



UNIVERSITAS INDONESIA

T
WG
H5
19

**HUBUNGAN ANTARA
RASIO ASAM EKOSAPENTANOAT / ASAM ARAKIDONAT
DALAM PLASMA
DENGAN PRODUKSI PEROKSIDA LIPID
PADA PENDERITA BEDAH PINTAS KORONER
DI RUMAH SAKIT JANTUNG HARAPAN KITA**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan
Spesialis I
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

YAN HERRY
3191101144

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN
1997**

Penelitian ini dikerjakan di :
Bagian Kardiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Jantung "Harapan Kita"
Pusat Kesehatan Jantung Nasional
Jakarta



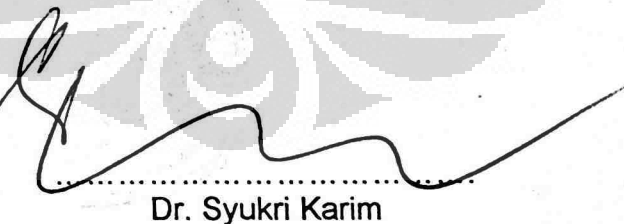
.....
Dr. Hadi Purnomo
NIP.140 051 474

Staf Pengajar Bagian Kardiologi FKUI
Pembimbing



.....
DR. Dr. Siti Fadilah Supari
NIP. 140 097 695

Staf Pengajar Bagian Kardiologi FKUI
Pembimbing



.....
Dr. Syukri Karim
NIP. 140 025 594

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I FKUI

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan rasa syukur saya panjatkan ke hadapan Allah SWT atas berkat dan rahmatNya akhirnya saya dapat menyelesaikan penelitian ini.

Pertama kali, saya ingin menyampaikan rasa hormat yang mendalam dan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada guru-guru besar saya Prof. dr. Asikin Hanafiah dan Prof. dr. Lily I Rilantono yang telah menyediakan waktu untuk memberikan bimbingan baik dibidang keilmuan maupun etika untuk menjadikan saya sebagai kardiolog yang handal kelak dikemudian hari.

Kepada dr. Otte J Rachman, sebagai kepala bagian kardiologi FKUI saya merasa bangga memiliki pimpinan institusi sekaligus guru yang penuh semangat dan tak pernah jemu mendorong saya menyelesaikan penelitian ini.

Terima kasih pula kepada dr. Syukri Karim, ketua program studi kardiologi yang telah memberikan bimbingan dan kesempatan selama saya menjadi peserta program studi. Juga kepada dr. Hadi Purnomo sebagai sekretaris program studi sekaligus pembimbing penelitian ini yang telah meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan untuk perbaikan penelitian ini.

Kepada DR.dr. Siti Fadilah Supari, sebagai koordinator Litbang bagian kardiologi dan pembimbing penelitian ini, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas segala bimbingan, dorongan dan perhatian sejak awal ide penelitian ini hingga selesai. Saya merasa tanpa gagasan beliau, penelitian ini hanya dalam angan-angan belaka.

Kepada dr. Tarmizi Hakim, kepala instalasi bedah jantung RSJHK, dr. Maizul Anwar, staf bedah jantung sekaligus pembimbing penelitian ini, dr Erwin Siregar, kepala anestesi bedah jantung, dr Yusmayudha, staf perfusi bedah jantung serta seluruh staf dan paramedis lainnya yang berada dilingkungan instalasi bedah jantung saya mengucapkan terima kasih atas segala bantuan dan kerja sama yang baik selama saya mengerjakan penelitian ini.

Kepada dr. Sri Hartini, Dra. Indarini dan seluruh staf instalasi patologi klinik RS. Kanker Dharmais saya ucapkan terima kasih atas bantuan pengolahan dan penyimpanan sampel. Juga kepada DR.Drs. Made Sumatra MSc, Drs. Erry anwar dan Desmawita Gani dari pusat aplikasi isotop dan radiasi laboratorium kimia BATAN yang telah membantu dalam pemeriksaan sampel penelitian ini.

Kepada dr. Sumedi Sudarsono MPH dari bagian komunitas FKUI tak lupa saya ucapkan terima kasih yang telah membantu dalam konsultasi, uji statistik dan analisis data penelitian ini.

Terima kasih saya sampaikan juga kepada dr. Dedi Affandi WK, yang telah berkenan mengkoreksi susunan bahasa dan istilah dalam penulisan tesis ini.

Kepada dr. M. Munawar dan dr. Bambang Budi Siswanto yang banyak memberikan bantuan selama saya mengikuti pendidikan ini serta saran-saran untuk memperbaiki penulisan makalah ini saya ucapkan terima kasih.

Terima kasih pula saya sampaikan kepada seluruh konsulen bagian kardiologi FKUI yang tentunya tak dapat saya sebutkan satu persatu atas segala bimbingan yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan di bagian kardiologi ini.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada teman-teman anggota keluarga asisten kardiologi atas bantuan dan kerja sama yang baik selama ini. Semoga hubungan yang telah terjalin baik ini tetap terbina hingga di masa mendatang.

Kepada kedua orang tua saya yang dengan penuh kasih sayang memberi bimbingan dan doa' yang tiada henti, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga. Ucapan yang sama saya sampaikan pula untuk bapak dan ibu mertua yang senantiasa memberi semangat untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Akhirnya kepada Niniek Linasari, isteriku tercinta dan putriku tersayang Ayunda Nadia Aviani saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga atas dukungan, kesabaran dan pengorbanan yang diberikan selama mendampingi saya menjalani pendidikan ini.

Semoga Allah SWT memberikan rahmatNya kepada kita semua dan memberikan balasan yang setimpal kepada semua yang telah membantu usaha ini, amin..

Jakarta, November 1997

DAFTAR ISI

Ucapan Terima Kasih	I
Daftar isi	IV
Daftar Gambar dan Tabel	V
Daftar Alih Bahasa	VI
Daftar Singkatan	VIII
Ringkasan	IX
BAB I Pendahuluan	1
BAB II Tinjauan Kepustakaan	7
BAB III Bahan dan Cara kerja	23
BAB IV Hasil Penelitian	28
BAB V Pembahasan	34
BAB VI Kesimpulan dan Saran	41
Daftar Rujukan	42

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar		Hal.
1	Tiga kemungkinan keluaran (<i>outcomes</i>) dari iskemi miokard	8
2	Reduksi dari molekul oksigen	13
3	Mekanisme aktivasi netrofil	14
4	Reaksi santin oksidase	15
5	Diagram pembentukan ekosanoid	21
6	Hasil pemeriksaan kadar AEP, AA dan rasio AEP/AA	29
7	Kadar peroksida lipid sebelum dan sesudah PJP	30

Tabel		Hal.
1	Karakteristik subyek penelitian	28
2	Analisis regresi linier kadar AEP, AA, rasio AEP/AA dan variabel-variabel lainnya dengan peningkatan kadar peroksida lipid	31
3	Analisis regresi multipel kadar AEP, AA, rasio AEP/AA dan variabel-variabel lainnya dengan peningkatan kadar peroksida lipid	32
4	Hubungan kadar peroksida lipid sesudah PJP dengan kejadian aritmia reperfusi	33
5	Konsentrasi ALTJ berbagai bangsa dan frekwensi kematian penyakit kardiovaskular	34

DAFTAR ALIH BAHASA

ADN	: DNA
Anion superoksida	: Superoxide anion
Antagonis kalsium	: Calcium antagonist
Antioksidan	: Antioxidant
Asam arakidonat	: Arachidonic acid
Asam dekosahexaenoat	: Decosahexaenoic acid
Asam ekosapentaenoat	: Ecosapentaenoic acid
Asam lemak esensial	: Essential fatty acid
Asam lemak tak jenuh	: Unsaturated fatty acid
Asam linoleat	: Linoleic acid
Asam linolenat	: Linolenic acid
Asam timnodonat	: Timnodonic acid
Asam tiobarbiturat	: Thyobarbituic acis
Baji	: Wedge
Bedah pintas koroner	: Coronary bypass surgery
Curah jantung	: Cardiac output
Diit suplementasi	: Supplementation diet
Disfungsi ventrikel	: Ventricular dysfunction
Elektron	: Electron
Endotel	: Endothelium
Fenomena	: Phenomenon
Fosfolipase	: Phospholipase
Fosfolipid	: Phospholipid
Fosforilasi oksidatif	: Oxydative phosphorylation
Fraksi ejeksi	: Ejection fraction
Hibernasi miokardium	: Myocardial hibernation
Hipotesis	: Hypothesis
Infark miokardium	: Myocardial infarction
Infark perioperatif	: Perioperative infarction
Inflamasi	: Inflammation
Inhibitor kompetitif	: Competitive Inhibitor
Injuri reperfusi	: Reperfusion injury
Inotropik	: Inotropic
Insiden	: Incidence
Ireversibel	: Irreversible
Iskemi miokard	: Myocardial Ischemia
Kalsium	: Calcium
Kardiovaskular	: Cardiovascular
Kaskade	: Cascade
Kemoatraktan	: Chemoattractant



Kontraktilitas	: Contractility
Lekosit	: Leukocyte
Lekotrin	: Leucotrien
Lipoksigenase	: Lipoxygenase
Membran	: Membrane
Miosit	: Myocyte
Mitokondria	: Mitochondria
Mortalitas	: Mortality
Nekrosis	: Necrosis
Netrofil	: Neutrophil
Oksigen	: Oxygen
Otoksidasi	: Autooxydase
Pasca	: Post
Pembuluh darah koroner	: Coronary artery
Penghambat enzim konversi angiotensin	: ACE inhibitor
Penyekat beta	: Beta blocker
Peroksida hidrogen	: Hydrogen peroxide
Peroksida lipid	: Lipid peroxide
Prostasiklin	: Prostacyclin
Radikal bebas	: Free radical
Radikal hidroksil	: Hydroxyl radical
Rataan	: Mean
Regresi linier	: Linier regresion
Regresi muliple	: Multiple regresion
Reperfusi	: Reperfusion
Revaskularisasi	: revascularisation
Reversibel	: Reversible
Santin oksidase	: Xanthine oxydase
Sekuele	: sequele
Sel	: Cell
Selular	: Cellular
Siklooksigenase	: Cyclooxygenase
Sintesis	: Synthesis
Sitosol	: Cytosol
Sitotoksik	: Cytotoxic
Staning miokardium	: Myocardial stunning
Tandur	: Graft
Tromboksan	: Thromboxane
Trombolisis	: Thrombolysis
Trombosit	: Thrombocyte
Uji t-independen	: Independent t-test

DAFTAR SINGKATAN



AA	: Asam Arakidonat
ADH	: Asam Dekoheksaenoat
ADN	: Asam Deoksiribo Nukleat
ADP	: Adenosine Diphosphate
AEP	: Asam Ekosapentaenoat
ALTJ	: Asam Lemak Tak Jenuh
AMP	: Adenosine Mono Posphate
APS	: Angina Pektoris Stabil
ATP	: Adenosine Triphosphate
BPK	: Bedah Pintas Koroner
CVP	: Central Venous Pressure
δ PL	: Delta Peroksida Lipid
DVKi	: Disfungsi Ventrikel Kiri
GPX	: Glutathione Peroxidase
HDL	: High Density Lipoprotein
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HPTE	: Hidroxy Phospho Tetraenoic Acid
LDH	: Lactic Dehydrogenase
LDL	: Low Density Lipoprotein
LTB	: Leucotrien B
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
PCW	: Pulmonary Capillary Wedge
PGD	: Prostaglandin G
PGE	: Prostaglandin E
PGG	: Prostaglandin G
PGH	: Prostaglandin H
PGI	: Prostaglandin I
PJP	: Pintas Jantung-Paru
RBO	: Radikal Bebas Oksigen
SOD	: Superoxide Dismutase
TXA	: Thromboxane A

RINGKASAN

Latar belakang masalah : pada bedah pintas koroner (BPK) yang bertujuan memperbaiki miokard, dapat terjadi suatu keadaan yang tidak sesuai dengan yang diharapkan, fenomena ini dikenal sebagai injuri reperfusi. Salah satu hipotesis patofisiologi injuri reperfusi adalah pembentukan radikal bebas oksigen (RBO), dimana RBO yang sangat reaktif dan sitotoksik akan merusak membran fosfolipid sel sehingga terbentuk peroksida lipid. Salah satu sumber RBO yang penting berasal dari metabolisme arakidonat. Kadar asam arakidonat (AA) yang tinggi pada membran sel akan meningkatkan produksi RBO. Sebaliknya, diit suplementasi asam eikosapentanoat (AEP) terbukti menurunkan produksi RBO meskipun mekanismenya belum diketahui.

