebih akan menimbulkan efek lebih besar daripada efek adiktif dari faktor risiko secara keseluruhan.¹⁷ Hal ini disebabkan karena pasien dengan endotel normal dan dengan berbagai tingkat disfungsi endotel tidak dipengaruhi oleh hanya satu faktor risiko (Gambar 2).¹⁸



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

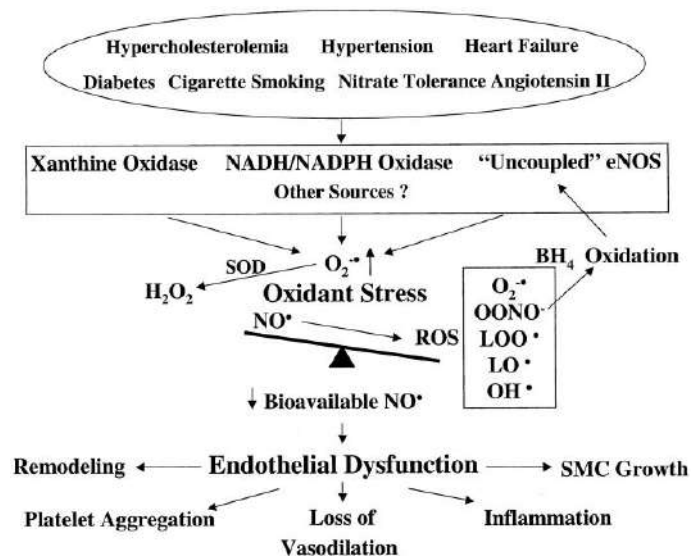
Dikutip dari Dcau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I. pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease).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



Gambar 2. Distribusi faktor risiko kardiovaskuler pada pasien dengan fungsi endotel normal, disfungsi endotel ringan, atau disfungsi endotel berat pada pembuluh darah koroner (A) dan perifer (B). Dalam studi ini, prevalensi hiperkolesterolemia, hipertensi, dan merokok sama pada semua kelompok tidak bergantung pada status fungsi endotel, menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko ini tidak berdiri sendiri sebagai penentu utama fungsi endotel.

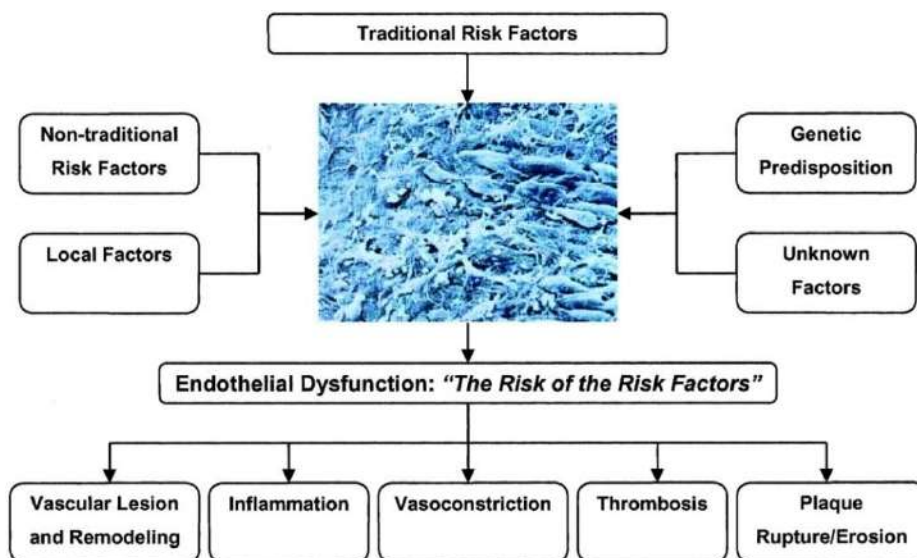
Dikutip dari Bonetti PO, Lerman, LO, Lerman A. *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan



Gambar 3. Mekanisme disfungsi endotel diinduksi oxidant stress pada penyakit kardiovaskuler.

Dikutip dari Cai H, Harrison DG. *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.* *Circ Res.* 2000;87:840-844.



Gambar 4. Disfungsi endotel sebagai “risiko akhir dari faktor-faktor risiko”. Lapisan endotel merupakan suatu barrier mekanik dan biologik antara darah dan dinding vaskuler. Faktor risiko tradisional dan nontradisional, faktor lokal (misalnya, *shear stress*, faktor genetik, dan faktor yang tidak diketahui (protektif dan perusak) menentukan status fungsi endotel; merupakan indeks terintegrasi terhadap beban faktor risiko kardiovaskuler dan faktor vaskuloprotektif pada seseorang. Disfungsi endotel menggambarkan suatu milieu vaskuler aterogenik spesifik, yang berhubungan dengan gangguan perfusi dan kejadian kardiovaskuler.

Dikutip dari Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.

Pada tingkat molekuler dan seluler, faktor-faktor risiko kardiovaskuler, seperti kenaikan kadar kolesterol, hipertensi, diabetes melitus dan merokok, meningkatkan stres oksidatif meningkatkan stres oksidatif. Sumber stress oksidatif berasal dari 3 enzim utama,¹⁹ yaitu xanthine oxidase, NADH/NADPH oxidase, and eNOS (endothelial

cell NO synthase). Peningkatan aktivitas xanthine oxidase, NADH/NADPH oxidase,²⁰ dan penurunan eNOS menyebabkan peningkatan oxidant stress akibat terbentuknya *superoxide anion* ($O_2^{\bullet-}$), sehingga terjadi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan *nitric oxide* (NO).¹⁹ Berkurangnya bioaktivitas NO di dalam dinding pembuluh darah

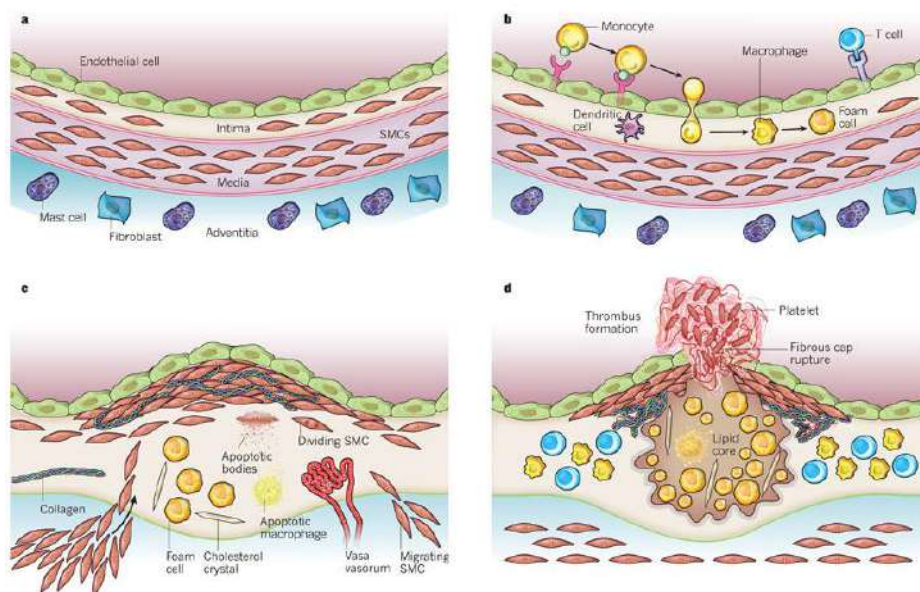
menimbulkan disfungsi endotel dengan konsekuensi terjadi perubahan kaskade kejadian, termasuk perubahan respon inflamasi, dan remodeling vaskuler (Gambar 3).¹⁹

Fungsi endotel yang normal bergantung pada keseimbangan homeostatik antara *nitric oxide* (NO) dengan *reactive oxygen species* (ROS), seperti *superoxide anion* dan *hydrogen peroxide*. (Gambar 3).¹⁹ Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan ROS yang menyebabkan reduksi aktivitas NO sehingga menimbulkan disfungsi endotel.^{15, 19, 21} Ketidakseimbangan ini sebagai akibat dari efek faktor risiko PKV seperti merokok, diabetes mellitus dan obesitas. Stres oksidatif juga menginduksi ekspresi mediator proinflamasi seperti *vascular cell adhesion molecule* (VCAM), *intracellular adhesion molecule*, dan protein kemoatraktan yang memegang peran penting dalam aterosclerosis dini.²² Status disfungsi endotel menggambarkan suatu kondisi akibat beban faktor risiko terintegrasi secara keseluruhan dengan faktor vaskuloprotektif pada

seseorang. Karena itu, dapat dikatakan bahwa disfungsi endotel adalah “risiko akhir dari faktor-faktor risiko” karena berperan penting dalam proses aterogenik dalam milieu vaskuler dan berakhir dengan patologi pada target organ (Gambar 4).¹⁸ 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.¹⁶

KONSEP BARU ATEROGENESIS

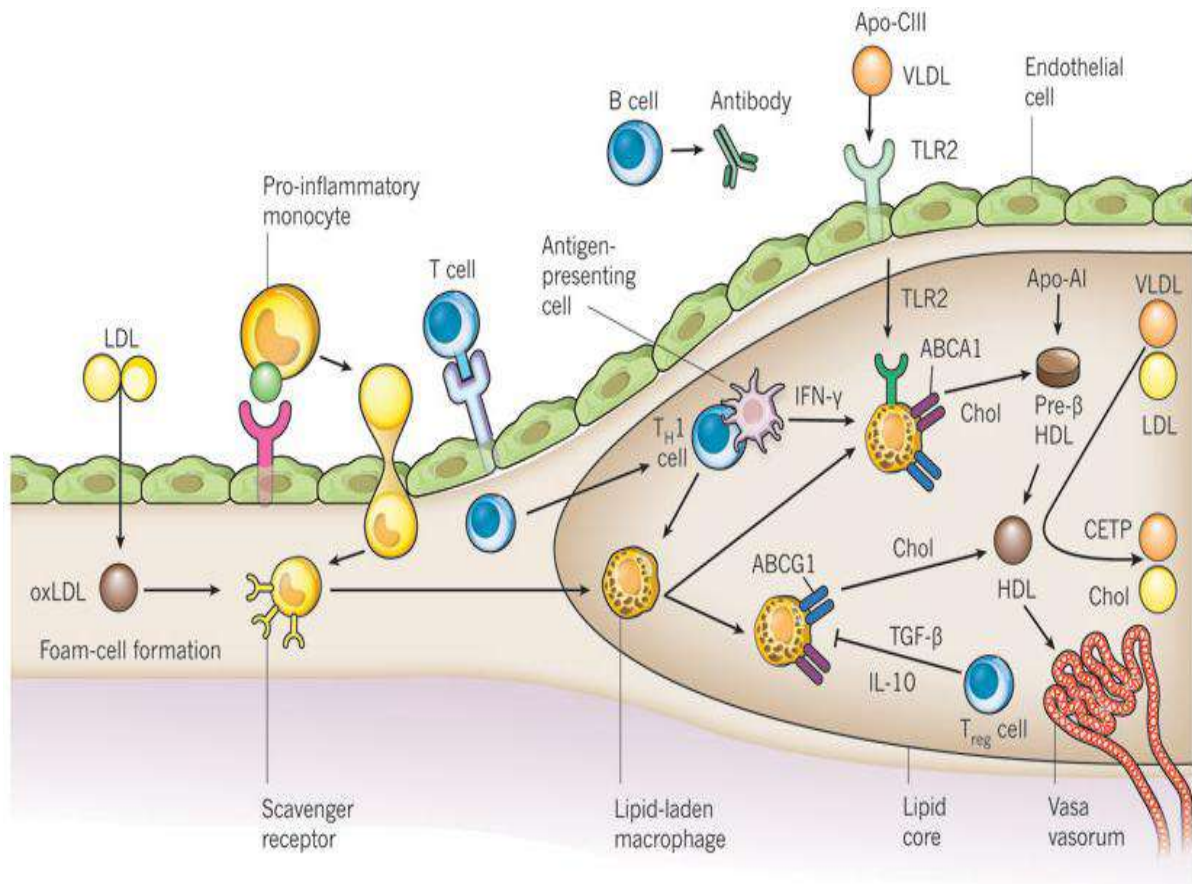
Aterogenesis merupakan perkembangan plak ateroma pada dinding dalam arteri. Sel endotel normal berlapis tunggal melapisi dinding dalam arteri bersifat sangat utuh, sehingga sel darah putih tidak mudah melekatnya (Gambar 5a).²³ Namun, perubahan sifat pada sel endotel ini menjadi cikal bakal proses aterogenesis.²³



Gambar 5. 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. Berbeda 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 aterosclerosis 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 aterosclerosis, sering terjadi karena disrupsi plak aterosklerotik. Ruptur *fibrous cap* menimbulkan koagulasi darah berkontak dengan *tissue factor* di dalam plak, menimbulkan trombus berlanjut ke dalam lumen pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah.

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

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan



Gambar 6. 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 mengefusikan 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.

Aterosklerosis adalah suatu penyakit inflamasi.²⁴ 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.²⁵ 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.²⁶ Kondisi ini menciptakan perkembangan lesi awal (Gambar 5b).²³ Migrasi monosit ke dalam tempat pembentukan lesi melalui peran molekul *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1).^{26,27} Sel monosit merupakan bagian terbesar dari leukosit di dalam plak, berdiferensiasi menjadi makrofag jaringan. Makrofag ini mengambil partikel lipoprotein yaitu oxidized LDL, menyebabkan reaksi memodifikasi residu lysine pada apoB dari LDL.²⁸ ApoB yang dimodifikasi berikatan dengan *scavenger receptors* makrofag dan mengalami proses endositosis,²⁹ mengubah makrofag menjadi *foam cells* (sel busa) mengandung kolesterol (Gambar 5b).²³

Makrofag mengekspresikan *scavenger receptor* dan mengambil lipid membentuk sel busa (Gambar 6).²³ 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 6).²³

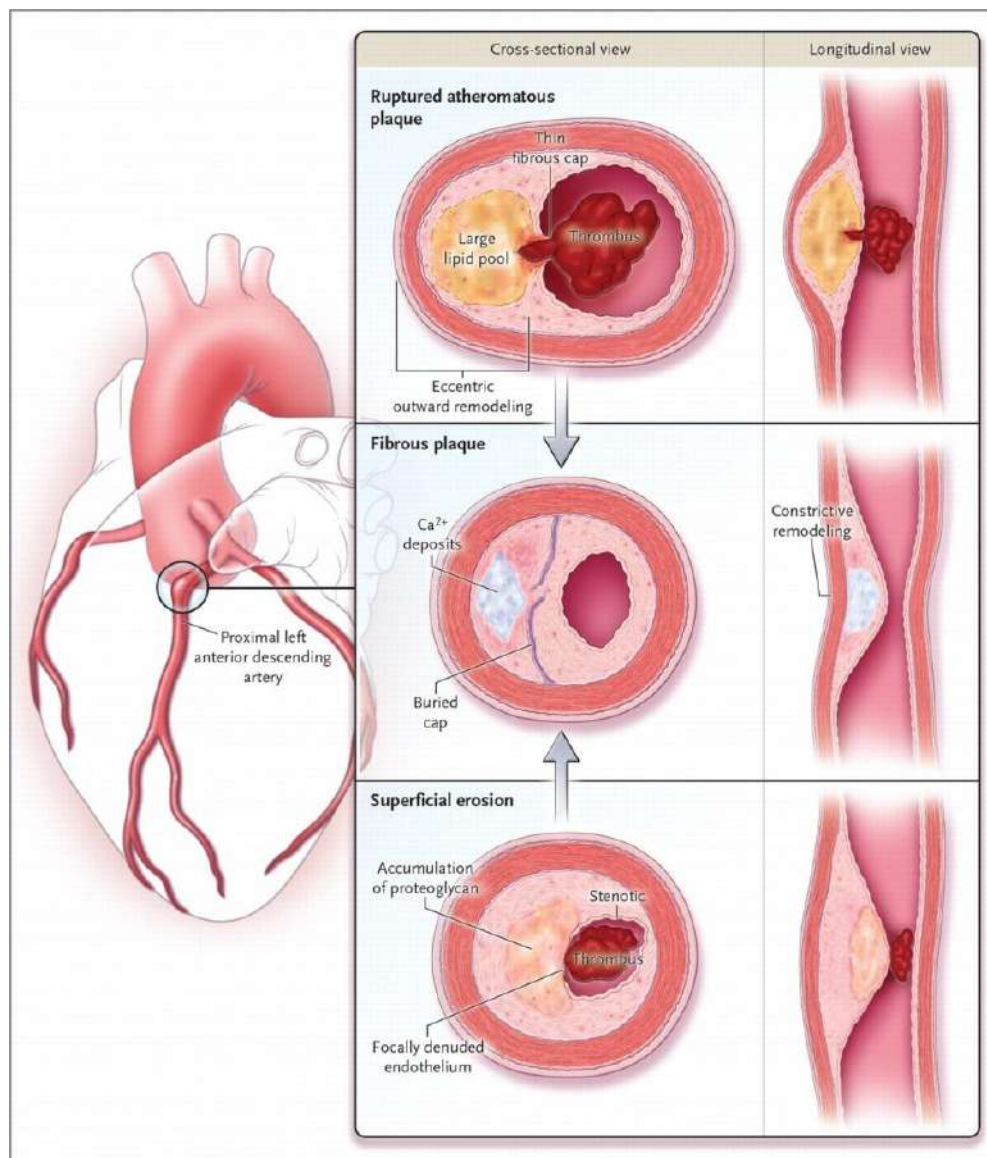
Berlainan dengan hewan coba yang digunakan dalam studi aterosklerosis, tunika intima arteri manusia (termasuk arteri koronaria) mengandung residen sel otot polos (*smooth muscle cells*, SMC). Selama proses aterogenesis, migrasi SMC dari tunika media ke dalam tunika intima, dapat berproliferasi sebagai respon terhadap *platelet derived growth factor* (PDGF) (Gambar 5c).²³ 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 5c dan 5d).²³ 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 5d).²³ 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.²⁴ 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.²⁴

Ruptura pada *fibrous cap* plak sering menyebabkan kematian akibat sindroma koroner akut. (Gambar 7).³⁰ Pemeriksaan otopsi menunjukkan bahwa ketebalan *fibrous cap* <55 μ m merupakan plak yang berindikasi ruptur.³¹ Tempat terjadi ruptur plak yang menimbulkan kejadian koroner fatal memiliki sedikit sel otot polos. Lebih dari 30% plak ini terjadi pada stenosis luminal < 70%.³⁰ Tidak semua plak yang ruptur mempunyai *fibrous cap* yang tipis.³² Berkurangnya sintesis dan meningkatnya pemecahan kolagen diatur oleh signal inflamatori, berkurangnya makromolekul matriks ekstraseluler di dalam plak, menyebabkan plak rentan terhadap ruptur dan trombosis. Vasospasme koroner dan mikrokalsifikasi turut meningkatkan stress sirkumferensial pada intima aterosklerotik dan menimbulkan ruptur.³³

Erosi superfisial pada plak ateromatosis menyebabkan infark miokard akut yang fatal sebesar 20-25%.³⁴ Plak ini menunjukkan akumulasi kaya proteoglikan dengan berkurangnya infiltrat inflamatori. Stres oksidatif menimbulkan apoptosis pada sel endotel dan berkontribusi terhadap deskuamasi plak.³⁵ Lebih banyak ditemukan pada wanita dengan hipertrigliseridemia. Sama seperti pada ruptur plak yang menyembuh, plak ini juga dapat menyebabkan progresivitas plak stenotik, fibrous dan kalsifikasi (Gambar 7).³⁰

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan



Gambar 7. Karakteristik plak aterosklerosis pada penyakit jantung koroner. Morfologi plak aterosklerotik berhubungan dengan presentasi klinis. Permukaan jantung anterior (kiri) menunjukkan plak aterosklerotik pada arteri koroner *left anterior descending* (LAD) proksimal. Potongan melintang dan longitudinal menunjukkan tipe lesi pada level setentang plak. Pada gambar atas menunjukkan plak ateromatosis mengalami remodel dengan *fibrous cap* yang tipis telah ruptur dengan pembentukan trombus. Penyembuhan plak ateromatosis menimbulkan lebih banyak plak fibrosa (gambar tengah). Plak ini dapat menyebabkan sindroma iskemik stabil (misalnya angina pectoris) sebagai akibat penyempitan lumen arteri. Plak mengandung strata yang menunjukkan “buried cap”, yang terjadi akibat pecahnya *fibrous cap* terdahulu yang menimbulkan pembentukan trombus, diikuti proses penyembuhan, fibrosis dan remodeling konstiksi. Proses ini dapat menyebabkan progresivitas plak stenotik, fibrous dan kalsifikasi. Gambar bawah menunjukkan plak kaya proteoglikan menyebabkan trombosus oklusif akibat erosi superfisial pada permukaan intima.

Dikutip dari Libby P. *Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy*. *N Engl J Med* 2013;368:2004-13.

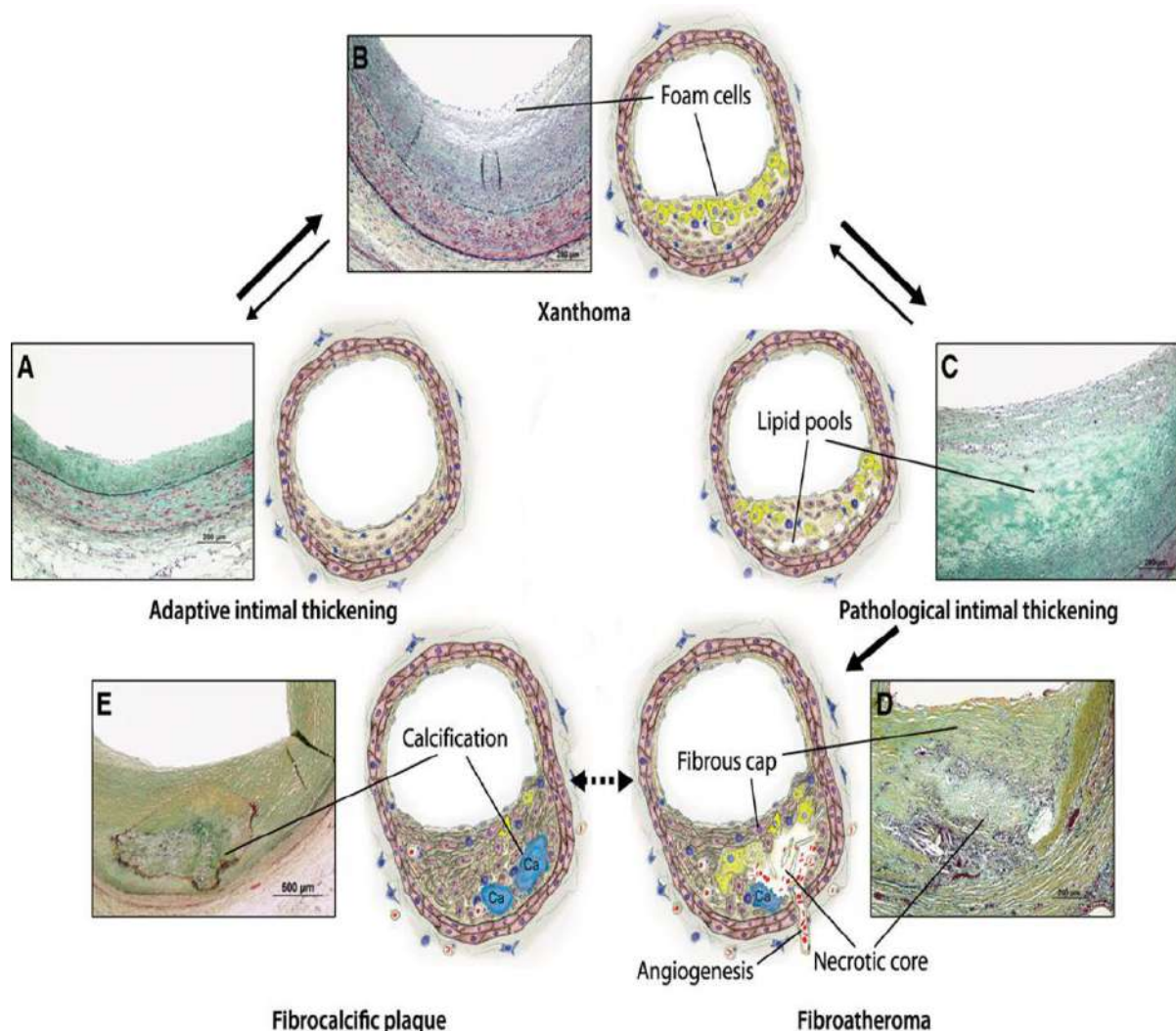
TEMPAT PREDILEKSI PLAK ATEROSKLEROSIS

Aliran darah di dalam pembuluh darah memiliki tingkat *shear stress* endotel yang berbeda. Pada

tempat percabangan dengan *shear stress* endotel dan pusaran (oscillatory) yang rendah dan berada di sepanjang persimpangan akan menjadi tempat yang lebih rentan terhadap penyumbatan.³⁶ Tempat ini ditandai dengan perubahan ekspresi gen dan

pergantian sel endotel, termasuk sel dendritik subendotel dan adanya penebalan intima adaptif (Gambar 8A).³⁷ Penebalan adaptif ini dapat berkembang spontan setelah lahir dan mencapai setebal lapisan media.³⁸ Tempat ini pula memberikan awal lesiperkembangan plak aterosklerosis dengan progresivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan tempat lain.³⁹ Tetapi, dengan berjalannya waktu, kebanyakan arteri koronaria epikardial mengalami plak⁴⁰ pada usia lanjut, karena proses progresivitas bersifat sistemik menyebar ke tempat lain.⁴¹

Penelitian pada hewan coba membuktikan adanya hubungan kausal antara tingkat *shear stress* yang rendah dengan inisiasi penyakit. Ketika plak berkembang, dinding arteri mengalami proses *remodeling*, dan berakibat perubahan pola aliran lokal. Dinamika aliran dan dinding pembuluh darah berpengaruh terhadap progresivitas penyakit dan perjalanan lesi, apakah akan menjadi stabil atau ruptur sesuai dengan tipe aterosklerosis (Gambar 8).³⁷ Aktivasi platelet dan pembentukan thrombin dengan ruptura trombogenik beserta isi ke dalam lumen mendasari oklusi secara mendadak.⁴²



Gambar 8. Tipe lesi aterosklerosis dan sekuensi perkembangan. A. Penebalan intima adaptif ditandai akumulasi sel otot polos di dalam intima. B, xantoma intima (garis lemak, *fatty streak*) terjadi karena penumpukan *foam cell* makrofag di dalam lapisan intima. Penebalan intima patologik pada C menunjukkan akumulasi *pool* lipid ekstraseluler tanpa adanya nekrosis. D, Fibroatheroma menunjukkan adanya inti nekrotik. Inti nekrotik dan jaringan di sekitar dapat mengalami kalsifikasi, membentuk plak fibrokalsifikasi seperti pada E. Pada tipe lesi lanjut (plak fibroatheroma dan fibrokalsifikasi) dapat berkembang secara spontan, sehingga sulit dibedakan pada pemeriksaan otopsi.

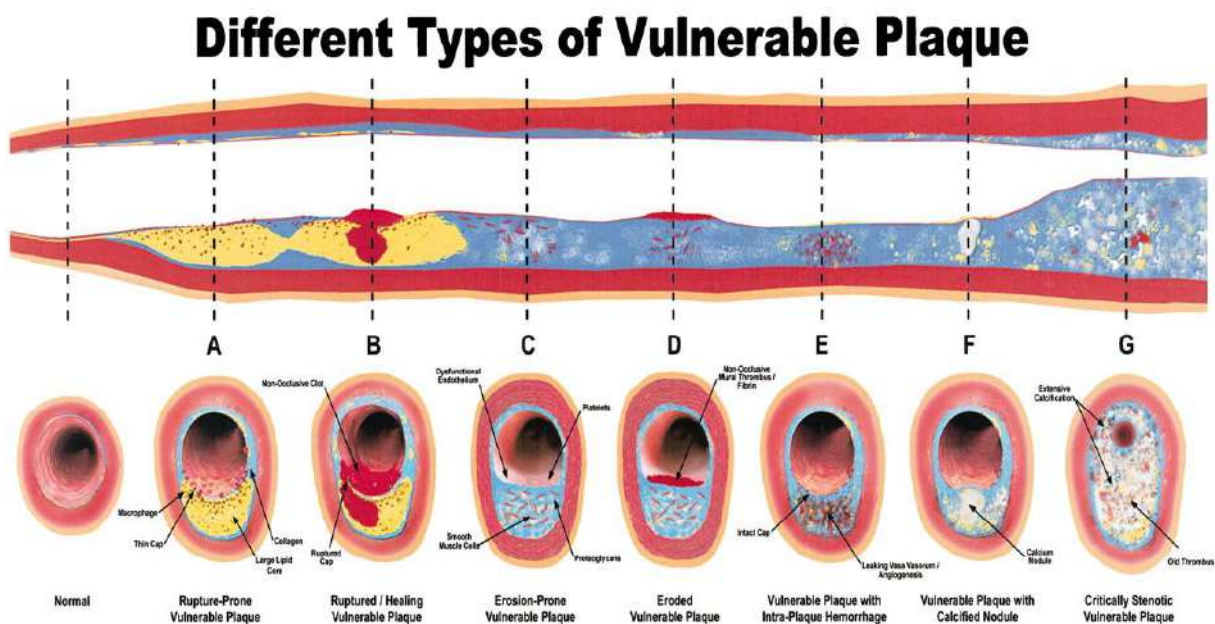
Dikutip dari Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. *Mechanisms of plaque formation and rupture*. *Circ Res*. 2014;114:1852-1866.

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%.⁴³ Fase ini berlangsung selama beberapa dekade sebelum timbul gejala klinis.⁴³ Hal ini mendasari penyakit jantung iskemik kronik.⁴⁴ 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 otopsi arteri koroner manusia. Presentasi fenomena ini dapat berlangsung secara dramatik, dengan ruptura plak, dan trombosis yang menyebabkan angina tidak stabil, infark

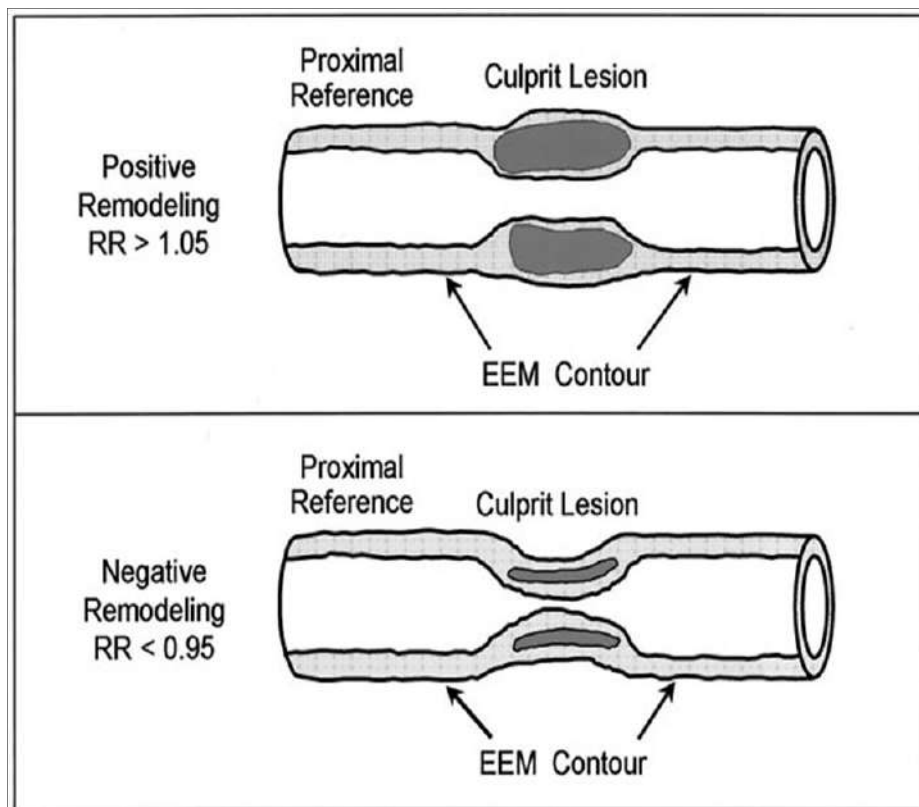
miokard dan kematian mendadak (Gambar 9).⁴⁵ Kondisi ini dikenal sebagai sindroma koroner akut.⁴⁶ Model gangguan pembuluh darah ini (vaskulopati) ini juga mendasari terjadinya restenosis pada pasien yang menjalani angioplasti.⁴⁶

Studi otopsi menunjukkan bahwa ruptura pada *fibrous cap* sebagai penyebab trombosis koroner yang fatal.^{47,48} 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%).⁴⁹



Gambar 9. 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 ruptur (*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 subokusif. 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 10. Remodeling arteri positif dan negatif menunjukkan respon terhadap remodeling. Potongan longitudinal melalui segmen vaskuler menunjukkan lesi remodeling positif dan negatif. EEM, external elastic membrane. Rasio remodeling (RR) = area lesi EMM/area proksimal referensi EEM.

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.

Perkembangan lesi koroner merupakan suatu proses biologik kompleks.⁵⁰ 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,⁴⁸ dengan stenosis lumen <50% saat kejadian trombus akut,⁴³ karena ditempati oleh remodeling positif, yang mengurangi besarnya lumen. Secara patologik remodeling positif pada arteri adalah penonjolan plak ke arah luar dengan penipisan media arteri.⁵¹ Sedangkan secara *intravascular ultrasound* (IVUS) dinyatakan sebagai korelasi positif antara area plak dengan area EEM (external elastic membrane) (Gambar 10).⁴⁴ 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

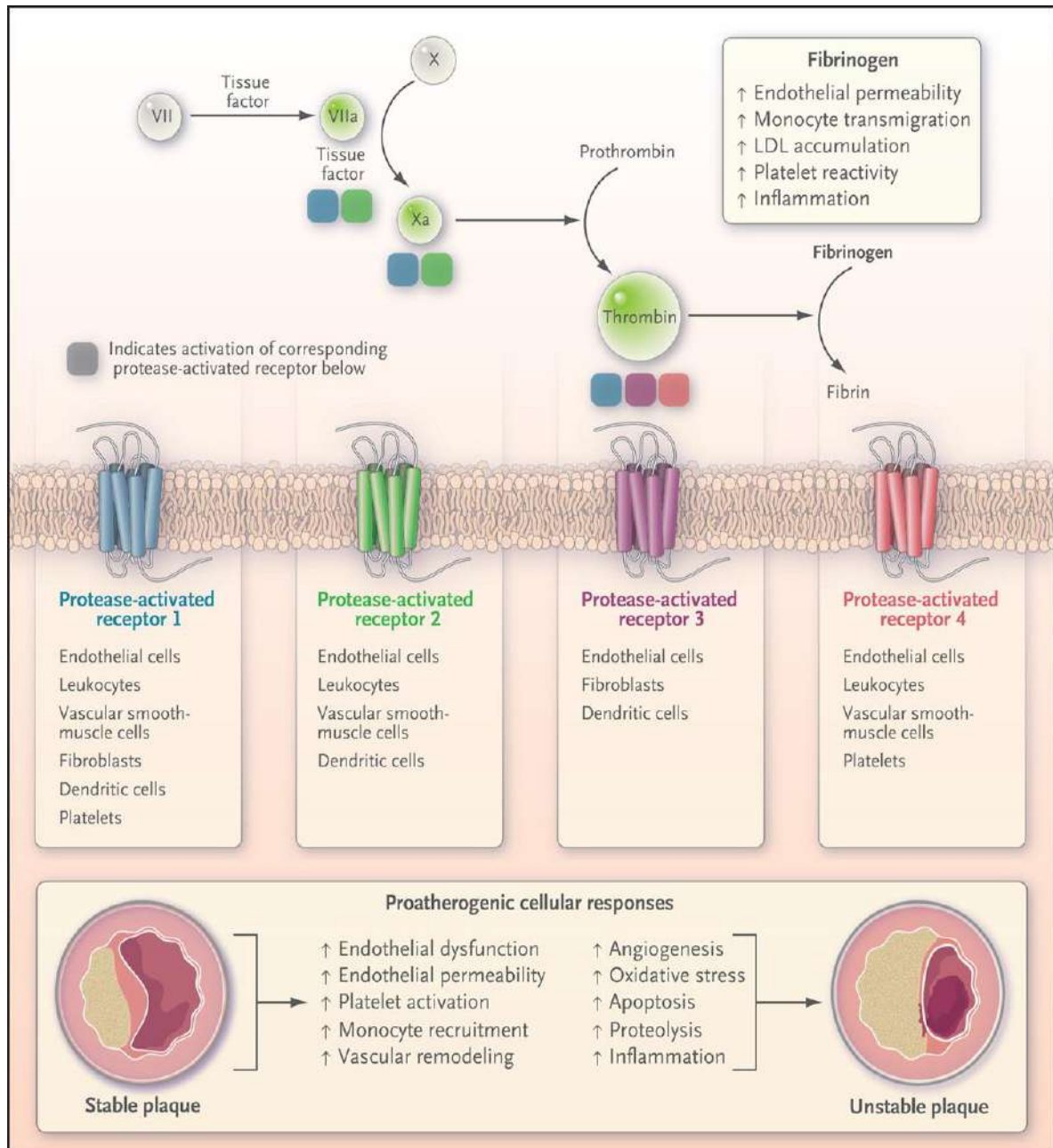
sering terdapat pada lesi stabil (56,5% versus 31,8%).⁵² Pada pemeriksaan analisis morfometrik pada atherosklerosis koroner pasien yang meninggal akibat penyakit koroner berat oleh Burke et al., diperoleh bahwa remodeling positif ini ditentukan oleh beban makrofag, besarnya *lipid core*, kalsium (di dalam plak fibrous dan lipid core) dan atrofi media.⁵³

Kondisi homeostasis mempengaruhi berbagai efek terhadap fenotipe plak di dalam arteri koronaria.⁵⁴ Trombin adalah contoh molekul multifungsi dalam regulasi fisiologik dan patofisiologik vaskuler (Gambar 11).⁵⁴ Pengikatan trombin dengan trombomodulin melalui transformasi protein C menjadi protein C teraktivasi, menjadikan molekul ini bersifat antiinflamasi. Sebaliknya pada aterogenesis, kerusakan trombomodulin pada endotel 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

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan

inflamasi di dalam aterosklerosis.⁵⁴ Peningkatan fibrinogen plasma merupakan faktor penentu jumlah trombin yang dibentuk. Fibrinogen dapat meningkatkan reaktivasi atau agregasi platelet dan inflamasi (Gambar 11).⁵⁴ Peningkatan fragmen D-

dimer juga berhubungan dengan inflamasi dan sebagai marker aterotrombosis.⁵⁵ Aktivasi trombosis pada saat ruptur plak ini menimbulkan potensi kedaruratan akut, berupa infark miokard dan kematian mendadak.^{48, 56, 57}

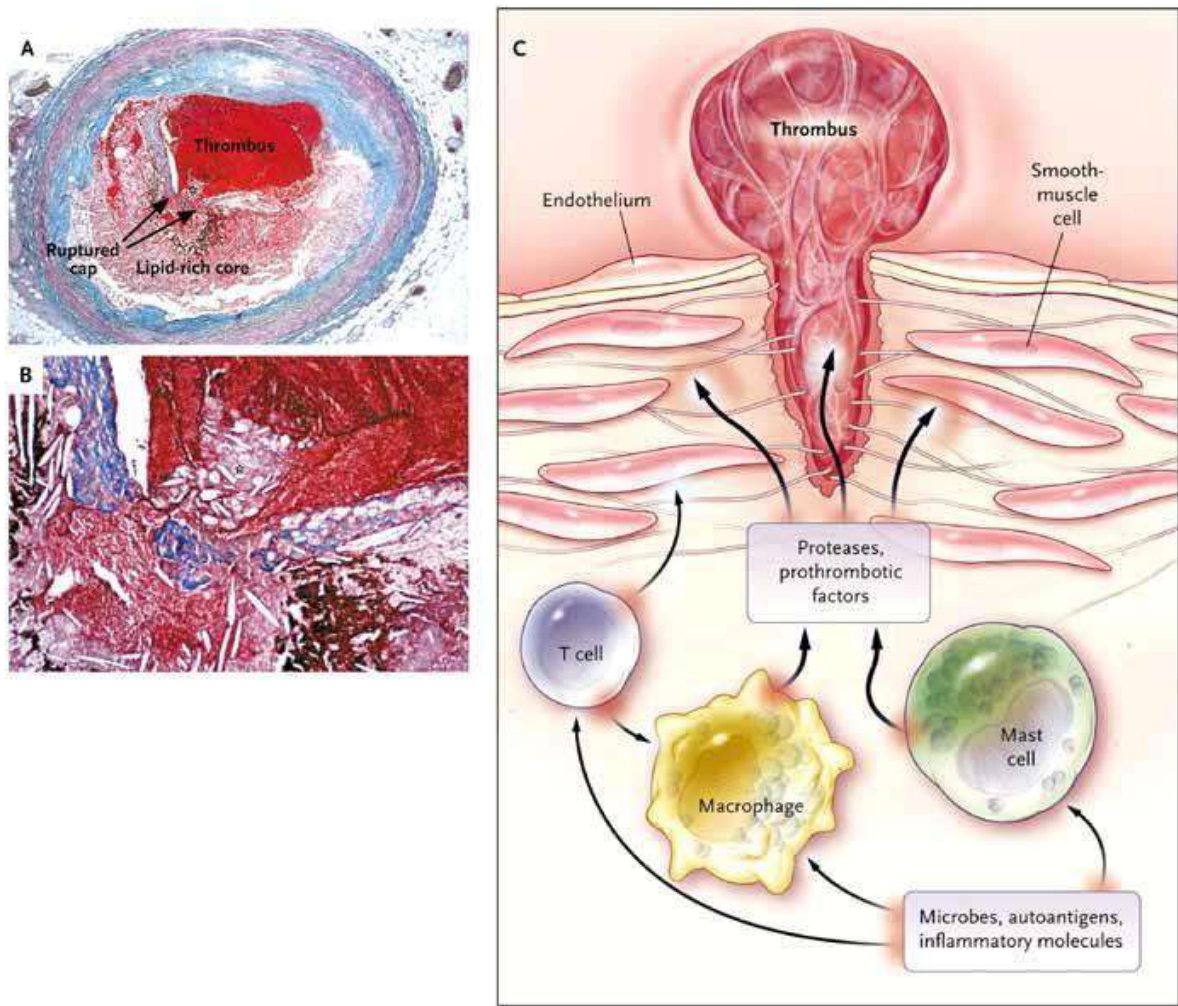


Gambar 11. Kerja nonhemostatik dipicu oleh *tissue factor* dan jalur aktivasi terhadap modulasi fenotipe pada dinding arteri. Trombin, faktor Xa, kompleks tissue factor VIIa dapat mengaktivasi reseptor yang diaktivasi protease, yang banyak diekspresikan pada sel endotel, leukosit, sel otot polos vasuler, 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 JJ, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.

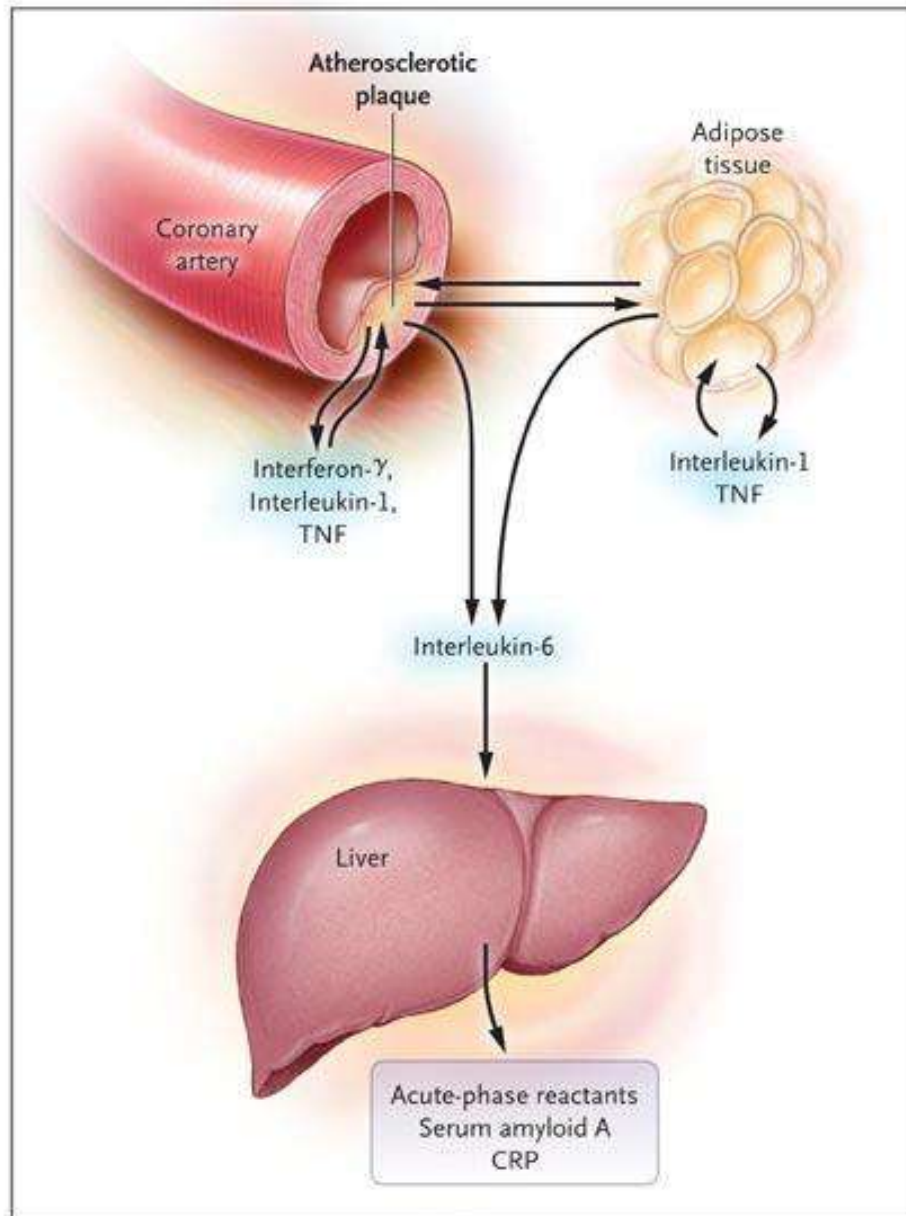
Apa yang menyebabkan lesi aterosklerotik mengalami ruptur? Lesi aterosklerotik dapat mengalami ruptur akibat aktivasi makrofag, sel T dan sel mast pada tempat terjadinya ruptur plak sehingga menghasilkan berbagai jenis molekul – sitokin inflamatori, protease, faktor koagulasi, radikal dan molekul vasoaktif yang menimbulkan ketidakstabilan plak (Gambar 12).² 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 plaletet. Kondisi ini menimbulkan trombosis dan mengakibatkan oklusi lumen yang terjadi secara mendadak.⁵⁸



Gambar 12. Panel A menunjukkan penampang melintang arteri koronari 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 aterotrombus 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 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.



Gambar 13. Kaskade sitokin. Sel imun teraktivasi di dalam plak menghasilkan sitokin (interferon- γ , tumor necrosis factor (TNF), yang menginduksi produksi interleukin-6. Sitokin ini juga dihasilkan berbagai jaringan sebagai respon terhadap infeksi dan jaringan adiposa pada pasien dengan sindroma metabolik. Sebaliknya, interleukin-6 merangsang reaktan fase akut, termasuk C-reactive protein (CRP), serum amyloid, dan fibrinogen, yang diproduksi terutama oleh hati. Sitokin ini mempunyai efek biologik, terutama CRP mempunyai manfaat dalam diagnosis klinis.

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

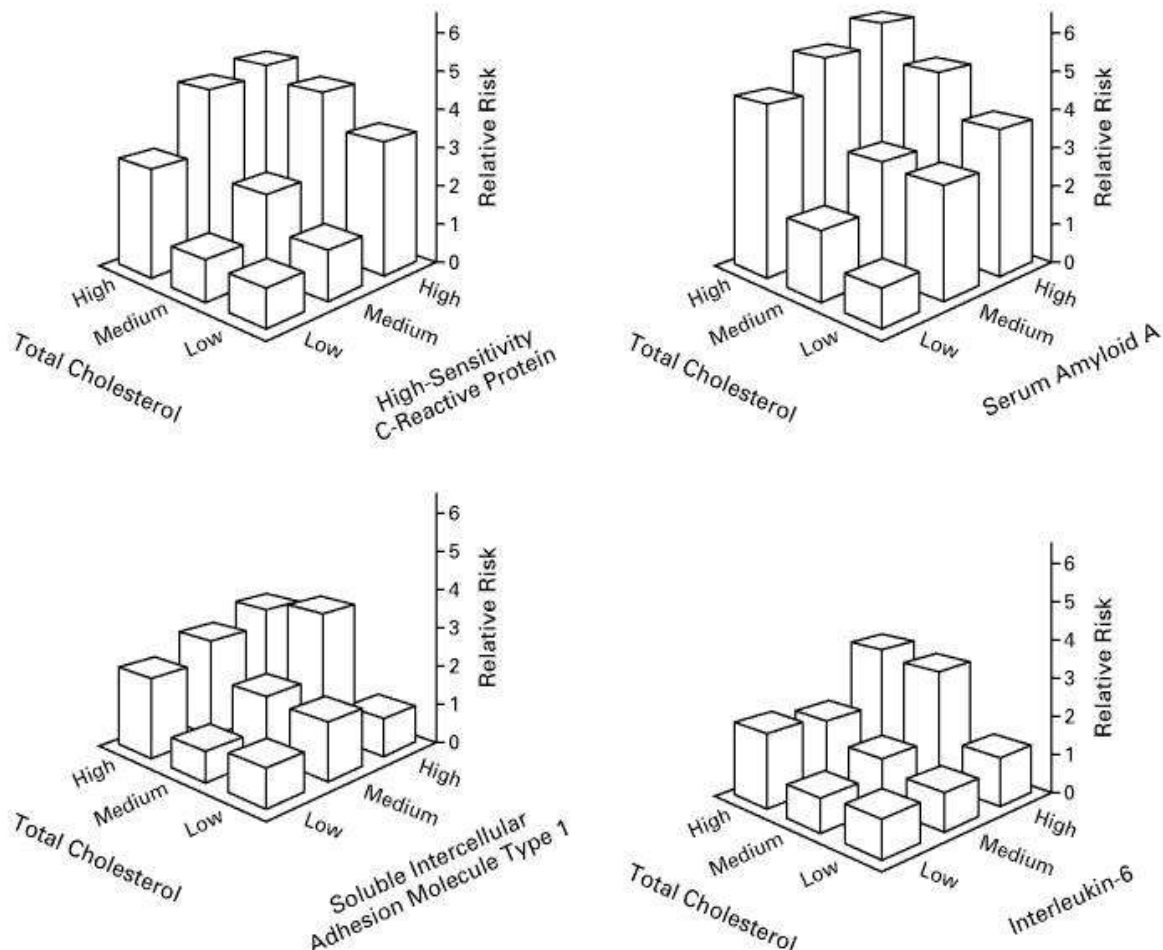
Bagaimana cara mengetahui aktivasi inflamasi yang terjadi pada arteri yang mengalami aterosklerosis sehingga dapat dilakukan pencegahan? Di dalam lesi aterosklerotik plak tidak stabil terdapat banyak sel imun teraktivasi, menimbulkan aktivasi plak.⁵⁹ Sel-sel imun yang terdapat pada lesi awal termasuk sel T, antigen-presenting dendritic cells (APC), monosit, makrofag, mengalir di dalam

pembuluh darah arteri aterosklerotik.⁵⁹ Lesi aterosklerotik mengandung sitokin yang dapat meningkatkan respons Th1 (type 1 helper).⁶⁰ Sel T yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi sel efektor T helper menghasilkan interferon- γ mengaktivasi makrofag, sintesis sitokin inflamasi tumor necrosis factor (TNF- α) dan interleukin-1.⁶¹ Sitokin-sitokin ini akan menimbulkan molekul sitotoksik dan

inflamasi di dalam makrofag dan sel vaskuler.⁵⁹ Sebagai akibat kaskade ini, terjadi peningkatan interleukin-6 dan C-reactive protein (CRP) yang dihasilkan oleh hati ke dalam aliran darah (Gambar 13).² Pemeriksaan CRP dapat menjadi sebagai tanda inflamasi penting dalam mendeteksi pathogenesis aterosklerosis,⁶² sehingga dapat dicegah kejadian infark miokard, dan kematian jantung mendadak.⁶³ Tingkat kadar CRP juga digunakan untuk memprediksi risiko iskemia rekuren dan kematian pada angina stabil dan angina tidak stabil.⁶³

Dalam studi Ridker et al, diperoleh bahwa hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) merupakan marker predictor yang paling signifikan terhadap risiko kejadian kardiovaskuler dibandingkan dengan marker inflamasi lainnya,

seperti serum amyloid A, interleukin-6, dan soluble intercellular adhesion molecule type 1 (sICAM-1) pada wanita pasca menopause (Gambar 14).⁶⁴ Studi MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), suatu studi kohort Augsburg (Jerman) dari tahun 1984-1992 oleh Koenig et al., pada laki-laki berusia 45-65 tahun mendapatkan bahwa setiap peningkatan nilai CRP berhubungan dengan peningkatan risiko koroner sebesar 50% atau peningkatan risiko kejadian koroner mendatang sebesar 2,6 kali lipat.⁶⁵ Hal ini sesuai dengan apa yang disampaikan Braunwald bahwa separuh kejadian infark miokard terjadi pada orang dengan tingkat lipid plasma yang rendah.⁶⁶ Dari segi patofisiologi, data Ridker dan Koenig mendukung hipotesis bahwa separuh lagi kejadian aterosklerosis disebabkan oleh penyakit inflamasi.²⁴

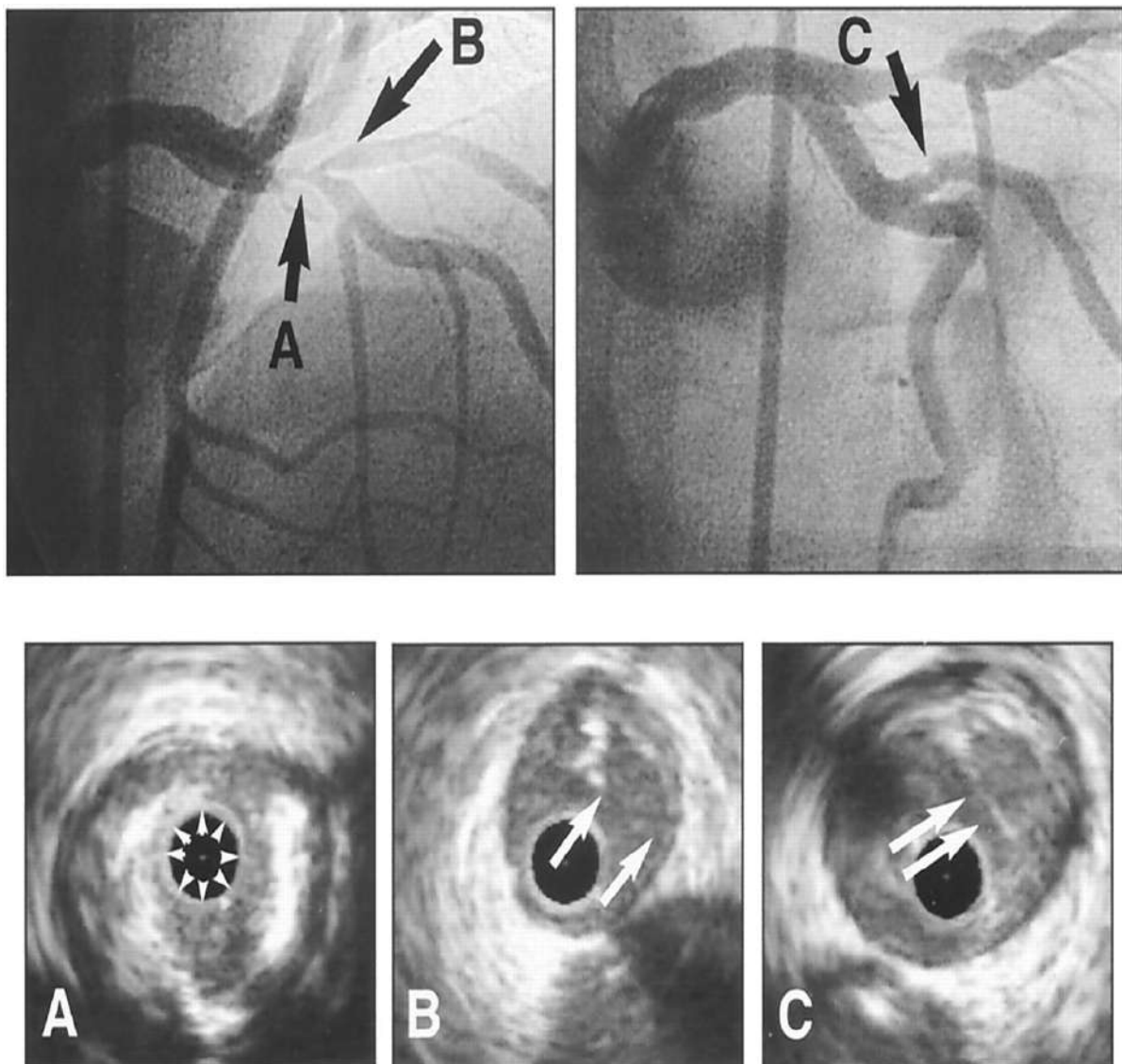


Gambar 14. Risiko relatif kejadian kardiovaskuler di antara wanita pasca menopause berdasarkan level kolesterol total dan marker inflamasi. hsCRP merupakan marker inflamasi paling kuat dalam prediksi risiko kejadian kardiovaskuler. Dikutip dari Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

MANIFESTASI SISTEMIK PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penelitian Rioufol et al., menunjukkan bahwa plak aterosklerotik mengalami ruptur multipel pada pasien dengan sindroma koroner akut.⁶⁷ 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 15).⁶⁷ Plak ruptur ditempat 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.⁵⁰



Gambar 15. 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.

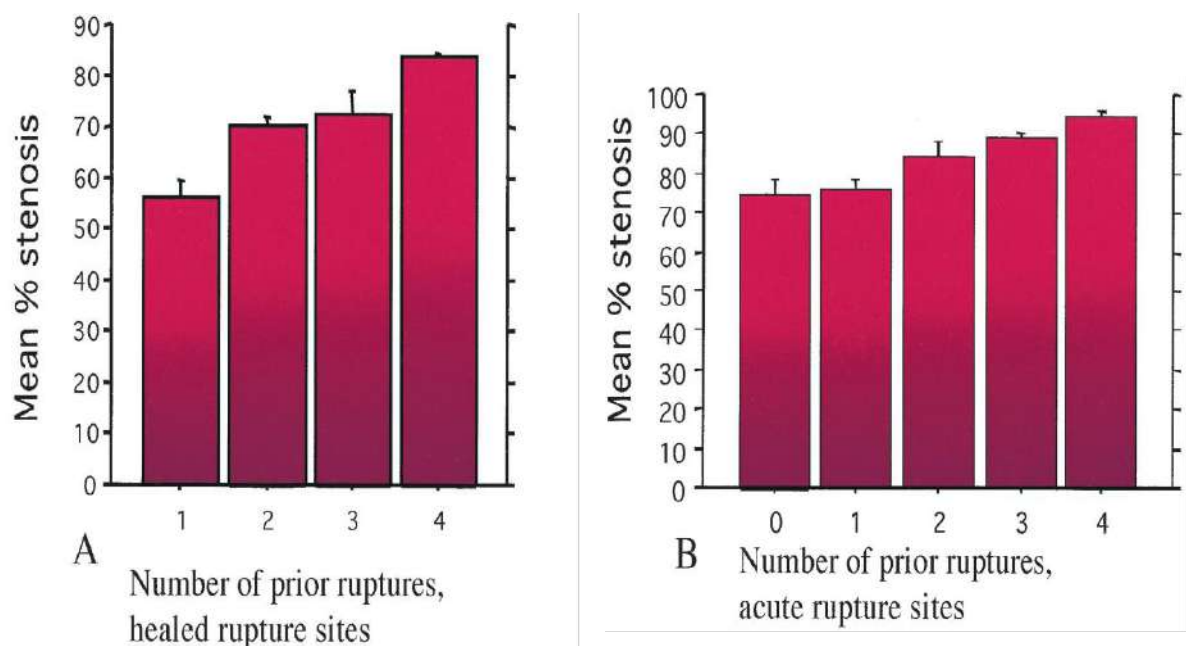
Dikutip dari Rioufol G, Finet G, Andre-Fouet X, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.

Goldstein et al.⁶⁸ 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^{69,70} atau sebagai akibat dari faktor ekstrinsik yang mempengaruhi gaya mekanik di dalam lumen koronaria yang dimodulasi tonus simpatis dan katekolamin.^{71,72} 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.⁶⁸

Trombus yang menimbulkan oklusi pada *cuprit lesion* menentukan presentasi klinis tetapi hanya berupa manifestasi fokal dari proses sistemik yang mendasarinya.⁵⁰ Studi patologi menyimpulkan bahwa ada plak mengalami ruptur secara

tersembunyi tanpa menimbulkan gejala.⁷³ 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 16).⁷⁴ 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.⁷⁴

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.^{73,74} 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.^{48,75,76}



Gambar 16. 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.

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan

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.⁷⁷ Kesimpulan ini didasarkan pada bukti 3 uji tersamar skala besar yaitu studi Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation (COURAGE)⁷⁸ Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes

(BARI-2D),⁷⁹ dan The Occluded Artery Trial,⁸⁰ hasil penelitian yang melibatkan 4 studi acak tersamar lainnya dengan jumlah subjek yang lebih kecil yaitu Randomized Intervention Treatment of Angina RITA-2,⁸¹ Trial of Invasive versus Medical therapy in the Elderly (TIME),⁸² Medicine Angioplasty or Surgery Study II (MASS II),⁸³ SWISS Silent Ischemia (SWISSI II),⁸⁴ dan satu metaanalisis.⁸⁵

Di sini dipaparkan 3 studi skala besar membandingkan efikasi pengobatan dengan medikamentosa secara optimal dengan tindakan balonisasi (PTCA) dan pembedahan bypass pada pasien dengan penyakit jantung koroner, satu studi berskala lebih kecil yaitu RITA-2 Trial dan satu metaanalisis sekala besar.

Tabel 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.

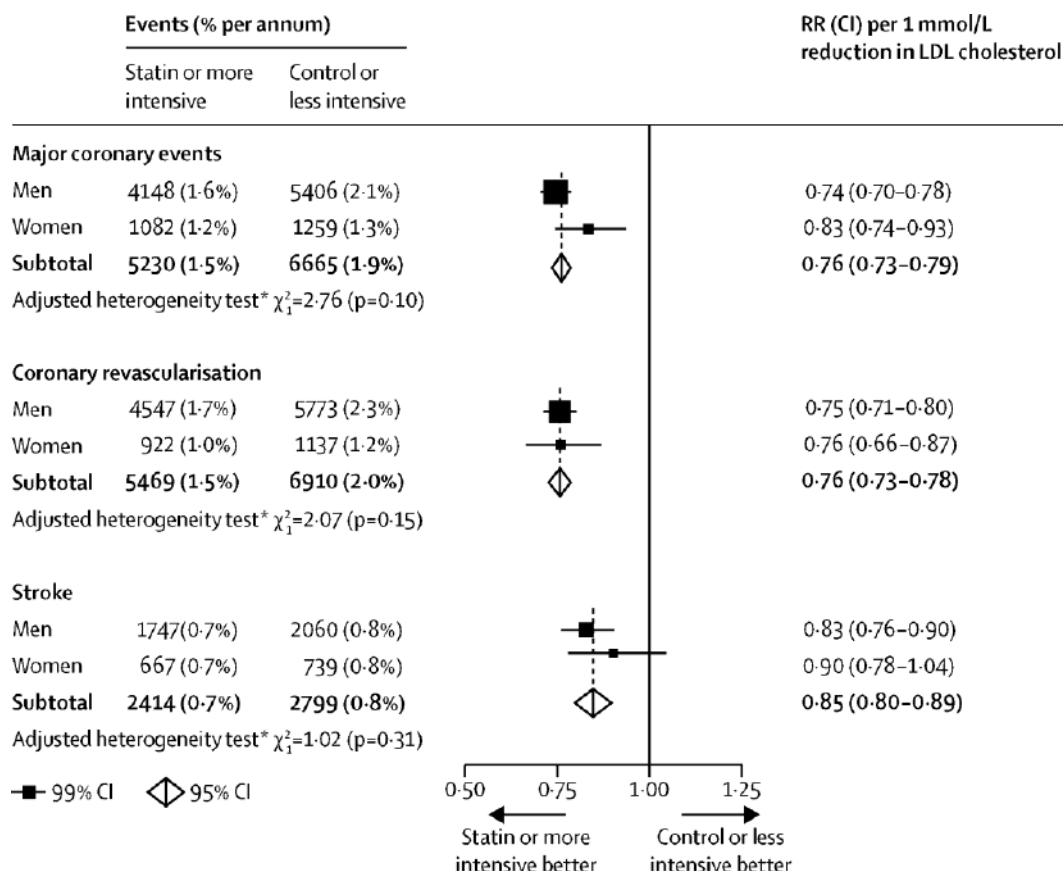
¶ Values exclude the initial PCI procedure in patients who were originally assigned to the PCI group.

Dikutip dari Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, 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.

1. 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).⁷⁸

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-obatan berdasarkan bukti klinis. Misalnya, hasil metaanalisis terbesar sampai saat ini, yang melibatkan 174.000 pasien dalam studi *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, dimuat di *Lancet* 2015 mendapatkan bahwa penurunan kolesterol LDL sebesar 1 mmol/L (39 mg/dl) dengan terapi statin dapat mengurangi kejadian risiko vaskuler mayor sebesar 21%, koroner mayor 24%, revaskularisasi koroner 24%, stroke 15%, serta angka mortalitas 10% dengan proporsi yang sama baik pada laki-laki dan wanita (Gambar 17).⁸⁶



Gambar 17. Efek penurunan kolesterol LDL sebesar 1.0 mmol/L terhadap kejadian vaskuler mayor, dibandingkan atas riwayat penyakit vaskuler dan jenis kelamin.

Dikutip dari *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015; 385:1397-405.*

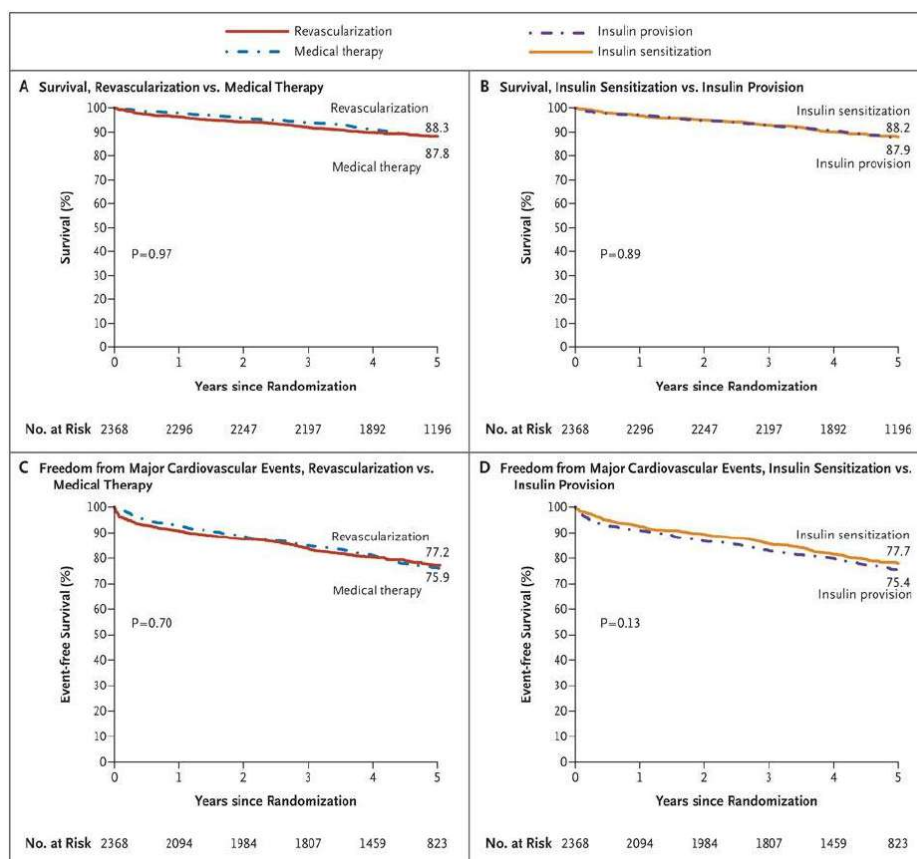
2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan

Meskipun lesi koroner tidak stabil dapat menyebabkan infark miokard tetapi tidak mesti menimbulkan stenosis berat, sebaliknya stenosis yang berat tidak harus bersifat tidak stabil, maka tindakan PCI tidak dapat mengubah patofisiologi plak aterosklerotik sehingga tidak mempunyai efek mengurangi kejadian kardiovaskuler,⁸¹ baik menggunakan *drug-eluting stent* maupun *bare-metal stent*.^{87,88, 89} 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.^{6,81,90}

2. 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 - 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 18).⁷⁹ Studi Bari-2D juga meneliti strategi pengobatan diabetes, insulin sensitization versus insulin provision, dengan hasil outcome tidak signifikan (Gambar 18 B) (Gambar 18 D).⁷⁹



Gambar 18. 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.

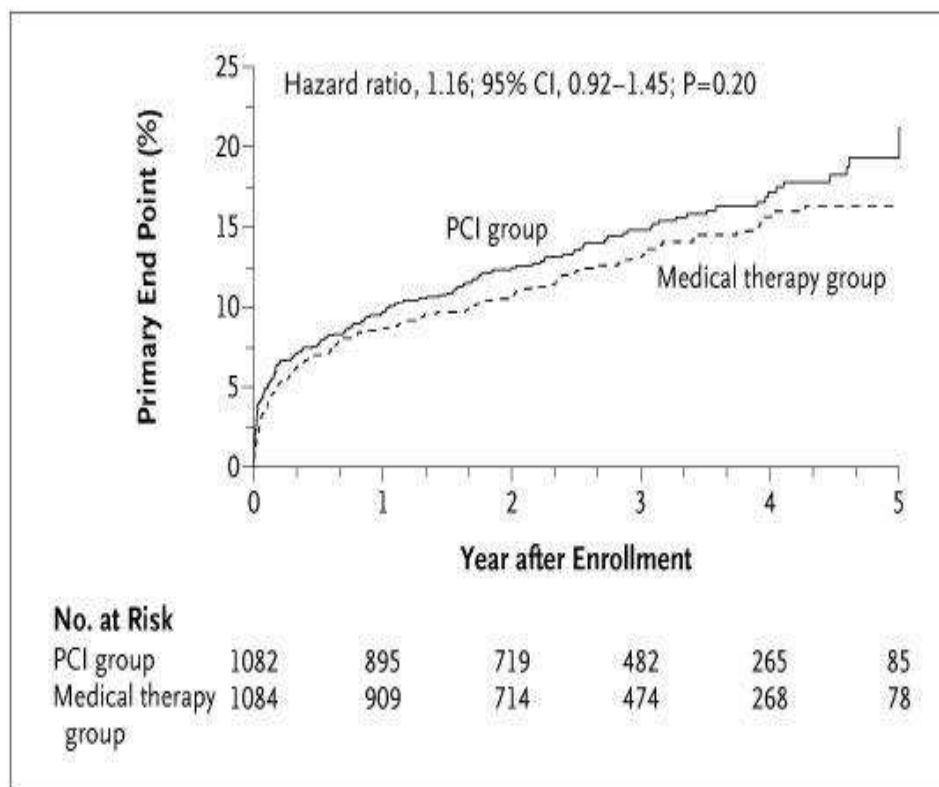
Dikutip dari BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-15.

