

TINJAUAN PUSTAKA

PRINSIP PROTEKSI SEL OTOT JANTUNG DALAM MESIN PINTAS JANTUNG PARU PADA PROSEDUR PEMBEDAHAN JANTUNG TERBUKA

Teddy Ferdinand Indrasutanto, Cindy Elfira Boom*

*Dokter anestesi divisi thoraks dan kardiovaskuler RSUD Abdul Wahab Sjahranie,
Samarinda, Kalimantan Timur,*

*Peserta program studi pendidikan fellowship/konsultan anestesi kardiovaskuler RS Jantung dan
Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta*

**Dokter anestesi dan staff pengajar program studi pendidikan fellowship/konsultan anestesi kardiovaskuler
RS Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta*

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner merupakan penyebab nomer satu kematian secara global. Diperkirakan 17,1 juta penduduk dunia meninggal karena penyakit jantung koroner pada tahun 2004, yaitu 29% dari seluruh kematian. Standar baku emas untuk memulihkan pasien dari penyakit jantung koroner adalah pembedahan coronary artery bypass graft (CABG). Pembedahan CABG dapat dilakukan dengan menggunakan mesin pintas jantung paru dan jantung dihentikan selama prosedur pembedahan. Penggunaan mesin pintas jantung paru dan proses henti jantung dapat menimbulkan cedera pada sel otot jantung. Oleh karena itu perlu pemahaman yang baik terhadap fungsi jantung selama prosedur henti jantung dan sirkulasi darah digantikan oleh mesin pintas jantung paru, terutama dalam hal proteksi miokard. Tujuan dari proteksi miokard selama pembedahan jantung adalah untuk menghindari cedera akibat pemakaian mesin pintas jantung paru dan iskemia akibat pembedahan. Salah satu strategi proteksi miokard adalah menggunakan kardioplegia. Kardioplegia dapat membantu menghentikan jantung sekaligus memberikan nutrisi ke sel otot jantung sehingga mengurangi dampak iskemia pada sel otot jantung. Strategi proteksi miokard yang lain dapat dicapai dengan teknik hipotermia, prekondisi iskemia, prekondisi anestesi dengan penggunaan gas anestesi dan obat anestesi intravena. Hingga saat ini penelitian mengenai proteksi miokard selama prosedur pembedahan jantung yang menggunakan mesin pintas jantung paru masih belum menemukan strategi terbaik. Kedepannya masih perlu banyak penelitian lagi yang dikembangkan, terutama pada fisiologi molekuler dari sel otot jantung, dalam rangka mendapatkan hasil proteksi miokard yang paling baik dan dapat diandalkan.

Kata kunci: proteksi miokard, mesin pintas jantung paru, iskemia, kardioplegia, prekondisi iskemia, prekondisi anestesi

ABSTRACT

Cardiovascular disease is still the leading cause of global death. At 2004, there are 17.1 million deaths caused by cardiovascular disease which is 29% of total overall death in the world. Coronary artery bypass graft (CABG) surgery is still the gold standard to treat cardiovascular disease. CABG surgery could be done using cardiopulmonary bypass machine so the heart could be stopped from beating for the entire procedure. Cardiopulmonary bypass and CABG procedure itself could cause myocardial injury. There should be a good understanding about cardiovascular physiology before using cardiopulmonary bypass, especially at myocardial protection strategy. The goal of myocardial protection during heart surgery is to avoid injury that is caused by cardiopulmonary bypass machine and ischemia. Cardioplegia is the main factor to help obtain the target of myocardial protection. Cardioplegia could induce cardiac arrest and give nutrition to the myocard at the same time. There are other strategies that could be used to obtain myocardial protection, like hypothermia technique, anesthesia preconditioning using volatile anesthesia and intravenous anesthesia agent. There

are a lot of studies on myocardial protection right now, and the future strategies are focused on molecular physiology of the myocard.

Keyword: *myocardial protection, cardiopulmonary bypass, ischemia, ischemia preconditioning, anesthesia preconditioning*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab nomer 1 (satu) kematian secara global. Diperkirakan 17,1 juta penduduk dunia meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2004 yaitu 29% dari seluruh kematian. Diperkirakan bahwa diseluruh dunia, PJK pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering yakni sebesar 36% dari seluruh kematian, angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker. Di Indonesia dilaporkan penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%, angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker (6%). Standar baku emas sebagai terapi untuk memulihkan pasien dari penyakit jantung koroner adalah pemasangan *primary coronary intervention* (PCI) melalui kateterisasi jantung dan *coronary artery bypass graft* (CABG) melalui tindakan pembedahan. Dari data yang didapatkan terjadi peningkatan tindakan pembedahan CABG dari tahun ke tahun. Data dari rumah sakit jantung dan pembuluh darah Harapan Kita menunjukkan pada tahun 2000 dilakukan 408 pembedahan CABG, dan pada tahun 2009 angka ini meningkat hampir dua kali lipat menjadi 750 pembedahan CABG.

Pembedahan CABG bertujuan untuk mempertahankan dan mengembalikan fungsi jantung kepada kondisi normal, namun pada prosesnya, tindakan pembedahan jantung dapat menyebabkan cedera pada sel otot jantung atau miokard. Cedera ini terjadi apabila terdapat ketidak seimbangan antara suplai dengan kebutuhan energi pada miokard selama prosedur pembedahan. Proses pembedahan jantung membutuhkan kondisi henti jantung dan pengalihan fungsi jantung dan paru kedalam mesin pintas paru dan jantung. Proses penghentian jantung yang bersifat sementara ini dapat menimbulkan kondisi iskemia pada jantung dan dapat menimbulkan kondisi cedera pada sel otot

jantung atau miokard. Selain kondisi iskemia yang disebabkan oleh terhentinya jantung beserta suplai nutrisi oleh pembuluh darah jantung, proses cedera pada sel otot jantung juga dapat terjadi saat jantung kembali difungsikan dan aliran darah ke jantung dijalankan kembali, proses ini dikenal sebagai cedera reperfusi.^{1,2}

Cedera pada miokard yang terjadi selama prosedur pembedahan jantung bersifat ringan, tetapi bila cedera ini berat maka dapat menyebabkan kematian. Selama 50 tahun terakhir banyak strategi terapi diteliti dan dikembangkan untuk menghasilkan proteksi jantung selama prosedur pembedahan jantung. Konsep proteksi miokard ini berfungsi untuk melindungi jantung dari cedera akibat iskemia dan reperfusi yang terjadi selama proses pembedahan jantung. Proteksi miokard yang baik akan menghasilkan perbaikan yang signifikan dari kondisi jantung pasien sehingga pasien dapat memperbaiki kualitas hidupnya, namun sebaliknya, proteksi miokard yang tidak baik akan membuat pasien jatuh dalam kondisi yang lebih buruk daripada sebelum pembedahan jantung dilakukan. Kondisi jantung pasien menjadi lebih buruk bahkan seringkali menimbulkan kematian setelah pembedahan.^{2,3}

Proses proteksi sel otot jantung diawali dari penelitian yang dilakukan pada tahun 1950 yang memperkenalkan teknik hipotermia sebagai teknik yang dapat mempertahankan fungsi jantung untuk mendukung pembedahan jantung, sehingga pembedahan dapat berlangsung lebih lama.² Lima tahun kemudian, ada penelitian yang melaporkan teknik untuk menghentikan dan memfungsikan kembali jantung pasien dengan cara menginjeksikan kalium sitrat/ *potassium citrate* kedalam pangkal aorta. Teknik ini kemudian dikenal luas di dunia dan digunakan diberbagai rumah sakit yang melakukan tindakan pembedahan jantung, sampai pada saat dimana akhirnya kalium sitrat/ *potassium citrate*

terbukti menyebabkan cedera pada sel otot jantung dan mengakibatkan nekrosis jaringan.^{2,3}

Teknik pembedahan jantung beralih ke pembedahan jantung dalam suhu normal dan membiarkan kondisi jantung menjadi iskemia dengan cara mengoklusikan aorta dan menghubungkan jantung pasien ke mesin pintas jantung paru. Selanjutnya dikenal juga teknik oklusi aorta intermiten dan perfusi ke pembuluh darah koroner jantung. Teknik iskemia jantung dalam suhu normal berhubungan dengan kejadian asidosis metabolik, hipotensi, dan penurunan curah jantung/*cardiac output* (CO).^{4,2,3}

Banyak teknik baru kemudian dikembangkan untuk menghentikan jantung selama pembedahan namun menjaga sel otot jantung tetap dapat berfungsi saat jantung difungsikan kembali.