Tujuan penelitian : untuk membuktikan bahwa terjadi peningkatan peroksida lipid pascapintas jantung-paru (PJP), rasio AEP/AA dalam plasma berhubungan dengan peningkatan produksi peroksida lipid dan terdapat hubungan rasio AEP/AA dengan parameter klinis injuri reperfusi pada penderita PJK yang dilakukan BPK.

Bahan dan Cara kerja : penelitian ini bersifat observasional dengan jumlah sampel 20 penderita, semuanya laki-laki, belum pernah dilakukan angioplasti atau BPK sebelumnya, fraksi ejeksi $\geq 50\%$ berdasarkan kateterisasi koroner dan tidak minum obat-obat yang mempengaruhi aktivitas radikal bebas. Kriteria eksklusi : kadar kreatinin serum > 2 mg/dl, terdapat gangguan fungsi hepar dan sedang dalam pengobatan kortikosteroid. Sampel darah diambil dari sinus koronarius sebelum PJP untuk pemeriksaan kadar AEP, AA dan peroksida lipid, kemudian 5-10 menit sesudah PJP darah diambil lagi untuk pemeriksaan peroksida lipid, semua pemeriksaan dilakukan dengan alat HPLC (high performance liquid chromatography). Parameter klinis injuri reperfusi yang dinilai adalah kejadian arimia reperfusi dan cardiac index.

Hasil penelitian : didapatkan kadar AEP rata-rata $1,971 \pm 1,716$ μ gr, kadar AA rata-rata $25,386 \pm 12,657$ μ gr dan rasio AEP/AA rata-rata $0,08 \pm 0,05$. Kadar peroksida lipid sesudah PJP meningkat sangat bermakna dibanding sebelum PJP ($0,802 \pm 0,281$ vs $0,532 \pm 0,13$ μ mol/L, $p = 0,0003$) dengan peningkatan peroksida lipid (δ PL) rata-rata

sebesar $0,27 \pm 0,336 \mu\text{mol/L}$. Analisis regresi linier menunjukkan hubungan yang bermakna antara AEP vs δ PL ($\beta = 0,798$, $p = 0,000$), AA vs δ PL ($\beta = 0,451$, $p = 0,046$) dan rasio AEP/AA vs δ PL ($\beta = 0,509$, $p = 0,022$) sedangkan variabel lain seperti lama klem aorta, lama mesin PJP dan jumlah tandur tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Pada analisis regresi multipel, hanya kadar AEP yang menunjukkan hubungan bermakna dengan peningkatan peroksida lipid ($\beta = 1,084$, $p = 0,03$). Terhadap parameter klinis injuri reperfusi, hanya rasio AEP/AA yang menunjukkan hubungan bermakna dengan aritmia reperfusi ($p = 0,044$), sedangkan terhadap cardiac index tidak menunjukkan hubungan bermakna. Demikian pula, kadar peroksida lipid sesudah PJP tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan parameter klinis injuri reperfusi.

Kesimpulan : terjadi peningkatan peroksida lipid pasca PJP, terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan produksi peroksida lipid dan terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan kejadian aritmia reperfusi pada penderita PJK yang dilakukan BPK.

Saran : agar dilakukan penelitian lanjutan berupa penelitian kasus-kontrol yang bertujuan untuk memperbaiki rasio AEP/AA sebagai upaya pencegahan terhadap injuri reperfusi yang akan terjadi pada penderita PJK yang dilakukan BPK.

BAB I

PENDAHULUAN

Latar belakang masalah

Prosedur bedah pintas koroner (BPK) sebagai suatu tindakan revaskularisasi atau reperfusi pada stenosis arteri koroner telah dikenal sejak 25 tahun yang lalu dan terbukti bermanfaat menghilangkan iskemi miokard, memperbaiki gejala klinis serta memperpanjang ketahanan hidup pada penderita penyakit jantung koroner (PJK) dengan risiko tinggi.

Namun demikian, tindakan bedah bukannya tidak mempunyai risiko, disfungsi ventrikel (*myocardial stunning*) pascabedah pintas koroner telah banyak dilaporkan oleh beberapa peneliti. Breisblatt *dkk.* memperlihatkan adanya penurunan fraksi ejeksi kedua ventrikel yang bermakna dan terjadi titik kritis pada 4 jam setelah BPK, meskipun tekanan pengisian ventrikel dipertahankan dengan adekuat dan tanpa adanya bukti infark perioperatif.⁽¹⁾ Kemudian, Bolli *dkk.* dengan menggunakan suatu *pulsed doppler ultrasonic* menilai fungsi jantung pada BPK, ternyata didapatkan penurunan ketebalan dinding ventrikel kiri saat sistole pada 2-6 jam pascabedah yang kemudian membaik setelah 24-48 jam.⁽²⁾ Hal diatas menunjukkan bahwa pada BPK, yang bertujuan memperbaiki fungsi miokard, dapat terjadi suatu keadaan yang tidak sesuai dengan yang diharapkan, fenomena dikenal sebagai injuri reperfusi.⁽³⁾ Pada beberapa studi binatang percobaan memperlihatkan bahwa injuri reperfusi mempunyai efek merusak miokard yang sebelumnya mengalami iskemi sehingga

mengakibatkan disfungsi ventrikel yang berkelanjutan dan mungkin terjadi injuri yang menetap pada sel-sel yang potensial hidup.^(4,5)

Salah satu hipotesis mekanisme terjadinya injuri reperfusi adalah diproduksinya radikal bebas oksigen (RBO) yang toksik terhadap sel sejak awal terjadinya reperfusi, di mana semakin banyak radikal bebas yang terbentuk akan semakin banyak sel miosit yang rusak dan semakin berat disfungsi miokard yang terjadi. Dari kepustakaan dinyatakan bahwa curah jantung segera pascabedah berbanding terbalik dengan luasnya jaringan miokard yang nekrosis, dengan demikian jaringan miokard yang rusak merupakan faktor yang menentukan kondisi pasien segera pascabedah dan kemungkinan untuk hidup.⁽⁶⁾ Pada tahun 1985, Bolli bersama kelompoknya berhasil menunjukkan adanya peningkatan perbaikan fungsi miokard yang bermakna pada anjing percobaan yang mengalami iskemi dan reperfusi setelah pemberian suatu RBO *scavenger* atau antioksidan yaitu SOD (*superoxide dismutase*) dan katalase.⁽⁷⁾

RBO ini dapat diproduksi melalui beberapa mekanisme, antara lain yang telah diketahui adalah sistem santin oksidase, aktivasi netrofil, kebocoran elektron dari sistem transport elektron di mitokondria, kaskade metabolisme asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase serta otooksidasi ensim-ensim di mitokondria dan katekolamin.^(4,8,9) Aktivitas RBO dapat diukur secara langsung dengan tehnik kimia-fisika dengan menggunakan alat *electron paramagnetic resonance* (EPR) atau *electron spin resonance spectroscopy* (ESRS) dan *tissue chemiluminescence*.^(9,10,11) Metode pengukuran ini relatif sulit dalam penanganan sampelnya, karena waktu paruh RBO yang sangat singkat dan biaya pemeriksaannya mahal, sehingga

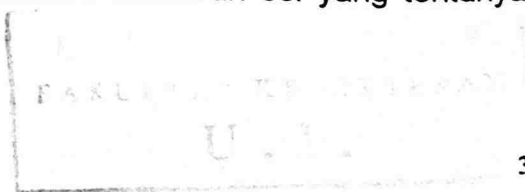
penggunaannya masih terbatas pada penelitian di laboratorium. Sedangkan penelitian-penelitian klinis lebih sering mengukur RBO secara tidak langsung melalui produk sampingan berupa peroksida lipid yang merupakan hasil dari reaksi RBO terhadap asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid.^(12,13,14,15)

Asam arakidonat (AA) merupakan asam lemak tak jenuh (ALTJ) yang berasal dari asam linoleat atau dikenal sebagai induk (*parent*) golongan omega-6 (ω -6). AA didalam tubuh merupakan prekursor "prostaglandin", dimana AA ini dalam membentuk eicosanoid akan berkompetisi dengan asam eikosapentanoat (AEP) yang berasal dari asam α linolenat yang dikenal sebagai induk dari golongan omega-3 (ω -3). Kompetisi ini terjadi karena baik AA maupun AEP sama-sama memakai enzim siklooksigenase dan lipooksigenase pada membran fosfolipid sel.^(16,17,18)

Menurut Bagchi *dkk.* lekosit PMN atau netrofil merupakan sumber RBO yang potensial pada keadaan iskemi/reperfusion miokard dan migrasi netrofil ke daerah iskemi ini dipengaruhi oleh lekotrin B₄ suatu kemotaktan yang dihasilkan melalui jalur lipooksigenase dari kaskade arakidonat.⁽¹⁹⁾

Dengan demikian kadar AEP yang tinggi pada membran fosfolipid akan menghambat AA dalam memproduksi RBO dan menurunkan aktivitas netrofil, sehingga kerusakan miokard dan reaksi inflamasi akibat injuri reperfusion dapat dikurangi.

Seperti diketahui asam lemak tak jenuh baik AEP maupun AA tidak dapat disintesis oleh tubuh manusia itu sendiri melainkan berasal dari bahan makanan yang dimakan sehari-hari.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Karena itu, bagaimana komposisi diet seseorang akan mempengaruhi komposisi atau rasio AEP/AA didalam membran sel yang tentunya



akan mempengaruhi produksi RBO pada injuri reperfusi. Hal ini telah dibuktikan pada berbagai penelitian memakai binatang percobaan antara lain oleh Oskarson *dkk.* dimana suplementasi minyak ikan yang kaya omega-3 akan meningkatkan kadar AEP pada membran sel trombosit dan mengurangi luasnya infark secara bermakna.⁽²⁰⁾ Kemudian Supari *dkk.* berhasil membuktikan adanya penurunan bermakna produksi radikal bebas anion superoksida yang berhubungan dengan iskemi dan reperfusi pada hewan percobaan yang mendapat diet kaya minyak ikan lemuru dibandingkan kelompok kontrol.⁽²¹⁾

Bertitik tolak dari uraian diatas, bahwa produksi RBO dipengaruhi oleh rasio AEP/AA pada membran fosfolipid sel. Karena itu perlu diketahui peningkatan RBO pada BPK, bagaimana hubungannya dengan rasio AEP/AA dalam plasma dan apakah ada hubungannya dengan fungsi ventrikel kiri pada penderita yang dilakukan BPK.

Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi peningkatan produksi peroksida lipid pascapintas jantung-paru (PJP) pada penderita PJK yang dilakukan BPK ?
2. Bagaimanakah hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita yang dilakukan BPK ?
3. Bagaimanakah hubungannya rasio AEP/AA dalam plasma dengan parameter klinis injuri reperfusi pasca PJP pada penderita yang dilakukan BPK ?

Hipotesis

Menjawab pertanyaan di atas :

1. Terjadi peningkatan produksi peroksida lipid pasca PJP pada penderita PJK yang dilakukan BPK.
2. Terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita yang dilakukan BPK.
3. Terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dengan parameter klinis injuri reperfusi reperfusi pasca PJP pada penderita yang dilakukan BPK.