3. THE OCCLUDED ARTERY TRIAL (OAT)

Studi The Occluded Artery Trial bertujuan untuk meneliti apakah *percutaneous coronary intervention* (PCI) dengan pemasangan stent dibandingkan dengan terapi medikamentosa optimal pada pasien dengan oklusi total berdasarkan penilaian Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 0 atau 1, dan fraksi ejeksi <50% dengan ekokardiografi, radionuclide ventriculography, atau contrast ventriculography, 3-28 hari setelah infark miokard akan mengurangi kejadian *end point* primer kematian, reinfark (infark ulangan) atau gagal jantung New York Heart Association kelas IV. Dengan merekrut sebanyak 2.166 pasien stabil dan dibagi atas 2 kelompok; kelompok PCI sebanyak 1.082 orang, dan kelompok medikamentosa 1.084 orang. Penelitian selama 4 tahun mendapatkan

bahwa *end point* primer terjadi sebanyak 17,2% pada kelompok PCI dan kelompok medikamentosa 15,6% dengan *hazard ratio* 1,16; (95% confidence interval [CI], 0.92 - 1.45; $p = 0.20$) (Gambar 19).⁸⁰

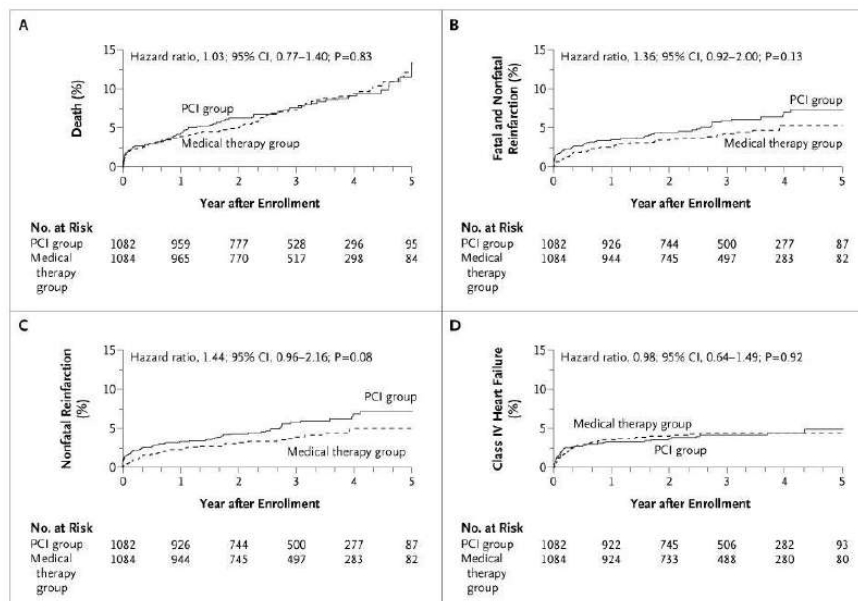
Reinfark miokard (fatal dan nonfatal) masing-masing sebesar 7,0% dan 5,3%, sedangkan reinfark nonfatal 6,9% dan 5,0%, dengan HZ 1,44; 95% CI, 0.96 to 2.16; $p = 0.08$) (Gambar 20).⁸⁰ Kejadian gagal jantung NYHA IV pada kedua kelompok sama. Tidak didapati interaksi dari efek pengobatan dan tidak ada perbedaan pada subgrup. Sehingga disimpulkan bahwa tindakan revaskularisasi dengan stent pada pasien dalam kondisi subakut setelah mengalami oklusi total tidak mengurangi kematian, atau gagal jantung. Malah, dalam 4 tahun *follow-up* terjadi *trend* infark ulangan pada pasien infark miokard stabil ini.



Gambar 19. Kurva Kaplan-Meier untuk *end point* primer sesuai dengan analisis Intention-to-Treat. *End point* primer termasuk kematian, reinfark nonfatal, dan gagal jantung NYHA IV yang memerlukan hospitalisasi. Perkiraan Kaplan Meier untuk kelompok PCI dan medikamentosa masing-masing sebesar 14,8 dan 13,1% pada 3 tahun, 17,2% dan 15,6% pada 4 tahun, 21,2% dan 16,4% pada 5 tahun. *Hazard ratio* masing-masing kelompok dari 1-5 tahun adalah 1,13; 1,18; 1,14; 1,13; dan 1,16. Nilai p dihitung berdasarkan log-rank test.

Dikutip dari Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky S J, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Rankin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan



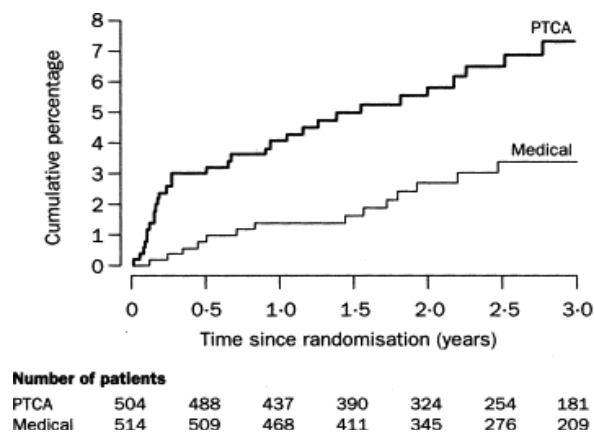
Gambar 20. Kurva Kaplan Meier untuk endo point sekunder, sesuai dengan analisis Intention-to Treat. Komponen end point sekunder meliputi kematian oleh sebab apapun, reinfark nonfatl, atau gagal jantung NYHA IV yang memerlukan hospitalisasi. Panel A, perkiraan semua penyebab kematian pada kelompok PCI dan kelompok medikamentosa masing-masing sebesar 7,6% dan 7,3% pada 3 tahun, 9,1% dan 9,4% pada 4 tahun, dan 13,4% dan 12,1% pada 5 tahun. Pada Panel B, angka kejadian kumulatif pada reinfark fatal dan nonfatal pada kedua kelompok masing-masing 5,9% dan 4,3% pada 3 tahun, 7,0% dan 5,3% pada 4 tahun dan 7,4% dan 5,3% pada 5 tahun. Pada panel C, kejadian kumulatif untuk reinfark nonfatal pada masing-masing kelompok 5,7% dan 3,9% pada 3 tahun, 6,9% dan 5,0% pada 4 tahun dan 7,2% dan 5,0 % pada 5 tahun. Panel D, perkiraan kejadian gagal jantung NYHA kelas IV yang memerlukan hospitalisasi masing-masing sebesar 4,2 % dan 4,5% pada 3 tahun, 4,4% dan 4,5% pada 4 tahun, dan 4,9% dan 4,5% pada 5 tahun. Nilai p dihitung dari kurva kejadian kumulatif pada 5 tahun menggunakan log-rank test.

Dikutip dari Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky S J, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.

4. RITA-2 TRIAL

Studi the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) adalah suatu uji acak tersamar membandingkan efek jangka panjang PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty, balonisasi) (n= 504 orang) dengan terapi konservatif (n=514 orang) pada pasien dengan penyakit jantung koroner dengan gejala nyeri dada ringan akibat penyumbatan pada satu atau dua pembuluh koronaria. Penelitian yang melibatkan 1080 pasien direkrut dari 20 pusat pengobatan jantung di Inggris dan Irlandia. Semua pasien dengan usia rata-rata 58 tahun direkrut dengan stenosis arteri $\geq 50\%$ pada dua tempat proyeksi radiografi atau stenosis dengan diameter 70% pada satu proyeksi. Hasil penelitian selama 2,7 tahun mendapatkan bahwa pada kelompok PTCA didapati jumlah kematian lebih besar yaitu sebanyak 33 orang (6,3%) akibat infark miokard dan pada kelompok terapi konvensional sebanyak 17 orang

(3,3%) dengan risiko relatif PTCA baik menggunakan coronary stent atau tidak sebesar 1,92 dengan 95% CI 1.08-3.41, $p = 0.02$) (Gambar 21).⁸¹ Data ini sesuai dengan studi sebelumnya bahwa infark miokard sering tidak disebabkan oleh stenosis yang ada.^{91,92} Sebanyak 40 pasien yang dirandomisasi mendapat PTCA (7,9%) dan 30 pasien dengan terapi konvensional (5,8%) mendapat CABG (coronary artery bypass grafting). Perkiraan life time risk untuk mendapat PTCA ulangan atau CABG dalam setahun dari awak randomisasi untuk PTCA adalah sebesar 14,9% sedangkan risiko mendapat PTCA atau CABG dalam setahun untuk terapi konvensional sebesar 15,4%, hasil ini tidak bermakna terhadap kelompok mendapat PTCA. Kedua kelompok melaporkan perbaikan terhadap angina selama follow-up. Dalam 3 bulan pertama kelompok PTCA mencatat kemajuan perbaikan angina lebih signifikan daripada kelompok terapi ($p < 0.01$), tetapi setelah 2 tahun, kelompok terapi tercatat perbaikan angina secara signifikan ($p = 0.05$).⁸¹

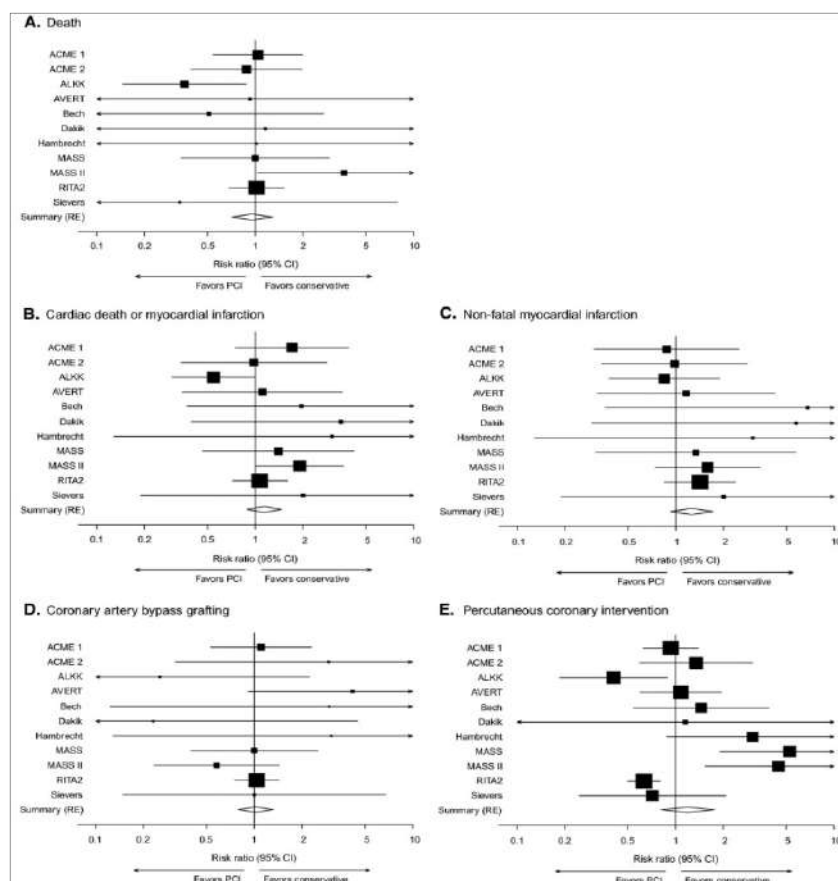


Gambar 21. Risiko kumulatif kematian atau infark miokard.

Dikutip dari Pocock S. *et al.* 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.

5. METAANALISIS PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION vs TERAPI KONSERVATIF

Metaanalisis ini melibatkan 11 penelitian acak tersamar dengan jumlah pasien sebanyak 2950 orang, terbagi atas 1476 pasien dengan balonisasi (percutaneous coronary intervention, PCI) dan 1474 lainnya dengan terapi konservatif. Penelitian yang dilakukan Katritsis *et al* pada pasien penyakit jantung koroner nonakut bertujuan untuk membandingkan *hard end point* yaitu risiko kematian, infark miokard dan tindakan revaskularisasi selanjutnya. Hasil studi mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua strategi pengobatan baik angka mortalitas, kematian akibat jantung atau infark miokard, infark miokard nonfatal, tindakan bypass (CABG) maupun PCI selama *follow-up* (Gambar 22).⁸⁵



Gambar 22. Perbandingan antara PCI vs terapi konservatif (A) kematian, (B) kematian jantung atau infark miokard (C) infark miokard nonfatal, (D) CABG dan (E) PCI selama follow-up. Setiap penilaian dicantumkan masing-masing perkiraan risk ratio dengan 90% CI. Pada setiap panel, besarnya kotak menunjukkan perkiraan pada masing-masing studi sebanding dengan besarnya studi.

Dikutip dari Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111:2906-12.

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.⁹³ 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.⁹³ Dalam perjalanan penyakit, pasien UA/NSTEMI dapat mengalami kematian mendadak atau berkembang (atau rekuren) menjadi infark miokard akut.⁹³

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.⁹⁴ 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.⁹³ 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 irama tidak stabil. (2). Pasien UA/NSTEMI yang dilakukan penilaian risiko dan manfaat strategi “awal” dengan intervensi angiografi bukan urgen.⁹³

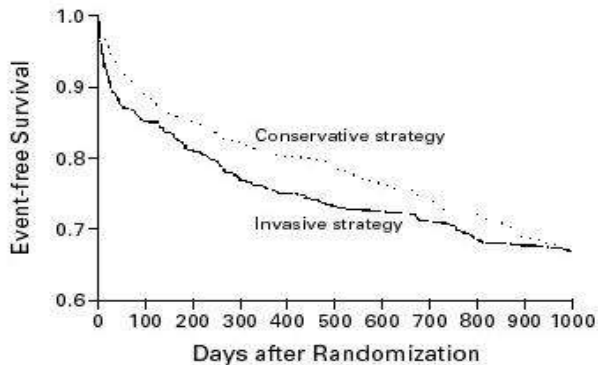
Ada beberapa studi klinis *multicenter* yang melakukan penelitian dengan menggunakan strategi konservatif awal dibandingkan dengan strategi terapeutik invasif. Pada strategi konservatif, dilakukan terapi farmakologik optimal pada pasien UA/NSTEMI, uji noninvasif dan tindakan invasif dilakukan jika pasien mengalami gejala iskemik refraktori atau rekuren.⁹⁴

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 23).⁹⁴ 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 6.000 persen antara tahun 1982 sampai 1992 di Amerika Serikat,⁹⁵ dan angiografi ini menyebabkan revaskularisasi yang tidak diperlukan pada pasien yang telah stabil dengan pengobatan konservatif.⁹⁴

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 NSTEMI.⁹⁴ 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.⁹⁴ Sebaliknya, pasien yang dilakukan terapi konservatif memberikan angka mortalitas lebih rendah secara signifikan pada saat keluar dari hospitalisasi, satu bulan dan setahun.⁹⁴



Gambar 23. 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 ($p=0,35$).

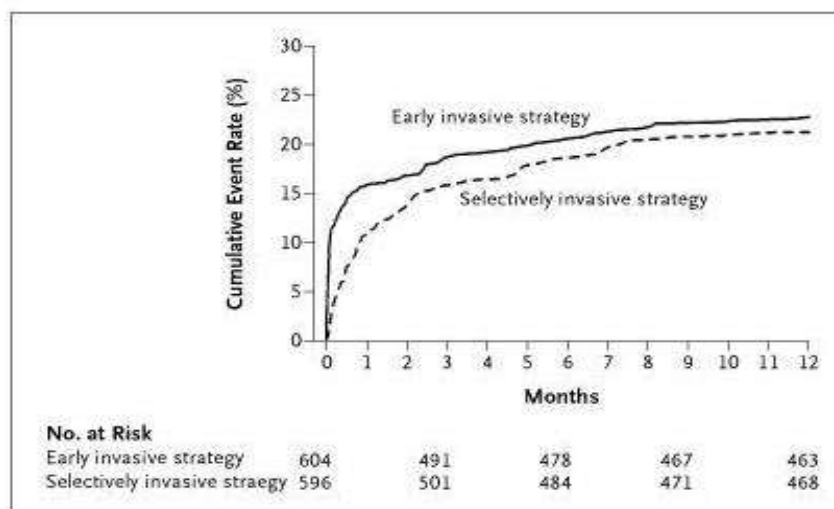
Dikutip dari Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators.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

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.⁹⁴

ICTUS (INVASIVE VERSUS CONSERVATIVE TREATMENT IN UNSTABLE CORONARY SYNDROMES)

Studi ini merekrut 1200 pasien NSTEMI dengan angina pectoris, peninggian kadar troponin T ($\geq 0,03$ μg perliter), EKG iskemia atau riwayat PJK, untuk membandingkan strategi invasif dini atau strategi konservatif (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, 0,87-1,33, $p=0,33$) (Gambar 24).⁹⁶ 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.⁹⁷ Strategi invasif dini dalam studi kurang memberikan manfaat mungkin disebabkan relatif tingginya revaskularisasi, sama seperti studi lainnya,⁹⁸ yang seharusnya dilakukan strategi invasif selektif.⁹³



Gambar 24. 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.

2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan

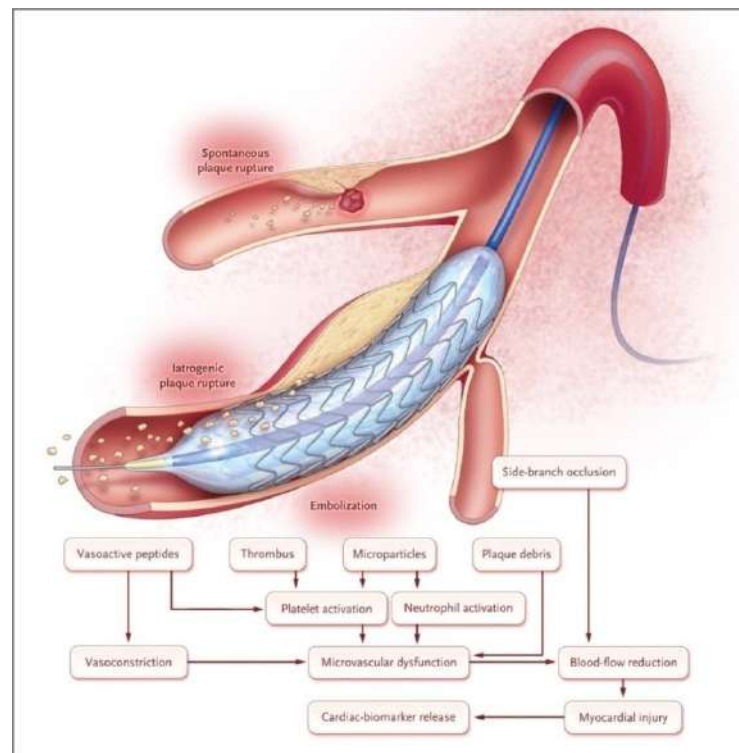
Tindakan revaskularisasi dengan strategi invasif dini sebesar 76%, sedangkan pada strategi invasif selektif 40%, dan dalam satu tahun *follow-up* masing-masing sebesar 79% dan 54%. Studi lain seperti TIMI-IIIb mendapatkan masing-masing sebesar 64% dan 58% dalam setahun, VANQWISH mendapatkan 44 % vs 33 % 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).⁹⁹ Hal inimenunjukkan 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.^{95,100} Hal yang sama juga terjadi pada studi FRISC II.¹⁰¹ 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).¹⁰² Di Amerika Serikat, kasus infark miokard akibat

tindakan intervensi koroner perkutan atau dikenal sebagai infark miokard periprocedural diperkirakan sebesar 5-30% pasien (75.000-450.000) kasus.¹⁰² Jumlah ini hampir sama dengan insiden kejadian infark miokard spontan.¹⁰³

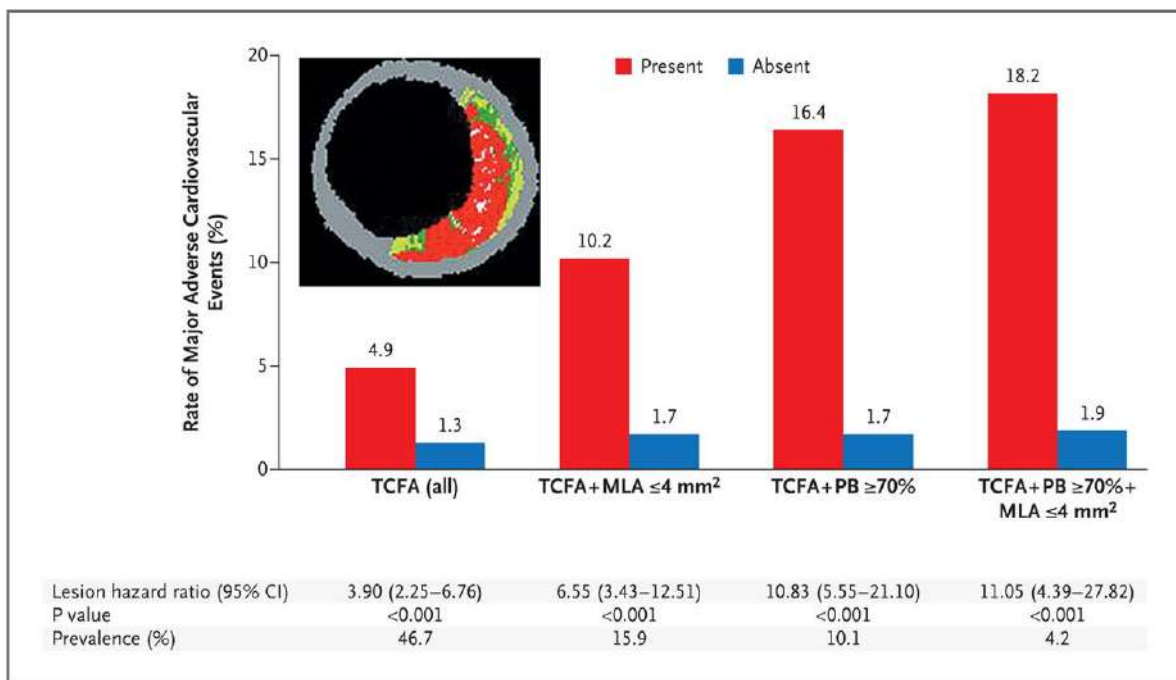
INFARK MIOKARD PERIPROSEDURAL DAN RESTENOSIS SETELAH INTERVENSI KORONER PERKUTAN

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 periprocedural (Gambar 25).¹⁰⁴ Pemeriksaan biomarker jantung terutama assay troponin high sensitivity dengan kadar 3 kali lebih tinggi daripada level tertinggi *cut off* merupakan indikasi infark miokard periprocedural.¹⁰⁵ 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.^{106,107}



Gambar 25. Peningkatan biomarker jantung sebelum intervensi koroner perkutan terutama disebabkan ruptur pada vulnerable plaque, trombosis epikardial dan injuri miokard. Pada kondisi infark miokard periprocedural 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.

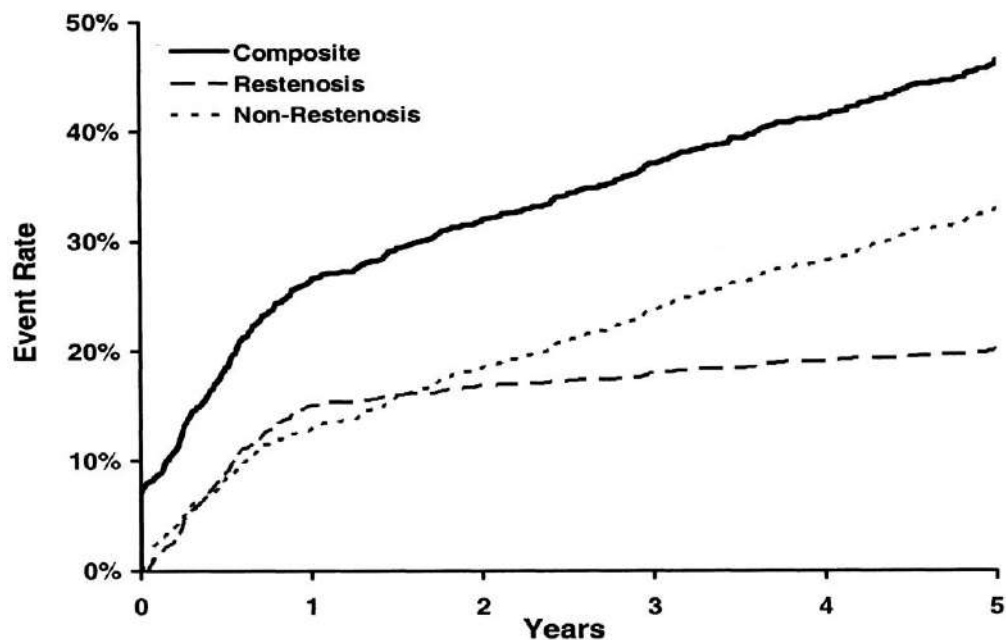
Dikutip dari Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-64.



Gambar 26. 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 27. 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 KKL. Beyond restenosis five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110:1226-1230.

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.¹⁰⁸ 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 patologi, yang menunjukkan penebalan intima atau fibroateroma. Gambar 26¹⁰⁸ menunjukkan contoh lesi nonculprit (segmen koroner lain di luar tempat stenting) yang juga menunjukkan karakteristik lesi yang sama dengan lesi pada *culprit*.

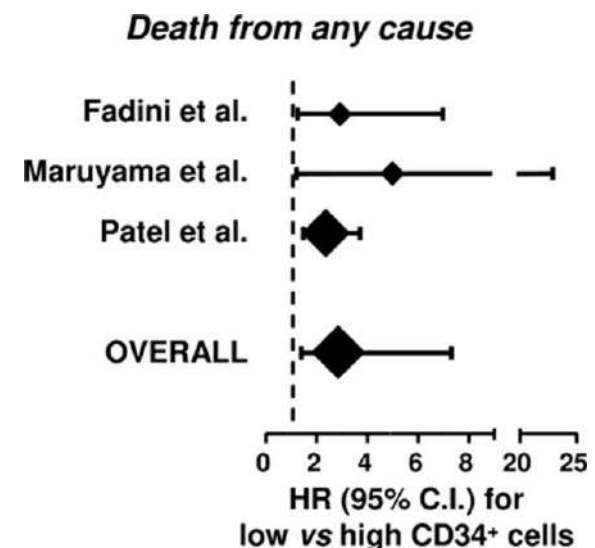
Hasil Penelitian Cutlip et al., menunjukkan bahwa pasien yang dilakukan PCI dengan stenting (stent koroner generasi kedua), dan difollow-up selama 5 tahun untuk menilai angka kejadian periprosedural, restenosis dan nonrestenosis didapati tahun pertama kejadian yang berhubungan dengan target lesion (*culprit 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 27).¹⁰⁹

Outcome yang diperoleh dari studi ini konsisten dengan penelitian menggunakan stent generasi pertama Palmaz-Schatz.^{110,111} 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.¹⁰⁹

CD34 + STEM CELLS PADA PENYAKIT JANTUNG KORONER

Hematopoietic stem cell dengan marker sel CD34+, yang beredar dalam darah hanya berjumlah ≈ 112

cells/ μ L ($\approx 0.05\%$ of total).¹ Penurunan jumlah dan aktivitas CD34+ stem cell berkontribusi terhadap gangguan vaskularisasi pada pasien dengan penyakit jantung koroner.¹¹³ Dalam studi Patel et al mendapatkan bahwa jumlah sel CD34+ yang berkurang dalam sirkulasi dapat memprediksi mortalitas kardiovaskuler dan semua penyebab kematian pada pasien penyakit jantung koroner yang telah diperiksa dengan coronary angiografi selama 2 tahun.¹³ Penurunan jumlah CD34+ stem cell juga dilaporkan berhubungan semua penyebab kematian oleh 2 penelitian sebelumnya.^{114, 115} Jika diakumulasikan hasil penelitian Patel et al dengan kedua penelitian ini dengan jumlah pasien sebesar 1335 orang maka didapatkan bahwa jumlah sel CD34+ yang rendah dibandingkan dengan yang tinggi diperoleh hazard ratio kematian sebesar 2,78 (95% CI, 1.29–7.37) (Gambar 28).¹¹²



Gambar 28. Hazard ratio kematian oleh semua penyebab berdasarkan jumlah sel CD34+ yang rendah dan tinggi. Efek rata-rata dikalkulasikan. CI, confidence interval. Dikutip dari Fadini GP. A Look at the bone marrow predicts the global outcome. *Circ Res*. 2015;116:232-234.

Sebagai implikasi dari penemuan sel CD34+ terhadap kematian pada pasien dengan penyakit jantung koroner, maka disarankan bahwa pemahaman biologi stem cell ini dapat diterapkan penggunaan stem cell CD34+ sebagai modalitas dalam terapi pada pasien dengan penyakit jantung koroner.¹³ Hal ini juga berimplikasi mengapa pasien dengan CD34+ stem cell yang tinggi pada saat kejadian infark miokard dan penyakit jantung koroner kronik mempunyai angka penyembuhan lebih tinggi daripada pasien dengan jumlah stem cell yang rendah.¹¹⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl Med* 2005;352:1685-95.
3. Asahara T. Cell therapy and gene therapy using endothelial progenitor cells for vascular regeneration. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;180: 181-194.
4. Kumar AHS, Caplice NM. Clinical potential of adult vascular progenitor cells. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2010;30:1080-1087.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. van Laake LW, Hassink R, Doevendans PA, Mummery C. Heart repair and stem cells. *J Physiol* 2006; 577.2: 467-478.
9. Boudoulas KD, Hatzopoulos AK. Cardiac repair and regeneration: the Rubik's cube of cell therapy for heart disease. *DMM* 2009; 2:344-358.
10. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersj BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010; 375: 763-72.
11. Ventura C. Cardiomyocyte proliferation: paving the way for cardiac regenerative medicine without stem cell transplantation. *Cardiovas Res* 2010; 85:643-644
12. Gersh BJ, Simari RD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: a clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2009;84 :876-892.
13. Patel RS, Li Q, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, Moss LD, Janjua AU, Manocha P, Kassem HA, Veledar E, Samady H, Taylor WR, Zafari AM, Sperling L, Vaccarino V, Waller EK, Quyyumi AA. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease. *Circ Res*. 2015;116:289-297.
14. 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.
15. Fox K. Benefits of perindopril all along the cardiovascular continuum: the level of evidence. *Eur Heart J Suppl* (2008) 10 : G4-G12.
16. 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.
17. Fedele F, Bruno N, Mancone M. Cardiovascular risk factor and HIV disease. *AIDS rev* 2011; 13:119-29.
18. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168-175.
19. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-844.
20. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000;86:494-501.
21. Curtiss LK. Reversing Atherosclerosis? *N Engl J Med* 2009; 360: 1144-1146.
22. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37:1047-1052.

23. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317-325.
24. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
25. Libby P, Paul M, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*.2002;105:1135-1143.
26. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004; 95: 858-866.
27. Gerszten RE, Lim YC, Ding HT, Snapp K, Kansas G, Dichek DA, Caban˜as C, Sa˜nchez-Madrid F, Gimbrone, MA. Jr, Rosenzweig A, Luscinskas FW. Adhesion of monocytes to vascular cell adhesion molecule-1–transduced human endothelial cells implications for atherogenesis. *Circ Res*. 1998;82:871-878.
28. Steinberg D, Witztum, JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30, 2311-2316.
29. Goldstein JL, Brown MS. A Century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161-172.
30. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368:2004-13
31. Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1041-51.
32. Ohayon J, Finet G, Gharib AM, et al. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H717-H727
33. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H619-H628.
34. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
35. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008;263:517-27
36. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijsen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*. 2012;96:234-243.
37. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114:1852-1866.
38. Millonig G, Niederegger H, Rabl W, Hochleitner BW, Hoefler D, Romani N, Wick G. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:503-508.
39. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 1995;77:445-465.
40. Velican D, Velican C. Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and young adults. *Atherosclerosis*. 1980;36:449-460.
41. Roberts WC. Coronary atherosclerosis: is the process focal or diffuse among patients with symptomatic or fatal myocardial ischemia? *Am J Cardiol*. 1998;82:41T-44T.
42. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657- 671.
43. 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.
44. 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.
45. 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, Reikhter 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.
46. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, Borst C. Arterial remodeling : mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2000;102:1186-1191.
 47. 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.
 48. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671.
 49. Davies MJ. Stability and Instability: Two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996;94:2013-2020.
 50. 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.
 51. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.
 52. 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.
 53. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:297-303.
 54. Borrisoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746-60.
 55. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86: 366-73.
 56. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*. 1984;310:1137-1140.
 57. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996;94:2013-2020.
 58. Shah, PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
 59. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
 60. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145:33-43.
 61. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003;21:713-58.
 62. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease Nissen SE, Tuzcu EM, Paul Schoenhagen P, Tim Crowe T, William J. Sasiela WJ, John Tsai J, John Orazem J, Magorien RD, Charles O'Shaughnessy CO, Peter Ganz P, for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
 63. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-9.
 64. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 65. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
 66. Braunwald E. Shattuck Lecture — cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.

70. 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.
71. Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990;66:1368-72.
72. 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.
73. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart*. 1999;82:265–268.
74. 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.
75. 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.
76. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation*. 1992;85(suppl I):I-19 – I-24.
77. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet* 2010; 375:763–72
78. 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.
79. 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.
80. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky S J, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
81. Pocock S. et al. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
86. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397-405.
87. 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
88. 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
89. 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
90. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

- (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
91. Giroud D, Li JM, Urban P, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
 92. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-10.
 93. 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. Wigh St, Smith SC, Jr. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporate d 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.
 94. 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.
 95. Krumholz HM. Cardiac procedures, outcomes, and accountability. *N Engl J Med* 1997; 336: 1522-3.
 96. 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.
 97. F Ragmin and Fast Revascularization during instability in Coronary arteri disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
 98. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25: 1471-2.
 99. 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.
 100. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - 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.]
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011; 364: 453-64.
 105. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
 106. 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.
 107. 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.
 108. Stone GW, Machara 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.
109. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar 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.
110. 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.
111. 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.
112. Fadini GP. A Look at the bone marrow predicts the global outcome. *Circ Res*. 2015;116:232-234.
113. 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.
114. Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, et al. Low circulating CD34+ cell count is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;74:1603-1609. doi: 10.1038/ki.2008.495.
115. Fadini GP, de Kreutzenberg S, Agostini C, Boscaro E, Tiengo A, Dimmeler S, Avogaro A. Low CD34+ cell count and metabolic syndromes synergistically increase the risk of adverse outcomes. *Atherosclerosis*. 2009;207: 213-219.
116. Cogle CR, Wise E, Meacham AM, Zierold C, Traverse JH, Henry TD, Perin EC, Willerson JT, Ellis SG, Carlson M, Zhao DXM, Bolli R, Cooke JP, Anwaruddin S, Bhatnagar A, da Graca Cabreira-Hansen M, Grant MB, Lai D, Moy L, Ebert RF, Olson RE, Sayre SL, Schulman IH, Bosse RC, Scott EW, Simari RD, Pepine CJ, Taylor DA; for the Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Detailed analysis of bone marrow from patients with ischemic heart disease and left ventricular dysfunction BM CD34, CD11b, and clonogenic capacity as biomarkers for clinical outcomes. *Circ Res*. 2014;115:867-874.

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)*

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

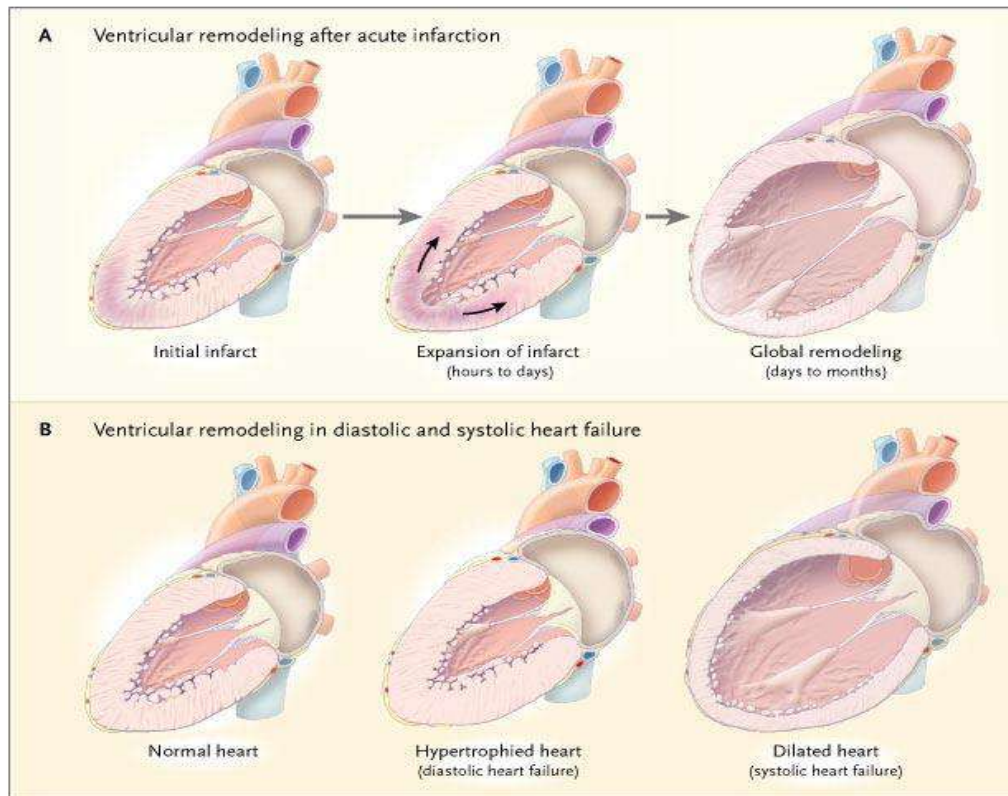
Survei komunitas menunjukkan bahwa dalam satu tahun pertama sejak diagnosis gagal jantung ditegakkan, angka kematian mencapai 30-40% dan meningkat menjadi 60-70 % dalam 5 tahun. Hal ini terjadi karena perburukan gagal jantung atau kematian mendadak (karena aritmia ventrikel).^{3,4} Angka mortalitas ini 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 epidemiologi menunjukkan bahwa gagal jantung sistolik berbeda dengan gagal jantung diastolik (heart failure with

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 Metaanalisis yang dimuat di *Circulation Research* tahun 2015 oleh Fisher et al, baru-baru ini, mendapatkan bahwa penggunaan terapi stem cell secara signifikan mengurangi angka mortalitas dan hospitalisasi pada pasien gagal jantung akibat kardiomiopati iskemik (gagal jantung sistolik) maupun kardiomiopati noniskemik.¹⁴ Bab ini akan menfokuskan pada pengobatan gagal jantung terkini berdasarkan pemahaman pada tingkat seluler dan molekuler, dan keterbatasan pengobatan pada pasien dengan gagal jantung.

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.¹⁵ Sedangkan pada kardiomiopati dilatasi sering ditandai dilatasi keempat ruang jantung dan umumnya pasien ini mengalami gagal jantung sistolik (Gambar 1).⁷

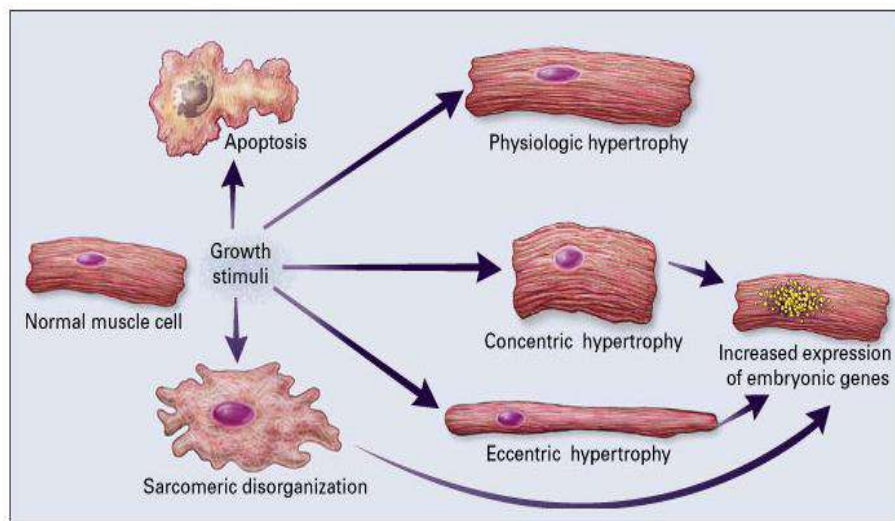


Gambar 1. Remodeling ventrikel setelah infark (Panel A) dan gagal jantung sistolik dan diastolik (Panel B). Pada saat terjadi infark miokard akut, seperti infark apikal, tidak segera terjadi perubahan pada geometri ventrikel (Panel A). Namun, dalam beberapa jam sampai hari, area miokardium yang terkena 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

Perkembangan hipertrofi miokard pada awalnya merupakan mekanisme adaptif terhadap stres hemodinamik.¹⁶ Manfaat fungsional berupa meningkatnya jumlah elemen kontraktil, berkurangnya *wall stress* melalui penebalan dinding ventrikel dengan hipertrofi konsentrik dan meningkatkan stroke volume dengan meningkatnya volume diastolik akhir melalui hipertrofi eksentrik.¹⁷ Proses hipertrofi sebagai bagian remodeling,¹⁸ 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 pada hipertensi (Gambar 2).¹⁹ Sedangkan pada

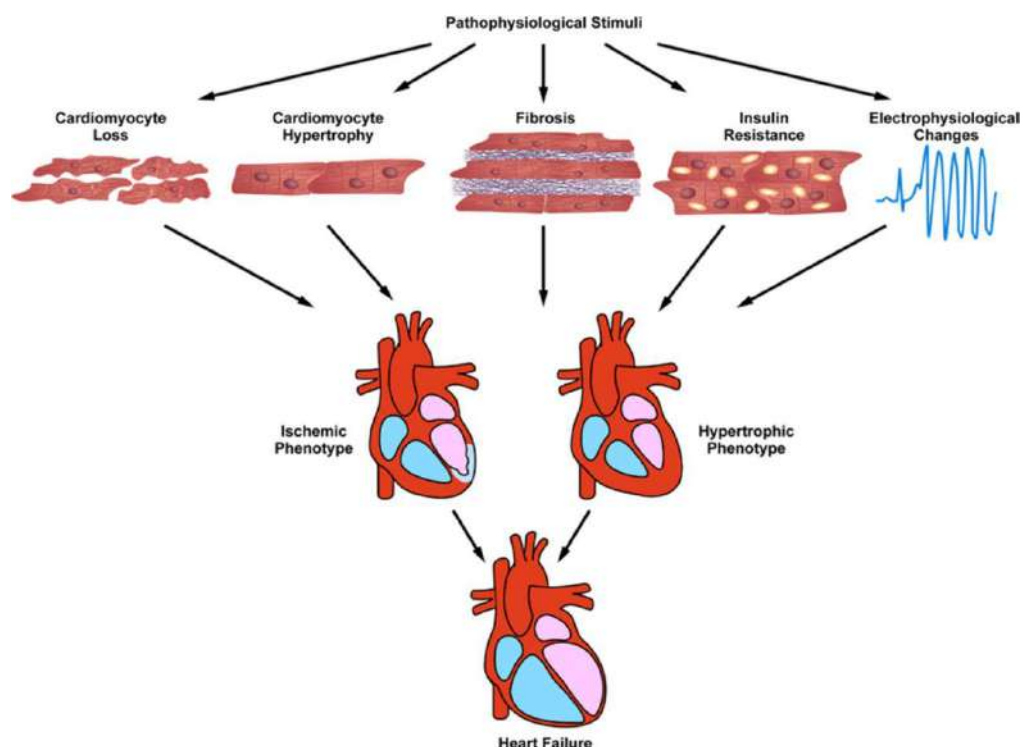
muatan volume berlebihan, sarkomer tersusun secara serial, sehingga miosit memanjang, dengan pola hipertrofi eksentrik, dan menimbulkan dilatasi ventrikel dan gangguan disfungsi.²⁰ Disfungsi kontraksi jantung ini sering mendasari timbulnya gagal jantung. Hal ini terjadi akibat remodeling pada matriks ekstraseluler, meliputi fibrosis dan aktivasi enzim kolagenolitik (matriks metalloproteinase) yang menyebabkan dilatasi ruang ventrikel dan perubahan pada pembuluh darah miokard.^{21,22} 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 kontraktil fetal (Gambar 2).¹⁹

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung



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.



Gambar 3. Mekanisme remodeling ventrikel patologik. Dalam respon terhadap stimuli patofisiologik seperti iskemia/reperfusi atau muatan mekanik berlebihan, proses molekuler dan seluler ini berkontribusi terhadap remodeling. Hal ini meliputi hilangnya kardiomiosit melalui jalur kematian sel seperti nekrosis, apoptosis, dan autofagi. Kardiomiosit mengalami hipertrofi sebagai respon terhadap pemicu mekanik dan neurohormonal. Penumpukan matriks ekstraseluler berlebihan menyebabkan fibrosis. Gangguan metabolik, resistensi insulin dan lipotoksitasitas dapat terjadi. Akhirnya, perubahan struktural dan transport ion menyebabkan fenotipe proaritmik.

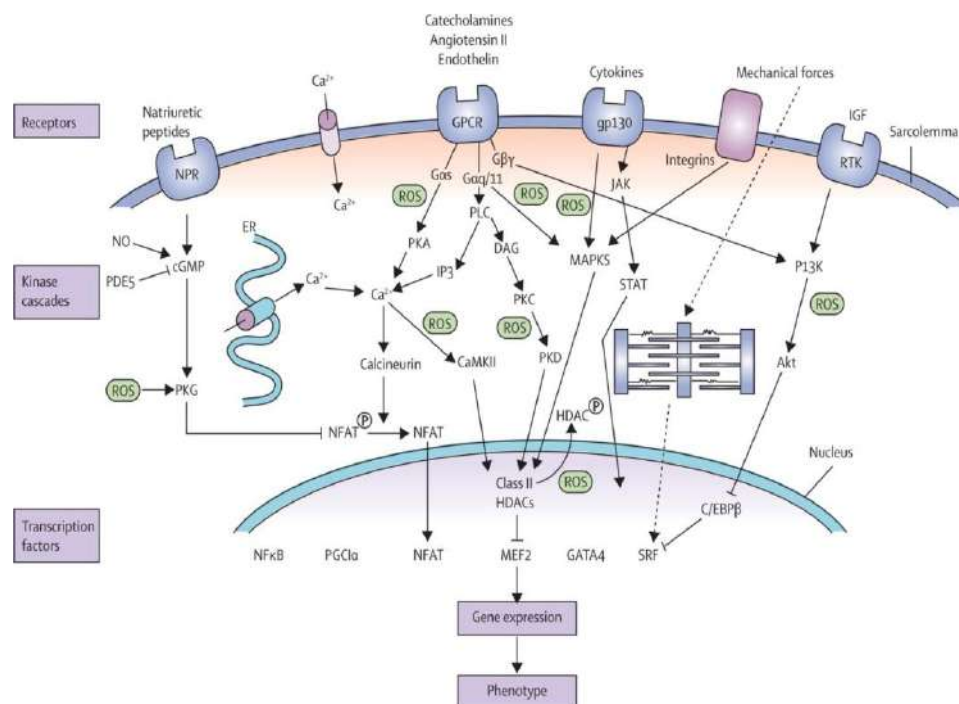
Dikutip dari Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128:388-400.

Proses remodeling patologik ini terjadi sebagai akibat plastisitas ventrikel melalui sejumlah kejadian pada tingkat transkripsi, signaling, struktural, elektrofisiologi, dan fungsional yang terjadi pada kardiomyosit.²³ Elemen seluler lain yang terlibat meliputi fibroblast (menimbulkan fibrosis), sel otot polos vaskuler (meningkatkan kekakuan vaskuler), sel endotel vaskuler (meningkatkan disfungsi endotel) dan leukosit (menimbulkan inflamasi) (Gambar 3).²³ Respon jantung terhadap berbagai gangguan patologik memberikan manfaat jangka pendek, namun untuk jangka panjang membawa maladaptif, sehingga menimbulkan predisposisi terhadap peningkatan mortalitas dan morbiditas kardiovaskuler.²³

REGULASI SIGNALING HIPERTROFIK

Perbedaan yang mendasari hipertrofi fisiologik dan patologik adalah regulasi pada tingkat sel melalui

network kaskade signaling intraseluler yang kompleks.²² 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 4).²² Pemicuan terhadap fosfatase C mengakibatkan pembentukan inositol trifosfat (menyebabkan pelepasan Ca²⁺ dari tempat penyimpanan intraseluler) dan diasilgliserol (mengaktivasi protein kinase C).



Gambar 4. Jalur signaling sel pada hipertrofi kardiomyosit. 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. PI3K = 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.

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

Peningkatan kadar Ca^{2+} 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 tipe 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 4).²² 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 gen hipertrofi dan berpengaruh terhadap remodeling metabolik (misalnya, peroxisome proliferator-activated receptor, coactivator 1 alpha (PGC 1 α), dan viabilitas (misalnya nuclear factor kappa light polypeptide gene enhancer dalam sel B (NF κ B)).²² Regulasi terhadap faktor-faktor transkripsi ini meliputi efek kontrol positif dan negatif (misalnya histone deacetylase kelas II menghambat signaling MEF2). Eliminasi efek inhibisi faktor transkripsi CCAT/ enhancer binding protein beta (C/EBP β) pada SRF dan GATA-4 penting.²⁴ Karena itu, kini sedang berlangsung uji klinis, menggunakan terapi IGF atau growth hormone dengan strategi meningkatkan jalur adaptif ini.²

NFAT berfungsi memediasi calcineurin melakukan translokasi ke dalam nukleus.²⁵ Jalur calcineurin-NFAT diregulasi oleh Ca^{2+} dan kinase yang menghambat aktivitas NFAT dan interaksi dengan protein sarkomerik. Inhibitor farmakologik terhadap calcineurin (seperti siklosporin) yang digunakan dalam klinis sebagai immunosupresan, tidak dapat digunakan pada gagal jantung kronik karena efek sampingnya. Namun, obat yang menargetkan pada komponen jalur ini (misalnya regulator calcineurin) mungkin memberikan manfaat.²² Signaling penting lainnya adalah aktivasi *histone deacetylase*, yang menghambat masuknya faktor transkripsi ke dalam DNA. Histone deacetylase diregulasi oleh jalur yang mengaktivasi reseptor dan Ca^{2+} juga ROS, sehingga menimbulkan respon hipertrofik. Fosforilasi histone deacetylase kelas II oleh kinase seperti protein kinase D dan

CaMK II menghilangkan inhibisi dan represi aktivitas transkripsi MEF2 (Gambar 4).²² Histone deacetylase kelas I memiliki efek berlawanan dengan enzim kelas II, sehingga pengobatan yang ditujukan terhadap target ini harus bersifat selektif.^{22, 25} Jalur lain yang bersifat menghambat signaling prohipertrofik adalah aktivasi protein kinase G yang dependen cGMP oleh NO dan natriuretic peptide pada banyak level.²² 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.^{26,27}

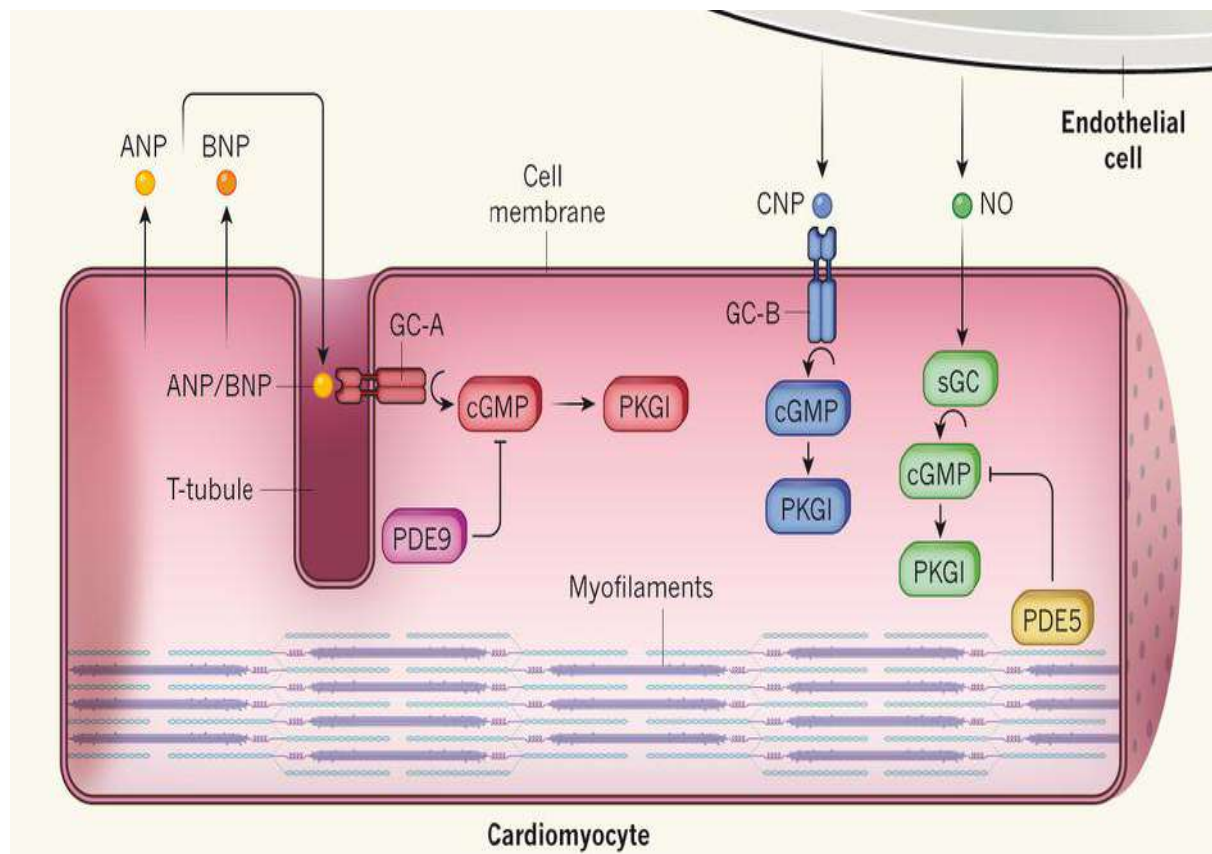
Dalam uji klinis *multicenter*, phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Relax), Redfield et al., menggunakan sildenafil 20 mg 3x1 sehari peroral (n=113) dibandingkan dengan plasebo (n=103) pada 216 pasien gagal jantung stabil dengan EF $\geq$ 50%, NYHA kelas II/III dan NT proBNP meningkat ($\geq$ 400 pg/ml) mendapatkan bahwa sildenafil diberikan selama 24 minggu tidak meningkatkan kapasitas olahraga (diukur dari perubahan *peak oxygen consumption* (VO_2) atau status klinis, kualitas hidup, remodeling ventrikel kiri, dibandingkan plasebo.²⁸ Hal ini disebabkan berkurangnya jumlah cGMP miokard²⁹ pada pasien dengan *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) sehingga tidak cukup banyak cGMP yang dapat dihambat oleh PDE5A.³⁰

Akhir-akhir ini Lee et al. memuat hasil penelitian di *Nature* tahun 2015 mendapatkan bahwa PDE9 enzim (phosphodiesterase type 9A) secara selektif meningkatkan degradasi *second messenger* cGMP (cyclic guanosine monophosphate), mengalami upregulasi pada pasien hipertrofi kardiomiosit dan gagal jantung.³¹ PDE9 yang terletak dekat dengan lekukan plasma membrane "T-tubular" terutama berfungsi mengatur cGMP yang dihasilkan jalur atrial natriuretic peptide (ANP)-Guanylyl cyclase (GC) (Gambar 5).³² Hal ini berbeda dengan PDE5 yang terletak pada miofilament (filamen kontraktile) berfungsi mendegradasi cGMP melalui jalur NO-sGC (soluble guanylyl cyclase). Level dan aktivitas PDE9 dan PDE5 meningkat pada pasien gagal jantung. Sedangkan molekul cGMP berfungsi memberikan proteksi terhadap tekanan darah dan penyakit jantung melalui aktivasi protein kinase G tipe I (PKG I). Hasil observasi Lee et al. mendapatkan bahwa inhibitor PDE9 memberi

manfaat pada pasien gagal jantung terutama gagal jantung dengan preserved ejection fraction (*heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF*), karena mengatur *pool* cGMP yang dibentuk oleh ANP dan brain natriuretic peptide (BNP) yang dihasilkan oleh kardiomyosit (Gambar 5).³² Karena itu, hasil penelitian ini membuka peluang penggunaan inhibitor PDE9 sebagai alternatif terhadap inhibitor PDE5 (sildenafil) yang terbukti tidak memberikan manfaat pada pasien gagal jantung.²⁸ Studi acak tersamar (randomized trials) kelak yang akan membuktikan manfaat obat ini, terutama pada pasien gagal jantung tanpa penurunan ejeksi fraksi (HFpEF), disebut juga gagal jantung diastolik, yang sampai

sekarang belum diperoleh pengobatan yang efektif.³⁰

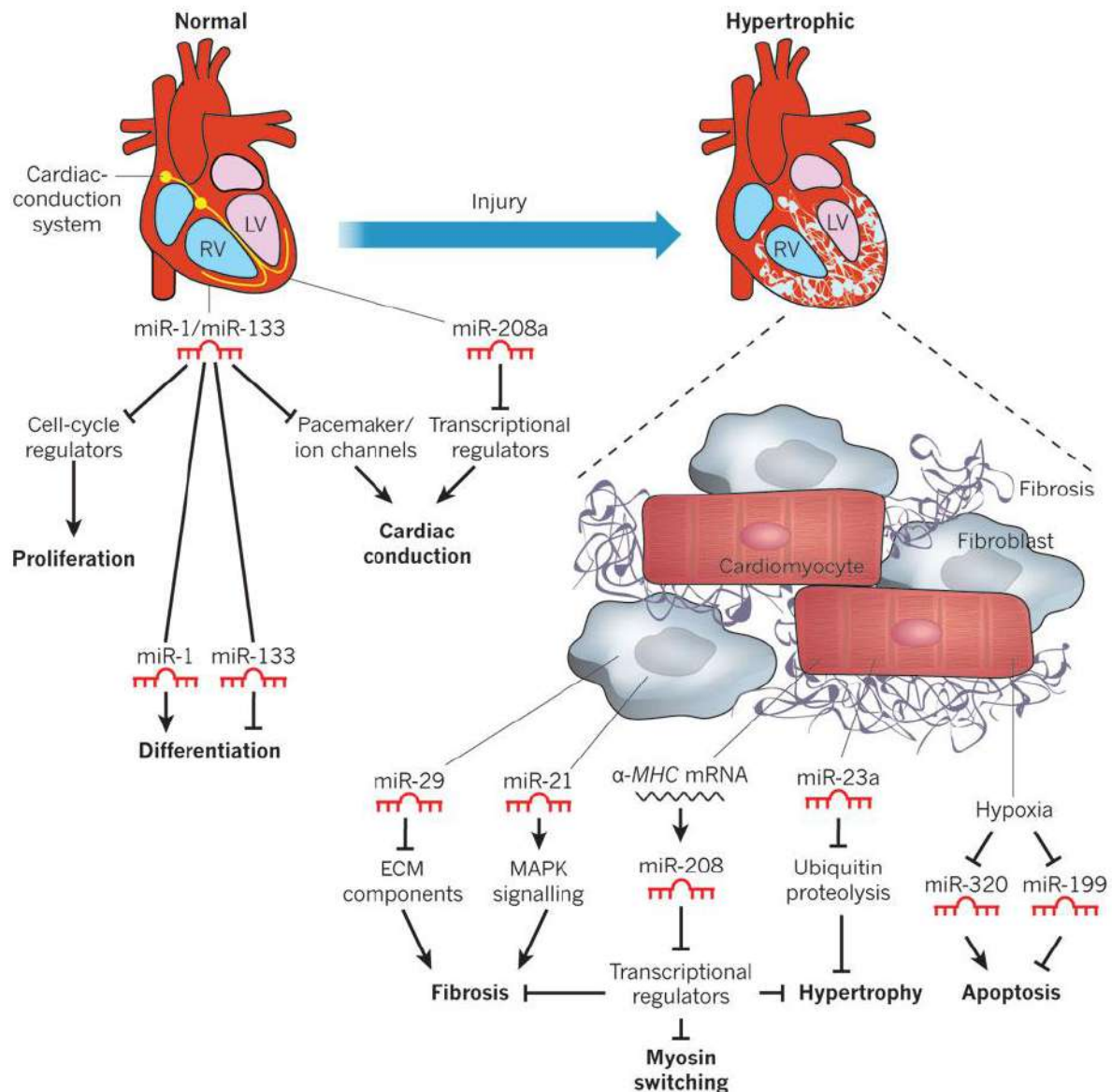
Penemuan microRNA (miRNA) dengan fungsi mengatur ekspresi gen pada tingkat posttranskripsi, menghambat translasi atau meningkatkan degradasi pada target mRNAs, berperan penting baik dalam proses fisiologi maupun patologi.^{33,34} Dalam kondisi stres, fungsi miRNA menjadi lebih penting (Gambar 6).³⁵ Ekspresi miRNA berkorelasi dengan berbagai gangguan kardiovaskuler, termasuk hipertrofi dan gagal jantung.^{36,37} Karena itu, pengetahuan miRNA membuka lembaran baru dalam pemahaman gagal jantung.^{22, 25}



Gambar 5. Tiga sirkuit pengaturan terhadap proteksi jantung. Di dalam sel otot jantung kardiomyosit, molekul cyclic GMP (cGMP) dihasilkan oleh aktivasi tiga protein reseptor guanylyl cyclase (GC) yang terdapat pada lokasi subseluler yang berbeda. Kardiomyosit mengsekresi hormon atrial natriuretic peptide (ANP) dan B-type natriuretic peptide (BNP), yang mengaktivasi GC-A. Sel endotel di sebelahnya melepaskan C-type natriuretic peptide (CNP) dan nitric oxide (NO), hormon yang masing-masing mengaktivasi *membrane-spanning receptor* GC-B dan reseptor sitoplasma sGC. Stimulasi terhadap ketiga reseptor ini memicu produksi cGMP dan aktivasi enzim PKGI, memproteksi jantung dari hipertrofi atau memodulasi kontraksi dan relaksasi. Lee *et al.* melaporkan bahwa enzim phosphodiesterase (PDE) mengatur *pool* cGMP secara berlainan : ANP atau BNP membentuk cGMP dipecahkan oleh PDE9, yang didistribusikan di sekitar lekukan membrane T-tubular; sedangkan cGMP dari NO dipecahkan oleh PDE5, yang terletak di miofilamen kontraktile.

Dikutip dari Kuhn M. *A big-hearted molecule*. Nature 2015;519: 416-417.

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

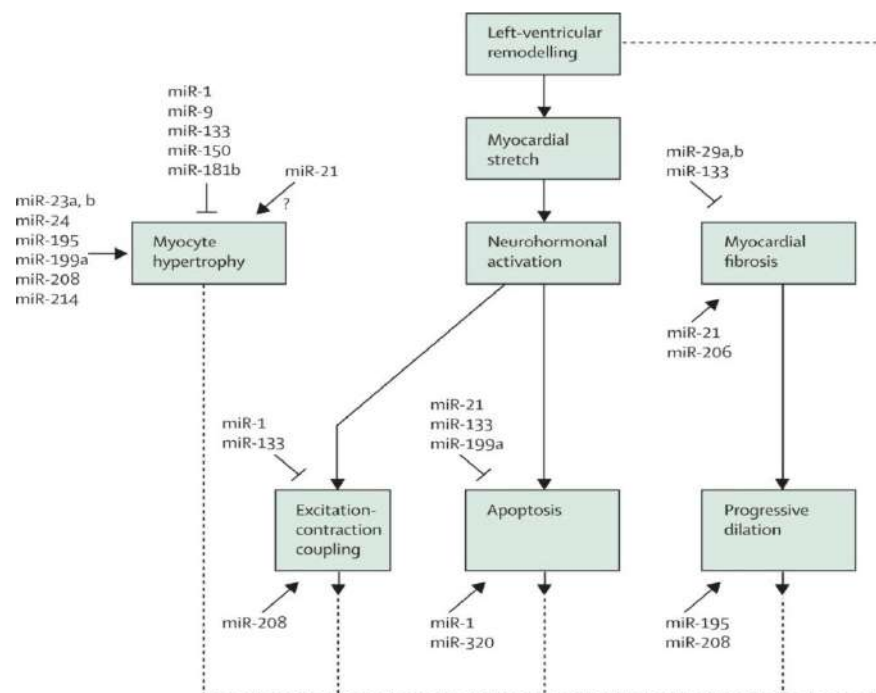


Gambar 6. Peran miRNA dalam kondisi normal dan penyakit jantung.

