

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infark Miokard

Infark miokard adalah suatu nekrosis *irreversible* dari otot jantung karena iskemia berkepanjangan. Hal ini biasanya hasil dari ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dan permintaan pada otot jantung. Keadaan yang paling sering menyebabkan infark miokard adalah pecahnya plak dengan pembentukan trombus di pembuluh darah koroner, yang mengakibatkan pengurangan akut suplai darah ke otot jantung.³

Sebagian besar infark miokard disebabkan karena aterosklerosis. Sekitar 90% dari infark miokard akibat dari trombus akut yang menyumbat arteri koroner aterosklerotik. Ruptur dan erosi plak dianggap pemicu utama untuk trombosis koroner. Setelah ruptur atau erosi plak, terjadi aktivasi dan agregasi platelet, aktivasi jalur koagulasi, dan vasokonstriksi endotel yang kemudian menyebabkan trombosis dan oklusi koroner.³ Jika aliran perfusi otot jantung terganggu cukup lama dapat memicu proses kaskade iskemiik dimana sel-sel otot jantung di daerah yang terjadi oklusi mengalami kematian. Waktu yang dibutuhkan pada kematian sel-sel otot jantung setelah terjadinya iskemia ini paling cepat sekitar 20 menit. Kematian sel-sel otot jantung tidak dapat diperbaiki dan sel-sel otot jantung tersebut akan diganti dengan jaringan fibrosa.¹⁰

Selain itu infark miokard juga dapat disebabkan oleh oklusi pembuluh darah koroner karena vaskulitis, emboli, trauma, kelainan kongenital, arteritis, vasospasme, dan hipertrofi ventrikel.³

Infark miokard dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan mekanisme patologis, keadaan klinis, dan prognosis yaitu :

Tabel 2. Universal classification of myocardial infarction (MI)¹¹

<p>Type 1: Spontaneous MI</p> <p>Spontaneous MI related to atherosclerotic plaque rupture, ulceration, fissuring, erosion, or dissection with resulting intraluminal thrombus in one or more of the coronary arteries leading to decreased myocardial blood flow or distal platelet emboli with ensuing myocyte necrosis. The patient may have underlying severe coronary artery disease (CAD) but on occasion non-obstructive or no CAD.</p>
<p>Type 2: MI secondary to an ischaemic imbalance</p> <p>In instances of myocardial injury with necrosis where a condition other than CAD contributes to an imbalance between myocardial oxygen supply and/or demand, e.g. coronary endothelial dysfunction, coronary artery spasm, coronary embolism, tachy-/brady-arrhythmias, anaemia, respiratory failure, hypotension, and hypertension with or without LVH.</p>
<p>Type 3: MI resulting in death when biomarker values are unavailable</p> <p>Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes or new LBBB, but death occurring before blood samples could be obtained, before cardiac biomarker could rise, or in rare cases cardiac biomarkers were not collected.</p>
<p>Type 4a: MI related to percutaneous coronary intervention (PCI)</p> <p>Myocardial infarction associated with PCI is arbitrarily defined by elevation of cTn values $>5 \times$ 99th percentile URL in patients with normal baseline values (<99th percentile URL) or a rise of cTn values $>20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia, or (ii) new ischaemic ECG changes or new LBBB, or (iii) angiographic loss of patency of a major coronary artery or a side branch or persistent slow- or no-flow or embolization, or (iv) imaging demonstration of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality are required.</p>
<p>Type 4b: MI related to stent thrombosis</p> <p>Myocardial infarction associated with stent thrombosis is detected by coronary angiography or autopsy in the setting of myocardial ischaemia and with a rise and/or fall of cardiac biomarkers values with at least one value above the 99th percentile URL.</p>

Type 5: MI related to coronary artery bypass grafting (CABG)

Myocardial infarction associated with CABG is arbitrarily defined by elevation of cardiac biomarker values $>10 \times$ 99th percentile URL in patients with normal baseline cTn values (<99 th percentile URL). In addition, either (i) new pathological Q waves or new LBBB, or (ii) angiographic documented new graft or new native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.