Tujuan Penelitian

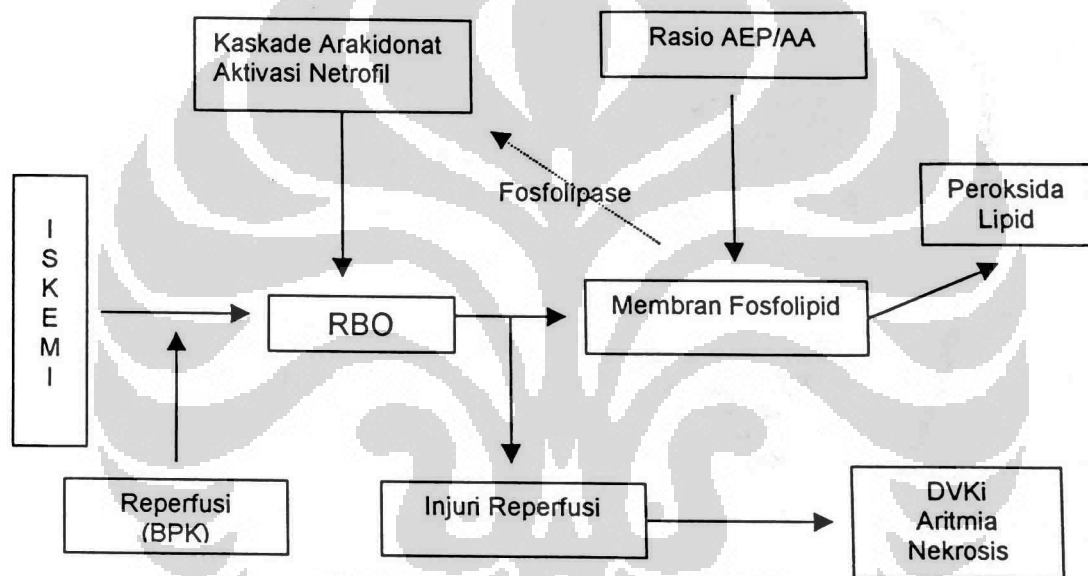
1. Membuktikan bahwa terjadi peningkatan produksi peroksida lipid pasca PJP pada penderita PJK yang dilakukan BPK.
2. Mengetahui hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita yang dilakukan BPK.
3. Mengetahui hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan parameter klinis injuri reperfusi pasca PJP pada penderita yang dilakukan BPK.

Manfaat penelitian

1. Bila terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita yang dilakukan BPK, maka dapat diteliti lebih lanjut apakah rasio AEP/AA dapat dipakai sebagai salah satu parameter untuk memperkirakan berat ringannya injuri reperfusi yang akan terjadi.

2. Bila terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita yang dilakukan BPK, maka dapat dilakukan penelitian lanjutan tentang upaya-upaya untuk mengurangi produksi RBO akibat injuri reperfusi antara lain dengan mengoptimalkan rasio AEP/AA dalam plasma.

Kerangka Konseptual



BAB II

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

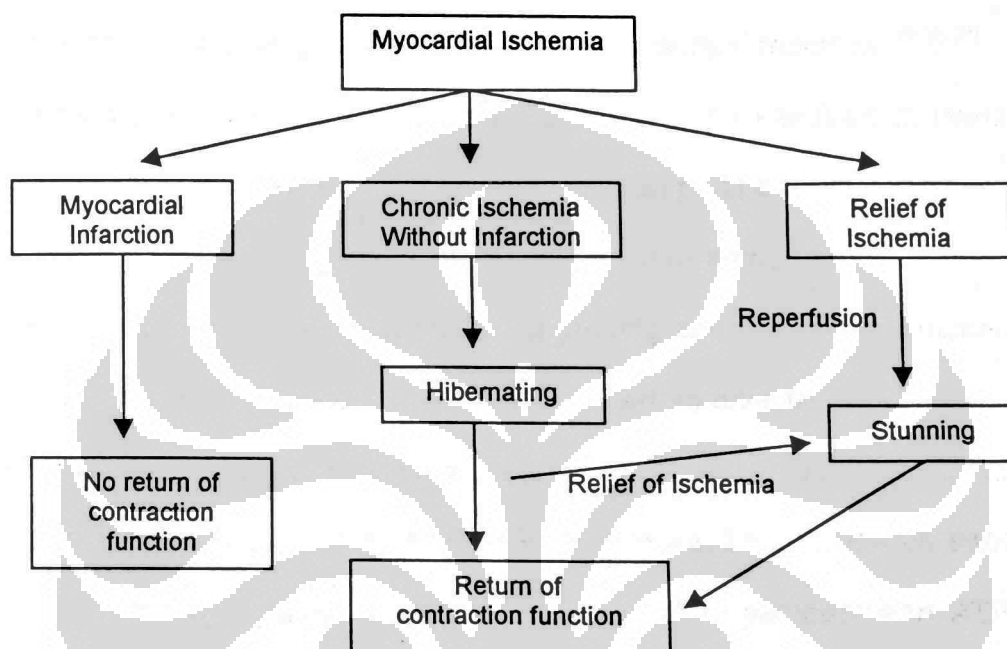
A. Injuri reperfusi

Pada otot jantung yang mengalami iskemi menurut Kloner *dkk.* akan menjadi salah satu kemungkinan dari tiga keadaan dibawah ini. ⁽²²⁾

1. Jika iskemi berat dan lama, sehingga terjadi kerusakan yang menetap dan tanpa perbaikan fungsi kontraksi otot jantung. Keadaan ini disebut infark miokardium (*myocardial infarction*).
2. Jika iskemi yang berat mengalami perbaikan dikarenakan adanya reperfusi, tetapi terjadi penurunan fungsi kontraksi otot jantung untuk sementara waktu tanpa terdapat kerusakan yang menetap. Keadaan ini disebut staning miokardium (*myocardial stunning*).
3. Jika iskemi terjadi dalam waktu yang lama/kronik, tetapi tidak cukup berat untuk membuat sel miosit mati, kemudian terjadi disfungsi otot jantung yang menetap. Hal ini disebut hibernasi miokardium (*myocardial hibernation*).

Jika dilakukan revaskularisasi, keadaan hibernasi akan menunjukkan perbaikan fungsi dengan segera atau mungkin pada beberapa keadaan tertentu terjadi fase staning terlebih dahulu sebelum fungsinya membaik, seperti terlihat pada gambar 1. Karena itu, Kloner berpendapat staning dan hibernasi mencerminkan suatu keadaan yang masih berubah (*altered states*) dari miokardium, dimana terdapat sel-sel viabel yang menunjukkan relatif gangguan fungsi kontraktil, tetapi

masih potensial untuk kontraksi bila dirangsang misalnya dengan pemberian inotropik.^(22,23)



GAMBAR 1 Tiga kemungkinan keluaran (*outcomes*) dari iskemi miokard (sumber : Kloner RA, 1992)

Pemulihan otot jantung yang mengalami iskemi atau injuri tidak pernah terjadi seketika (*instant*), melainkan selalu memerlukan waktu untuk memperbaiki dan mengembalikan baik fungsi maupun metabolisme yang normal. Bahkan pada kenyataannya perbaikan tersebut tidak selalu seperti yang diharapkan tetapi dapat terjadi penurunan fungsi kontraksi otot jantung untuk sementara waktu.⁽²⁴⁾

Kemungkinan perbaikan aliran darah ke bagian otot jantung yang mengalami iskemi secara adekuat atau yang dikenal sebagai reperfusi telah mengalami

perkembangan yang begitu pesat dalam dua dasa warsa terakhir ini. Berbagai cara reperfusi seperti trombolisis, angioplasti maupun bedah pintas koroner telah dipakai secara luas untuk pengobatan penyakit jantung koroner. Namun demikian reperfusi itu sendiri mempunyai konsekuensi lain berupa efek paradoks sehingga potensial menimbulkan sekuele yang dikenal sebagai fenomena injuri reperfusi.^(25,26,27)

Fenomena injuri reperfusi diartikan sebagai suatu keadaan di mana terjadi kerusakan selular pada saat pemberian aliran darah pada daerah yang sebelumnya iskemi. Konsep ini sesungguhnya dapat terjadi pada semua jaringan. Eksperimen prototip fenomena injuri reperfusi pada otot jantung pertama kali dikemukakan oleh Jennings *dkk.*(1960), di mana pada reperfusi arteri koroner terjadi kenaikan kadar ion kalsium dalam jaringan dengan gambaran *contraction bands*, hal ini diduga sebagai deposit kalsium fosfat. Adanya kelebihan ion kalsium dalam sitosol akan mengakibatkan terganggunya fungsi mitokondria dalam pembentukan ATP. Dalam perkembangan teori injuri reperfusi konsep ini dikenal sebagai teori 'kelebihan kalsium' di dalam sel (*Cellular calcium overload*).^(3,26)

Kemudian Hearse *dkk.*(1973) mengajukan prototip eksperimen yang kedua tentang injuri reperfusi yaitu dengan memberikan oksigen kembali pada jantung yang hipoksia dan akan terlihat pengeluaran enzim LDH yang berlebihan untuk sementara waktu. Selanjutnya, Ambrosio (1987) dan Bolli (1989) berpendapat bahwa selama iskemi dan periode reperfusi terjadi pembentukan radikal bebas oksigen. Konsep ini dikenal sebagai teori 'radikal bebas'.^(5,27,28)

Dalam eksistensinya, sekuele dari reperfusi yang tidak menguntungkan tersebut oleh Hearse dibagi atas empat kategori seperti di bawah ini.⁽²⁴⁾

1. *Reperfusion-induced arrhythmias*. Dilihat dari berat-ringannya, gangguan irama yang terjadi dapat berupa irama prematur sampai fibrilasi ventrikel. Gangguan ini terjadi dalam beberapa detik sejak adanya aliran kembali. Beberapa mekanisme tampaknya mempunyai kontribusi dalam terjadinya aritmia, tetapi sebagian besar terpusat pada pengaruh radikal bebas terhadap regulasi ion-ion didalam sel.
2. *Myocardial stunning*. Istilah ini pertama kali dikenalkan oleh Braunwald dan Kloner (1982). Pada awalnya dipakai untuk menunjukan suatu kondisi yang terlihat dalam laboratorium percobaan pada seekor anjing yang dilakukan oklusi total arteri koronaria selama 5-15 menit, di mana dalam periode itu tidak terlihat sel yang mati, tetapi tampak gerakan abnormal otot ventrikel kiri secara regional yang menetap beberapa jam sampai beberapa hari setelah terjadinya reperfusi.
3. *Lethal reperfusion-induced injury*. Konsep yang saat ini banyak diterima adalah adanya kematian sel-sel akibat reperfusi yang tidak sempurna (*suboptimal*), tetapi sedikit sekali ahli yang memberikan bukti konklusif bahwa bentuk ini merupakan eksistensi dari injuri reperfusi.
4. *Accelerated expression of necrosis*. Merupakan bentuk keempat dari sekuele reperfusi, di mana sejumlah sel yang mati tidak akan bertambah, tetapi perilaku dalam perkembangan rusaknya sel-sel mungkin berbeda-beda.