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

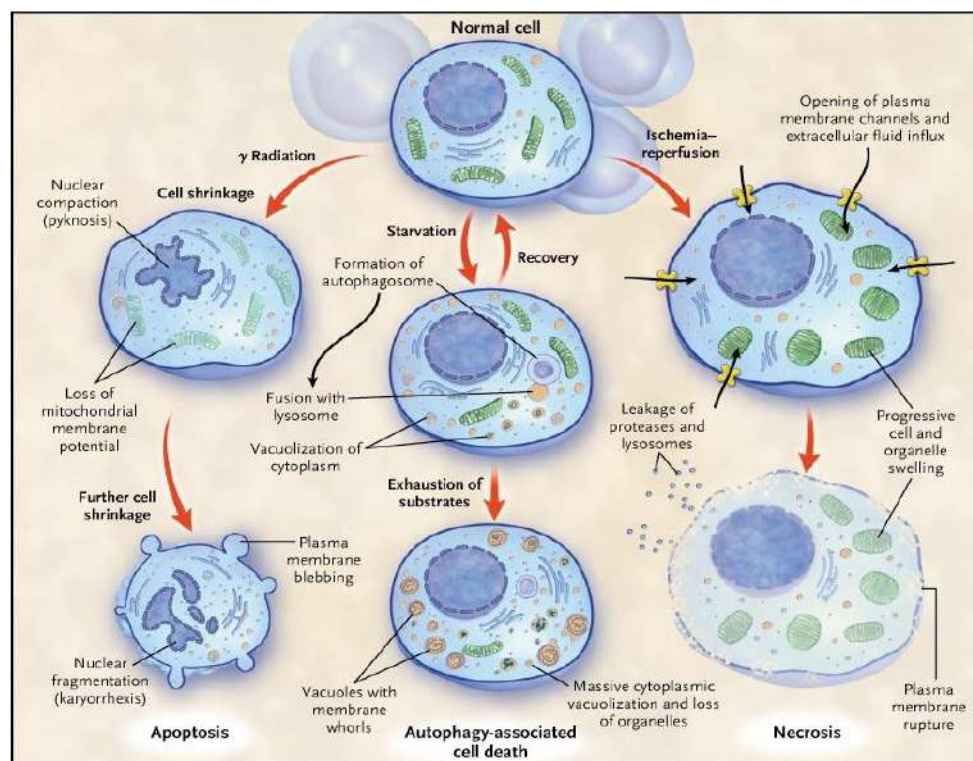
MicroRNA (miRNA) adalah noncoding RNAs pendek terdiri dari 22 nukleotida, dihasilkan secara endogen untuk menjaga stabilitas transkripsi nascent mRNA.³⁸ MicroRNA pertama kali ditemukan pada tahun 1993 pada *Caenorhabditis elegans*.³² Dari berbagai jenis miRNA yang ditemukan, miR-21, miR-133, dan miR-208 merupakan regulator utama pada hipertrofi jantung. Ekspresi miR-195 yang meningkat juga terjadi pada hipertrofi dan dapat memicu terjadinya gagal jantung.^{38, 40} Sedangkan miR-133 mempunyai efek antihipertrofik (Gambar 7).²² Data dari model hewan coba menunjukkan bahwa miR-208

merupakan biomarker potensial untuk injuri miokard dibandingkan dengan pengukuran serial troponin T dalam sirkulasi.⁴¹ 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.⁴² Karena itu, melakukan blocking terhadap kerja miRNA dengan pemberian oligonukleotida dikenal sebagai antagomir atau sponges, merupakan upaya terapeutik dan berupa pendekatan baru terhadap terapi gagal jantung.²⁵



Gambar 7. Kandidat miRsdanperan 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 8. 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.⁴³ Kegagalan tersebut dapat terjadi secara ireversibel pada gagal jantung akibat apoptosis dan nekrosis.⁴⁴ Apoptosis ditandai dengan penciutan sel dan nukleus (Gambar 8)⁴⁵ dengan terpisahnya untaian ganda DNA di dalam nukleus miosit dan bentuk DNA bertangga di dalam miokardium.⁴⁴ 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 (GCK-3 β).⁴⁶

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.⁴⁷ Kematian miosit merupakan variabel penting dalam perkembangan disfungsi dan gagal ventrikel pada kardiomiopati iskemik dan dilatasi,^{44,48,49} hipertensi,⁵⁰ penuaan miokard pada hewan^{51,52} dan manusia.⁵³ Kematian sel pada gagal jantung dekomposisi tidak dapat diimbangi oleh jumlah proliferasi miosit.^{54,55} Inhibisi terhadap apoptosis dan nekrosis miosit pada model kardiomiopati dapat mengurangi dilatasi ventrikel, hipertrofi reaktif, *wall stress* diastolik.^{56,57}

Nekrosis terprogram telah dikenal dalam komponen patogenesis kematian sel pada infark miokard dan gagal jantung.⁴³ Berbeda dengan apoptosis, nekrosis ditandai dengan defek pada membran organel dan plasma, pembengkakan sel dan organel, deplesi ATP yang berat, serta inflamasi.⁵⁸ Inflamasi dapat menyebabkan remodeling ekstraseluler dan terjadinya kegagalan kontraksi. Pada tingkat molekuler, gambaran nekrosis terprogram ditandai dengan terbukanya pori transisi permeabilitas mitokondria dalam respon terhadap meningkatnya jumlah Ca^{2+} mitokondria dan stres oksidatif (Gambar 8).⁴⁵ 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.⁵⁸

Data terakhir menyatakan bahwa nekrosis terprogram dapat distimulasi melalui ligand kematian yang sama dengan apoptosis, yaitu tumor necrosis factor (TNF- α), 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.⁵⁸ Dikenal dua jenis reseptor TNF- α , yang telah dikenal tahun 1990. TNFR1 diekspresikan pada sebagian besar tipe sel, sedangkan TNFR2 lebih dominan pada sel hematopoetik. TNFR1 memiliki domain pada sitoplasma, sedangkan TNFR2 tidak (Gambar 9).⁵⁸ Pemberian TNF- α dapat menyebabkan survival sel, apoptosis atau nekrosis terprogram, bergantung pada konteks sel.⁵⁹

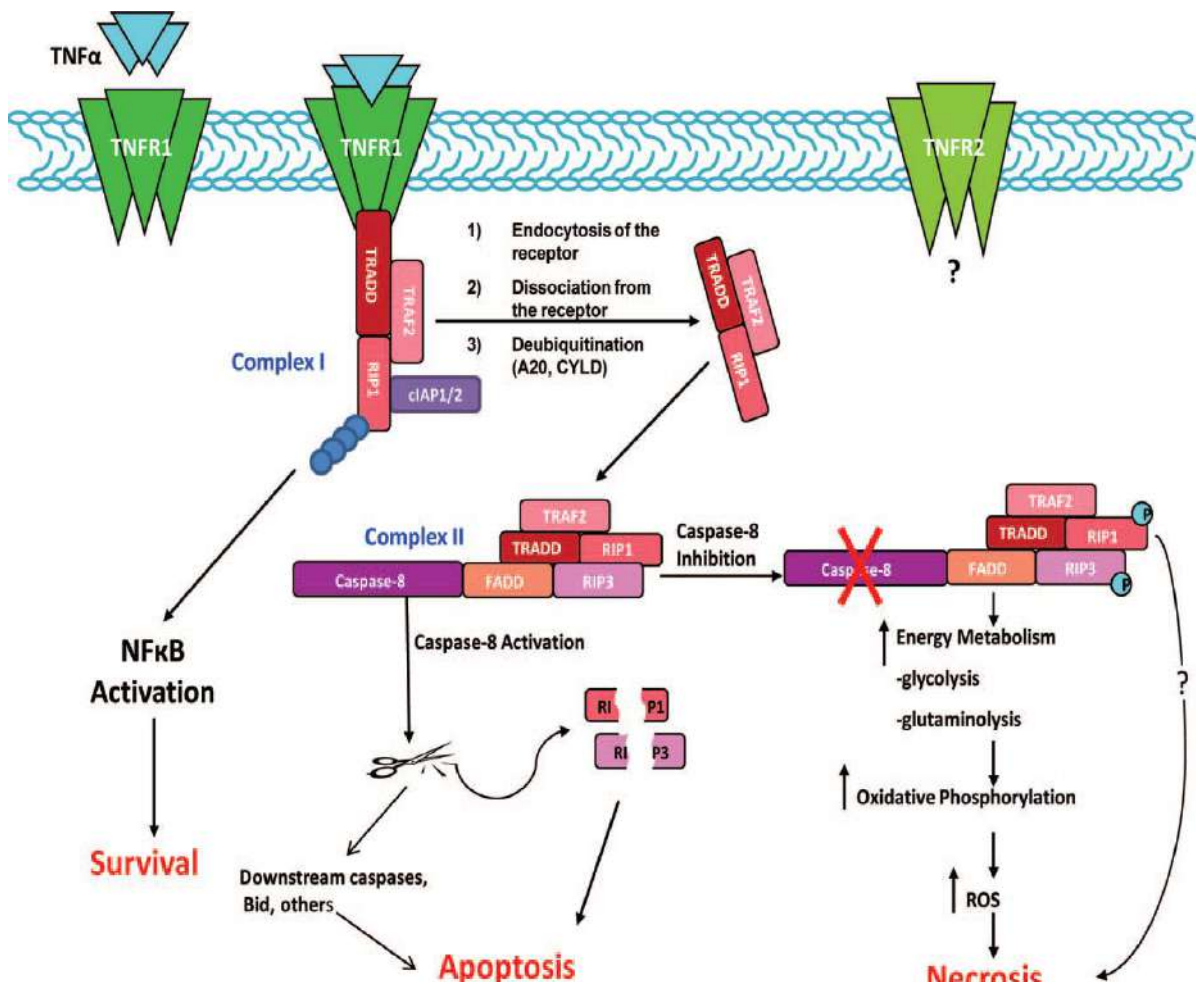
TNFR1 yang teraktivasi ketika terjadi ikatan dengan ligand, akan merekrut berbagai protein termasuk TRADD, RIP1, cellular inhibitors of apoptosis 1 dan 2 (cIAP1 dan cIAP2), TNFR-associated factor-2 dan 5 (TRAF-2 dan TRAF-5) membentuk kompleks 1 pada membran plasma. cIAP1 berfungsi menghambat caspase 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 survival secara multipel (Gambar 9).⁵⁸

Kompleks II dibentuk dari endositosis kompleks I dan berdisosiasi dari reseptor. Ubikuitinasi RIP1 dari induksi TNF- α bersifat dinamik dan berpengaruh terhadap transisi kompleks I ke kompleks II. Enzim yang menetralkan ubikuitinasi seperti A2036 dan cylindromatosis (CYLD) dapat melepaskan ikatan K63 polyubikuitin dari RIP1. Modifikasi ini penting dalam pembentukan kompleks II karena *knockdown* CYLD dapat melindungi sel dari apoptosis dan nekrosis yang diinduksi TNF- α (Gambar 9).⁵⁸

Rekrutmen FADD dan procaspase-8 ke dalam kompleks II, merupakan inisiasi terjadinya apoptosis melalui aktivasi procaspase-8.⁶⁰ Procaspase-8 yang aktif dapat memproteolisis RIP 1 dan RIP-3 (Gambar 9),⁵⁸ 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.^{61,62}



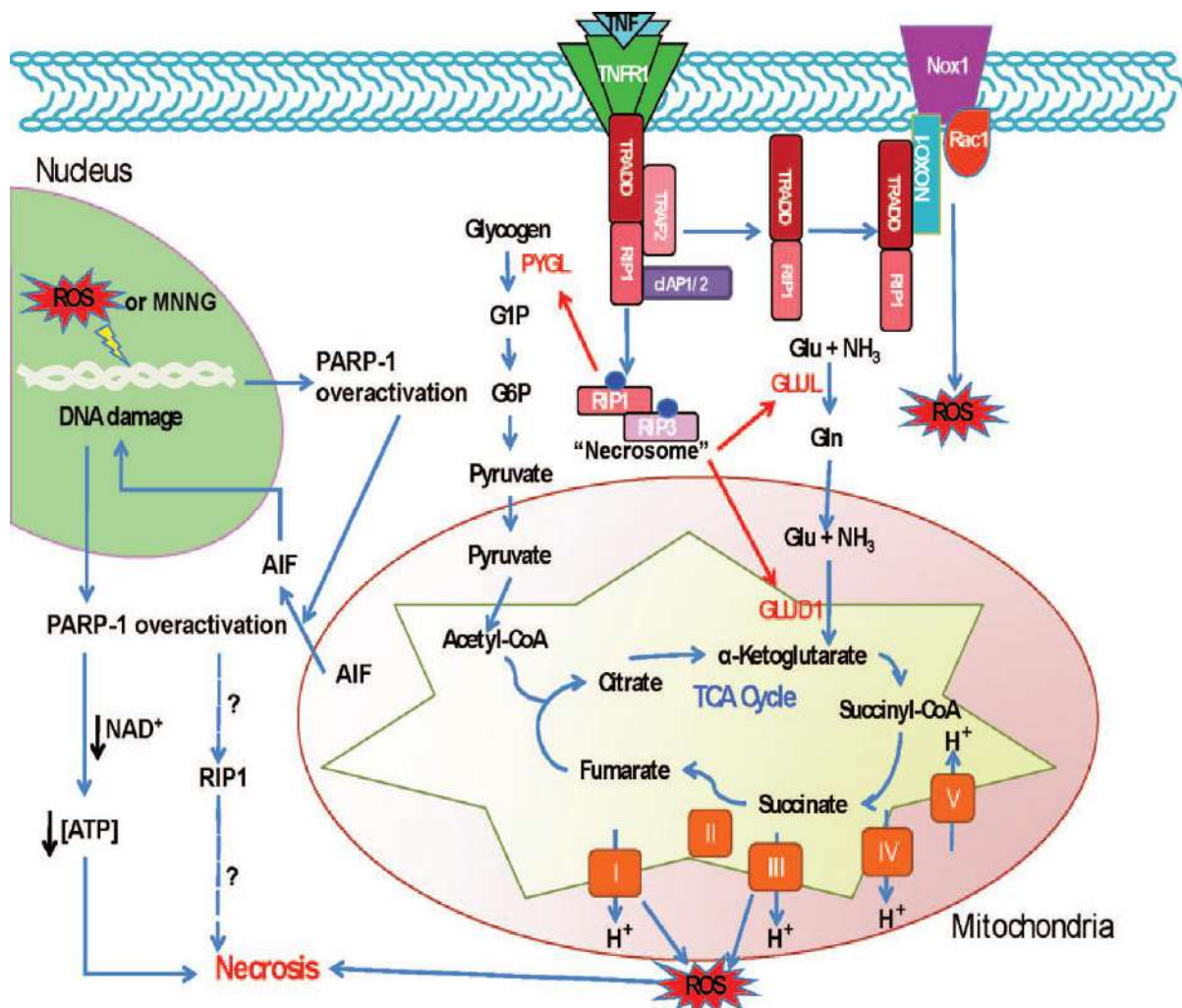
Gambar 9. Jalur nekrosis reseptor kematian. Nekrosis terprogram dapat diinduksi melalui ligasi reseptor kematian. Jalur nekrosis ini diinisiasi oleh ligasi TNFR1. Peran nekrosis terprogram TNFR2 tidak sepenuhnya diketahui. Setelah ligasi TNFRα, TNFR1 mengalami perubahan konformasi yang mengekspos domain 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 RIP1 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.

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

Kejadian nekrosis terjadi melalui kompleks yang meningkatkan signaling nekrosis, dikenal sebagai necrosome (Gambar 10).⁵⁸ Di dalam nekrosom, 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 .⁶³ Demikian juga, di dalam sel dengan defisiensi TRADD, apoptosis

dan nekrosis yang diinduksi TNF- α juga terhambat,⁶⁴ menunjukkan pentingnya TRADD dalam kematian sel yang diinduksi TNF- α dalam setting eksperimen tertentu.⁵⁸ Namun, dalam tipe sel tertentu, *knockdown* terhadap TRADD merangsang pembentukan kompleks II, artinya fungsi kompleks II tidak bergantung pada TRADD pada tipe sel itu.⁶⁵ Diperlukan klarifikasi lebih lanjut mengenai pemahaman dasar kompleks II.⁵⁰



Gambar 10. 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.⁶⁶ Meskipun terjadi peningkatan autofagosom (struktur membran ganda) terdapat di dalam sel yang mati, tidak jelas bahwa struktur ini memfasilitasi kematian sel (Gambar 8).⁴⁵ Sehingga proses ini lebih dikenal sebagai kematian sel berhubungan dengan autofagi.⁴⁵ Karena itu, peran autofagi di dalam kematian sel masih kontroversial,⁶⁷ 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

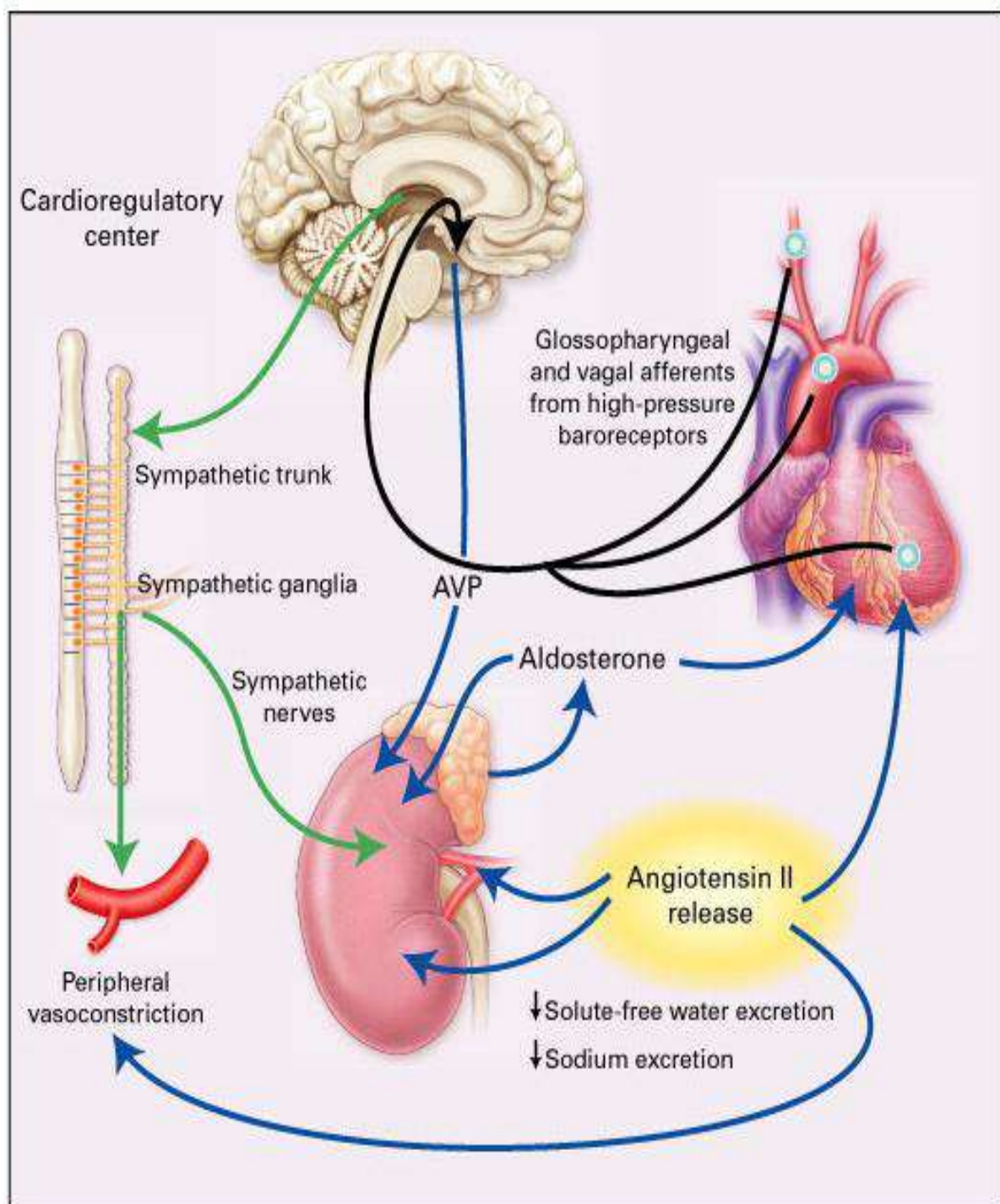
Ketika fungsi jantung menurun terutamanya disebabkan infark miokard (disfungsi sistolik), hipertensi (disfungsi sistolik dan diastolik),¹⁵ maka tubuh mengadakan kompensasi dengan meningkatkan stimulasi melalui sistem saraf simpatis (menghasilkan adrenalin dan noradrenalin) dan jalur neurohormonal (angiotensin II, endotelin dan natriuretic peptide).⁴⁰ Aktivasi saraf simpatis merangsang pelepasan renin dan angiotensin II sehingga mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin II menimbulkan vasokonstriksi dan merangsang pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal, yang pada gilirannya menimbulkan reabsorpsi natrium dan remodeling kardiomiosit untuk mempertahankan *cardiac output* (Gambar 11).⁶⁸ 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.²⁵ Rangsangan berkelanjutan menimbulkan efek toksik dan memberikan prognosis buruk.⁶⁹ 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.⁷⁰ Inhibisi terhadap angiotensin converting enzyme, hambatan terhadap angiotensin II receptor AT₁ dan inhibisi terhadap sintesis aldosteron terbukti meningkatkan harapan hidup pasien dan mengurangi gejala.^{71,72}

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 12).⁷³ 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 ditimbulkannya merupakan dasar bagi pengobatan gagal jantung.⁷³

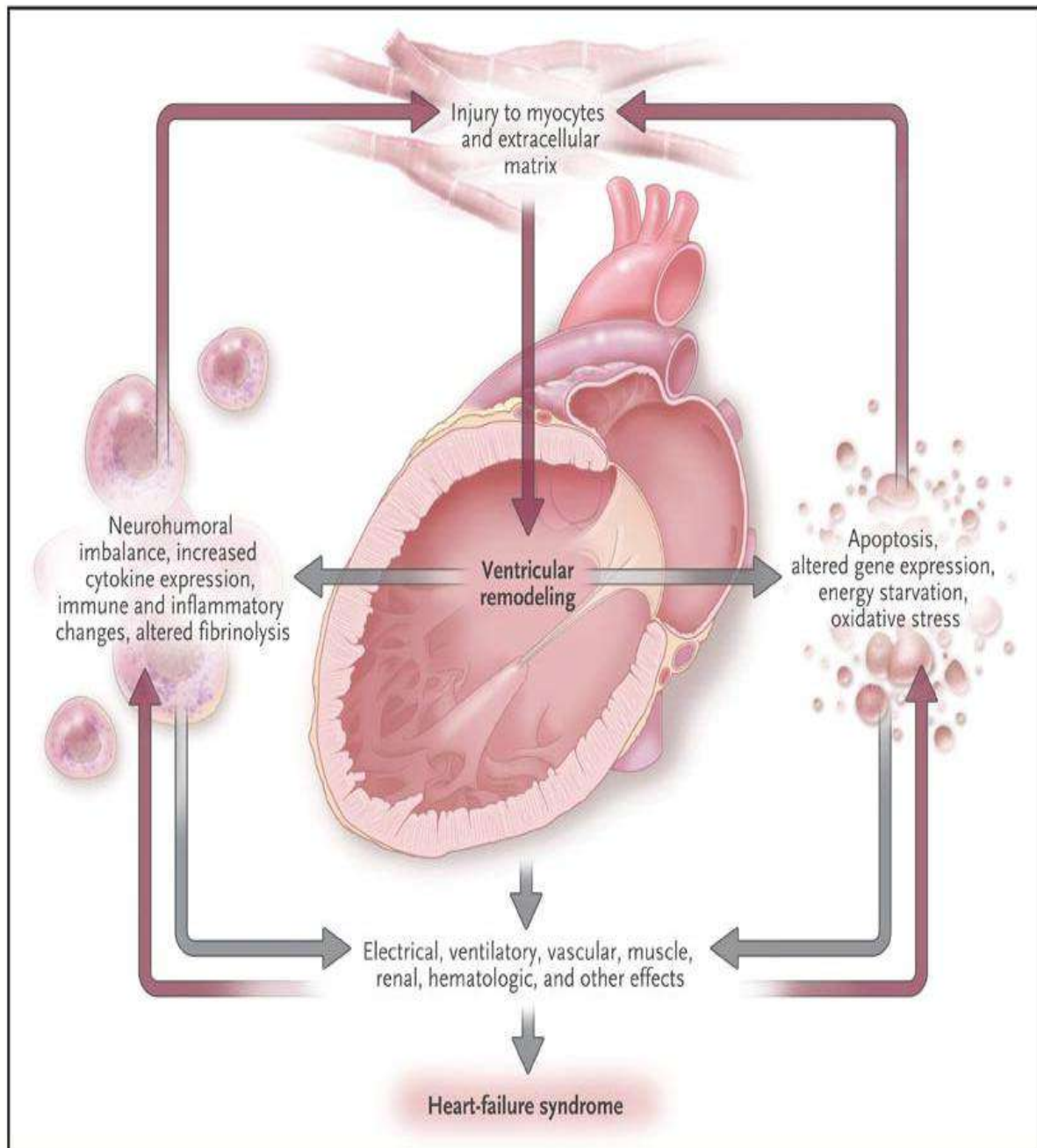
Dasar patofisiologi pada gagal jantung diastolik (preserved left ventricular systolic function atau ejection fraction) belum sepenuhnya diketahui.¹⁵ Namun, dalam banyak proses, renin angiotensin aldosterone system terlibat terhadap sindroma gagal jantung ini termasuk hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, dan disfungsi ventrikel.^{74,75}

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung



Gambar 11. 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 neurohormonal dalam respon terhadap menurunnya pengisian arteri. Aktivasi saraf simpatis merangsang pelepasan renin dan angiotensin II sehingga mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosterone. Selanjutnya rangsangan terhadap simpatis di dalam nuklei supraoptik dan paraventrikuler 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 aldosterone, sehingga terjadi retensi garam dan menyebabkan remodeling kardiomyosit.

Dikutip dari Schrier, RW, Abraham WT. *Hormones and hemodynamics in heart failure*. *N Engl J Med* 1999; 341:577-585.



Gambar 12. 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 jaringanlain, 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.

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).⁷⁶ Klasifikasi ini

bermanfaat dalam menilai pengobatan dan menentukan prognosis.⁷⁶ 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

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

yang menitikberatkan pada evolusi dan progresivitas gagal jantung atas empat stadium (Tabel 2).⁷⁷ 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, palpitasidan sesak.
Kelas II (ringan)	Pembatasan ringan pada aktivitas fisik. Nyaman waktu istirahat. Aktivitas fisik biasamenimbulkan 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 jatung 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 (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.⁷⁸

PENANGGULANGAN GAGAL JANTUNG DAN KETERBATASANNYA

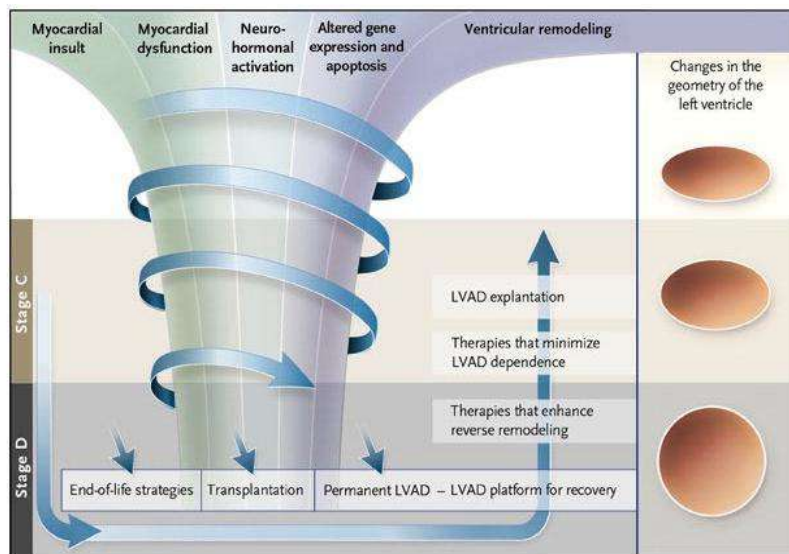
Pemahaman patofisiologi dan riwayat gagal jantung mendasari pendekatan terapeutik untuk mencapai tujuan pengobatan dalam mengurangi gejala, mencegah hospitalisasi dan memperpanjang usia harapan hidup. Upaya ini ditujukan untuk gagal jantung sistolik dan gagal jantung diastolik. Pemberian obat-obatan 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 13).⁷⁸ Harapan hidup pasiendengan stadium D singkat, dengan angka survival 1-2 tahun kurang dari 50%.⁷⁸ Pengobatan yang sebelumnya bermanfaat tidak dapat ditoleransi lagi. Diperlukan strategi pengobatan dengan transplantasi atau tindakan operatif dengan pemasukan ventricular assist device.⁷⁹ 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.⁸⁰ Implantasi LVAD sebagai salah satu platform untuk terapi lain termasuk terapi *stem cell*, dapat mengembalikan gagal jantung stadium D ke C.⁷⁸

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 1).⁷ Penelitian menunjukkan bahwa pengobatan hipertensi secara efektif dapat menurunkan kejadian hipertrofi ventrikel kiri dan mortalitas kardiovaskuler, termasuk insiden gagal jantung sebesar 30-50%.⁸¹ 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.⁸² Penggunaan ARB (angiotensin receptor blocker) losartan dapat menunda hospitalisasi gagal jantung pada pasien diabetes atau nefropati.⁸³

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.^{84,85} ACE inhibitor tidak mengurangi insiden kematian mendadak.

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.²⁵ 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.^{7,25} Implikasi efek ini adalah perbaikan survival, kualitas hidup, penurunan angka hospitalisasi, dan insiden kematian mendadak.^{86,87} Dengan strategi dosis awal kecil dan dititrasi secara bertahap ("start low, go slow"), menyebabkan reduksi angka mortalitas sebesar 34%.⁵

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung



Gambar 13. 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.

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.⁸⁸ 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.⁸⁹ 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.⁹⁰ 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.⁹¹ Kadar digoksin harus dipertahankan antara 0.5 dan 1.0 ng/ml untuk mengurangi efek samping dan mempertahankan efek pengobatan.⁹⁰

Dari hasil analisis subgrup studi retrospektif pada dua penelitian; satu penelitian dengan menggunakan hidralazin dan isosorbid dinitrat dikontrol dengan plasebo⁹² dan penelitian lain adalah membandingkannya dengan enalapril⁹³ 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 Afrika⁹⁴ dan pada beberapa kasus, dengan antagonis aldosteron, dengan gagal jantung NYHA III dan IV mengakibatkan penurunan hospitalisasi, meningkatkan kualitas 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.⁹⁵

Transplantasi jantung dan penggunaan implantasi left ventricular assist device (LVAD), implantable cardioverter defibrillators (ICD) dan cardiac resynchronisation therapy (CRT), telah menjadi standar pelayanan modern pada pengobatan

gagal jantung. Namun, keterbatasan transplantasi meliputi ketersediaan donor, rejeksi, infeksi pada pembedahan, ketahanan alat LVAD, ICD, CR, perburukan kondisi saat dalam *waiting list* transplantasi menjadi keterbatasan utama.⁹⁶ 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.⁹⁷ 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 (mg)	per hari	Pengaturan Dosis			Dosis total rerata
		Dosis awal	Jumlah dosis	Total dosis target	
		harian (mg)	(mg)	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	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.

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

Penyebab gagal jantung sistolik utama adalah penyakit jantung koroner sebesar 70%,⁷³ 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.⁹⁸ 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.⁹⁷

KONTROVERSI DAN GAP PENGGUNAAN OBAT ANTAGONIS NEUROHORMAL PADA GAGAL JANTUNG SISTOLIK

Keberhasilan terapi pada gagal jantung sistolik juga bergantung pada penggunaan dosis yang adekuat. Strategi dosis maksimal yang memberikan efek terapeutik masih kontroversial.⁹⁶ Studi ATLAS 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.⁹⁸

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.⁹⁹ 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.⁹⁶

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.⁹⁶ Studi BEST mendapatkan adanya perbedaan *outcome* klinis pada polimorfisme β_1 -receptor yang diberi bucindolol sesuai dengan ada atau tidak adanya polimorfisme β_1 -adreceptor (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.⁹⁶

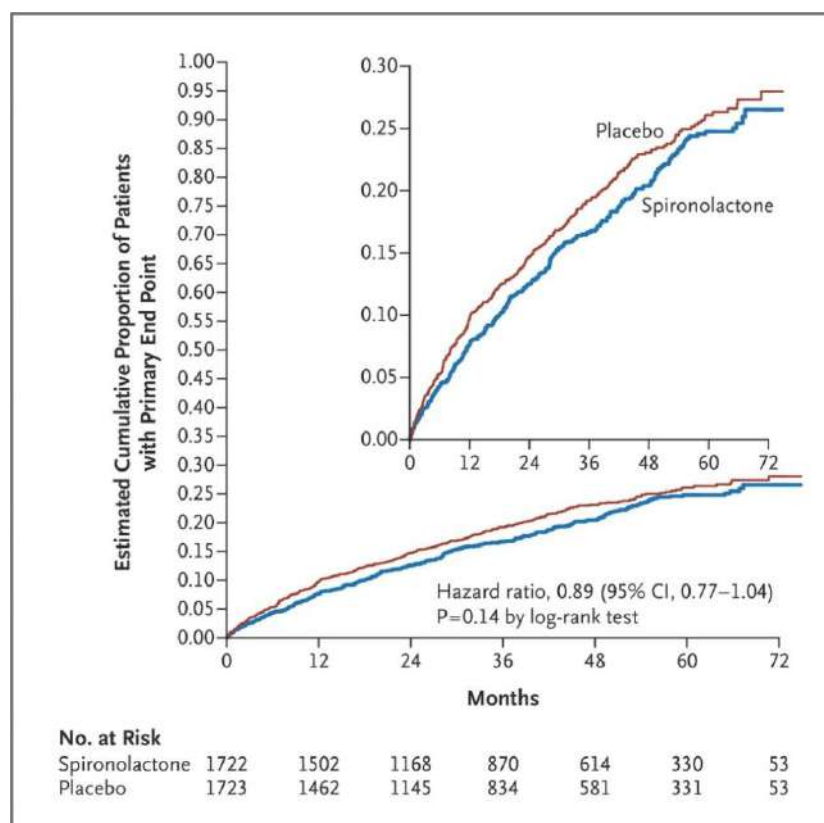
Gap lain berhubungan dengan penggunaan antagonis aldosteron pada gagal jantung sistolik. Penelitian RALES pada pasien gagal jantung NYHA kelas III-IV dapat menurunkan angka mortalitas sebesar 30% pada gagal jantung sistolik berat,⁷⁰ dan studi EPHESUS, yang menggunakan eplerenon pada pasien gagal jantung pasca infark miokard.⁹⁹ 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.¹⁰⁰ Karena itu, revisi *guideline* tahun 2011, merekomendasikan eplerenon pada pasien gagal jantung dengan NYHA kelas II yang mendapat pengobatan standar gagal jantung.^{101,102} Apakah antagonis mineralokortikoid spironolakton dapat direkomendasikan pada kelompok pasien ini belum dapat dipastikan.⁹⁷ Spironolakton dapat dipertimbangkan dalam kondisi ini karena harga lebih murah dan lebih luas pemakaian daripada eplerenon, juga efektif pada kondisi gagal jantung berat.⁹⁷ Dalam *guideline* penatalaksanaan gagal jantung dimuat di *Circulation* tahun 2013 disebutkan bahwa antagonis aldosteron atau antagonis reseptor mineralokortikoid direkomendasikan untuk pasien gagal jantung NYHA II-IV dengan ejeksi fraksi $\leq 35\%$ untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas. Pasien dengan NYHA kelas II harus mempunyai riwayat hospitalisasi sebelumnya atau kenaikan natriuretic peptide.¹⁰³

PENGobatan PADA GAGAL JANTUNG DIASTOLIK (PRESERVED EJECTION FRACTION)

Gagal jantung diastolik sering ditemukan pada pasien dengan hipertensi, obesitas dan diabetes.¹⁰⁴ Meskipun pemahaman patofisiologi gangguan ini telah diketahui lebih baik, keberhasilan 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.¹⁰⁵ Studi CHARM-Preserved

melaporkan bahwa candesartan tidak menurunkan endpoint primer kematian kardiovaskuler atau hospitalisasi secara signifikan dibandingkan dengan plasebo.¹⁰⁶ Pada studi I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study) dengan endpoint sekunder menunjukkan hasil netral membandingkan irbesartan dengan plasebo.¹⁰⁷ 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 $p = 0.60$.¹⁰⁸ 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 aldosterone yang mendasari proses gangguan ini. Tentu hal ini diperlukan penelitian lebih lanjut.



Gambar 14. Plot waktu Kaplan-Meier terhadap kejadian primer. Hasil kejadian primer adalah kematian akibat kardiovaskuler, cardiac arrest, atau hospitalisasi pada penanganan gagal jantung. Insert menunjukkan data sama yang diperbesar pada sumbu y.

Dikutip dari Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

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 sudah selesai dan disponsori US National Institutes of Health (TOPCAT; NCT00094302) untuk menilai spironolakton dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan gagal jantung diastolik.⁹⁷

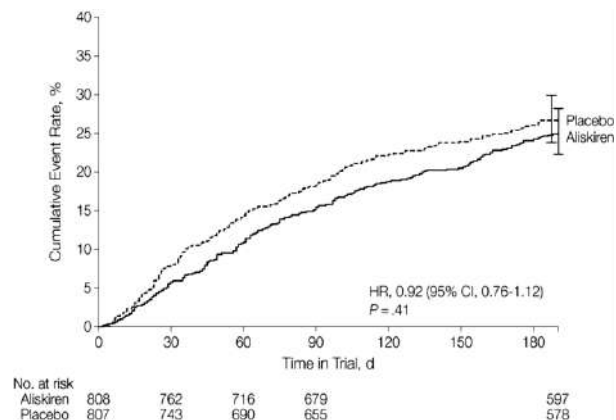
Bagaimana peran sistem saraf simpatis, salah satu jalur neurohormonal yang diyakini turut berperan dalam proses gagal jantung diastolik? Hal ini diuji dalam studi SENIORS, yang merekrut sepertiga jumlah pasien dengan gagal jantung diastolik. Studi ini mendapatkan tidak ada perbedaan bermakna dalam reduksi mortalitas dan kejadian kardiovaskuler pada kelompok yang mendapat nebivolol dengan plasebo.¹⁰⁹ Sehingga isu β -blocker dalam gagal jantung diastolik belum terjawabkan, pada hal obat ini dapat mereduksi angka morbiditas dan mortalitas pada gagal jantung sistolik.¹¹⁰ 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.¹¹¹ Karena dalam studi SENIORS pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri 36% atau lebih tidak menggambarkan satu preserved ejection fraction yang murni.⁹⁷

Dalam studi TOPCAT (the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist), Pitt et al., membandingkan penggunaan aldosterone antagonist (spironolakton) 15-45 mg dengan plasebo pada pasien gagal jantung diastolik dengan fraksi ejeksi $\geq 45\%$ (gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal) diperiksa dengan ekokardiografi atau radionuclide ventriculography pada 3445 orang mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara spironolakton (n= 1772) dengan plasebo (n=1723) dalam penurunan angka kematian akibat gangguan kardiovaskuler, cardiac arrest, atau hospitalisasi pada pasien gagal jantung selama follow up 3,3 tahun (Gambar 14).¹¹² Hasil ini menunjukkan bahwa masih terdapat keterbatasan dalam penanganan pasien gagal jantung diastolik sehingga perlu dicari pengobatan alternatif dan memperhatikan penyakit komorbiditas.^{103, 113, 114}

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.¹¹¹ 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.¹¹⁵

Studi skala besar ASTRONAUTS¹¹⁶ dan ATMOSHERE¹¹⁷ masing-masing membandingkan 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.



Gambar 15. Analisis Kaplan-Meier menunjukkan angka kejadian kumulatif kematian kardiovaskuler atau hospitalisasi akibat gagal jantung selama 6 bulan.

Dikutip dari Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Scott Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators. JAMA. 2013;309:1125-1135.

Studi ASTRONAUTS dimuat di JAMA tahun 2013, yang merekrut 1615 pasien (808 mendapat Aliskiren, 807 plasebo), berusia rata-rata 65 tahun dengan EF 28%, mendapatkan bahwa penambahan

aliskiren terhadap terapi standar tidak mengurangi angka kematian kardiovaskuler atau rehospitalisasi gagal jantung selama 6 bulan (Gambar 15).¹¹⁸ Angka kejadian kematian dan rehospitalisasi selama 1 tahun pada kelompok mendapat aliskiren sebesar 35%, sedangkan pada kelompok 37,3% (hazard ratio 0,93; 95% CI, 0.79-1.09, $p=0.36$), yang berarti juga tidak ada perbedaan signifikan antara aliskiren dengan plasebo terhadap penurunan angka kematian dan rehospitalisasi. Pada kelompok aliskiren, lebih banyak ditemukan efek samping hiperkalemia, hipotensi dan gangguan ginjal/gagal ginjal. Efek samping ini menyebabkan *outcome* yang lebih buruk pada pasien gagal jantung dengan diabetes dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes.¹¹⁸

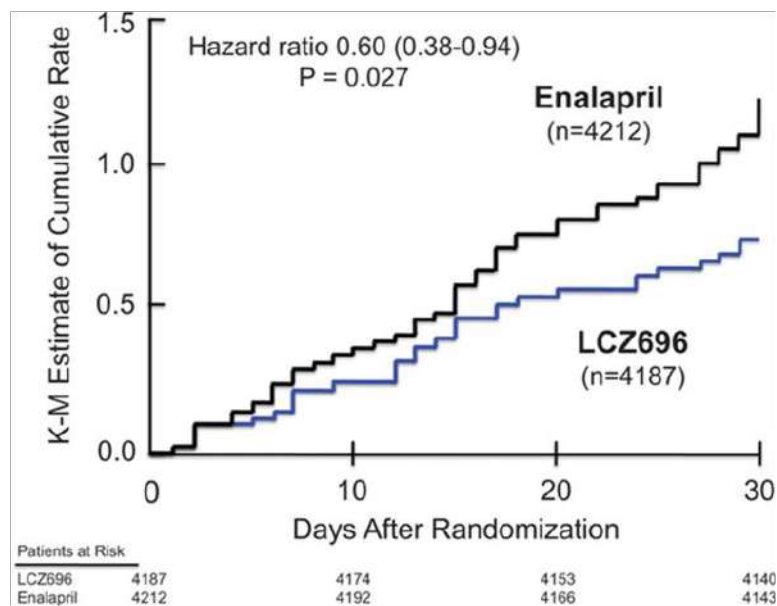
Studi kohort yang lebih besar pada pasien gagal jantung (direncanakan rekrutmen sebanyak 7000) pada studi ATMOSFERE (the Aliskiren Trial of Minimizing Outcomes for Patients with Heart Failure) akan membandingkan efek aliskiren, enalapril atau kombinasi aliskiren+enalapril terhadap mortalitas dan morbiditas.¹¹⁹ Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek samping angioedema aliskiren dan CE inhibitor sama, yaitu sebesar 3 kali lebih besar daripada obat β -blocker.¹²⁰

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.¹²¹ 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.¹²² Inhibitor neprilysin dapat mengurangi degradasi natriuretic peptide dan meningkatkan vasodilatasi, tetapi tidak berefek kuat terhadap bradikinin. Studi LCZ696 terhadap 1.328 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.¹²³

Hasil penelitian randomized clinical trial (RCT) PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fraction-Heart Failure) dimuat di *Circulation* 2015, Parker et al.¹²⁴ membandingkan angiotensin-neprilysin inhibitor (LCZ696) 400 mg sehari dengan enalapril 20 mg terhadap 8399 pasien dengan gagal jantung sistolik dengan $EF \leq 40\%$ dan New York Heart Association (NYHA) kelas II-IV yang telah mendapat terapi standar dengan fokus pada analisis perburukan klinis. Dibandingkan dengan enalapril, pasien yang mendapat LCZ696 lebih sedikit mendapat intensifikasi pengobatan gagal jantung [hazard ratio (HR), 0.84; 95%CI, 0.74-0.94; $P=0.003$], juga kunjungan ke unit gawat darurat akibat perburukan gagal jantung (HR, 0.66; 95% CI, 0.52–0.85; $P=0.001$). Dengan demikian, reduksi hospitalisasi dengan LCZ696 sebesar 40% dalam 30 hari pertama (HR 0.60; 95% CI, 0.38–0.94; $P=0.027$ (Gambar 16).¹²⁴ Hasil ini menunjukkan bahwa LCZ696 lebih baik daripada enalapril dalam mengurangi risiko progresivitas gejala pada pasien dengan gagal jantung ringan sampai moderat. Hal ini terlihat dari penurunan kadar NTproBNP (menggambarkan penurunan *wall stress*) and troponin (menggambarkan penurunan injuri jantung) selama studi berlangsung. Namun, level BNP pada kelompok LCZ696 meningkat, karena BNP adalah substrat neprilisin,¹²⁵ sehingga peningkatan ini menggambarkan kerja obat LCZ696. Obat ini juga terbukti lebih efektif dalam menurunkan angka mortalitas akibat kardiovaskuler (HR 0,80, 95% CI, 0.73-0.87; $P<0.001$).¹²⁶

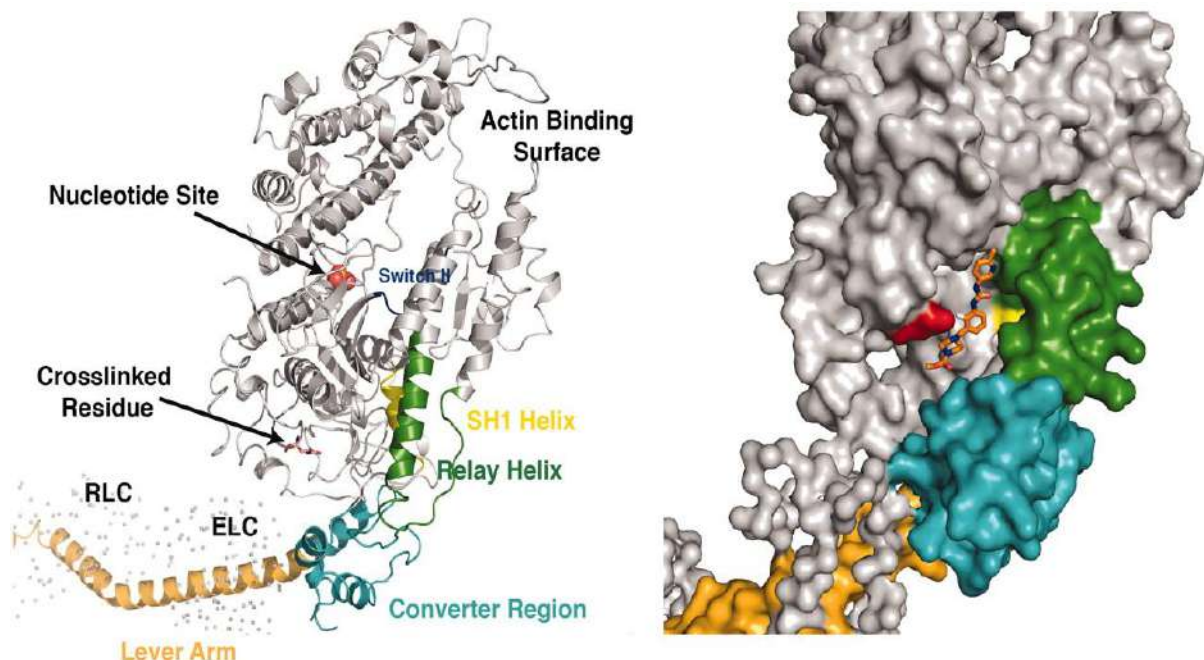
Reduksi denyut jantung dipostulasikan sebagai salah satu sebab manfaat β -blocker pada gagal jantung sistolik, menurunkan hospitalisasi dan meningkatkan survival. Obat yang bekerja secara selektif dalam mengurangi $I_{current}$ terhadap generasi pacemaker melalui hambatan langsung terhadap nodus sinoatrial adalah ivabradin. Studi SHIFT dilakukan pada pasien gagal jantung NYHA kelas II-III dengan irama sinus paling sedikit 70 x/menit.¹²⁷ 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.¹²⁸

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung



Gambar 16. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan hospitalisasi pertama kali untuk gagal jantung dalam 30 hari pertama setelah randomisasi, sesuai dengan kelompok studi. Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok LCZ696 dengan kelompok enalapril dengan penurunan sebesar 40% pada kelompok yang mendapat LCZ696.

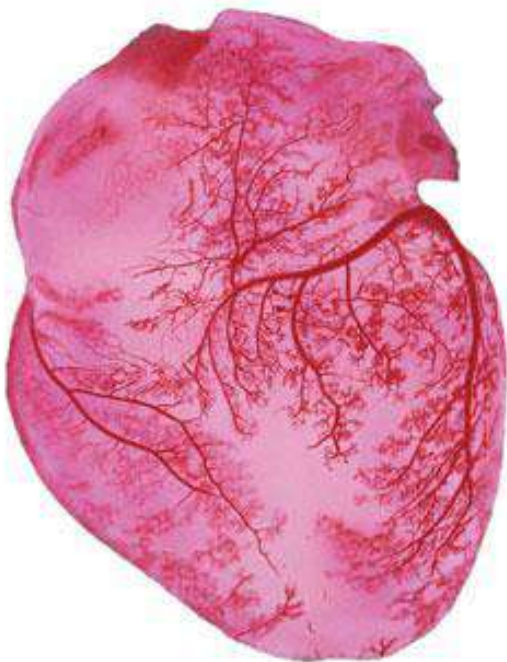
Dikutip dari Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Böhlháve J, Böhm M, Boytsov S, Burgess LJ, Cabrera W, Calvo C, Chen CH, Dukat A, Duarte YC, Erglis A, Fu M, Gomez E, González-Medina A, Hagège AA, Huang J, Katova T, Kiatchoosakun S, Kim KS, Kozan O, Bayram Llamas EB, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-Kawecka M, Peuhkurinen K, Ramires FJA, Jens Refsgaard J, Rosenthal A, Senni M, Sibulo AS, Silva-Cardoso J, Squire IB, Starling RC, Teerlink JR, Vanhaecke J, Vinereanu D, Wong RCC, on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.



Gambar 17. 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.

Namun, dalam studi SIGNIFY (the Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease), yang merekrut 19.102 pasien penyakit jantung koroner stabil tanpa gejala gagal jantung dengan denyut jantung 70 kali atau lebih mendapatkan bahwa penambahan ivabradine terhadap terapi standar tidak memperbaiki hasil akhir kejadian kardiovaskuler. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan denyut jantung hanya berupa suatu marker, bukan penentu hasil akhir pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil tanpa gagal jantung.¹²⁹



Gambar 18. Pemberian stem cell 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 17).¹³⁰ Omecamtiv mecarbil, mengikat domain myosin catalytic, yang bekerja meningkatkan kecepatan myosin ke dalam ikatan actin, dan menghambat mekanisme ATP turnover jika tidak ada actin.¹³¹ Mekanisme ini menyebabkan lebih banyak kepala myosin mengikat actin pada setiap denyutan. Studi pada orang sehat¹³² dan pasien dengan gagal jantung stabil kronik¹³³ 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.

Dalam penelitian eksperimental secara *in vitro* menggunakan sampel jaringan Wistar rat, Nagy et al., mendapatkan bahwa omecamtiv mecarbil sebagai sensitizer Ca^{2+} , dapat menimbulkan gangguan fungsi diastolik karena sensitisasi terhadap kadar Ca^{2+} sewaktu diastolik, dengan meningkatkan *passive force* kardiomyosit dan durasi kontraksi.¹³⁴

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.^{135,136} Karena itu, terapi *stem cell* dianjurkan sebagai terapi opsi untuk gagal jantung stadium akhir.^{137,138,139} Modalitas terakhir untuk memperbaiki dan menggantikan kardiomyosit yang rusak^{5, 140} dengan terapi *stem cell* (Gambar 18)¹⁴¹ dibahas secara mendalam pada bab-bab berikut.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. 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

3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A–13A.
4. 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.
5. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365: 1877–89.
6. Neubauer S. The failing heart - An engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140–51.
7. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–18.
8. 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.
9. 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.
10. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1277–82.
11. 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. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res*. 2015;116:1361–1377.
15. McMurray JJV. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228–38.
16. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1974;56:56–64.
17. 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.
18. 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.
19. Hunter JJ and Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1276–1283.
20. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation*. 2000;102:IV-14 –IV-23.
21. Ménard C, Hagege 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.
22. 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.
23. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388–400.
24. 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.
25. Mudd JO, Kass DA. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008; 451: 919–28.
26. 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.
27. Pórkresz P, Vandenwijngaert 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.
28. Redfield, M. M. et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2013; 309:1268–1277.
29. van Heerebeek, L. et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126: 830–839.
30. Sharma K, Kass DA. Heart Failure with preserved ejection fraction : mechanisms,

- clinical features, and therapies. *Circ Res* 2014;115:79-96.
31. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, Cho GS, Hamdani N, Holewinski R, Jo SH, Danner T, Zhang M, Rainer PP, Bedja D, Kirk JA, Ranek MJ, Dostmann WR, Kwon C, Margulies KB, Van Eyk JE, Paulus WJ, Takimoto E, Kass DA. *Nature* 2015;519: 472-476.
32. Kuhn M. A big-hearted molecule. *Nature* 2015;519: 416-417.
33. Cordes, K R, Srivastava, D. MicroRNA regulation of cardiovascular development. *Circ. Res.*2009; 104:724-732
34. Latronico, M. V. & Condorelli, G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nature Rev. Cardiol.*2009; 6:419-429
35. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology *Nature* 2011; 469: 336-342
36. Thum, T. et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal genetic programming in heart failure. *Circulation*2007; 116:258-267.
37. 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
38. Markham DW, Hill JA. MicroRNAs and heart failure diagnosis MiR-acle or MiR-age? *Circ Res.* 2010;106:1011-1013.
39. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell.* 1993;75:843-854.
40. 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.
41. Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N. Plasma miR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. *Clin Chem.* 2009;55:1944-1949.
42. 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.
43. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol*2010; 72:19-44.
44. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura A, Cheng W, Nitahara JA, Quaini 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.
45. Hotchkiss RS, Andreas Strasser A, McDunn JA, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 2009; 361:1570-1583.
46. Muraski JA, Rota M, Misao Y, et al. Pim-1 regulates cardiomyocyte survival downstream of Akt. *Nat Med*2007; 13:1467-75.
47. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and heart failure. A critical review of the literature. *Circ Res.* 2000;86:1107-1113.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. *Circ Res.* 1991;68:1560-1568.
54. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res.* 1998;83:1-14.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011;108:1017–36.
59. 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 Bergh 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Wang L, Du F, Wang X. TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 2008;133:693–703.
66. Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, Sadoshima J, Otsu K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ* 2009; 16:31–38.
67. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest* 2005;115:2679–88.
68. Schrier, RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577–585.
69. Cohn, J. N. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 1984; 311, 819–823.
70. Lowes, B Det al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with β -blocking agents. *N. Engl. J. Med*. 2002;346:1357–1365
71. 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.
72. Pfeffer, M. A. 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.
73. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2010;362:228–38.
74. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:357–66.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Renlund DG, Kfoury AG. When the failing, end-stage heart is not end-stage. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1922–1925.
79. 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.

80. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assistdevice and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355:1873-84.
81. Deedwania PC. Hypertension and diabetes: new therapeutic options. *Arch Intern Med* 2000;160:1585-94.
82. HeartOutcomes 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.]
83. 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.
84. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ Jr, AlhaddadIA. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitorsin cardiac patients. *J Am CollCardiol* 2001;37:1757-64.
85. Garg R, Yusuf S. Overview of randomizedtrials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patientswith heart failure. *JAMA* 1995;273: 1450-6. [Erratum, *JAMA* 1995;274:462.]
86. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.
87. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. Beta-blockers in heart failure: clinical applications. *JAMA* 2002;287:890-7.
88. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-
89. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
90. Goldhaber JI, Hamilton MA. Role of inotropic agents in the treatment of heart failure. *Circulation* 2010;121;1655-1660.
91. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Van Voorhees L, Gourley LA, JollyMK. 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.
92. 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.]
93. 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.
94. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatmentof chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
95. Gombert-Maitland M, Baran DA, FusterV. Treatment of congestive heart failure: guidelines for the primary care physicianand the heart failure specialist. *Arch Intern Med* 2001;161:342-52.
96. 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.
97. Krum H, Teerlink JR. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet* 2011; 378: 713-21.
98. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ. Res.* 2002;91;1092-1102.
99. 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 patientswith left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
100. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patientswith systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
101. 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, detectionand management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med J Aust* 2011; 194:405–09.
102. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, et al. The 2011 Canadiancardiovascular society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatorysupport, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011; 27:319-38.
103. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey, Jr DE, Drazner MH, Fonarow GC,

- Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
104. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32:670-79.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. β -Blockers in heart failure. Clinical applications. *JAMA*. 2002;287:890-897.
111. 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.
112. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.
113. Braunwald E. Heart failure: an update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:430-2.
114. Shah SJ, Gheorghiade M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008;300:431-3.
115. Solomon SD, Hee Shin S, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32:1227-34.
116. 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.
117. 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.
118. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, Scott Solomon SD, Baschiera F, Botha J, Hua TA, Gimpelewicz CR, Jaumont X, Lesogor A, Maggioni AP, for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators. *JAMA*. 2013;309:1125-1135.
119. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Komp AR, Atar D, Burnett Jr JC, Krum H. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:594-605.
120. Toh S, Reichman ME, Houston M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, Levenson M, Li L, McCloskey C, Shoaibi A, Wu E, Zornberg G, Hennessy S. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*.

- 2012;172:1582-1589.
121. 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.
 122. 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.
 123. 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.
 124. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Böhlhávek J, Böhm M, Boytsov S, Burgess LJ, Cabrera W, Calvo C, Chen CH, Dukat A, Duarte YC, Erglis A, Fu M, Gomez E, González-Medina A, Hagège AA, Huang J, Katova T, Kiatchosakun S, Kim KS, Kozan O, Bayram Llamas EB, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-Kawecka M, Peuhkurinen K, Ramires FJA, Jens Refsgaard J, Rosenthal A, Senni M, Sibulo AS, Silva-Cardoso J, Squire IB, Starling RC, Teerlink JR, Vanhaecke J, Vinereanu D, Wong RCC, on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131:54-61.
 125. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-1395.
 126. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
 127. 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.
 128. 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.
 129. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R for the SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
 130. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331:1439-43.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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.
 134. Nagy L, Kovacs A, Toth A, Bodi B, Fulop G, Papp Z. Direct cardiac myosin activation augments force production in isolated cardiomyocytes but might impair diastolic functions. *Circulation*. 2014; 130: A171-18 [Abstract].
 135. Murry CE, Field LJ, Menasché P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. *Circulation* 2005;112:3174-3183.
 136. 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,

3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung

- autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107:2294-2302.
137. Chiu RC, Zibaitis A, Kao RL. Cellular cardiomyoplasty: myocardial regeneration with satellite cell implantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:12 – 8.
138. 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.
139. Davania S, Deschaseauxb F, Chalmersb D, Tiberghienb P, Kantelipa JP. Can stem cells mend a broken heart? *Cardiovasc Res* 2005; 65: 305-316.
140. Melo LG, Pachori AS, Kong D, et al. Gene and cell-based therapiesfor heart disease. *FASEB J*2004; 18:648–63.
141. Baker M. How to fix a broken heart?*Nature*2009; 460: 18-19.

4

TERAPI STEM CELL 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 STEM CELL**
 - **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 STEM CELL SUMSUM TULANG UNTUK TERAPI INFARK MIOKARD**
- **MOBILISASI STEM CELL 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 atau serangan jantung didefinisikan sebagai kematian kardiomyosit (sel otot jantung) karena terhentinya suplai darah, terutama disebabkan ruptur plak aterosklerotik dan penyumbatan total arteri koronaria.¹ Gejala iskemia miokard 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 >30 menit,² difus, tidak terlokalisasi dan tidak dipengaruhi gerakan, dapat disertai dispnea, diaphoresis (keringat), nausea, dan sinkope.³ 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).⁴ Penanganan yang intensif didasarkan pada bukti menyebabkan penurunan angka mortalitas infark miokard.^{5,6}

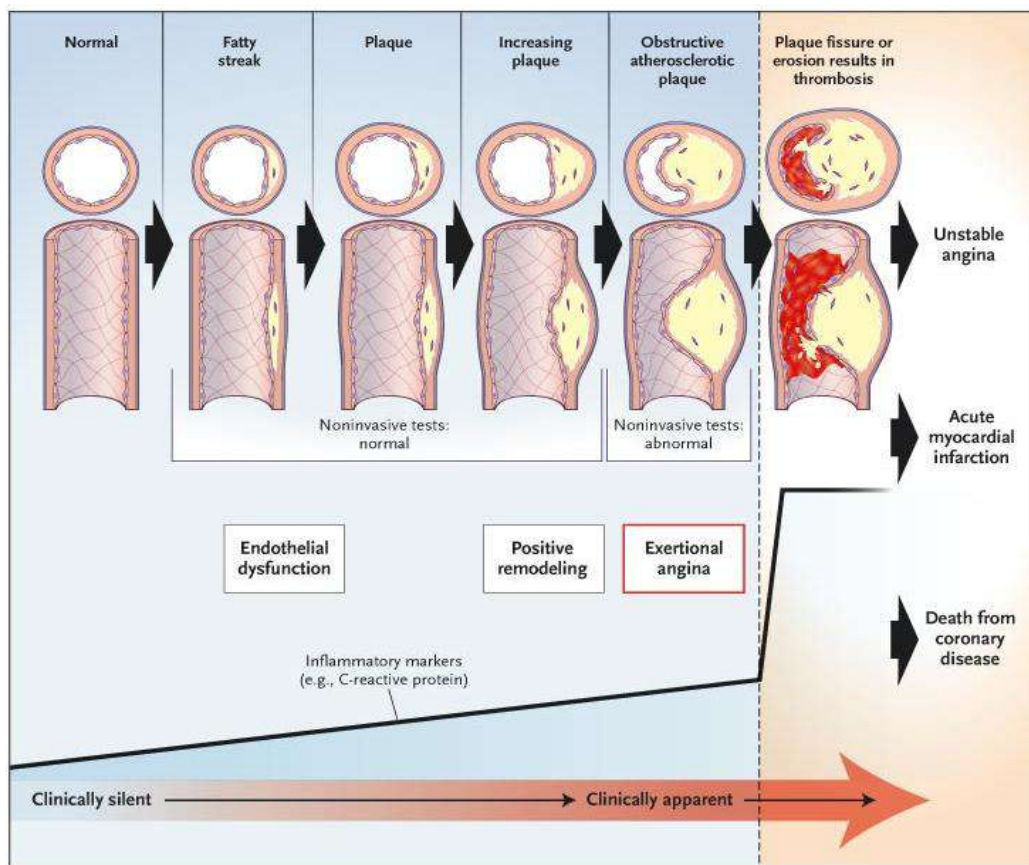
Lebih dari satu dekade terakhir, jelas diketahui bahwa jantung memiliki kapasitas pembentukan kardiomyosit dan pembuluh darah baru.^{7,8} Setelah injuri baik akibat iskemia atau muatan tekanan berlebihan, terdapat sejumlah fraksi kardiomyosit “menggantikan” sel jantung.⁹ Data eksperimental menunjukkan bahwa infus atau injeksi *stem/progenitor cell* dapat meningkatkan fungsi jantung setelah infark miokard. Hasil penelitian Miquerol et al., dalam *Circulation Research* tahun 2015 telah membuka tabir bahwa terjadi pembentukan pembuluh darah baru pada pembuluh darah koronaria berasal dari foci endotel di dalam endokardium yang dikenal sebagai *endocardial flowers* di dalam zona infark 7 hari setelah infark miokard, yang berarti bahwa adanya plastisitas antara endokardium dengan arteri koronaria.¹⁰ Penemuan ini mengidentifikasi bahwa endokardium adalah sumber dari sel endotel *de novo* pada jantung dewasa, juga pembentukan arteri koronaria

bersumber dari pembuluh darah yang telah terbentuk. Sebagai implikasi penemuan ini adalah bahwa angiogenesis (revaskularisasi koroner) dapat dilakukan menggunakan *stem cell* pada pasien pasca infark miokard. Uji klinis telah dilaksanakan tahun 2001 untuk mengobati iskemia miokard dengan sel yang diperoleh dari sirkulasi atau dari sumsum-tulang.¹¹ Bab ini akan memfokuskan pada patofisiologi infark miokard dan penggunaan *stem cell* untuk meningkatkan fungsi jantung dan meregenerasikan sel kardiomyosit yang hilang akibat infark akut dan kronik.

PATOFISIOLOGI INFARK MIOKARD

Oklusi arteri koronaria parsial atau komplit dari plak yang rentan terhadap ruptur atau erosi merupakan penyebab paling sering dari infark miokard, berkisar 70% kejadian fatal.^{12,13} 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.¹⁴ Deposisi plak terjadi di bagian luar lumen, dengan perluasan plak secara eksentrik (Gambar 1).¹⁵ 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.¹⁶ Hiperreaktivitas platelet dan prokoagulasi juga berkontribusi terhadap penyakit trombotik ini dan menyebabkan *vulnerable blood*.^{17,18} 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.¹⁸



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. *Chronic stable angina*. *J. N Engl J Med* 2005;352:2524-2533.

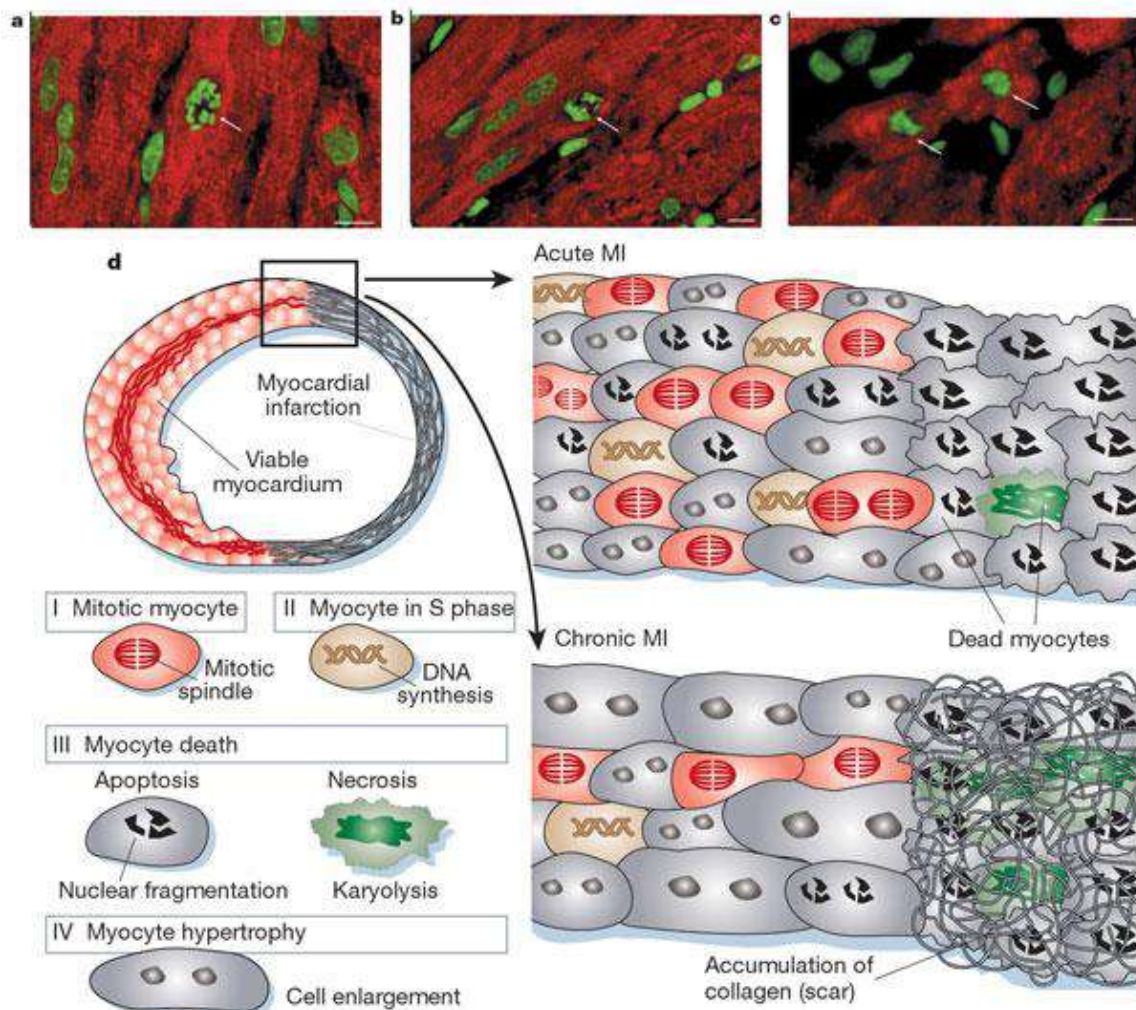
Studi INTERHEART yang melibatkan lebih 15.000 pasien mendapatkan bahwa 90% infark miokard disebabkan oleh faktor yang dapat dimodifikasi, termasuk merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas abdomen, dan diabetes pada laki-laki (94% pada wanita).¹⁹ Pemahaman faktor genetik dan deteksi dini dengan MRI 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).²⁰ 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.²¹

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik



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 polimorfnuklear. 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 polimorfnuklear. Sedangkan infark menyembuh (kronik) ditandai dengan jaringan ikat tanpa infiltrasi seluler. Seluruh proses penyembuhan infark berlangsung 5-6 minggu.²¹

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.²¹

KLASIFIKASI KLINIS INFARK MIOKARD

Berbagai tipe infark miokard dapat dilihat pada Tabel 1.³ 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.^{3, 21}

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 MIOKARD 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),²² contrast-enhanced multidetector computed tomography (CE-MDCT),²³ dapat membedakan kedua kondisi.²¹ 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.⁴

Reperfusi dengan fibrinolisis merupakan prinsip pengobatan untuk meningkatkan survival setelah STEMI (ST elevation myocardial infarction).²³ Obat fibrin-specific (tissue plasminogen activator, tPA) memberikan manfaat penurunan mortalitas lebih

baik dibandingkan golongan non-fibrin specific seperti streptokinase.²⁴

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.²⁵ Meskipun primary PCI merupakan strategi reperfusi yang lebih dipilih pada pasien dengan STEMI²⁶ karena dapat mengurangi risiko area *target vessel revascularization* (TVR) dan mungkin besarnya infark, namun hasil metanalisis menunjukkan bahwa tindakan ini tidak mengurangi angka kematian.^{27,28}

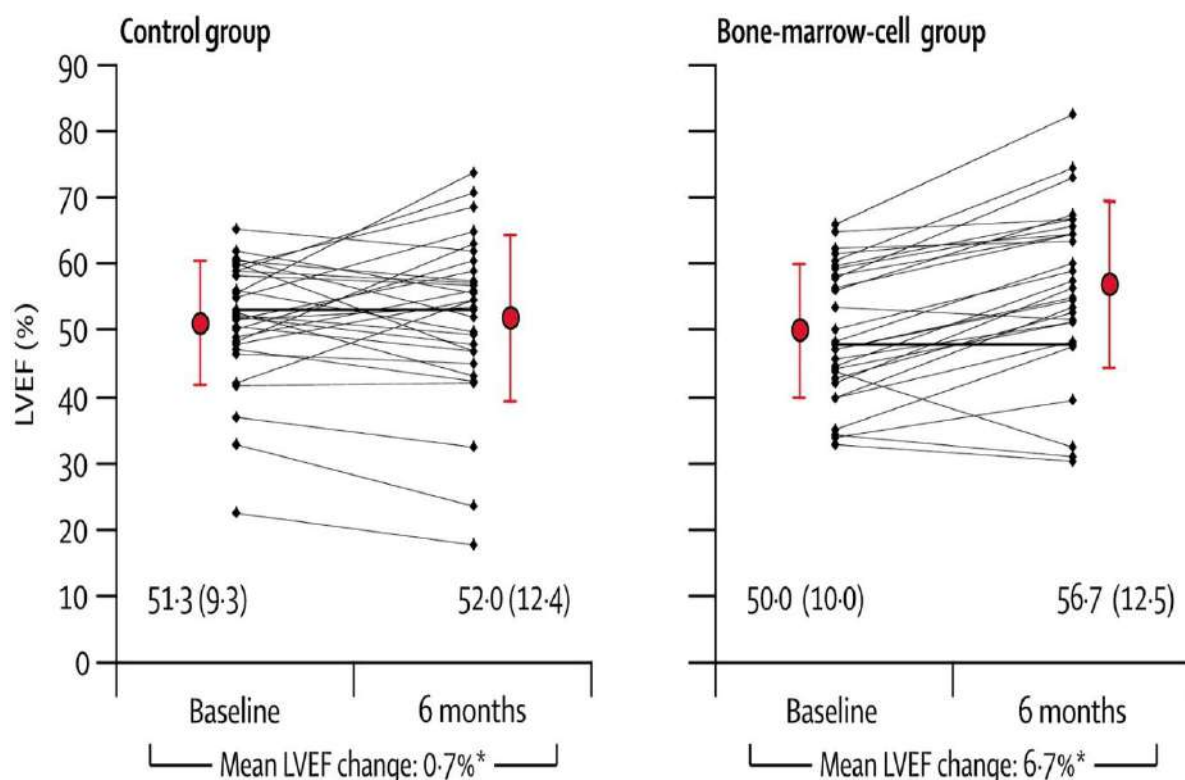
Kegagalan mencapai aliran mikrovaskuler, dengan penilaian resolusi segmen ST atau angiografi, terjadi pada 40% pasien dengan pemberian fibrinolisis dan 25% dengan tindakan PCI. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kegagalan reperfusi meliputi keterlambatan

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik

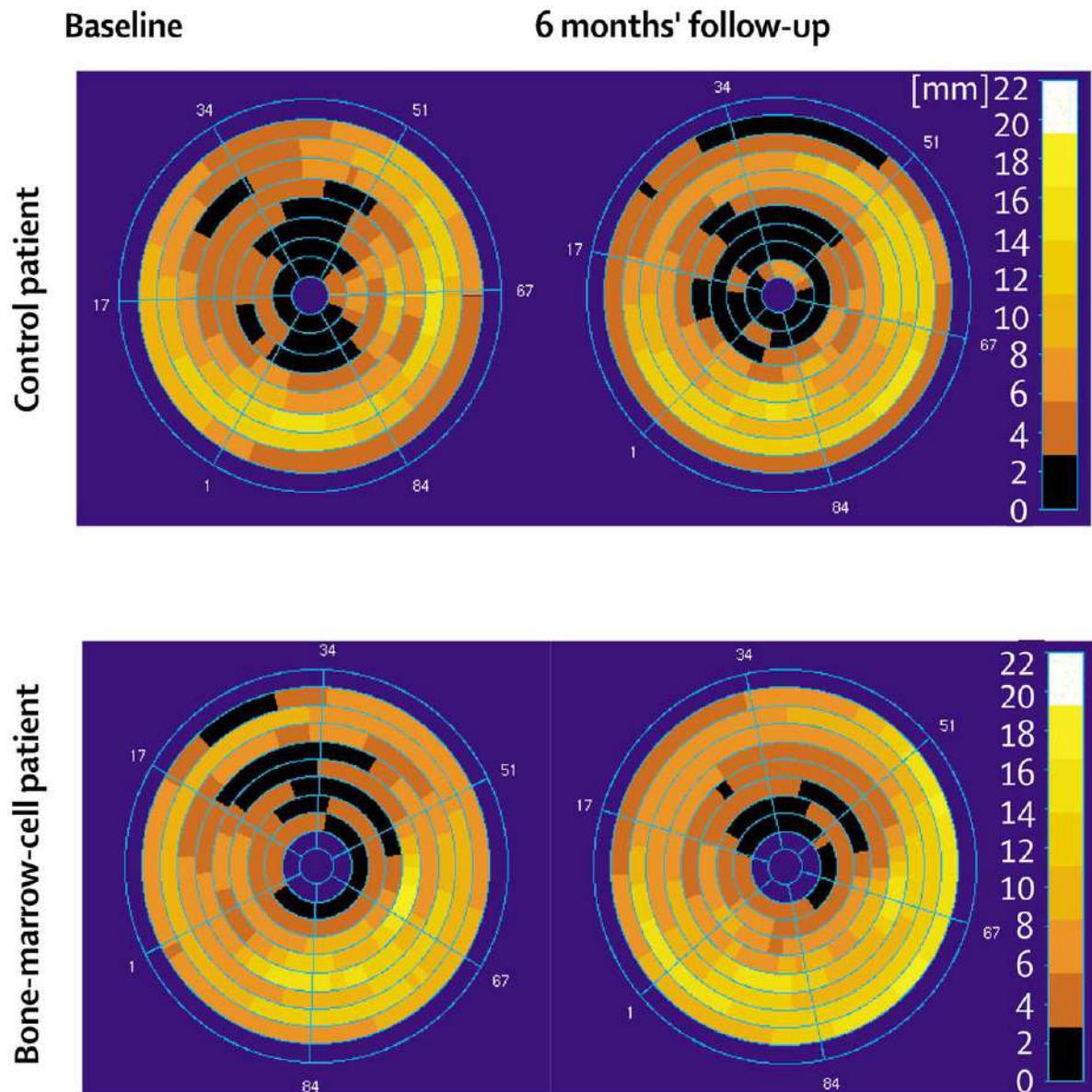
penanganan dan lokasi infark. Hasil yang kurang memuaskan ini menyebabkan pemberian terapi farmakologik tambahan dikombinasikan dengan strategi invasif. Rescue PCI dilakukan pada pasien dengan nyeri dada, atau kegagalan resolusi segmen ST lebih dari 50% pada 90 menit setelah fibrinolisis, atau kedua-duanya. 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.²⁴ Namun, pada PCI rutin darurat setelah fibrinolisis (PCI sangat dini tanpa bukti kegagalan reperfusi) atau facilitated PCI tidak memberikan manfaat.⁴

Pendekatan reparatif dengan terapi stem cell adalah untuk memperbaiki kerusakan sel yang terjadi setelah infark miokard. Pendekatan ini terbukti dapat memperbaiki fungsi jantung, karena dapat melakukan *repair* dan regenerasi terhadap

jaringan jantung yang telah rusak.²⁹ Dalam studi randomised-controlled study of BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration (the BOOST trial), yang membandingkan kelompok yang mendapat stem cell sumsum tulang ($n=30$) dengan kelompok kontrol ($n=30$), pada 60 pasien infark miokard yang telah dilakukan tindakan percutaneous coronary intervention (PCI), Wollert et al mendapatkan bahwa LVEF (left ventricular ejection fraction) global setelah 6 bulan meningkat 6,7% pada kelompok terapi stem cell dan 0,7 % pada kelompok kontrol ($p = 0.0026$) dengan pemeriksaan MRI (Gambar 3).³⁰ LVEF regional juga meningkat secara signifikan ($p = 0.04$) dan *systolic wall motion* pada zona batas infark ($p = 0.03$). Pemberian terapi stem cell dilakukan 4-8 hari pasca infark. Manfaat terapi stem cell lebih besar dibandingkan dengan pemulihan yang diperoleh dari tindakan PCI dengan implantasi stent, terapi farmakologik seperti ACE inhibitor, angiotension receptor blocker dan β -blocker.^{31, 32} Hal ini disebabkan peningkatan fungsi sistolik ventrikel kiri pada segmen miokard yang berdekatan dengan area infark (Gambar 4).³⁰



Gambar 3. LVEF global pada baseline and follow up selama 6 bulan dengan nilai $p=0.0026$, menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Titik kecil menunjukkan data pasien; titik besar nilai rata-rata. Bar vertikal adalah SD. Dikutip dari 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 bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-148.



