

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infark Miokard

Infark miokard merupakan kejadian patologis dimana otot jantung mengalami nekrosis jaringan karena tidak mendapat suplai oksigen secara signifikan dan berkepanjangan.¹⁻² Keadaan ini terjadi karena hipoksia jaringan yang berawal dari ketidakseimbangan antara konsumsi oksigen dan suplainya. Dalam keadaan normal, kebutuhan oksigen miokardium dapat dipenuhi oleh suplai pembuluh darah koroner jantung. Untuk mencapai keseimbangan energi untuk miokardium, kebutuhan metabolik harus meningkat dan diikuti peningkatan suplai oksigen ketika aktifitas jantung meningkat.⁹

Jika aliran perfusi otot jantung terganggu cukup lama dapat memicu proses iskemia 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.¹⁰ Kematian sel-sel otot jantung tersebut tidak dapat diperbaiki dan sel-sel otot jantung tersebut akan diganti dengan jaringan kolagen.

Banyak hal yang dapat menjadi penyebab gangguan keseimbangan suplai dan konsumsi oksigen jantung sehingga terjadi iskemia miokardium seperti plak aterosklerosis pada pembuluh darah koroner, hipotensi yang mengakibatkan penurunan tekanan perfusi, penurunan kadar oksigen darah

yang signifikan, takikardia berat, hipertensi akut masif, maupun stenosis aorta yang parah. Prognosis dari miokardium yang mengalami iskemia ini, akan tergantung pada tingkat keparahan dan durasi ketidakseimbangan energi.⁹ Apabila jejas iskemia cukup signifikan, berkepanjangan, dan tidak lagi mampu terkompensasi maka akan berakibat pada kematian jaringan otot jantung.

Infark miokard ditandai dengan tanda dan gejala seperti mual, muntah, sesak nafas, nyeri dada retrosternal yang dapat menjalar ke lengan, dagu, leher, epigastrium, dan punggung.

Berdasarkan karakteristik patologis dan perbedaan pada gambaran klinis serta prognosisnya, IM dapat diklasifikasikan menjadi tipe-tipe sebagai berikut:

Tabel 2: *Universal classification of myocardial infarction*¹

Type 1: Spontaneous MI

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.

Type 2: MI secondary to an ischaemic imbalance

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.

Type 3: MI resulting in death when biomarker values are unavailable

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.

Type 4a: MI related to percutaneous coronary intervention (PCI)

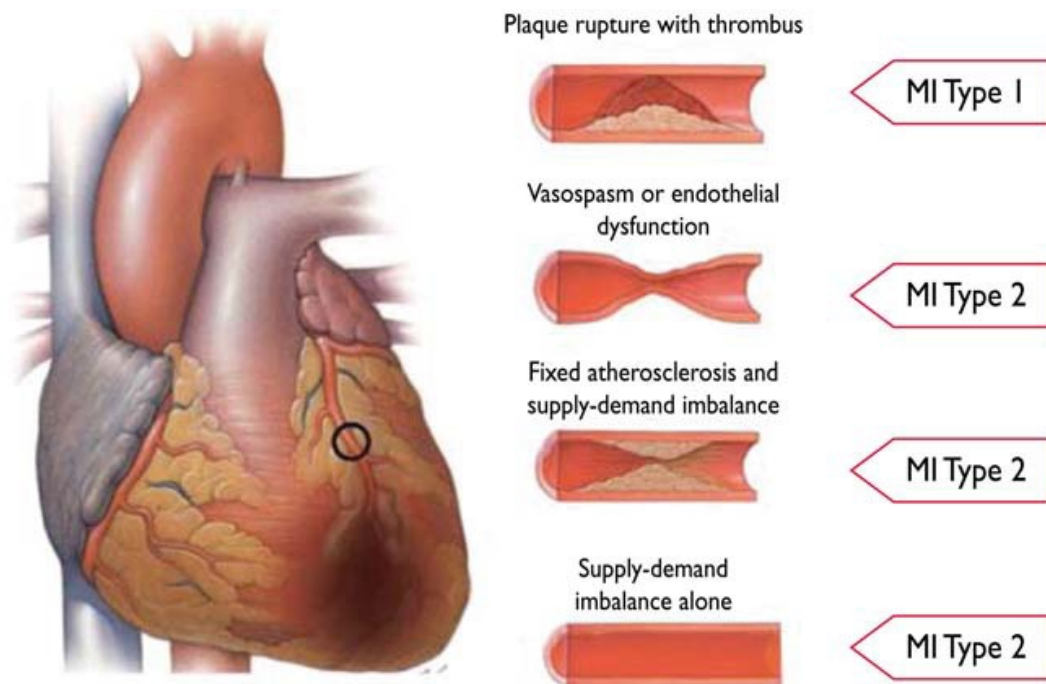
Myocardial infarction associated with PCI is arbitrarily defined by elevation of cTn values $>5 \times$ 99th percentile URL in patients with normal baseline values (<99 th percentile URL) or a rise of cTn values $>20\%$ if the baseline values are elevated and are stable or falling. In addition, either (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.