Perkembangan tindakan pembedahan jantung ke arah minimal invasif mengharuskan peran lebih dari dokter anestesi untuk memberikan proteksi terhadap sel otot jantung selama prosedur pembedahan berlangsung, khususnya pada saat sirkulasi pasien dialihkan ke dalam mesin pintas jantung paru. Akan dibahas strategi perlindungan terhadap sel otot jantung atau miokard selama sirkulasi darah yang dialihkan kepada mesin pintas jantung paru dalam prosedur pembedahan jantung.

TINJAUAN PUSTAKA

Konsep proteksi miokard merupakan suatu usaha atau strategi untuk menurunkan atau mencegah kejadian disfungsi miokard setelah periode iskemia dalam prosedur pembedahan jantung terbuka. Disfungsi miokard setelah periode iskemia diakibatkan oleh cedera pada miokard akibat proses iskemia dan reperfusi. Iskemia adalah sebuah kondisi dimana suplai dan kebutuhan oksigen tidak seimbang, saat suplai oksigen lebih sedikit daripada kebutuhan metabolisme sel sehingga sel menjadi nekrosis. Reperfusi merupakan kondisi perbaikan dari suplai oksigen pada sel yang sedang mengalami iskemia, perbaikan kondisi ini juga dapat mengakibatkan cedera dari sel.

Dalam kondisi basal, sel otot jantung membutuhkan aliran darah sebesar 60-90 ml/min per 100 gram sel otot jantung. Aliran darah yang lebih rendah akan mengakibatkan sel otot jantung menjadi cedera. Manifestasi klinis yang nyata dari cedera miokard ini adalah terjadinya *low cardiac output* dan hipotensi. Kondisi ini dapat terjadi secara reversibel dan cedera yang irreversibel. Keduanya dibedakan dengan kelainan pada elektrokardiografi, peningkatan dari enzim jantung dan protein penanda seperti creatine kinase dan troponin I atau T.¹⁻⁵

Pembedahan jantung yang dilakukan saat ini membutuhkan henti jantung dan penggunaan mesin pintas jantung paru yang membuat jantung berada dalam kondisi iskemia. Kondisi iskemia ini disebabkan karena terhentinya aliran darah ke sel otot jantung, agar tidak menjadi cedera yang serius maka dilakukan teknik-teknik perlindungan sel otot jantung yang disebut dengan kardioproteksi atau proteksi miokard selama sirkulasi darah beralih ke dalam mesin pintas jantung paru. Teknik ini dilakukan dengan tujuan mengurangi dampak cedera yang ditimbulkan oleh kondisi iskemia yang dibuat pada saat pembedahan jantung terbuka dilakukan.

2.1 Sejarah Proteksi Miokard

Sejarah proteksi sel otot jantung diawali dari masa dimana mesin pintas jantung paru belum ditemukan. Pada saat itu semua prosedur pembedahan jantung tidak memperhatikan perlindungan sel otot jantung. Denyut jantung dihentikan dengan menggunakan *topical cooling* dan hipotermia sistemik pada saat sirkulasi darah dihentikan, hal ini bertujuan untuk menurunkan metabolisme dari sel otot jantung dan jaringan tubuh secara keseluruhan. Pada tahun 1955, diperkenalkan penggunaan cairan tinggi kalium untuk menghentikan denyut jantung dan membuat sirkulasi darah berhenti, namun pada akhirnya diketahui bahwa penggunaan cairan tinggi kalium ini malah merusak sel otot jantung secara permanen, menimbulkan suatu sindrom yang disebut dengan *stone heart syndroms*.⁶ Teknik ini walaupun tidak memberikan hasil yang baik, namun memberikan dasar penggunaan kardioplegia yang digunakan

saat ini. Teknik proteksi sel otot jantung semakin berkembang hingga pada tahun 1956 saat seorang dokter bedah jantung menemukan teknik pemberian kardioplegia melalui sinus coronarius yang berada pada atrium kanan.⁷ Teknik pemasangan klem silang aorta secara intermiten untuk menghentikan denyut jantung menjadi perkembangan selanjutnya, kemudian dilanjutkan dengan pendinginan pada sekeliling jantung menggunakan cairan salin dalam bentuk es sebelum mesin pintas jantung paru digunakan.^{6,7}

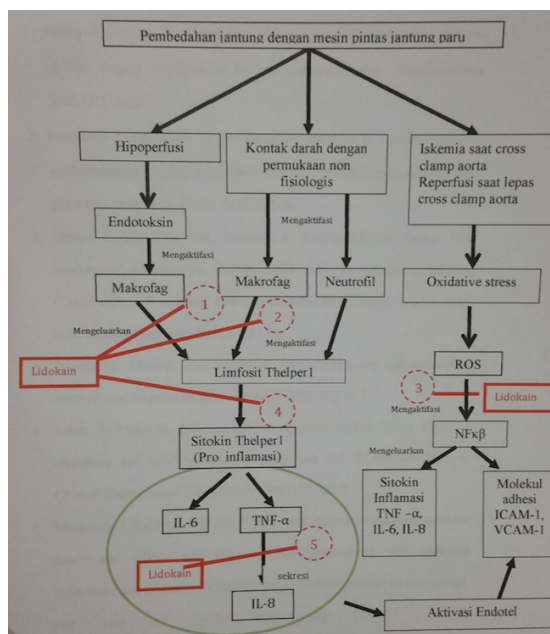
Ada suatu periode dimana angka perioperatif infark miokard menjadi tinggi, terutama setelah dilakukan pembedahan jantung. Kejadian ini membuat banyak dokter bedah jantung yang melakukan penelitian dan akhirnya menemukan bahwa perlindungan terhadap sel otot jantung yang kurang baik akan menyebabkan kerusakan pada sel otot jantung, sehingga mengakibatkan terjadinya syok kardiogenik dan seringkali berakhir dengan kematian.

2.2 Patofisiologi Kerusakan Sel Otot Jantung selama Pembedahan Jantung Terbuka

Pembedahan jantung CABG untuk mengatasi penyakit jantung koroner memiliki dua teknik utama, yaitu menggunakan mesin pintas jantung paru (*on-pump*) dan tanpa mesin pintas jantung paru (*off-pump*). Kedua teknik ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing masing. Kedua teknik ini memiliki kekurangan yang sama dalam hal kerusakan pada sel otot jantung.

2.2.1 Patofisiologi Kerusakan Sel Akibat Mesin Pintas Jantung Paru

Pembedahan jantung menggunakan mesin pintas jantung paru dapat memicu reaksi inflamasi yang dapat merusak sel otot jantung. Hipoperfusi dapat terjadi selama prosedur penggunaan mesin pintas jantung paru. Hipoperfusi jaringan akan menghasilkan endotoksin yang mengaktifasi makrofag dan limfosit *T-helper*. Aktifasi limfosit *T-helper* sebagai agen pro inflamasi akan mengaktifkan Interleukin-6 dan -8 serta *Tumor Necrosis Factor* α . Selain itu kontak antara darah dengan permukaan non fisiologis juga dapat memicu reaksi inflamasi dengan mekanisme yang sama.



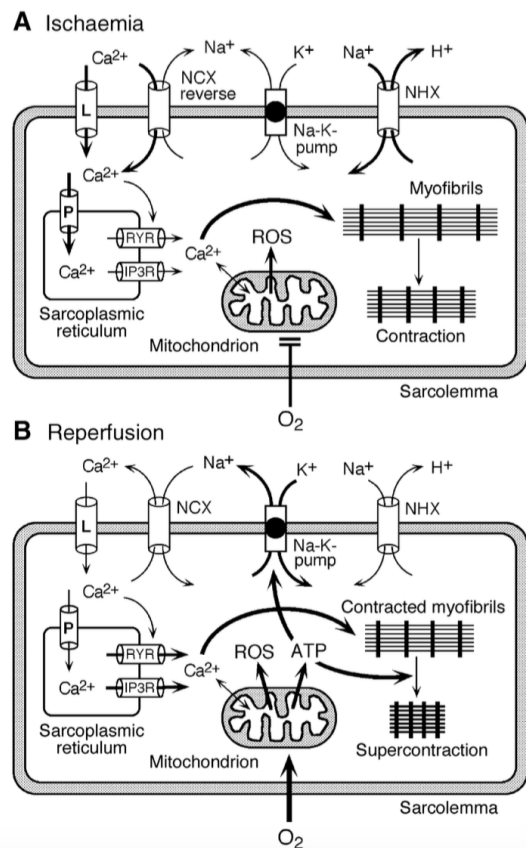
Bagan 2.1 Mekanisme seluler kerusakan sel otot jantung yang terjadi akibat pemakaian mesin pintas jantung paru.¹²