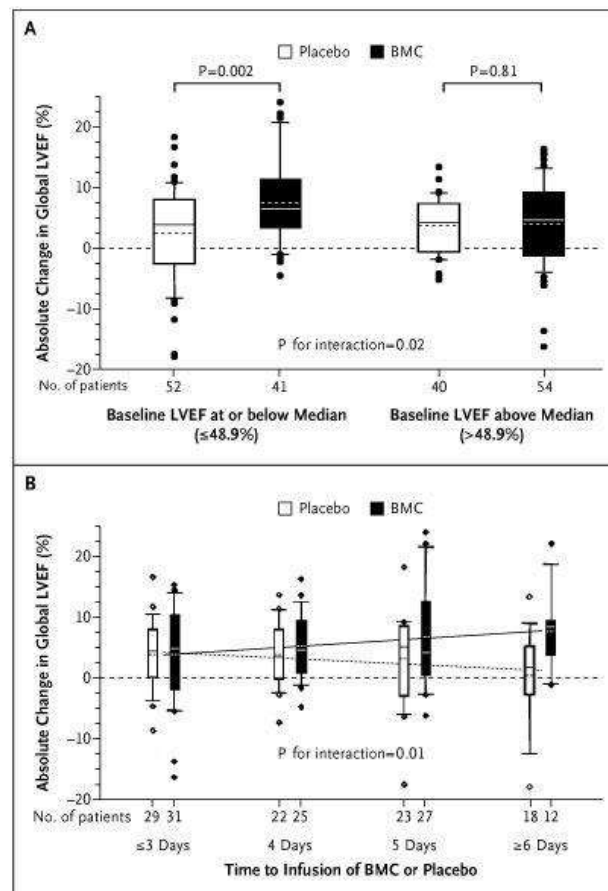
Gambar 4. Image berwarna ini menunjukkan *systolic wall motion* pada baseline and follow up 6 bulan pada dua pasien dengan infark miokard anterior. Warna terang menunjukkan *systolic wall motion* baik sedangkan warna gelap *wall motion* buruk (dalam mm). Terlihat perbaikan pada pasien yang diberikan stem cell therapy.

Dikutip dari 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 bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-148.

Studi Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI), yang merekrut 204 pasien dengan infark miokard akut yang diberikan sel progenitor sumsum tulang menunjukkan perbaikan ejection fraction ventrikel kiri (LVEF) secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo ($5.5 \pm 7.3\%$ vs $3.0 \pm 6.5\%$; $p = 0.01$). Peningkatan fungsi jantung sebesar dua kali lipat ini terjadi dalam 4 bulan setelah diberikan terapi stem

cell 3-7 hari setelah infark miokard akut. Hal ini disebabkan reduksi disfungsi ventrikel kiri pada tempat infark. Segmen jantung yang mengalami gangguan kontraksi lebih luas ($EF < 48.9\%$) mendapat manfaat lebih besar (Gambar 5),³³ karena efek cytokine dilepaskan oleh area miokard pasca infark mengaktifasi resident sel progenitor kardiomyosit secara endogen yang menimbulkan respon regeneratif dalam perbaikan fungsi jantung.^{34,35}

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik



Gambar 5. Hubungan LVEF baseline dengan perubahan LVEF absolut (Panel A) dan antara waktu pemberian infus sel sumsum tulang (BMC) intrakoroner atau plasebo setelah terapi reperfusi dan perubahan LVEF absolut (Panel B).

Nilai p pada panel dihitung menggunakan *analysis of variance*. Pada kedua panel, nilai batas atas dan bawah pada masing-masing kotak menunjukkan persentil ke 25 dan 75, sedangkan kotak ramping pada persentil ke 10 dan 90, garis horizontal solid menunjukkan median, garis terputus-putus sebagai mean. Pada Panel B, menggunakan perhitungan model linear. Garis solid pada Panel B menunjukkan kurva represi untuk kelompok BMC, dan garis terputus-putus sebagai kurva regresi untuk kelompok plasebo.

Dikutip dari Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Seelbach T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210–1221.

Metaanalisis yang melibatkan 10 studi pasien dengan infark miokard akut yang diberikan stem cell melalui intrakoroner terhadap 698 pasien yang di follow up selama 6 bulan (rentang 3 -18 bulan), dilakukan Lipinski et al, mendapatkan bahwa terdapat perbaikan signifikan terhadap fungsi ventrikel kiri (LVEF) sebesar 3% (95% CI 1.9-4.1; $p < 0.001$), pengurangan besaran infark -5.6% (95% CI -8.7 sampai -2.5; $p < 0.001$) dan penurunan *volume end systolic* -7.4 ml (95% CI -12.2 sampai -2.7 ; $p = 0.002$).³⁶ Terapi ini juga mengurangi infark miokard akut ulangan secara signifikan ($p = 0.04$) dan trend terhadap reduksi kematian, rehospitalisasi karena gagal jantung dan revaskularisasi ulangan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan fungsi dan

perbaikan remodeling jantung setelah terapi stem cell kurang dari 14 hari setelah infark miokard akut, baik yang menggunakan sel sumsum tulang dan sel mononuclear perifer.

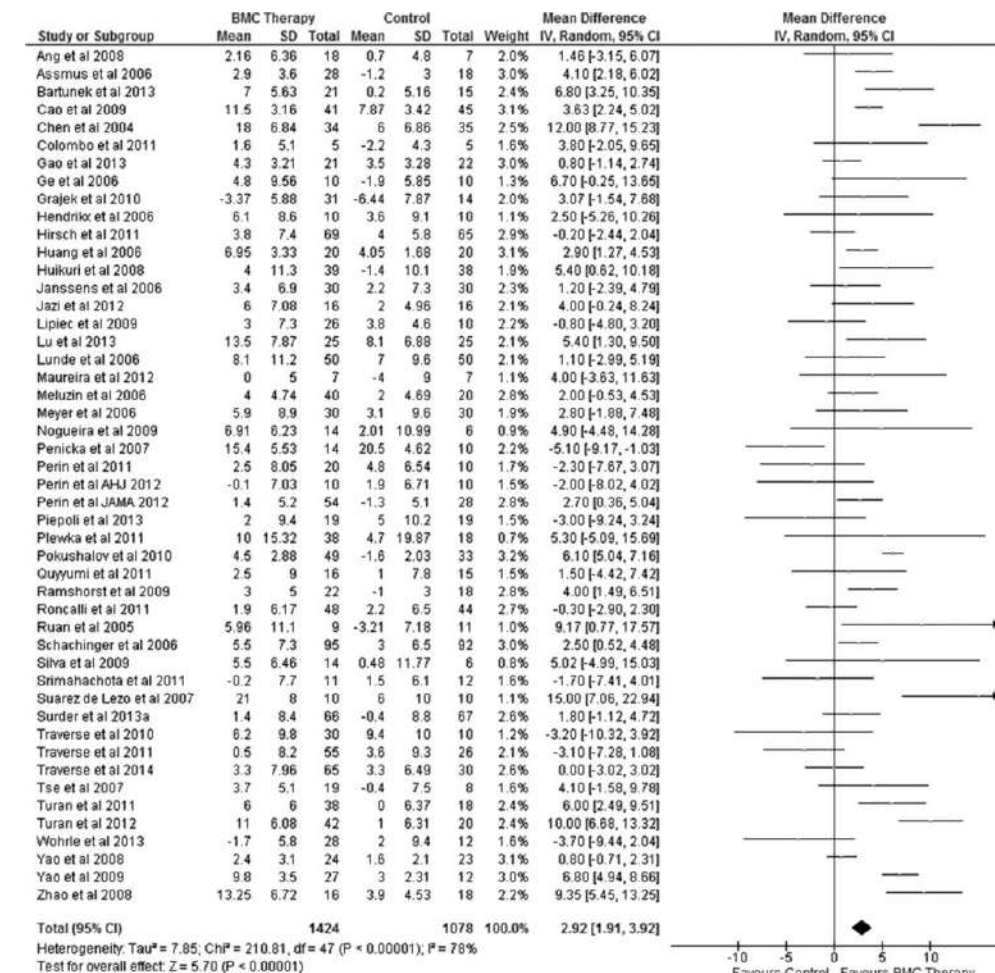
Mekanisme yang mendasari kenaikan fraksi ejeksi atau fungsi jantung meskipun kecil namun mempunyai arti klinis yang signifikan.³⁶ Stem cell darah perifer CD34+ dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi kardiomyosit, sel endotel matur, dan sel otot polos secara *in vivo*.³⁷ Mekanisme lain adalah bahwa sel terapi meningkatkan angiogenesis sehingga suai darah ke area iskemik membaik, revaskularisasi pada hibernating myocardium³⁸ dan mencegah

apoptosis kardiomyosit.³⁹

Penelitian metaanalisis yang lain dilakukan Delewi *et al* mendapatkan terjadinya peningkatan fraksi ejeksi sebesar 2,23% selama 6 bulan pada 23 studi (95% Confidence interval 1.00 -3.47; $p < 0.001$), dan meningkat menjadi 3,91% lebih pada 11 studi (95% Confidence interval 2,56 - 5,27; $p < 0.001$). Di samping terdapat reduksi *end systolic volume* pada ventrikel kiri (LVESV) pada 6 bulan sebesar -4,81 ml (95% CI -7.86 sampai - 1.76; $p < 0.001$) dan pada 12 bulan sebesar sebesar 9.41 ml (95% CI -13.64 to -5.17; $p < 0.001$), juga dilaporkan terjadi penurunan serangan infark miokard akut ulangan secara signifikan dengan *relative risk* (RR) 0,44 atau 56% (95% CI 0.24 to 0.79; $p = 0.007$), dan unstable angina atau nyeri dada sebesar 41% atau RR 0.59 (95% CI 0.35 to 0.98; $p = 0.04$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa

terapi stem cell sumsum tulang memperbaiki fungsi jantung selama *follow-up* 6 bulan hingga 1 tahun.⁴⁰

Dalam metaanalisis dengan jumlah studi terbesar sebanyak 48 RCT (randomized clinical trials), dengan jumlah pasien 2602 orang, yang baru-baru dimuat di Circulation Research 2015 oleh Afzal *et al.* mendapatkan bahwa dibandingkan dengan terapi standar, transplantasi stem cell sumsum tulang secara signifikan meningkatkan LVEF sebesar 2.92% (95% confidence interval, 1.91–3.92; $P < 0.00001$), mengurangi besaran infark sebesar -2.25% (95% confidence interval, -3.55 to -0.95; $P = 0.0007$), dan LV end-systolic volume sebesar -6.37 mL (95% confidence interval, -8.95 to -3.80; $p < 0.00001$), dan trend penurunan LV end-diastolic volume -2.26 mL (95% confidence interval, -4.59 to 0.07; $P = 0.06$) (Gambar 6).⁴¹



Gambar 6. Efek transplantasi sel sumsum tulang (BMC) terhadap ejection fraction ventrikel kiri (LVEF). LVEF; left ventricular ejection fraction.

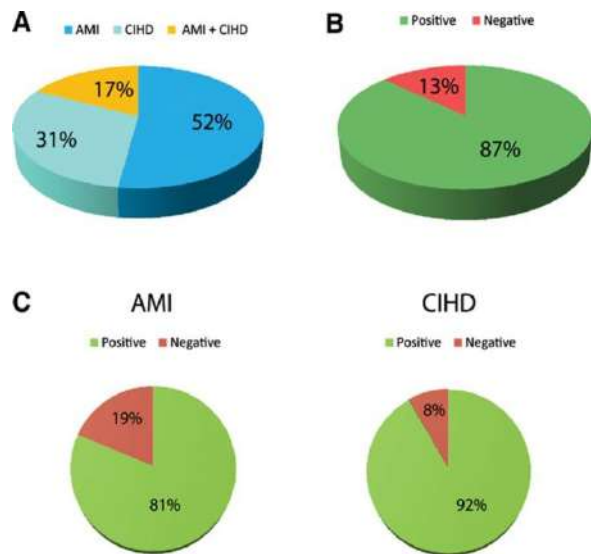
Dikutip dari Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma E K, Dawn B Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease evidence and insights from randomized controlled trials. *Circ Res.* 2015;117:558-575.

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik

Metaanalisis ini menyimpulkan bahwa transplantasi BMC (bone marrow cell) aman dan meningkatkan fungsi jantung pada pasien dengan infark miokard akut dan penyakit jantung iskemik kronik. Dalam follow up, juga didapatkan efek stem cell jangka panjang berupa penurunan angka mortalitas, infark ulangan, aritmia ventrikel pada penyakit serebrovaskuler/transient ischemic attack). Yang menarik dari metaanalisis ini adalah analisis terhadap faktor-faktor yang menyebabkan perbaikan fungsi jantung yaitu dosis BMC yang ditransplantasikan ≥ 50 juta, waktu pemberian 3-10 hari setelah infark miokard/PCI untuk terapi stem cell yang memberikan efek perbaikan LVEF, penurunan besaran infark, dan LVESV (left ventricular end systolic volume) lebih dari 12 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa efek jangka panjang terhadap perbaikan fungsi jantung (LVEF) dan remodeling jantung (besaran infark dan LVESV) baik pada pasien dengan infark miokard akut, penyakit jantung iskemik kronik, dan lokasi infark. Transplantasi 50-100 juta sel menginduksi perbaikan signifikan terhadap LVEF dan LVESV. Peningkatan transplantasi lebih dari 100 juta dan 250 juta tidak memberikan manfaat.

Pemberian stem cell memiliki efek yang sama terhadap perbaikan LVEF, tidak bergantung LVEF *baseline* baik median EF $<41\%$ atau EF $<50\%$. Penilaian perbaikan LVEF dan penurunan LVESV dilakukan dengan MRI, ekokardiografi dan left ventriculography. Meskipun peningkatan EF sebesar 3% tampaknya kecil, namun potensi manfaat ini sebanding dengan opsi pengobatan lain.⁴² Terdapat sebanyak 31 studi yang memberikan transplantasi sel pada hari yang sama, 5 studi dilakukan keesokan harinya dan tidak jelas pada 8 studi.⁴¹

Dalam 8 tahun terakhir ini, terdapat 12 metaanalisis yang mengevaluasi penelitian pada pasien dengan infark miokard akut, 7 studi pada penyakit jantung iskemik kronik, 4 studi terhadap keduanya. Secara keseluruhan diperoleh *outcome* masing-masing sebesar 81% pada infark miokard akut dan 92% iskemik kronik (Gambar 7).⁴³ Abdel-Latif et al. tahun 2007, yang pertama kali melaporkan hasil metaanalisis pada penyakit jantung iskemik mendapatkan manfaat terapi stem sel sumsum tulang (BMC) terhadap perbaikan fungsi jantung dengan profil keamanan yang baik.⁴⁴



Gambar 7. Metaanalisis terapi BMC. Skema ini menggambarkan analisis yang dipublikasikan dengan metanalisis yang berhubungan dengan penyakit jantung iskemik (A), pooling outcome metaanalisis pada AMI dan CIHD (B), dan outcome dilaporkan pada AMI dan CIHD secara terpisah (C). AMI, acute myocardial infarction; BMC, bone marrow cell; CIHD, chronic ischemic heart disease.

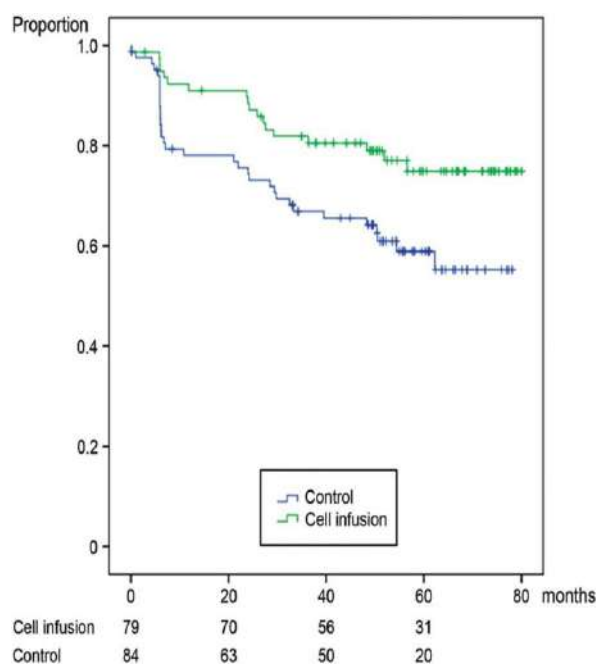
Dikutip dari Pompilio G, Nigro P, Bassetti B, Capogrossi MC. Bone marrow cell therapy for ischemic heart disease the never ending story. *Circ Res* 2015; 117:490-493

INFARK MIOKARD KRONIK

Pada kondisi infark miokard kronik, terjadi akumulasi matriks kolagen⁴⁵ yang menyebabkan pembentukan jaringan parut (scar) tanpa edema miokard.⁴⁶ 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 (22)} Hal ini mendasari timbulnya edema interstisial pada keadaan akut. Tindakan reperfusi dengan PCI akan meningkatkan edema lebih lanjut,⁴⁷ meskipun menghilang 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.²¹

Kang et al. melakukan evaluasi terhadap 167 pasien dengan infark miokard setelah dilakukan terapi stem cell selama 5 tahun mendapatkan bahwa kejadian kematian akibat jantung, infark miokard non-fatal, hospitalisasi akibat gagal jantung dan

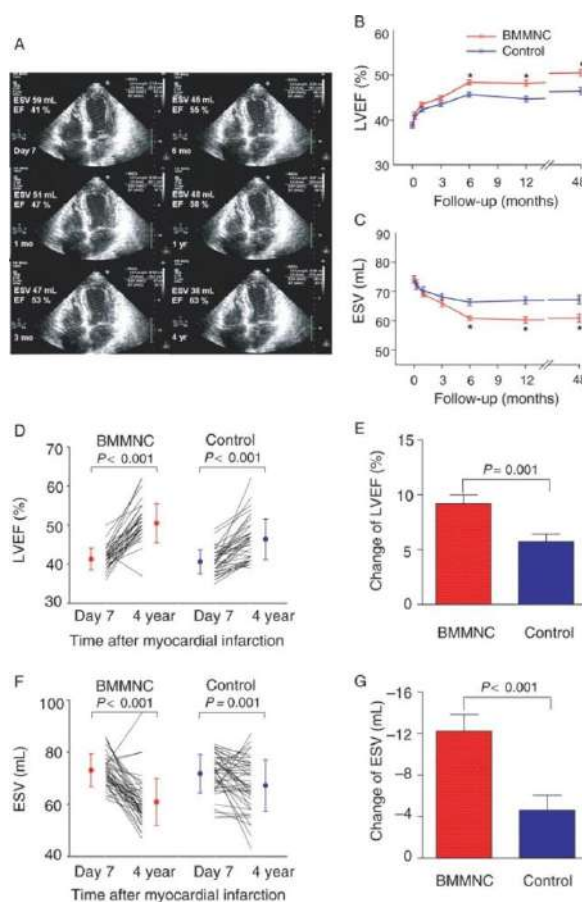
angina, dan *target vessel revascularization* secara signifikan menurun pada kelompok yang mendapat terapi stem cell intrakoronar (n= 79) dibandingkan dengan kelompok kontrol (n=84) pada pasien pasca infark miokard (22.8 vs 39.3 %, p = 0.015) (Gambar 8).⁴⁸ Efek perbaikan terapi stem cell jangka panjang disebabkan karena perbaikan terhadap fungsi sistolik dan proteksi terhadap remodeling ventrikel kiri.^{49,50} Reduksi besarnya infark juga terjadi pada follow-up 6 bulan dan perbaikan terhadap sinkroni ventrikel kiri juga menyebabkan peningkatan performan sistolik dari miokard.



Gambar 8. Kurva kejadian kardiovaskuler. Analisis kejadian kardiovaskuler pada kelompok infus stem cell dengan kelompok kontrol, mendapatkan nilai p= 0.015.

Dikutip dari Kang HJ, Kim MK, Lee HY, Park KW, Lee W, Cho YS, Koo BK, Choi DJ, Park YB, Kim HS. *Eur Heart J* 2012; 33: 3062-3069.

Peneliti-peneliti lain yang mengevaluasi efek jangka panjang pada pemberian stem cell juga mendapatkan hal yang sama sebelumnya.^{51,52} Penelitian Cao et al.⁵¹ menggunakan sel mononuklear sumsum tulang dibandingkan dengan saline (kontrol) pada 86 pasien di Shaanxi, RRC, mendapatkan bahwa terdapat peningkatan fraksi ejeksi atau fungsi ventrikel kiri secara signifikan pada 6 bulan (0.484 ± 0.5 vs. 0.457 ± 0.6 , $p < 0.001$), 1 tahun (0.482 ± 0.7 vs. 0.446 ± 0.6 , $p < 0.001$), dan 4 tahun setelah transplantasi stem cell (0.505 ± 0.8 vs. 0.464 ± 0.8 , $p < 0.001$) (Gambar 9).⁵¹



Gambar 9. Evaluasi LVEF dan ESV dengan ekokardiografi. Perubahan LVEF dan ESV dicatat pada pasien dari baseline (hari 7) sampai 4 tahun setelah infark miokard. (A) LVEF diukur dan di follow up pada 6 bulan, 1 dan 4 tahun meningkatkan secara signifikan pada kelompok yang mendapat stem cell mononuclear sumsum tulang (BMMNC) dibandingkan dengan kelompok kontrol mendapatkan saline (B). (C) Perubahan LVEF dan ESV antara hari 7 dan 4 tahun signifikan pada kelompok BMMNC (D-G). LVEF, left ventricular ejection fraction; ESV, end systolic volume; BMMNC, bone marrow mononuclear cells.

Dikutip dari Cao F, Sun D, Li C, Narsinh K, Zhao L, Li X, Feng X, Zhang J, Duan Y, Wang J, Liu D, Wang H. *Long term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up. Eur Heart J* 2009;30:1986-1994

Hasil metaanalisis Afzal et al.⁴¹ yang melibatkan 48 RCT juga mendapatkan bahwa terapi stem cell sumsum tulang pada pasien dengan infark kronik diperoleh reduksi besaran infark lebih besar dan perbaikan signifikan terhadap LV end-diastolic volume pada pasien dengan infark miokard dinding

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik

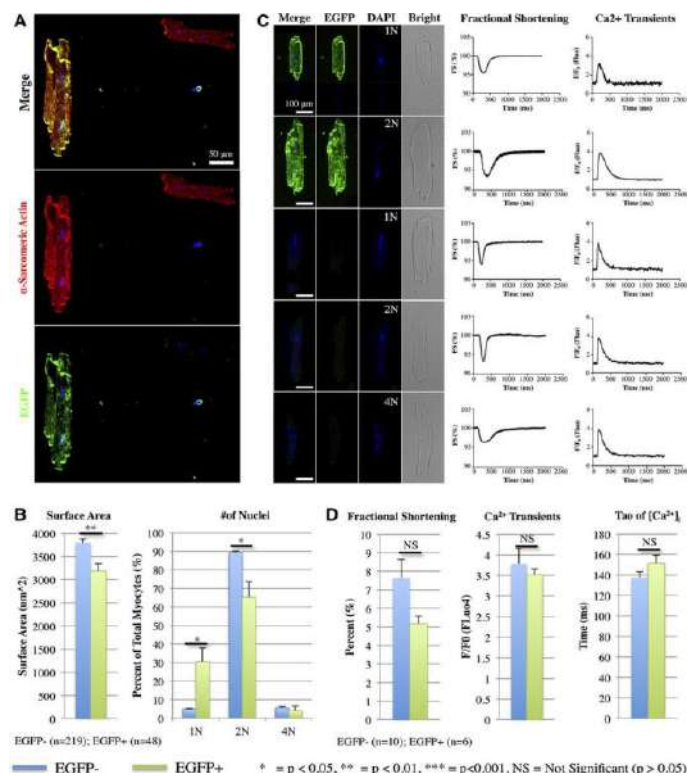
anterior. Lokasi infark pada bagian ini mempunyai risiko gagal jantung yang lebih tinggi pada *follow up* jangka panjang.⁵³ Penemuan ini menunjukkan bahwa terapi stem cell sumsum tulang dapat mengurangi remodeling ventrikel kiri dan meningkatkan fungsi jantung pada infark miokard akut atau kronik.⁴¹

MEKANISME KERJA TERAPI STEM CELL

Dogma mengenai jantung sebagai organ dengan miosit yang berdiferensiasi terminal, yaitu tidak mampu beregenerasi telah berubah. Terdapat bukti bahwa sejumlah kardiomiosit mampu masuk kembali ke dalam siklus sel sehingga terjadi regenerasi terbatas melalui rekrutmen dari *resident cardiac stem cell* dan sirkulasi.⁵⁴ Stimulasi terhadap progenitor dewasa di dalam jantung merupakan

dasar terapi stem cell pada penyakit jantung iskemik.⁵⁵

Konsep lain adalah bahwa stem cell bersifat plastisitas, artinya bahwa stem cell bersifat *self-renewal*, dapat berubah menjadi sel progenitor, berdiferensiasi menjadi progeni khusus.^{56,57} Pemahaman sebelumnya menyatakan bahwa stem cell dewasa residen hanya dapat berubah menjadi progeni didalam batas jaringannya sendiri. Plastisitas berarti stem cell dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi tipe sel matur di luar dari tempat asal sel dalam respon terhadap *microenvironment*. Misalnya, stem cell hematopoietik (HSC), jika ditransplantasikan ke dalam miokardium mencit, dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi kardiomiosit dan pembuluh darah sehingga meningkatkan fungsi jantung dan survival.⁵⁸

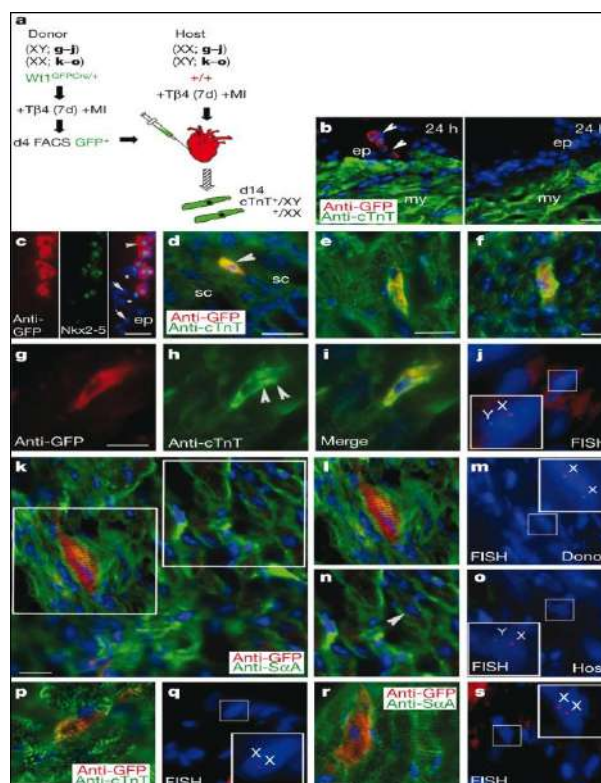


Gambar 10. Ukuran miosit, jumlah nuklei dan fisiologi sel hasil isolasi yang dianalisis pada 6 minggu pasca infark miokard. A, Miosit dilakukan immunostaining terhadap α -sarcomeric actin (merah), EGFP (hijau), dan DAPI (biru). B, Luas permukaan miosit dengan EGFP + vs EGFP - dan persentase total sel miosit EGFP + vs EGFP - yang mono-, bi, atau tetranuklei. C, Fractional shortening dan Ca²⁺ transient miosit EGFP + dengan 1 atau 2 nuklei, atau miosit EGFP- dengan 1, 2, atau 4 nuklei. Scale bar, 100μm. D, Fractional shortening rata-rata, peak Ca²⁺, F/F₀, dan time of constant decay (τ) dari Ca²⁺ transient untuk seluruh miosit EGFP+ vs EGFP-. DAPI, 4',6-diamidino-2-phenylindole; EGFP, enhanced green fluorescent protein.

Dikutip dari Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, Starosta T, Zhu F, Hoffman NE, Yumi Chiba Y, Madesh M, Berretta RM, Kubo H, Houser SR. Bone-derived stem cells repair the heart after myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms. *Circ Res*. 2013;113:539-552.

Duran *et al.* mendapatkan bahwa stem cell sumsum tulang kortikal mengadakan transdiferensiasi ke dalam kardiomyosit pada 5/8 bagian jantung yang dianalisis 6 minggu pasca infark miokard pada mencit setelah disuntikkan ke jantung. Hal ini dapat dilihat dari ekspresi stem cell dengan enhanced green fluorescent protein (EGFP) + pada kardiomyosit (Gambar 10).⁵⁹ Dari hasil analisis secara *in vitro*, diperoleh sebanyak 0,84% dari jumlah miosit yang mengekspresikan EGFP + yang diperoleh dari transplantasi stem cell atau sebanyak 65.100 miosit baru yang mengekspresikan EGFP+ per jantung dari jumlah sel yang ditransplantasikan sebanyak 40.000. Hal ini menunjukkan terjadinya proliferasi sel yang membentuk sel miosit. Gambar 10 A menunjukkan

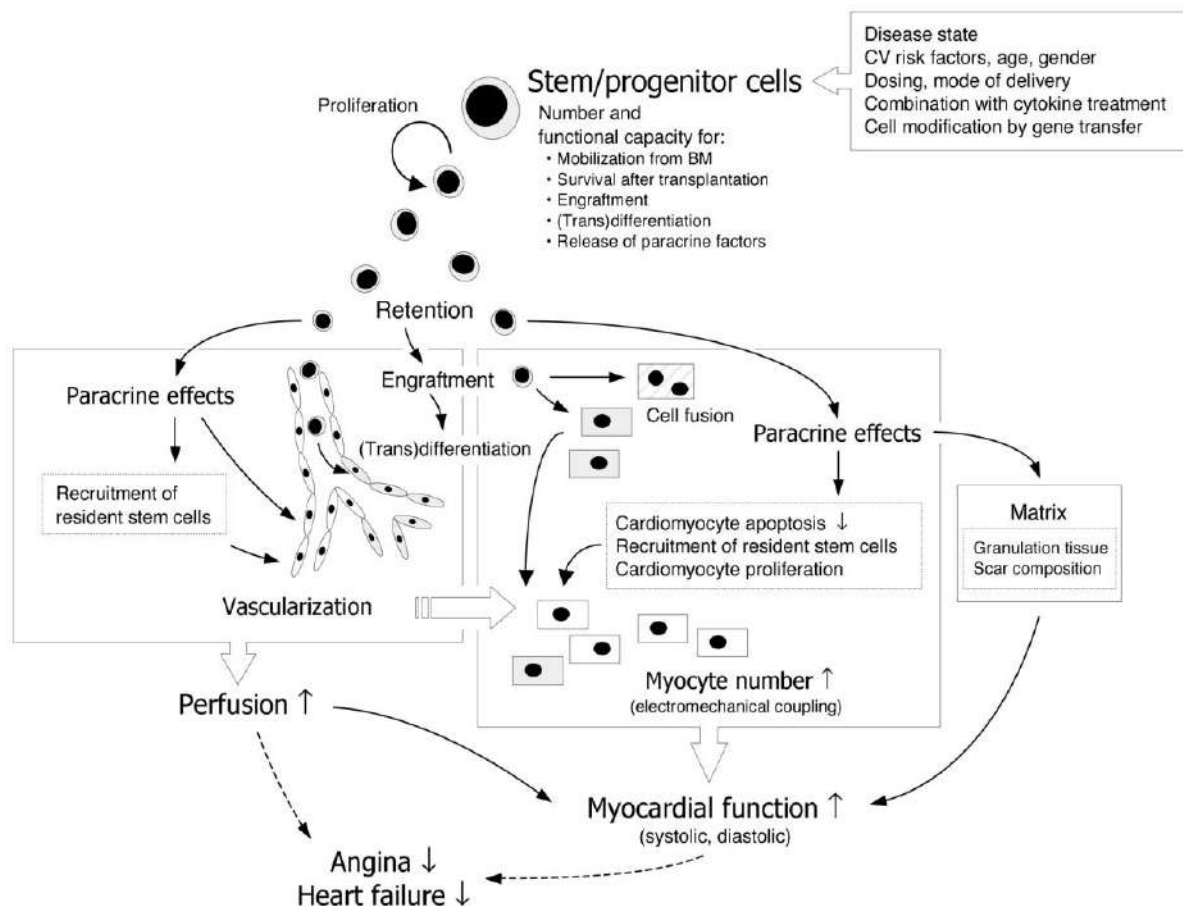
EGFP+ miosit dengan 2 nuklei (binuklei) dengan jumlah lebih 90%. Jika dibandingkan dengan kontrol EGFP -, maka miosit dengan EGFP+ mempunyai luas permukaan lebih kecil (Gambar 10 B). Sedangkan mononuklei sebanyak 5,4% dan tetranuklei 4,1%. Ketika diperikasakan EGFP+ dibawah pemeriksaan fluorescense atau histoligk lapangan terang maka dilihat adanya frantioning shortening (FS) bersesuaian dengan Ca⁺ transient (Gambar 10 C). Miosit EGFP+ yang diisolasi dari miosit 6 minggu pasca infark dapat berkontraksi dan mempunyai Ca²⁺ transient yang tidak dapat dibedakan dari EGFP- sebagai kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa miosit hasil transplantasi berubah menjadi fenotipe miosit matur (Gambar 10 D).



Gambar 11. 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 progenitor 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 SoxA⁺, mempunyai kariotipe XX (inset kotak putih) mensupport terjadi transdiferensiasi tanpa sel fusi dengan kardiomyosit residen (q,s). Skala bars: c, 25 μ m, d-f, 20 μ m; g(untuk g-j), k (untuk k-o), r (untuk r-s), 10 μ m.

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.

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik



Gambar 12. Transplantasi stem cell untuk regenerasi miokard. Transplantasi stem dan progenitor cell 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.

Stem cell sumsum tulang kortikal juga mengadakan transdiferensiasi ke dalam sel vaskuler dewasa, termasuk sel otot polos dan sel endotel. Revaskularisasi juga terjadi di perbatasan infark dan zona infark tempat stem cell disuntikkan. Hal ini berarti pembentukan pembuluh darah baru akibat transdiferensiasi, dan peningkatan perbaikan endogen.

Sebagian besar sel EGFP+ masih dalam kondisi imatur seminggu setelah disuntikkan ke jantung. 2 minggu setelah disuntikkan, area dengan EGFP+ bertambah besar, menunjukkan sel berproliferasi, dan memanjang pada sumbu miosit dengan EGFP+ yang tidak terkena infark. Pada 6 minggu pasca infark, banyak regio dengan EGFP+ dengan sarkomer terbentuk dan sel-sel ini terintegrasi ke

dalam miokardium via gap junction. Sel miosit baru ini meningkatkan kontraksi jantung pada jantung pasca infark. Kardiomyosit baru dengan EGFP+ terutama didapati pada zona infark dalam 6 minggu setelah disuntikkan stem cell sumsum tulang kortikal. Sel ini terutama terdiri dari sel mononuklear, yaitu sel kardiomyosit yang telah matur. Diferensiasi dan survival stem cell ini menyebabkan perbaikan struktur dan fungsi jantung serta peningkatan survival.⁵⁹

Mekanisme lain menyatakan bahwa transplantasi sel mengadakan fusi dengan kardiomyosit residen.^{60,61} Namun penelitian Smart *et al.*, dimuat di jurnal *Nature* juga membuktikan bahwa transplantasi sel mengadakan transdiferensiasi menjadi miosit tanpa terjadi sel fusi

pada injuri jantung (Gambar 11).⁵⁵ Hasil penelitian Duran et al. juga tidak mendapatkan adanya fusi stem cell dengan miosit jantung.⁵⁹

Mekanisme lain yang mendasari terapi stem cell adalah jauh lebih kompleks. Stem cell dapat menghasilkan sejumlah ligand angiogenik, melindungi kardiomyosit dari kematian sel apoptotik, menginduksi proliferasi kardiomyosit endogen, dan merekrut stem cell endogen dari jantung (Gambar 12).⁶² Faktor parakrin bermanfaat dalam mempengaruhi *cardiac repair* dengan melindungi kardiomyosit dari stimulasi apoptotik atau mengaktifkan stem cell residen dalam jantung untuk meningkatkan kapasitas perbaikan endogen.^{63,64,65} Duran et al. mendapatkan sel sumsum tulang kortikal juga menghasilkan faktor proangiogenik basic fibroblast growth factor (bFGF) dan vascular endothelial growth factor (VEGF) secara *in vitro* dan *in vivo* yang terlibat dalam proliferasi sel vaskuler dan induksi angiogenesis.⁵⁹

Pada model infark miokard hewan babi, didapati bahwa transplantasi stem cell mesenkimal alogenik, menyebabkan *cell cycle entry* kardiomyosit dan berkurangnya apoptotik, berarti transplantasi stem cell mengaktifkan sel residen jantung dalam meningkatkan perbaikan endogen.⁶⁶ Penelitian pada *endothelial progenitor cell* manusia menunjukkan terjadinya migrasi stem cell jantung secara *in vitro* melalui pelepasan *soluble factor*.⁶³

Perbaikan neovaskularisasi oleh sel mononuklear sumsum tulang dan sel progenitor endotel merupakan dasar terapi stem cell menggunakan sumsum tulang atau derivat sirkulasi untuk iskemia miokard. Dengan menggunakan berbagai populasi stem/progenitor cells terlihat bahwa sel ini berkontribusi terhadap neovaskularisasi.¹¹ Neovaskularisasi dimediasi oleh inkorporasi sel progenitor ke dalam kapiler baru,⁶⁷ atau melalui akumulasi sel perivaskuler. Inkorporasi sel progenitor ini dapat melepaskan faktor pertumbuhan untuk meningkatkan angiogenesis dengan bekerja pada sel endotel matur.^{63,68} 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.¹¹

Populasi sel progenitor yang telah menunjukkan potensi terapeutik adalah sejumlah sel progenitor di

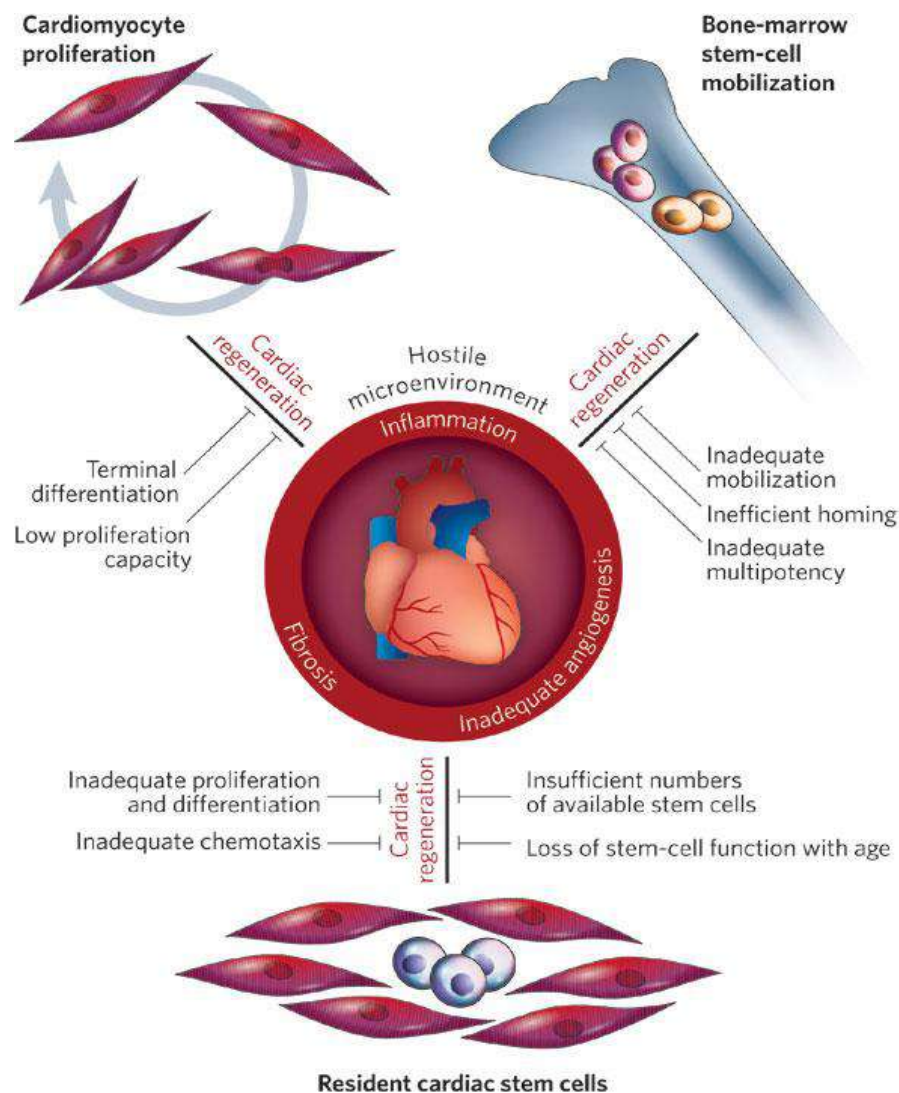
dalam darah. Sel progenitor sirkulasi ini ditemukan ketika sedang meneliti sel proangiogenik untuk vaskulogenesis terapeutik. Asahara dan Isner mengisolasi “endothelial progenitor cell” (EPC) dengan kapasitas membentuk pembuluh darah baru dan meningkatkan neovaskularisasi setelah iskemia.^{69,70} Sel 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.⁷¹ 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.¹¹

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 tersebut.¹¹ 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 kardiomiogenesis (regenerasi kardiomyosit) merupakan jawaban. Karena itu, mekanisme yang mendasari pemulihan jantung dengan terapi stem cell berbeda sesuai dengan konteks klinis apakah pada kondisi akut atau kronik.

PENGARUH LINGKUNGAN MIKRO TERHADAP REGENERASI SEL

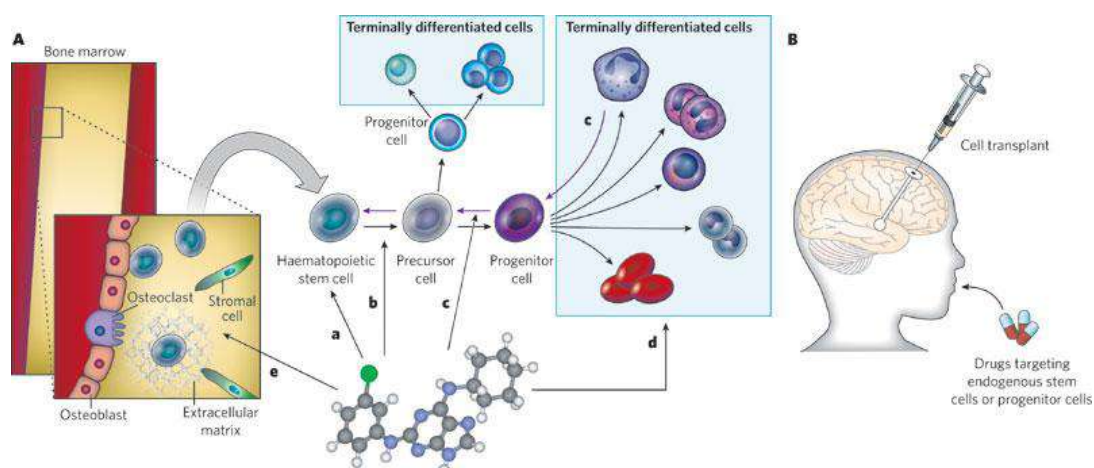
Terdapat berbagai barrier yang dapat mencegah mekanisme regenerasi dalam miokardium manusia termasuk iskemia, inflamasi dan fibrosis dalam berbagai tahapan infark miokard turut menghalangi keberhasilan terapi stem cell (Gambar 13).⁷² Lingkungan mikro (microenvironment) atau niche yang tidak baik dapat mencegah aktivasi stem cell residen jantung (cardiac stem cell). Komponen respon inflamasi penting dalam meningkatkan angiogenesis dan rekrutmen sel progenitor, tetapi

inflamasi luas dapat mencegah rekrutmen dan survival. Demikian juga derajat fibrosis yang terjadi pada infark miokard kronik juga menghalangi proses regenerasi sel.⁷³ Tidak ada faktor tunggal yang mendasari terjadinya 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.⁷⁴ Beberapa mekanisme bekerjasama dalam kontribusi terhadap kapasitas regenerasi jantung termasuk peningkatan vaskularisasi dan proliferasi sel, juga berkurangnya apoptosis dan fibrosis.⁷⁵



Gambar 13. 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.



Gambar 14. A. Molekul-molekul kecil dapat ditargetkan pada stem cell atau progenitor cell untuk self renewal (a) atau diferensiasi (b). Molecula kecil juga dapat ditargetkan pada sel yang memiliki lineage terbatas untuk menghasilkan sel yang lebih primitive atau tipe sel jaringan lain (c) atau dapat mengatur survival, proliferasi, homing atau reprogramming terhadap sel berdiferensiasi terminal (d). Jug adapt mengatur nasib sel danatau fungsi target cell dengan engatur niche (e). B. Tipe sel fungsional atau homogen yang dihasilkan melalui proses kimiawi dapat digunakan untuk terapi sel. Alternatif lain adalah melakukan stimulasi terhadap nihe untuk meningkatkan regenerasi *in vivo*.

Dikutip dari Xu Y, Shi Y, Ding S. A chemical approach to stem-cell biology and regenerative medicine. *Nature*; 20008; 453: 338-344.

Meskipun setiap stem cell niche bersifat dinamik, harus dibedakan *niche cell* yang bersifat ‘permanent resident’ dan sel yang menempati niche temporer. Sel permanen meliputi sel endotel, sel saraf dan jaringan ikat fibroblast, sedangkan sel “pengujung” meliputi sel imun, dan sel yang berespons terhadap kerusakan jaringan, misalnya, untuk memproteksi terhadap patogen atau meningkatkan proses penyembuhan.⁷⁶ Injuri jaringan dan pembentukan jaringan scar merupakan interaksi stem cell transien-niche yang menjadi target pengobatan. Karena itu, modulasi terhadap lingkungan mikro atau niche bertujuan untuk mempercepat proses regenerasi dan repair.⁷⁶ Berbagai molekul kecil,⁷⁷ dapat digunakan untuk mengaktivasi stem cell atau progenitor cell endogen yang berperan dalam proses regenerasi atau terhadap niche untuk meningkatkan survival sel, proliferasi, diferensiasi, reprogramming dan homing (Gambar 14).⁷⁷ Pemberian hormone paratiroid dapat mempercepat pembentukan sel osteoblast, salah satu komponen niche hematopoietic stem cell (HSC) yang mengakibatkan ekspansi dan proteksi terhadap HSC dengan manfaat terapeutik yang diperoleh dari terapi stem cell.⁷⁸

METODE PEMBERIAN STEM CELL

Tujuan pemberian stem cell adalah memasukkan sebanyak mungkin sel ke dalam regio miokard

yang diperlukan untuk mencapai retensi sel maksimal dalam area tersebut.⁶² 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.^{79,80,81}

INFUS PADA ARTERI INTRAKORONER

Metode intrakoronar dapat memasukkan jumlah sel maksimal secara homogeni ke tempat injuri selama pasase pertama.⁶² 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).⁶² 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.

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik

Tabel 1. Terapi Sel Pada Pasien Infark Miokard Akut

Studi	n	Tipe sel	Dosis	Metode	Waktu Setelah IM	Outcome
Strauer et al. ⁸²	10 t 10c	MNC	2.8±2.2x10 ⁷	IC	5-9 d	regional wall motion† ↓Infarct size, ↑perfusion
TOPCARE-AMI ^{83,84,85}	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. ⁸⁶	20 t 30 c	MNC	7.8±4.1x10 ⁷	IC	14±6 d	Rwm†, ↑global EF
Kuethe et al. ⁸⁷	5 t	MNC	3.9±2.3x10 ⁷	IC	6 d	Rwm†, ↑global EF
Herbots et al. ⁸⁸	33t 34c	BMPC	10 ml suspension	IC	1 d	Rwm↑
Chen et al. ⁸⁹	34 t 35c	MSC	4.8-6.0x10 ¹⁰	IC	18 d	Rwm†, ↑global EF, ↓infarct size, LVEDV
Vaaderheyden et al. ⁹⁰	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 ±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.^{91,92} Namun, *homing* ke organ lain membatasi pendekatan dengan metode ini.^{93,94}

Dalam studi pasca infark miokard, pemberian intrakoronar menunjukkan *homing* ke dalam miokard dengan sel sumsum tulang tanpa seleksi secara signifikan.⁹⁵

MOBILISASI STEM DAN PROGENITOR CELL

Infark miokard akut dapat merekrut stem cell dan progenitor sirkulasi ke dalam tempat injuri di miokardium,^{96,97} maka mobilisasi stem cell dan progenitor dengan sitokin ke tempat injuri memberikan suatu strategi noninvasif untuk regenerasi jantung.⁶² Konsep ini telah diuji pada model hewan coba dengan infark miokard akut dan pada *pilot study* pada pasien

dengan infark miokard akut^{98,99,100,101} dan penyakit jantung koroner kronik.¹⁰²

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).⁶² Namun, suntikan sel direk ke dalam miokardium iskemik atau parut menciptakan satu kumpulan sel dengan suplai darah terbatas dan menyebabkan survival sel tidak baik.¹⁰³ 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)⁶² 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. ¹⁰⁴	5t		MNC	0.3-2.2x10 ⁹	Transepicardial (selama CABG)	Perfusi↑↑
Tse et al. ¹⁰⁵	8t	58±11% MNC	MNC	dari 40 ml BM	Transendocardial (guided by EMM)	Perfusi↑↑, Rwm↑↑, angina↓↑
Fuchs et al. ¹⁰⁶	10t	47±10% NC	NC	7.8±6.6x10 ⁷	Transendocardial (guided by EMM)	Perfusi↑↑, angina↓↑
Perin et al. ¹⁰⁷	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 ±SD.

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

INJEKSI TRANSEPIKARDIAL

Suntikan transepikardial dilakukan bersamaan dengan coronary artery bypass grafting (CABG).⁶² 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.¹⁰⁸ Metode ini telah dilakukan pada suatu *pilot study* pada pasien kardiomiopati iskemik untuk memasukkan mioblast ke area miokardium *non viable*.¹⁰⁹ Sel 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.

APLIKASI TERAPI SEL

INFARK MIOKARD AKUT

PENELITIAN EKSPERIMENTAL

Salah satu penelitian eksperimental paling awal menggunakan sel punca hematopoetik (Hematopoetic stem cell, HSC) dilakukan oleh Orlic et al., dengan cara penyuntikkan 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.⁵⁸ Dilaporkan proses transdiferensiasi kardiomiosit dan struktur vaskuler setelah dimasukkan sel CD34⁺ kedalam mencit dengan infark miokard akut dengan perbaikan fungsi dan struktur jantung.

4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik

Tabel 3. Studi Transplantasi Sel Pada Model Infark Miokard Eksperimental

Studi	Tipe sel	Jlh sel	Resipien	Wkt stlh infark	Pengukuran	Hsl	Follow up (w)
Orlic et al. ⁵⁸	BMCs	0.03-0.5	Mencit	3-5 jam	Pressure-volume Loop	↓LVEDP, ↑LVP, ↑dP/d	1-2
Yoshioka et al. ¹¹⁴	BMCs	1	Monyet	Langsung	Echo	↑FS, ↓EDV	2
Amsalem et al. ¹¹⁵	MSCs	2	Tikus	7 hr	Echo	↑FS, ↓EDV	4
Feygin, et al. ¹¹⁶	MSCs	50	Babi	Langsung	MRI, nuclear imaging	↑EF, ↓ESV	4
Pelacho et al. ¹¹⁷	Multipotent adult progenitor cells	0.5	Mencit	Langsung	Echo	↑EF, ↑FS	8

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.

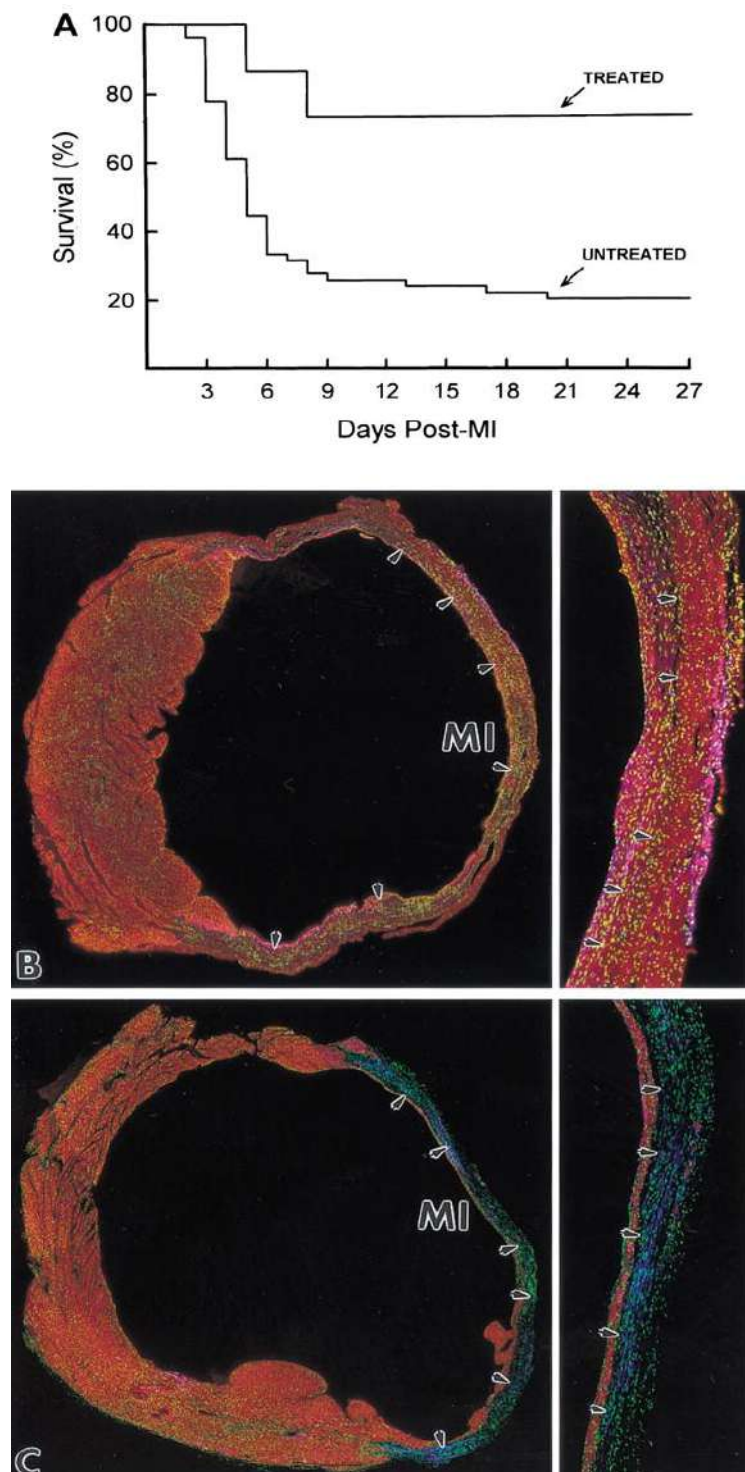
Modifikasi dari Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322-329.

Penelitian berikutnya menyangkal proses transdiferensiasi HSC ke dalam zona batas infark.^{110,111,112} Namun penelitian baru-baru ini membuktikan bahwa proses transdiferensiasi, bukan fusi yang mendasari regenerasi miokard setelah injuri (Gambar 10)⁵⁹ (Gambar 11).⁵⁵ Kedua pihak menyetujui bahwa transplantasi HSC dapat meningkatkan fungsi jantung setelah infark miokard akut.⁶² Perbaikan fungsi jantung juga terjadi pada transplantasi unselected BMC atau EPC (Tabel 3).¹¹³ Meskipun tidak tampak pembentukan miosit, sel mensekresi ligand angiogenik dan inkorporasi ke dalam neovaskularisasi dan meningkatkan kapilerisasi regional dan aliran darah.^{66,82}

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,¹¹² sedangkan yang mendukung menyatakan bahwa penelitian klinis dibenarkan untuk mengetahui manfaat terapi sel ini.¹¹⁸ 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.²⁹ 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 klinis mempunyai perbedaan signifikan dengan penelitian hewan coba, karena infark arteri pada hewan coba tidak dilakukan reperfusi dan sel disuntikkan secara langsung ke dalam mikardium.¹¹⁹ Data uji klinis dikategorikan menggunakan unselected BMCs (bone marrow cell) atau populasi sel yang diseleksi (Tabel 1).⁶²

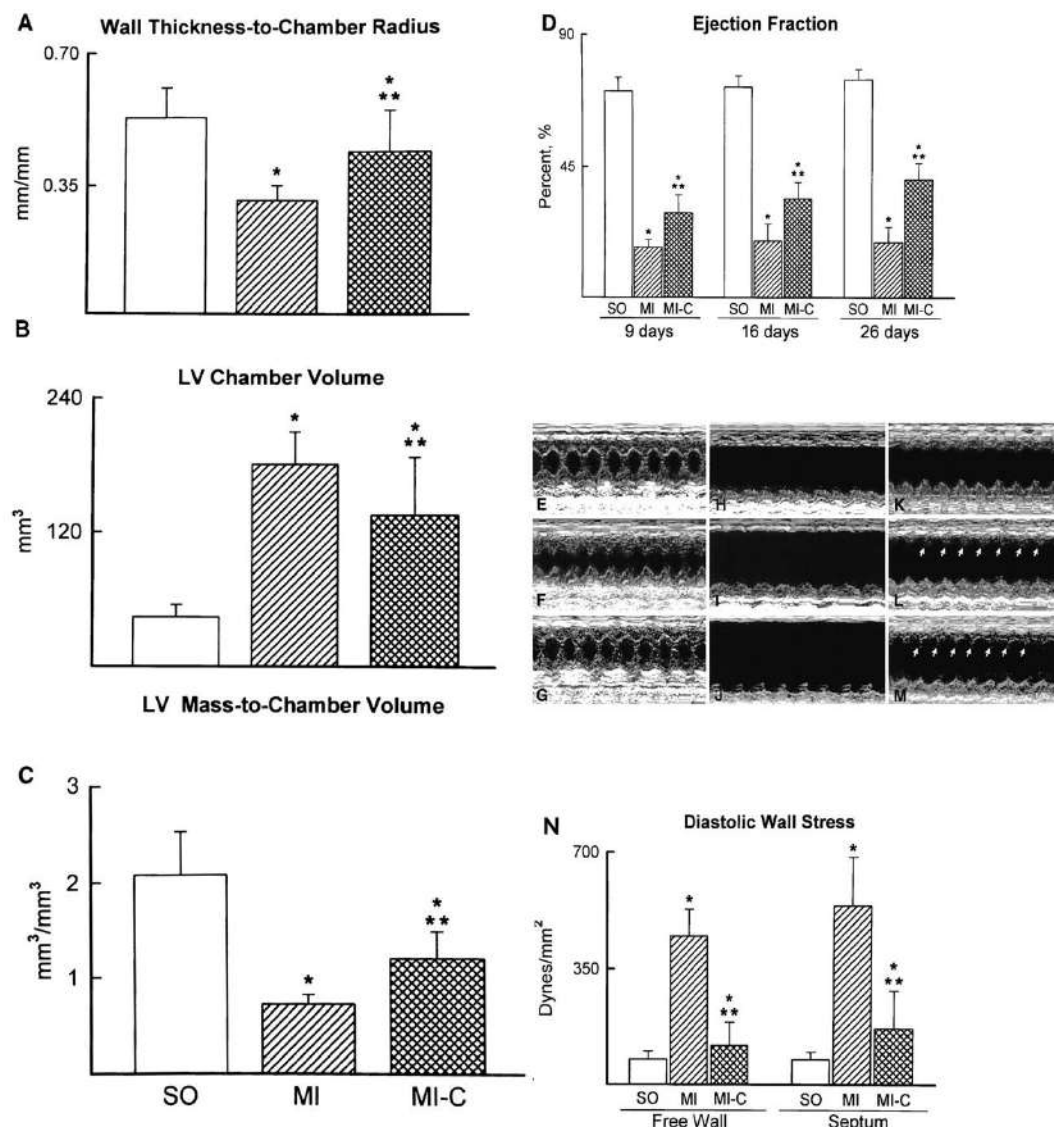


Gambar 15. Mortalitas dan regenerasi miokard. (A) mencit infark diberi sitokin, n=15; mencit infark yang tidak diobati, n=52; log-rank test; $p < 0.0001$. (B) Infark besar (infark miokard) pada mencit diberi sitokin membentuk miokardium (kepala panah) dengan pembesaran (panel sebelah). (C) Mencit IM (infark miokard) yang tidak diobati. Penyembuhan terjadi pada seluruh infark (kepala panah). Jaringan parut pada pembesaran (panel sebelah). Merah = cardiac myosin; kuning hijau = propium 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 STEM CELL SUMSUM TULANG UNTUK TERAPI INFARK MIOKARD

Mobilisasi stem cell 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 infark miokardium. Pada hari ke 27, mortalitas tikus menurun sebesar 68%, (Gambar 15),⁹⁸ *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 16).⁹⁸ Estimasi pembentukan miosit baru sebesar 15×10^6 , dihubungkan dengan arteriole dan kapiler di bagian ventrikel yang tidak terkena.



Gambar 16. 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±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.

Kemampuan G-CSF mengadakan translokasi BMCs ke tempat infark juga didokumentasi peneliti lain.^{120,121} Mekanisme yang mendasari manfaat G-CSF pada infark miokard meliputi regenerasi miokard⁹⁸ akselerasi proses penyembuhan,¹²² proteksi kardiomyosit secara direk dari apoptosis,¹²³ proteksi kardiomyosit yang tidak rusak, dan reduksi fibrosis miokard.¹²⁴ 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).¹²⁵

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.¹²³ Pada awal infark miokard, ekspresi reseptor G-CSF masih rendah, dan meningkat secara bertahap pada hari ke-5 infark miokard.¹³⁵ Faktor-faktor proangiogenik, yang memobilisasi sel progenitor endotel,¹³⁶ seperti SDF1 (stromal derived factor-1), VEGF (vascular endothelial growth factor), mencapai level maksimal pada minggu ke-3 pasca infark.¹³⁷ Karena itu, stem cell akan lebih efektif dimobilisasi dan diberikan pada 5 hari setelah infark miokard.¹³⁸

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

Studi	Pasien/control	Dosis G-CSF (µg/kg/hr)	MI ke PCI	PCI ke G-CCF (hari)	Imaging	Follow up (bulan)	Hasil
Ellis et al. Rc ¹²⁶	6/12	5(5) 35± 14x10 ⁹	0.2 ±0.1	1.6±0,3	Echo	1	Fungsi tdk berubah
GCSF -STEMI Rdb ¹²⁷	18/19	10(5) 42.9±29.7x10 ⁹	1.3 ±1.9	1,3±1.0	MRI, angio	6	Fungsi LV tdk berubah Perfusi↑
FIRST LINE-AMI RS ¹²⁸	15/15	10(5) 55±8x10 ⁹	0,2±0.1	0.06±0,02	Echo, angio	12	Fungsi LV↑ LV size↓
Kuethel NR, Ols ¹²⁹	5/5	10 (6,6±1.1), 61.7± 8.9x10 ⁹ leucocytes/L 84.7± 64.8x10 ⁶ CD34/L	0.2±0,1	2	SPECT, angio	3	Fungsi LV↑ Perfusi↑
STEMMI Rdb, pc ¹³⁰	33/37	10(6)50.0±3.0x10 ⁹ leucocytes/L 53.4±8.0x10 ⁶ CD34/L	0.3	1.2	MRI, Echo	6	Fungsi LV tdk berubah
Valgimigli Sb, pc ¹³¹		10/105(4)35±11x10 ⁹ leucocytes/L 27.5±16.7x10 ⁶ CD34/L	<0.5	1.5±2.7	SPECT	6	Fungsi LV↑ LV size↓
Wang Nr, pc ¹³²	16/13	5 (6) 49.6±7,8x10 ⁹ leucocytes/L 20x10 ⁶ CD34/L	NA	NA	SPECT,MRI Echo	6	Fungsi LV↑
Rigera Rs ¹³³	27/14	10(5) 50.3±30.2x10 ⁹	NA	≥5	Echo	5	Fungsi LV↑ LV size↓
Zbinden Rdb, pc ¹³⁴	7/7	10(14) GM-CSF 31.4±9.9x10 ⁹ leucocytes/L	NA	NA	Flow wire	0.5	collateral flow↑

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.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oldroyd KG, Berry C, J Bartunek J. Myocardial repair and regeneration: bone marrow or cardiac stem cells ? *Mol Ther* 2012; 20: 1102-1105.
2. Chizner MA. Clinical cardiology made ridiculously simple. 4th ed. MedMaster Inc, USA, 2016. p. 1-19.
3. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653.
4. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570–84.
5. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. 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.
6. Liew R, Sulfi S, Ranjadayan 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.
7. 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.
8. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest*. 2005;115:572–583.
9. 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.
10. Miquerol L, Thireau J, Bideaux P, Sturny R, Richard S, Kelly RG. Endothelial plasticity drives arterial remodeling within the endocardium after myocardial infarction. *Circ Res* 2015; 116:1765-1771.
11. Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-based therapy of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:208–216.
12. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
13. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
14. 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.
15. Abram J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352:2524-2533.
16. Andreotti F, Becker RC. Atherothrombotic disorders: new insights from hematology. *Circulation* 2005; 111: 1855–63.
17. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–94.
18. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–75.
19. 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.
20. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature* 2002 ; 415: 240-243.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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 bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141–148.
31. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/ AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016–30.
32. 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): developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104: 2996–3007.
33. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Süselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210–1221.
34. Hansson EM, Lindsay ME, Kenneth R. Chien KR. Regeneration next: Toward heart stem cell therapeutics. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 364–377.
35. Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 389–398.
36. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GGL, Antonio Abbate A, Khianey R, Sheiban I, Bartunek J, Vanderheyden M, Kim HS, Kang HJ, Strauer BE, Vetrovec GW. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction. A collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1761–1767.
37. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbiling 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;108:2070–3.
38. Boyle AJ, Whitbourn R, Schlicht S, et al. Intra-coronary high-dose CD34⁺stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: 12-month follow-up. *Int J Cardiol* 2006;109:21–7.
39. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430–6.
40. Delewi R, Andriessen A, Tijssen JG, Zijlstra F, Piek JJ, Hirsch A. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Heart* 2013; 99: 225–32.
41. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI,

- Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma E K, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease evidence and insights from randomized controlled trials. *Circ Res.* 2015;117:558-575.
42. Reffelmann T, Kiemann S, Kloner RA. Promise of blood- and bone marrow- derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:305-308.
43. Pompilio G, Nigro P, Bassetti B, Capogrossi MC. Bone marrow cell therapy for ischemic heart disease the never ending story. *Circ Res* 2015; 117:490-493.
44. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Zuba-Surma EK, 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Kang HJ, Kim MK, Lee HY, Park KW, Lee W, Cho YS, Koo BK, Choi DJ, Park YB, Kim HS. *Eur Heart J* 2012; 33: 3062-3069.
49. Kang HJ, Lee HY, Na SH, Chang SA, Park KW, Kim HK, Kim SY, Chang HJ, Lee W, Kang WJ, Koo BK, Kim YJ, Lee DS, Sohn DW, Han KS, Oh BH, Park YB, Kim HS. 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 vs. old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;114(suppl I): I-145-I-151.
50. Chang SA, Kim HK, Lee HY, Choi SY, Koo BK, Kim YJ, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS, Kang HJ, Kim HS. Restoration of the left ventricular synchronous contraction after acute myocardial infarction by stem cell therapy: new insights into the therapeutic implication of stem cell therapy for acute myocardial infarction. *Heart* 2008;94:995-100116.
51. Cao F, Sun D, Li C, Narsinh K, Zhao L, Li X, Feng X, Zhang J, Duan Y, Wang J, Liu D, Wang H. Long term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 4 years follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1986-1994.
52. Yousef M, Schannwell CM, Koester M, Zeus T, Brehm M, Strauer BE. The BALANCE Study: clinical benefit and long term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2262-2269.
53. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ, George BS, Samaha JK, Abbottsmith CW, Candela RJ, Topol EJ, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J.* 1997;133:663-673.
54. 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.
55. 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.
56. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med.* 2003;349:267-274.
57. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004;116: 639-648.
58. 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.
59. Duran JM, Makarewich CA, Sharp TE, Starosta T, Zhu F, Hoffman NE, Yumi Chiba Y, Madesh M, Berretta RM, Kubo H, Houser SR. Bone-derived stem cells repair the heart after

- myocardial infarction through transdifferentiation and paracrine signaling mechanisms. *Circ Res.* 2013;113:539-552.
60. 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.
 61. 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.
 62. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ. Res.* 2005;96:151-163.
 63. 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.
 64. Gneocchi 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* 2004;95:343–353.
 70. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med.* 2003;9:702–712
 71. 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.
 72. SegersVFM, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature* 2008; 451: 937-942
 73. Poss, K. D., Wilson, L. G. & Keating, M. T. Heart regeneration in zebrafish. *Science* 2002; 298: 2188–2190.
 74. Heber-Katz, E. et al. The scarless heart and the MRL mouse. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2004; 359: 785-793.
 75. Haris Naseem, R. et al. Reparative myocardial mechanisms in adult C57BL/6 and MRL mice following injury. *Physiol. Genomics* 2007; 30:44–52.
 76. Lane SW, Williams DA, Watt FM. Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 795-
 77. Xu Y, Shi Y, Ding S. A chemical approach to stem-cell biology and regenerative medicine. *Nature*; 20008; 453: 338-344.
 78. Adams, G. B. et al. Therapeutic targeting of a stem cell niche. *Nature Biotechnol.* 2007; 25:238–243.
 79. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002;53:31– 47.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Herbots L, D’hooge J, Eroglu E, Thijs D, Ganame J, Claus P, Dubois C, Theunissen K, Bogaert J, Dens J, Kalantzi M, Dymarkowski S, Bijnens B, Belmans A, Boogaerts M, Sutherland G, Van de Werf F, Rademakers F, Janssens S. Improved regional function after autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with acute myocardial infarction: a randomized, double-blind strain rate imaging study. *Eu Heart J* 2009;30:662–670.
89. 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.
90. 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.
91. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res*. 2004;95:9–20.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbiling 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Lim H. A pilot study to assess effects of mobilized endothelial progenitor cell for ischemic heart disease. *JKM* 2011; 5: 355–363.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Siminiak T, Fiszer 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.
110. 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.
111. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, Pasumarthi KB, Virag JI, 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.
112. Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature*. 2004;428:607–608.
113. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322–329.
114. Yoshioka, T. et al. Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone

- marrowderived CD34+ stem cells in a nonhuman primate model. *Stem Cells* 2005; 23, 355–364
115. Amsalem, Y. et al. Iron-oxide labeling and outcome of transplanted mesenchymal stem cells in the infarcted myocardium. *Circulation* 2007;116, I38–I45.
116. 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.
117. 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.
118. Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet.* 2004; 364:183–192.
119. 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.
120. Lehrke S, Mazhari R, Durand DJ, Zheng M, Bedja D, Zimmet JM, Schuleri KH, Chi AS, Gabrielson KL, Hare JM. Aging impairs the beneficial effect of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor on post-myocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2006;99:553–560.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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
130. 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.
131. 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.
132. Wang Y, Tagil K, Ripa RS, Nilsson JC, Carstensen S, Jorgensen 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.
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:572–583.
 137. 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.
 138. 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.