B. Sistem radikal bebas oksigen

Radikal bebas saat ini telah mendapat perhatian yang sangat besar diberbagai bidang disiplin ilmu, khususnya dalam ilmu kedokteran radikal bebas banyak diteliti karena berhubungan dengan sistem pertahanan tubuh manusia. Semua organisme

hidup erobik mensintesis radikal bebas, di mana radikal bebas yang reaktif pada keadaan fisiologis akan dikonversi oleh enzim-enzim seperti SOD, katalase dan GPX (*glutathion peroxidase*) menjadi radikal bebas yang kurang reaktif. Tetapi, bila radikal bebas dibentuk dalam jumlah berlebihan maka akan menimbulkan kerusakan jaringan yang mengakibatkan gangguan fungsi.^(8,29)

Radikal bebas didefinisikan sebagai sebuah molekul atau atom yang mempunyai elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya. Elektron yang tidak berpasangan inilah yang membuat molekul menjadi tidak stabil dan sangat reaktif. Ada berbagai radikal bebas turunan dari C dan N seperti anion peroksinitrit (ONOO^-), anion hipoklorit (OCL^-), akan tetapi yang paling banyak diketahui adalah radikal bebas oksigen (RBO). Turunan RBO yang saat ini diyakini terbentuk pada keadaan iskemi dan reperfusi adalah anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) dan peroksida hidrogen (H_2O_2), meskipun yang terakhir ini ada ahli yang menganggap sebagai radikal bebas antara. Oksigen yang reaktif ini bersifat sitotoksik terhadap berbagai komponen sel dan dapat mendegradasi semua makromolekul.^(8,30,31)

Ada dua hal yang masih menjadi kontroversi sampai saat ini, pertama; RBO mana yang dianggap sebagai RBO utama dan kedua; RBO mana yang paling berperan pada kerusakan sel. Menurut Goldhaber dan Weiss (1992) RBO yang terjadi pada injuri reperfusi adalah anion superoksida, yang kemudian melalui reaksi Fenton membentuk RBO lain yaitu radikal hidroksil dan bila anion superoksida bereaksi dengan zat lain misalnya lipid akan membentuk peroksida lipid. Hal ini dapat diartikan bahwa anion superoksida merupakan RBO utama dalam membentuk RBO yang lain. Kemudian pada beberapa penelitian terbukti pemberian *scavenger* yang

spesifik terhadap $\cdot\text{OH}$, ternyata sama efektifnya dengan *scavenger* yang mereduksi ketiga RBO sekaligus (O_2^- , $\cdot\text{OH}$ dan H_2O_2), hal ini menunjukkan bahwa O_2^- dan H_2O_2 kecil peranannya pada kerusakan sel.⁽⁹⁾

Beberapa penelitian terdahulu, baik secara langsung maupun tidak langsung telah mendukung konsep bahwa RBO bersifat sitotoksik terhadap miokard. Rowe *dkk.* menunjukkan aktivasi lekosit yang memproduksi anion superoksida menekan ambilan kalsium dan menurunkan aktivitas *Ca-Mg ATPase* pada retikulum sarkoplasma secara bermakna. Selanjutnya, terlihat perbaikan fungsi retikulum sarkoplasma tersebut setelah pemberian SOD dan katalase. Penelitian Burton *dkk.* telah pula memperlihatkan adanya abnormalitas ultrastruktur sel miokard berupa vakuolisasi dan dilatasi tubulus T setelah pemaparan anion superoksida, bahkan kerusakan ultrastruktur ini menjadi lebih berat seperti gangguan fungsi mitokondria dan pecahnya membran sarkolemma bila terpapar oleh radikal hidroksil.⁽⁴⁾ Penelitian *in vitro* telah pula mendukung konsep ini, dimana pemberian RBO *scavenger* secara tidak langsung terbukti mengurangi injuri dan disfungsi pada miokard.^(32,33)

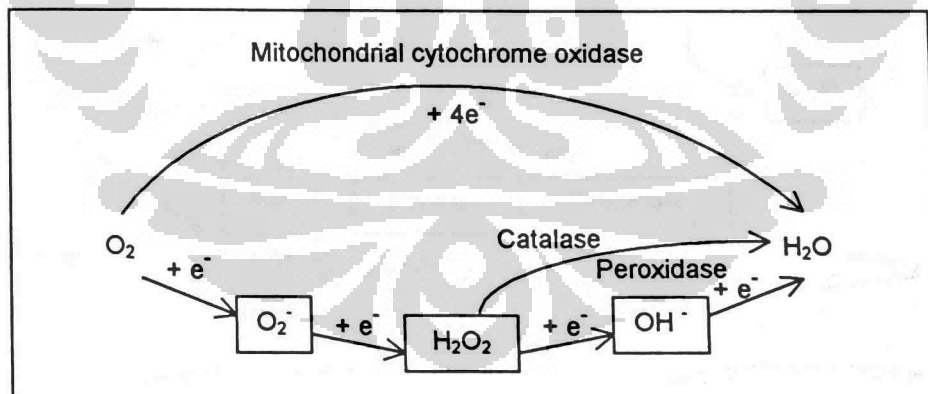
Aktivitas RBO pada keadaan iskemi/reperfusi dapat diukur secara langsung dengan tehnik kimia-fisika dengan menggunakan alat *electron paramagnetic resonance* (EPR) atau *electron spin resonance spectroscopy* (ESRS) dan *tissue chemiluminescence*.^(9,10,11) Metode pengukuran ini relatif sulit dalam penanganan sampelnya, karena waktu paruh RBO yang sangat singkat dan biaya pemeriksaannya mahal, sehingga penggunaannya masih terbatas pada penelitian di laboratorium. Sedangkan penelitian-penelitian klinis lebih sering mengukur RBO secara tidak langsung melalui produk sampingan berupa peroksida lipid yang

merupakan hasil dari reaksi RBO terhadap asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid.⁽¹²⁻¹⁵⁾ Dari beberapa studi in vitro diantaranya yang dilakukan oleh Bolli *dkk.* menyimpulkan bahwa ledakan RBO terjadi setelah 2-4 menit adanya aliran kembali (*reflow*) dan produksinya menetap sampai 3 jam setelah reperfusi.⁽⁴⁾

B.1. Sumber-sumber radikal bebas oksigen

1. Sistem transpor elektron di mitokondria

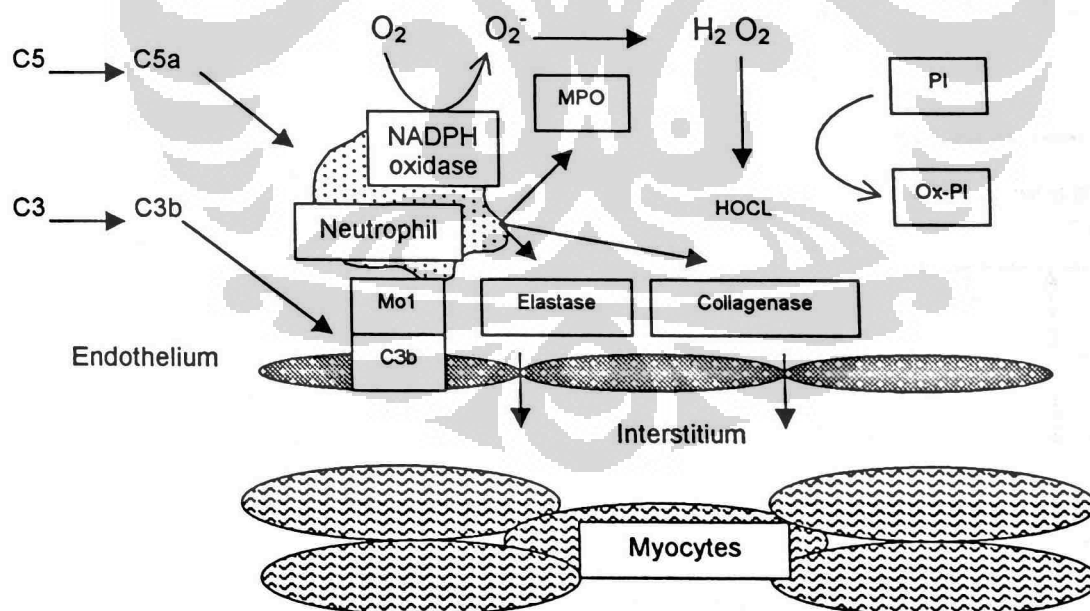
RBO dibentuk secara terus menerus sebagai hasil ikutan (*byproducts*) dari metabolisme selular, di mana dasar pembentukan RBO adalah reaksi reduksi molekul O_2 menjadi H_2O selama fosforilasi oksidatif di mitokondria dengan bantuan enzim sitokrom oksidase. Hal ini dapat melalui 2 cara yaitu 95% reduksi molekul oksigen melalui jalur tertravalen dan 5% melalui kebocoran (*leaks*).^(30,34,35,36)



GAMBAR 2 Reduksi dari molekul oksigen (sumber : Reilly,1991)

2. Aktivasi netrofil

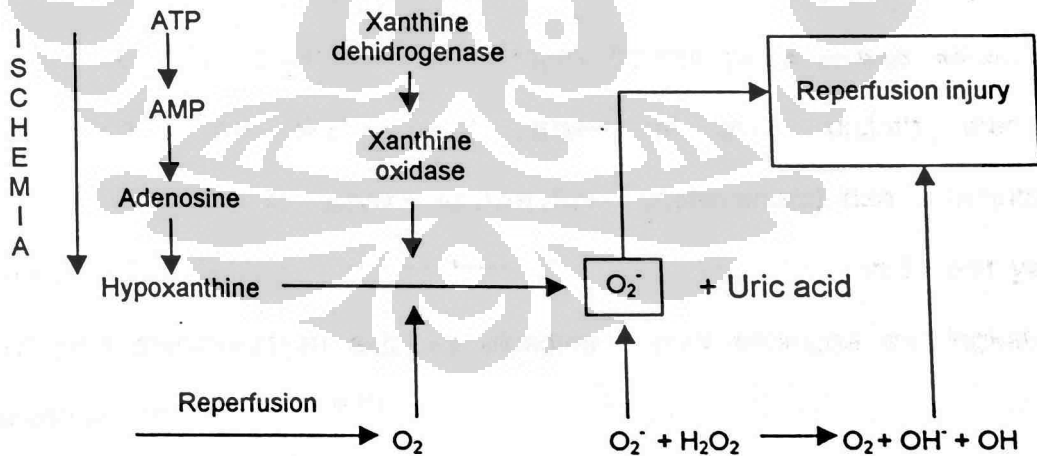
Netrofil melalui sistem NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) oksidase yang merupakan suatu kompleks enzim pada membran sel telah terbukti sebagai sumber radikal bebas yang potensial, hal ini merupakan respon inflamasi terhadap iskemi. Melalui aktivasi netrofil akan terbentuk 4 macam radikal bebas yaitu anion superoksida, peroksida hidrogen, radikal hidroksil dan anion hipoklorit. Migrasi netrofil pada daerah iskemi/reperfusi ini dipengaruhi oleh faktor kemotaktik yaitu lekotrin B₄ yang akan mengaktivasi komponen dari sistem komplemen yaitu C5a. Lekotrin B₄ ini merupakan salah satu kemoatraktan netrofil yang dihasilkan melalui jalur lipoksigenase pada metabolisme arakidonat.^(19,30,34-36) Rangkaian pembentukan radikal bebas melalui aktivasi netrofil tersebut terlihat pada gambar 3.