Type 4b: MI related to stent thrombosis

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 biomarker values with at least one value above the 99th percentile URL.

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.



Gambar 1 : Perbedaan IM tipe 1 dan 2¹

2.2. Isoproterenol

Isoproterenol (L- β -(3,4-dihydroxyphenyl)- α -isopropylaminoethanol hydrochloride) adalah suatu agen simpatomimetik sintetis yang bekerja sebagai agonis reseptor β -adrenergik. Injeksi secara subkutan dengan dosis yang adekuat pada hewan coba dapat menginduksi IM^{11,12}. Fase akut IM dari induksi isoproterenol dapat meliputi perubahan pada metabolisme, biokimia, histopatologi, tekanan darah, denyut jantung, elektrokardiogram, dan disfungsi ventrikel kiri yang menyerupai kejadian pada pasien IM¹¹⁻¹⁵. Model IM dengan induksi isoproterenol ini dinilai sebagai prosedur yang sederhana, non-invasif, *reliable* dan dapat menghindari dari efek perancu akibat prosedur invasif. Maka karena dari itu teknik IM dengan induksi isoproterenol sangat

baik dimanfaatkan untuk penelitian kardioprotektif pada penyakit jantung iskemik.^{11,16}

2.3. Infark miokardium yang diinduksi isoproterenol

Secara umum banyak prosedur yang bisa dilakukan untuk menginduksi IM pada hewan coba seperti ligase arteri koroner^{17,18}, *aortic banding*¹⁹, atau pemberia agonis β -adrenergik dengan implantasi *osmotic minipump*^{20,21}. Teknik-teknik yang invasif tentunya dapat meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas pada hewan coba sehingga prosedur induksi IM menjadi pilihan karena relatif non-invasif.

Mekanisme detail dan mendasari efek kardiotoxik isoproterenol dosis tinggi hingga mampu menginduksi IM antara lain karena faktor-faktor yang saling berinteraksi sebagai berikut:

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. stress oksidatif¹³

Atas dasar ini, isoproterenol dinilai dapat menginduksi IM tipe 2 sesuai *universal classification of myocardial infarction*.

2.4. Remote ischemic preconditioning

RIPC merupakan suatu fenomena dimana episode singkat iskemia-reperfusion diterapkan pada jaringan atau organ yang jauh dan membuat miokardium menjadi tahan terhadap episode iskemia selanjutnya.

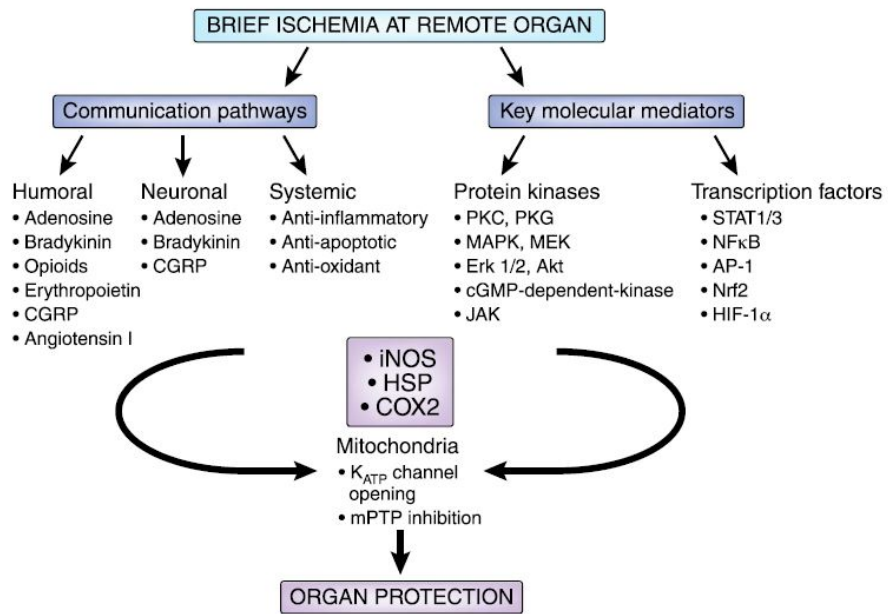
RIPC terbukti dapat menurunkan luas kematian otot jantung dalam responnya pada:

- Iskemia sesaat pada area area jantung yang didarahi pembuluh darah koroner terdekat
- Perlindungan jantung pada kasus donor hati
- Iskemia singkat pada otot seran lintang, mesenterium, dan organ lain
- nosisepsi area terdekat²²