TERAPI STEM CELL PADA GAGAL JANTUNG

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

Gagal jantung adalah suatu sindroma klinis akibat gangguan struktur atau fungsi pengisian atau daya pompa ventrikel.¹ Manifestasi utama gagal jantung adalah sesak nafas (dyspnea) dan fatigue, dengan keterbatasan olahraga dan retensi cairan, sehingga dapat mengakibatkan kongesti rongga abdomen dan/atau edema perifer. Gagal jantung diklasifikasikan menjadi gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) atau gagal jantung sistolik ($EF \leq 40\%$) dan gagal jantung dengan preservasi fraksi ejeksi (HFpEF) atau gagal jantung diastolik ($EF \geq 50\%$).¹

Di Amerika Serikat, lebih dari 5 juta orang menderita gagal jantung, dan kondisi ini akan semakin meningkat karena kemajuan pengobatan pada pasien penyakit jantung koroner baik medikamentosa atau teknik revaskularisasi misalnya, percutaneous coronary intervention (PCI) dan coronary artery bypass grafting (CABG).² Meskipun tindakan revaskularisasi pada awalnya berhasil, penurunan survival dan rekurensi gejala iskemia dapat terjadi beberapa tahun kemudian karena restenosis pada graft vena, sehingga menimbulkan perburukan gagal jantung.³ Di sisi lain, pada gagal jantung terjadi kerusakan kardiomyosit secara masif, digantikan oleh jaringan fibrosa (parut) sehingga menimbulkan remodeling dan gagal organ.²

Dalam penelitian yang dimuat di *Cellular Molecular Life Science* 2006 di Switzerland, saya mengemukakan bahwa pemicu pembentukan jaringan fibrosa adalah transforming growth factor β -1 (TGF- β 1), yang banyak diekspresikan dalam kondisi gagal jantung.⁴ Peningkatan ekspresi TGF- β 1 mRNA menyebabkan aktivasi sintesis *collagen type I* dan *collagen type III* pada sel kardiomyosit sehingga menimbulkan pembentukan jaringan fibrosa,⁴ dan mengakibatkan penurunan fungsi jantung. Karena itu, upaya untuk mengurangi pembentukan jaringan ini, neovaskularisasi, dan neomiogenesis adalah melalui terapi stem cell.^{5,6} Hasil meta-analisis dari 23 *randomized clinical trials*, dengan jumlah pasien lebih 1.200 orang menunjukkan bahwa terapi stem cell mengurangi kematian dan hospitalisasi ulangan pada gagal

jantung.⁷

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.⁸ Apapun etiologi gagal jantung, hilangnya miosit akibat nekrosis dan atau apoptosis menimbulkan remodeling yang dapat berprogresif menjadi gagal jantung.⁹ "Defisit miosit" pada gagal jantung akibat infark miokard, dapat terjadi akibat hilangnya 25% bagian ventrikel setara dengan 1 miliar miosit.¹⁰ Karena itu, terapi stem cell yang ditujukan untuk *repair* dan regenerasi sel yang rusak dan jaringan parut yang terbentuk dapat meningkatkan fungsi jantung dan mencegah progresivitas gagal jantung.⁸ Supaya terapi bisa berhasil, tidak hanya regenerasi dalam skala besar, tetapi kontraksi yang sinkron secara mekanik melalui vaskulogenesis sangat penting untuk memberikan nutrisi untuk kardiomyosit.^{11,12}

Pendekatan farmakologik terapi gagal jantung sekarang adalah untuk menghilangkan gejala pasien dengan obat-obatan digitalis, diuretik, dan antagonis neurohormonal seperti angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), angiotensin receptor blocker (ARB), β -blocker, dan antagonis aldosteron untuk mencegah penyakit¹³ dan pendekatan pembedahan dengan pemasangan *implantable cardioverter defibrillators* and *cardiac resynchronisation therapy* (CRT) pada populasi tertentu.¹⁴ Meskipun dengan intervensi farmakologik dan pembedahan, gagal jantung tetap merupakan penyakit berprogresif sehingga angka morbiditas dan mortalitas tinggi mencapai 30-40% kematian dalam tahun pertama ketika didiagnosis gagal jantung.¹⁵ Karena itu, bab ini akan memfokuskan pada pendekatan terapeutik yang baru yaitu stem cell.¹³

STRATEGI NONFARMAKOLOGIK

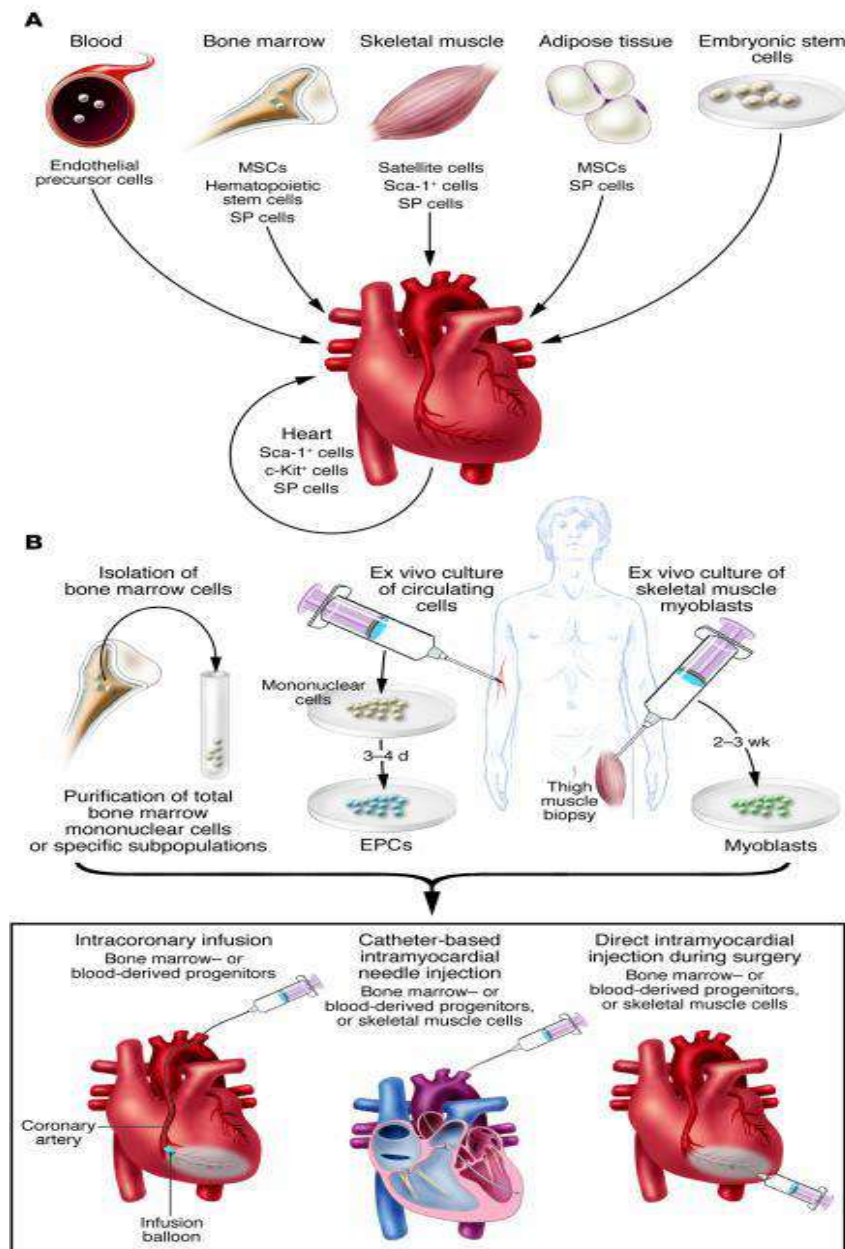
STEM DAN PROGENITOR CELL

Ada 3 tipe stem cell : stem cell embrio, stem cell dewasa dan induced pluripotent stem cell (iPCs),¹³ Stem cell embrio mempunyai kapasitas untuk

5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung

menghasilkan semua tipe sel dan mampu membentuk jaringan dan organ (Gambar 1).¹⁶ Stem cell 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 secara *in vitro*.¹⁷

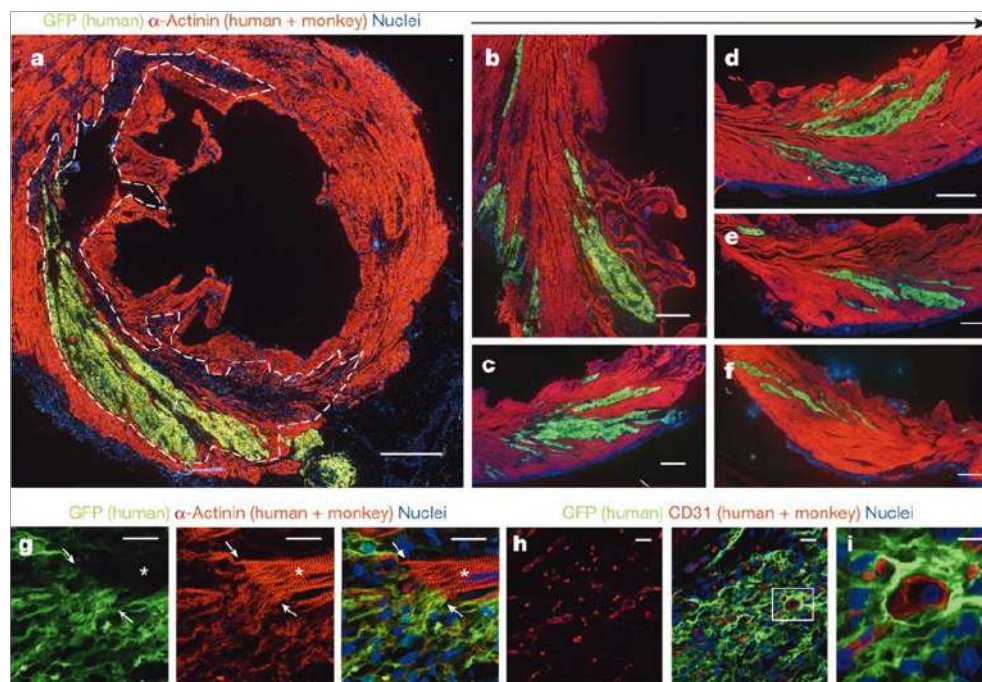


Gambar 1. Sumber sel untuk *cardiac repair* dan rute pemberian. (A) Sel yang telah diteliti termasuk skeletal muscle myoblast, unfractionated bone marrow, dan sel progenitor endotel sirkulasi. Sel dalam studi preklinis; MSC (mesenchymal stem cell) sumsum tulang, sel multipoten dari sumber lain. (B) Sel digunakan melalui intrakoronar (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.

Dalam penelitian Chong *et al.*, dimuat di Nature 2014, mendapatkan bahwa kardiomiosit yang didapat dari stem cell embrio dapat meregenerasikan infark miokard primata (makakus) setelah diberikan secara intramiokard sebanyak satu miliar sel. Remuskularisasi (pembentukan otot jantung) yang terjadi secara progresif mengalami immaturasi dalam 3 bulan setelah engraftment (Gambar 2).¹⁸ Graft yang terbentuk mengalami perfusi oleh pembuluh darah hewan primata dan persambungan secara elektromekanik terjadi antara graft dengan miosit dalam 2 minggu engraftment. Studi *in vivo* ini membuktikan bahwa remuskularisasi pada jantung manusia memungkinkan terjadi, namun potensi terjadinya aritmia harus diatasi. Karena itu, keamanan dan masalah etika penggunaan sel embrio masih diperdebatkan.¹³

Pengamatan Yamanaka *et al.*,¹⁹ bahwa sel dewasa terdiferensiasi dapat direprogram menjadi sel pluripoten dengan memberikan 4 jenis protein pluripotensi OCT4, SOX2, Myc and KLF4 (Gambar 3)²⁰ atau produk gen pada mencit¹⁹ dan manusia,^{22,22} menimbulkan peminatan besar terhadap penggunaan induced pluripotent stem cell (iPCs) untuk regenerasi kardiomiosit.¹³ James Thomson *et al.*, 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 iPS 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*.



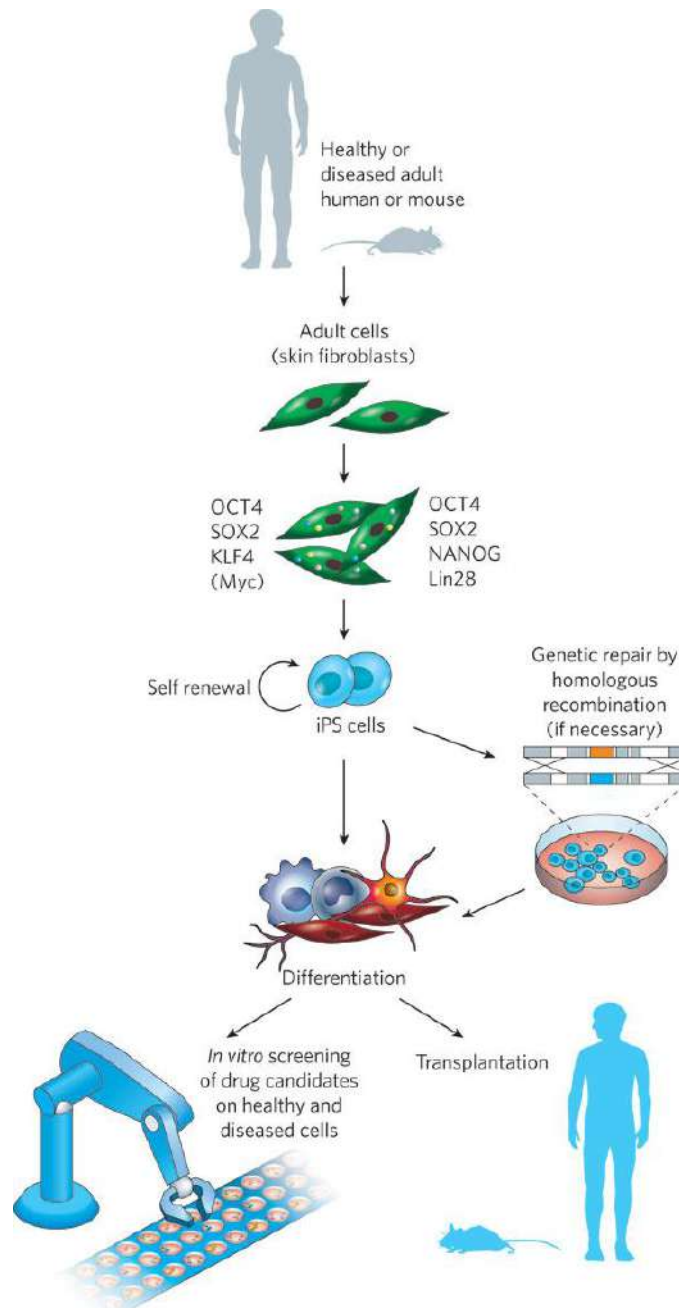
Gambar 2. Remuskularisasi jantung makakus dengan kardiomiosit manusia; a-i, Imunofluorescence konfokal jantung makakus dengan infark miokard dan dilakukan transplantasi dengan kardiomiosit manusia yang didapat dari stem cell embrio (hESC-CM, human embryonic stem-cell-derived cardiomyocytes). Graft pada hari ke 14 dan 84 pasca engraftment (h-i). a, Remuskularisasi pada regio infark (garis terputus-putus) dengan hESC-CM yang mengekspresikan GFP. Kontraktin aktinin (warna) diekspresikan oleh kardiomiosit monyet atau manusia. Skala bar, 2000 mm. b-f, image dari regio periinfark pada jantung yang sama ditunjukkan pada a, menunjukkan engraftment hESC-CM yang luas. Skala bar: 1000 mm (b-e); 200 mm (f). g, Graft-host interface (panah) pada hari ke 14 dengan α-aktin (merah) mengekspresikan kardiomiosit (panah). Perhatikan bahwa penampang melintang sarkomer (tanda bintang) menunjukkan alignment yang lebih besar daripada graft hESC-CM. Skala bar, 25 mm. h-i graft hESC-CM mengandung pembuluh darah dari host dilapisi sel endotel CD31. Skala bar, 20 mm. Inset skala bar 10mm. GFP, green fluorescence protein.

Dikutip dari Chong JJH, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, Mahoney Jr WM, Biber BV, Cook SM, Palpant NJ, Gantz JA, Fugate JA, Muskheli V, Gough GM, Vogel KW, Astley CA, Hotchkiss CE, Baldessari A, Pabon L, Reinecke H, Gill EA, Nelson V, Kiem HP, Laflamme MA, Murry CE. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. *Nature* 2014; 510: 273-277.

5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung

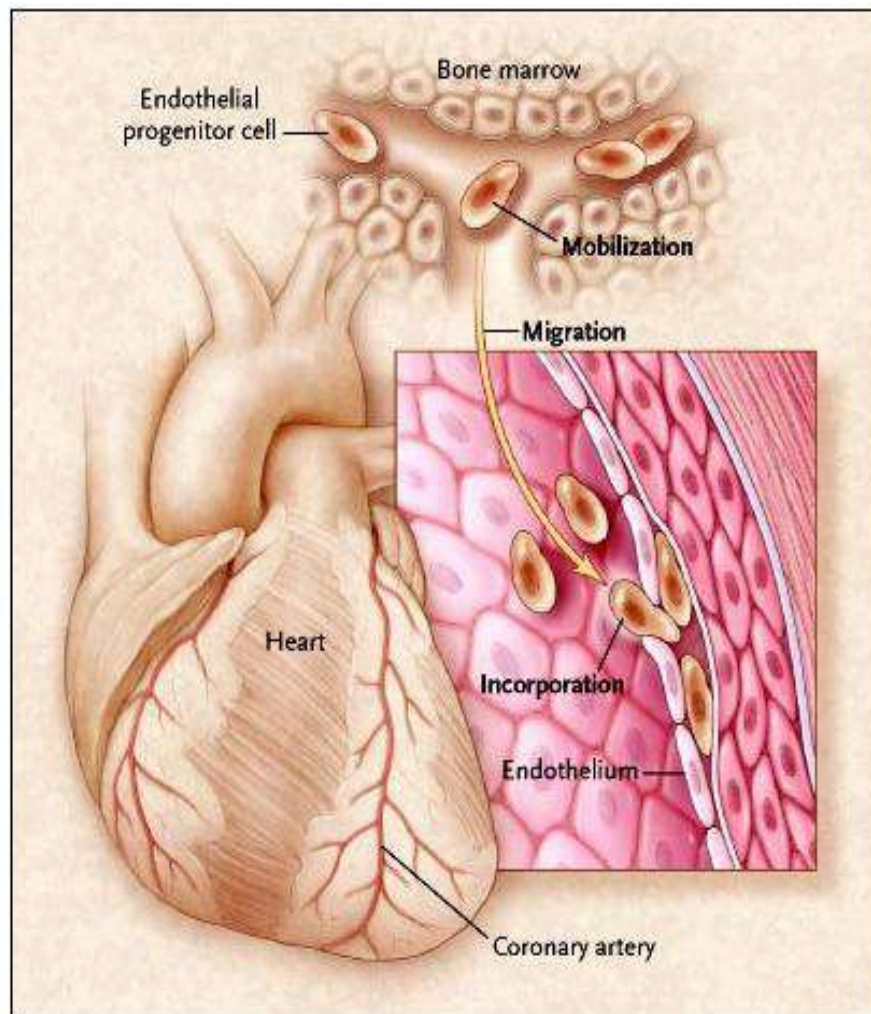
Sel iPC dapat berdiferensiasi menjadi semua tipe sel kardiovaskuler. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa transplantasi sel iPC dapat meningkatkan fungsi jantung.²³ Penggunaan sel iPS yang bersifat *patient-specific* untuk regenerasi jantung jelas dapat mengatasi masalah etika dan tanpa menimbulkan imunogenisitas karena sel

diambil dari pasien sendiri.^{1 (13)} Namun masalah imunogenisitas alogenik,²⁴ pembentukan tumor dan ketidakstabilan genetik merupakan problem yang perlu diatasi.¹³ Di sisi lain, sel iPS perlu dikultur dan dipropagasi selama berminggu-minggu, sehingga terbatas bagi penggunaan untuk kondisi akut seperti infark miokard akut.¹³



Gambar 3. Kazutoshi Takahashi dan Shinya Yamanaka pertama kali pada tahun 2006 menunjukkan bahwa 4 protein pluripotensi : 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.



Gambar 4. 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.

Stem cell dewasa terdiri dari 3 kelompok berbeda : sel derivat sumsum tulang, stem cell atau progenitor sirkulasi (sebagian berasal dari sumsum tulang), dan stem cell residen jaringan. Stem cell sumsum tulang dipergunakan pada sebagian besar uji klinis, berisikan sejumlah sel progenitor, termasuk stem cell 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 pasca iskemia. Sel ini merupakan hemangioblast, dengan marker CD133⁺ dan CD34⁺ dan marker endotel berupa *vascular endothelial growth factor*

(VEGF) (KDR, kinase insert domain, Flk-1) receptor 2.²⁵ 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 4).²⁶

Penemuan stem cell residen jaringan di dalam jantung yaitu cardiac stem cell (CSC), memungkinkan 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.¹³

PENELITIAN EKSPERIMENTAL

Transplantasi sel untuk mengadakan *repair* terhadap jaringan parut merupakan tantangan paling besar karena sel yang ditransplantasikan mendapat suplai darah terbatas dengan lingkungan mikro yang menghalangi proses regenerasi baik transdiferensiasi menjadi sel vaskuler atau kardiomyosit.⁸ 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.^{27,28,29} Walaupun miotube yang terbentuk dapat berkontraksi dalam respon terhadap rangsangan elektrik,^{30,31} sel ini tidak mengekspresi *intercalated disc protein N-cadherin* atau *connexin 43*. Ini menunjukkan bahwa secara elektromekanik sel ini tidak menyatu dengan kardiomyosit resipien.³² Meskipun terdapat perbaikan fungsi jantung pada hewan coba, *engraftment* sel yang terjadi semakin hilang.³³ Mioblast yang disuntikkan tidak merangsang angiogenesis setempat.³⁴ Reentrant arrhythmia yang terjadi dapat dikurangi dengan membuat sel mengekspresikan lebih banyak *connexin 43* dengan rekayasa genetik.^{35,36,37} Metode ini kelak diharapkan dapat mengatasi aritmia ventrikel pada gagal jantung kronik akibat transplantasi mioblast skeletal. Gagal jantung kronik sendiri juga memiliki risiko tinggi aritmia karena penyakit jantung iskemik yang mendasarinya.³⁷

PENELITIAN KLINIS

SKELETAL MYOBLAST

Penggunaan skeletal myoblast (mioblast otot rangka) untuk regenerasi kardiomyosit pada pasien gagal jantung pada awalnya berupa laporan kasus,³⁸ kemudian diikuti beberapa studi skala kecil yang meneliti keamanan dan kelayakan transplantasi mioblast pada pasien dengan kardiomiopati iskemik (Tabel 1).⁸ Mioblast manusia diisolasi dari otot skeletal pasien sendiri (autologus) dengan melakukan biopsi dan spesimen yang diperoleh

diekspansi secara *ex vivo* selama 2-3 minggu,^{39,40,41} dan disuntikkan ke dalam dinding ventrikel.¹³ Dari hasil studi, timbul kekhawatiran terhadap graft mioblast sebagai substrak aritmogenik.⁴² Pada uji klinis pertama,³⁹ terdapat 10 pasien yang menjalani CABG mendapat suntikan mioblast ke dalam jaringan parut. Empat pasien menderita takikardia ventrikel 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 elektrottonik. Injuri lokal juga menimbulkan aritmogenesis.^{37,39,43} 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.⁴⁴ Kebanyakan studi menggunakan mioblast mendapatkan perbaikan fraksi ejeksi global dan regional wall motion.^{39, 40, 41, 45} Laporan lain menambahkan bahwa terdapat peningkatan viabilitas pada area suntikan miokard.^{40,44} Namun, jumlah pasien yang kecil, tidak adanya kelompok kontrol, dan efek perancu revaskularisasi, menyebabkan tidak dapat ditarik kesimpulan yang meyakinkan.

STEM CELL SUMSUM TULANG (BONE MARROW CELL)

Dalam satu uji klinis, dilakukan suntikan stem cell sumsum tulang secara transepikardial ke dalam zona infark pada 12 pasien yang menjalani CABG, operasi bypass di area miokard yang tidak mendapatkan suntikan stem cell.^{46,47} Penelitian ini dilakukan pada pasien yang tidak lama mengalami infark (Tabel 1).⁸ Tidak ada komplikasi aritmia ventrikel hingga 14 bulan.⁴⁷ 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 selektif 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.⁴⁸

Tabel 1. Terapi Sel Pada Pasien Kardiomiopati Iskemik

Studi	n	LVEF	Tipe Sel	Dosis	Wkt stlh MI	Outcome
Menasche et al. ^{31 (39)}	10	24± 4%	Mioblast	8.7± 1.9x10 ⁸	3-228 bln	Rwm, Global EF
Herreros et al. ^{32 (40)}	11 t	36±8%	Mioblast	1.9±1.2x10 ⁸	3-168 bln	Rwm, glb EF, viabilitas area ift
Siminiak et al. ^{33 (41)}	10 t	25±40%	Mioblast	0.04±5.0x10 ⁷	4-108 bln	Rwm, glb EF
Chacques et al. ^{36 (44)}	20 t	28±3%	Mioblast	3.0±0.2x10 ⁶	tdk dilapor	Rmw, glb EF viabilitas area ift
Smits et al. ^{37 (45)}	5 t	36 ±11%	Mioblast	2.0±1.1x10 ⁸	24-132 bln	Rwm, Gbl EF
Stamm et al. ^{38,39 (46,47)}	12 t	36 ±11%	CD 133 ⁺	1.0-2.8x10 ⁶	3-12 mgg	Glb EF, LVEDV, Perfusion
Assmus et al. ^{40,48}	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. 39, 44, 46,47 disuntikkan transepikardial saat CABG (CABG hanya dilakukan pada area tidak disuntik stem cell.

Ref. 40,41 disuntikkan transepikardial saat CABG (CABG dilakukan pada area disuntik dan tidak dengan stem cell.

Ref. 45 disuntikkan transendokardial.

Ref. 48 disuntikkan intrakoroner.

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 Stem Cell Pada Gagal Jantung Iskemik Kronik

Nama Uji Klinis	Jlh Ps	Sel	End point Prm	Pemberian
Marvel	390	Skeletal Mioblast	6-menit treadmill 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, left 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.*

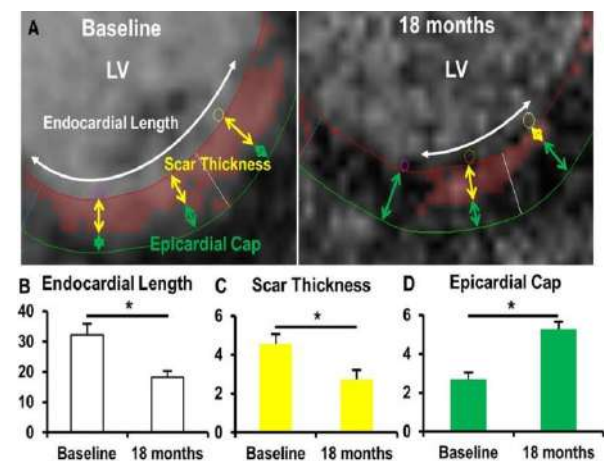
5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung

Studi yang telah dipublikasi meneliti kemungkinan pemberian BMC secara intrakoronar melalui balon katete 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.⁴⁹ Penelitian yang dilakukan oleh kelompok Erbs⁵⁰ dan TOPCARE-CHF yang menginfuskan EPC (endothelial progenitor cell) dimobilisasi dengan G-CSF 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.⁵¹ 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.

Beberapa uji klinis menggunakan sel sumsum tulang pada pasien dengan gagal jantung iskemik telah dipublikasikan (Tabel 2).¹³ 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 mononuklear (campuran sel heterogen dari stem cell hematopoetik, sel progenitor endotel, mesenchymal stem cell dan SP (side population) cell). Dalam beberapa studi, digunakan fraksi sel hematopoetik dan sel progenitor endotel yang mengekspresikan protein marker CD133⁺ atau CD34⁺ juga sel mengekspresikan CD34⁺ dan homing receptor CXCR4.⁵²

Penggunaan mesenchymal stem cell dalam studi the Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) pada pasien chronic ischemic cardiomyopathy dengan gangguan fungsi ventrikel kiri. Hasil penelitian mendapatkan bahwa pada pasien yang disuntikkan mesenchymal stem cell (MSC) secara intramiokard menunjukkan reduksi jaringan fibrosa (parut), peningkatan perfusi jaringan dan fungsi regional pada tempat suntikan, yang dinilai dalam 18 bulan setelah mendapat terapi stem cell ini (Gambar 5).² Studi ini menggunakan

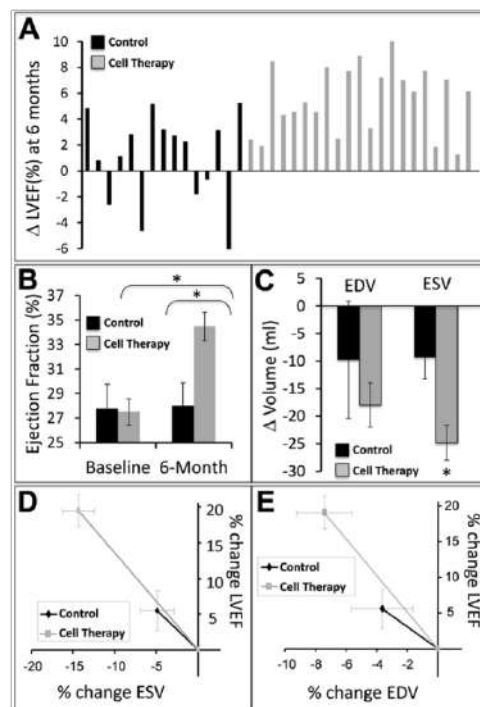
pencitraan MRI untuk menilai perubahan jaringan parut dan fungsi pada tempat suntikan MSC untuk melihat revaskularisasi dengan menyeleksi segmen hipokinetik/akinetik. Peningkatan perfusi jaringan dan perbaikan fungsi regional serta pengurangan jaringan parut menunjukkan bahwa MSC memiliki sifat antifibrotik, neovaskularisasi dan neomiogenesis, sehingga terjadi peningkatan LVEF sebesar $(+9.4 \pm 1.7\%, p = 0.0002)$ dan pengurangan massa jaringan parut $(-47.5 \pm 8.1\%; p < 0.0001)$ dibandingkan dengan *baseline*.²



Gambar 5. Analisis topografi pada segmen jantung yang mendapat MSC. A, Analisis topografi dilakukan pada *late contrast enhanced image* menunjukkan jaringan parut (warna merah). Pengukuran dilakukan terhadap panjang jaringan parut *baseline* pada endokardium (tanda kepala panah ganda berwarna putih). Setelah jaringan parut tengah pada batas endokardium diberi tanda, maka ketebalannya diukur (jarak antara batas endokardium ke batas distal jaringan parut; tanda kepala panah ganda berwarna kuning). Juga diukur jarak batas epikardium ke batas distal area jaringan parut (*Epicardial cap*; tanda kepala panah ganda berwarna hijau). Pengukuran yang sama diulang pada setengah sisi lateral jaringan parut. Nilai akhir pada setiap jaringan parut adalah hasil rata-rata. Hal yang sama ditentukan pada foto pencitraan yang diperoleh pada 18 bulan. B, panjang endokardium berkurang pada 18 bulan. C, ketebalan jaringan parut menurun pada 18 bulan. D, ketebalan *epicardial cap* meningkat pada 18 bulan. $p < 0.05$ untuk uji berpasangan. Dikutip dari Karantalis V, DiFede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, Fishman J, Pattany P, McNiece I, Conte J, Schulman S, Wu K, Shah A, Breton E, Davis-Sproul J, Schwarz R, Feigenbaum G, Mushtaq M, Suncion VY, Lardo AC, Borrello I, Mendizabal A, Karas TZ, Byrnes J, Lowery M, Heldman AW, Hare JM. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) Trial. *Circ Res*. 2014;114:1302-1310.

Dalam penelitian terhadap 6 pasien dengan gagal jantung iskemik ini dengan menggunakan pemeriksaan cardiac MRI,² memberikan hasil pencitraan terbaik berupa penebalan dinding sistolik yang terjadi pada area yang mendapat terapi stem cell dan berkurangnya efek pada area yang mendapat revaskularisasi.⁵³ Hal ini menunjukkan bahwa bukti berbasis bukti pencitraan ini yang pertama kali digunakan dalam penilaian terapi stel cell bersamaan dengan tindakan coronary artery bypass grafting (CABG) adalah untuk menjelaskan mekanisme sinergistik.⁵³ Mekanisme yang mendasari manfaat penggunaan MSC adalah multifaktorial.^{54,55,56,57} MSC melepaskan matrix metalloproteinase bersifat antifibrotik, memodulasi proliferasi stem cell, dan diferensiasi,⁵⁸ merangsang neovaskularisasi,^{59,60} menimbulkan *intercellular coupling* dengan kardiomyosit,⁶¹ dan memediasi perubahan Akt yang dependent terhadap kalsium dan upregulasi Cx43.⁶² Semua mekanisme ini menjelaskan manfaat reduksi jaringan parut, perbaikan perfusi dan kontraktilitas dari terapi MSC.²

Studi C-Cure (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failURE), menggunakan mesenchymal stem cell cocktail-based priming pada 21 pasien dengan gagal jantung iskemik dan 15 pasien gagal jantung menggunakan terapi standar. Hasil penelitian mendapatkan bahwa setelah di follow up selama 6 tahun diperoleh peningkatan left ventricular ejection fraction (LVEF) pada kelompok terapi stem cell (dari $27.5 \pm 1.0\%$ menjadi $34.5 \pm 1.1\%$) versus terapi standar sebagai kontrol (dari $27.8 \pm 2.0\%$ menjadi $28.0 \pm 1.8\%$, $p < 0.0001$). Reduksi *left ventricular end-systolic volume* (-24.8 ± 3.0 ml vs. -8.8 ± 3.9 ml, $p < 0.001$) (Gambar 6).⁶³ Peningkatan LVEF yang diamati selama 6 bulan merupakan prediktor paling kuat dari manfaat terapi stem cell pada gagal jantung.^{64,65} Peningkatan EF ini berhubungan dengan penurunan *end systolic volume*, suatu pertanda terhadap perbaikan remodeling patologik.⁶⁶



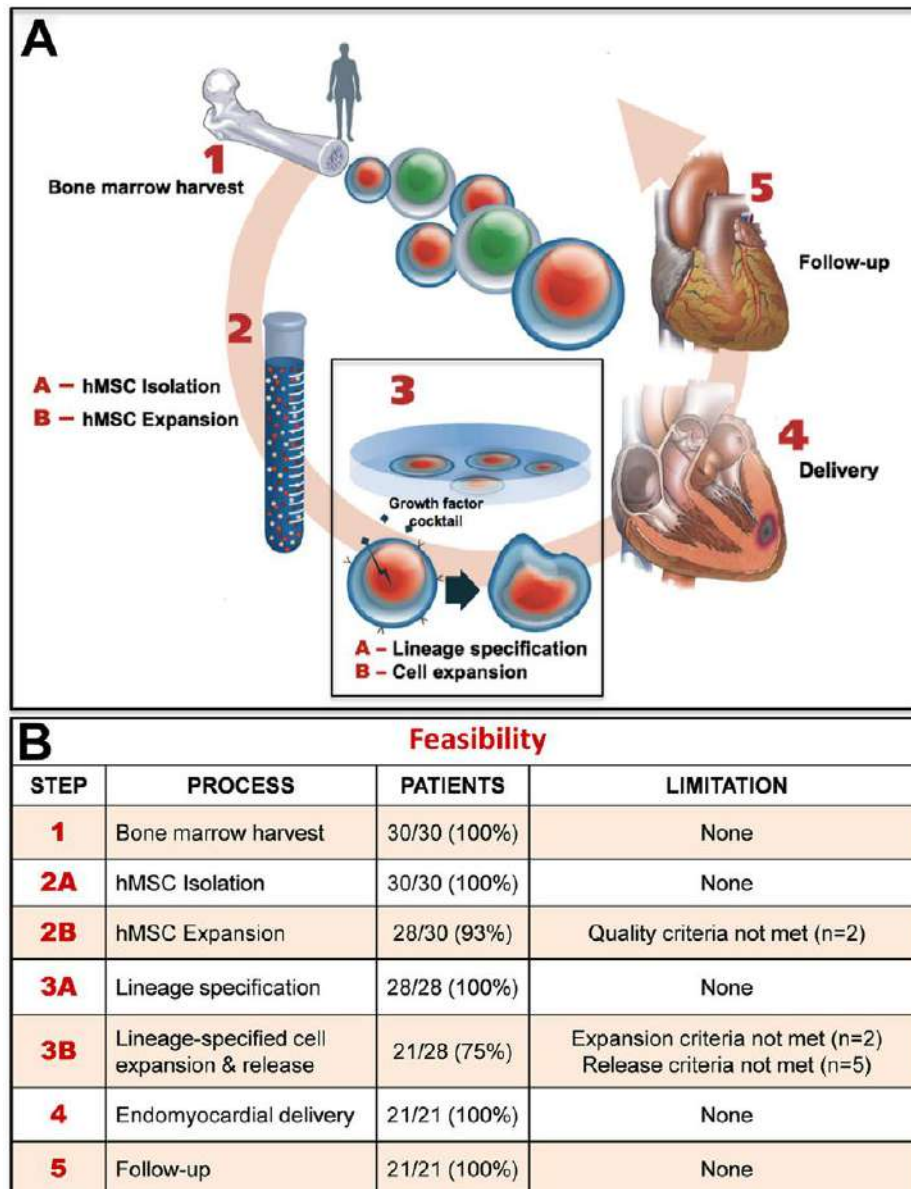
Gambar 6. Pengaruh terapi stem cell terhadap fungsi dan struktur jantung pada *follow up* 6 bulan (A) perubahan left ventricular ejection fraction pada setiap pasien. Kelompok kontrol meliputi pasien yang mendapat terapi standar. Terapi stem cell termasuk pasien mendapat terapi standar plus cardiopoietic stem cell. (B) Nilai median LVEF sebelum dan sesudah 6 bulan. (C) Perubahan LVEDD (D) dan LVESD (E) sebelum dan sesudah 6 bulan. Pengaruh cardiopoietic stem cell therapy terhadap remodeling jantung dibandingkan dengan terapi standar (kontrol). Perubahan LVEF digambarkan terhadap perubahan LVESD (D) dan EDV (E). Perubahan berarti adanya perbedaan parameter yang diukur sebelum dan 6 bulan sesudah terapi.

Dikutip dari Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, Nakadi BE, Banovic M, Beleslin B, Vrolix M, Legrand V, Vrints C, Vanoverschelde JL, Crespo-Diaz R, Homsy C, Tendera M, Waldman S, Wijns W, Terzic A. Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure. The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2329-38.

5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung

Penyuntikan cardiopoietic stem cell dalam studi ini dilakukan secara endomiokard, dituntun dengan *left ventricular electromechanical mapping*, membuktikan bahwa pemberian MSC secara autologous pada pasien gagal jantung aman dilakukan

setelah dievaluasi selama 2 tahun. Stem cell kelas baru hasil optimalisasi ini berdasarkan konsep yang telah terbukti dari studi preklinis, (Gambar 7),⁶³ yang menunjukkan manfaat lebih besar dibandingkan dengan stem cell yang tidak spesifik.⁶⁷



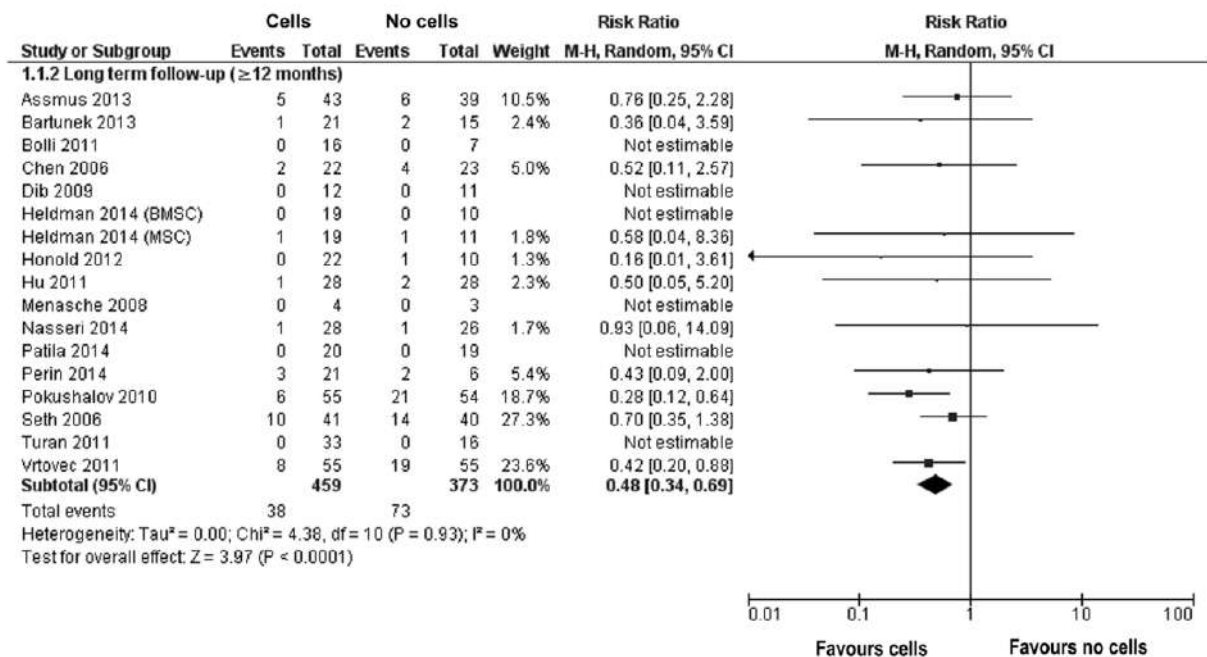
Gambar 7. Cardiopoiesis merupakan suatu proses pentahapan ekspansi mesenchymal stem cell pasien untuk memperoleh kemurnian stem cell dengan dosis $>600 \times 10^6$ cells. (A). Dalam uji C-CURE, setelah diperoleh sumsum tulang (step 1) dan isolasi/ekspansi dengan menggunakan cardiogenic growth factor cocktail (step 3A) diikuti ekspansi dengan kultur (step 3B). Cardiopoietic stem cell yang diperoleh sesuai dengan kriteria kualitas kontrol dan dikemas untuk diberikan (step 4) dengan *follow up* sesuai dengan study design (step 5). (B) Penilaian kelayakan stem cell sumsum tulang, human MSC scale up, lineage specification, dan pemberian endomiokard dilakukan melalui *follow up* dari cardiopoietic stem cell.

Dikutip dari Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, Nakadi BE, Banovic M, Beleslin B, Vrolix M, Legrand V, Vrints C, Vanoverschelde JL, Crespo-Diaz R, Homys C, Tendera M, Waldman S, Wijns W, Terzic A. Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure. The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2329-38.

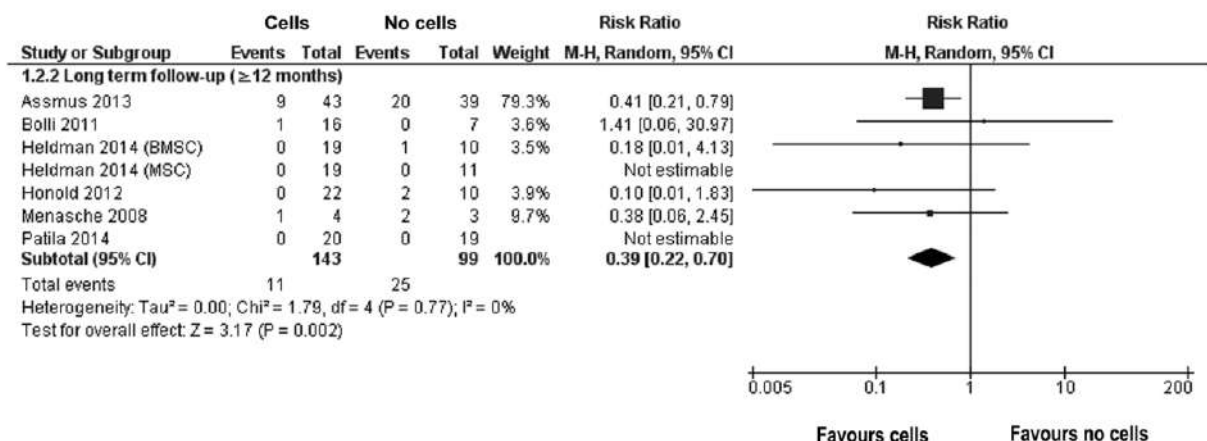
Akhir akhir ini, Fisher et al memuat hasil meta-analisis terhadap 31 studi (1521 subjek) untuk menilai risiko kematian dan rehospitalisasi pada pasien dengan gagal jantung. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat penurunan secara signifikan pada pasien yang mendapat terapi stem cell, baik status performan, kapasitas latihan, left ventricular ejection fraction dan kualitas hidup. Pemeriksaan darah menunjukkan penurunan brain natriuretic peptide dan tidak didapati insiden aritmia. Meta-analisis ini menunjukkan bahwa terjadi reduksi

kematian jangka panjang (≥ 12 bulan) pada pasien mendapat stem cell sebesar 52% (RR 0.48, 95% CI 0.34-0.69, $p < 0.0001$; Gambar 8A).² Hasil ini tetap signifikan jika ditambahkan uji klinis gagal jantung iskemik dengan penurunan kematian sebesar 48% ((RR 0.42, 95% CI 0.25–0.71, $p = 0.001$). Sedangkan, risiko rehospitalisasi (rawat nginap ulangan) yang disebabkan gagal jantung yang mendapat terapi stem cell menurun secara signifikan dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi sel sebesar 61% (RR 0.39, 95% CI 0.22–0.70, $p = 0.002$; Gambar 8B).²

A Mortality



B Rehospitalization



Gambar 8. Efek terapi stem cell terhadap outcome selama dilakukan follow up (>12 bulan). Risk ratio (RR) kematian (A) dan RR rehospitalisasi karena perburukan gagal jantung (B). CI, confidence interval; MSC, mesenchymal stem cells. Dikutip dari Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res.* 2015;116:1361-1377.

5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung

Tabel 3. Perbedaan parameter rata-rata dari pasien yang mendapat terapi stem cell sumsum tulang dengan kontrol berdasarkan lamanya follow up

Follow-Up Duration, mo	Difference in Mean	95% Confidence Interval	P
LVEF			
0–3	4.78	3.22–6.34	<0.00001
4–6	3.47	2.35–4.59	<0.00001
7–12	5.93	4.56–7.30	<0.00001
13–24	2.14	0.25–4.02	<0.03
>24	6.91	3.37–10.45	0.0001
Infarct size			
0–3	–6.19	–9.73 to –2.64	0.0006
4–6	–2.94	–4.60 to –1.29	0.0005
7–12	–5.60	–9.67 to –1.53	0.007
>12	–2.39	–2.78 to –2.01	<0.00001
LVESV			
0–3	–9.33	–13.66 to –5.00	<0.00001
4–6	–5.68	–7.83 to –3.54	<0.00001
7–12	–14.52	–19.35 to –9.68	<0.00001
>12	–9.47	–14.51 to –4.44	0.0002
LVEDV			
0–3	–2.92	–7.09 to 1.26	0.17
4–6	–2.90	–4.92 to –0.89	0.005
7–12	–7.65	–12.48 to –2.83	0.002
>12	–4.37	–7.84 to –0.90	0.01

LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; dan LVESV, left ventricular end-systolic volume.

Dikutip dari Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2012;126:551-568.

Dalam meta-analisis ini melibatkan pasien gagal jantung iskemik dan noniskemik (dilated cardiomyopathy), sehingga sampai sekarang meta-analisis yang mengevaluasi pasien gagal jantung tergolong yang paling komprehensif.² Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terapi stem cell menurunkan angka kematian dan rehospitalisasi secara signifikan yang disebabkan perburukan gagal jantung, meningkatkan LVEF moderat, mengurangi gejala gagal jantung yang diukur dari kelas fungsional NYHA (New York Heart Association), dan kadar BNP/NT-ProBNP dalam darah, dan juga memperbaiki kapasitas olahraga dan kualitas hidup pasien.² Systemic review and metanalisis juga pernah melaporkan pasien gagal jantung yang mendapat terapi stem,^{69,70,71,72} dan

reduksi mortalitas dan rehospitalisasi akibat perburukan gagal jantung.⁷⁰

Studi yang melibatkan 31 randomized clinical trials (RCT) pasien gagal jantung, dengan 14 RCT juga telah dianalisis dari Cochrane systemic review dan meta-analisis.⁶³ Jumlah RCT yang dimasukkan dalam studi ini termasuk 9 uji klinis menggunakan stem cell sumsum tulang, 4 skeletal mioblast, 1 cardiac stem cell, dan 3 uji terhadap pasien gagal jantung noniskemik (dilated cardiomyopathy). Nilai statistik yang digunakan dalam studi ini lebih kuat dan mengkonfirmasi hasil penelitian terdahulu.⁷⁰

Dalam studi ini juga mengkonfirmasi penemuan perbaikan kelas NYHA dan penurunan

rehospitalisasi secara signifikan.⁷⁰ Metaanalisis yang dilaporkan Jeevanantham et al. mendapatkan perbaikan LVEF hingga 24 bulan, sedangkan reduksi infarct size dan volume ventrikel hingga 12 bulan, menunjukkan bahwa terapi stem cell sumsum tulang memberikan perbaikan terhadap struktur dan fungsi ventrikel kiri dalam jangka panjang (Tabel 3).⁷³

MOBILISASI SEL PROGENITOR ENDOTEL

Penggunaan sel progenitor hematopoetik CD34⁺, suatu subfraksi dimobilisasi sumsum tulang melalui GCSF (granulocyte colony stimulating factor) ke dalam darah perifer.⁷⁴ 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 dibandingkan efek buruk leukosit.⁷⁵ Justru pada

infark miokard akut, peningkatan leukosit imatur segera setelah infark akan mempunyai fraksi ejeaksi lebih tinggi dalam 6 bulan dibandingkan dengan tidak ada sel imatur.⁷⁶ Karena itu, suntikan GCSF tidak meningkatkan sitokin inflamasi pada manusia. Prosedur ini juga tidak berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian koroner akut atau kronik.^{77,78} Uji klinis yang telah dan sedang berlangsung menggunakan mobilisasi GCSF dapat dilihat pada Tabel 4.^{13, 79}

Pengamatan penelitian eksperimental menunjukkan bahwa mobilisasi BMC dengan GCSF meningkatkan jumlah kardiomyosit^{83, 84} yang dilabel dengan GFP+ dan nonmyosit di area zona dan batas infark (Gambar 9).⁸⁵ 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 GSCF terdapat peningkatan kardiomyosit.

Tabel 4. Uji Klinis Terapi Sel Progenitor Endotel Pada Gagal Jantung Kronik Dimobilisasi GCSF

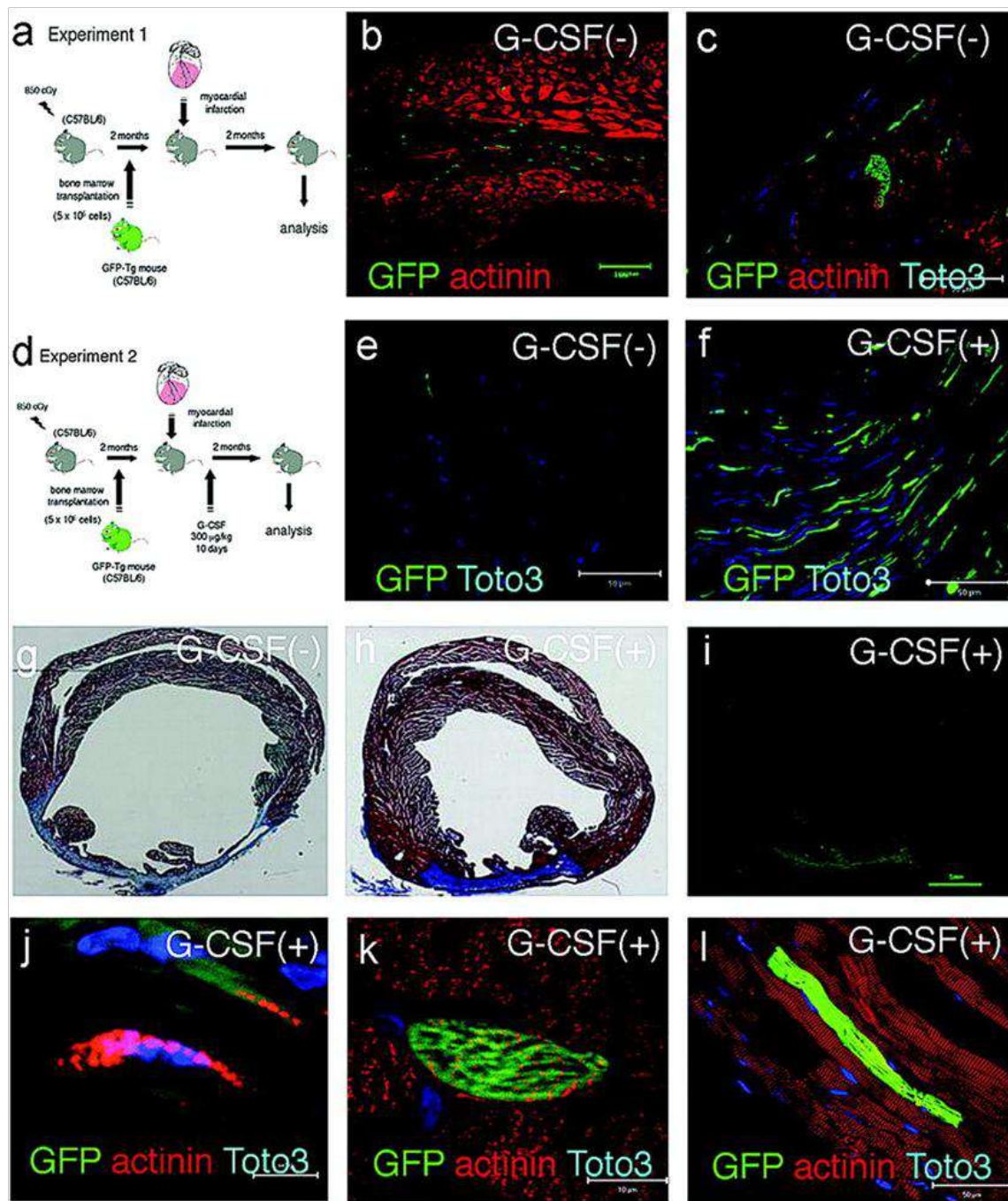
Studi	Jlh Ps	Tipe Sel	Pemberian	Outcome primer	p
Ozbaran et al. ⁵¹⁽⁸⁰⁾	6	GCSF-mobilized PBMNCs	CABG	Safety & feasibility	NA
Erb et al. ⁵²⁽⁸¹⁾	13	GCSF-mobilized CPCs	IC	CFR and LVEF	<0.05
Boyle et al. ⁵³⁽⁸²⁾	5	GCSF-mobilized CD34	IC	Safety & feasibility	NA
Pompilio ⁵⁴⁽⁸³⁾	4	GCSF-mobilized	CABG AC133	Safety & feasibility	NA et al. ⁵⁴
REGEN-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.*

5. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung



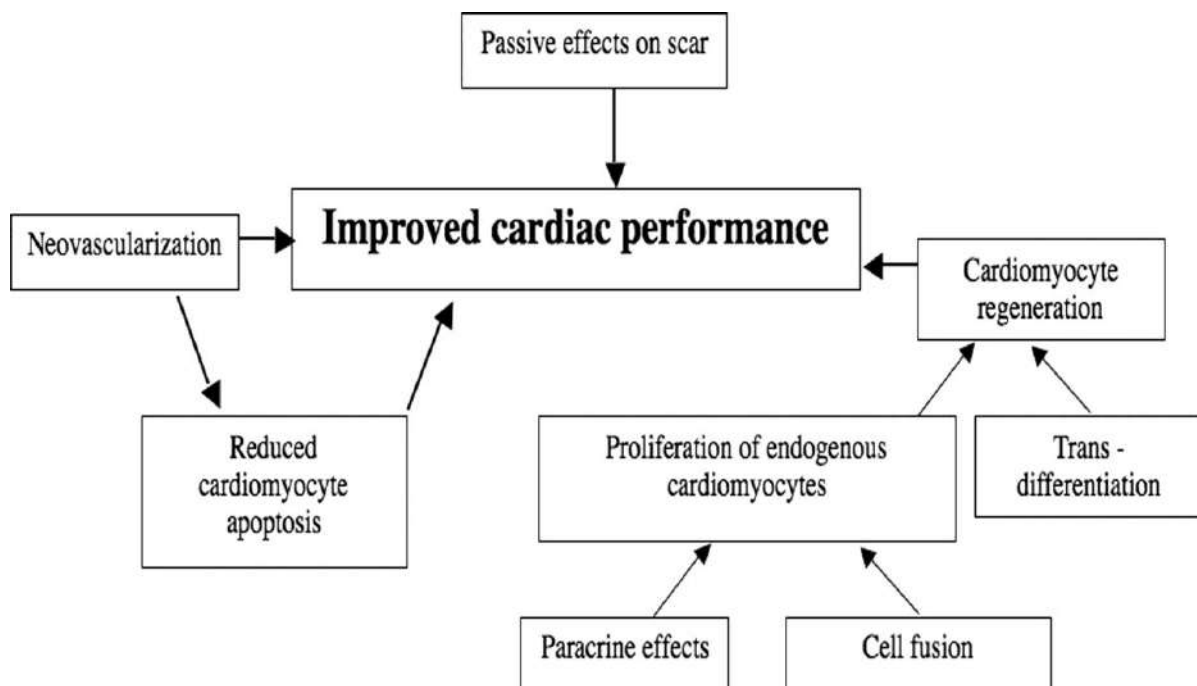
Gambar 9. Sel sumsum tulang di area infark dan efek G-CSF. a, Protokol transplantasi sumsum tulang dan infark miokard. b dan c, sel menyerupai fibroblast dengan GFP+ dapat dilihat di area infark (b), tetapi sangat jarang dijumpai kardiomyosit berlabel GFP+ di area atau batas iskemik (c). d. Pemberian G-CSF setelah infark miokard. e dan f, Jumlah sel menyerupai fibroblast dengan GFP+ meningkat signifikan dibandingkan kelompok tidak diberikan G-CSF. g-i, 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.

MEKANISME KERJA BERBAGAI TIPE STEM CELL

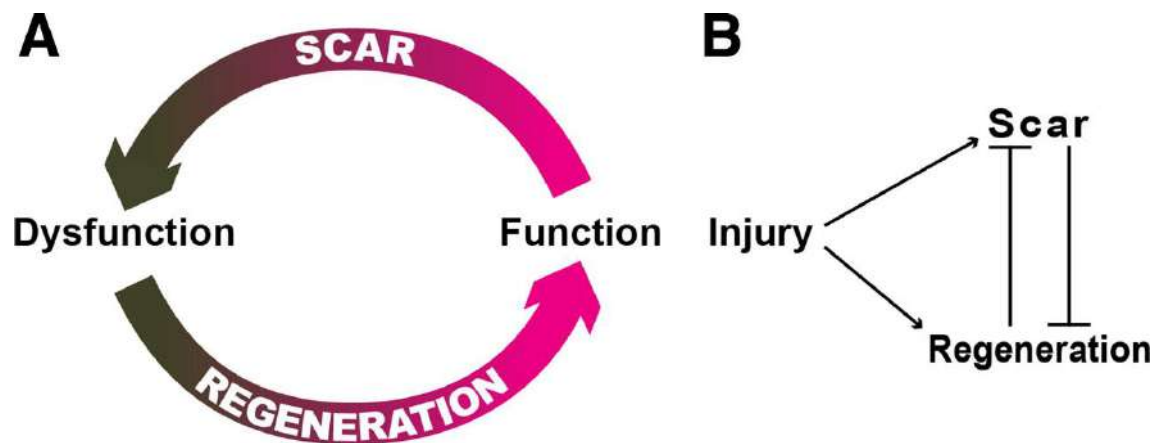
Ide klasik yang memotivasi terapi stem cell adalah bahwa pemberian stem cell dapat memperbaiki kerusakan jantung melalui regenerasi aktif (lihat bab 6, vol 1) akibat transdiferensiasi stem cell.^{86, 87, 88, 89} Namun, data baru memberikan mekanisme alternatif lain (Gambar 10).⁷⁹ Stem cell eksogen juga dapat merangsang proliferasi stem cell jantung endogen atau stem cell melalui neovaskularisasi^{90,91} atau kerja signal parakrin.⁹² Sebenarnya, observasi skenario preklinis dan klinis memungkinkan untuk mengembangkan konsep baru bahwa terapi sel berkontribusi terhadap perbaikan niche stem cell (lihat bab 5, vol 1), memfasilitasi kemampuan jantung mengobatinya sendiri.⁹³ Ada juga mengusulkan bahwa stem cell eksogen menyebabkan *repair* jantung via fusi sel donor dan kardiomyosit resipien.⁹⁴ Peneliti lain menyatakan bahwa stem cell dapat memperkuat jaringan parut infark sehingga mencegah perburukan kerja jantung.⁹⁵ Terdapat bukti bahwa faktor parakrin atau pemberian molekul kecil meningkatkan *repair* dan regenerasi miokard.⁹⁶

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.^{96,97,98,99} Hasil ini mendukung hipotesis bahwa terdapat hubungan terbalik antara pembentukan jaringan parut dengan regenerasi miokard (Gambar 11).⁹⁶ Signaling yang mendasari regenerasi miokard meliputi Notch,^{100,101} fibroblast growth factor^{101,102} dan retinoic acid.¹⁰³ Kapasitas regeneratif dalam respon terhadap injuri berhubungan dengan mekanisme dan jalur yang mengatur proses *repair*.⁹⁶ 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.⁹⁶



Gambar 10. 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 11. Potensi regenerasi dihubungkan dengan respon fibroproliferatif jaringan yang mengalami injuri. A. Perkembangan jaringan parut setelah injuri menyebabkan disfungsi jantung. Kemampuan jantung beregenerasi 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.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey, Jr DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
2. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res*. 2015;116:1361-1377.
3. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Pagani FD, Myers SL, Stevenson LW, Givertz MM, Young JB. Quantifying the effect of cardiorenal syndrome on mortality after left ventricular assist device implant. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1205-1213.
4. H. Lim, Zhu YZ. Role of transforming growth factor- β in the progression of heart failure. *Cell Mol Life Sci* 2006; 2584-2596.
5. Karantalis V, DiFede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, Zambrano JP, Fishman J, Pattany P, McNiece I, Conte J, Schulman S, Wu K, Shah A, Breton E, Davis-Sproul J, Schwarz R, Feigenbaum G, Mushtaq M, Suncion VY, Lardo AC, Borrello I, Mendizabal A, Karas TZ, Byrnes J, Lowery M, Heldman AW, Hare JM. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) Trial. *Circ Res*. 2014;114:1302-1310.
6. Gokhale AG, Chelluri LK, Kumaresan K, Subramanyam G, Sudhakar K, Vemuri S, Debnath T, Ratnakar KS. Evaluation of the autologous bone marrow mononuclear therapy and functional restoration in the scarred myocardium by imaging analysis. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011;2:133-136.
7. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD007888.
8. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ. Res*.

- 2005;96:151-163
9. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail* 2008;1;58-62
 10. 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.
 11. 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.
 12. Gersh BJ, Simari BD, Behfar A, Terzic CM, Terzic A. Cardiac cell repair therapy: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2009;84; 876-892
 13. 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.
 14. Holzmeister J, Leclercq C. Implantable cardioverter defi brillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet* 2011; 378: 722-30.
 15. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetimerisk and prognosis of heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:1614-19.
 16. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J. Clin. Invest*. 2005; 115:572-583.
 17. 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.
 18. Chong JJH, Yang X, Don CW, Minami E, Liu YW, Weyers JJ, Mahoney Jr WM, Biber BV, Cook SM, Palpant NJ, Gantz JA, Fugate JA, Muskheli V, Gough GM, Vogel KW, Astley CA, Hotchkiss CE, Baldessari A, Pabon L, Reinecke H, Gill EA, Nelson V, Kiem HP, Laflamme MA, Murry CE. Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regeneratenon-human primate hearts. *Nature* 2014; 510: 273-277.
 19. Takahashi, K, Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676.
 20. Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature* 2008; 453: 322-329.
 21. Takahashi, K. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
 22. Yu, J. Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318:1917-1920.
 23. 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.
 24. Zhao TB, Zhang ZN, Rong ZL, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 474; 212-216.
 25. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;49;741-752.
 26. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348:581-582.
 27. 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;106:1131-1136.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM, Hauschka SD. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J Clin Invest*. 1996;98:2512-2523.
 31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. Agbulut O, Vandervelde S, Al Attar N, Larghero J, Ghostine S, Leobon B, Robidel E, Borsani P, Le Lor'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.
35. 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.
36. 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).
37. Menasché P. Stem cell therapy for heart failure: are arrhythmias a real safety concern? *Circulation* 2009;119:2735-2740
38. 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.
39. 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.
40. 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 muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2003;24:2012–2020.
41. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer 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:
42. Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2070–2072.
43. 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.
44. 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 1):29-33.
45. Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, Bountiokos 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.
46. 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.
47. 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.
48. Assmus B, Honold J, Lehmann R, Pistorius K, Hoffmann WK, Martin H, Schachinger V, Zeiher AM. Transcatheter 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.
49. 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: 1651-1658.
50. Erbs, Linke A, Schuler G et al. Intracoronary

- administration of circulating blood-derived progenitor cells after recanalization of chronic coronary artery occlusion improved endocardial function. *Circ Res* 2006; 98: e48
51. Assmus B, Honold J, Schachinger V et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 355:1222-1232.
 52. Tendera M, Wojakowski W, Ruz'yllo W, Chojnowska L, Ke C, Tracz W, Musialek 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.
 53. Chugh AR, Lima JAC. PROMETHEUS and POSEIDON. Harnessing the power of advanced cardiac imaging. *Circ Res*. 2014;114:1222-1224.
 54. Naftali-Shani N, Itzhaki-Alfia A, Landa-Rouben N, et al. The origin of human mesenchymal stromal cells dictates their reparative properties. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000253.
 55. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell-based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H256-H270.
 56. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St John M, Xie JS, Cattaneo S, Durand DJ, Fitton T, Kuang JQ, Stewart G, Lehrke S, Baumgartner WW, Martin BJ, Heldman AW, Hare JM. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11474-11479.
 57. Xiong Q, Ye L, Zhang P, Lepley M, Swingen C, Zhang L, Kaufman DS, Zhang J. Bioenergetic and functional consequences of cellular therapy: activation of endogenous cardiovascular progenitor cells. *Circ Res*. 2012;111:455-468.
 58. Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskoue BN, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ Res*. 2010;107:913-922.
 59. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res*. 2011;109:923-940.
 60. Ishii M, Shibata R, Numaguchi Y, Kito T, Suzuki H, Shimizu K, Ito A, Honda H, Murohara T. Enhanced angiogenesis by transplantation of mesenchymal stem cell sheet created by a novel magnetic tissue engineering method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2210-2215.
 61. Mureli S, Gans CP, Bare DJ, Geenen DL, Kumar NM, Banach K. Mesenchymal stem cells improve cardiac conduction by upregulation of connexin 43 through paracrine signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H600-H609.
 62. DeSantiago J, Bare DJ, Semenov I, Minshall RD, Geenen DL, Wolska BM, Banach K. Excitation-contraction coupling in ventricular myocytes is enhanced by paracrine signaling from mesenchymal stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:1249-1256.
 63. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, Nakadi BE, Banovic M, Beleslin B, Vrolix M, Legrand V, Vrints C, Vanoverschelde JL, Crespo-Diaz R, Homsy C, Tendera M, Waldman S, Wijns W, Terzic A. Cardiopoietic Stem Cell Therapy in Heart Failure. The C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2329-38.
 64. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997;96:3294-9.
 65. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
 66. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2277-86.
 67. Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et

- al.Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:721–34.
68. Wen Y, Meng L, Xie J, Ouyang J. Direct autologous bone marrow-derived stem cell transplantation for ischemic heart disease: a meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:559–567.
69. Kandala J, Upadhyay GA, Pokushalov E, Wu S, Drachman DE, Singh JP. Meta-analysis of stem cell therapy in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;112:217–225.
70. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007888.
71. Tian T, Chen B, Xiao Y, Yang K, Zhou X. Intramyocardial autologous bone marrow cell transplantation for ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;233:485–492.
72. Cheng K, Wu F, Cao F. Intramyocardial autologous cell engraftment in patients with ischaemic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2013;22:887–894.
73. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2012;126:551–568.
74. 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
75. Forrester JS, Price M, Makkar R. Mending the broken heart. *Clin Cardiol*. 2003;26:455–7.
76. Tomoda H, Aoki N. Bone marrow stimulation and left ventricular function in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2003;26:455–7.
77. Gutierrez-Delgado F, Bensinger W. Safety of granulocyte colony-stimulating factor in normal donors. *Curr Opin Hematol*. 2001;8:155–160.
78. 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;42:603–611.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Fukuda K, Yuasa S. Stem cells as a source of regenerative cardiomyocytes. *Circ Res* 2006; 98:1002–1013
85. 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.

86. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Pickle IJ, Mackay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-705.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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 remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7:430–436.
91. 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.
92. 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.
93. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science*. 2006; 311:1880–1885.
94. 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.
95. 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.
96. Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ. Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation* 2011, 123:1771-1779
97. 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.
98. 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.
99. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002;298:2188–2190.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.

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

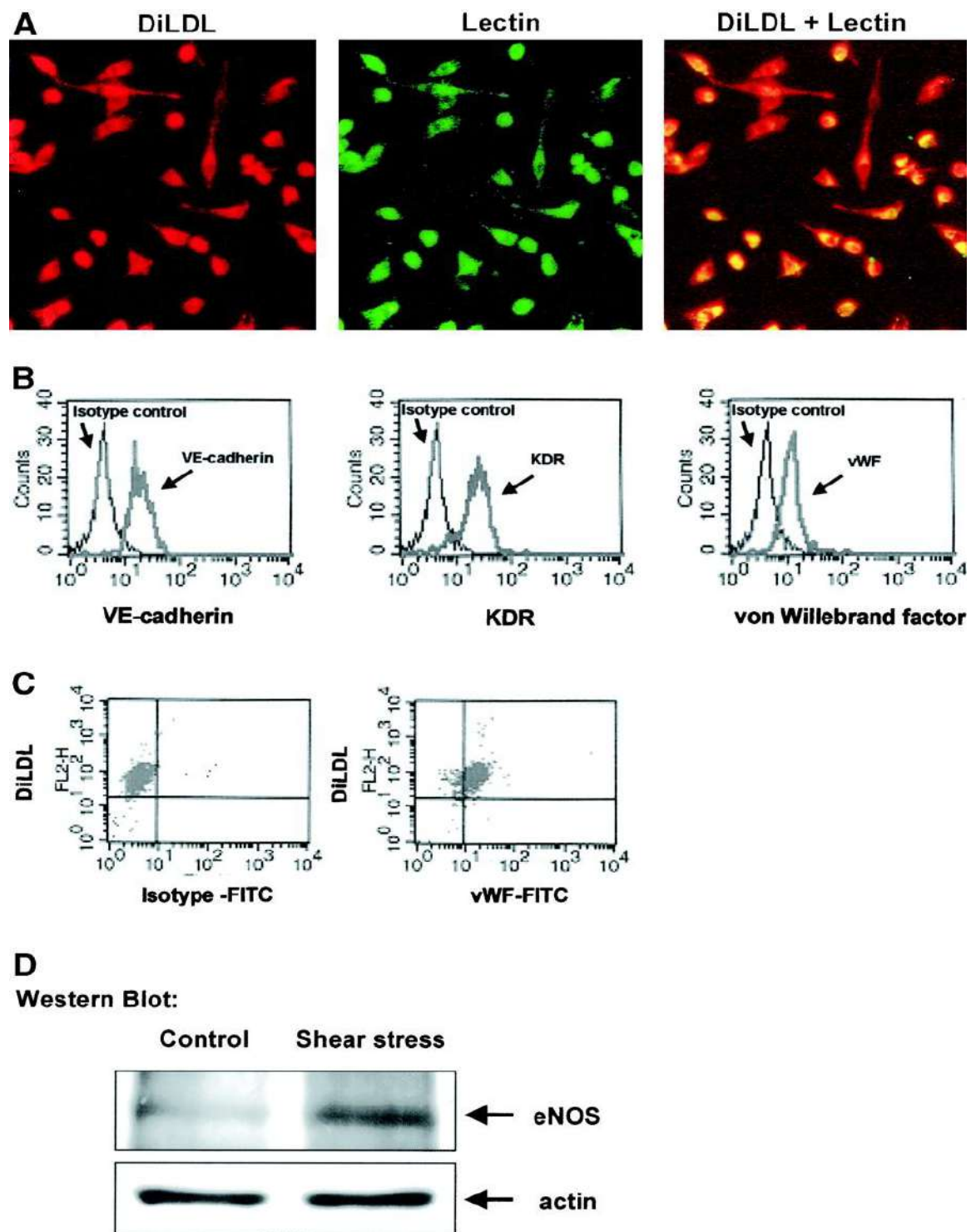
Penyakit kardiovaskuler meliputi spektrum penyakit jantung koroner (PJK), penyakit vaskuler perifer (PVD), gagal jantung kronik, fibrilasi atrium, stroke, dan sejumlah faktor risiko hipertensi, hiperkolesterolemia, merokok, dan diabetes melitus.^{1,2} Dasar terjadinya kondisi ini adalah gangguan fisiologi 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

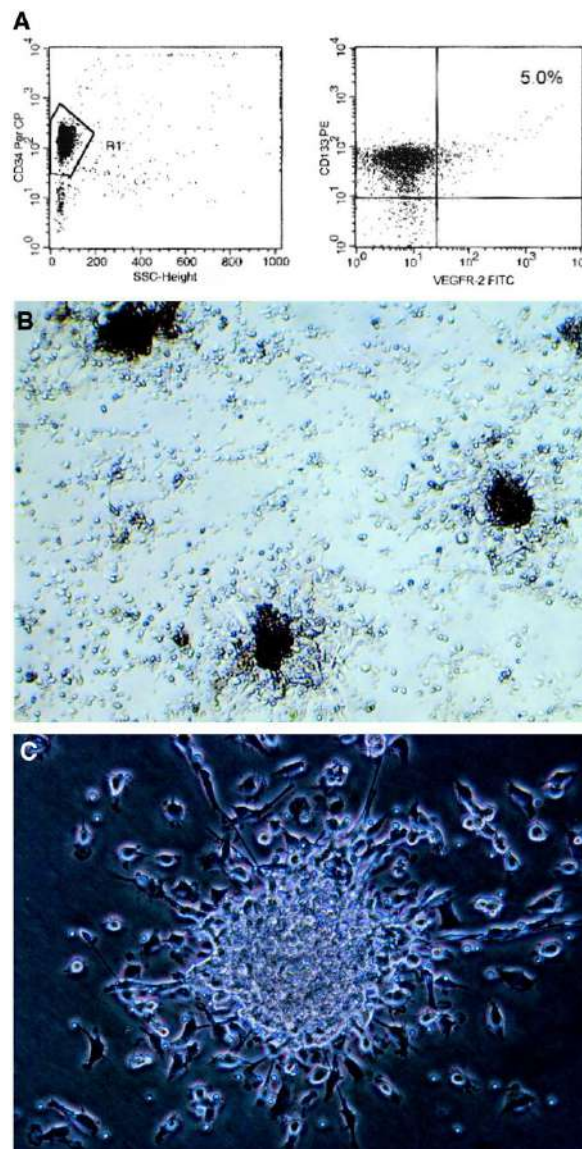
pertumbuhan pembuluh darah baru, *vascular repair* melalui sekresi faktor pertumbuhan angiogenik yang mengaktivasi sel secara parakrin (sel bersebelahan),^{18,19} rekrutmen *cardiac stem cell* residen dan memperbaiki aliran darah miokard¹⁴ (lihat bab 6, vol 1). Derivat stem cell hematopoetik dengan subset 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 mononuklear 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 nonadherent 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 lectin (panel tengah) dilakukan untuk mengisolasi EPC dan dilihat dengan mikroskop fluorescence. 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).

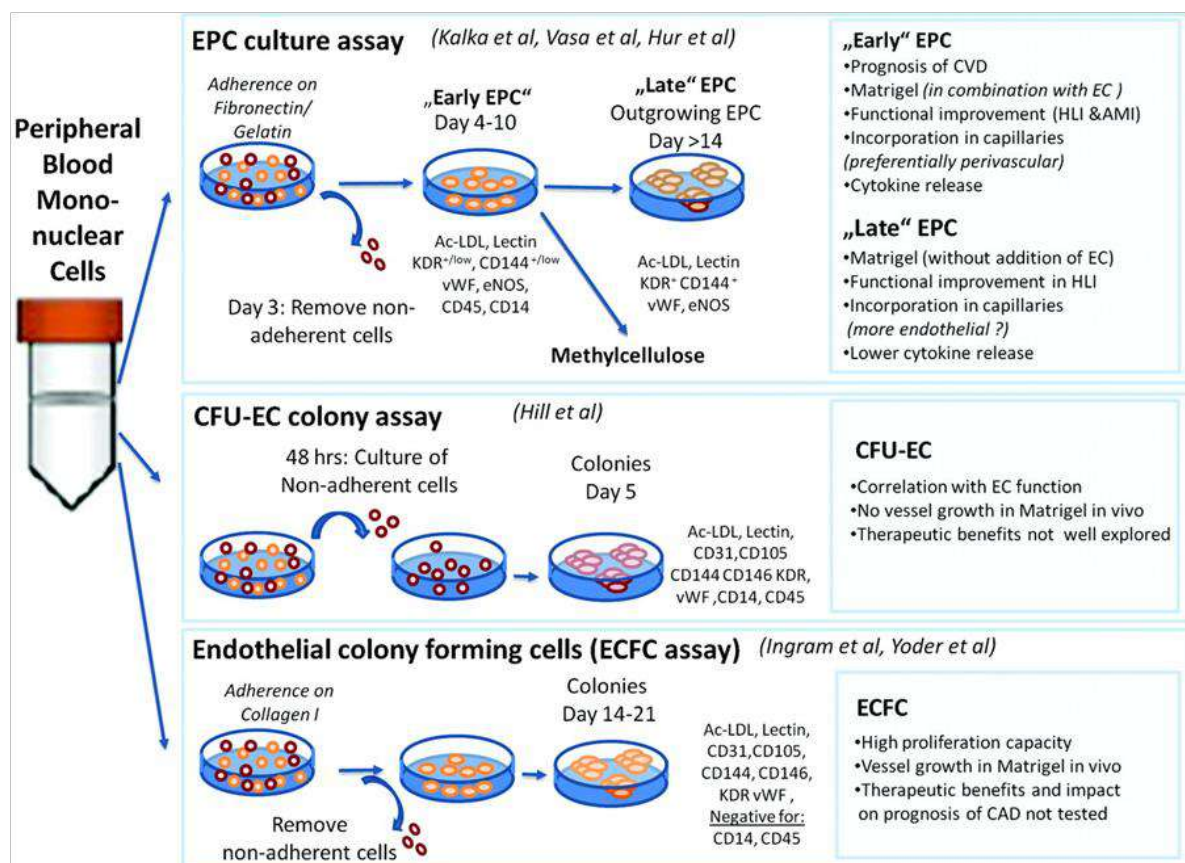
Dikutip dari Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, et al. *CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation* 2004;110:1209 -12.

Karena itu, secara umum terdapat 2 cara untuk mengisolasi EPC : (1) kultur and colony assay (2) seleksi koloni berdasarkan marker permukaan (surface marker). Pada hewan coba dengan iskemia, berbagai jenis kultur dan subpopulasi selektif dapat meningkatkan neovaskularisasi, namun mekanisme kerja di antara berbagai sel populasi berbeda (Gambar 3).²⁹ Secara keseluruhan, protokol berbeda terutama dalam waktu kultur. Waktu kultur jangka pendek (4-7 hari) menghasilkan sel dengan

karakteristik mieloid/hematopoietik. “Early EPC” dihasilkan dari kultur sel mononuklear darah perifer pada fibronektin selama 4 hari dalam medium mengandung vascular endothelial growth factor (VEGF),^{30,31,32} mengekspresikan CD45 dan marker mieloid seperti CD14 dan CD11b. Koekspresi marker endotel diperdebatkan karena dapat disebabkan kontaminasi mikropartikel yang berasal dari elemen kultur lain seperti platelets sehingga menyebabkan kejadian *false positive* pada

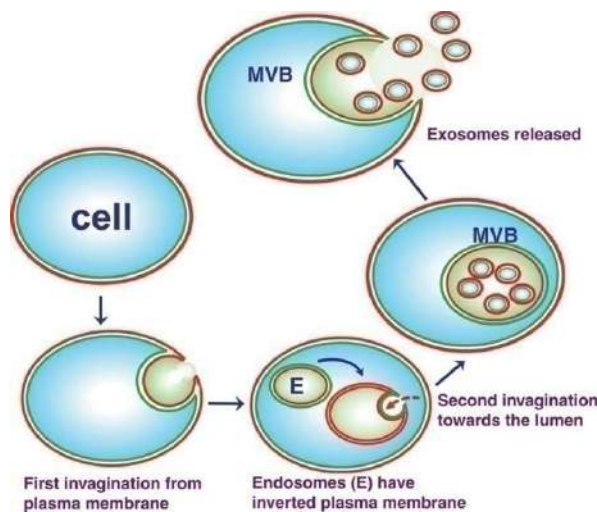
pemeriksaan FACS.³³ Namun, studi lain menunjukkan bahwa terdapat materi epigenetik, termasuk protein dan asam nukleat, yang sebelumnya tidak diketahui sebagai komunikasi interseluler.^{34,35,36} Keadaan ini terjadi melalui kontak antar sel, seperti ditunjukkan Koyanagi *et al.*,³⁴ yang melaporkan terjadi transdiferensiasi pada early EPC yang dikultur bersama dengan kardiomyosit neonatus. Kondisi ini bergantung pada transfer materi seluler kompleks melalui koneksi nanotube. Juga dilaporkan adanya microRNA yang ditranspor via gap junctions dari kardiomyosit ke cardiac stem cell, sehingga menimbulkan *cardiac commitment*.³⁷ Jalur komunikasi antar sel dapat memodulasi nasib sel. Mikrovesikel dapat memediasi komunikasi interseluler antara sel sumsum tulang dengan sel lain, dengan modifikasi profil transkripsi yang dimediasi microRNA dan mRNA.³⁸ Karena itu, spekulasi yang menyatakan bahwa sel yang terkontaminasi atau mikropartikel yang mentransfer RNA atau mikroRNA ke sel kultur merupakan pola ekspresi gen sebenarnya dari fenotipe EPC.²⁹

Bukti yang ada saat ini adalah bahwa beberapa tipe sel yang digunakan dalam kedokteran regeneratif menghasilkan beberapa bentuk *extracellular vesicles*, termasuk mikrovesikel dan exosome.³⁹ Exosome yang berasal dari stem cell dapat merangsang angiogenesis dan sitoproteksi serta memodulasi inflamasi dan apoptosis.^{40,41,42} Saat ini, exosome yang mempunyai ukuran homogen (30-100 nm) yang dibentuk di dalam *vesicle endosome* dikenal sebagai *multivesicular bodies* (MVBs) (Gambar 4),³⁹ yang berasal dari tonjolan membran plasma ke dalam *early endosome*, yang dianggap dapat disekresi oleh kardiomyosit.^{43,44,45} Exosome yang dimurnikan di dalam medium CD34+ stem cell bersifat proangiogenik baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.⁴¹ Exosome bersifat sebagai mediator dari komunikator ekstraseluler, dalam signaling iskemik dan myocardial repair.³⁹ Proangiogenik ini dimediasi oleh miRNA-126 dan miR-296 yang berasal dari EPC.^{46,47} Juga, mesenchymal stem cell yang berasal dari human embryonic stem cell memediasi sifat kardioproteksi melalui faktor parakrin yang melepaskan exosome.^{48,49}



Gambar 3. Berbagai metode yang digunakan untuk mengisolasi EPC.

Dikutip dari Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624-637.



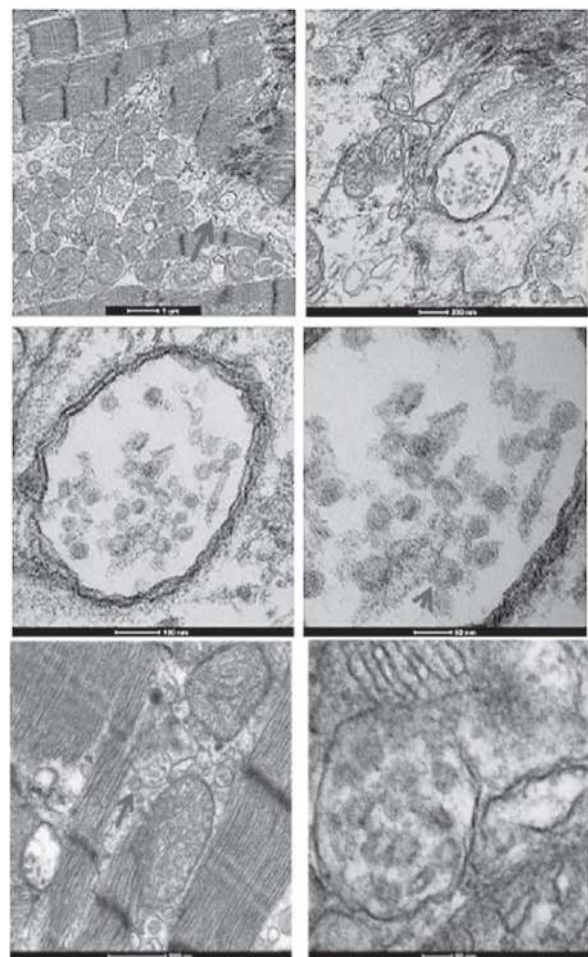
Gambar 4. Biogenesis dan pelepasan exosome dari multivesicular bodies (MVB). Endosome berasal dari invaginasi membrane plasma dan mempunyai membrane plasma yang terbalik. Pada saat pembentukan exosome, membrane endosome mengadakan invaginasi ke arah lumen, membentuk exosome dengan orientasi membran seperti membrane plasma. Membran plasma luar dan dalam masing-masing berwarna merah dan hijau.

Dikutip dari Sahoo S, Losordo DW. *Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. Circ Res.* 2014;114:333-344.

Hasil pemeriksaan dengan mikroskop elektron menunjukkan bahwa di dalam sitoplasma kardiomyosit ventrikel kiri didapati exosome dari multivesicular bodies orang sehat atau pasien dengan penyakit jantung iskemik (Gambar 5).³⁹ Hal ini menunjukkan bahwa kardiomyosit manusia dapat menghasilkan exosome melalui jalur menyerupai mikrovesikel. Zampetaki mendeteksi miR-126 sebagai bagian miRNAs signature yang berhubungan dengan infark miokard pada pasien.⁵⁰ Aktivasi miR-126 endotel proangiogenik di dalam plasma setelah injuri iskemia/ reperfusi dapat merupakan indikasi injuri vaskuler dan peningkatan risiko kardiovaskuler.⁵¹

Colony-forming units (CFU)-EC (endothelial cells) merupakan suatu pemeriksaan *colony assay* yang dikembangkan Hill *et al.*,²⁸ dengan melakukan pemeriksaan koloni hasil kultur pada hari 5 dari hasil seleksi sel mononuklear darah perifer yang nonadherent selama dikultur 48 jam yang telah mengeluarkan monosit/makrofag (Gambar 3).²⁹ Sel ini menyerupai “early EPC” yang juga mengekspresikan marker mieloid dan hematopoietik.²⁹ Pada studi lebih lanjut, inti sel terdiri dari CD3+CD31+ CXCR (dikenal sebagai sel T angiogenik),⁵² kombinasi dari sel T dan monosit

yang membentuk struktur CFU-EC.⁵³ Karena itu, populasi *early EPC* yang bersifat heterogen lebih dikenal sebagai *circulating angiogenic cells*, yang mampu meningkatkan angiogenesis secara *in vivo*.²⁹ Sedangkan pada kultur jangka panjang selama > 14 hari dari sel mononuklear darah perifer dalam medium kolagen menghasilkan *outgrowing cell* dengan fenomena fenotipe sel endotel yang lebih matur, dikenal sebagai “late atau outgrowing EPC”,^{54,55} dengan kapasitas proliferasi lebih tinggi, yang juga dikenal sebagai “endothelial colony-forming cells” (ECFCs) (Gambar 3).²⁹ Koloni assay ini jelas memperlihatkan bahwa di antara sel yang menyusun early EPC atau kultur CFU-EC, terdapat sejumlah kecil sel yang mempunyai potensi diferensiasi endotel.²⁹



Gambar 5. Exosome memiliki membran ganda di dalam multivesicular bodies (MVB) pada kardiomyosit orang sehat (A) dan penyakit jantung iskemik (B). Jaringan jantung yang telah dibekukan dari ventrikel kiri dilihat di bawah mikroskop elektron.

Dikutip dari Sahoo S, Losordo DW. *Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. Circ Res.* 2014;114:333-344.

Penggunaan *colony assay* menggambarkan berbagai proses dalam menghasilkan EPC secara *in vitro* untuk mempelajari asal sel, ekspansi klonal, organisasi hierarki, juga seleksi positif dan negatif.²⁹ Untuk menjelaskan asal sel, beberapa kelompok membagi atas sel hematopoietik CD34⁺ atau sel CD133⁺ selektif dari sumsum tulang, tali pusat (umbilical cord) atau darah perifer.²⁹ Kelompok Asahara membagi 2 tipe koloni yaitu sel CD133⁺ yang membentuk CFU dengan sel kecil atau lebih besar.⁵⁶ Koloni sel kecil adalah stadium sel hematopoietik yang lebih primitif dengan aktivitas proliferasi lebih tinggi sedangkan sel lebih besar bersifat vaskulogenik. Karena itu, fenotipe EPC dalam kultur kelihatan bersifat dinamik setiap waktu.²⁹

Schmidt-Lucke *et al.*, melaporkan bahwa CD34 KDR menunjukkan hubungan yang lebih baik dengan penyakit jantung koroner.⁵⁷ Lagi pula, tanda anatomik remodeling aterosklerotik yang paling dini adalah peningkatan ketebalan tunika intima-media, berhubungan dengan penurunan EPC CD34⁺ KDR pada subjek normal.^{58,59} Hal ini tidak bergantung pada kadar CRP dan risiko skor Framingham. Hal yang sama juga terjadi pada sel CD34.⁶⁰

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

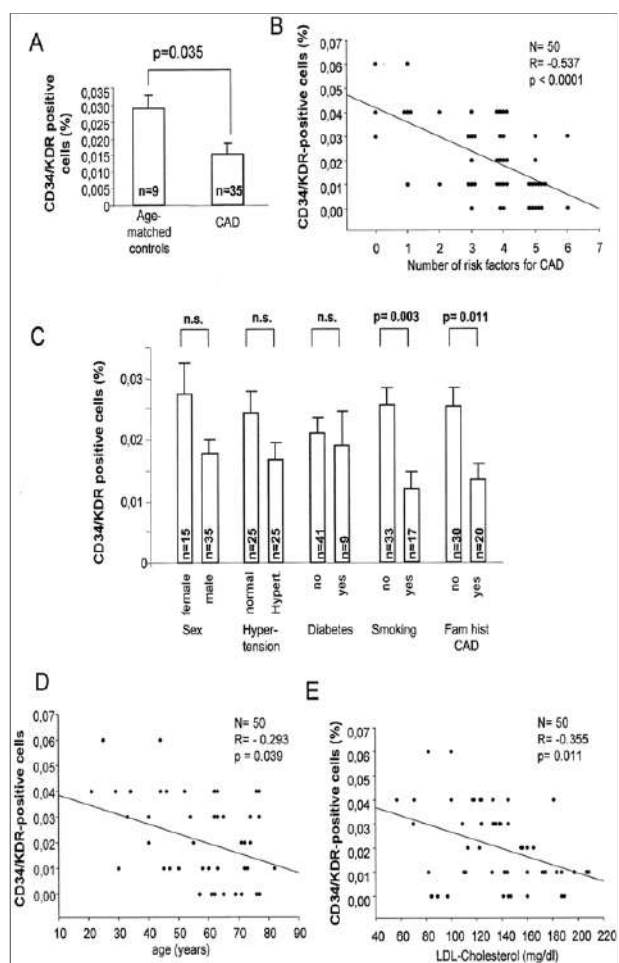
Jumlah sel progenitor endotel terbatas di dalam sirkulasi pada manusia sehingga sulit mengidentifikasi nilai rentang normal.⁶ Namun, penelitian Powell *et al.*, mendapatkan bahwa jumlah sel mononuklear CD34⁺/CD133⁺ adalah sebesar $0.121 \pm 0.038\%$ pada orang normal.²⁴

Faktor usia berpengaruh terhadap jumlah dan fungsi EPC.^{61,62,63} Vasa *et al.*, melaporkan bahwa jumlah CD34⁺/VEGF-2 (kinase insert domain receptor (KDR))⁺ menurun pada kelompok semakin lanjut usia dan pasien PJK (Gambar 6).²⁵ Scheubel *et al.*, juga melaporkan menurunnya EPC pada PJK stabil dan bergantung pada usia.⁶²

Berbagai faktor risiko berkorelasi dengan jumlah dan fungsi EPC (Tabel 1).⁶ Pemaparan kronik dari faktor risiko dapat merusak sel endotel dan kondisi ini memerlukan pergantian 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.^{64,65,66}

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.^{67,68,69,70} Faktor-faktor ini bekerja secara sinergik dalam mobilisasi, migrasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel.^{65,69} Perubahan pada aktivitas telomerase juga berpengaruh terhadap kapasitas EPC.



Gambar 6. 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. ⁷⁰	Total kolesterol	PJK	dlm kultur	migrasi, adhesi, kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Pellegatta et al. ⁷¹	HDL, trigliserida	Sehat	CFU	ND
Loomans et al. ⁷²	Diabetes	DM tipe 1	dlm kultur	Kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Tepper et al. ⁷³	Diabetes	DM tipe 2	dlm kultur	Kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Pistrosch et al. ⁷⁴	Diabetes	DM tipe 2	NE	Adhesi
Kondo et al. ⁷⁵	Merokok	Sehat	Sel CD45/Cd34/CD133/ KDR dlm kultur	ND
Chen et al. ⁷⁶	Homosistein	Sehat	dlm kultur	Proliferasi, migrasi, adhesi, kapasitas vaskulogenik <i>in vitro</i>
Thum et al. ⁷⁷	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.

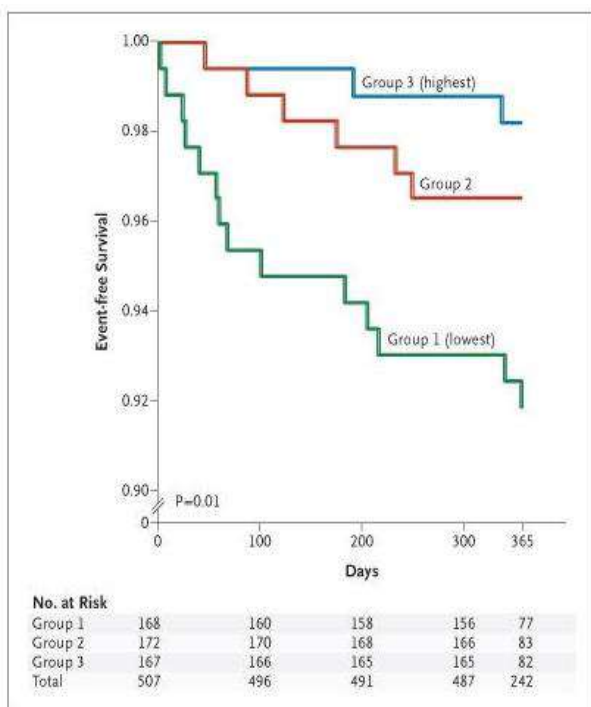
Dikutip dari Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:741–52.

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 7).⁷⁸ 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.⁷⁸

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 7).⁷⁸ Kejadian kardiovaskuler mayor pertama (infark miokard akut, hospitalisasi, revaskularisasi, kematian akibat penyebab kardiovaskuler) adalah berhubungan dengan penurunan kadar sel progenitor endotel.⁷⁸ Karena itu, pengukuran jumlah EPC dapat membantu untuk menentukan pasien dengan risiko dan prognostik kejadian kardiovaskuler



Gambar 7. 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 peninggian kadar kolesterol.⁶² Pada pasien dengan PJK, kadar kolesterol LDL berbanding terbalik dengan jumlah EPC (Gambar 6).²⁵ Secara *in vitro*, hasil isolasi EPC menunjukkan gangguan fungsi, seperti proliferasi, migrasi, adhesi dan kapasitas vaskulogenik pada pasien dengan hiperkolesterolemia.^{25, 70} 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.^{80,81}

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 6).²⁵

DIABETES MELITUS

Diabetes melitus merupakan faktor penting risiko kardiovaskuler, dan dapat mengganggu neovaskularisasi yang diinduksi iskemia.^{82,83} Jumlah EPC menurun pada diabetes tipe 1 dan^{72,73} Disfungsi EPC mungkin mendasari komplikasi patogenesis vaskuler pada pasien diabetes.⁶ Proliferasi, adhesi, dan angiogenik EPC juga terganggu.^{72,73,74} Media kultur EPC pasien diabetes tipe 1 tidak hanya menurun dalam kapasitas angiogenik, tetapi juga mengandung inhibitor terhadap pembentukan tubulus.⁷² Tepper *et al.*, mendapatkan bahwa sel endotel matur tidak mampu terinkorporasi ke dalam tubulus pembuluh darah diabetes tipe 2.⁷³ 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.⁷⁴ 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 dalam darah berbanding terbalik dengan jumlah sel progenitor. Pemeriksaan *in vitro* menunjukkan bahwa ADMA menghambat fungsi EPC.⁷⁷

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.⁸⁴ Kadar

SEL PROGENITOR ENDOTEL DAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Gangguan pada jumlah dan fungsi EPC dapat terjadi pada sejumlah penyakit kardiovaskuler (Tabel 2).⁷

Tabel 2. Sel Progenitor Endotel dan Penyakit Kardiovaskuler

Studi	Pasien	Efek thdp jumlah EPC	Efek thdp fungsi
Hoeschen et al. ⁸⁵	Stable CAD	CFU	Migrasi, kapasitas vaskulogenik in vivo
George et al. ⁸⁶	Unstable angina	CFU	NE Adhesion
Massa et al. ⁸⁷	MI stable CAD	CD34+/KDR NE	ND
Shintani et al. ⁸⁸	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. ⁸⁹	Disfungsi ereksi	EPC	ND
George et al. ⁹⁰	Diffuse in stent Stenosis	CFU	ND
Simper et al. ⁹¹	Transplant Arteriopathy	CFU	ND
Taguchi et al. ⁹²	Cerebrovascular Aterosklerosis	CD34+/CD133+ pada infark serebral Tdk ada hubungan dgn aterosklerosis	ND
Ghani et al. ⁹³	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,^{85,87} meskipun jumlah CD34⁺/CD45 dan CD 133/CD34 pada PJK kronik sama dengan subjek kontrol.⁶

PENYAKIT JANTUNG KORONER TIDAK STABIL

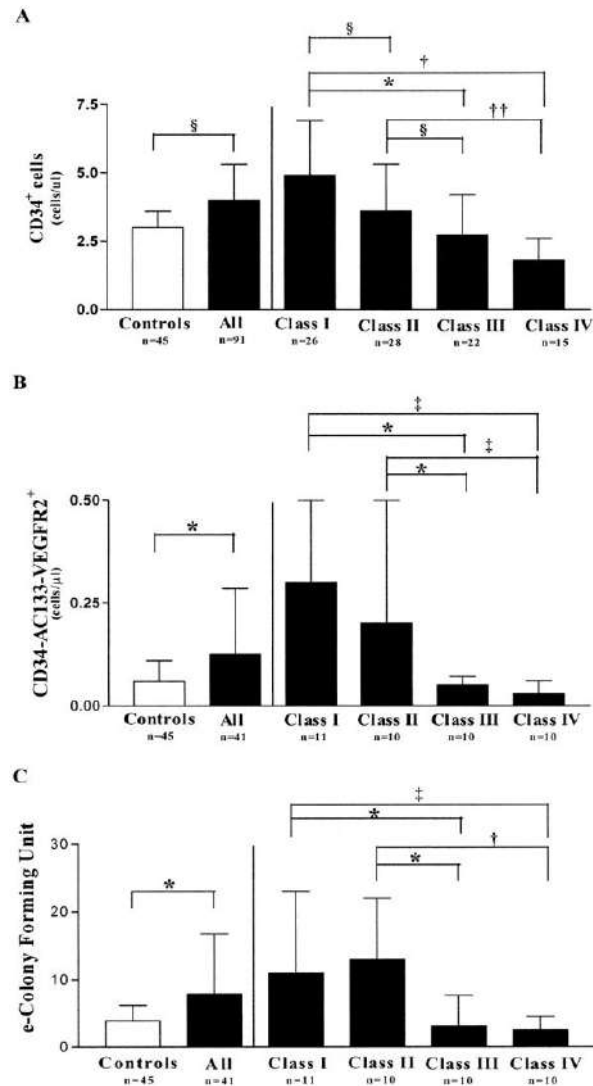
Jumlah EPC colony forming unit (CFU) meningkat pada PJK tidak stabil, tetapi tidak terjadi perubahan pada sifat adhesif. Jumlah EPC menurun hingga 50% setelah klinis stabil.⁸⁶ Terdapat korelasi antara kadar C-reactive protein (CRP) dengan jumlah EPC sirkulasi, tetapi tidak dengan kapasitas adhesi. Ini menunjukkan bahwa inflamasi sistemik memegang peranan dalam mobilisasi EPC pada pasien dengan angina tidak stabil.⁸⁷ CRP dapat menghambat proliferasi, survival, diferensiasi dan fungsi EPC, berarti CRP berperan penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskuler.⁹⁴

Pada keadaan infark miokard, jumlah EPC meningkat secara signifikan pada fase awal penyakit dan mencapai puncak pada hari ke-7.^{87,88} Selanjutnya jumlah EPC menurun sampai pada level subjek kontrol dalam 60 hari.⁸⁸ Kadar VEGF plasma (faktor pertumbuhan yang berhubungan dengan angiogenesis) berhubungan erat dengan jumlah EPC sirkulasi, dan level mencapai puncak pada hari ke-7.⁸⁸ Data ini menunjukkan pentingnya VEGF dalam mobilisasi EPC pada sindroma koroner akut. Pada model tikus, jumlah dan fungsi EPC menurun setelah infark miokard.⁹⁵

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 8).²⁶ Biomarker brain natriuretic peptide (BNP) yang tinggi berhubungan dengan menurunnya EPC.⁸⁸

Inkubasi serum pasien gagal jantung menginduksi apoptosis sel endotel dan penurunan *nitric oxide synthase* endotel,⁹⁶ 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 8. Sel CD34⁺ dan EPC pada populasi penelitian. Sel CD34⁺ (A), CD34⁺AC133⁺VEGFR2 (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 ereksi⁸⁹ dan pasien dengan stent restenosis,⁹⁰ transplantasi jantung pada pasien vaskulopati.⁹¹ Jumlah EPC tidak berhubungan dengan derajat aterosklerosis serebral ini sendiri.⁹² Namun, kadar EPC secara signifikan menurun pada pasien stroke dan pasien dengan aterosklerosis (termasuk tanpa gejala klinis stroke).⁹³ Jumlah EPC berkorelasi dengan aliran darah regional pada area hipoperfusi otak.⁹³

DAFTAR PUSTAKA

- Boos CJ, Lip GYH, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:1538-1547.
- 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
- Blann AD. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004;33:256-61.
- 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.
- Dimmeler S, Zeiher AM. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis. *J Mol Med* 2004;82:671-7.
- Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003;9: 702-12.
- Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:741-52.
- 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.
- 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
- 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.
- Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII-complex and endothelial damage. *Lancet* 1975;i:1430.
- Liao R, Pfister O, Jain M, Mouquet F. The bone marrow-cardiac axis of myocardial regeneration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50:18-30.
- 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.
- Lim H. Role of endothelial progenitor cell in cardiovascular regeneration. *JKM* 2011; 5: 382-395.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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, Khuu 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, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumic AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593–600.
29. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624–637.
30. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2003;108:2511–2516.
31. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:3422–3427.
32. Lopez-Holgado N, Alberca M, Sanchez-Guijo F, Villaron E, Almeida J, Martin A, Armellini A, Garcia C, Blanco B, Sanchez-Abarca I, Martin S, Perez-Simon JA, Garcia-Sanz R, San Miguel JF, del Canizo MC. Short-term endothelial progenitor cell colonies are composed of monocytes and do not acquire endothelial markers. *Cytotherapy*. 2007;9:14–22.
33. Prokopi M, Pula G, Mayr U, Devue C, Gallagher J, Xiao Q, Boulanger CM, Westwood N, Urbich C, Willeit J, Steiner M, Breuss J, Xu Q, Kiechl S, Mayr M. Proteomic analysis reveals presence of platelet microparticles in endothelial progenitor cell cultures. *Blood*. 2009;114:723–732.
34. Koyanagi M, Brandes RP, Haendeler J, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes: a novel mechanism for cell fate changes? *Circ Res*. 2005;96:1039–1041.
35. Rechavi O, Erlich Y, Amram H, Flomenblit L, Karginov FV, Goldstein I, Hannon GJ, Kloog Y. Cell contact-dependent acquisition of cellular and viral nonautonomously encoded small RNAs. *Genes Dev*. 2009;23:1971–1979.
36. Collino F, Deregibus MC, Bruno S, Sterpone L, Aghemo G, Viltono L, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. *PLoS One*. 2010;5:e11803.
37. Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, Sanada F, Ide-Iwata N, Ogorek B, Ferreira-Martins J, Arranto C, D'Amario D, del Monte F, Urbanek K, D'Alessandro DA, Michler RE, Anversa P, Rota M, Kajstura J, Leri A. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a microcrine mechanism. *Circulation*. 2011;123:1287–1296.
38. Aliotta JM, Pereira M, Johnson KW, de Paz N, Dooner MS, Puente N, Ayala C, Brilliant K, Berz D, Lee D, Ramratnam B, McMillan PN, Hixson DC, Josic D, Quesenberry PJ. Microvesicle entry into marrow cells mediates

- tissue-specific changes in mRNA by direct delivery of mRNA and induction of transcription. *Exp Hematol.* 2010;38:233-245.
39. Sahoo S, Losordo DW. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res.* 2014;114:333-344.
 40. Mackie AR, Klyachko E, Thorne T, Schultz KM, Millay M, Ito A, Kamide CE, Liu T, Gupta R, Sahoo S, Misener S, Kishore R, Losordo DW. Sonic hedgehog-modified human CD34+ cells preserve cardiac function after acute myocardial infarction. *Circ Res.* 2012;111:312-321.
 41. Sahoo S, Klyachko E, Thorne T, Misener S, Schultz KM, Millay M, Ito A, Liu T, Kamide C, Agrawal H, Perlman H, Qin G, Kishore R, Losordo DW. Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res.* 2011;109:724-728.
 42. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, Vitali SH, Vergadi E, Konstantinou G, Sdrimas K, Fernandez-Gonzalez A, Kourembanas S. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2012;126:2601-2611.
 43. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4:446-454.
 44. Waldenström A, Genneback N, Hellman U, Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One.* 2012;7:e34653.
 45. Malik ZA, Kott KS, Poe AJ, Kuo T, Chen L, Ferrara KW, Knowlton AA. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H954-H965.
 46. Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, Figliolini F, Bruno S, Deregibus MC, Sordi A, Biancone L, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int.* 2012;82:412-427.
 47. Ranghino A, Cantaluppi V, Grange C, Vitillo L, Fop F, Biancone L, Deregibus MC, Tetta C, Segoloni GP, Camussi G. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles improve neovascularization in a murine model of hindlimb ischemia. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:75-85.
 48. Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, Salto-Tellez M, Timmers L, Lee CN, El Oakley RM, Pasterkamp G, de Kleijn DP, Lim SK. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2010;4:214-222.
 49. Yellon DM, Davidson SM. Exosomes nanoparticles involved in cardioprotection? *Circ Res.* 2014;114:325-332.
 50. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard JM, Mayr A, Weger S, Schett G, Shah A, Boulanger CM, Willeit J, Chowienczyk PJ, Kiechl S, Mayr M. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:290-299.
 51. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, Boulanger CM. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res.* 2011;109:593-606.
 52. Hur J, Yang HM, Yoon CH, Lee CS, Park KW, Kim JH, Kim TY, Kim JY, Kang HJ, Chae IH, Oh BH, Park YB, Kim HS. Identification of a novel role of t cells in postnatal vasculogenesis: characterization of endothelial progenitor cell colonies. *Circulation.* 2007;116:1671-1682.
 53. Rohde E, Bartmann C, Schallmoser K, Reinisch A, Lanzer G, Linkesch W, Guelly C, Strunk D. Immune cells mimic the morphology of endothelial progenitor colonies in vitro. *Stem Cells.* 2006;24:357-367.
 54. Yoder MC, Mead LE, Prater D, Krier TR, Mroueh KN, Li F, Krasich R, Temm CJ, Prchal JT, Ingram DA. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood.* 2007;109:1801-1809.
 55. Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, Meade V, Fenoglio A, Mortell K, Pollok K, Ferkowicz MJ, Gilley D, Yoder MC. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood.* 2004;104:2752-2760.
 57. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Aicher A, Tschope C, Schultheiss HP, Zeiher AM, Dimmeler S. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ishape protocol. *PLoS One.* 2010;5: e13790.

58. Fadini GP, Coracina A, Baesso I, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Peripheral blood cd34+kdr+ endothelial progenitor cells are determinants of subclinical atherosclerosis in a middle-aged general population. *Stroke*. 2006;37:2277-2282.
59. Chironi G, Walch L, Pernollet MG, Garipey J, Levenson J, Rendu F, Simon A. Decreased number of circulating cd34+kdr+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 191:115-120.
60. Bielak LF, Horenstein RB, Ryan KA, Sheedy PF, Rumberger JA, Tanner K, Post W, Mitchell BD, Shuldiner AR, Peyser PA. Circulating cd34+ cell count is associated with extent of subclinical atherosclerosis in asymptomatic Amish men, independent of 10-year Framingham risk. *Clin Med Cardiol*. 2009;3:53-60.
61. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003;108: 457-63.
62. 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 Coll Cardiol* 2003;42:2073-80.
63. Edelberg JM, Tang L, Hattori K, Lyden D, Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore aging-impaired cardiac angiogenic function. *Circ Res* 2002;90:e89-e93.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Cooke JP, Losordo DW. Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation* 2002;105:2133-5.
69. Hoffmann J, Haendeler J, Aicher A, et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli. *Circ Res* 2001;89:709-15.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353:999-1007.
79. 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
80. 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.
81. 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.
 82. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2001;49:554–60.
 83. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99: 2239–42.
 84. 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.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776–9.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, et al. Circulating CD34- positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 2004;109:2972–5.
 93. Ghani U, Shuaib A, Salam A, et al. Endothelial progenitor cells during cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36:151–3.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.

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) 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 stem cell dan pelepasan berbagai sitokin yang menarik stem cell ke area injuri mendasari terjadinya homing, engraftment^{6,7,8,9,10,11} dan transdiferensiasi ke dalam sel endotel vaskuler (neovaskularisasi dan reendoteliasasi)^{12,13} dan kardiomyosit yang aktif (regenerasi)¹⁴ sehingga aliran darah ke dalam miokard meningkat.¹⁴ Jumlah sel progenitor yang meningkat dalam sirkulasi, yang diinduksi dengan transplantasi dan mobilisasi, dapat memperbaiki integritas dinding endotel, menekan pembentukan neointima dan aliran darah ke tempat iskemik.¹⁵

Dasar ilmiah penggunaan EPC adalah CD34+ stem cell sebagai marker endotel secara *in vitro* dan *in vivo*.^{16,17} Penelitian pada sel CD34+ manusia mendapatkan bahwa sel ini dapat membentuk angiogenesis pada model zebrafish,¹⁸ yang didukung oleh berkurangnya aktivitas proangiogenik pada sel tanpa CD34+. Karena itu, penelitian acak tersamar fase II oleh Losordo *et al.*, dimuat di *Circulation Research* tahun 2011, mendapatkan bahwa pada

pasien angina pectoris refraktori yang diberikan transplantasi stem cell CD34+ otologus dengan dosis rendah 1×10^5 sel/kg, secara intramiokard mengalami penurunan frekuensi angina dan perbaikan toleransi olahraga dibandingkan dengan pasien yang diberikan plasebo setelah 6 bulan terapi. Hal ini menunjukkan bahwa terapi stem cell CD34+ dapat memperbaiki mikrosirkulasi pada zona miokardium yang mengalami iskemia.¹⁹ Karena itu, bab ini akan menfokuskan pada penggunaan EPC pada kondisi penyakit jantung iskemik.

PENELITIAN KLINIS PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK KRONIK

Hasil tiga uji klinis berskala besar untuk penatalaksanaan penyakit jantung koroner stabil kronik (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation [COURAGE]²⁰ dan Bypass Angioplasty Revascularization Investigation type-2 Diabetes [BARI-2D])²¹ dan The Occluded Artery Trial²² yang ketiganya dimuat di jurnal terkemuka, *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 ketiga 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 revaskularisasi seperti percutaneous coronary intervention (PCI) dan CABG (coronary artery bypass grafting) tidak meningkatkan angka harapan hidup pada pasien dengan PJK stabil kronik, dan tindakan invasif ini tidak mencegah kejadian trombotik ulangan dibandingkan dengan terapi farmakologik.²³

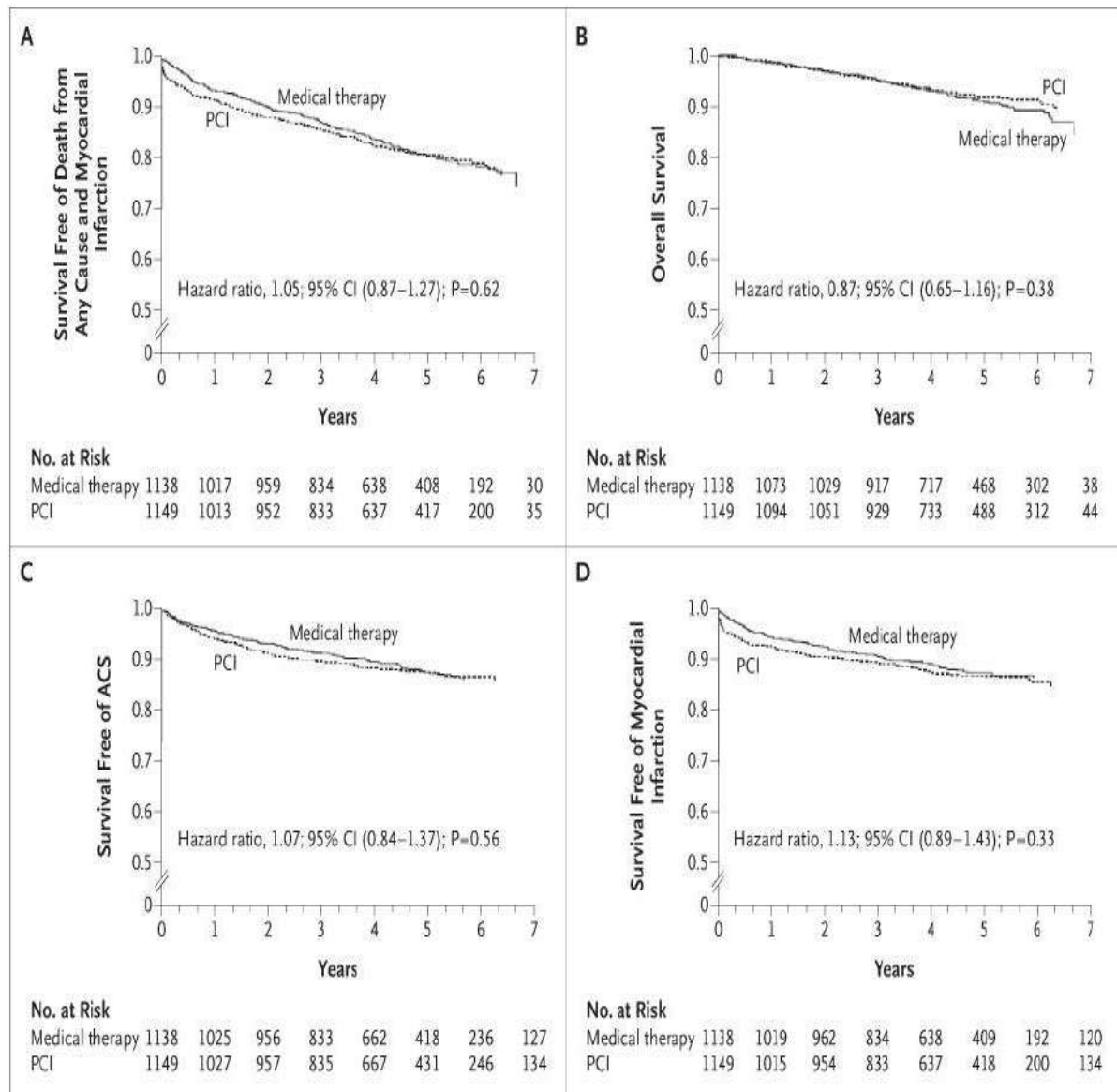
Penelitian COURAGE yang melibatkan 2287 pasien dengan iskemia miokard dan PJK dibagi atas 1149 pasien yang menjalani PCI dan terapi farmakologik optimal dan 1138 pasien dengan terapi farmakologik optimal saja, mendapatkan bahwa selama 4,6 tahun didapati 211 kejadian primer pada kelompok PCI dan 202 kejadian pada

7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik

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).²⁰

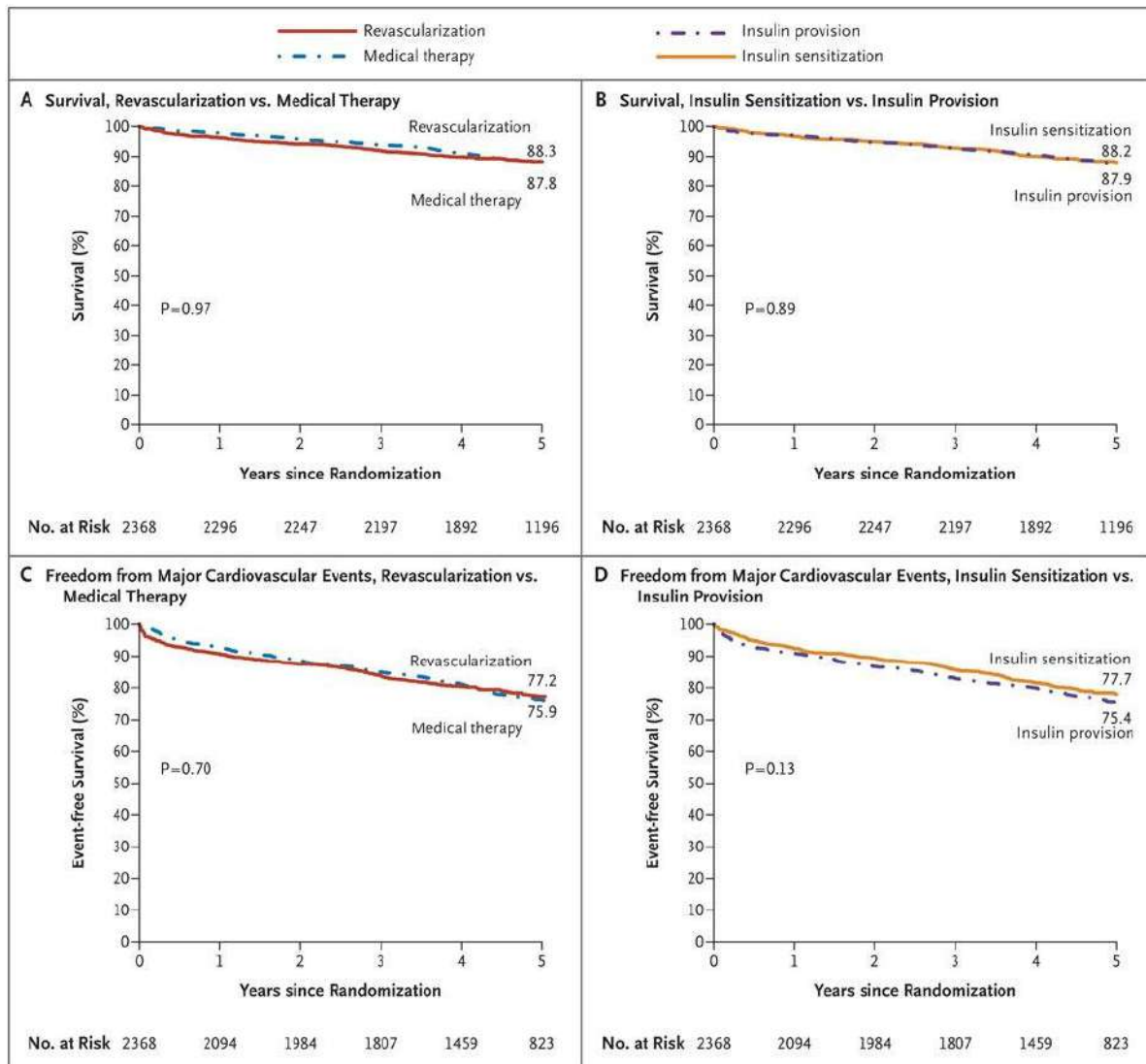
Studi BARI-2 merekrut 2368 pasien dengan penyakit jantung dan diabetes tipe 2 dan dibagi atas 4 kelompok; 763 pasien dibagi atas 2 kelompok, 385 pasien mendapat terapi medis vs

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).²¹



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.



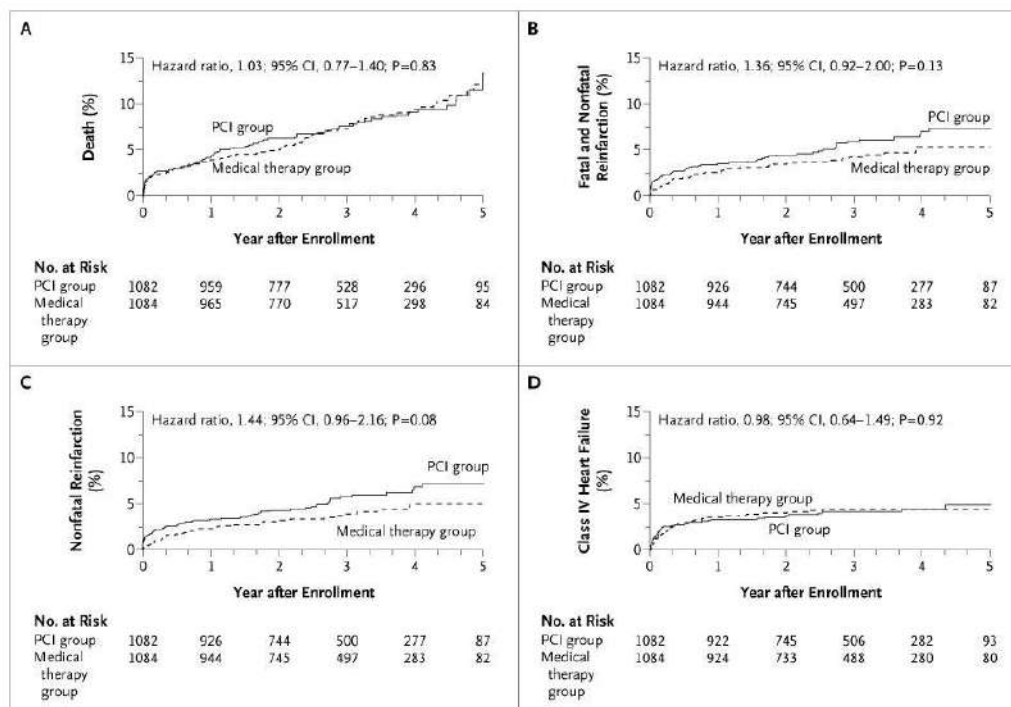
Gambar 2. Tidak ada perbedaan angka harapan hidup (survival) antara kelompok revaskularisasi dan kelompok terapi medikamentosa (Panel A) dan antara kelompok insulin sensitization dan kelompok insulin provision (Panel B). Angka kejadian kardiovaskuler mayor (kematian, infark miokard, stroke) juga tidak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

Penelitian The Occluded Artery Trial yang melibatkan 2.166 pasien stabil dengan pasca infark miokard 3-28 hari dibagi atas 2 kelompok; kelompok yang mendapatkan tindakan revaskularisasi (PCI) sebanyak 1.082 orang, dan kelompok medikamentosa 1.084 orang. Studi yang dilakukan selama 4 tahun mendapatkan bahwa *end point* primer terjadi sebanyak 17.2% pada kelompok PCI dan 15,6% pada kelompok medikamentosa dengan *hazard ratio* 1,16; (95% confidence interval [CI], 0.92 - 1.45; $p = 0.20$).²²

Infark miokard ulangan (fatal dan nonfatal) masing-masing 7,0% dan 5,3% (HR 1,36; 95% CI, 0.92-2.00; $p=0.13$). Infark ulangan nonfatal masing-masing 6,9% dan 5,0% (HR 1,44; 95% CI 0,96-2,16, $p=0.08$); Gagal jantung NYHA kelas IV (4,4% vs 4,5%) dan kematian sama (9,1 vs 9,4%) (Gambar 3).²² Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan kejadian kardiovaskuler antara kelompok pasien yang dilakukan tindakan invasif dengan terapi medikamentosa.

7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik



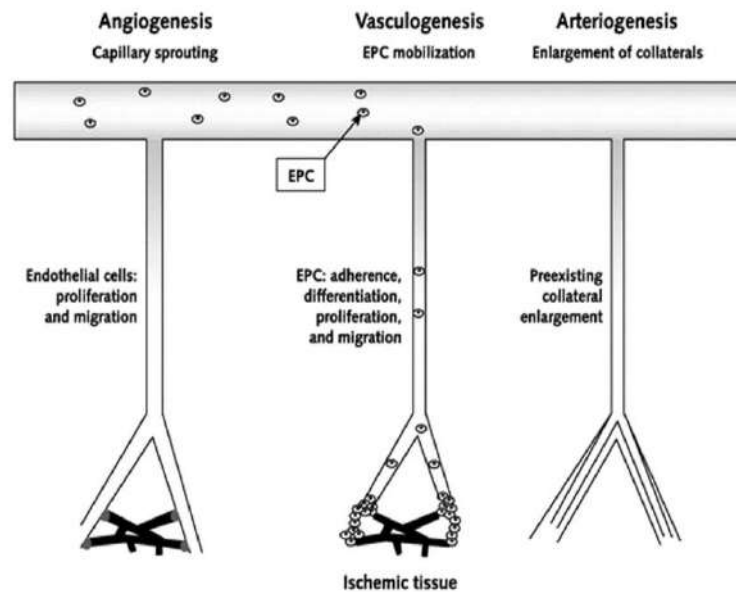
Gambar 3. Kurva Kaplan-Meier untuk *end point* sekunder, sesuai dengan *Intention to Treat Analysis*. *End point* sekunder adalah kejadian dari komponen *end point* primer (kematian oleh berbagai sebab, infark ulangan nonfatal, atau gagal jantung NYHA IV yang memerlukan hospitalisasi atau rawat singkat). Pada panel A, perkiraan kejadian kumulatif kematian karena berbagai sebab pada kelompok PCI dan kelompok medikamentosa masing-masing sebesar 7,6% dan 7,3% selama 3 tahun, 9,1% dan 9,4% selama 4 tahun, dan 13,4% dan 12,1 % selama 5 tahun. Pada panel B, perkiraan kejadian kumulatif untuk infark ulangan fatal dan nonfatal pada kedua kelompok, masing-masing 5,9% dan 4,3% selama 3 tahun, 7,0% dan 5,3% selama 4 tahun, dan 7,4% dan 5,3% selama 5 tahun. Pada panel C, perkiraan kejadian kumulatif untuk infark ulangan nonfatal pada kedua kelompok, masing-masing 5,7% dan 3,9% selama 3 tahun, 6,9% dan 5,0% selama 4 tahun dan 7,2% dan 5,0 % selama 5 tahun. Pada panel D, perkiraan kejadian kumulatif untuk gagal jantung NYHA kelas IV yang memerlukan hospitalisasi atau rawat singkat untuk kedua kelompok, masing-masing 4,2% dan 4,5% selama 3 tahun, 4,4% dan 4,5 selama 4 tahun, dan 4,9% dan 4,5% selama 5 tahun.

Dikutip dari Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky S J, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.

NEOVASKULARISASI DAN REVASKULARISASI

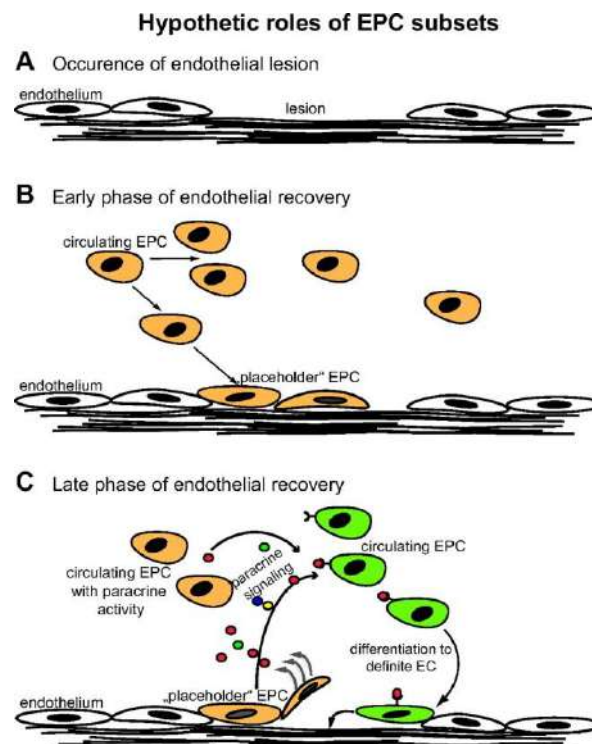
Neovaskularisasi adalah suatu istilah umum yang meliputi tiga bentuk pertumbuhan pembuluh darah baru: vaskulogenesis, angiogenesis dan arteriogenesis.¹² Pada waktu dewasa, neovaskularisasi terjadi untuk memberikan oksigen dan nutrien yang memadai untuk kelangsungan hidup jaringan. Istilah vaskulogenesis 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 4).²⁴ Sekarang proses ini terjadi melalui pembentukan pembuluh darah baru oleh sel progenitor endotel.²⁴

Angiogenesis adalah pembentukan anyaman kapiler baru dari kapiler yang sudah terbentuk melalui migrasi dan proliferasi.^{12,24} Angiogenesis dapat berlangsung melalui “sprouting” atau “intususepsi”,^{25,26} sehingga terbentuk struktur berdinding endotelium yang tipis. Proses ini dipicu oleh hipoksia jaringan^{27,28} 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 system arteri.²⁹



Gambar 4. Angiogenesis meliputi pembentukan kapiler melalui proliferasi dan migrasi sel endotel yang terdiferensiasi. Vasculogenesis melibatkan sel progenitor endotel yang bersirkulasi di dalam darah perifer, 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.



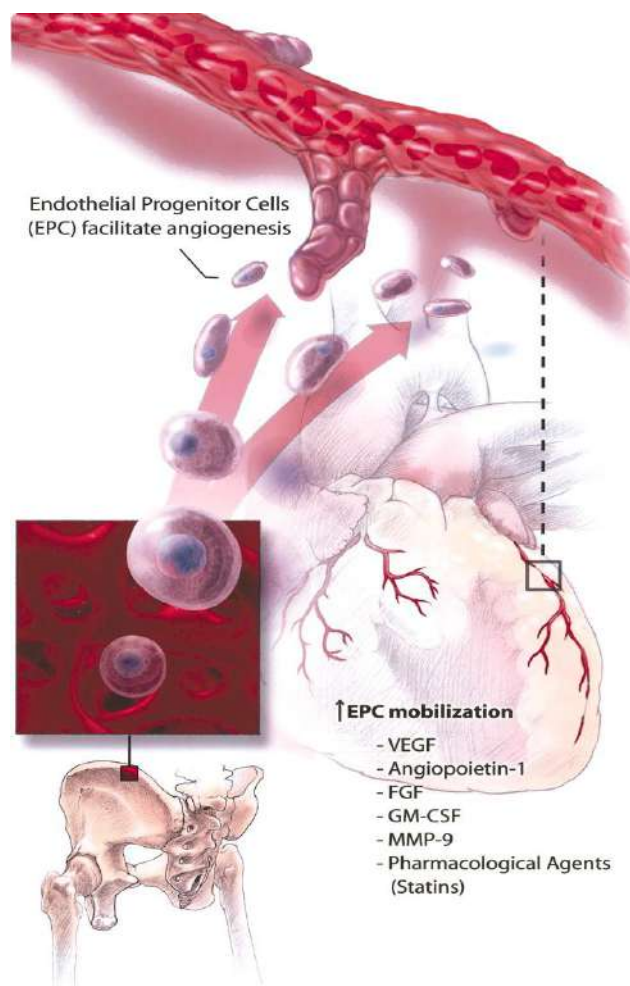
Gambar 5. Peran EPC dalam memulihkan fungsi lapisan endotelium. Pada fase awal, EPC (mungkin dari monosit) dalam sirkulasi melekat pada tempat lesi dan berubah menjadi sel endotel dalam proses stabilisasi dan reorganisasi. Pada fase lanjut, EPC sirkulasi menyokong fraksi EPC lain secara parakrin. Diferensiasi 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.

7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik

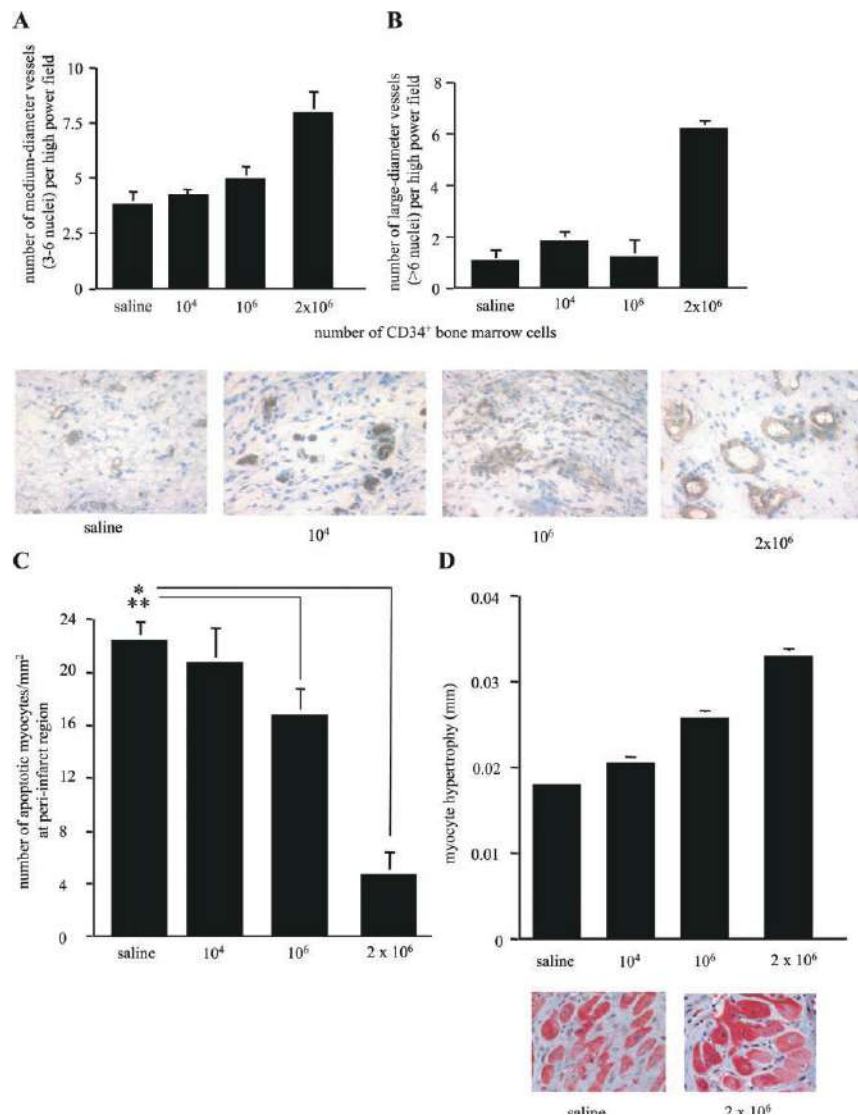
Aterosklerosis adalah suatu penyakit inflamasi ditandai dengan infiltrasi leukosit, akumulasi sel otot polos dan pembentukan neointima.³⁰ Aktivasi dan kerusakan lapisan tunggal endotel memicu terjadinya lesi (Gambar 5).³¹ Pada mulanya, dipikirkan bahwa kerusakan sel endotel digantikan oleh endotel intak 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.³² 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.³³

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.³⁴ Infus berbagai sel baik diisolasi dari sumsum tulang atau diambil dari EPC meningkatkan densitas kapiler melalui reendotelialisasi terhadap injuri pembuluh darah³⁵ dan neovaskularisasi pada jaringan iskemik.^{30,36,37} Selain inkorporasi untuk pembentukan pembuluh darah baru, EPC dapat bekerja seperti monosit/makrofag dalam meningkatkan arteriogenesis dengan mengeluarkan sitokin dan faktor pertumbuhan (Gambar 6).³⁷ 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 6).³⁷ (lihat Bab lihat 7 vol. 1)



Gambar 6. EPC meningkatkan neovaskularisasi dan angiogenesis.

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.



Gambar 7. 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.