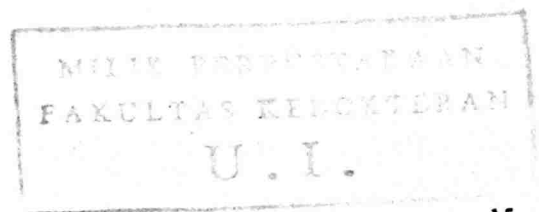
GAMBAR 3 Mekanisme aktivasi netrofil (sumber : Wearns, 1992)

3. Sistem santin oksidase

Pembentukan RBO dan turunannya melalui sistem santin oksidase ini berdasarkan reaksi yang terjadi selama iskemi, di mana ATP akan dipecah menjadi ADP, kemudian AMP dan adenosin, inosin yang akhirnya menjadi hipoksantin (gambar 4). Bersamaan dengan itu pula enzim santin dehidrogenase akan diubah menjadi santin oksidase oleh *ensim calcium-dependent protease*. Selanjutnya jika jaringan yang iskemik mengalami reperfusi maka hipoksantin akan bereaksi dengan molekul oksigen dan adanya santin oksidase, maka terbentuklah santin. Kemudian santin oleh santin oksidase akan dikonversi menjadi asam urat dengan hasil ikutan berupa anion superoksida. Anion superoksida ini jika bereaksi dengan H_2O_2 dengan bantuan katalisator metal seperti besi dan tembaga akan terbentuk radikal hidroksil. Reaksi ini dikenal sebagai *Haber-Weiss reaction*.^(8,30,34)



GAMBAR 4 Reaksi santin oksidase (sumber : Kloner RA, 1989)



4. Metabolisme asam arakidonat

Asam arakidonat merupakan salah satu ALTJ yang terdapat dalam bentuk ester pada membran fosfolipid. Jika AA akan digunakan sel untuk membentuk eicosanoid, maka AA harus dilepaskan dari fosfolipid oleh enzim fosfolipase A₂. Hal ini terjadi karena aktivasi stimulus mekanik, kimia, dan fisik atau mediator lain seperti C5a. Selanjutnya AA oleh enzim siklookigenase yang terdapat dalam mikrosom akan dioksidasi dan mengalami siklisasi menjadi endoperoksida siklik yang tidak stabil yaitu PGG₂, yang secara enzimatis akan dikonversi menjadi PGH₂. Pada perubahan dari PGG₂ menjadi PGH₂ inilah akan terbentuk hasil ikutan berupa radikal bebas anion superoksida. Selanjutnya PGH₂ akan mengalami isomerisasi menjadi tiga produk yaitu: (1) Tromboksan A₂ (TxA₂), terutama didapatkan pada trombosit, merupakan agregator trombosit yang poten dan bersifat vasokonstriktor; (2) Prostaglandin (PGI₂), terutama pada dinding endotel pembuluh darah, merupakan inhibitor agregasi trombosit yang poten dan bersifat vasodilator; (3) Prostaglandin (PGE₂, PGD₂), bersifat vasodilator dan banyak terlibat pada proses inflamasi. Sedangkan oleh enzim lipoksigenase, arakidonat akan diubah menjadi hidroperoksida yaitu 5-H₂O₂ (asam hidroperoksi-ekosatetranat) dan selanjutnya menjadi lekotrin B₄ (LTB₄). Lekotrin ini bersifat sebagai kemoatraktan lekosit yang poten dan juga meningkatkan aktivitas oksidasi netrofil sehingga meningkatkan sintesis anion superoksida.^(17,30,36,37)

5. Otoksidasi

Pada keadaan iskemi anion superoksida dapat pula terbentuk dari otoksidasi ensim-ensim di mitokondria seperti flavoprotein, ubisemikuinon dan katekolamin.^(8,30)

B.2. Pembentukan Peroksida Lipid

Reaksi pembentukan peroksida lipid diawali dengan proses inisiasi yang berjalan lambat, dimana senyawa radikal bebas yang terbentuk (R^*) akan merebut atom hidrogen dari asam lemak tak jenuh (LH) dan menghasilkan asam lemak radikal (L^*).



Asam lemak radikal yang dihasilkan akan melanjutkan reaksi propagasi dengan oksigen dan menghasilkan asam lemak hidroperoksida



(hidroperoksida)

Selanjutnya hidroperoksida ini akan mereduksi gugus logam misalnya Fe^{2+} atau Cu^+ melalui *reaksi Fenton* sehingga terbentuk radikal alkoksil dan peroksil. Jika rantai reaksi ini terbentuk, maka rantai reaksi akan berulang terus secara sinambung dan bila akumulasi senyawa radikal ini telah mencapai titik jenuh, maka senyawa-senyawa radikal ini akan saling bereaksi membentuk senyawa yang stabil seperti

aldehid dan keton. Reaksi ini dikenal sebagai reaksi fragmentasi yang merupakan fase terminasi dari pembentukan peroksida lipid. Senyawa aldehid yang terbentuk dari reaksi diatas, salah satunya adalah malondialdehid. Berdasarkan senyawa aldehid yang stabil inilah diukur peroksida lipid yang terbentuk berdasarkan reaksi kimia dengan asam tiobarbiturat.^(29,38,39)

C. Asam lemak tak jenuh

Asam lemak tak jenuh (*unsaturated fatty acids*) merupakan asam lemak yang mengandung satu atau lebih ikatan rangkap yang tidak dapat disintesis oleh tubuh sendiri melainkan harus diperoleh dari luar melalui makanan. Berdasarkan derajat kejenuhan atau jumlah ikatan rangkapnya, Mayes membagi ALTJ atas:⁽⁴⁰⁾

- *Monounsaturated* ; mengandung 1 ikatan rangkap
Seperti : asam palmitoleat (*omega-7*), asam oleat (*omega-9*)
- *Polyunsaturated* ; mengandung 2 atau lebih ikatan rangkap
Seperti : asam arakidonat (*omega-6*), asam ekosapentanoat (*omega-3*)
- *Eicosanoids* ; merupakan turunan dari *eicosa-polyenoic fatty acids*, terdiri dari prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan lekotrin.

Dari ketiga jenis ALTJ tersebut, asam lemak yang mengandung 2 atau lebih ikatan rangkap dan ekosanoid lebih banyak dibicarakan para ahli sehubungan dengan peranannya yang besar pada berbagai penyakit kardiovaskular.

C.1. Asam arakidonat dan asam ekosapentanoat

Asam arakidonat (AA) dengan struktur kimia $C_{20}:4n-6$ atau dikenal juga asam ekosatetranoat berasal dari metabolisme asam linoleat $C_{18}:2n-6$ yang merupakan induk dari golongan asam lemak omega-6 ($\omega-6$). Asam linoleat ini banyak terdapat pada lemak unggas, daging dan minyak yang berasal dari tumbuh-tumbuhan seperti minyak jagung, minyak biji bunga matahari, minyak kacang kedelai, tetapi tidak terdapat dalam minyak kelapa atau minyak zaitun. Asam lemak ini didalam tubuh akan mengalami elongasi dan desaturasi dari rantai karbon menjadi AA.^(17,18)

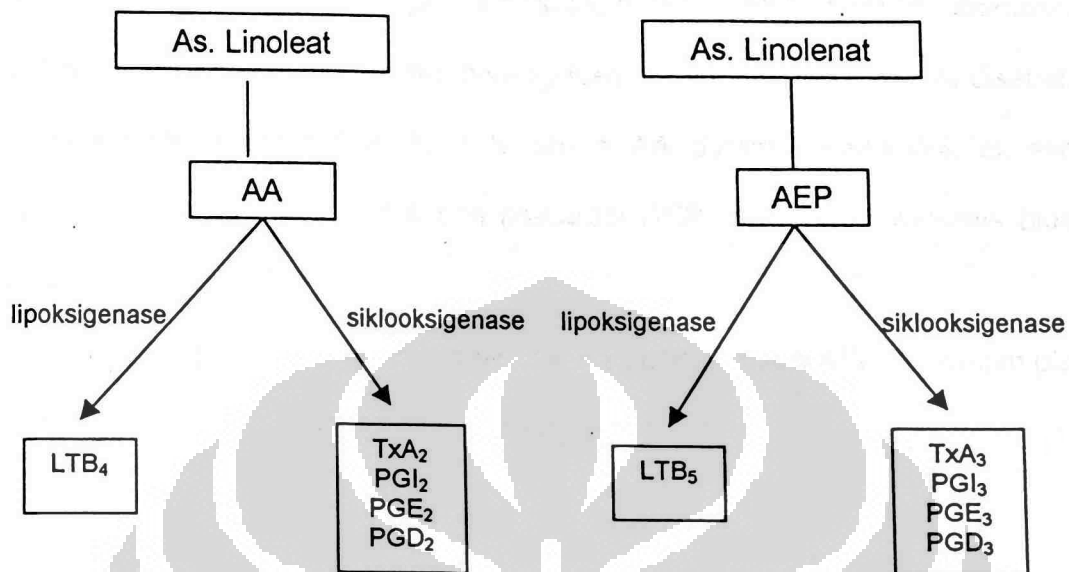
Asam ekosapentanoat (AEP) mempunyai struktur kimia $C_{20}:5n-3$ dengan nama lainnya asam timnodonat berasal dari metabolisme asam α linolenat $C_{18}:3n-3$ yang banyak terdapat pada lemak ikan laut yang hidup di laut dalam dan sayuran hijau. Sama seperti halnya asam linoleat, asam α linolenat didalam tubuh juga akan mengalami elongasi dan desaturasi menjadi AEP atau asam dekosahexanoat (ADH) dengan struktur kimia $C_{22}:6n-3$.^(17,18)

Masing-masing golongan baik omega-3 maupun omega-6 dapat mengalami biokonversi yaitu di hati baik pada binatang maupun manusia. Tetapi interkonversi dari golongan omega-6 menjadi omega-3 tidak pernah terjadi pada semua mamalia, kecuali pada tumbuhan tertentu seperti alga dan fitoplankton dimana asam linoleat akan konversi menjadi asam linolenat.⁽¹⁸⁾

Fungsi asam lemak esensial didalam tubuh ternyata bermacam-macam, meskipun tidak seluruhnya dapat dirinci dengan baik. AA maupun AEP sama-sama merupakan prekursor prostaglandin, tetapi akan menghasilkan metabolit ekosanoid yang berbeda seperti yang terlihat pada gambar 5. Pada metabolisme prostaglandin

AEP merupakan 'inhibitor kompetitif' dari AA pada jalur siklooksigenase maupun jalur lipoksigenase. Berbeda dengan AA, AEP pada jalur siklookigenase akan membentuk hasil akhir berupa tromboksan A₃ (TxA₃) yang mempunyai struktur yang analog dengan TXA₂, tetapi tidak mempunyai aktivitas terhadap trombosit, prostaglandin PGE₃ dan PGI₃. Sedangkan pada jalur lipoksigenase akan terbentuk lekotrin B₅ (LTB₅) yang secara biologis aktivitasnya sangat lemah dibanding lekotrin B₄ (LTB₄).^(17,18,37)

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa kadar AEP yang tinggi didalam darah dapat mengurangi pembentukan PGE₂, PGD₂, TxA₂, PGI₂ dan LTB₄. Demikian pula produksi radikal bebas akan berkurang, khususnya anion superoksida yang dihasilkan dari metabolisme arakidonat. Hal ini telah dibuktikan beberapa penelitian hewan percobaan antara lain Oskarson *dkk.* bahwa pemberian suplementasi diet minyak ikan yang banyak mengandung asam lemak ω-3 pada anjing akan meningkatkan kadar AEP pada sel membran trombosit dan mengurangi luasnya infark secara bermakna.⁽²⁰⁾ Demikian pula, Supari *dkk.* memperlihatkan adanya penurunan produksi anion superoksida pada miokard maupun endotel pembuluh darah yang berhubungan dengan iskemi dan reperfusi pada hewan percobaan yang mendapat diet suplementasi minyak ikan lemuru (mengandung 18% AEP) dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁽²¹⁾