2.2.2 Patofisiologi Kerusakan Sel Akibat Iskemia

Periode iskemia dimulai dari berhentinya aliran darah yang memberikan nutrisi kepada sel, hal ini akan menurunkan produksi ATP yang menyebabkan sel menjadi tidak mampu mempertahankan integritasnya. Ion kalium yang jumlahnya lebih banyak didalam sel akan keluar dari sel kemudian ion natrium dan kalsium akan masuk ke sel dan menyebabkan terjadinya edema dari sel. Kelebihan kalsium akan menyebabkan kerusakan dari mitokondria sehingga menyebabkan penurunan dari ATP yang diproduksi oleh mitokondria. Selain itu, kelebihan kalsium juga akan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) yang merupakan bahan dasar dari terbentuknya radikal bebas yang pada akhirnya merusak sel itu sendiri.^{2,4,7,11}

Abnormalitas dari ion-ion yang berada didalam sel akibat iskemia juga berakibat menurunnya depolarisasi neuron, neurotransmitter glutamate akan lepas yang pada akhirnya menyebabkan aktivasi dari kanal-kanal kalsium, hal ini membuat kalsium lebih banyak masuk kedalam sel dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut. Selain pelepasan neurotransmitter, juga terjadi pelepasan dari mediator inflamasi seperti interleukin dan *tumor necrosis factor*. Beberapa dari mediator kimiawi ini

dapat mengakibatkan trombosis pada pembuluh darah mikro, mengganggu integritas pembuluh darah dan selanjutnya menyebabkan edema sel. Beberapa mediator kimia tersebut juga menginduksi terjadinya apoptosis yang mempercepat kematian dari sel.^{2,3,7}



Gambar 2.2 Mekanisme molekuler dari iskemia dan reperfusi²¹

Iskemia telah diketahui membawa dampak yang sangat buruk terhadap sel tubuh, sehingga perlu dihindari, namun pada prosedur pembedahan jantung, hal ini menjadi suatu kondisi yang tidak dapat dihindari. Oleh karena itu, dilakukan teknik-teknik yang dapat membantu mengurangi dampak buruk yang disebabkan oleh iskemia. Iskemia yang terjadi pada pembedahan jantung adalah akibat dihentikannya aliran darah menuju ke sel sel jantung secara sengaja, dengan demikian maka untuk menghindari kerusakan dari sel sel otot jantung maka diberikan semacam larutan ke dalam pembuluh darah jantung selama proses henti jantung dilakukan, dimana larutan ini memiliki efek

untuk membuat henti jantung namun juga sekaligus memberikan nutrisi untuk sel jantung sehingga sel jantung tidak mengalami kerusakan yang lebih parah. Larutan yang diberikan kedalam pembuluh darah jantung ini disebut sebagai kardioplegia. Berikut ini akan kami bahas mengenai beberapa jenis kardioplegia yang telah dikenal dan digunakan selama pembedahan jantung.^{4,5}

2.3 Kardioplegia Kristaloid

Sejarah penggunaan cairan kardioplegia yang mengandung kristaloid berawal dari eropa, pada perjalanannya ada dua jenis cairan kardioplegia yang mengandung kristaloid. Cairan Bretschneider merupakan representasi dari cairan intraseluler dengan kandungan sodium klorida yang rendah, mencetuskan henti jantung dengan jalan menghambat eksitabilitas dari sel karena terjadi penurunan dari potensial aksi akibat penurunan gradient sodium transsarcolemal.^{2,3} Selanjutnya dikembangkan cairan yang bebas kalsium dan sodium dengan kandungan magnesium tinggi dalam bentuk aspartate, cairan ini dikomersialkan dengan nama Cardioplegin®.⁶ Cairan bebas kalsium ini ternyata menyebabkan terjadinya kalsium paradoks yaitu kondisi kelebihan kalsium intraseluler saat pasien menjalani reperfusi dengan cairan yang mengandung kalsium.^{2,3,6}

Pada awal tahun 70an dikembangkan cairan kardioplegia yang menyerupai cairan ekstraseluler dengan kandungan kalium 20-40 mMol untuk menginduksi henti jantung secara cepat, namun mampu memberikan perlindungan pada miokard dibandingkan dengan cairan kristaloid yang sangat tinggi kalium (lebih dari 200 mMol). Cairan kristaloid yang tinggi kalium mengakibatkan kerusakan myocard karena kelebihan kalium intrasel menyebabkan depolarisasi membran yang berlebihan.^{3,3,5}

Pada tahun 1973, diperkenalkan kembali penggunaan teknik henti jantung menggunakan kardioplegia kalium kurang dari 20 mmol, sehingga pasien tidak mengalami *stone heart syndrome*, dan terbukti secara eksperimental melindungi myocard saat mengalami iskemia dan reperfusi.⁶ Hearse dan kawan kawan mendemonstrasikan penggunaan

cairan kristaloid dengan komposisi ion yang optimal mengandung magnesium dan kalium dalam jumlah besar (magnesium klorida 16 mMol dan kalium klorida 16 mMol). Cairan ini disebut dengan St. Thomas' Hospital Solution No. 2, kemudian dikomersialkan dengan nama Myotector®.^{2,3,4,7}

Cairan glukosa yang mengandung insulin dan kalium diperkenalkan untuk menjamin ketersediaan energi selama iskemia, namun cairan ini tidak menunjukkan efek yang lebih menguntungkan, dan cairan ini dapat menyebabkan kalsium paradoks seperti cairan Bretschneider karena tidak mengandung kalsium. Cairan ini digunakan sebagai kardioplegia kristaloid selama dua dekade (pada tahun 1970 dan tahun 1980) di Jepang.⁷

2.4 Darah

Kardioplegia darah menunjukkan efek protektif yang poten selama periode iskemia dan reperfusi, efek ini berhubungan dengan kapasitas suplai oksigen yang tinggi menjamin metabolisme aerob, tekanan osmotik yang tinggi, keseimbangan asam basa yang baik, dan beberapa efek positif lain yang lebih baik dibandingkan dengan kardioplegia kristaloid.

Pada tahun 1978, diperkenalkan teknik kardioplegia menggunakan darah yang tinggi kalium, sehingga selain menyebabkan henti jantung juga memberikan nutrisi dan oksigen kedalam sel otot jantung selama henti jantung. Laporan mengenai efek kardioproteksi cairan kardioplegia darah diberikan melalui penelitian eksperimental pada jantung anjing dan pada penelitian yang melibatkan 77 pasien yang menjalani pembedahan jantung terbuka.^{1,5,7}

Cairan kardioplegia darah dengan suhu dingin dihasilkan dengan menambahkan kalium 26 mmol/l pada darah untuk menginduksi henti jantung secara cepat, mengurangi kadar kalsium dengan citrate phosphate dextrose (CPD), menurunkan hematocrit untuk menurunkan viskositas, dan meningkatkan pH ke 7,8. Namun, kardioplegia darah suhu dingin memiliki kelemahan yaitu menurunkan fungsi jantung dan metabolisme jantung serta meningkatnya viskositas menyebabkan gangguan pada mikrosirkulasi koroner, mengakibatkan

pergeseran kurva disosiasi oksigen ke arah kiri menyebabkan penurunan suplai oksigen ke jaringan, dan membutuhkan reinfus yang lebih sering daripada kardioplegia kristaloid suhu dingin.^{3,5,6}

Kerusakan miokard yang terjadi bersifat permanen akan menyebabkan kondisi disfungsi jantung yang berhubungan dengan kejadian iskemia akibat deplesi ATP sehingga terjadi kelebihan kalsium intrasel. Hearse memberikan pendapat mengenai konsep dasar untuk mencapai kestabilan ATP dan pemulihan fungsi sel otot jantung dapat dicapai menggunakan kardioplegia kimia suhu dingin yang mengandung tiga komponen utama yaitu: (1) zat kimia pencetus henti jantung yang diakibatkan karena pelepasan kalsium atau sodium pada sel otot jantung, peningkatan dari kalium atau magnesium ekstraseluler, dan pemberian obat anestesi local atau antagonis kalsium, (2) hipotermia, dimana suhu jantung diturunkan sampai 25°C selama periode iskemia, (3) penggunaan proteksi sel otot jantung dengan pemberian oksigen, substrat energi, steroid atau mannitol, dan modifikasi komponen ion dari cairan ekstraseluler.^{4,5}

2.5 Modifikasi Pemasangan Kardioplegia

Pemasangan kanul kardioplegia dapat dicapai dengan dua cara, antegrade dan retrograde. Pemasangan kanul kardioplegia secara retrograde memiliki dua kelemahan, yang pertama adalah distribusi yang tidak adekuat ke ventrikel kanan dan di sebelah posterior septum interventrikuler. Kedua, aliran kapiler ke arah ventrikel kanan yang tidak adekuat mengakibatkan suplai nutrisi yang kurang.¹