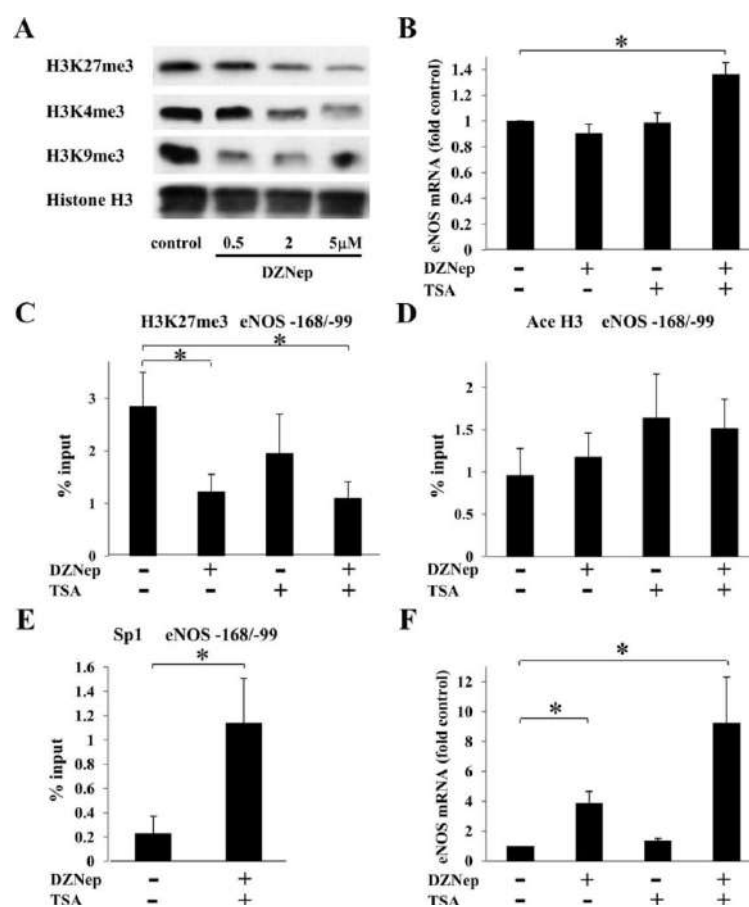
Dikutip dari Schuster MD, Kocher AA, Seki T, Martens TP, Xiang G, Homma S, Itescu S. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H525-H532.

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 ber dinding endotel. Diameter lumen yang terbentuk berukuran sedang dan besar masing-masing 0.020 $\pm$ 0.002 dan 0.053 $\pm$

0.004 mm (p<0.001). Kelompok yang mendapat sel CD34⁺ berjumlah 2x10⁶ 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 10⁴ dan 10⁶ (Gambar 7A dan Gambar 7B, 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

Timbul pertanyaan, mekanisme apa yang mengatur EPC berdiferensiasi menjadi sel endotel dalam proses neovaskularisasi? Studi Ohtani et al, mendapatkan bahwa pada jaringan iskemik, yang mengalami hipoksia, berperan penting dalam merekrut sel progenitor untuk proses neovaskularisasi. Pengaturan diferensiasi EPC dini (proangiogenic cells) dan CD34+ stem cell dilakukan terutama oleh metilasi DNA dan histone H3K27me3 marks yang merepresi endothelial commitment dari EPC (epigenetic silencing). Penggunaan 3-deazaneplanocin A (DZNep), yang menghambat histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 (Ezh2) mengurangi H3K27me3,

namun tidak meningkatkan ekspresi eNOS. Penambahan histone deacetylase inhibitor Trichostatin A (TSA) meningkatkan ekspresi eNOS, menunjukkan inhibisi terhadap silencing modifikasi histone (Gambar 7).³⁸ Sedangkan, hipoksia sendiri memodulasi keseimbangan histone mark yang represif dan aktif serta meningkatkan eNOS mRNA akibat peningkatan histone demethylase Jmjd3. Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi histone secara epigenetik mengatur promotor eNOS pada sel proangiogenik. eNOS berperan penting dalam mobilisasi dan fungsi sel progenitor.³⁹ Peningkatan ekspresi eNOS enhancers memperbaiki aktivitas fungsi sel progenitor pasien.³⁸



Gambar 8. Efek 3-deazaneplanocin A (DZNep) dan Trichostatin A (TSA) terhadap ekspresi eNOS (endothelial nitric oxide synthase). A, analisis Western blot dari protein histone terhadap respon pengobatan DZNep. Histone H3 digunakan sebagai kontrol. B, level eNOS mRNA kuantitatif pada PAC (proangiogenic cell) setelah pengobatan DZNep (1 μmol/L) dan/atau TSA (32 nmol/L) selama 3 hari. Level ekspresi pada kontrol yang tidak diberikan pengobatan dibuatkan nilai 1. Normalisasi dilakukan menggunakan GAPDH. Data dipresentasikan sebagai means±SEM, n=4-8. C,D, analisis kuantitatif ChIP dari H3K27me3 (C) dan asetilasi histone H3 (Ace H3; D) pada sel proangiogenik (PAC) yang diobati DZNep (1 μmol/L) dan TSA (32 nmol/L). Data diekspresikan dalam % sebagai means ±SEM, n=6. E, analisis kuantitatif ChIP dari Sp1 pada region promotor DZNep (1 μmol/L) dan TSA (32 nmol/L) selama 3 hari, n=3. F, eNOS mRNA kuantitatif dari CD34 cell setelah pengobatan DZNep (1 μmol/L) dan TSA (32 nmol/L) selama 3 hari. *P<0.05.

Dikutip dari Ohtani K, Vlachojannis GJ, Koyanagi M, Boeckel JN, Urbich C, Farcas R, Bonig H, Marquez VE, Zeiher AM, Dimmeler S. Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells. *Circ Res.* 2011;109:1219-1229.

APLIKASI TERAPEUTIK SEL PROGENITOR ENDOTEL

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

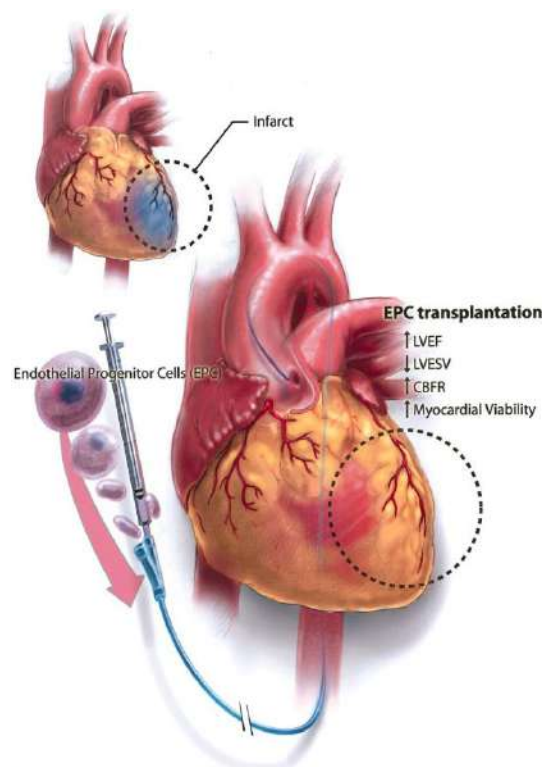
peningkatan kontraktilitas dan mengurangi volume sistolik ventrikel.⁴⁰ Manfaat lain adalah peningkatan toleransi olahraga, perfusi miokard, kualitas hidup dan skor angina (Tabel 1).⁴⁰

Tabel 1. Potensi Terapeutik Sel Progenitor Endotel

Uji Klinis	Jlh Ps (usia)	Indikasi	Outcome
Boyle t al. ⁴¹	5(57-79)	CIHD	↓Angina, neovaskularisasi miokard, ↑skor kualitas hidup
Tse et al. ⁴²	8 (49-72)	IHD berat	↑LVEF, wall motion, ketebalan dinding ventrikel, perfusi miokard
Losordo et al. ⁴³	24 (48-84)	Angina berat	↓Angina, ↑toleransi olahraga, perfusi miokard, kualitas hidup
Van Ramshorst et al. ⁴⁴	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.



Gambar 9. Potensi terapeutik EPC. Infus intrakoroner 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.

Pemberian sel progenitor setelah infark miokard akut 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.⁴⁵ Dua puluh pasien dengan AMI yang direperfusion 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.

Strauer *et al.*, menganalisis 10 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.⁴⁶ Hasil kedua penelitian menunjukkan bahwa infus intrakoronar sel progenitor dapat memperbaiki outcome pada pasien setelah infark miokard (Gambar 9).³⁷

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.⁴⁷ 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.⁴⁷

Reduksi besarnya infark menggambarkan bahwa terapi dengan sel progenitor dapat

menimbulkan pembentukan miosit baru, mempertahankan miosit yang sudah ada dari kerusakan atau kedua-duanya.⁴⁷ Dawn *et al.*, mendapatkan bahwa sel progenitor endotel berdiferensiasi menjadi kardiomyosit baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.⁶⁴ 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.⁴⁵ Namun, penelitian the Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration (BOOST) study⁶⁵ gagal menunjukkan manfaat signifikan dengan terapi BMC, setelah difollow-up selama 18 bulan.

Dalam metaanalisis yang baru-baru ini dimuat di Circulation Research 2015, melibatkan 48 RCT (randomized clinical trials) dengan jumlah pasien sebanyak 2602, Afzal *et al* mendapatkan bahwa transplantasi stem cell sumsum tulang (BMC) meningkatkan fraksi ejeksi (2.92%; 95% confidence interval (CI) 1.91–3.92; $p < 0.00001$), mengurangi besaran infark (–2.25%; 95% CI, –3.55 sampai –0.95; $p = 0.0007$) dan remodeling, yaitu volume end-systolic (–6.37 mL; 95% CI, –8.95 sampai –3.80; $p < 0.00001$), dan cenderung mengurangi end-diastolic volume (reduce LV end-diastolic volume (–2.26 mL; 95% confidence interval, –4.59 –0.07; $p = 0.06$) pada pasien penyakit jantung iskemik.⁶⁶ Transplantasi stem cell dewasa aman dan memberikan efikasi dalam perbaikan jantung pada pasien dengan infark miokard akut dan penyakit jantung iskemik kronik.⁶⁶

Tabel 2. Karakteristik Metaanalisis

Sumber	Sample size	Durasi FU (bulan)	Study design	Tipe sel	Skenario klinis
Assmus et al. ⁴⁵	92	3	RCT	BMMNC-CPC	ICM
Bartunek et al. ⁴⁸	35	4	Cohort	BMMNC	AMI
Chen et al. ⁴⁹	69	6	RCT	MSC	AMI
Erbs et al. ⁵⁰	26	3	RCT	CPC	ICM
Ge et al. ⁵¹	20	6	RCT	BMMNC	AMI
Hendriks et al. ⁵²	20	4	RCT	BMMNC	ICM
Janssens et al. ⁵³	67	4	RCT	BMMNC	AMI
Kang et al. ⁵⁴	82	6	RCT	CPC	AMI/ICM
Katritsis et al. ⁵⁵	22	4	Cohort	MSC-EPC	AMI/ICM
Linde et al. ⁵⁶	100	6	RCT	BMMNC	AMI
Meyer et al. ⁵⁷	60	18	RCT	BMMNC	AMI
Mocini et al. ⁵⁸	36	3	Cohort	BMMNC	ICM
Perin et al. ⁵⁹	20	12	Cohort	BMMNC	ICM
Ruan et al. ⁶⁰	20	6	RCT	BMC	AMI
Schahinger et al. ⁶¹	204	4	RCT	BMMNC	AMI
Strauer et al. ⁴⁶	20	3	Cohort	BMMNC	AMI
Strauer et al. ⁶²	36	3	Cohort	BMMNC	ICM
Li et al. ⁶³	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.

Meskipun perbaikan fraksi ejeksi ventricle kiri (LVEF), besaran infark, dan left ventricular end-systolic volume (LVESV) kecil, namun memberikan perbedaan signifikan dalam efek jangka panjang yaitu penurunan kematian berbagai sebab, infark miokard ulangan, aritmia ventrikel, dan stroke/transient ischemic attack (Tabel 3).⁶⁶ Hal ini disebabkan perbaikan LVEF, besaran infark, LVESV berlangsung persisten > 12 bulan dari penelitian ini (Tabel 3) sesuai dengan hasil meta-analisis terdahulu.⁶⁷ Dalam studi meta-analisis dengan skala terbesar merekrut 50 studi dengan jumlah pasien sebanyak 2625 orang dimuat di *Circulation* tahun 2012, Jeevanantham *et al.*, mendapatkan bahwa terapi stem cell meningkatkan

LVEF absolut sebesar 3,96%, reduksi besaran infark dan reduksi volume jantung baik sistolik maupun diastolik berate memperbaiki remodeling jantung.⁶⁷

Hasil meta-analisis ini juga mendapatkan bahwa jumlah BMC sebanyak 50-100 juta memperbaiki LVEF dan LVESV, namun Clifford *et al.*,⁶⁸ menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara jumlah sel > 100 juta dengan perbaikan besaran infark dan LVEF pada pasien infark miokard akut, sedangkan peneliti lain tidak mendapatkan korelasi antara efek dosis dengan hasil akhir terhadap jantung.^{69,70,71} Peningkatan perbaikan LVEF, LVESV dan LVEDV paling besar terjadi pada pemberian stem cell 3-10 hari pasca infark /PCI,

7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik

namun besaran infark menurun secara signifikan jika BMC diberikan dalam 48 jam pertama setelah infark. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme kerja BMC pada kondisi infark miokard akut berbeda bergantung pada fase penyembuhan dan status inflamasi miokardium setelah kejadian iskemik.⁷²

Perbaikan LVEF dan LVESV dimonitor dengan ekokardiografi dan ventrikulografi kiri. Sedangkan reduksi LVEDD secara signifikan diperiksa dengan ekokardiografi dan SPECT. Tidak ada perbedaan keamanan dan efikasi sel mononuklear sumsum tulang yang diseleksi dengan cara Ficoll versus Lymphoprep,⁶⁶ meskipun metode *cell processing* secara signifikan dapat berpengaruh terhadap hasil akhir.^{73,74}

Dari hasil metaanalisis yang dipaparkan, jelas membuktikan manfaat terapi stem cell pada pasien dengan infark miokard akut dan penyakit jantung iskemik kronik. Perlu ditekankan bahwa aktivitas biologik produk stem cell mungkin berbeda bergantung pada sumber sel, persiapan sel, dan teknik pemberian, sehingga analisis terhadap manfaat terapi stem cell harus mendapat pengkajian.⁷⁵ Lingkungan mikro (*microenvironment*) dari jaringan jantung sebagai target pengobatan dapat berpengaruh terhadap mekanisme yang berkontribusi terhadap regenerasi jantung. Karena

itu, *timing* pemberian stem cell perlu mendapat pertimbangan. Dalam meta-analisis Afzal et al., didapatkan bahwa reduksi besaran infark paling baik jika terapi stem cell dilakukan dalam 2 hari setelah infark miokard akut, sedangkan perbaikan fungsi dan remodeling jantung dilakukan dalam waktu 3-10 hari.

Implikasi meta-analisis Afzal et al., selain memperlihatkan manfaat klinis berupa penurunan kejadian kardiovaskuler dan angka mortalitas dengan terapi stem cell, hasil kajian ini juga memberikan sumbangsih pengembangan ilmiah khususnya pada terapi sel penyakit kardiovaskuler yaitu menghasilkan hipotesis baru, yang dapat diuji untuk penelitian selanjutnya.⁷⁵ Studi BAMI (The Effect of Intracoronary Reinfusion of Bone Marrow-derived Mononuclear Cells (BM-MNC) on All Cause Mortality in Acute Myocardial Infarction) adalah suatu studi yang berskala besar, fase III, membandingkan terapi stem cell dengan terapi standar pada pasien infark miokard akut luas dengan melibatkan 3.000 pasien dari Negara Eropa. Studi ini direncanakan selesai tahun 2018 untuk mengamati sejak randomisasi hingga kematian berbagai sebab, kematian akibat kardiovaskuler, rehospitalisasi akibat infark miokard ulangan, prosedur PCI, gagal jantung, implantasi alat jantung, stroke, syncope, dan aritmia.⁷⁵

Table 3. Perbedaan perubahan mean dari parameter outcome pada pasien diobati BMC dibandingkan kontrol selama follow-up

Follow-Up Duration	BMC Therapy (n)	Control (n)	Difference in Mean (95% CI)	P Value
LVEF				
0-3 mo	499	385	3.53 (2.05 to 5.00)	<0.00001
4-6 mo	1196	958	2.92 (1.88 to 3.96)	<0.00001
7-12 mo	591	446	4.43 (0.48 to 3.89)	<0.00001
>12 mo	330	298	2.19 (0.48 to 3.89)	0.01
Infarct size				
0-3 mo	123	88	-6.02 (-11.37 to -0.67)	<0.03
4-6 mo	443	373	-2.25 (-3.77 to -0.72)	<0.004
7-12 mo	167	93	-4.39 (-7.20 to -1.57)	0.002
>12 mo	99	87	-2.25 (-3.14 to -1.36)	<0.00001
LVESV				
0-3 mo	322	244	-7.26 (-11.11 to -3.41)	0.0002
4-6 mo	907	751	-5.50 (-7.78 to -3.22)	<0.00001
7-12 mo	424	353	-10.58 (-14.90 to -6.27)	<0.00001
>12 mo	285	271	-4.76 (-7.46 to -2.06)	0.0006
LVEDV				
0-3 mo	322	244	-2.34 (-7.03 to 2.34)	0.33
4-6 mo	877	725	-2.57 (-4.98 to -0.16)	<0.04
7-12 mo	432	358	-5.84 (-11.03 to -0.64)	<0.00001
>12 mo	262	266	-2.08 (-4.98 to 0.82)	0.16

BMC indicates bone marrow cell; CI, confidence interval; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; and n, number of patients in each group.

Dikutip dari Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease evidence and insights from randomized controlled trials. *Circ Res.* 2015;117:558-575.

DAFTAR PUSTAKA

1. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemia heart disease. In : Bonow et al. eds. 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, Reza 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. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964 -967.
17. Kawamoto A, Iwasaki H, Kusano K, Murayama T, Oyama A, Silver M, Hulbert C, Gavin M, Hanley A, Ma H, Kearney M, Zak V, Asahara T, Losordo DW. Cd34-positive cells exhibit increased potency and safety for therapeutic neovascularization after myocardial infarction compared with total mononuclear cells. *Circulation*. 2006;114:2163-2169.
18. Pozzoli O, Vella P, Iaffaldano G, Parente V, Devanna P, Lacovich M, Lamia CL, Fascio U, Longoni D, Cotelli F, Capogrossi MC, Pesce M. Endothelial fate and angiogenic properties of human cd34+ progenitor cells in zebrafish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1589-1597.
19. Losordo DW, Henry TD, Davidson C, Joon Sup Lee JS, Costa MA, Bass T, Mendelsohn F, Fortuin FD, Pepine CJ, Traverse JH, Amrani D, Ewenstein BM, Riedel N, Story K, Barker K, Povsic TJ, Harrington RA, Schatz RA, the ACT34-CMI Investigators. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res*. 2011;109:428-436.
20. 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.
21. 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.
22. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky S J, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
23. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy.

- N Engl J Med 2013;368:2004-13.
24. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2002;136:54-71.
25. Djonov V, Schmid M, Tschanz SA, Burri PH. Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation. *Circ Res.* 2000;86:286-292.
26. Burri PH, Hlushchuk R, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance. *Dev Dyn.* 2004;231: 474-488.
27. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. *Exp Physiol.* 2005;90:315-326.
28. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1143-1151.
29. 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.
30. Xu Q. Mouse models of arteriosclerosis: from arterial injuries to vascular grafts. *Am J Pathol* 2004;165:1-10.
31. Steinmetz M, Nickenig G, Werner N. Endothelial-regenerating cells: an expanding universe. *Hypertension* 2010;55:593-599.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Dzau VJ, Gnechchi M, Pachori AS, Morello F, Melo LG. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2005;46:7-18.
36. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells : characterization and role in vascular biology. *Circ Res.*2004;95:343-353.
37. 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.
38. Ohtani K, Vlachojannis GJ, Koyanagi M, Boeckel JN, Urbich C, Farcas R, Bonig H, Marquez VE, Zeiher AM, Dimmeler S. Epigenetic regulation of endothelial lineage committed genes in pro-angiogenic hematopoietic and endothelial progenitor cells. *Circ Res.* 2011;109:1219-1229.
39. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau- Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2003;9:1370-1376.
40. Kumar AHS , Caplice NM. Clinical potential of adult vascular progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1080-1087.
41. 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.
42. 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
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Schaechinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-1221.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
66. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, Jeevanantham V, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials. *Circ Res*. 2015;117:558-575.
 67. Jeevanantham V, Butler M, Saad A, Abdel-Latif A, Zuba-Surma EK, Dawn B. Adult marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2012;126:551-568.
 68. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Clarke MJ, Watt SM, Martin-Rendon E. Long-term effects of autologous bone marrow stem cell treatment in acute myocardial infarction: factors that may influence outcomes. *PLoS One*. 2012;7:e37373.
 69. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al; ACCRUE Investigators. Meta-Analysis of Cell-based Cardiac Studies (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. *Circ Res*. 2015;116:1346-1360.
 70. Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, et al. Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of STsegment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:989-998. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.
 71. de Jong R, Houtgraaf JH, Samiei S, Boersma E, Duckers HJ. Intracoronary stem cell infusion after acute myocardial infarction: a meta-analysis and update on clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:156-167.
 72. Pompilio G, Nigro P, Bassetti B, Capogrossi MC. Bone marrow cell therapy for ischemic heart disease. The never ending story. *Circ Res*. 2015;117:490-493.
 73. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell isolation procedures matter: a comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:766-772.
 74. Dawn B, Bolli R. Bone marrow for cardiac repair: the importance of characterizing the phenotype and function of injected cells. *Eur Heart J*. 2007;28:651-652.
 75. Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM. Cardiac cell therapy. Lost in meta-analysis. *Circ Res*. 2015; 116: 1291-1292.

8

TERAPI MESENCHYMAL STEM CELL PADA PENYAKIT KARDIOVAKULER

- **PENDAHULUAN**
- **APA ITU MESENCHYMAL STEM CELL ?**
- **SUMBER MESENCHYMAL STEM CELL**
- **ISOLASI DAN EKSPANSI MESENCHYMAL STEM CELL**
- **SIFAT-SIFAT MESENCHYMAL STEM CELL**
- **MEKANISME KERJA MESENCHYMAL STEM CELL**
 - **FUSI DENGAN KARDIOMIOSIT**
 - **REDUKSI FIBROSIS**
 - **STIMULASI ANGIOGENESIS**
 - **RESTORASI FUNGSI JANTUNG MELALUI STIMULASI CARDIAC STEM CELL**
 - **PARACRINE SIGNALING**
- **CARA PEMBERIAN TRANSPLANTASI MESENCHYMAL STEM CELL**
 - **INTRAVENA**
 - **INTRAKORONER**
 - **TRANSENDOKARDIAL**
 - **INTRAMIOKARD**
- **DAFTAR PUSTAKA**

The term cell was first coined from the walls of plant cells (cork).

- Robert Hooke, *Micrographia*, 1665 (Royal Society, London)

PENDAHULUAN

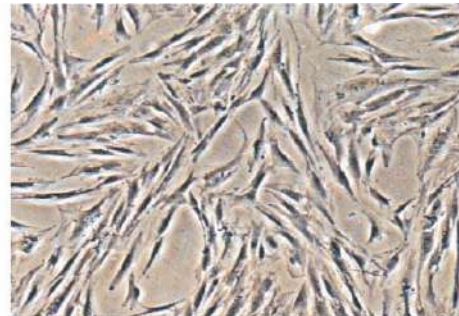
Mesenchymal stem cell (MSC) pertama kali diisolasikan tahun 1971 oleh Friedenstein dan kolega dari sumsum tulang. Jumlah populasi yang kecil, hanya 1 dari 10.000 sel nukleus di dalam sumsum tulang. Pada mulanya disebut sebagai *stromal cell*, namun sekarang lebih umum dikenal sebagai mesenchymal stem cell. Kini MSC sebagai stem cell yang diteliti untuk kardiomioplasti seluler karena memiliki beberapa sifat yang unik; mudah diisolasi dan diperbanyak dari sumsum tulang, toleransi terhadap imunologik sehingga dapat digunakan untuk transplantasi allograft, dan berpotensi multilineage.¹

Meskipun dengan jumlah populasi sebesar 0.001% sampai 0.01% dari sel nukleus, kurang dari 10 kali lipat dari hematopoietic stem cells (HSCs), MSC dapat tumbuh di dalam kultur.² Hasil kultur MSC telah diinfuskan ke dalam manusia dengan tingkat keamanan dan uji klinis awal yang baik, dalam pengobatan osteogenesis imperfecta,³ dan *glycogen storage disease*, karena keterbatasan dalam pengobatan penyakit tersebut.^{4,5} MSC dapat berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondrosit dan adiposit.^{6,7} Studi Pittenger membuktikan bahwa MSC dewasa manusia dapat diperbanyak menjadi koloni dengan mempertahankan potensi *multilineage*.⁸ Sedangkan studi *in vivo* mendapatkan bahwa MSC manusia dapat mengadakan transdiferensiasi menjadi sel derivat endoderm dan kardiomiosit.^{9,10}

Dalam studi the Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS), yang dimuat di *Circulation Research* tahun 2014, Karantalis et al., mendapatkan bahwa pada pasien dengan kardiomiopati iskemik kronik yang diberikan mesenchymal stem cell autologus secara intramiokard pada segmen akinetik yang tidak dilakukan revaskularisasi dapat meningkatkan fungsi ventrikel regional dan global karena MSC memperbaiki struktur dan fungsi melalui efek mengurangi fibrosis, neoangiogenesis, dan neomiogenesis.¹¹

APA ITU MESENCHYMAL STEM CELL ?

Pada tahun 2006, the International Society for Cellular Therapy (ISCT) menetapkan persyaratan definisi MSC : (1) melekat pada kultur, (2) mengekspresikan molekul CD73, CD90, dan CD105 tanpa molekul permukaan CD34, CD45, HLA-DR, CD14 atau CD11b, CD79a, atau CD19 (Gambar 1),² dan (3) dapat berdiferensiasi menjadi osteoblast, adiposit dan kondroblast secara *in vitro*.¹² Pemikiran yang rasional dalam penetapan ini adalah untuk memfasilitasi perbandingan berbagai studi, membentuk keseragaman karakteristik MSC, dan pertukaran data sesama peneliti. Kriteria ini digunakan untuk MSC manusia, tidak untuk spesies lain,¹³ karena setelah kultur marker permukaan bisa hilang dan muncul marker baru.¹⁴ MSC yang berasal dari stem cell sumsum tulang secara konvensi menunjukkan kemampuan *self-renewal* dan berdiferensiasi *multilineage* (Gambar 2).¹⁴

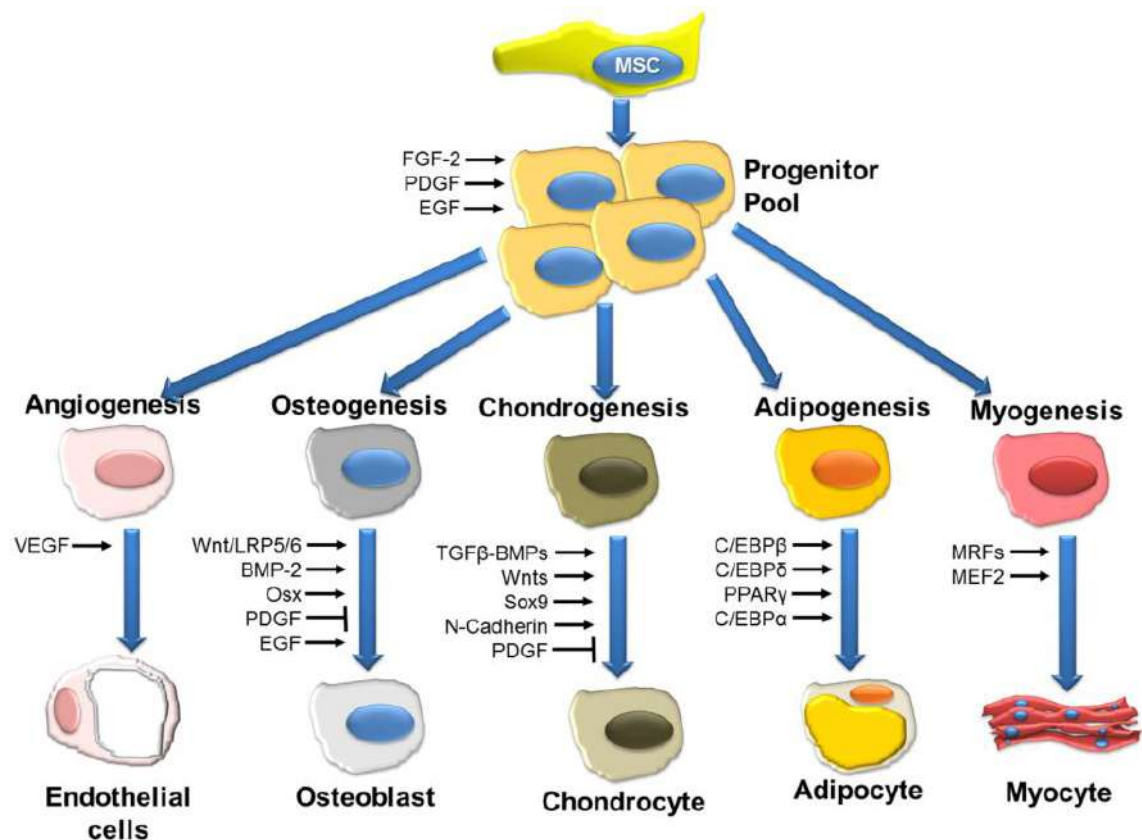


hMSC Surface Markers

<u>Positive</u>	<u>Negative</u>
CD13, CD29, CD44, CD49a, b, c, e, f, CD51, CD54, CD58, CD71, CD73, CD90, CD102, CD105, CD106, CDw119, CD120a, CD120b, CD123, CD124, CD126, CD127, CD140a, CD166, P75, TGFb1R, TGFb1IR, HLA-A,B,C, SSEA-3, SSEA-4, D7	CD3, CD4, CD6, CD9, CD10, CD11a, CD14, CD15, CD18, CD21, CD25, CD31, CD34, CD36, CD38, CD45*, CD49d, CD50, CD62E,L,S, CD80, CD86, CD95, CD117, CD133, SSEA-1

Gambar 1. Kultur MSC manusia memperlihatkan ukuran dan morfologi homogenitas fibroblast pada pasase kedua. Flow cytometry menggunakan antibodi berfluoresensi menentukan molekul permukaan di dalam populasi dengan molekul permukaan yang positif dan negatif.

Dikutip dari Pittenger MF, Martin BJ. *Mesenchymal stem Cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res.* 2004;95:9-20.



Gambar 2. Skema molekuler *signaling* dan faktor transkripsi terlibat dalam pengaturan diferensiasi mesenchymal stem cell (MSC). BMP-2 menunjukkan bone morphogenetic protein-2; EGF, epidermal growth factor; FGF-2, fibroblast growth factor-2; LRP5/6, low-density lipoprotein receptor-related protein-5/6; MEF2, myocyte enhancer factor-2; MRF, myogenic regulatory factors; Osx, Osterix; PDGF, platelet-derived growth factor; RUNX2, runt-related transcription factor-2; TGF- β , transforming growth factor- β ; dan VEGF, vascular endothelial growth factor.

Dikutip dari Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ Res*. 2015;116:1413-1430.

SUMBER MESENCHYMAL STEM CELL

MSC berada di dalam sumsum tulang dan didistribusikan ke seluruh tubuh termasuk di dalam jaringan adiposit, usus, paru, hati, plasenta, cairan amnion, pulpa gigi, ligamen periodontal dan jantung.^{15, 16} Sel yang digunakan di dalam klinis berasal dari sumsum tulang [(mesenchymal stem cell (MSC) dan mesenchymal precursor cell (MPC)], jaringan adiposa, dan plasenta (umbilical cord) (Tabel 1).¹⁴ Meskipun MSC diteliti secara luas menggunakan umbilikal, isolasi sulit dilakukan.¹⁷ Wharton's jelly dari umbilikal kaya akan MSC, tetapi terutama diteliti pada rekayasa jaringan katup.¹⁸ Sel yang memiliki karakteristik MSC dapat diidentifikasi di dalam darah perifer.¹⁹

MSC dari cairan amnion mempunyai fenotipe yang sama dengan sumsum tulang,²⁰ mengekspresikan protein dan gen HLA-ABC (MHC class I), tetapi tidak mempunyai HLA-DR (MHC

class II).²¹ Namun, MSC dari cairan amnion memiliki sifat tambahan yaitu adanya subpopulasi c-kit, yang mengekspresikan marker stem cell (Oct-4, Nanog, and SSEA-4).²²

Subpopulasi sel mononuklear sumsum tulang mengandung MPC dapat diisolasi dari aspirat sumsum tulang.²³ Metodologi yang digunakan untuk mengidentifikasi MPC adalah menyeleksi sel dengan reseptor Stro-1 atau Stro-3 untuk sumsum tulang dan mengkulturkannya untuk meningkatkan jumlah MSC. Pada manusia, dapat digunakan beberapa marker protein meliputi Stro-1, CD271, dan CD146 sebagai marker MPC.²⁴ MSC dari jantung telah diidentifikasi^{15,16} dan digunakan di dalam model hewan dengan penyakit jantung dan di dalam studi Cardiosphere-Derived Autologous Stem Cells to Reverse Ventricular Dysfunction (CADUCEUS).²⁵ Stromal cell jantung yang diberi perlakuan dengan kombinasi obat epigenetik dapat berdiferensiasi menjadi prekursor kardiovaskuler yang dapat berkontraksi.²⁶

8. Terapi Mesenchymal Stem Cell Pada Penyakit Kardiovaskuler

Tabel 1. Perbandingan karakteristik MPC, BMMSC, ATMSC, and UCMSC

Feature	MPC	BMMSC	ATMSC	UCMSC
Yield	1%–3% of BM mononucleated cells	0.001%–0.01% of total marrow nucleated cells	0.5%–5% of adipose tissue	
Immunophenotype				
CD90	–	+	+	+
CD105	+	+	+	+
CD73	–	+	+	+
CD31	+	–	–	–
CD146	–	±	–	+
CD271	+	+	+	+
CD34	–	–	±	–
CD49d	+	–	–	–
CD106	+	+	–	±
CD54	+	–	+	+
MHC I	+	+	+	+
MHC II	–	–	–	–
CD40	–	–	–	–
CD80	–	–	–	–
CD86	–	–	–	–
STRO-1/STRO-3	+	–	–	–
Differentiation potential*				
Adipogenic	+	–	+	+
Osteogenic	+	+	–	+
Chondrogenic	±	+	+	+
Smooth muscle cells	+	+	+	+
Endothelial	+	+	+	+
Transcriptome and proteome†	IFN-γ	WNT11, WNT7B, SOX6	CCL3, FGF9, IL1R2, KDR, PAX3, SPI1, ZNF45	Vimentin, nph3, gelsolin, prohibitin,

ATMSC, adipose tissue–derived mesenchymal stem cell; BM, bone marrow; BMMSC, BM-derived mesenchymal stem cell; IFN-γ, interferon-γ; MPC, mesenchymal precursor cell; UCMSC, umbilical cord–derived mesenchymal stem cell.

✦ * Konflik data yang menyatakan bahwa sumber MSC yang berbeda memberikan respon berbeda terhadap stimuli berbeda. ✦ † Ekspresi unik pada populasi dengan level lebih tinggi.

Dikutip dari Karantalis V, Hare JM. *Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. Circ Res.* 2015;116:1413-1430.

MSC yang berasal dari jaringan adiposa dan sumsum tulang paling banyak diteliti,²⁷ karena mudah diperoleh melalui *liposuction* dan telah digunakan dalam uji klinis (Tabel 1).¹⁴ Namun, belum diketahui apakah MSC jaringan adiposa benar-benar suatu MSC, sehingga sering disebut sebagai stem cell jaringan adiposa.²⁸ MSC jaringan adiposa dan sumsum tulang memiliki beberapa sifat biologik yang sama, namun, terdapat beberapa perbedaan dalam imunofenotipe, potensi diferensiasi, transkriptom, proteom, dan aktivitas imunomodulasi (Tabel 1).¹⁴ Beberapa perbedaan ini menggambarkan sifat *inherent* kedua populasi.²⁹ Belum ada penelitian yang membandingkan kedua sumber ini, meskipun MSC sumsum tulang lebih banyak digunakan.

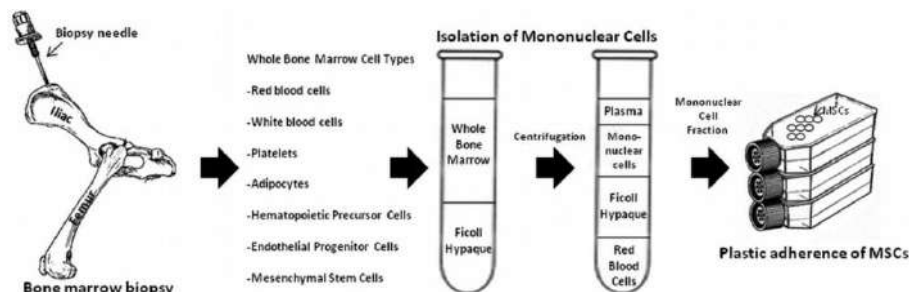
ISOLASI DAN EKSPANSI MESENCHYMAL STEM CELL

Sumsum tulang merupakan sumber *hematopoietic stem cell* (HSC) yang secara berkesinambungan menggantikan sel darah merah, platelet, monosit, dan granulosit. HSC berada di dalam *microenvironment* sumsum tulang yang dibentuk oleh non-HSC untuk perkembangan dan diferensiasi HSC,³⁰ salah satunya adalah MSC sehingga disebut sebagai “hematopoietic niche.”² Secara fisiologi, MSC tidak mudah bermigrasi ke dalam darah perifer, sehingga protokol yang ada sekarang tidak dapat menginduksi translokasi sel ini dari sumsum tulang ke perifer. Karena itu biasanya MSC diisolasi dari sumsum tulang untuk kepentingan terapeutik

(Gambar 3).³¹ Ekspansi MSC yang melekat pada plastik kultur merupakan metode yang sering digunakan untuk terapi jantung.³¹

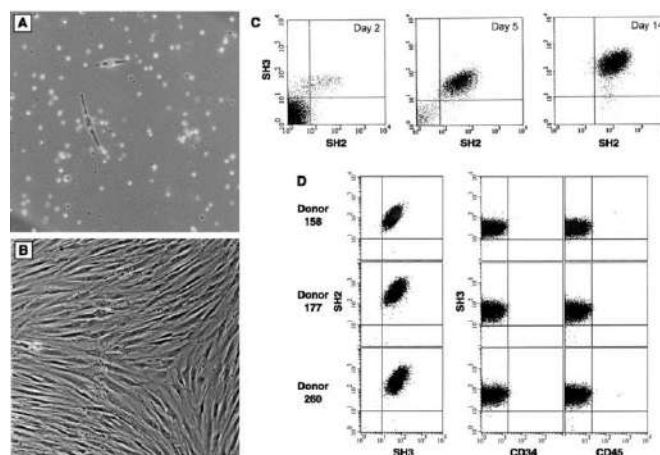
Untuk mengisolasi MSC dari sumsum tulang, diperlukan 3 tahapan yaitu : (1) menggunakan sentrifugasi kepadatan gradien, misalnya Ficoll atau Percoll untuk memisahkan sel darah merah berinti dari sel berinti lainnya atau mobilisasi dan isolasi sel. (2) MSC dapat melekat ke dasar plastik, sebagai media kultur. (3) dapat memisahkan MSC dari monosit dengan tripsinisasi.³² Untuk mengisolasi MSC dari aspirat sumsum tulang, darah umbilikal, atau darah perifer, maka sampel dipisahkan dengan kepadatan gradien dari isolasi sel mononuklear, dimasukkan ke dalam media kultur mengandung *fetal bovine serum* untuk

dikulturkan selama 2 hari agar melekat pada piring petri plastik. Bagian sel nonadherent dikeluarkan dan sel yang tertinggal dibiarkan tumbuh selama 2-3 minggu. Pada mulanya sel akan menghasilkan lapisan sel *adherent* yang homogen, termasuk sel berbentuk fibroblast atau bulat kecil (Gambar 3A).⁸ Namun, setelah beberapa pasase terbentuk lapisan sel berbentuk *spindle* di dalam kultur (Gambar 3B).⁸ Sel konfluens dilakukan tripsinisasi dan dibiarkan memperbanyak hingga 40 generasi tanpa kehilangan multipotensi.¹⁴ Untuk mengidentifikasi fenotipe sel dapat menggunakan *mononuclear antibody* terhadap epitop yang diekspresikan di permukaan sel.⁸ Dengan cara ini, jumlah MSC yang diperoleh dapat mencapai 50-375 juta dari aspirat sumsum tulang sebanyak 10 ml pada pasase 2, dari donor berusia 19-57 tahun.⁸



Gambar 3. Isolasi mesenchymal stem cell dengan biopsi sumsum tulang. Di dalam rongga sumsum tulang banyak didapati stem cell. Sel mononuklear diisolasi dari sel darah merah dengan Ficoll density centrifugation. Dengan melakukan kultur, MSC dapat dipisahkan dari sel mononuclear dengan melekatnya MSC di dasar plastik.

Dikutip dari Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res.* 2011;109:923-940.



Gambar 3. Karakteristik sel stroma (MSC) sumsum tulang. Sel dikultur dari sumsum tulang setelah dipisahkan kepadatan gradient. (A) Sel melekat pada piring kultur dalam waktu 48 jam. (B) Sel melekat di piring kultur dalam 10 hari (C). Pemeriksaan dengan *flow cytometry* menunjukkan ekspansi sel-sel ini ketika dikultur. Hasil kultur diperoleh pada hari ke 2, 5, dan 24 dengan antibodi SH2 dan SH3, untuk mengidentifikasi marker permukaan. Pada hari ke 14, sel telah homogen sebesar 95-95% dan negatif terhadap antigen CD14, CD34 (Becton-Dickinson), atau CD45 (Pharmingen) yang umum dijumpai pada sel hematopoietik. (D) Dengan *flow cytometry* dapat menunjukkan homogenitas sel dan dapat direproduksi.

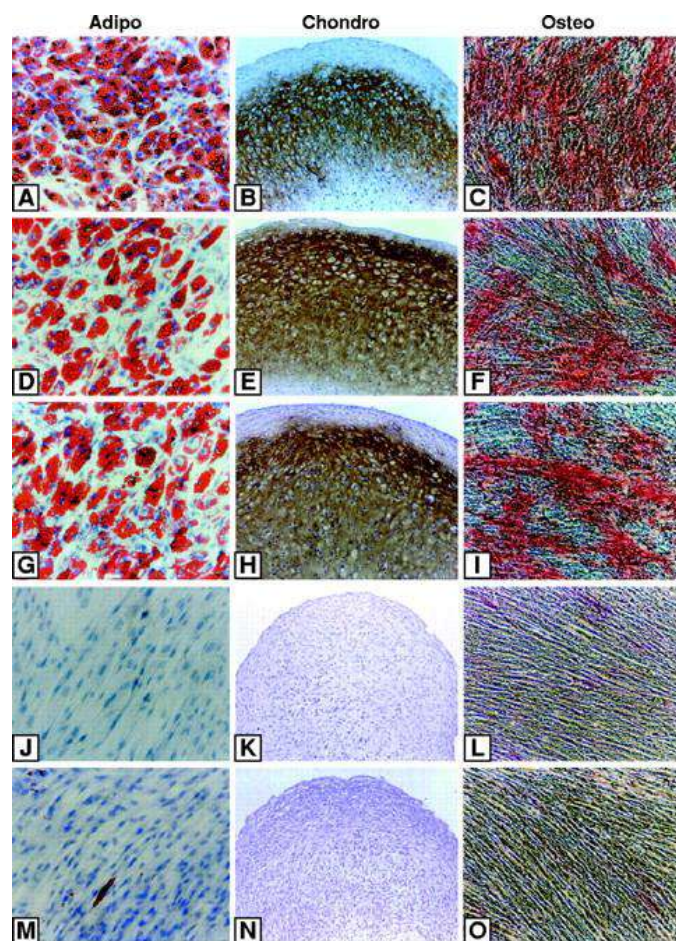
Dikutip dari Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-147.

8. Terapi Mesenchymal Stem Cell Pada Penyakit Kardiovaskuler

Dengan melakukan kultur MSC di bawah kondisi medium yang sesuai, MSC dapat berdiferensiasi menjadi adiposit, kondroblast, atau osteoblast (Gambar 4 A, D, G).⁸ Adiposit mengekspresikan peroxisome proliferation-activated receptor g2 (PPARg2), lipoprotein lipase (LPL), dan fatty acid-binding protein aP2. Dengan perlakuan multipel, dapat diperoleh 95% sel ini menjadi adiposit. Sel ini tetap dalam kondisi sehat dalam kultur selama 3 bulan. Sedangkan diferensiasi kondrogenik dapat dilihat kolagen tipe 2, yang merupakan ciri kartilago artikuler, dapat dideteksi dalam 10-14 hari dengan monoclonal C4F6 (Gambar 4 B,E, dan H).⁸ Sel ini juga terpelihara baik dalam kultur selama 3 bulan. Dengan pemberian

dexamethasone, b-glycerol phosphate, dan ascorbat dalam 10% v/v FBS, MSC yang diisolasi membentuk agregat atau nodul dan meningkatkan ekspresi alkaline phosphatase (Gambar 4, C, F, dan I).⁸ Aktivitas alkaline phosphatase meningkat 4-10 kali lipat dengan pemeriksaan *quantitative assay*.

Sebaliknya, kultur fibroblast kulit yang normal tidak mengalami diferensiasi seperti ini hingga 28 hari, meskipun sel ini kelihatan sehat dan tidak nekrotik (Gambar 4, K dan N).⁸ Karena itu, MSC manusia (human mesenchymal stem cell) yang dikultur mempunyai kapasitas diferensiasi yang tidak terdapat pada fibroblast primer, yang merupakan sel mesenkimal matur.



Gambar 4. Stem cell sumsum tulang yang diisolasi berdiferensiasi menjadi mesenchymal. Sel kultur dari donor diuji kemampuan berdiferensiasi menjadi lineage multipel. Donor (A sampai C), (D sampai F), dan (G sampai I) menunjukkan diferensiasi menjadi adipogenik (Adipo), kondrogenik (Chondro), dan osteogenik (Osteo). Adipogenesis adalah penumpukan vakuola lipid dengan pengecatan berwarna merah minyak (A, D, G), dan perubahan ini tidak terlihat pada fibroblast kulit pada bayi baru lahir Hs27 (J) atau pada fibroblast jaringan mammae 1087Sk (M). Kondrogenesis dapat dilihat dari pengecatan *monoclonal antibody* C4F6 terhadap kolagen tipe II dan perubahan morfologi (B,E, dan H) yang tidak terlihat pada sel kultur Hs27 (K) dan 1087 Sk (N). Osteogenesis dapat dilihat dari peningkatan alkaline phosphatase (C, F, dan I) dan penumpukan kalsium, yang tidak terlihat pada (L) dengan sel Hs27 atau dengan sel 1087 Sk (O).

Dikutip dari Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143–147.

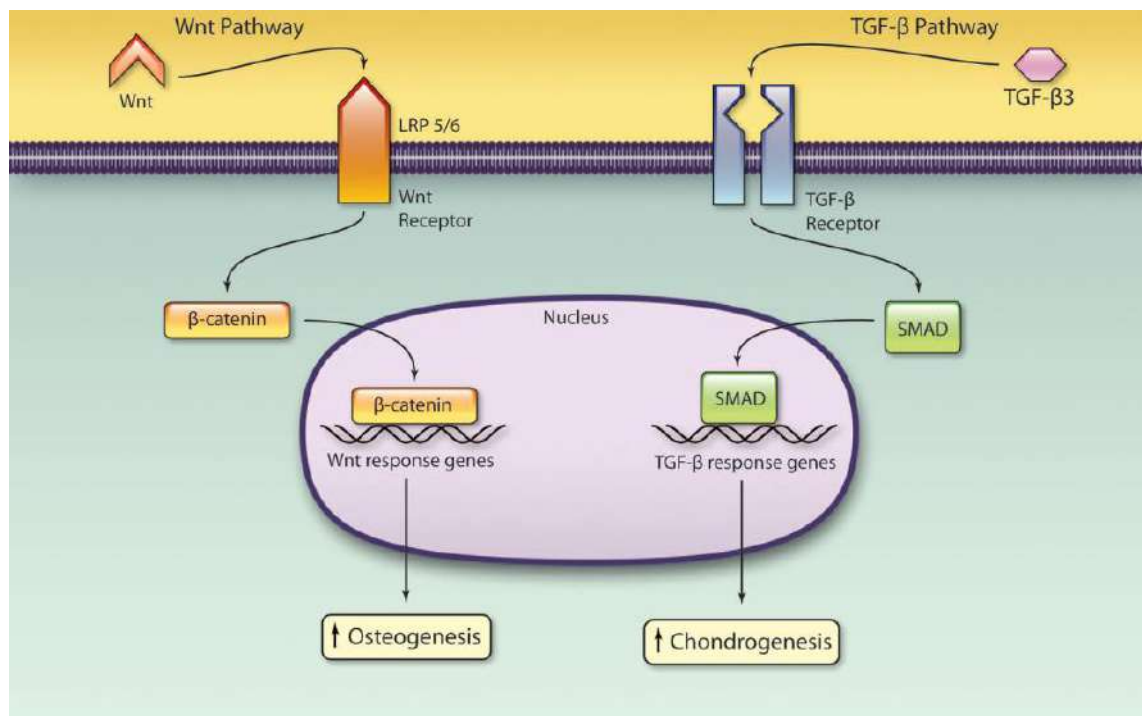
SIFAT-SIFAT MESENCHYMAL STEM CELL

Colony-forming unit yang diisolasi dari MSC dapat berdiferensiasi secara *in vitro* dan *in vivo* menjadi *lineage* tertentu jika dilakukan perlakuan. Pemberian 5-azacytidine, suatu HDAC (histone deacetylase) inhibitor dapat menginduksi diferensiasi menjadi kardiomyosit secara *in vitro*.³³ Bioaktif lain seperti dexamethasone dan asam askorbat juga menginduksi diferensiasi menjadi sel jantung.³⁴ MSC juga mengsekresikan sejumlah sitokin yang berhubungan dengan proliferasi sel hematopoietic, seperti interleukin - 6, Flt-3 ligand, G-CSF, GM-CSF. Pijnappels *et al.*, menjelaskan bahwa MSC cenderung berdiferensiasi secara *in vivo* jika ditambahkan mechanical loading.³⁵

Jalur molekuler yang mendasari diferensiasi MSC adalah melalui Wnt dan TGF- β .³⁶ Jalur Wnt penting untuk skeletogenesis dengan meningkatkan proliferasi osteoblast,³⁷ dan menekan pembentukan kondrosit. Aktivasi reseptor Wnt pada MSC menyebabkan *signal transduction* pada *downstream* yang mengatur proliferasi dan diferensiasi.³⁷ Jalur TGF- β mengatur pertumbuhan jaringan skeletal dan diferensiasi MSC menjadi kondrosit (Gambar 5).

¹Hal ini tercapai melalui upregulasi ekspresi gen di dalam MSC melalui beberapa kaskade, meliputi signal-regulated kinase (1/2), protein SMAD proteins, mitogen-activated protein kinases, p38, dan c-Jun N-terminal kinases (JNK).^{38,39}

MSC juga memiliki sifat modulator yang poten dari sistem imun dengan menekan sel darah putih dan memicu anti-inflamatori.¹⁴ MSC merangsang diferensiasi *subtype macrophage 2* (M2),⁴⁰ sebagai fenotipe antiinflamatori, sedangkan fungsi membersihkan debris tetap intact.⁴¹ Ekspresi HLA kelas I di dalam MSC adalah moderat sedangkan ekspresi HLA kelas II kurang dijumpai, dan tidak mengekspresikan molekul costimulatori B7 dan ligand CD40.^{42,43,44} Toleransi MSC dalam transplantasi *allogeneic* karena sifat imunofenotipe yang unik dan aktivitas immunosupresif melalui kontak sel ke sel dengan target sel imun dan sekresi soluble factor, seperti nitric oxide, indoleamine 2,3-dioxygenase, dan heme-oxygenase.^{45,46,47,48} Namun, penelitian Huang *et al.*, menggunakan tikus dengan infark miokard mendapatkan bahwa MSC dapat mengalami imunogenik dari kondisi imunoprivileged setelah diferensiasi,⁴⁹ meskipun MSC dapat meningkatkan fungsi jantung paling sedikit 3 bulan setelah pemberian.



Gambar 5. Regulasi diferensiasi MSC pada tingkat molekuler. Wnt signaling dan TGF- β menginduksi *intracellular signaling* dan mengatur diferensiasi MSC.

Dikutip dari Cook D, Genever P. Regulation of mesenchymal stem cell differentiation. *Adv Exp Med Biol.* 2013;786:213–229.

Studi pada babi yang ditransplantasikan MSC *allogeneic* mendapatkan adanya *engraftment* oleh MSC undifferentiated ($\approx 75\%$ sel yang diidentifikasi) dan sedikit sel MSC mengalami diferensiasi ($\approx 25\%$) dan tidak menginduksi respons imun.⁵⁰ MSC yang *undifferentiated* juga mengalami *engraftment* pada jantung pasca-infark menstimulasi perbaikan jantung endogen.⁵¹ Dalam studi Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis (POSEIDON) pemberian MSC *allogeneic* tidak menginduksi reaksi imunologik,⁵² dalam 12 bulan setelah transplantasi. Hal ini juga dikonfirmasi oleh studi Aschein et al,⁵³ yang menggunakan MPC pada pasien dengan pemasangan *left ventricular assist device*.⁵³

MEKANISME KERJA MESENCHYMAL STEM CELL

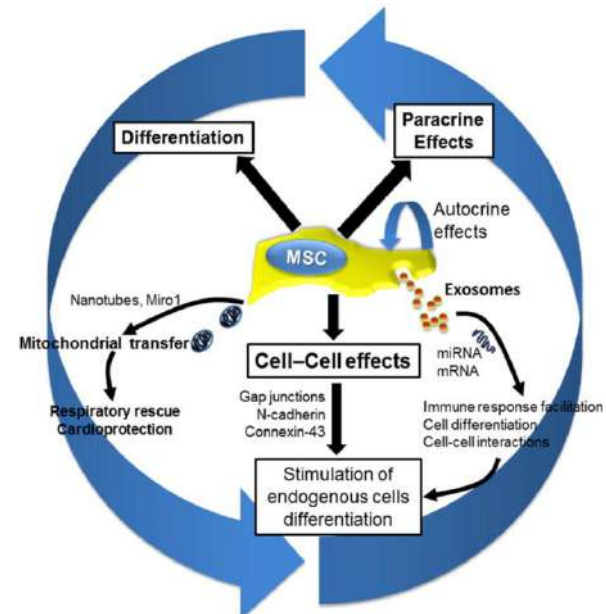
FUSI DENGAN KARDIOMIOSIT

Fusi MSC ke dalam kardiomiosit dapat dideteksi melalui MSC di dalam sumsum tulang yang mengekspresikan Cre-rekombinase dan menyuntikkannya ke dalam jantung mencit yang mengekspresi gen Cre reporter. Ekspresi gen LacZ dapat dideteksi dari fusi MSC dengan sel mencit.⁵⁴ Setelah 3 hari transplantasi, fusi sel pada tempat injeksi dengan pengecatan hematoxylin-eosin dengan ekspresi gen LacZ yang mengekspresikan warna biru, dan fusi ini bertahan hingga 28 hari. Penemuan ini membuktikan bahwa MSC dapat mengadakan fusi dengan kardiomiosit,^{55,56} namun jumlah yang ditemukan sangat sedikit, sehingga mekanisme ini tidak memberikan derajat perubahan fungsi kardiomiosit yang signifikan.¹

REDUKSI FIBROSIS

Penelitian experimental mendapatkan bahwa pada zona perbatasan infark miokard yang diterapi dengan MSC terjadi reduksi apoptosis miosit dan percepatan vaskularisasi.^{57,58,59} Studi preklinis dan klinis menunjukkan bahwa terjadi kardioproteksi dan reduksi jaringan parut (scar) setelah transplantasi MSC. Amado et al., menggunakan CT imaging secara serial menunjukkan bahwa terjadi restorasi jaringan miokard dan kontraktilitas setelah implantasi MSC pada hewan coba babi.^{60,61} Gneccchi et al., mendapatkan bahwa pada kultur media dengan kondisi hypoxia, MSC mereduksi apoptosis dan

nekrosis pada kardiomiosit tikus yang dipapar dengan tegangan oksigen rendah.⁶² Mekanisme ini dikaitkan dengan efek *paracrine signaling* dari kondisi kultur.



Gambar 6. Mekanisme kerja mesenchymal stem cell. Mekanisme kerjanya meliputi efek parakrin, autokrin dan efek langsung terhadap regenerasi vaskuler, proteksi miokard, dan regenerasi kardiomiosit yang menyebabkan perbaikan fungsi jantung. Miro-1, mitochondrial Rho-GTPase.

Dikutip dari Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ Res.* 2015;116:1413-1430.

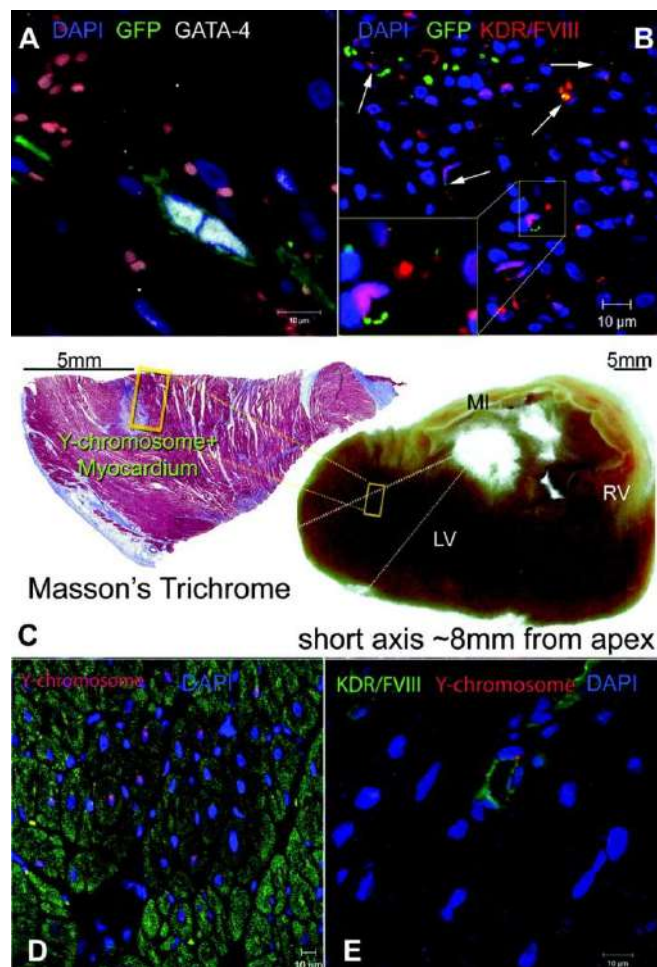
STIMULASI ANGIOGENESIS

Dalam studi secara *in vitro*, MSC mengekspresikan α -smooth muscle actin dan β -actin filament,^{63,64} sedangkan secara *in vivo*, MSC mengekspresikan fenotipe endotel dan peningkatan densitas mikrovaskuler.^{63,64} Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pada hewan coba yang diterapi MSC terdapat peningkatan level VEGF (vascular endothelial growth factor dan bFGF (basic fibroblast growth factor) secara signifikan. Kedua faktor proangiogenik dan proarterogenik berperan penting dalam neovaskulogenesis.⁶⁵ Studi Markel et al., menunjukkan bahwa MSC yang kurang mengekspresikan VEGF mengakibatkan kapasitas kardioreparatif menurun.⁶⁶ Karena itu, MSC dapat merangsang angiogenesis melalui soluble factor sebagai faktor angiogenik atau secara langsung melalui kerja exosomes (Gambar 6).¹⁴

RESTORASI FUNGSI JANTUNG MELALUI STIMULASI CARDIAC STEM CELL

Transplantasi MSC dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi cardiac stem cell secara endogen (Gambar 7).⁶⁷ Penemuan ini memberikan penjelasan terhadap pergantian jaringan parut oleh miokardium kontraktile baru.^{68,69} Neomogenesis yang terjadi ini melalui 2 mekanisme yaitu stimulasi terhadap cardiac stem cell melalui penanda seperti c-kit, GATA-4+, NKx2-5, troponin T dan siklus sel miosit. Beltrami *et al.*,

mengadakan kokultur MSC bersama dengan cardiac stem cell (CSC) residen dan melaporkan maturasi dan peningkatan viabilitas CSC.⁷⁰ Suzuki *et al.*, mendapatkan pada jantung miokardium *hibernating* babi yang diinduksi stenosis pada *left anterior descending artery* (LAD), pemberian MSC intrakoronar meningkatkan penebalan dinding regional pada 2-6 minggu setelah penyuntikan dibandingkan dengan kontrol. Juga didapati peningkatan populasi c-kit dan CD133+ dengan ekspresi bersama GATA-4+ dan NKx2.5 pada 3 hari sampai 2 minggu pada hewan yang mendapat MSC.⁶⁹



Gambar 7. MSC berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan pembuluh darah baru. A, MSC dengan GFP+ mengadakan pembelahan simetris 72 jam setelah transplantasi, seperti ditunjukkan kolokalisasi nukleus dengan GATA-4. B, Diferensiasi MSC menjadi sel endotel seperti terlihat pada kolokalisasi GFP dengan antigen KDR dan Faktor-VII (Panah). C, Pewarnaan dengan trikrom Masson pada potongan jaringan hewan coba menunjukkan regio kromosom Y pada bagian infark dalam 2 minggu setelah terapi MSC. MSC berdiferensiasi menjadi jaringan miokard baru pada batas regio infark sebelumnya. Potongan ini terdapat pada ≈ 8 mm dari apeks dan ≈ 30 mm dari dasar ventrikel kiri. D, Miokardium kimerik seperti ditunjukkan oleh miokardium mengandung kromosom-Y pada potongan melintang C. E, Pembentukan pembuluh darah baru dalam 2 minggu setelah transplantasi MSC, seperti ditunjukkan oleh sel endotel yang mengandung kromosom-Y.

Dikutip dari Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskoue BN, Hu Q, Feigenbaum GS, Margitich IS, Mazhari R, Boyle AJ, Zambrano JP, Rodriguez JE, Dulce R, Pattany PM, Valdes D, Revilla C, Heldman AW, McNiece IM, Hare JM. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ Res.* 2010;107:913-922.

PARACRINE SIGNALING

Engraftment dan diferensiasi MSC di dalam jantung rendah dan hal ini tidak sebanding dengan pemulihan fungsi yang tinggi setelah transplantasi sel, sehingga menimbulkan pertanyaan apakah *engraftment* dan diferensiasi MSC sebagai mekanisme dominan terhadap kerja MSC. MSC dapat mensekresi sejumlah faktor parakrin larut yang berkontribusi terhadap kardiomiogenesis dan angiogenesis.^{71,72,73,74,75,76} MSC mensekresi sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan yang menekan system imun, menghambat fibrosis dan apoptosis, meningkatkan angiogenesis dan merangsang diferensiasi stem cell yang bersifat spesifik terhadap jaringan (Tabel 2).³¹

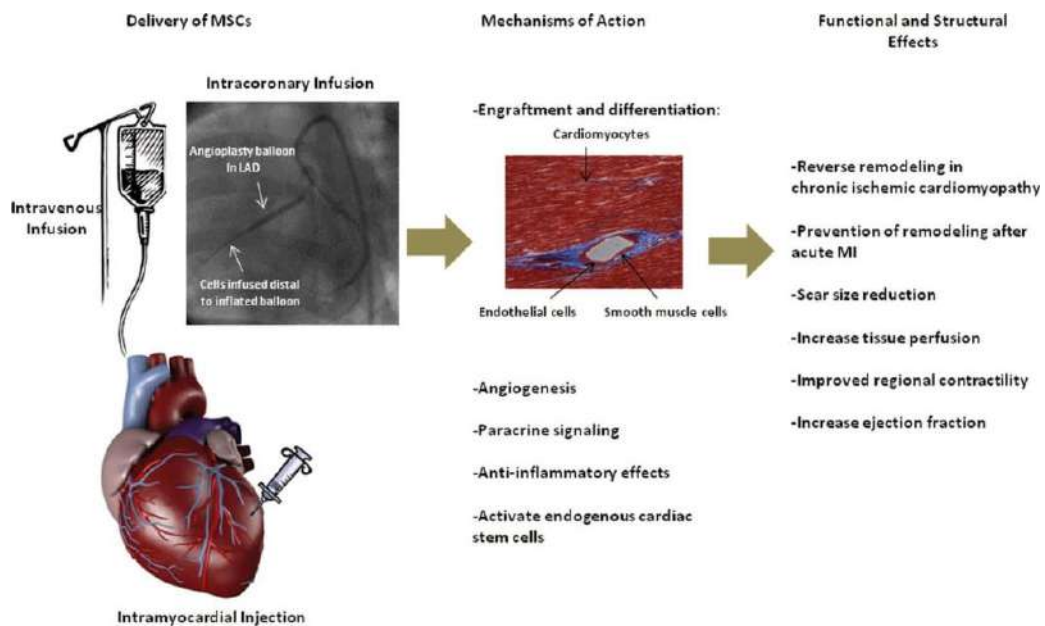
Studi *in vitro* menunjukkan bahwa conditioned

medium dari MSC hipoksia yang dimodifikasi secara genetik dengan over ekspresi Akt (Akt-MSC) dapat menghambat apoptosis dan memicu kontraksi spontan dari kardiomyosit tikus. Jika *conditioned medium* dari Akt-MSC diinjeksikan ke dalam jantung tikus pasca infark, maka besaran infark menurun dan memperbaiki fungsi jantung.⁷² Beberapa gen menyandi *vascular growth factor*, fibroblast growth factor-2, HGF dan insulin-like growth factor-1 meningkat pada Akt-MSC yang hipoksia dan faktor-faktor memediasi peningkatan fungsi.⁷² Karena itu, peneliti ini mengusulkan bahwa perbaikan yang diamati dalam 72 jam adalah karena mediator parakrin mempengaruhi milieu, tidak karena *engraftment*.⁷³ Akt-MSC juga mengsekresikan frizzled-related protein (Sfrp2), suatu faktor parakrin yang berpengaruh terhadap survival pada miokardium iskemik melalui modulasi *Wnt signaling*.⁷⁵

Table 1. Faktor Parakrin disekresi MSC

Secreted Factor	Fungsi
Proangiogenesis	
Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) ^{72,77}	Induksi proliferasi sel endotel dan sel otot polos
Fibroblast growth factor-7 (FGF-7) ⁷⁷	Induksi proliferasi sel endotel
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ⁷⁴	Induksi angiogenesis; rekrut monocytes
Platelet-derived growth factor (PDGF) ⁷⁷	Induksi proliferasi sel endotel dan sel otot polos
Placental growth factor (PIGF) ^{72,77}	Meningkatkan angiogenesis
Transforming growth factor- β (TGF- β) ⁷⁷	Meningkatkan maturasi pembuluh darah
Vascular endothelial growth factor (VEGF) ^{72,72}	Induksi proliferasi sel endotel, migrasi dan pembentukan tube
Remodeling of extracellular matrix	
Metalloproteinase-1 (MMP1) ⁷⁷	Degrasi matriks; pembentukan tube
Metalloproteinase-2 (MMP2) ⁷⁷	Degrasi matriks; pembentukan tube
Metalloproteinase-9 (MMP9) ⁷⁷	Degrasi matriks
Plasminogen activator (PA) ⁷⁷	Degrasi molekul matriks
Tumor necrosis factor- α (TNF- α) ⁷⁷	Degrasi molekul matriks, proliferasi sel
Stem cell proliferation, recruitment, and survival	
Basic fibroblast growth factor (bFGF) ⁷⁴	Meningkatkan proliferasi sel endotel dan sel otot polos
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) ⁷⁸	Meningkatkan proliferasi dan diferensiasi neutrofil
Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ⁷²	Mengatur pertumbuhan dan proliferasi sel, menghambat apoptosis
Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) ⁷⁸	Meningkatkan proliferasi dan diferensiasi monosit
Thymosin- β 4 (T β 4) ⁷²	Meningkatkan migrasi sel
Stem cell-derived factor (SDF) ⁷⁷	Progenitor cell homing
Secreted frizzled-related protein-1 (SFRP1) ⁷⁹	Meningkatkan perkembangan sel
Secreted frizzled-related protein-2 (SFRP2) ⁷⁵	Menghambat apoptosis; meningkatkan perkembangan sel
Immunomodulatory	
Heme oxygenase-1 (HO1) ⁸⁰	Menghambat proliferasi sel-T
Hepatocyte growth factor (HGF) ⁷²	Menghambat proliferasi sel T CD4+
Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) ⁴⁵	Menghambat proliferasi sel imun alamiah dan adaptif
Inducible nitric oxide synthase (iNOS) ⁴⁸	Menghambat inflamasi
Interleukin-6 (IL-6) ⁷⁸	Mengatur inflamasi, induksi VEGF
Prostaglandin E2 (PGE2) ⁸¹	Menghambat inflamasi

Dikutip dari Williams AR, Hare JM. *Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease*. Circ Res. 2011;109:923-940.



Gambar 8. Rute dan efek pemberian MSC pada penyakit jantung.

Dikutip dari Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res.* 2011;109:923-940.

CARA PEMBERIAN TRANSPLANTASI MESENCHYMAL STEM CELL

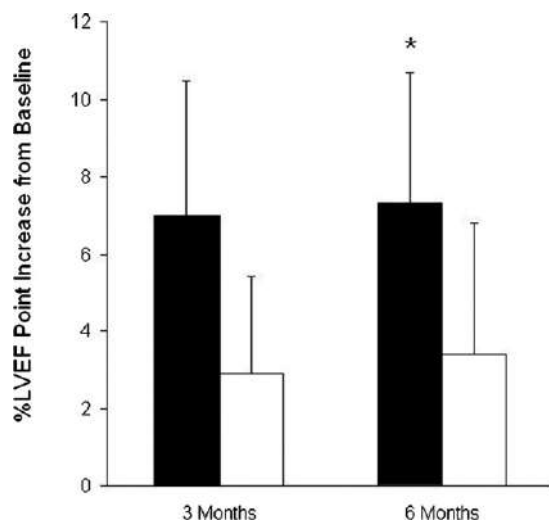
Stem cell dapat diberikan via infus intravena, injeksi pada saat operasi jantung, infus via intrakoronar melalui kateter, infus via vena koronaria, injeksi transendokard.^{82,83} Meskipun retensi stem cell di dalam miokardium tampak rendah pada setiap rute yang diberikan, transplantasi MSC menunjukkan hasil yang baik (Gambar 8).³¹

Berikut ini akan diuraikan teknik yang digunakan dalam pemberian MSC autologous dan allogeneic.