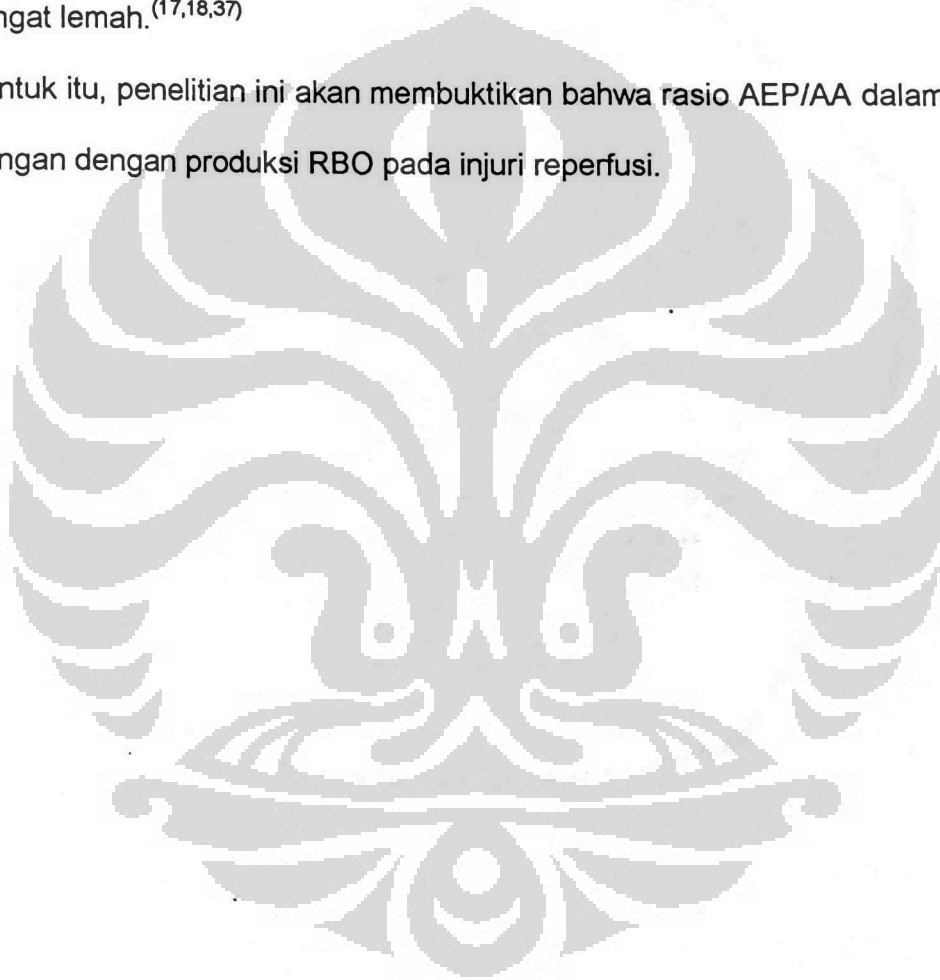
GAMBAR 5 Diagram pembentukan eicosanoid (sumber : Leaf A, 1988)

D. Hubungan rasio AEP/AA, injuri reperfusi dan radikal bebas oksigen

Pada keadaan-keadaan iskemi/reperfusi seperti penderita IMA yang mendapat trombolisis, pascaangioplasti dan bedah pintas koroner diharapkan terjadi perbaikan fungsi miokard, ternyata dapat terjadi suatu keadaan yang tidak sesuai dengan yang diharapkan, yang dikenal sebagai fenomena injuri reperfusi.^(3,12,41,42) Pada iskemi/reperfusi akan terjadi pelepasan AA dari membran fosfolipid melalui aktivasi enzim fosfolipase yang selanjutnya membentuk eicosanoid (prostaglandin dan lekotrin) dengan disertai hasil sampingan anion superoksida. Disamping itu, lekotrin yang terbentuk akan meningkatkan aktivitas sintesis anion superoksida.^(17,30,36,37) RBO ini bersifat sitotoksik dan akumulasi RBO yang berlebihan akan merusak sel

miosit sehingga terjadi penurunan fungsi miokard.^(8,30,31) Perbaiki rasio AEP/AA pada membran fosfolipid dengan diit suplementasi AEP terbukti menurunkan produksi anion superoksida dan mengurangi luasnya area injuri.⁽²¹⁾ Hal ini disebabkan AEP merupakan kompetitif inhibitor terhadap AA dalam membentuk ekosanoid, dimana ekosanoid yang dibentuk dari prekursor AEP mempunyai aktivitas biologis yang sangat lemah.^(17,18,37)

Untuk itu, penelitian ini akan membuktikan bahwa rasio AEP/AA dalam plasma berhubungan dengan produksi RBO pada injuri reperfusi.



BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

Desain penelitian.

Merupakan suatu penelitian observasional, dengan pengambilan data secara prospektif.

Tempat dan waktu penelitian.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, sejak tanggal 1 Agustus 1997 s/d 30 September 1997.

Kriteria inklusi :

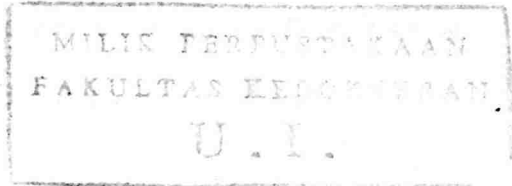
- Laki-laki atau wanita, usia ≥ 40 tahun.
- Tidak pernah dilakukan tindakan angioplasti koroner maupun BPK sebelumnya.
- Fraksi ejeksi $\geq 50\%$ berdasarkan data kateterisasi koroner.
- Tidak minum obat-obat yang mempengaruhi aktivitas radikal bebas.

Kriteria eksklusi :

- Kadar kreatinin serum > 2 mg/dl.
- Terdapat gangguan fungsi hepar.
- Sedang dalam pengobatan kortikosteroid.

A. Pengukuran peroksida lipid.

Sampel darah untuk pemeriksaan kadar peroksida lipid diambil dari sinus koronarius sebelum dan sesudah PJP.



A.1. Cara Pengambilan sampel darah :

Sinus koronarius dikanulasi dengan kateter retroplegia yang mempunyai 3 lumen pada bagian luar (*inlet part*) masing-masing sebagai :

- *infusion part* yang dipakai untuk pengambilan sampel darah.
- *pressure part* yang dihubungkan dengan transduser tekanan monitor untuk menentukan posisi kateter dengan melihat adanya gelombang tekanan sinus koronarius.
- *ballon inflation part* untuk meniup balon dalam posisi baji di sinus koronarius.

Sebelum PJP sampel darah diambil sebanyak 20 cc, kemudian dibagi 2 tabung masing-masing 10 cc kedalam tabung yang berisi EDTA untuk pemeriksaan peroksida lipid dan 10 cc berisi Narium sitrat untuk pemeriksaan asam lemak tak jenuh. Kemudian 5 – 10 menit setelah PJP sampel darah diambil kembali sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan peroksida lipid.

A.2. Cara pemeriksaan kadar peroksida lipid :

Sampel darah dalam tabung EDTA 10 % sebanyak 10 ml disentrifuge pada suhu 0-4 °C pada 3500 rpm selama 10 menit. Lapisan bening (plasma) yang terbentuk dipisahkan lalu disimpan dalam lemari pendingin suhu -80 °C kemudian dianalisa. Kadar peroksida lipid diukur dengan metoda Young dan Trimble yakni

menggunakan HPLC (*high performance liquid chromatography*) dengan deteksi fluorometrik.⁽⁴³⁾ Pengukuran ini berdasarkan pada jumlah malodialdehid (*MDA*) yang terbentuk segera setelah peroksidasi lipid terjadi. Pemeriksaan ini dilakukan di laboratorium kimia pusat aplikasi isotop dan radiasi BATAN.

Bahan dan alat :

Sampel plasma, TEP (*tetraethoxypropane*) standar 0,125 μ M, asam fosfat 1,22 M, reagen TBA (*thiobarbituric acid*), metanol, NaOH 1 M, *buffer* fosfat 25 mM (pH 6,5), tabung Sorvall ukuran 15 ml, *microcentrifuge* dan *water bath*.

Prosedur pemeriksaan :

- Kedalam 50 μ l sampel/standar ditambahkan 250 μ l asam fosfat 1,22 M, 450 μ l air dan 250 μ l reagen TBA. Lalu didiamkan selama 30 detik.
- Disiapkan MDA standar (0, 0,24, 0,48, 1,2, 2,4 dan 4,8 μ M) menggunakan TEP, lalu diinkubasi dalam *water bath* suhu 95 °C selama 60 menit kemudian didinginkan dalam es suhu 4 °C.
- Ditambahkan 360 μ l metanol dan 40 μ l NaOH 1 M kedalam 200 μ l sampel atau standar untuk menetralkan larutan dan mempresipitasi protein sebelum di injeksi kekolom HPLC.
- Alat HPLC dijalankan dengan kecepatan 0,8 ml/menit, memakai membran Millipore 0,22 μ l yang telah diberikan 50% (v/v) metanol/25 mM *buffer* fosfat, pH 6,5. Selajutnya dinilai dengan detektor *fluorescence* pada eksitasi 532 nm dan emisi pada 553 nm dengan *gain* 1000 x.

- Konsentrasi MDA pada subyek kontrol menggunakan metoda ini adalah $< 0,59$ μMol .

B. Pemeriksaan asam lemak tak jenuh.

Sampel darah untuk pengukuran AEP dan AA diambil sebelum PJP. Kadar AEP dan AA dalam plasma diukur dengan cara HPLC melalui beberapa tahap, yaitu preparasi plasma kaya trombosit, isolasi trombosit, ekstraksi asam lemak dari trombosit, esterifikasi asam lemak dan kromatografi gas sesuai yang dilakukan oleh Oskarson *dkk.*⁽²⁰⁾ Pemeriksaan ini juga dilakukan di BATAN.

Variabel-variabel yang dicatat :

1. Variabel klinis :

- Jenis kelamin dan umur,
- Klinis prabedah ; klas angina I,II,III dan IV atau asimtomatik,
- riwayat infark prabedah,
- Obat-obat prabedah ; nitrat, antagonis kalsium, penyekat bata, penghambat EKA, antilipid, oral antidibetes,
- Koroner yang sakit ; pembuluh darah utama (*left main*), 2 pembuluh darah, 3 pembuluh darah,
- Fraksi ejeksi berdasarkan kateterisasi koroner,

2. Variabel bedah ; lama klem aorta, lama mesin PJP, jumlah tandur, data hemodinamik prabedah dan pascabedah (curah jantung dan *cardiac index*).

3. Parameter klinis injuri reperfusi ; kejadian aritmia reperfusi dan *cardiac index*.

Definisi operasional kejadian aritmia reperfusi adalah kegagalan menjadi irama sinus secara spontan atau adanya persisten aritmia yang memerlukan *DC shock* dan obat-obat antiaritmia.

Analisis statistik.

- Data disajikan sebagai nilai rata-rata (*mean*) \pm simpang baku.
- Kadar peroksida lipid sebelum dan sesudah PJP dianalisis dengan menggunakan *Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test*.
- Hubungan kadar AEP, AA, rasio AEP/AA dan variabel-variabel lainnya dengan peningkatan kadar peroksida lipid dianalisis dengan analisis regresi linier dan regresi multipel.
- Hubungan kadar AEP, AA dan rasio AEP/AA dengan parameter klinis injuri reperfusi dianalisis dengan Uji-t independen dan analisis regresi linier. Sedangkan hubungan kadar peroksida lipid sesudah PJP dengan parameter klinis injuri reperfusi dianalisis dengan *Fisher exact test* dan analisis regresi linier.

Semua perhitungan menggunakan komputer dengan perangkat lunak SPSS (*statistical package for the social sciences*) for windows versi 7.5.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Selama kurun waktu bulan Agustus sampai dengan akhir September 1997, telah dilakukan penelitian terhadap 20 penderita yang menjalani bedah pintas koroner secara elektif yang dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 20 subyek penelitian yang dianalisis didapatkan hasil sebagai berikut.