Pada tahun 1991, penggunaan kardioplegia darah bersuhu normal secara kontinyu melalui kanul retrograde dapat mempertahankan henti jantung dalam kondisi aerob. Teknik ini menunjukkan efek yang menguntungkan pada pasien resiko tinggi dengan disfungsi ventrikel kiri dan oklusi koroner.⁵

Laporan penelitian pada jantung babi yang mengalami iskemia regional, bila terjadi interupsi pada infus kontinyu kardioplegia darah bersuhu hangat secara retrograde, maka dapat terjadi kerusakan pada miokard. Hal ini dibandingkan dengan penggunaan infus kardioplegia secara intermitten baik melalui antegrade maupun

retrograde, hasilnya masih lebih baik penggunaan infus kardioplegia secara intermitten dalam hal proteksi miokard.⁷

Pemberian kardioplegia secara intermitten pada pembedahan koroner lebih disukai karena dokter bedah jantung membutuhkan beberapa menit penghentian infus kardioplegia untuk dapat memvisualisasi lokasi anastomosis graft bagian distal. Laporan penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efek kardioproteksi antara infus kardioplegia suhu dingin dan suhu hangat secara intermitten pada pasien pasien yang menjalani pembedahan koroner, dan pemberian kardioplegia intermitten menggunakan darah yang bersuhu normal secara antegrade merupakan opsi yang aman, dan efektif untuk menghasilkan efek proteksi miokard.⁷

Penelitian pada babi menunjukkan bahwa distribusi cairan kardioplegia berbeda pada pemberian secara antegrade maupun retrograde dan tidak ada salah satu yang lebih baik daripada yang lain, sehingga disarankan untuk keduanya dikerjakan bersama secara bergantian untuk meminimalkan resiko kerusakan miokard setelah iskemia akibat pembedahan.⁷ Penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan pada pasien pasien yang beresiko tinggi bahwa penggunaan infus kardioplegia bersama sama antara antegrade dan retrograde secara bergantian lebih baik daripada penggunaan kardioplegia pada satu sisi saja (antegrade atau retrograde saja).⁷

2.6 Kardioplegia Bersuhu Hangat

Pada awal tahun 1980, ditemukan strategi kardioplegia bersuhu hangat dengan beberapa manipulasi untuk mendapatkan efek proteksi miokard. pada tahun 1991 juga mendukung pembedahan jantung dengan suhu hangat, dan melaporkan bahwa penggunaan kardioplegia kontinyu dengan darah bersuhu normal merupakan teknik yang aman dan efektif menghasilkan efek proteksi miokard. Penelitian penelitian ini memicu perdebatan lebih lanjut sehingga dilakukan penelitian lebih dalam dengan melihat konsumsi oksigen miokard, produksi laktat, atau pH vena koroner untuk mengetahui berapa laju aliran

dan konsentrasi hemoglobin yang optimal untuk dapat mempreservasi myocardium. Penelitian ini menemukan bahwa penggunaan kardioplegia secara antegrade memiliki laju aliran kardioplegia optimal sebesar >80 ml/min dengan kadar Hb >8.0 g/dl dan pada retrograde laju aliran kardioplegia optimal pada >200 ml/min.^{2,4,6,7}

Penelitian pada suhu kardioplegia terus berlanjut, pada tahun 1994 penggunaan kardioplegia bersuhu normal dikenal sebagai metode proteksi miokard yang aman dan efektif. Rasionalitas penggunaan teknik ini adalah penggunaan kardioplegia bersuhu dingin diduga mengakibatkan penekanan metabolisme akibat penurunan suhu dan menghambat pemulihan miokard setelah pembedahan jantung, sedangkan penggunaan kardioplegia suhu hangat memiliki resiko kerusakan miokard yang disebabkan oleh karena terjadinya iskemia pada suhu normal bila pemberian kardioplegia mengalami interupsi (baik pada pemberian antegrade maupun pada retrograde).^{2,4,7}

2.7 Kardioplegia Terintegrasi dan Kardioplegia non-dilusi (Miniplegia/Mikroplegia)

Tatalaksana perlindungan miokard yang terintegrasi diajukan pada tahun 1995, strategi perlindungan jantung yang menggabungkan keuntungan beberapa teknik dan saling kompensasi akan kekurangan teknik teknik tersebut. Teknik perlindungan ini juga masih digunakan hingga saat ini, seperti kombinasi kardioplegia darah bersuhu dingin, suam-suam kuku, dan hangat secara bergantian, memasukkan kardioplegia di antegrade dan retrograde secara bergantian, dan penggunaan perfusi kontinyu dan intermitten dalam satu siklus interval klem silang aorta. Metode dan pendekatan ini telah diterima secara luas diseluruh dunia, menghasilkan perlindungan miokard dengan lebih baik lagi dari sebelumnya.^{2,7}

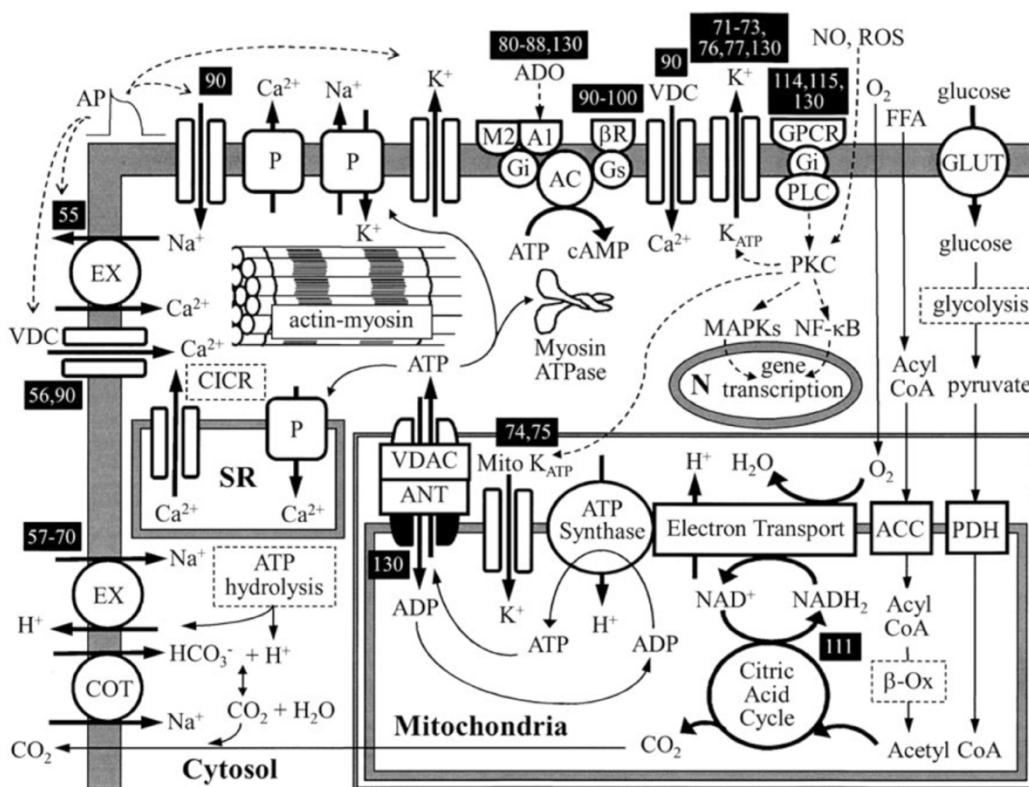
Teknik teknik proteksi miokard dan kombinasi dari teknik teknik tersebut disebut sebagai teknik integrasi. Teknik ini menggunakan larutan kardioplegia darah yang didilusi dengan darah yang ada dalam sirkuit CPB dan larutan kardioplegia kristaloid, pada kondisi normotermia dengan sistem

pemberian yang kontinyu teknik ini memiliki efek samping vasodilatasi sistemik, edema jaringan yang disebabkan karena hemodilusi. Penggunaan "mini-cardioplegia" diawali pada tahun 1993. Pada penelitian dilaporkan bahwa penurunan jumlah cairan cardioplegia menghasilkan penurunan kejadian vasodilatasi sistemik pada pembedahan jantung dalam suhu hangat. Namun, setelah dilakukan penelitian lebih lanjut yang melibatkan 59 pasien yang menjalani *coronary artery bypass graft (CABG)* dan penelitian retrospektif yang melibatkan 295 pasien berusia tua (lebih dari 75 tahun), ditemukan bahwa tidak ada perbedaan klinis yang signifikan antara penggunaan cardioplegia yang didilusi dan yang tidak didilusi. Pada penelitian terbaru yang melibatkan 80 pasien angina yang menjalani CABG, didapatkan bahwa cardioplegia yang tidak didilusi lebih memiliki efek proteksi miokard yang lebih baik, volume transfusi yang lebih

sedikit, peningkatan fungsi jantung yang lebih baik setelah operasi, dan masa rawat di rumah sakit yang lebih sedikit dibandingkan dengan cardioplegia yang didilusi.^{2,4-7}

2.8 Strategi Farmakologi untuk Kardioproteksi

Strategi farmakologis pada pembedahan jantung untuk mengatasi kerusakan miokard adalah dengan menghambat atau mengurangi resiko akibat kondisi iskemia dan reperfusi. Proteksi miokard telah diteliti secara experimental maupun dengan penelitian klinis selama kurang lebih empat dekade, termasuk memanipulasi ion intraseluler (penghambatan pada kanal kation), meningkatkan substrat energi, mengurangi radikal bebas, penambahan adenosine dan beta bloker dalam cardioplegia. Berikut ini adalah bagan yang menjelaskan tentang sel otot jantung dan akibat yang ditimbulkan dari kondisi iskemia dan reperfusi.