2.2 Infark Miokard yang Diinduksi Isoproterenol

Banyak cara yang dapat digunakan untuk menginduksi infark miokard pada hewan coba. Cara yang paling umum yaitu dengan meligasi arteri koroner. Namun cara ini sangat kompleks dan memiliki kemungkinan lebih besar untuk menimbulkan mortalitas dan morbiditas pada hewan coba. Oleh karenanya dilakukan penelitian mengenai cara menginduksi infark miokard yang lebih simpel, efektif, dan kemungkinan lebih kecil menimbulkan mortalitas dan morbiditas yaitu dengan induksi isoproterenol.^{12,13}

Isoproterenol adalah suatu senyawa katekolamin sintetis yang bekerja sebagai agonis reseptor beta adrenergik dimana dapat memacu kerja jantung. Meningkatnya kerja jantung mengakibatkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen otot jantung karena efek inotropik dan kronotropik jantung serta hipotensi pada arteria coronaria. Oleh karena itu infark miokard yang diinduksi dengan isoproterenol sesuai dengan penggolongan infark miokard tipe 2. Terdapat juga elevasi ion Ca^{2+} di dalam sel pada induksi isoproterenol yang mengakibatkan peningkatan aliran masuk ion Ca^{2+} yang menimbulkan beban yang berlebihan pada sel-sel otot jantung. Selain itu, salah satu mekanisme terpenting infark miokardium

ini adalah munculnya stres oksidatif yang dikarenakan produk metabolik dan pembentukan radikal bebas.¹²⁻¹⁴

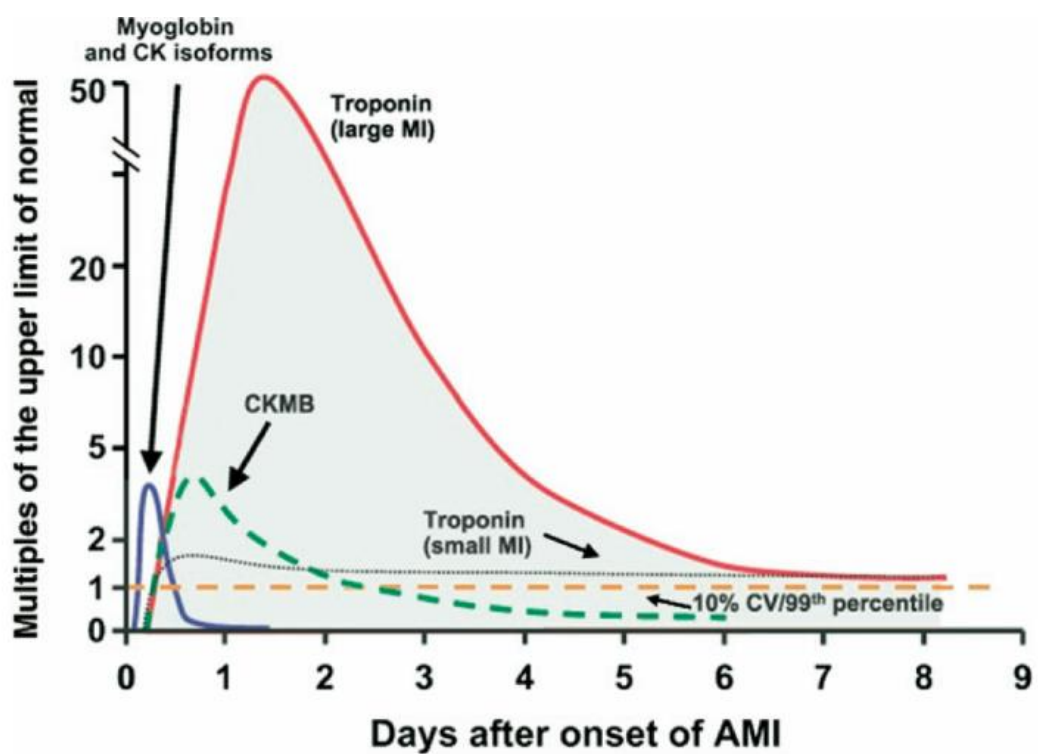
Pemberian isoproterenol injeksi dengan dosis yang adekuat dapat menyebabkan infark miokard pada hewan coba.^{12,13,15} Infark miokard tersebut terjadi karena beberapa mekanisme yang saling mempengaruhi yaitu :