A. Karakteristik subyek penelitian

TABEL 1 Karakteristik subyek penelitian

A. Variabel klinis	
Jenis Kelamin : Laki-laki (n,%)	20 (100)
Umur (tahun) * :	55,8 ± 9,6
Klinis prabedah (n,%) :	
- Tanpa gejala	1 (5)
- APS klas I	2 (10)
- APS klas II	11 (55)
- APS klas III	6 (30)
Riwayat infark prabedah (n,%) :	10 (50)
Obat-obat prabedah (n,%) :	
- Nitrat	17 (85)
- Antagonis kalsium	13 (65)
- Penyekat beta	7 (35)
- Penghambat EKA	5 (25)
- Antilipid	4 (20)
Kateterisasi koroner :	
- Koroner yang sakit (n,%) :	
- Pemb. Darah utama (<i>left main</i>)	3 (15)
- 2 pemb. Darah	5 (25)
- 3 pemb. Darah	12 (60)
- Fraksi ejeksi (%) * :	60,65 ± 7,56

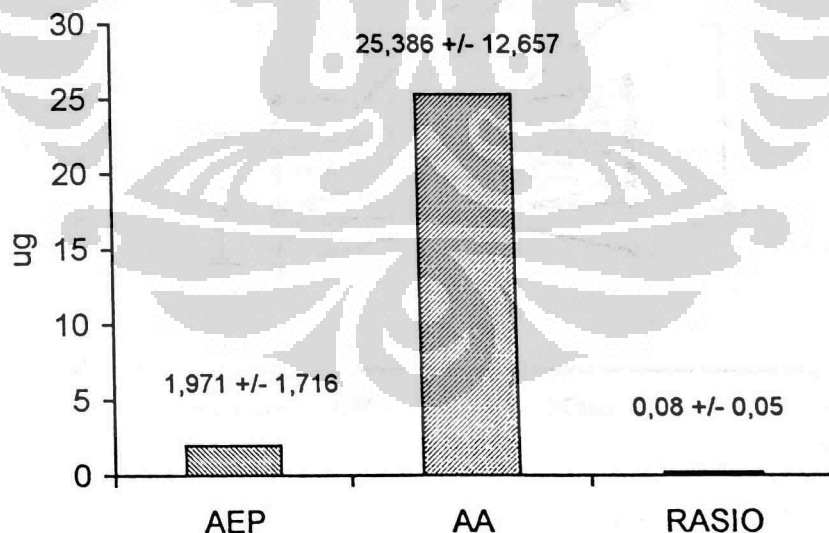
B. Variabel bedah *

- Lama klem aorta (menit)	57,8 ± 14,58	
- Lama mesin PJP (menit)	75,45 ± 19,52	
- Jumlah tandur	3,4 ± 0,9	
- Hemodinamik	Prabedah :	Pascabedah :
• Curah jantung (L/min)	3,54 ± 0,59	4,47 ± 0,77
• <i>cardiac index</i> (L/min/m ²)	1,99 ± 0,32	2,76 ± 0,67

* Hasil adalah rata-rata ± simpang baku

B. Kadar Asam Ekosapentanoat dan Asam Arakidonat

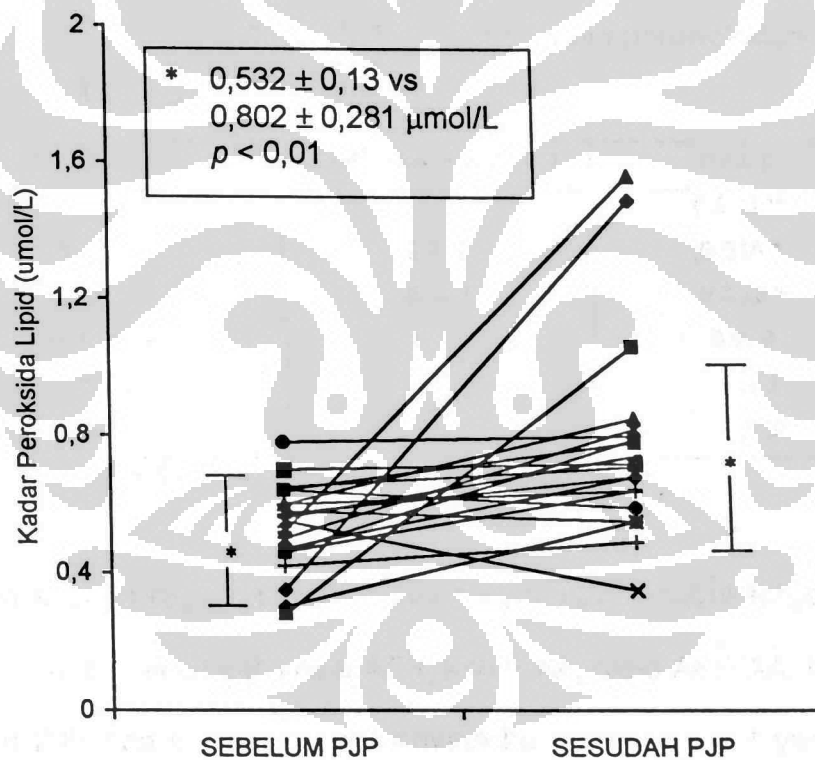
Dari pemeriksaan asam lemak tak jenuh dalam plasma didapatkan kadar AEP rata-rata adalah $1,971 \pm 1,716 \mu\text{g}$ dan kadar AA rata-rata adalah $25,386 \pm 12,657 \mu\text{g}$, sehingga didapat rasio AEP/AA rata-rata $0,08 \pm 0,05$ seperti terlihat pada gambar 6.



GAMBAR 6 Hasil pemeriksaan kadar AEP, AA dan rasio AEP/AA

C. Kadar Peroksida Lipid

Kadar peroksida lipid rata-rata sesudah PJP pada analisis statistik meningkat sangat bermakna dibanding sebelum PJP ($0,802 \pm 0,281$ vs $0,532 \pm 0,13$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,0003$) seperti terlihat pada gambar 7 dengan peningkatan kadar peroksida lipid ($\text{delta} = \delta \text{ PL}$) rata-rata sebesar $0,27 \pm 0,336$ $\mu\text{mol/L}$.



GAMBAR 7 Hasil pemeriksaan kadar peroksida lipid sebelum dan sesudah PJP

D. Hubungan Kadar AEP, AA, Rasio AEP/AA dan Variabel-Variabel lainnya dengan Peningkatan Kadar Peroksida Lipid

Dengan menggunakan analisis regresi linier, terlihat hubungan bermakna antara kadar AEP vs δ PL ($\beta = 0,798$, $p = 0,000$), AA vs δ PL ($\beta = 0,451$, $p = 0,046$) dan rasio AEP/AA vs δ PL ($\beta = 0,509$, $p = 0,022$). Sedang variabel-variabel lain seperti lama klem aorta, lama mesin PJP dan jumlah tandur tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan δ PL (tabel 2).

TABEL 2 Analisis regresi linier kadar AEP, AA, rasio AEP/AA dan variabel-variabel lainnya dengan peningkatan kadar peroksida lipid

VARIABEL	Koefisien regresi (β)	Nilai p
Kadar AEP	0,798	0,000 **
Kadar AA	0,451	0,046 *
Rasio AEP/AA	0,509	0,022 *
Lama Klem Aorta	-0,266	0,258
Lama Mesin PJP	-0,281	0,230
Jumlah Tandur	0,60	0,803

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Pada analisis regresi multipel, dimana sebagai variabel tergantung adalah δ PL dan variabel bebas adalah kadar AEP, kadar AA, rasio AEP/AA, lama klem aorta, lama mesin PJP dan jumlah tandur ternyata hanya kadar AEP yang menunjukkan hubungan bermakna dengan δ PL ($\beta = 1,084$, $p = 0,03$). Sedang variabel-variabel bebas lainnya tidak menunjukkan hubungan bermakna (tabel 3).

TABEL 3 Analisis regresi multipel kadar AEP, AA, rasio AEP/AA dan variabel-variabel lainnya dengan peningkatan kadar peroksida lipid

VARIABEL	Koefisien regresi (β)	Nilai p
Kadar AEP	1,084	0,030*
Kadar AA	-0,088	0,762
Rasio AEP/AA	-0,452	0,259
Lama Klem Aorta	-0,310	0,316
Lama Mesin PJP	-0,221	0,426
Jumlah Tandur	0,297	0,250

* $p < 0,05$

E. Hubungan Kadar AEP, AA dan Rasio AEP/AA dengan Parameter Klinis Injuri Reperfusi

Dengan menggunakan Uji-t independen, terlihat hubungan bermakna antara rasio AEP/AA dengan kejadian aritmia reperfusi sesudah PJP ($p = 0,044$), Sedangkan kadar AEP maupun AA tidak menunjukkan hubungan bermakna. Kemudian, pada analisis regresi linier kadar AEP, AA maupun rasio AEP/AA tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan *cardiac index*.

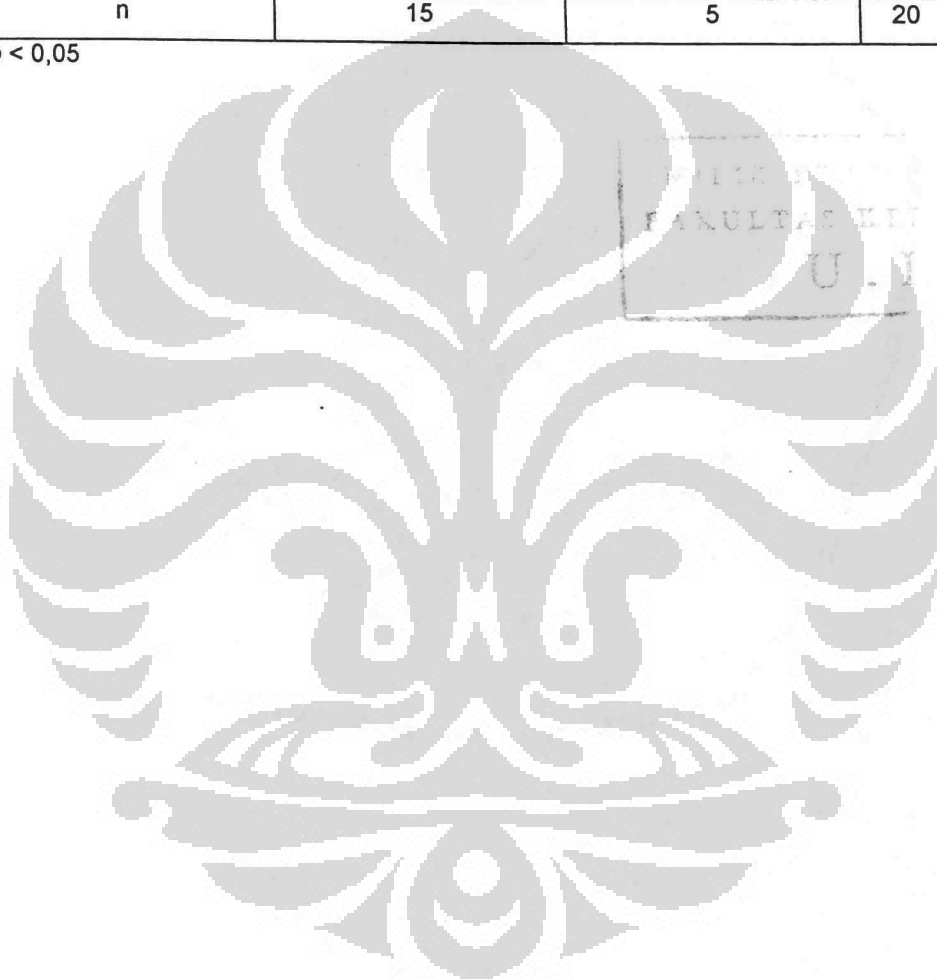
F. Hubungan Kadar Peroksida Lipid sesudah PJP dengan Parameter Klinis Injuri Reperfusi

Dengan menggunakan *Fisher exact test*, tidak tampak hubungan bermakna antara kadar peroksida lipid sesudah PJP dengan kejadian aritmia reperfusi ($p = 0,601$) seperti tabel 4. Demikian pula pada analisis regresi linier, kadar peroksida lipid sesudah PJP tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan *cardiac index*.

TABEL 4 Hubungan kadar peroksida lipid sesudah PJP dengan kejadian aritmia reperfusi*

	Aritmia Reperfusi (-)	Aritmia Reperfusi (+)	n
Kadar Peroksida Lipid :			
< 0,59 $\mu\text{mol/L}$	2	1	3
\geq 0,59 $\mu\text{mol/L}$	13	4	17
n	15	5	20

* $p < 0,05$



BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini meskipun dalam jumlah sampel yang kecil menunjukkan profil asam lemak tak jenuh dalam plasma yang kurang baik, hal ini terlihat dari rendahnya kadar AEP dan masih tingginya kadar AA sehingga didapat rasio AEP/AA yang rendah. Seperti diketahui komposisi asam lemak tak jenuh dalam plasma sangat tergantung pada konsumsi makanan sehari-hari seseorang dan tentunya berhubungan kebiasaan suatu bangsa, hal ini terlihat dari tabel berikut yang dikaitkan dengan kematian karena penyakit kardiovaskular.