Bagan 2.2 Fungsi sel otot jantung⁷

Dari sudut pandang elektrofisiologi, kondisi iskemia dan reperfusi yang menyebabkan terjadinya kerusakan miokard disebabkan oleh kelebihan natrium dan kalsium intraseluler yang mengakibatkan kerusakan struktur dan fungsi dari

sel. Kerusakan sel otot jantung berhubungan dengan kondisi-kondisi: 1) Asidosis intrasel (penumpukan H⁺) yang diakibatkan oleh pemecahan ATP dengan proses glykolisis anaerob, 2) masuknya Na⁺ melalui pertukaran Na⁺/Ca⁺, 3) masuknya Ca⁺ melalui

pertukaran Na^+/Ca^+ , 4) masuknya Na^+ melalui kanal Na^+ , 5) masuknya Ca^+ melalui kanal Ca^+ , 6) beberapa faktor yang terlibat dalam pertukaran ion

Pada tahun 1980-an, obat yang menghambat kanal kalsium ditambahkan pada larutan kardioplegia sebagai zat penambah untuk mencapai proteksi miokard, karena dipertimbangkan kerusakan sel otot jantung disebabkan karena masuknya kalsium yang berlebihan ke dalam sel. Penelitian lebih banyak mengarah kepada pertukaran Na^+/H^+ yang mengakibatkan terjadinya asidosis pada sel karena sel banyak mengandung natrium, sehingga dipertimbangkan zat-zat yang menyebabkan hambatan pada pertukaran Na^+/H^+ . Selanjutnya ditemukan efek amiloride sebagai penghambat pertukaran Na^+/H^+ yang dapat dipakai selama periode iskemia dan reperfusi. Zat penghambat pertukaran Na^+/H^+ menunjukkan hasil positif untuk memberikan proteksi miokard, sehingga ditambahkan pada larutan kardioplegia. Penghambat pertukaran Na^+/H^+ terbukti menghambat kerusakan endotel pada sel otot jantung dan menghindari kerusakan sel secara fungsi maupun secara biokimia. Sebuah penelitian mengemukakan penggunaan larutan kardioplegia yang bersifat asam pada periode reperfusi dapat menghambat kejadian *myocardial stunning* selepas periode iskemia. Mekanisme penghambatan ini diduga berhubungan dengan pertukaran Na^+/H^+ yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel otot jantung setelah pembedahan.^{1,2,3,5}

Pada sel otot jantung terdapat kanal kalium yang dikendalikan ATP (K_{ATP}), kanal ini akan menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi dari membrane sel potensial pada sel otot jantung, kanal ini akan menjadi aktif secara endogen pada periode iskemia. Pada tahun 1990, dilakukan eksperimen dan ditemukan bahwa aktivasi endogen dari kanal K_{ATP} ini dapat dihambat dengan glibenclamide (sulfonilurea) dan aktivasi eksogen dari kanal K_{ATP} ini dapat dihambat dengan pinacidil, keduanya dapat digunakan sebagai proteksi sel otot jantung selama periode miokard iskemia. Lawton dan kawan-kawan melaporkan penelitian mereka pada tahun 1996 bahwa larutan yang mengandung pinacidil sebesar 10-200 μM memiliki efek proteksi miokard yang lebih baik daripada larutan yang hiperkalemik 20 mM KCl pada sel otot jantung kelinci.^{3,4,5}

Obat berikutnya yang menjadi subjek penelitian adalah nicorandil, pada tahun 2006 sebuah penelitian membandingkan nicorandil yang diberikan bersama kardioplegia normokalemi dengan larutan kardioplegia kontrol (larutan kardioplegia RS St. Thomas). Keduanya diberikan pada masing-masing 50 pasien resiko rendah yang menjalani tindakan pembedahan revaskularisasi koroner, dari hasil penelitian tersebut terbukti bahwa larutan kardioplegia yang mengandung nicorandil memiliki efek yang baik terhadap hemodinamik pasien, namun waktu yang dibutuhkan untuk membuat jantung menjadi berhenti total lebih lama daripada larutan kardioplegia kontrol. Penelitian mengenai nicorandil yang diberikan secara kontinyu melalui infus intravena dengan dosis sebesar 0,1 mg/kg/jam selama pembedahan jantung menunjukkan hasil yang sama.^{4,5,7}

Penelitian berlanjut kepada adenosine yang diproduksi dari hasil degradasi fosfat selama periode iskemia. Adenosine ini dapat mengaktivasi reseptor A_1 dan A_2 pada sel otot polos, yang kemudian akan menyebabkan relaksasi dari sel otot polos, menghambat konduksi impuls elektrik, menghambat fungsi dari sel pacemaker (efek kronotropik negatif), dan mendepresi fungsi dari sel otot jantung (efek inotropik negatif). Pada tahun 1980-an, adenosine terbukti memiliki efek proteksi miokard yang lebih baik daripada kalium sebagai larutan kardioplegia. Penelitian lebih lanjut menemukan bahwa adenosine sebagai kardioprotektor memiliki efek proteksi miokard yang bergantung dari dosis. Mentzer dan kawan-kawan melakukan penelitian dengan membandingkan adenosine dosis rendah (500 μM) dan dosis tinggi (2 mM) yang dilarutkan dalam larutan kardioplegia darah terhadap 253 pasien yang menjalani pembedahan CABG. Penelitian ini membuktikan bahwa penggunaan adenosine dosis tinggi menurunkan penggunaan dopamine dan epinephrine, menurunkan pemasangan topangan mekanik (intraaortic ballooning pump/IABP), menurunkan kejadian infark miokard, dan menurunkan kematian. Penggunaan adenosine sebesar 1 mM yang dilarutkan dalam kardioplegia darah bersuhu rendah dapat menurunkan kadar troponin I dan interleukin (IL-6 dan IL-8) serta menurunkan angka kerusakan sel otot jantung

pada 32 pasien yang menjalani pembedahan katup jantung, yang dilihat melalui mikroskop electron. Penelitian acak tersamar ganda yang melibatkan 80 pasien yang menjalani penggantian katup aorta, 400 μ M adenosine yang dilarutkan dalam kardioplegia darah bersuhu dingin tidak menunjukkan efek kardioproteksi pada parameter yang berhubungan dengan metabolisme jantung, pelepasan enzim setelah pembedahan (CK-MB dan troponin T), juga pada performa hemodinamik.^{2,4,6,7}

Adenocaine, yaitu campuran antara adenosine dan lidocaine yang dicampurkan kedalam larutan kardioplegia pada tahun 2004, sebagai metode untuk mencapai henti jantung. Obat ini secara klinis terbukti mempercepat henti jantung secara elektromekanik, memperbaiki aliran darah aorta setelah periode iskemia, dan menurunkan resistensi vaskuler koroner selama infus obat, dan meningkatkan konsumsi oksigen miokard dibandingkan dengan kardioplegia hiperkalemik pada jantung kelinci yang menjadi hewan percobaan. Dobson juga membuktikan bahwa baik diberikan secara intermitten maupun kontinyu, adenocaine ini memiliki keuntungan yang sama. Pemberian pada kardioplegia bersuhu hangat maupun dingin juga tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Mekanisme dari adenosine ini berhubungan dengan kemampuannya mempertahankan membrane sel potensial tetap berada pada kondisi istirahat dan efeknya menghambat respon inflamasi yang dipicu oleh netrofil polimorfonuklear.^{4,6,7}