2.5. Kardioprotektif akibat remote ischemic preconditioning

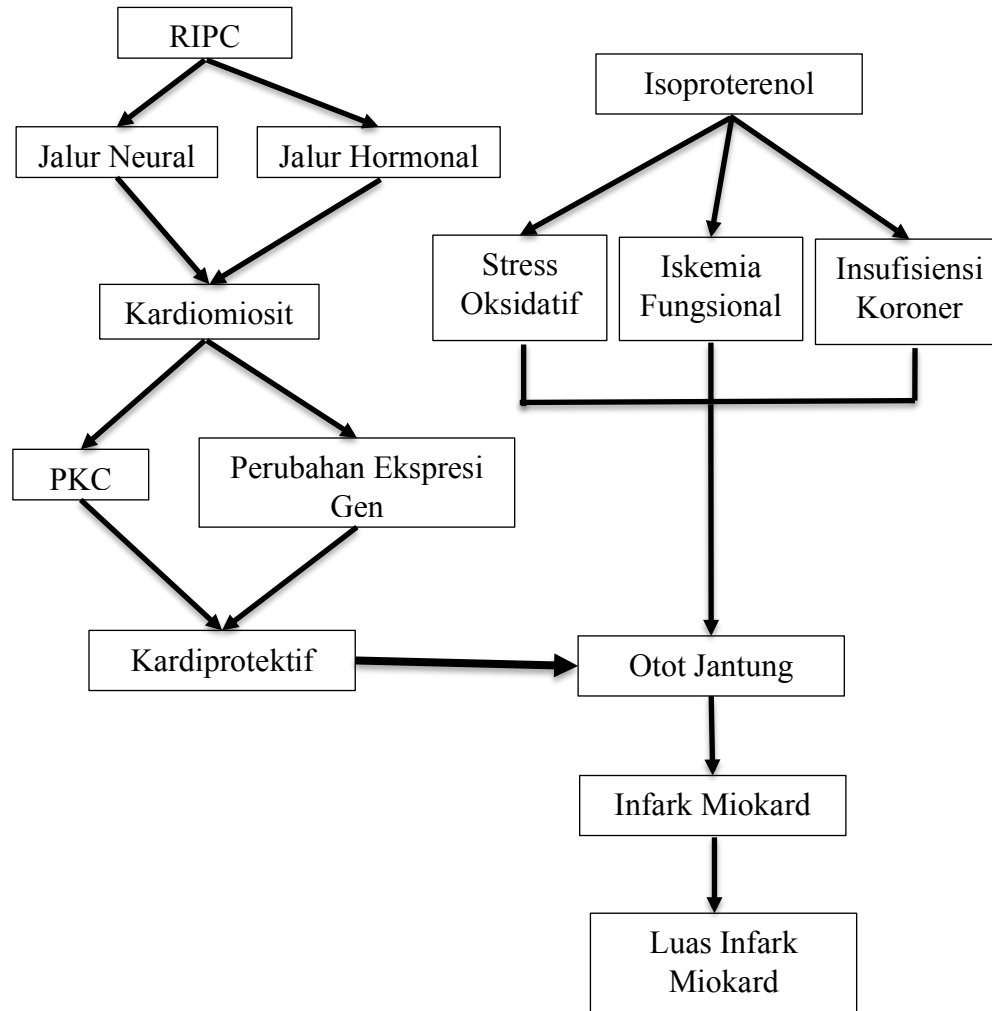
Efek kardioprotektif dalam percobaan RIPC ini diduga melibatkan aktivasi dari protein kinase, termasuk protein kinase c dan *channel* K_{ATP} mitokondria. RIPC juga memodifikasi ekspresi gen, gen yang terlibat dalam perlindungan terhadap stress oksidatif (Hatch, Prdx4, dan Fabp4) dan sitoproteksi (Hsp73) akan diregulasi, sedangkan gen proinflamasi (Egr-1, Dusp1 dan Dusp 6) akan ditekan²³

Hipotesis sebuah penelitian menjelaskan 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 lain²⁴



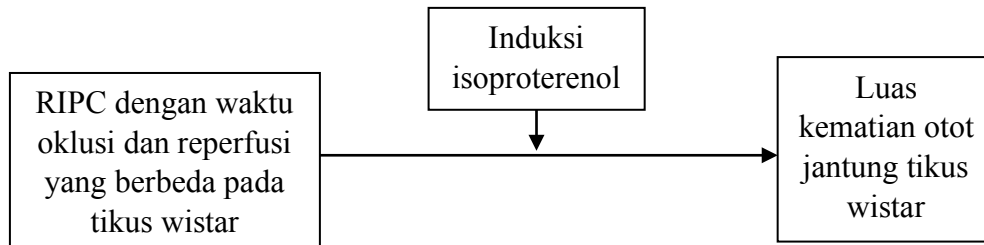
Gambar 2 : Mekanisme RIPC²⁴

2.6. Kerangka Teori



Gambar 3: Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 4: Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

2.8.1. Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh RIPC pada tikus wistar terhadap luas kematian otot jantung tikus wistar yang terinduksi isoproterenol.

2.8.2. Hipotesis Minor

- Terdapat kematian otot jantung pada tikus wistar yang terinduksi isoproterenol.
- RIPC dapat melindungi otot jantung dari kematian pada tikus wistar pasca infark miokard yang diinduksi isoproterenol.
- Luas kematian otot jantung pada tikus wistar yang terinduksi isoproterenol dipengaruhi oleh waktu oklusi dan reperfusi RIPC.