- 1) hipoksia dan iskemia fungsional
- 2) insufisiensi koroner
- 3) perubahan patologi pada metabolisme
- 4) penurunan cadangan fosfat berenergi tinggi
- 5) peningkatan berlebihan ion kalsium intrasel
- 6) perubahan patologis pada kandungan elektrolit, dan
- 7) stres oksidatif¹⁶

2.3 Cardiac Biomarker pada Infark Miokard

Kematian sel otot jantung dapat diketahui dari keberadaan protein yang dilepaskan ke dalam darah akibat kerusakan otot jantung. Salah satu protein yang menjadi penanda adanya kerusakan otot jantung adalah CKMB (*Creatine Kinase MB*). CKMB merupakan salah satu isoenzim dari *Creatine Kinase* yang terutama terdapat pada otot jantung. Hal ini menjadikan CKMB spesifik dan sensitif dalam mendeteksi kerusakan otot jantung.⁴ Kadar CKMB meningkat dalam 4-6 jam dari onset infark miokard, mencapai nilai puncak dalam waktu 24 jam, dan kembali ke kadar awal setelah 36-48 jam. Karena CKMB memiliki waktu paruh pendek dan kembali kadar awal dalam waktu 48 jam setelah infark miokard akut, CKMB dapat

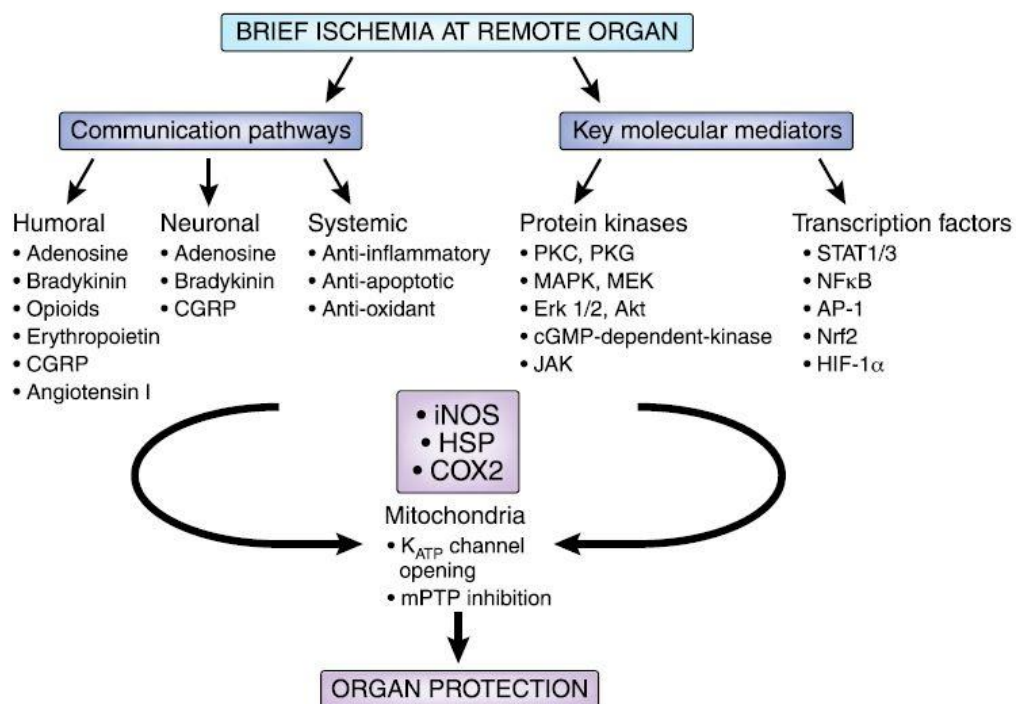
digunakan sebagai penanda untuk *reinfarction* dalam hubungannya dengan nyeri dada klinis dan perubahan EKG setelah 18 jam dari awal infark miokard. Selain itu CKMB juga dapat digunakan untuk menunjukkan keberhasilan reperfusi setelah fibrinolisis, untuk memperkirakan ukuran infark, dan untuk memprediksi mortalitas terkait infark.⁵