Esmolol merupakan beta bloker kardioselektif dengan masa kerja sangat cepat, juga dapat menghambat kanal natrium dan kalsium, dapat digunakan sebagai proteksi miokard pada pasien dengan angina yang tidak stabil. Pembedahan jantung mulai menggunakan esmolol untuk menginduksi henti jantung untuk prosedur CABG pada tahun 1995. Larutan kardioplegia yang mengandung esmolol terbukti memberikan efek proteksi miokard yang lebih adekuat dalam mengatasi kerusakan akibat iskemia global dibandingkan dengan penggunaan kardioplegia hiperkalemik sendiri.⁷

Mesin pintas jantung paru telah diketahui dapat memediasi respon inflamasi sistemik melalui jalur

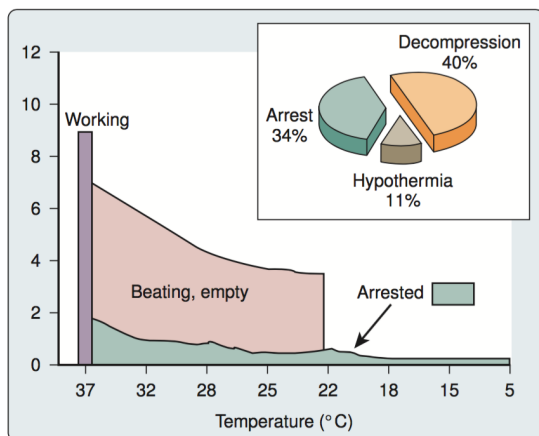
alternative, dan dapat mengakibatkan kerusakan organ setelah pembedahan melalui aktivasi dari komplemen. Kadar komplemen (C_{2a} , C_{5a} , dan C_{5b-9}) dan nitroblu tetrazolium (NBT) mengalami peningkatan lebih banyak saat digunakan perfusi bersuhu hangat daripada saat digunakan perfusi bersuhu dingin. Selama aktivasi komplemen yang menimbulkan reaksi inflamasi, C_{5b-9} dapat mengakibatkan kerusakan sel tubuh, namun dapat dihambat dengan penggunaan pexelizumab yaitu antibody monoclonal rantai tunggal yang dikembangkan dari rekombinan manusia. Carrier dan kawan kawan berhasil membuktikan penggunaan pexelizumab dalam menghambat aktivasi komplemen pada 3.099 pasien di 205 pusat kesehatan, dan pada tahun 2006 hasil penelitian ini mendapatkan bahwa obat ini menurunkan angka kematian dalam 180 hari pada 218 pasien, namun angka kejadian infark miokard dalam 30 hari pertama setelah pembedahan tidak memiliki perbedaan dibandingkan dengan grup plasebo yang menjadi pembanding.^{3,7}

Beberapa penelitian lain telah dikerjakan dalam rangka mencari teknik proteksi miokard yang lebih baik. Penelitian meta analisa mengenai statin yang dikerjakan pada 31.725 pasien bedah jantung menunjukkan bahwa pasien yang mendapat statin sebelum pembedahan mengalami penurunan angka kematian, kejadian atrial fibrilasi, dan kejadian stroke setelah pembedahan. Puncaknya pada tahun 2011, diperkenalkan Custodiol dosis tunggal dengan kandungan histidine-tryptophan-ketoglutarate yang dapat memberikan proteksi miokard setara dengan kardioplegia bersuhu dingin yang diberikan beberapa kali secara intermitten. Penelitian terakhir mendemonstrasikan keuntungan penggunaan *human atrial natriuretic peptide* (hNAP) kedalam infus kardioplegia yang diberikan kedalam jaringan miokardium yang mengalami iskemia dan reperfusi, dan terbukti meningkatkan kapasitas fungsional ventrikel kiri dan menurunkan kejadian kontraksi ventrikel yang prematur serta meningkatkan kadar ATP miokardial selama periode setelah iskemia.^{4,7}

2.9 Proteksi Miokard secara Mekanik

Kestabilan kondisi metabolisme miokard menjadi kunci penting dalam mempertahankan

keutuhan miokard selama proses iskemia terjadi. Peran suhu dalam mempertahankan metabolisme ini merupakan faktor penting yang telah dikenal sejak lama dalam prosedur pembedahan jantung. Pengenalan mesin pintas jantung paru yang dapat mengosongkan darah dalam ruangan jantung membuat kerja jantung lebih ringan sehingga beban kebutuhan oksigen sel otot jantung menurun sebesar 40%. Dari tahapan ini berkembang penelitian lebih lanjut dalam hal menurunkan kebutuhan oksigen sel otot jantung, kemudian dikenal teknik hipotermia. Teknik ini dapat menurunkan konsumsi oksigen sel otot jantung hingga 11%. Kondisi henti jantung berkontribusi dalam menurunkan konsumsi oksigen sel otot jantung hingga 34%. Dengan kombinasi ketiga teknik tersebut diatas maka penurunan konsumsi sel otot jantung pada masa iskemia dapat diturunkan hingga 90%. Penurunan kebutuhan oksigen sel jantung ini akan berpengaruh signifikan terhadap kejadian disfungsi miokard setelah pembedahan.^{3,4,5}



Bagan 2.3 Pengaruh suhu dan kondisi jantung terhadap konsumsi oksigen miokard³

2.10 *Ischaemic Pre and Post Conditioning (IPC)*

Prekondisi iskemik pada awalnya dilaporkan pada tahun 1986 sebagai teknik perlindungan miokard dengan cara menginduksi kondisi iskemia pada miokard sebelum miokard mengalami iskemia yang sesungguhnya dalam pembedahan jantung, sehingga dapat mempersiapkan miokard dalam menghadapi iskemia yang sesungguhnya mengakibatkan kerusakan secara luas. Penelitian

menunjukkan bahwa kadar ATP lebih banyak pada pasien yang mengalami prekondisi iskemik daripada pasien yang tidak mengalami prekondisi iskemik selama periode pembedahan jantung. Pasien yang mengalami prekondisi iskemik tidak mengalami peningkatan troponin T yang lebih tinggi setelah pembedahan. Penggunaan prekondisi iskemik menurunkan kejadian aritmia setelah pembedahan, dan menurunkan penggunaan inotrop serta mempercepat perawatan pasien di ICU. Kelemahan dari teknik ini adalah meningkatkan resiko terjadinya tromboemboli arterial selama pemasangan dan pelepasan klem silang aorta.^{1,2,3,4,5}

Teknik prekondisi iskemia digunakan pertama kali dengan teknik pembedahan menggunakan klem silang yang dipasang pada aorta. Pemasangan klem silang aorta selama 2-3 menit yang kemudian dilepaskan selama 2 menit dapat mempersiapkan sel otot jantung untuk menghadapi kondisi iskemia yang sebenarnya. Teknik ini kemudian mendasari penggunaan teknik lain dengan tujuan yang sama, yaitu prekondisi iskemia pada sel otot jantung.¹³

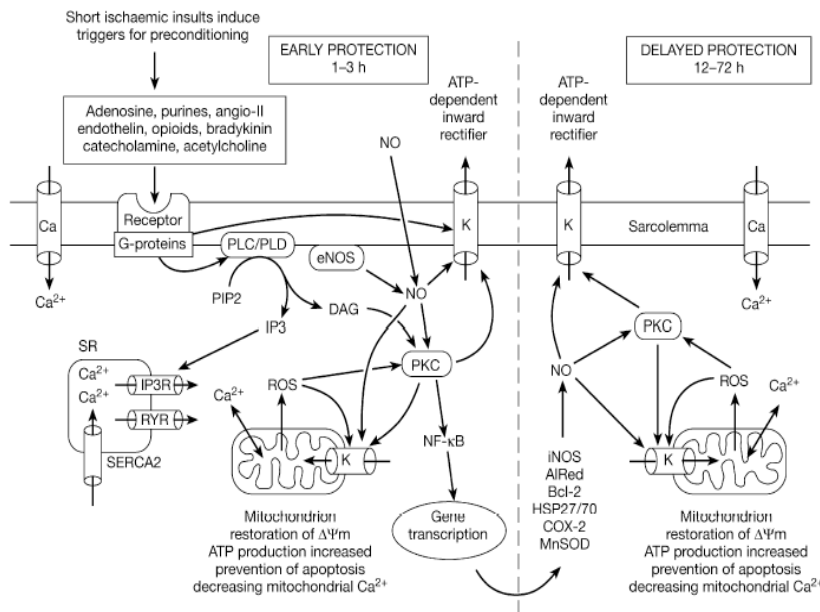
Empat kali oklusi dan reperfusi dari cabang arteri circumflex dapat membantu melindungi sel otot jantung dari infark yang disebabkan dari oklusi cabang arteri *left anterior descending* koroner. Efek kardioproteksi dari prekondisi iskemia regional dari pembuluh darah diluar jantung memiliki efek yang menguntungkan pada sel otot jantung yang kemudian mengalami iskemia. Prekondisi iskemik telah terbukti melindungi sel otot jantung dari periode iskemia yang dapat menyebabkan infark, namun mekanisme sebenarnya masih belum dapat diketahui secara detail.^{1,3,5}