INTRAVENA

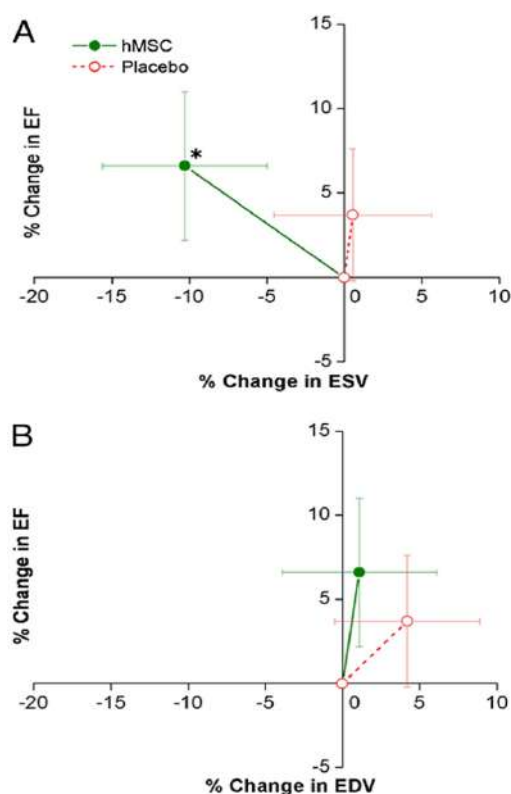
Infus MSC melalui intravena merupakan cara paling mudah dan praktis karena dapat diinfuskan melalui vena perifer. Dalam studi acak tersamar (randomized trial) fase I, *placebo-controlled*, eskalasi dosis, dan *multicentered*, dengan lamanya studi 6 bulan, sebanyak 53 pasien dengan pasca infark diberikan MSC yang diperoleh dari donor (alogenik) direkrut dalam penelitian. Dosis infus MSC (Prochymal) atau plasebo adalah 0.5, 1.6, dan 5.0 x 10⁶ hMSC/ kg BB, dengan kecepatan 2 ml/menit. Hasil penelitian menunjukkan pada pasien yang diinfuskan MSC menunjukkan peningkatan *ejection fraction* pada

penilaian 3 bulan dan 6 bulan (Gambar 8).⁸⁴ Reverse remodeling terjadi dengan penurunan LVESV (left ventricular end systolic volume) secara signifikan tanpa perubahan pada end diastolic volume (Gambar 9).⁸⁴



Gambar 8. Peningkatan LVEF pada 3 dan 6 bulan pada pasien dengan infark miokard anterior.

Dikutip dari Hare JM, Jay H, Traverse JH, Henry TD, Nabil D, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2277-86



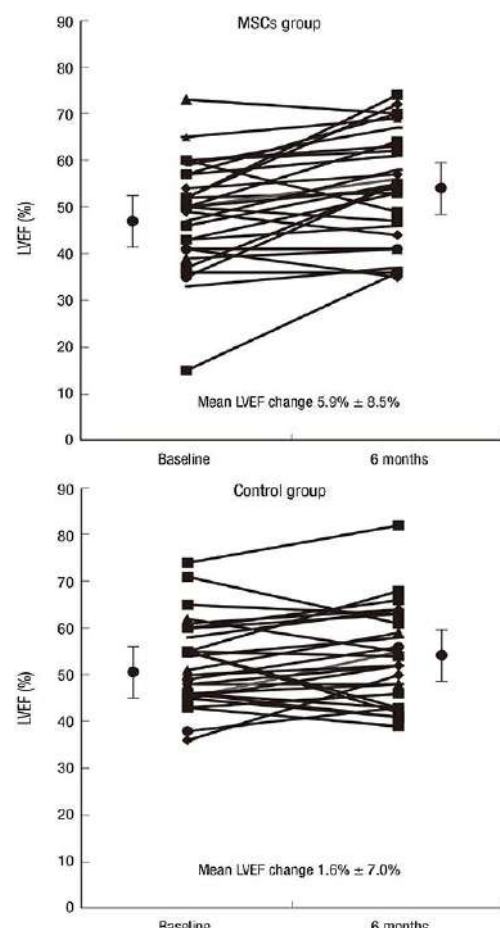
Gambar 9. Perubahan LVEF terhadap perubahan LV end-systolic volume (A) dan end diastolic volume (B) selama follow-up. Pasien (n=21) yang mendapat human mesenchymal stem cell (hMSC) pada bulan ke 3 dan jumlah pasien (n=18) pada bulan ke 6 dan ke-12, menunjukkan perubahan reverse remodeling tanpa peningkatan LVEDV dan penurunan LVESV, sedangkan pada pasien (n=13 pada bulan ke 3, n=9 pada bulan ke 6) menunjukkan pembesaran ruang ventrikel. *p <0.005 versus baseline.

Dikutip dari Hare JM, Jay H, Traverse JH, Henry TD, Nabil Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2277-86

INTRAKORONER

Infus stem cell intrakoronar dilakukan melalui kateter yang ditempatkan pada *over-the-wire* angioplasti standar untuk menuju target arteri koronaria.⁸⁵ Setelah kateter angioplasti ditempatkan, balon dikembangkan dengan tekanan rendah untuk memblokir aliran darah (memungkinkan adhesi dan transmigrasi) sedangkan sel diinfuskan melalui lumen distal.⁸⁶ Kekhawatiran adalah induksi iskemia selama oklusi arteri dan kurangnya pembuluh darah pada area oklusi dengan jaringan parut sehingga tidak memungkinkan pemberian sel secara efektif.³¹

Sebanyak 80 pasien yang berhasil menjalankan terapi reperfusi dirandomisasi mendapatkan MSC sumsum tulang secara intrakoronar secara autologous pada arteri yang mengalami infark selama 1 bulan. Studi yang berlangsung di Korea ini menggunakan pemeriksaan single-photon emission computed tomography (SPECT) setelah 6 bulan. Hasil penelitian yang dilakukan Lee *et al.*, mendapatkan bahwa dari 58 pasien yang menyelesaikan studi ini didapati *end point* primer perubahan LVEF lebih besar secara signifikan pada kelompok terapi MSC dewasa dibandingkan dengan kelompok plasebo ($5.9\% \pm 8.5\%$ vs $1.6\% \pm 7.0\%$; $p = 0.037$) (Gambar 9).⁸⁷ Tidak dijumpai toksisitas dengan metode ini. Hal ini menunjukkan bahwa transplantasi MSC aman dan memberikan efikasi.



Gambar 9. Efek terapi MSC terhadap LVEF dengan pemeriksaan SPECT.

MSCs, mesenchymal stem cells; LVEF, left ventricular ejection fraction; SPECT, single-photon emission computed tomography.

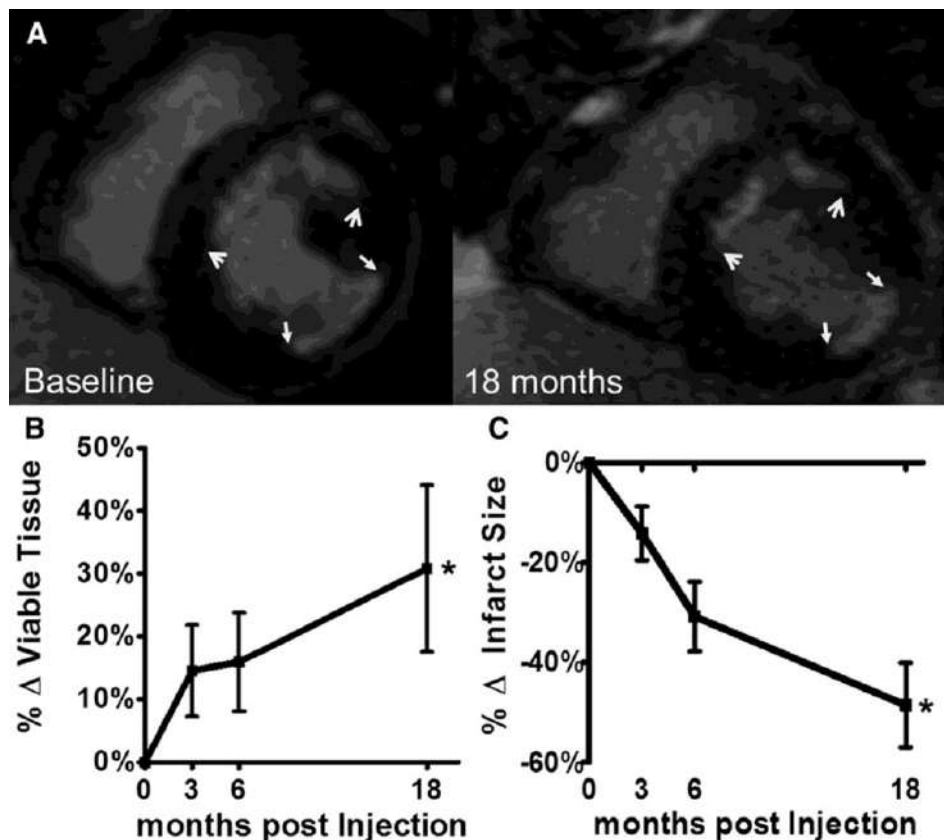
Dikutip dari Lee JW, Lee SH, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Yoon J, Kwon W, Hong IS, Lee K, Kwan J, Park KS, Choi D, Jang YS, Hong MK. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2014;29:23-31.

INTRAMIOKARD

Injeksi MSC secara intramiokard melalui kateter dilakukan pada waktu operasi *coronary artery bypass graft* (CABG) adalah tindakan invasif karena memerlukan torakotomi atau sternotomi untuk memasukkan sel, sehingga memberikan keuntungan visualisasi miokardium dengan jaringan parut. Jika terjadi perforasi, dapat dikontrol pada saat injeksi dengan jahitan.³¹

Studi The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) dilakukan pada pasien kardiomiopati iskemik kronik

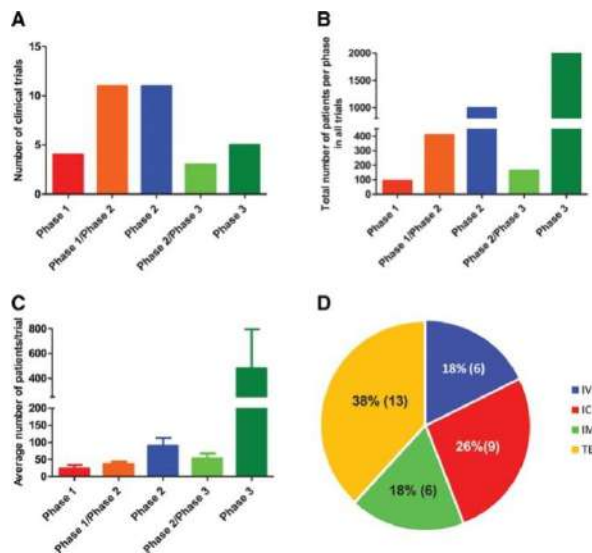
dengan zona miokard yang mengalami akinetik/hipokinetik. Dengan MRI diukur jaringan parut, ketebalan dinding dan kontraktilitas pada *baseline*, 3, 6 dan 18 bulan untuk membandingkan pemulihan struktur dan fungsi untuk menilai antifibrotik, perfusi dan kontraksi pada berbagai regio yang mendapat injeksi MSC intramiokard. Hasil penelitian pada 6 pasien mendapatkan bahwa setelah 18 bulan terdapat peningkatan LVEF ($+9.4 \pm 1.7\%$, $p = 0.0002$) dan reduksi massa jaringan parut ($-47.5 \pm 8.1\%$; $p < 0.0001$) dibandingkan dengan *baseline* (Gambar 11).¹¹ Hasil ini menunjukkan bahwa MSC memberikan manfaat terutama pada tempat injeksi intramiokard sehingga strategi ini dapat digunakan dalam praktek klinis.¹¹



Gambar 11. Reduksi jaringan parut (scar) dengan peningkatan jaringan hidup (viable tissue) karena injeksi intramiokard dengan mesenchymal stem cell autologous bersamaan dengan coronary artery bypass graft (CABG). A, Delayed enhancement dengan MRI menunjukkan reduksi jaringan parut pada tempat injeksi MSC, dalam 18 bulan setelah CABG. Tanda panah sesuai dengan pinggir dinding anterior (kepala panah terbuka) dan dinding inferolateral (kepala panah tertutup), keduanya pada *baseline* dan 18 bulan setelah injeksi MSC selama CABG. B, terdapat peningkatan jaringan hidup pada pasien CABG yang mendapat terapi tambahan MSC autologus dibandingkan *baseline*. C, besaran infark menurun dengan terapi MSC dibandingkan *baseline*. * $p < 0.05$, 2-way ANOVA.

Dikutip dari Karantalis V, Difede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, J Zambrano JP, Fishman J, Pattany P, McNiece I, Conte J, Schulman S, Wu K, Shah A, Breton E, Davis-Sprout J, Schwarz R, Feigenbaum G, Mushtaq M, Suncion VY, Lardo AC, Borrello I, Mendizabal A, Karas TZ, Byrnes J, Lowery M, Heldman AW, Hare JM. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: the Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. *Circ Res.* 2014;114:1302-1310.

Sampai saat ini, uji klinis yang menggunakan mesenchymal stem cell (MSC) sebanyak 34 dengan berbagai patologi jantung seperti infark miokard akut, gagal jantung kronik iskemik dan noniskemik. Kebanyakan studi dalam fase I dan II (Gambar 12 A)⁹² tetapi beberapa masuk kedalam fase III yang telah selesai atau masih berlangsung. Beberapa uji klinis bersifat *multicentered* dengan uji klinis dalam jumlah subjek < 100 orang per uji klinis (Gambar 12 B dan 12 C) dan beberapa bersifat *placebo-controlled*. Rute yang digunakan adalah intravena, intrakoroner, intramiokardial, transendokardial (Gambar 12 D), dengan pemeriksaan secara autologous atau *allogeneic*. Uji klinis MSC *allogeneic* yang pertama tahun 2009 bersifat tersamar ganda (doubled-blinded) dengan cara infus intravena menunjukkan toleransi baik dan menurunkan kejadian aritmia dan nyeri dada.⁸⁴



Gambar 12. Jumlah uji klinis mesenchymal stem cell (MSC (n=34) untuk penyakit jantung.

Dikutip dari Sanina C, Hare JM. Mesenchymal stem cells as a biological drug for heart disease where are we with cardiac cell-based therapy? *Circ Res.* 2015;117:229-233.

DAFTAR PUSTAKA

- Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells : biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res.* 2011;109:923-940.
- Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem Cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res.* 2004;95:9-20.
- Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, Marx JC, Neel MD, McNall RY, Muul L, Hofmann T. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:8932–8937.
- Koc ON, Lazarus HM. Mesenchymal stem cells: heading into the clinic. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:235–239.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Gotherstrom C, Hassan M, Uzunel M, Ringden O. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004;363:1439–1441.
- Piersma AH, Brockbank KG, Ploemacher RE, van Vliet E, Brakel-vanPeer KM, Visser PJ. Characterization of fibroblastic stromal cells from murine bone marrow. *Exp Hematol.* 1985;13:237-243.
- Caplan AI. Molecular and cellular differentiation of muscle, cartilage, and bone in the developing limb. *Prog Clin Biol Res.* 1986;217B:307–318.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-147.
- Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood.* 2005;106:756 –763.
- Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002;105:93-98.
- Karantalis V, Difede DL, Gerstenblith G, Pham S, Symes J, J Zambrano JP, Fishman J, Pattany P, McNiece I, Conte J, Schulman S, Wu K, Shah A, Breton E, Davis-Sproul J, Schwarz R, Feigenbaum G, Mushtaq M, Suncion VY, Lardo AC, Borrello I, Mendizabal A, Karas TZ, Byrnes J, Lowery M, Heldman AW, Hare JM. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: the Prospective

- Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. *Circ Res.* 2014;114:1302-1310.
12. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop DJ, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315-317.
13. Peister A, Mellad JA, Larson BL, Hall BM, Gibson LF, Prockop DJ. Adult stem cells from bone marrow (MSCs) isolated from different strains of inbred mice vary in surface epitopes, rates of proliferation, and differentiation potential. *Blood.* 2004;103:1662-1668.
14. Karantalis V, Hare JM. Use of mesenchymal stem cells for therapy of cardiac disease. *Circ Res.* 2015;116:1413-1430.
15. Pelekanos RA, Li J, Gongora M, Chandrakanthan V, Scown J, Suhaimi N, Brooke G, Christensen ME, Doan T, Rice AM, Osborne GW, Grimmond SM, Harvey RP, Atkinson K, Little MH. Comprehensive transcriptome and immunophenotype analysis of renal and cardiac MSC-like population supports strong congruence with bone marrow MSC despite maintenance of distinct identities. *Stem Cell Res.* 2012;8:58-73.
16. Chong JJ, Chandrakanthan V, Xaymardan M, et al. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. *Cell Stem Cell.* 2011;9:527-540.
17. Yamada Y, Yokoyama S, Fukuda N, Kidoya H, Huang XY, Naitoh H, Satoh N, Takakura N. A novel approach for myocardial regeneration with educated cord blood cells cocultured with cells from brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353:182-188.
18. Breymann C, Schmidt D, Hoerstrup SP. Umbilical cord cells as a source of cardiovascular tissue engineering. *Stem Cell Rev.* 2006;2:87-92.
19. Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, Edwards CJ, Moss J, Burger JA, Maini RN. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res.* 2000;2:477-488.
20. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, Mostoslavsky G, Serre AC, Snyder EY, Yoo JJ, Furth ME, Soker S, Atala A. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol.* 2007;25:100-106.
21. Roubelakis MG, Pappa KI, Bitsika V, Zagoura D, Vlahou A, Papadaki HA, Antsaklis A, Anagnou NP. Molecular and proteomic characterization of human mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid: comparison to bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2007;16:931-952.
22. Tsai MS, Lee JL, Chang YJ, Hwang SM. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. *Hum Reprod.* 2004;19:1450-1456.
23. Simmons PJ, Torok-Storb B. Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood.* 1991;78:55-62.
24. Battula VL, Treml S, Bareiss PM, Gieseke F, Roelofs H, de Zwart P, Mueller I, Schewe B, Skutella T, Fibbe WE, Kanz L, Buehring HJ. Isolation of functionally distinct mesenchymal stem cell subsets using antibodies against CD56, CD271, and mesenchymal stem cell antigen-1. *Haematologica.* 2009;94:173-184.
25. Makkar RR, Smith RR, Cheng K, Malliaras K, Thomson LE, Berman D, Czer LS, Marbán L, Mendizabal A, Johnston PV, Russell SD, Schuleri KH, Lardo AC, Gerstenblith G, Marbán E. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2012;379:895-904.
26. Vecellio M, Meraviglia V, Nanni S, Barbuti A, Scavone A, DiFrancesco D, Farsetti A, Pompilio G, Colombo GI, Capogrossi MC, Gaetano C, Rossini A. In vitro epigenetic reprogramming of human cardiac mesenchymal stromal cells into functionally competent cardiovascular precursors. *PLoS One.* 2012;7:e51694.
27. Karantalis V, Balkan W, Schulman IH, Hatzistergos KE, Hare JM. Cell based therapy for prevention and reversal of myocardial remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303:H256-H270.
28. Choi YH, Kurtz A, Stamm C. Mesenchymal stem cells for cardiac cell therapy. *Hum Gene Ther.* 2011;22:3-17.
29. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21:2724-2752.
30. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells

- for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997;276:71-74.
31. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res*. 2011;109:923-940.
 32. Lennon DP, Caplan AI. Isolation of human marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Hematol*. 2006;34:1604-1605.
 33. Liu Y, Song J, Liu W, Wan Y, Chen X, Hu C. Growth and differentiation of rat bone marrow stromal cells: does 5-azacytidine trigger their cardiomyogenic differentiation? *Cardiovasc Res*. 2003;58:460-468.
 34. Shim WS, Jiang S, Wong P, Tan J, Chua YL, Tan YS, Sin YK, Lim CH, Chua T, Teh M, Liu TC, Sim E. Ex vivo differentiation of human adult bone marrow stem cells into cardiomyocyte-like cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324:481-488.
 35. Pijnappels DA, Schalijs MJ, Ramkisoensing AA, van Tuyn J, de Vries AA, van der Laarse A, Ypey DL, Atsma DE. Forced alignment of mesenchymal stem cells undergoing cardiomyogenic differentiation affects functional integration with cardiomyocyte cultures. *Circ Res*. 2008;103:167-176.
 36. Cook D, Genever P. Regulation of mesenchymal stem cell differentiation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;786:213-229.
 37. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*. 2004;341:19-39.
 38. Augello A, De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells. *Hum Gene Ther*. 2010;21:1226-1238.
 39. Arita NA, Pelaez D, Cheung HS. Activation of the extracellular signal regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) is needed for the TGF beta-induced chondrogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;405:564-569.
 40. Maggini J, Mirkin G, Bognanni I, Holmberg J, Piazzón IM, Nepomnaschy I, Costa H, Cañones C, Raiden S, Vermeulen M, Geffner JR. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells turn activated macrophages into a regulatory-like profile. *PLoS One*. 2010;5:e9252.
 41. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res*. 2012;110:159-173.
 42. Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:358-363.
 43. Majumdar MK, Keane-Moore M, Buyaner D, Hardy WB, Moorman MA, McIntosh KR, Mosca JD. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*. 2003;10:228-241.
 44. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*. 2003;75:389-397.
 45. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, Santarlasci V, Mazzinghi B, Pizzolo G, Vinante F, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2006;24:386-398.
 46. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, Zhao RC, Shi Y. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*. 2008;2:141-150.
 47. Chabannes D, Hill M, Merieau E, Rossignol J, Brion R, Soulillou JP, Anegón I, Cuturi MC. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007;110:3691-3694.
 48. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007;109:228-234.
 49. Huang XP, Sun Z, Miyagi Y, Kinkaid HM, Zhang L, Weisel RD, Li RK. Differentiation of allogeneic mesenchymal stem cells induces immunogenicity and limits their long-term benefits for myocardial repair. *Circulation*. 2010;122:2419-2429.
 50. Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskoue BN, Feigenbaum GS, Rodriguez JE, Valdes D, Pattany PM, Zambrano JP, Hu Q, McNiece I, Heldman AW, Hare JM. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:14022-14027.
 51. Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskoue BN, Hu Q, Feigenbaum GS, Margitich IS, Mazhari R, Boyle AJ, Zambrano JP, Rodriguez JE, Dulce R, Pattany PM, Valdes D, Revilla C, Heldman AW, McNiece I, Hare JM. Bone marrow

- mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ Res.* 2010;107:913–922.
52. Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow–derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2369–2379.
53. Ascheim DD, Gelijns AC, Goldstein D, et al. Mesenchymal precursor cells as adjunctive therapy in recipients of contemporary left ventricular assist devices. *Circulation.* 2014;129:2287–2296.
54. Noiseux N, Gneocchi M, Lopez-Illasaca M, Zhang L, Solomon SD, Deb A, Dzau VJ, Pratt RE. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol Ther.* 2006;14: 840–850.
55. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alvarez-Buylla A. Fusion of bone marrow–derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature.* 2003;425:968–973.
56. 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.
57. Molina EJ, Palma J, Gupta D, Torres D, Gaughan JP, Houser S, Macha M. Reverse remodeling is associated with changes in extracellular matrix proteases and tissue inhibitors after mesenchymal stem cell (MSC) treatment of pressure overload hypertrophy. *J Tissue Eng Regen Med.* 2009;3:85–91.
58. Schuleri KH, Feigenbaum GS, Centola M, Weiss ES, Zimmet JM, Turney J, Kellner J, Zviman MM, Hatzistergos KE, Detrick B, Conte JV, McNiece I, Steenbergen C, Lardo AC, Hare JM. Autologous mesenchymal stem cells produce reverse remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009;30:2722–2732.
59. Silva GV, Litovsky S, Assad JA, et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation.* 2005;111:150–156.
60. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St John M, Xie JS, Cattaneo S, Durand DJ, Fitton T, Kuang JQ, Stewart G, Lehrke S, Baumgartner WW, Martin BJ, Heldman AW, Hare JM. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:11474–11479.
61. Amado LC, Schuleri KH, Saliaris AP, Boyle AJ, Helm R, Oskouei B, Centola M, Eneboe V, Young R, Lima JA, Lardo AC, Heldman AW, Hare JM. Multimodality noninvasive imaging demonstrates in vivo cardiac regeneration after mesenchymal stem cell therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2116–2124.
62. Gneocchi 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.
63. Psaltis PJ, Zannettino AC, Worthley SG, Gronthos S. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair. *Stem Cells.* 2008;26:2201–2210.
64. Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA.* 2014;311:62–73.
65. Gomes SA, Rangel EB, Premer C, Dulce RA, Cao Y, Florea V, Balkan W, Rodrigues CO, Schally AV, Hare JM. S-nitrosoglutathione reductase (GSNOR) enhances vasculogenesis by mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:2834–2839.
66. Markel TA, Wang Y, Herrmann JL, Crisostomo PR, Wang M, Novotny NM, Herring CM, Tan J, Lahm T, Meldrum DR. VEGF is critical for stem cell-mediated cardioprotection and a crucial paracrine factor for defining the age threshold in adult and neonatal stem cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H2308–H2314.
67. Hatzistergos KE, Quevedo H, Oskouei BN, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ Res.* 2010;107:913–922.
68. Loffredo FS, Steinhauser ML, Gannon J, Lee RT. Bone marrow-derived cell therapy stimulates endogenous cardiomyocyte progenitors and promotes cardiac repair. *Cell Stem Cell.* 2011;8:389–398.

69. Suzuki G, Iyer V, Lee TC, Canty JM Jr. Autologous mesenchymal stem cells mobilize cKit⁺ and CD133⁺ bone marrow progenitor cells and improve regional function in hibernating myocardium. *Circ Res*. 2011;109:1044-1054.
70. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114:763-776.
71. Gneocchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103:1204-1219.
72. Gneocchi M, He H, Noiseux N, Liang OD, Zhang L, Morello F, Mu H, Melo LG, Pratt RE, Ingwall JS, Dzau VJ. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. *FASEB J*. 2006;20:661-669.
73. Gneocchi 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.
74. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004;109:1543-1549.
75. Mirotsov M, Zhang Z, Deb A, Zhang L, Gneocchi M, Noiseux N, Mu H, Pachori A, Dzau V. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:1643-1648.
76. Li H, Zuo S, He Z, Yang Y, Pasha Z, Wang Y, Xu M. Paracrine factors released by GATA-4 overexpressed mesenchymal stem cells increase angiogenesis and cell survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1772-H1781.
77. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004;94:678-685.
78. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol*. 1996;166:585-592.
79. Dufourcq P, Descamps B, Tojais NF, Leroux L, Oses P, Daret D, Moreau C, Lamaziere JM, Couffinhal T, Duplaa C. Secreted frizzled related protein-1 enhances mesenchymal stem cell function in angiogenesis and contributes to neovessel maturation. *Stem Cells*. 2008;26:2991-3001.
80. Chabannes D, Hill M, Merieau E, Rossignol J, Brion R, Souillou JP, Anegon I, Cuturi MC. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007;110:3691-3694.
81. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111:1327-1333.
82. 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.
83. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET, Yeung AC, Johnstone BH, Yock PG, March KL. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation*. 2005;112:I-150-I-156.
84. Hare JM, Jay H, Traverse JH, Henry TD, Nabil Dib N, Strumpf RK, Schulman SP, Gerstenblith G, DeMaria AN, Denktas AE, Gammon RS, Hermiller JB, Reisman MA, Schaer GL, Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (Prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2277-86.
85. Sherman W, Martens TP, Viles-Gonzalez JF, Siminiak T. Catheter-based delivery of cells to the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(suppl 1):S57-S64.
86. Qi CM, Ma GS, Liu NF, Shen CX, Chen Z, Liu XJ, Hu YP, Zhang XL, Teng GJ, Ju SH, Ma M, Tang YL. Transplantation of magnetically

- labeled mesenchymal stem cells improves cardiac function in a swine myocardial infarction model. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121:544–550.
87. Lee JW, Lee SH, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Yoon J, Kwon W, Hong IS, Lee K, Kwan J, Park KS, Choi D, Jang YS, Hong MK. A randomized, open-label, multicenter trial for the safety and efficacy of adult mesenchymal stem cells after acutemyocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2014;29:23-31.
 88. Gyongyosi M, Blanco J, Marian T, Tron L, Petnehazy O, Petrasi Z, Hemetsberger R, Rodriguez J, Font G, Pavo IJ, Kertesz I, Balkay L, Pavo N, Posa A, Emri M, Galuska L, Kraitchman DL, Wojta J, Huber K, Glogar D. Serial noninvasive in vivo positron emission tomographic tracking of percutaneously intramyocardially injected autologous porcine mesenchymal stem cells modified for transgene reporter gene expression. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1:94–103.
 89. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET, Yeung AC, Johnstone BH, Yock PG, March KL. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation*. 2005;112:I-150–I-156.
 90. Suncion VY, Ghersin E, Fishman JE, Zambrano JP, Karantalis V, Mandel N, Nelson KH, Gerstenblith G, DiFede Velazquez DL, Breton E, Sitamagari K, Schulman IH, Sabrina N. Taldone SN, Adam R. Williams AR, Cristina Sanina C, Peter V. Johnston PV, Jeffrey Brinker J, Altman P, Mushtaq M, Trachtenberg B, Mendizabal AM, Tracy M, Silva JD, McNiece IK, Lardo AC, George RT, Hare JM, Heldman AW. Does transendocardial injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally? An analysis from the Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effect on Neomyogenesis (POSEIDON) Randomized Trial. *Circ Res*. 2014;114:1292-1301.
 91. Bartunek J, Behfar A, Dolatabadi D, Vanderheyden M, Ostojic M, Dens J, Nakadi BE, Banovic M, Beleslin B, Vrolix M, Legrand V, Vrints C, Vanoverschelde JL, Crespo-Diaz R, Homsy C, Tendera M, Waldman S, Wijns W, Terzic A. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2329–2338.
 92. Sanina C, Hare JM. Mesenchymal stem cells as a biological drug for heart disease where are we with cardiac cell-based therapy? *Circ Res*. 2015;117:229-233.

INDEKS

A

- acak, 2, 5, 6, 8, 38, 42, 43, 61, 73, 109, 157, 166, 183
 ACE inhibitor, 5, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 92, 119
 actin, 79, 98, 180
 acute coronary syndrome, 2, 8, 9, 30, 36, 39, 48, 51, 89, 110, 147
 adenilil siklase, 59
 adhesi, 25, 26, 27, 33, 103, 147, 148, 150, 184
 adipose, 176, 188
 adiposit, 174, 175, 178
 Adiposit, 178
 adrenergik, 67, 71
 adult stem cell, 2
 aferen, 68
 agregasi, 32, 33
 akinetik, 126, 174, 186
 aktivitas fisik, 3, 4, 9
 aldosteron, 67, 68, 72, 73, 74, 75, 77, 119
 algoritma, 2
 aliskiren, 76, 77, 84
 alkohol, 3, 4
all-cause mortality, 74
 Allogeneic, 189
 allograft, 155, 174
 alogenik, 101, 122, 183
 aminopeptidase, 77
 aminopeptidase-P, 77
 amlodipine, 5, 17
 anemia, 67, 91
 angina, 4, 6, 9, 11, 28, 30, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 51, 52, 71, 79, 88, 89, 95, 97, 110, 150, 155, 157, 165, 169, 170
 angina pektoris, 9, 28, 30, 45, 157
 angina stabil, 4, 30, 35, 39
 angina tidak stabil, 6, 9, 30, 35, 44, 150
 angioblast, 160, 163
 angiogenesis, 20, 88, 94, 101, 102, 113, 115, 123, 124, 137, 144, 145, 149, 150, 151, 154, 157, 160, 161, 162, 169, 170, 180, 182
 angiogenik, 101, 106, 141, 145, 146, 148, 180
 angioplasti, 30, 184
angiotensin, 5, 6, 16, 49, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 83, 84, 85, 119, 157
 angiotensin I, 76
 angiotensin II, 6, 67, 68, 72, 75, 85
 angiotensin receptor blocker, 77
 angiotensinogen, 76
 angka mortalitas, 2, 9, 39, 43, 56, 77, 88, 96, 168
 antagonis, 45, 71, 72, 73, 74, 76, 119
 antiangina, 157
 antigen, 26, 27, 34, 141, 177, 181, 188
 antihipertensi, 4, 5, 7
 antihipertrofik, 60, 62
 antiinflamasi, 31
 anti-inflamatori, 179
 antiiskemik, 22, 44
 antiplatelet, 30
 antitrombotik, 88, 91
 apeks, 181
 apolipoprotein B (apo B), 26
 apolipoprotein B dan A, 3
 apolipoprotein C III (Apo-C III), 26
 apoptosis, 22, 25, 27, 31, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 72, 74, 82, 95, 101, 102, 109, 111, 119, 139, 144, 146, 150, 163, 180, 182
 apoptotik, 27, 64, 101, 163
 ARB, 5, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 85, 119, 157
 aritmia, 8, 56, 67, 71, 72, 91, 96, 121, 124, 129, 166, 168, 185, 187
 aritmogenik, 124
 arteri, 5, 8, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 40, 42, 53, 68, 88, 89, 91, 103, 105, 106, 126, 141, 157, 160, 162, 184
 arteriogenesis, 117, 160, 162, 170
 arteriole, 108
 ASCOT, 7, 17
 asimptomatik, 71
 aterogenesis, 25, 26, 27, 31
 ateroma, 22, 25, 27, 30
 ateromatosis, 26, 27, 28
 aterosklerosis, 2, 5, 6, 11, 14, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 37, 88, 89, 151, 162
 aterosklerotik, 2, 14, 25, 26, 27, 28, 33, 34, 36, 37, 40, 44, 88, 146, 157, 162
 aterotrombosis, 32
 atorvastatin, 7, 17
 atrium, 67, 141
 atrofi, 31
 autofagi, 58, 63, 67
 autofagosom, 67
 Autologous, 116, 126, 134, 136, 138, 171, 175, 186, 187, 190, 191
 autologus, 124, 174, 186
 autopsi, 30, 91

B

- β_1 -receptor, 74
 β -blocker, 73, 74
 balonisasi, 22, 38, 42, 43, 157
 bare-metal stents, 52
 barrier, 24, 31, 102, 166
 baseline, 6, 9, 17, 77, 92, 93, 94, 96, 97, 126, 137, 184, 186
basement membrane, 25

bendroflumetiazid, 7
 bifasik, 150
 biologi, 22, 48
 biologik, 24, 31, 34, 168
 biomarker, iv, 2, 14, 44, 46, 62, 81, 88, 91, 141, 149
 biopsi, 124, 177
 BMI, 8, 9, 10
 BNP, 2, 61, 62, 76, 77, 130, 150
 bone morphogenic protein, 2
 bradikardia, 74
 bradikinin, 77
 brain natriuretic protein, 2
 buncidolol, 74

C

CABG, 22, 38, 40, 42, 43, 44, 91, 105, 119, 124, 125, 127, 131, 136, 157, 158, 186
 Caenorhabditiselegans, 62
 calcineurin, 60
 calcium channel blocker, 5, 16
 candesartan, 75, 84
 cardiac output, 67
 cardiac repair, 85, 101, 110, 111, 112, 113, 117, 120, 123, 135, 145, 153, 171, 172, 189
 cardiac resynchronisation therapy (CRT), 73, 119
 cardiac stem cell, 130, 137, 144, 152, 181, 190
 Cardiopoiesis, 128
 cardiosphere, 124, 188
 caspase, 64, 65, 82
 CCB, 5
 CD133+, 12, 14, 101, 104, 123, 126, 141, 146, 147, 181, 191
 CD34+, 11, 13, 14, 15, 20, 48, 49, 54, 94, 101, 105, 111, 114, 116, 123, 126, 131, 138, 141, 143, 144, 146, 147, 148, 150, 152, 153, 157, 163, 164, 169, 170
 CD45, 101, 143, 147, 150, 174, 177
 Cell, ii, iv, v, 15, 20, 49, 50, 54, 63, 80, 81, 82, 85, 110, 111, 112, 113, 119, 125, 126, 127, 128, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 152, 153, 154, 169, 171, 172, 174, 180, 185, 186, 188, 189, 190, 191, 192
 cell signaling, 191
 CFU, 12, 141, 145, 146, 147, 148, 149, 150
 chest discomfort, 44
 cholesterol, 17, 20, 50, 51
 c-kit, 141, 175, 181
 CK-MB, 44, 46
 connexin, 124, 137
coronary artery bypass grafting, 22, 42, 105, 119, 125, 126, 127, 134, 154, 157, 171, 186
 C-reactive protein (CRP), 34, 35, 150
 Cre-recombinase, 180
cross-talk, 60, 63
 CRT, 73, 119
 CT scanning, 89
 culprit, 30, 36, 46, 48, 88
culprit lesion, 36, 48

cytokine, 93, 108, 151, 191

D

dada, 42, 44, 88, 95, 187
 D-dimer, 32
 dediferensiasi, 133
 defek, 64
 defibrillator, 124
 dekompensasi, 64
 dendritik, 27, 29, 32
 densitas, 162, 180
 depresi, 44
 derajat, 89, 102, 106, 143, 148, 151, 180
 derivat, 101, 121, 123, 124, 174
 dewasa, 8, 9, 88, 98, 100, 101, 102, 119, 121, 123, 160, 166, 174, 184
 diabetes, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 16, 18, 19, 22, 24, 25, 40, 48, 52, 56, 70, 71, 75, 77, 83, 89, 141, 148, 154, 155, 158, 159, 169
 diagnostik, 44, 141
 diasilgliserol, 59
 diastolik, 5, 56, 57, 61, 64, 67, 71, 75, 76, 79, 119, 167
 diet, 3, 6, 8, 9, 11, 18
 diferensiasi, 99, 102, 103, 127, 145, 150, 160, 164, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182
 Diferensiasi, 27, 100, 147, 161
 digoksin, 72
 dilatasi, 56, 57, 64, 67
 dilatasi ventrikel, 57, 64, 67
 disfungsi endotel, 22, 23, 24, 25, 31, 59, 149, 150
 disfungsi ereksi, 151
 dislipidemia, 8, 22, 89
 diuretik, 4, 5, 7, 72, 73, 119
 DM tipe 2, 8, 40, 147
 DNA, 60, 64, 153, 164
 dominan, 5, 26, 63, 64, 182
 donor, 73, 99, 133, 162, 177, 178, 183
 dose-dependent, 148
 dosis terapeutik, 74
drug-eluting stent, 40

E

efek, 5, 6, 13, 22, 25, 26, 31, 34, 37, 40, 41, 42, 60, 62, 67, 71, 72, 74, 76, 77, 79, 91, 93, 96, 97, 100, 101, 104, 105, 124, 127, 131, 132, 148, 167, 174, 180, 183
 eferen, 68
 efikasi, 38, 166, 168, 184
 efisiensi, 105
 ejection fraction, 56, 61, 67, 76, 84, 92, 93, 95, 97, 104, 105, 106, 125, 127, 129, 130, 131, 137, 168, 183, 184, 185
 ejeksi global, 124, 126
 EKG, 44, 45, 46, 88, 90
 ekokardiografi, 41, 76, 96, 97, 108, 168
 eksentrik, 30, 57, 58, 88

eksperimen, 66
 eksperimental, 79, 88, 101, 104, 105, 106, 122, 131, 157, 180
 ekspresi, 25, 27, 28, 57, 61, 72, 99, 103, 109, 119, 121, 141, 143, 144, 164, 178, 179, 180, 181
 ekstraseluler, 25, 27, 29, 31, 57, 58, 60, 64, 96, 144
 elastin, 5, 25, 27
 elektrofisiologi, 59, 90
 elektrokardiogram, 44
 embolisasi, 46, 88
 embrio, 119, 121, 122, 160
 enalapril, 73, 74, 76, 77, 78, 83, 85
 endoderm, 174
 endogen, 14, 62, 93, 100, 101, 102, 103, 133, 149, 180, 181
 endopeptidase inhibitor, 77
 endositosis, 27, 64
 endotel, iv, 11, 14, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 59, 61, 88, 94, 100, 101, 103, 109, 120, 121, 123, 126, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 150, 157, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 180, 181, 182
 endotelin, 67
 Endothelial dysfunction, 23, 24, 49
 endothelial progenitor cell, 2, 11, 14, 16, 20, 101, 115, 123, 126, 141, 144, 147, 149, 151, 152, 153, 155, 169
 endpoint primer, 74, 75, 77
 endpoint sekunder, 75
 engraftment, 101, 121, 124, 138, 157, 166, 180, 182
 Engraftment, 182
 enhanced green fluorescent protein, 98, 99
 eNOS, 24, 142, 155, 164
 EPC, 2, 11, 12, 13, 14, 101, 104, 106, 123, 126, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 157, 161, 162, 163, 164, 165, 167, 169
 epidemiologic, 51
 epidemiologik, 2, 56
 Epigenetic, 164, 170
 epigenetik, 144, 164, 175
 epinefrin, 71
 eplerenon, 74
 erosi, 28, 30, 44, 88, 89, 91
 etika, 121, 122
ex vivo, 114, 124, 152
 Exosome, 144, 145, 153
external elastic membrane (EEM), 30

F

facilitated PCI, 92
 faktor parakrin, 133, 144, 182
 faktor pertumbuhan, 101, 123, 141, 150, 162, 182
 faktor psikososial, 3
 faktor risiko, iv, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 22, 23, 24, 25, 26, 39, 48, 70, 71, 100, 141, 146, 147, 148, 157
 faktor transkripsi, 60, 175
 faktor-faktor risiko, 2, 3, 9, 24

farmakologik, 4, 8, 22, 40, 44, 60, 65, 73, 91, 92, 119, 157, 158, 166
 fase, 34, 90, 148, 150, 157, 161, 168, 183, 187
 fatal, 5, 6, 7, 27, 30, 41, 42, 50, 88, 96, 159, 160
 fatigue, 56
 felodipine, 5
 fenomena, 30, 145
 fenotipe, 31, 32, 58, 99, 101, 141, 144, 145, 146, 175, 177, 179, 180
 fibrin, 30, 91, 133
 fibrinolisis, 30, 91, 92
 fibroateroma, 29, 47, 48
 fibroblast, 57, 59, 66, 90, 101, 103, 122, 131, 132, 133, 135, 162, 174, 177, 178, 180, 182
 fibroblast growth factor, 101, 133, 162, 180, 182
 fibronektin, 141, 143
 fibronolitik, 88
 fibrosa, 28, 36, 119, 126
 fibrosis, 28, 56, 57, 58, 59, 67, 72, 76, 102, 109, 139, 174, 182
 Fibrous cap, 33
 fisiologik, 31, 57, 58, 59, 61, 71
 flow cytometer, 141, 142, 143
 flow cytometry, 177
 Flow cytometry, 174
 foam cell, 25, 26, 29
 fosfatase C, 59
 fosfodiesterase inhibitor, 71
 foto toraks, 56
 fractional shortening, 79, 106
 Fractional shortening, 98
 fragmen, 32, 65, 78
 fraksi ejeksi, 15, 41, 44, 62, 72, 76, 94, 95, 97, 119, 124, 126, 131, 165, 166, 167
 Framingham Heart Study, 2, 15
 Framingham Risk Score, 2, 11, 15
 fusi, 99, 100, 106, 133, 180
 Fusi, 180

G

gagal jantung, iv, 5, 9, 11, 14, 22, 39, 41, 42, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 64, 67, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 90, 92, 94, 96, 98, 101, 119, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 133, 141, 150, 157, 160, 168, 185, 187
 gagal jantung diastolik, 56, 75, 76
 gagal jantung kronik, 14, 39, 60, 76, 124, 126, 141, 185, 187
 gagal jantung sistolik, 56, 57, 67, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 119
 gagal jantung tahap akhir, 72, 79, 101
 gangguan, iv, 7, 14, 15, 22, 30, 44, 48, 56, 57, 59, 61, 67, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 88, 90, 93, 119, 126, 141, 146, 148
 gap, 33, 74, 100, 144
 gen, 28, 57, 58, 60, 61, 64, 65, 72, 121, 144, 175, 179, 180, 182

gen embrionik, 57, 58
 gene enhancer, 59, 60
 genetik, 4, 15, 24, 64, 65, 89, 102, 122, 124, 182
 geometri, 57, 72
 germinal, 120, 121
 ginjal, 67, 77, 90
 glycated hemoglobin, 8
G-protein coupled receptor, 59
 graft, 119, 121, 124, 162, 170, 186, 187
 granulocyte colony stimulating factor, 117, 131, 162
 growth factor, 2, 26, 27, 59, 64, 81, 82, 83, 109, 119, 123, 128, 134, 141, 143, 146, 154, 162, 175, 180, 182
 guideline, 49, 52, 74

H

hazard ratio, 14, 41, 48, 77, 159
 HbA_{1c}, 8, 148
 HDAC, 59, 179
 hemangioblas, 101
 hemangioblast, 123
 hematopoetik, 64, 98, 101, 105, 123, 126, 131, 141
 hemodinamik, 44, 56, 57, 67, 71, 72, 88
 heterogen, 14, 101, 126, 145
 HFpEF, 60, 61, 119
 HFrEF, 119
 hidralazin, 73
 hiperkalemia, 73, 77
 hiperkolesterolemia, 2, 23, 141, 148, 162
 hiperpolarisasi, 74
 hipertensi, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 22, 23, 24, 56, 57, 64, 67, 70, 71, 75, 77, 89, 91, 119, 141, 148
 hipertensif, 4, 57
 hipertrofi, 2, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 67, 71, 72
 hipertrofi konsentrik, 57
 hipertrofi reaktif, 64
 hipoglikemia, 8
 hipokinetik, 126, 186
 hipoksia, 160, 164, 182
 hiponatremia, 72
 hipoperfusi, 151
 hipotensi, 74, 77, 91
 hipotesis, 6, 22, 35, 124, 133, 168
 histologik, 30, 89, 133
 histone deacetylases, 59, 60
 homeostasis, 11, 22, 31, 141
 homing, 103, 104, 113, 114, 117, 126, 157, 161, 182
 homolog, 164
 hospitalisasi, 12, 13, 14, 39, 41, 42, 45, 56, 67, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 96, 119, 147, 148, 160
 host, 121, 135, 136
 HOT, 5, 7, 17
 hsCRP, 35
 hypertrophy, 5, 23, 58, 80, 81, 82, 112

I

imaging, 53, 88, 106, 109, 110, 112, 114, 134, 137, 171, 180, 190
 imatur, 11, 100, 131, 132
 immunostaining, 98, 132
 implant, 134
 implantasi, 73, 92, 106, 168, 180
 imunogenisitas, 122
 imunosupresan, 60
 imunosupresif, 179
 in situ, 123
 in vitro, 14, 79, 99, 101, 120, 121, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 153, 157, 166, 174, 179, 180, 182, 191
 in vivo, 14, 94, 101, 103, 111, 115, 121, 144, 145, 146, 151, 157, 166, 174, 179, 180, 190, 192
 indeks, 3, 24, 166
 indeks massa tubuh, 3
 induksi, 64, 101, 131, 182, 184, 185
 infark miokard, iv, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 22, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 57, 64, 67, 69, 71, 72, 74, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 119, 121, 122, 126, 131, 132, 145, 148, 150, 157, 158, 159, 165, 166, 167, 168, 179, 180, 183, 187
 inflamasi, 4, 22, 25, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 37, 59, 64, 88, 102, 103, 131, 144, 150, 162, 166, 168, 182
 influks, 60
 injuri, 11, 44, 46, 62, 63, 77, 88, 96, 101, 103, 104, 105, 106, 108, 123, 131, 133, 134, 141, 145, 146, 157, 162
 inkorporasi, 100, 101, 161, 162
inner cell layer, 120
 inotrofik positif, 71
 insiden, 2, 5, 6, 14, 45, 46, 71, 119, 129
 insufisiensi renal, 73
 integrin, 141
 interferon, 26, 27, 33, 34, 176, 189
 interleukin, 26, 34, 35, 179
 interstisial, 56, 96
 intervensi koroner perkutan, 46
 intrakoroner, 94, 97, 103, 104, 106, 120, 125, 126, 165, 166, 181, 183, 184
 intramiokard, 121, 126, 157, 174, 186
 intraseluler, 59, 60, 67, 96
 intravena, 72, 79, 104, 163, 183, 187
 iPS, 121, 122
 ireversibel, 64, 96
 iskemik, iv, 15, 22, 28, 30, 37, 44, 46, 56, 64, 79, 91, 94, 96, 98, 101, 104, 105, 124, 126, 127, 129, 130, 132, 144, 145, 157, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 174, 182, 186, 187
isolated hypertension, 4
isolated systolic hypertension, 5, 16
 isosorbid dinitrat, 73
 ivabradine, 74, 77, 79

J

Jantung, v, 70, 73, 105, 108, 125, 131
 jaringan, 26, 27, 29, 33, 34, 37, 74, 79, 90, 92, 96, 100,
 101, 102, 103, 104, 105, 119, 120, 123, 124, 126, 127,
 133, 134, 160, 162, 164, 168, 175, 176, 178, 179, 180,
 181, 182, 184, 185, 186
 junction, 100

K

kalsifikasi, 27, 28, 29, 30
 kalsium, 5, 31, 64, 72, 127, 178
 kanker, 56
 kapiler, 101, 108, 160, 161, 162, 163
 kardiak, 90
 kardiomegali, 56
 kardiomiogenesis, 101, 182
 kardiomiopati, 56, 57, 58, 64, 79, 104, 105, 124, 163, 174,
 186
 Kardiomiopati, 125
 kardiomioplasti, 174
 kardiomiosit, 57, 58, 59, 60, 61, 67, 68, 71, 74, 79, 88, 93,
 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 105, 109, 119, 120, 121,
 124, 127, 131, 132, 133, 141, 144, 145, 157, 163, 166,
 174, 179, 180, 181, 182
 kardiovaskuler, iv, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 22,
 23, 24, 35, 40, 48, 59, 61, 71, 74, 75, 76, 77, 79, 97,
 100, 122, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 159, 168, 175,
 185
 kasus kontrol, 3
 katabolisme, 66
 katekolamin, 37
 kateterisasi, 44
 kimera, 121
 klortalidon, 5
 kolagen, 5, 25, 27, 33, 72, 96, 107, 145, 178
 kolateral, 160
 kolesterol LDL, 3, 6, 11, 26, 39, 148
 kolesterol total, 2, 4, 6, 9, 11, 35
 koloni, 11, 141, 143, 145, 146, 174
 komorbiditas, 56, 76, 79
 kompartemen, 100
 kompensasi, 67
 kondrosit, 174, 179
 kongestif, 5
 kontraksi, 37, 57, 61, 64, 67, 79, 89, 93, 100, 106, 119,
 182, 186
 kontraktilitas, 127, 165, 166, 180, 186
 kontrol, 3, 5, 12, 60, 92, 97, 99, 108, 124, 127, 128, 130,
 142, 146, 148, 150, 164, 166, 168, 181, 185
 konvensional, 2, 42, 141
 korelasi, 15, 31, 62, 150, 167
 koronaria, 8, 22, 27, 29, 31, 36, 37, 42, 88, 89, 91, 105,
 126, 141, 157, 183, 184
 koroner, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 22, 23, 27, 28, 30,
 31, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 56,

71, 74, 79, 88, 89, 91, 104, 119, 131, 141, 146, 147,
 150, 157, 158, 166
 kromosom, 99, 181
 kronik, iv, 9, 15, 30, 38, 48, 56, 60, 76, 79, 88, 90, 91, 96,
 97, 101, 102, 104, 124, 131, 146, 150, 157, 165, 166,
 168, 174, 186
 kultur, 120, 121, 122, 128, 141, 143, 145, 146, 147, 148,
 174, 177, 178, 180, 185
 kuratif, 22

L

lapisan intima, 25, 29
 lectin, 142
 left ventricular assist device, 73
left ventricular hypertrophy, 2
 lesi, 25, 26, 28, 29, 31, 33, 34, 36, 37, 40, 47, 48, 161, 162
 leukosit, 25, 26, 31, 32, 59, 90, 131, 162
 ligand, 64, 101, 106, 179
 limpa, 11
 lingkungan mikro, 102, 103, 124, 166
 lipid, 3, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 35, 37, 88, 178
 lipoprotein, 17, 26, 27, 32, 50, 141, 147, 149, 154, 155,
 175, 178
 liposuction, 176
 lisinopril, 5, 74
loop diuretic, 72
 losartan, 5, 71, 74, 83
 lumen, 25, 28, 29, 30, 31, 33, 36, 37, 48, 88, 89, 145, 163,
 184

M

macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), 27
 makrofag, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 88, 145, 162
 maligna, 166
 marker, 11, 14, 23, 24, 32, 35, 44, 48, 79, 90, 101, 121,
 123, 126, 141, 142, 143, 145, 152, 157, 174, 175, 177
 matriks, 25, 27, 30, 33, 57, 58, 69, 96, 182
 matriks ekstraseluler, 25, 27, 57, 69
 matrix metalloproteinase, 127, 162
 matur, 11, 94, 98, 99, 100, 101, 132, 141, 145, 148, 178
 mediator, 25, 26, 27, 144, 182
 medikamentosa, 38, 39, 40, 41, 42, 119, 159, 160
 mekanik, ii, 24, 37, 58, 79, 119
 mekanisme, iv, 14, 37, 57, 67, 79, 101, 102, 106, 109, 127,
 133, 143, 164, 168, 180, 181, 182
 mencit, 98, 99, 102, 105, 107, 120, 121, 122, 124, 150,
 162, 180
 merokok, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 15, 23, 24, 25, 89, 141, 148
 mesenkimal, 101, 178
 Metaanalisis, 43, 56, 94, 96, 131, 166, 167
 metabolik, 22, 34, 58, 60
 metabolisme, 26, 65
 metformin, 8, 18
 metoprolol succinate, 76
 MHC, 175, 176

Indeks

microenvironment, 98, 101, 102, 166, 168, 176
microRNA, 61, 144, 153
migrasi, 2, 11, 12, 25, 27, 31, 101, 123, 146, 147, 148, 160, 161, 182
mikroemboli, 104
mikropartikel, 143
mikrosirkulasi, 88, 103, 157
mikroskop konfokal, 99
mikrovaskuler, 91, 180
milieu lokal, 100
mioblast, 104, 105, 124, 130
miofibril, 58
miogenik, 101
miokard, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 22, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 56, 57, 62, 64, 67, 72, 79, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 119, 124, 126, 131, 132, 133, 141, 150, 157, 159, 163, 165, 166, 168, 180, 181, 185, 186
miokardium, 57, 64, 89, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 107, 108, 157, 166, 168, 181, 182, 183, 186
miosit, 56, 57, 58, 64, 67, 69, 89, 90, 98, 99, 100, 105, 106, 108, 119, 121, 124, 163, 166, 180, 181
miotube, 124
miR-133, 62
miR-195, 62
miR-208, 62
miR-21, 62
mitokondria, 64, 66
mobilisasi, 14, 74, 104, 131, 146, 150, 157, 164, 177
modulator, 179
molekuler, 22, 24, 56, 58, 64, 67, 179
monocyte chemoattractant protein-1, 27
mononuklear, 27, 90, 97, 100, 101, 124, 126, 141, 143, 145, 146, 150, 168, 175, 177
morbidity, iv, 2, 4, 6, 9, 56, 59, 73, 74, 76, 77, 88, 119
morfometrik, 31
mortalitas, iv, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 22, 40, 45, 48, 56, 59, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 88, 91, 108, 119, 130, 157
MRI, 89, 92, 96, 106, 109, 126, 127, 186
mRNA, 62, 119, 144, 153, 164
MSC, 103, 104, 120, 123, 126, 127, 128, 129, 153, 167, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 190
multilineage, 174
Multilineage, 177, 178, 187
multipel, 36, 37, 40, 48, 64, 102, 143, 178
multipoten, 120

N

NADH, 24
NADPH, 24, 66
natrium, 67
natriuretic peptide, 60
nebivolol, 76
nekrosis, 22, 29, 44, 58, 63, 64, 65, 66, 74, 89, 90, 91, 119, 180

nekrotik, 27, 29, 31, 37, 89, 101, 104, 178
neoangiogenesis, 174
neointima, 157, 162
Neomiogenesis, 181
neonatus, 144
neovaskularisasi, 101, 106, 119, 123, 126, 127, 133, 141, 143, 148, 157, 160, 161, 162, 163, 164, 165
neprilysin, 77, 78, 85
neurohormon, 67
neuroprotein, 2
neurotransmitter, 67
niche, 102, 103, 113, 133, 146, 176
niches, 139
nitrat, 157
nitric oxide, 25, 60, 61, 141, 146, 147, 150, 154, 164, 170, 179, 182, 189
nodus, 77
nodus sinoatrial, 77
noncoding RNA, 62
nonculprit lesion, 36, 48
noniskemik, 56, 130, 187
norepinefrin, 71
normotensif, 4
nuclear factor of activated T cell, 60
nuklei, 68, 98, 99, 107
nukleotida, 62
nukleus, 60, 64, 132, 174, 181
nyeri dada, 44, 46, 92, 157

O

obat, 4, 5, 6, 7, 39, 45, 60, 61, 67, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 119, 147, 157, 175
obesitas, 3, 8, 9, 11, 22, 25, 75, 89
observasional, 8
odds ratio, 4, 8, 9
oklusi, 29, 33, 37, 41, 46, 89, 184
omapatrilat, 77, 85
omecamtiv mecarbil, 78, 79, 85
organel, 64
osteoblast, 103, 174, 178, 179
osteogenesis, 174, 187
osteogenik, 178
otak, 68, 151
otopsi, 27, 29
otot polos, 27, 29, 59, 94, 100, 182
outcome, 5, 8, 40, 48, 54, 71, 73, 74, 77, 96, 109, 110, 112, 116, 147, 166, 168
overexpression, 121, 122
overweight, 8, 9, 18
oxidized, 26, 27

P

pacemaker, 77, 120
parakrin, 100, 101, 133, 141, 161, 180, 182

pasien, iv, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 22, 23, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 56, 60, 62, 67, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 119, 122, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 141, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 157, 158, 159, 164, 165, 166, 167, 168, 174, 180, 183, 184, 185, 186
 patient-specific, 122
 patofisiologi, 25, 35, 40, 71, 72, 75, 76, 88, 148
 patofisiologik, 22, 31, 37, 58, 101
 patogenesis, 44, 64, 148
 patologik, 22, 29, 31, 37, 48, 58, 59, 61, 89, 90, 127
 pembedahan, 11, 22, 38, 40, 71, 73, 79, 119
 pembelahan, 181
 pembuluh darah, iv, 2, 11, 14, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 34, 36, 37, 46, 48, 57, 67, 88, 89, 98, 100, 101, 121, 123, 141, 148, 160, 161, 162, 181, 182, 184
 pencegahan primer, 6, 141
 pencegahan sekunder, 6, 8, 11
 penelitian, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 14, 22, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 48, 60, 64, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 88, 96, 100, 104, 105, 106, 109, 119, 121, 126, 127, 129, 130, 131, 141, 146, 150, 157, 158, 159, 166, 167, 168, 176, 179, 183, 184, 186
 pengobatan, iv, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 22, 25, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 56, 60, 61, 67, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 79, 91, 96, 103, 109, 119, 132, 133, 141, 164, 166, 168, 174
 Penyakit, v, 9, 88, 105, 149
 percutaneous transluminal coronary angioplasty, 42
 perforasi, 104, 185, 186
 perfusi, 24, 88, 100, 121, 124, 126, 127, 150, 165, 166, 186
 perifer, 6, 7, 12, 23, 26, 68, 94, 119, 131, 141, 143, 145, 146, 161, 175, 176, 177, 183
 peri-infar, 163
 Perindopril, 75
 perivaskuler, 26, 101
 PJK, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 22, 38, 39, 40, 45, 141, 146, 147, 148, 150, 157, 165, 166
 PKV, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 22, 25
 plak, 11, 14, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 44, 88, 91, 157
 plasebo, 5, 6, 7, 60, 73, 75, 76, 93, 94, 157, 183, 184
 plasma, 32, 35, 60, 64, 65, 141, 144, 145, 150, 154
 plastisitas, 59, 88, 98, 157
 platelet, 8, 27, 29, 30, 31, 32, 45, 51, 53, 88, 141, 152, 175, 176
 pluripoten, 120, 121, 122
 polimorfisme, 74
 pool, 27, 29, 61
 populasi, 3, 6, 9, 10, 101, 106, 119, 123, 133, 141, 143, 145, 150, 174, 176, 181
population attributable risk, 3
 postnatal, 123, 141, 151, 153
 posttranskripsi, 61
 potensial aksi, 124

pravastatin, 6, 17
 prediksi, 2, 11, 12, 35, 149
 prediktor, 127, 147, 148
 prekursor, 175
 prematur, 67, 106, 148
 preserved ejection fraction, 56, 60, 61, 75, 76, 80, 84, 85
 prevalensi, 9, 23, 56
 primitif, 146, 160
 proangiogenik, 14, 101, 109, 144, 145, 157, 164, 180
 proaterogenik, 32
 progeni, 98
 prognosis, 54, 67, 69, 80, 82, 131, 135
 prognostik, 14, 141, 148
 progresivitas, 14, 22, 27, 28, 29, 37, 48, 67, 70, 71, 72, 73, 77, 119, 162
 prokoagulan, 26, 27, 33
 Proliferasi, 102, 147, 148
 promoter, 164
 prospektif, 4, 9, 14
 protease, 32, 33
 protein kinasi G, 60
 protein sarkomerik, 60
 proteoglikan, 25, 27, 28, 30
 PTCA, 38, 42
 Purkinje, 113, 190
 putative, 20, 151, 169

R

radikal, 33
 reactive oxygen species (ROS), 24, 25, 26, 64
 reaksi imun, 124
 reaktivasi, 32, 121
receptor, 5, 11, 26, 27, 59, 60, 61, 67, 71, 72, 75, 77, 78, 82, 85, 92, 101, 119, 123, 126, 141, 146, 147, 149, 157, 175, 178
 reendotelialisasi, 161, 162
 reendoteliasasi, 157
 refraktori, 157
 regenerasi, 73, 92, 98, 100, 101, 102, 104, 106, 107, 109, 119, 121, 122, 124, 133, 134, 141, 157, 161, 162, 166
 regeneratif, 22, 93, 133, 144, 185
 regimen, 5, 17, 71, 72, 99, 109
 regio, 74, 99, 100, 103, 121, 160, 163, 166, 181, 186
 regional wall motion, 96, 104, 105, 124, 125
 rejeksi, 73
 rekrutmen, 13, 26, 31, 64, 65, 75, 77, 98, 102, 133, 141, 147, 162
 rekuren, 35, 44, 92
 relaksasi, 61
 remodeling, 14, 25, 28, 29, 30, 31, 36, 50, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 67, 68, 69, 71, 72, 76, 80, 81, 94, 96, 97, 98, 101, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 124, 127, 132, 135, 137, 146, 166, 167, 168, 171, 183, 184, 185, 188, 190
 renewal, 90, 103, 110, 124, 174
 renin, 67, 68, 73, 75, 76, 77, 84

repair, 19, 20, 22, 49, 73, 74, 92, 98, 103, 107, 108, 110, 112, 115, 116, 119, 124, 133, 135, 136, 137, 141, 144, 151, 167, 169, 189, 190, 191
 replacement, 22, 170
 reprogramming, 103, 153, 188
 rescue PCI, 92
 reseptor, 26, 32, 45, 60, 61, 64, 65, 67, 71, 74, 76, 109, 141, 175, 179
 residen, 25, 27, 98, 99, 100, 101, 102, 123, 141, 181
 resipien, 99, 124, 133, 162
 respon, 25, 26, 27, 31, 34, 57, 58, 60, 64, 66, 67, 68, 72, 73, 93, 98, 102, 108, 124, 126, 133, 134, 150, 164, 176
 restenosis, 30, 46, 47, 48, 50, 54, 119, 151, 155
 retensi cairan, 56, 72, 119
 retrospektif, 73
 revaskularisasi, 7, 9, 13, 22, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 88, 91, 94, 119, 124, 126, 127, 147, 148, 157, 158, 159, 166, 174
 risiko relatif, 4, 6, 8, 9, 42, 45
 RNA, 144, 153
 ruptura plak, 30

S

sarcoplasmic reticulum, 72
 sarkomer, 57, 58, 100, 121
 scavenger, 26, 27
 segmen, 31, 37, 44, 48, 90, 91, 92, 126
 sel, 15, 22, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 37, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 73, 74, 88, 89, 90, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 109, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 131, 132, 133, 141, 143, 146, 148, 149, 150, 157, 160, 161, 162, 163, 166
 sel busa, 25, 26, 27
 sel endotel, 25, 27, 32, 101, 146, 148, 150, 157, 160, 161, 162, 163
 sel otot polos, 25, 27, 30, 31, 32, 37, 162
 sel progenitor, iv, 13, 14, 93, 98, 101, 102, 103, 120, 123, 126, 141, 146, 150, 157, 160, 161, 162, 164, 166
 sel punca, 100, 166
 sel saraf, 103
 sel T, 26, 33, 34, 145, 182
 self-renewal, 98
 seluler, 22, 24, 27, 56, 58, 59, 90, 144, 174
 serebrovaskuler, 96
 sesak, 56, 72, 119
 side population cells, 123
 signal, 26, 27, 59, 64, 68, 104, 133, 179, 189
 signaling, 26, 59, 60, 66, 67, 82, 98, 113, 137, 139, 144, 175, 179, 180, 182, 189
 siklosporin, 60
 siklus, 66, 98, 181
 siklus sel, 98
 sildenafil, 60, 61
 simpatis, 37, 67, 68, 71, 73, 76
 simvastatin, 6, 17
 sindroma koroner akut, 9, 30, 37, 44

sistein, 33
 sistolik, 5, 9, 56, 57, 67, 71, 73, 74, 79, 92, 97, 127, 165, 166, 167
 sitokin, 26, 27, 33, 34, 64, 104, 107, 108, 123, 131, 146, 150, 157, 162, 179, 182
 sitoplasma, 61, 64, 145
 sitoproteksi, 144
 skeletal, 78, 115, 120, 124, 130, 135, 136, 179
 skor, 2, 146, 147, 165
 skrining, 69
 SPECT, 109, 168, 184
 spesies, 124, 174
 spesimen, 124
 spheris, 72
 spironolakton, 72, 74, 76
 statin, 6, 7, 15, 18, 39, 162
 stem cell, iv, 2, 11, 14, 15, 48, 49, 56, 71, 73, 74, 79, 88, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 135, 136, 137, 138, 141, 144, 154, 157, 164, 166, 167, 168, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192
 stem cell factor, 108
 stem/progenitor cell, 88, 153
 stenosis, 27, 31, 40, 42, 53, 88, 89, 160, 181
 stent, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 53, 54, 91, 92, 106, 111, 151, 155
 streptokinase, 91
 stres, 3, 4, 24, 25, 31, 39, 40, 57, 60, 61, 64, 148
 stres oksidatif, 25
 stroke, 5, 7, 8, 9, 15, 16, 17, 39, 40, 53, 57, 71, 79, 141, 151, 158, 159, 166
 stromal, 109, 113, 137, 139, 153, 174, 187, 188, 189, 190, 191
 studi, 3, 5, 7, 8, 10, 27, 31, 38, 44, 45, 46, 48, 71, 73, 75, 76, 77, 101, 104, 120, 121, 124, 126, 166
 studi ASCOT-LL, 7
 studi COURAGE, 38
 studi EMPHASIS-HF, 74
 studi EPHEUS, 74
 Studi ICTUS, 46
 studi INTERHEART, 3
 studi I-PRESERVE, 75
 studi MOCHA, 74
 studi SENIORS, 76
 Studi SHIFT, 77
 Studi Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP), 5
 studi the Heart Protection Study (HPS), 6
 studi The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), 6
 studi VANQWISH, 45
 Study (AFCAPS/TextCAPS), 6
 study LIFE, 17
 subendotel, 29
 sudden cardiac death, 2, 18, 30

sumsum tulang, 11, 14, 15, 74, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 108, 120, 123, 124, 126, 128, 130, 131, 132, 141, 144, 146, 150, 162, 166, 168, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 184
survival, 4, 13, 40, 45, 64, 71, 73, 77, 81, 83, 91, 98, 100, 102, 103, 104, 107, 108, 115, 119, 130, 138, 147, 150

T

takikardi, 67
tekanan, 2, 5, 7, 9, 57, 60, 68, 77, 88, 141, 160, 184
tekanan darah diastolik, 5
Teknik, 103, 104
telomerase, 121, 146, 148
terapi, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 22, 30, 39, 44, 45, 60, 62, 71, 72, 74, 76, 79, 88, 89, 91, 92, 98, 101, 102, 104, 105, 106, 109, 119, 126, 131, 133, 147, 157, 158, 159, 166
terapi sel, 22, 103, 106, 129, 133, 166, 168, 185
terminal, 64, 65, 98, 103, 179
tiazid, 5, 72
tikus, 108, 150, 163, 179, 180, 182
tissue factor, 25, 26, 27, 32
toksik, 67
tonus, 37
transdiferensiasi, 94, 98, 99, 100, 101, 105, 106, 124, 133, 144, 157, 174
transendokardial, 105, 125, 185, 187
transepikardial, 105, 124, 125
transkripsi, 60, 62, 65
translasi, 61
transplantasi jantung, 79, 133, 151
Trichostatin A, 164
trofoblast, 120
trombin, 31
tromboemboli, 44
trombomodulin, 31
trombosis, 27, 30, 32, 33, 37, 46, 89, 91
trombotik, 26, 27, 88
trombus, 25, 30, 31, 33, 44, 88, 91
troponin, 44, 45, 46, 62, 77, 181
troponin I (TnI), 44
Troponin T (TnT), 44
tumor, 33, 34, 64, 122, 150, 155
tumour necrosis factor (TNF), 27
tunika adventisia, 25

tunika intima, 25, 27, 30
tunika media, 25, 27, 30

U

uji klinis, 5, 6, 60, 109, 123, 124, 126, 129, 130, 157, 174, 176, 187
unstable, 30, 44, 48, 51, 53, 95, 155
untaian ganda DNA, 64
usus, 175

V

vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), 27
vaskuler, 6, 7, 22, 25, 26, 31, 71, 105, 123, 124, 141, 146, 148, 157, 160, 162
vaskulogenesis, 101, 119, 123, 160
vaskulogenik, 146, 147, 148
vaskulopati, 30, 151
vaskuloprotektif, 24, 25
vasoaktif, 33, 46, 67
vasokonstriksi, 67, 68
vasopeptidase inhibitor, 77
ventrikel, 2, 8, 56, 57, 58, 62, 64, 67, 68, 69, 71, 72, 74, 76, 79, 89, 101, 105, 106, 108, 119, 124, 133, 165, 166
viral, 152
volume overload, 72
von Willebrand factor, 141
vulnerable plaque, 30, 31, 46, 51, 88, 89

W

wall stress, 57, 64, 77, 81, 108
WHO, 19
Wnt, 179, 182, 189

X

xenogenik, 124

Z

zona, 88, 92, 100, 105, 106, 124, 131, 132, 157, 166, 180, 185, 186