Gambar 1 : Kadar *Cardiac Biomarker* setelah IM akut³

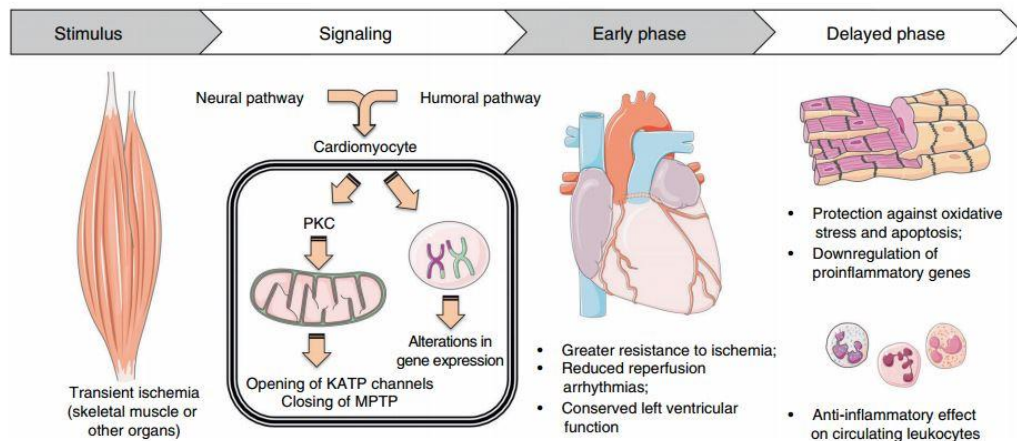
2.4 Remote Ischemic Preconditioning

Remote Ischemic Preconditioning merupakan suatu episode singkat dan sementara iskemia sebelum kerusakan iskemia/reperfusi berkepanjangan berikutnya yang diinduksi dari organ yang berbeda dengan organ target. RIPC secara utama diterapkan pada otot jantung sebagai organ target dan lengan atau organ lain sebagai organ asal induksi RIPC. Mekanisme yang mendasari RIPC sangat kompleks dan belum sepenuhnya didefinisikan. Telah dihipotesiskan bahwa RIPC dominan melibatkan multifaktorial sistemik antiinflamasi, saraf, dan jalur sinyal humoral yang mungkin berbeda dalam menanggapi berbagai rangsangan iskemia dan cenderung berinteraksi satu sama lain.¹⁷⁻¹⁹



Gambar 2 : Mediator RIPC¹⁷

Secara garis besar *myocardial protection* dari RIPC terbagi menjadi 2 fase yaitu fase awal yang berlangsung dalam 4 jam, dan fase lambat yang dimulai dari jam ke 24 hingga ke 48. Pada fase awal ada perubahan langsung di otot jantung dan sirkulasi koroner, dengan peningkatan aliran diastolik dan vasodilatasi koroner, yang mengurangi luas infark dan risiko reperfusi aritma, dan membantu mempertahankan fungsi ventrikel kiri. Fase kedua tergantung pada sintesis protein, yang konsisten dengan perubahan ekspresi gen di kardiomyosit dan leukosit di periode setelah iskemia miokard. Mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam RIPC masih belum sepenuhnya dipahami, namun dapat dibagi menjadi tiga komponen yaitu pelepasan efektor dalam jaringan iskemiak, mekanisme komunikasi antara organ *remote* dengan otot jantung, dan induksi dari respon kardioprotektif.²⁰