Postkondisi iskemik didefinisikan sebagai interupsi intermitten yang cepat dari aliran darah pada periode awal dari reperfusi, teknik ini ditemukan oleh Zao dan kawan kawan pada tahun 1993. Mereka melaporkan penggunaan postkondisi iskemia menurunkan besarnya infark dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pengurangan besaran infark ini setara pada penggunaan prekondisi iskemik. Seperti juga prekondisi iskemik, mekanisme postkondisi iskemik ini juga masih belum dapat dijelaskan secara detail.^{2,4,5}

2.1.1 Anesthesia Pre and Post Conditioning (APC)

Berawal dari teknik prekondisi yang digunakan dengan pemakaian klem silang aorta, kemudian berkembang pada teknik anestesi yang menghasilkan

efek yang sama. Penggunaan obat anestesi untuk mendapatkan efek prekondisi iskemik dapat dicapai dengan dua cara, yaitu dengan penggunaan gas anestesi dan obat anestesi intravena.

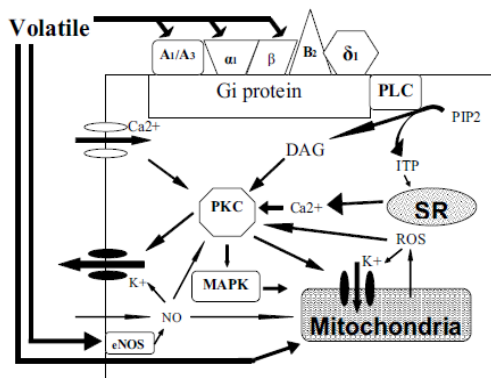


Gambar 2.3 Prekondisi dan postkondisi sebagai proteksi miokard.¹²

2.1.2.1 Gas Anestesi sebagai Proteksi Miokard

Gas anestesi telah diketahui dapat menurunkan tekanan darah sistemik dan menghambat fungsi kontraktilitas jantung, namun pengaruh dari gas anestesi terhadap miokard masih menjadi perdebatan. Mekanisme molekuler yang terjadi di miokard akibat pengaruh gas anestesi masih belum dapat dipahami secara pasti. Satu hal yang telah dipastikan hingga saat ini adalah gas anestesi mempengaruhi kanal - kanal ion pada sel otot jantung, memodulasi otomatisitas dan kejadian aritmia.^{1,3,9}

Gas anestesi mempengaruhi kebutuhan dan suplai oksigen di miokard, dan mempengaruhi respon miokard terhadap kejadian iskemia. Pemahaman ini memicu dilakukannya penelitian mengenai pengaruh gas anestesi terhadap vasoregulasi pembuluh darah koroner. Pada penelitian yang melibatkan hewan, halothane memiliki efek kecil terhadap pembuluh darah koroner. Efek isoflurane terhadap pembuluh darah koroner menjadi perdebatan pada tahun 1980 sampai dengan tahun 1990-an, sampai didapatkan penjelasan detil mengenai efek isoflurane. Isoflurane memiliki efek vasodilatasi pada pembuluh darah koroner yang berukuran 100 µm atau lebih kecil, sehingga isoflurane dikenal memiliki efek "coronary steal" dimana isoflurane menimbulkan efek vasodilatasi pada pembuluh darah yang normal, namun tidak memberikan efek apa apa terhadap pembuluh darah yang tidak normal. Hal ini akan mengakibatkan aliran darah semakin lancar menuju ke jaringan yang sehat namun semakin buruk ke jaringan yang iskemia. Penelitian kemudian berlanjut kepada sevoflurane dan desflurane dengan hasil yang kurang lebih sama dengan isoflurane.^{2,3,9}



Bagan 2.3 Efek proteksi miokard dari gas anestesi.¹²

Tonus vaskuler dapat dipengaruhi dengan pemberian gas anestesi, akibat yang ditimbulkan bisa berupa hipotensi dan aktivasi reflex dari sistem saraf otonom. Semua gas anestesi menimbulkan penurunan tekanan darah yang berbanding lurus dengan dosis pemberian. Halothane dan enflurane menyebabkan penurunan tekanan darah dengan mekanisme penurunan *stroke volume* (SV) dan *cardiac output* (CO). Isoflurane, sevoflurane, dan desflurane menurunkan tekanan darah dengan mekanisme penurunan *systemic vascular resistance* (SVR) dengan tetap mempertahankan CO. Mekanisme pengaturan ukuran dari pembuluh darah inilah yang menjadi dasar penelitian gas anestesi khususnya isoflurane, sevoflurane dan desflurane sebagai proteksi miokard.^{3,4,5,9}

Isoflurane menghambat influx kalsium kedalam sel endothelial yang dipengaruhi oleh histamine. Gas anestesi ini juga berpengaruh terhadap aktivasi dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan menghambat pelepasan *nitric oxide* (NO). Halothane, enflurane dan isoflurane menstimulasi pelepasan kalsium dari *sarcoplasmic reticulum* (SR) namun sevoflurane justru sebaliknya, malah menghambat pelepasan kalsium dari SR. Mekanisme ini membantu pada saat sel mengalami iskemia dimana kalsium akan lebih banyak masuk dan membanjiri sel, mengakibatkan edema sel yang kemudian akan mengakibatkan kerusakan permanen dari sel, dengan dihambatnya pelepasan kalsium dari SR maka sel tidak akan mengalami kelebihan kalsium sehingga mengurangi terjadinya edema pada sel. Sevoflurane diduga menginduksi perubahan pada produksi *endothelin-1* (ET-1) dan meningkatkan produksi anion superoxide yang akan memangsa ROS, sehingga akan mengurangi reaksi inflamasi pada sel akibat iskemia dan menghambat terjadinya proses apoptosis pada akhirnya. Mekanisme ini menegakkan fungsi gas anestesi sevoflurane sebagai gas anestesi yang paling superior dalam hal memberikan perlindungan kepada sel otot jantung selama periode iskemia pada mesin pintas jantung paru.^{1-5,9}

2.11.2 Propofol sebagai Proteksi Miokard

Propofol adalah obat anestesi intravena dengan masa kerja singkat, pertama kali diperkenalkan pada

tahun 1980an. Kandungannya saat ini adalah 1% propofol, 10% minyak kedelai, dan 1,2% fosfolipid telur ayam yang dicampur sebagai emulsi yang berwarna putih. Propofol digunakan secara luas dalam lingkup anestesi sebagai obat untuk induksi anestesi dan pemeliharaan anestesi, karena onsetnya yang cepat dan masa kerjanya yang singkat.^{8,9}

Propofol memiliki struktur kimia yang menyerupai α -tocopherol atau vitamin E, yang dikenal sebagai antioksidan. Propofol telah terbukti dapat menghambat *lipid peroxidase* dari beberapa radikal bebas seperti *hydroxyl* atau *feryl*, serta dapat menghilangkan *peroxynitrite*. Propofol juga dilaporkan dapat menghambat influx kalsium kedalam sel dan menurunkan respon sel terhadap inflamasi. Kelebihan dari propofol inilah yang digunakan sebagai kardioproteksi selama beberapa puluh tahun. Penelitian pada tahun 1990 telah berhasil membuktikan bahwa propofol dapat memberikan efek proteksi miokard dengan cara meningkatkan peroxidase lipid saat reperfusi.^{7,8,9}

Efek utama dari propofol sehingga digunakan sebagai proteksi miokard yang diduga sebelumnya hanya sebagai pemangsa radikal bebas dan penghambat kanal kalsium pada membrane sel, sampai saat Lemoine dan kawan kawan pada akhirnya berhasil membuktikan bahwa propofol menimbulkan proteksi sel otot jantung dengan cara memediasi terbukanya kanal kalium yang sensitive terhadap ATP, dan aktivasi *nitric oxide synthase*. Penelitian mengenai propofol masih berlanjut dan selama 10 tahun terakhir masih banyak penelitian yang sedang berjalan menggunakan propofol untuk mengetahui secara spesifik dimana letak fungsinya sebagai proteksi miokard. Penelitian-penelitian ini memberikan hasil yang baik, dan menemukan bahwa propofol dapat menghambat reaksi inflamasi dengan cara produksi iNOS, menghambat proses apoptosis dengan cara mengaktifkan NF- κ B dan menurunkan jumlah *Reactive Oxygen Spesies* (ROS).^{7,8,9}