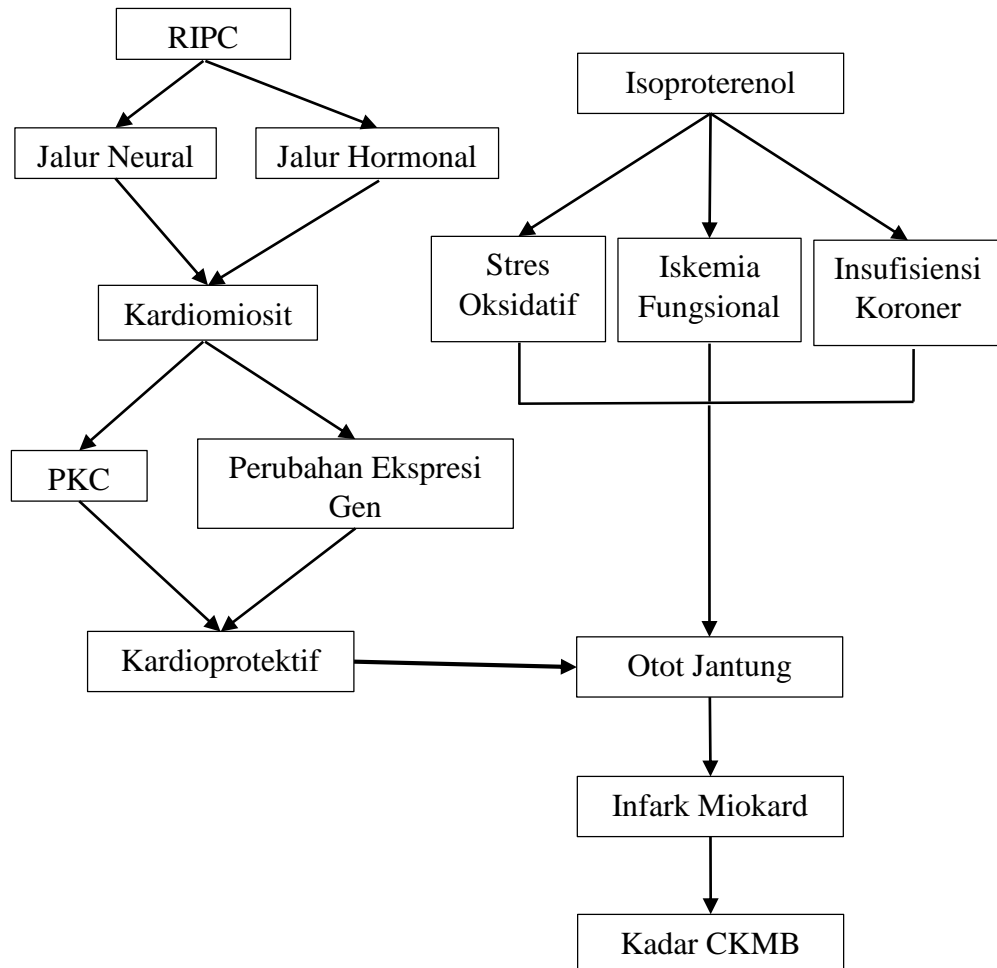


Gambar 3 : Mekanisme RIPC²⁰

Stimulus RIPC yang diberikan pada otot skelet atau organ lain memicu pengeluaran beberapa efektor yang berbeda-beda tiap organnya. Efektor-efektor

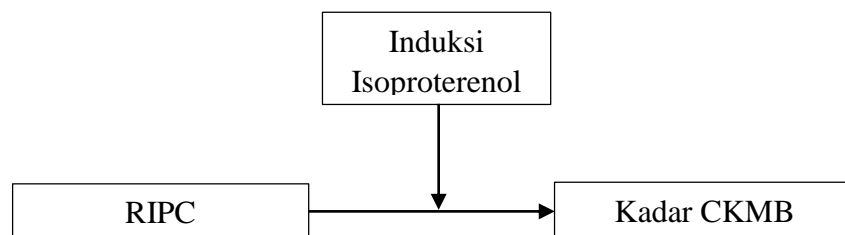
tersebut bekerja melalui jalur neural atau jalur humoral dalam pengiriman sinyal ke kardiomyosit. Di kardiomyosit terjadi mekanisme subseluler dalam perlingungannya terhadap jantung yang terbagi menjadi 2 fase yaitu fase awal dan fase lambat. Di fase awal terjadi aktivasi dari *protein kinase C* (PKC) otot jantung yang kemudian melindungi kardiomyosit dari apoptosis. Sementara pada fase lambat dipicu oleh perubahan dalam ekspresi gen yang terlibat dalam respon otot jantung pada stres oksidatif dan *inflammatory injury*. Kedua fase inilah yang kemudian melindungi jantung dari infark miokard.²⁰

2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh RIPC terhadap kadar CKMB tikus wistar yang diinduksi isoproterenol.

2.7.2 Hipotesis Minor

1) Terdapat peningkatan kadar CKMB pada tikus wistar yang diinduksi isoproterenol.

2) RIPC dapat menurunkan kadar CKMB tikus wistar yang diinduksi isoproterenol.

3) Kadar CKMB pada tikus wistar yang diinduksi isoproterenol dipengaruhi oleh waktu oklusi dan reperfusi RIPC.