2.13 Manajemen Asam Basa Dalam Mesin Pintas Jantung Paru

Perkembangan pembedahan jantung dengan menggunakan mesin pintas jantung paru dalam kondisi hipotermia menimbulkan kontroversi baru,

salah satunya mengenai manajemen pengaturan asam basa selama sirkulasi didalam mesin pintas jantung paru. Selama periode hipotermia, energi kinetik yang dihasilkan oleh tubuh akan berkurang, mengakibatkan penurunan ikatan dari asam dan basa. Hal ini akan menyebabkan pergeseran tingkat keasaman darah menjadi lebih basa.¹⁰

Terdapat dua strategi dalam merespon perubahan kondisi ini, yaitu strategi *alpha stat* dan *pH stat*. Strategi *alpha stat* mengatur keasaman dengan cara membiarkan karbon dioksida dalam darah menurun mengikuti perubahan dari suhu sehingga mengakibatkan perubahan dari konsentrasi ion hidrogen yang akan meningkatkan pH menjadi lebih basa. Hal ini berarti pada saat mesin pintas jantung paru bekerja, tidak ada penambahan karbon dioksida dalam oksigenator untuk mengkompensasi penurunan karbon dioksida dalam darah.¹⁰

Alternatif manajemen asam basa selain *alpha stat* adalah *pH stat*. Metode *pH stat* menjaga kadar keasaman darah tetap normal selama mesin pintas jantung paru bekerja dengan cara menambahkan karbon dioksida sebesar 3-5% kedalam oksigenator untuk menjaga pH tetap pada nilai 7,40 dengan kadar PaCO₂ sebesar 40 mmHg. Pada tahun 1960 sampai tahun 1970an strategi *pH stat* lebih banyak dipakai, dan pada tahun 1980an dikenal teknik *alpha stat* dan kemudian menjadi lebih populer karena lebih mudah untuk tidak menambahkan karbon dioksida kedalam oksigenator.^{2,3,10}

Kedua metode ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing masing. Metode *pH stat* memiliki kelebihan dalam mempertahankan aliran darah ke jaringan, namun kelebihan aliran darah ke jaringan yang sedang berada dalam metabolisme rendah akibat hipotermia pada beberapa penelitian dapat menyebabkan terjadinya emboli di pembuluh darah otak yang mengakibatkan penurunan fungsi neurologis setelah pembedahan. Selain itu, penambahan karbon dioksida kedalam sirkulasi dapat berakibat terganggunya sistem regulasi otomatis dari pembuluh darah sehingga tubuh tidak dapat mengontrol perubahan dari tekanan darah untuk menjamin perfusi yang lebih baik ke jaringan. Sedangkan metode *alpha stat* terbukti pada beberapa penelitian lebih superior

dibandingkan dengan *pH stat* khususnya dalam menjaga kestabilan fungsi neurologis selama prosedur hipotermia dan mesin pintas jantung paru bekerja. Hal ini diduga karena tidak ada manipulasi penambahan karbon dioksida maka tidak ada perubahan dalam regulasi otomatis pada pembuluh darah, sehingga tubuh masih dapat mengatur aliran darah menuju ke jaringan demi menjamin perfusi. Namun hal ini hanya terjadi pada pasien dewasa, pada kasus pediatrik maka metode *pH stat* masih menunjukkan hasil lebih baik dari penelitian yang telah dilakukan.^{2,3,4,10}

2.14 Strategi Proteksi Miokard Masa Depan

Terapi transplantasi sel mulai digunakan untuk membantu pasien yang mengalami gagal jantung. Beberapa metode telah menunjukkan efek proteksi miokard selama pembedahan jantung. Kunci utama dalam strategi untuk mendapatkan proteksi miokard lebih baik tampaknya bergantung pada hal-hal yang dapat mempertahankan fungsi seluler selama periode iskemia dan reperfusi ditingkat sarkolemal bahkan sampai subseluler, serta bagaimana cara untuk memperpendek masa stunning dari miokard untuk menghindari kerusakan irreversibel dari sel seperti nekrosis dan apoptosis.^{3,5,7,11}

KESIMPULAN

Penyakit jantung koroner masih merupakan penyebab kematian nomor satu, dengan angka kematian pertahun sekitar 36% dari total jumlah penduduk dunia. Peningkatan angka kematian yang signifikan tersebut membuat urgensi semakin meningkat, sehingga perlu penanganan yang lebih baik untuk memberikan luaran yang terbaik. Pembedahan CABG dengan menggunakan mesin pintas jantung paru merupakan salah satu standar terapi untuk mengatasi penyakit jantung koroner. Penggunaan mesin pintas jantung paru dan pembedahan jantung itu sendiri dapat menyebabkan kondisi hipoperfusi, dan memicu mediator inflamasi pada miokard yang dapat memperburuk kondisi pasien apabila dikerjakan tanpa memperhatikan proteksi miokard.

Usaha mendapatkan proteksi miokard telah ditempuh selama 60 tahun terakhir, mulai dari

teknik hipotermia, penggunaan kardioplegia selama dalam mesin pintas jantung paru, *ischemic pre-conditioning*, *anesthesia pre-conditioning* menggunakan gas anestesi maupun obat anestesi intravena, sampai kepada manipulasi dari komponen molekuler sel otot jantung. Teknik proteksi miokard tersebut telah menghasilkan luaran yang baik dengan kualitas hidup yang baik pada pasien-pasien post operasi CABG. Kedepannya masih perlu dikembangkan lagi penelitian yang mengarah ke biologi molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bojar R. M., *Section VII Prevention and management of cardiac dysfunction after cardiac surgery. Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery 5th edition*, Wiley-Blackwell, United Kingdom, 2011; hal. 301-344, 437-580.
2. Hensley F. A., *Cardiopulmonary bypass. A Practical Approach in Cardiac Anesthesia 5th edition*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, United States, 2013; 25: hal. 2818-2973.
3. Kaplan J. A., *Section V Extracorporeal Circulation. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era 6th edition*, Saunders Elsevier, Missouri, United States, 2011; hal. 199-288, 315-382, 466-495, 637-673.
4. Mackay J. H., *Section 9 Cardiopulmonary Bypass. Core Topics in Cardiac Anesthesia 2nd edition*, Cambridge University Press, United Kingdom, 2012; hal. 48-57, 193-199, 223-231.
5. Catherjee K., Anderson M., Heistad D., Kerber R.E., *Basic cardiology. Cardiology An Illustrated Textbook*, Jaypee Brothers Medical Publishers LTD, New Delhi, India, 2013; hal. 985-999, 1166-1174.
6. Sher-i-Murtaza M, *Myocardial Protection with multiport antegrade cold blood cardioplegia and continuous controlled warm shot through vein grafts during proximal ends anastomosis in conventional coronary artery bypass graft surgery*, Department of Cardiac Surgery, Chaudary Pervaiz Elahi Institute of Cardiology, Multan, Pakistan, 2016; hal 1-6.
7. Yamamoto H., Yamamoto F., *Myocardial protection in cardiac surgery: a historical review from the beginning to the current topics*. The Japanese association for thoracic surgery, 2013; 61; 485-496.
8. Mao X., Ge Z., Xie X., Lian Q., Xia Z., *Propofol Cardioprotection against Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury; A Mechanistic Review*. 2016. Reactive Oxygen Spesies Cell Med Press.
9. Li F., Yuan Y., *Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery*. BMC Anesthesiology, 2015; 15-128.
10. Duebener L. F., et. Al., *Effects of pH management During Deep Hypothermic Bypass on Cerebral Microcirculation; Alpha-Stat Versus pH-Stat*. 2002, Circulation, American Heart Associations, 103-1-108.
11. Zaugg M., Schaub M. C., Foex P., *Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting*. 2004, British Journal of Anaesthesia 93; 21-33.
12. Czerny M., Baumer H., Kilo J. *Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass*. Euro jour of cardio thor surg 2000; 17:737-42.
13. Kurapeev D., Kabanov V., Grebennik V., Sheshurina T., Dorofeykov V., *New technique of local ischemic preconditioning induction without repetitive aortic cross-clamping in cardiac surgery*. journal of Cardiothoracic Surgery (2015) 10:9
14. Zakkar M., Guida G., Suleiman M. S., Angelini D. *Review Article Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress*. Hindawi publishing corporation, 2015.
15. De Hert S., Broecke P.W., Mertens E., Sommeren E. W., De Blier I. G., Stockman A. *Sevoflurane but not Propofol Preserves Myocardial Function in Coronary Surgery Patients*. Anesthesiology, 2002; 97;42-9.