TABEL 5 Konsentrasi ALTJ berbagai bangsa dan frekwensi kematian penyakit kardiovaskular*

	Eropa/Amerika	Jepang	Eskimo
AEP (%)	0,5	1,6	8,0
AA (%)	26	21	8,3
Rasio AEP/AA	0,02	0,08	1
Mortalitas kardiovaskular (%)**	45	12	7

* Dimodifikasi dari kepustakaan no.44

** Persentase dari seluruh kematian

AEP maupun AA termasuk asam lemak tak jenuh yang tak dapat disintesis oleh tubuh sendiri melainkan diperoleh dari luar melalui makanan.⁽⁴⁰⁾ AEP banyak terdapat pada lemak ikan laut dan sayuran hijau, sedangkan AA banyak terdapat

pada unggas dan daging.^(17,18) Dilihat dari rasio AEP/AA yang sangat rendah pada penelitian ini mungkin disebabkan konsumsi makanan subyek penelitian relatif sedikit mengandung AEP.

Pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar peroksida lipid yang bermakna yang diukur 5-10 menit setelah reperfusi. Penelitian terdahulu seperti yang dilakukan Jayakumari *dkk.*, di India mendapatkan kenaikan kadar peroksida lipid yang bermakna pada menit ke 5 setelah reperfusi ($p < 0,001$) terhadap 20 penderita yang dilakukan BPK.⁽⁴⁵⁾ Kemudian Davies *dkk.* juga mendapatkan hasil yang sama terhadap 25 penderita dengan kenaikan kadar puncak peroksida lipid pada menit ke 10.⁽¹⁴⁾ Hanya secara kuantitatif, hasil kedua penelitian tersebut berbeda dengan penelitian ini. Hal ini disebabkan antara lain; pertama, metoda pemeriksaan peroksida lipid yang dipakai berbeda, di mana penelitian yang dilakukan Davies *dkk.* menggunakan metoda spektrofotometri sedangkan pada penelitian ini memakai alat HPLC dengan deteksi fluorometri, sehingga interferensi warna dari zat-zat lain seperti bilirubin dapat dihindari.⁽⁴³⁾ Kedua, tempat pengambilan sampel yang berbeda, penelitian ini mengambil sampel dari sinus koronarius sedangkan kedua peneliti terdahulu dari arteri radialis, sehingga produk peroksida lipid yang terdeteksi tidak semata-mata berasal dari jantung melainkan dari tempat lain yang juga mengalami iskemi selama PJP. Meskipun demikian menurut Weisel *dkk.* peroksida lipid dalam sirkulasi relatif stabil, sehingga kadarnya pada sinus koronarius, vena maupun arteri perifer tidaklah jauh berbeda.⁽¹²⁾ Sedangkan peneliti lain, Zweier *dkk.* menunjukkan bahwa aktivitas radikal bebas terjadi pada 15 detik setelah reperfusi. Ledakan RBO yang sangat cepat ini hanya dapat dideteksi dengan alat yang canggih seperti

EPR/ESRS yang dapat mengukur secara langsung kadar anion superoksida seperti yang dilakukan oleh Zweier *dkk.*⁽⁴⁶⁾

Sumber-sumber RBO yang terbentuk setelah PJP terdapat beberapa kemungkinan. Pertama, berasal dari sel miosit atau sel endotel atau keduanya, di mana hal ini masih menjadi kontroversi, melalui beberapa mekanisme yang telah diketahui. Kedua, adanya aktivasi sistem komplemen C5a terhadap netrofil yang akan membentuk RBO. Hal ini dibuktikan oleh Cavarocchi *dkk.* yang menyatakan adanya kontribusi sistem komplemen terhadap peningkatan RBO selama dan sesudah PJP.⁽⁴⁷⁾ Ketiga, selama PJP paru tidak mengalami ventilasi dan sebagian jaringan paru kolaps; adanya reperfusi pada paru yang iskemi dan reventilasi paru yang kolaps kemungkinan menyebabkan terbentuknya RBO.⁽⁴⁸⁾

Pada penelitian ini secara analisis regresi linier menunjukkan adanya hubungan bermakna antara kadar asam lemak tak jenuh dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid. Hasil ini mendukung bahwa metabolisme arakidonat berperan sebagai salah satu sumber RBO yang penting pada seting iskemi miokard dan reperfusi, meskipun belum terungkap secara jelas bagaimana mekanismenya oleh para peneliti terdahulu.

Fosfolipid membran sel miosit mengandung asam ekosapentanoat dan asam arakidonat. Pada keadaan iskemi dan reperfusi juga akan terjadi kenaikan kalsium intrasel dalam jumlah besar yang merangsang enzim fosfolipase sehingga menimbulkan kerusakan membran fosfolipid, struktur mitokondria dan dilepaskannya asam arakidonat.^(3,8) Asam arakidonat merupakan prekursor dalam membentuk eicosanoid yaitu tromboksan, prostaglandin dan leukotrien melalui jalur lipoksigenase

dan siklooksigenase, maka dari konversi prostaglandin G₂ menjadi prostaglandin H₂ akan terbentuk hasil sampingan berupa anion superoksida.⁽³⁷⁾ Disamping itu, lekotrin yang terbentuk merupakan kemoatraktan poten yang akan mempengaruhi netrofil bergerak menempel pada sel endotel sehingga menghasilkan anion superoksida dan radikal bebas lainnya secara berantai.^(19,36) Seperti diketahui bahwa asam ekosapentanoat merupakan inhibitor kompetitif asam arakidonat pada jalur lipoksigenase maupun siklooksigenase. Sebaliknya, bila asam ekosapentanoat dipakai sebagai prekursor maka akan terjadi reaksi yang berbeda, karena ekosanoid yang terbentuk mempunyai aktivitas biologis yang lemah.^(17,18)

Dengan demikian asam ekosapentanoat, asam arakidonat maupun komposisi keduanya pada membran fosfolipid secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi produksi radikal bebas pada injuri reperfusi. Sayangnya, sampai saat ini penulis belum menemukan penelitian lain yang serupa sehingga tidak dapat dibandingkan hasil maupun metodologinya.

Mengenai hubungan faktor prosedural operasi seperti lama klem aorta, lama mesin PJP yang menggambarkan lamanya iskemi miokard dan jumlah tandur ternyata pada penelitian ini tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan peningkatan produksi peroksida lipid. Penelitian serupa yang dilakukan Davies *dkk*,⁽¹⁴⁾ mendapatkan adanya hubungan bermakna antara lama mesin PJP dengan produksi peroksida lipid, meskipun dengan peningkatan *conjugated dienes* tidak didapatkan hubungan yang bermakna. Seperti diketahui *conjugated dienes* juga merupakan hasil isomerisasi dari reaksi RBO terhadap asam lemak tak jenuh. Sesungguhnya mengenai hubungan lamanya iskemi atau oklusi arteri koroner

dengan produksi RBO dari penelitian terdahulu masih didapatkan hasil yang berbeda, dikarenakan perbedaan tehnik pemeriksaan dan jenis binatang percobaan yang dipakai. Lindower *dkk.*⁽⁴⁹⁾ yang memakai anjing sebagai model percobaan dan Henry *dkk.*⁽⁵⁰⁾ memakai tikus pada penelitiannya menyimpulkan bahwa waktu iskemi yang panjang (lebih dari 40 menit) akan menghasilkan produksi RBO yang lebih sedikit dibandingkan waktu iskemi yang pendek. Sedangkan Arroyo *dkk.*⁽⁵¹⁾ mendapatkan peningkatan kadar *conjugated dienes* yang progresif pada anjing yang dibuat iskemi sampai menit ke 90.

Dalam penelitian ini penulis mendapatkan hubungan yang bermakna antara rasio AEP/AA dengan kejadian aritmia reperfusi sedangkan kadar AEP maupun AA masing-masing tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan aritmia reperfusi. Hasil ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian lain, karena sampai saat ini penulis belum menjumpai penelitian yang serupa.

Meskipun patofisiologi injuri reperfusi masih diperdebatkan karena menyangkut proses yang sangat kompleks, pada BPK manifestasi klinisnya dapat terlihat antara lain berupa; aritmia reperfusi, disfungsi sistolik dan diastolik ventrikel, nekrosis mioselular dan reaksi sekunder seperti kerusakan mikrovaskular, edema endotel dan embolisasi mikrovaskular oleh trombosit, netrofil yang saling melekat dan *vascular debris*.⁽⁵²⁾

Menurut Vinten-Johansen *dkk.* pada BPK kegagalan menjadi irama sinus secara spontan atau adanya persisten aritmia yang memerlukan *DC shock* dan obat-obat antiaritmia merupakan konsekwensi dari proteksi miokard yang buruk.⁽⁵²⁾ Dari kepustakaan dijelaskan ada beberapa penyebab terjadinya aritmia reperfusi. Pertama,

berhubungan dengan berat-ringannya (defisit aliran darah dan lamanya) iskemi, dimana periode iskemi yang lama menyebabkan injuri sel yang ireversibel dan ineksitabilitas elektrik pada membran sel. Kedua, terjadinya akumulasi ion kalsium intrasel yang dibuktikan oleh penelitian Kasuoka *dkk* dengan terlihatnya peningkatan kalsium sitosol selama reperfusi. Ketiga, Adanya ledakan RBO selama reperfusi yang menyebabkan kerusakan membran sel sehingga terganggunya homeostasis ion-ion.^(52,53)

Dua percobaan eksperimental terhadap binatang percobaan yang dilakukan McLennan *dkk.* menunjukkan bahwa suplementasi diet dengan minyak ikan tuna (mengandung AEP 6% dan ADH 17%) secara bermakna menurunkan kejadian dan severitas arimia baik selama oklusi maupun reperfusi dibandingkan binatang yang mendapat suplementasi diet minyak bunga matahari (mengandung asam linoleat 58%).^(54,55) Dari penjelasan diatas tampaknya semakin memperkuat hipotesa bahwa rasio AEP/AA secara tidak langsung mempengaruhi kejadian arimia reperfusi.

Manifestasi lain dari injuri reperfusi pada BPK adalah disfungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri yang pada penelitian ini dilihat dari parameter hemodinamik berupa *cardiac index*. Ternyata kadar asam lemak tak jenuh maupun peningkatan peroksida lipid tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan *cardiac index*. Sedangkan penelitian serupa menunjukkan adanya korelasi antara produksi peroksida lipid dengan penurunan fungsi jantung yang dilihat dari peningkatan CVP dan PCW.⁽¹⁵⁾ Hasil yang berbeda dengan yang penulis dapatkan disebabkan pengukuran peroksida lipid tidak bersamaan dengan pengukuran *cardiac index*, dimana pengukuran *cardiac index* dilakukan setelah penutupan dinding dada.

Peran aktif RBO dalam terjadinya disfungsi ventrikel kiri pada injuri reperfusi telah menarik perhatian para peneliti dan berbagai upaya untuk mengurangi maupun mencegahnya telah banyak dilakukan, antara lain oleh Ferreira *dkk.*⁽⁵⁶⁾ dengan menambahkan mannitol pada larutan kardioplegia, Johnson *dkk.*⁽⁵⁷⁾ memberikan alopurinol 12 jam sebelum pembedahan kemudian Sisto *dkk.*⁽⁵⁸⁾ menambahkan antioksidan vitamin E dan C disamping pemberian alopurinol dan masih banyak penelitian lainnya yang memberikan hasil beragam karena perbedaan metodologi yang digunakan. Berbagai penelitian dengan suplementasi diet minyak ikan sebagai upaya memperbaiki rasio AEP/AA untuk menurunkan produksi RBO pada injuri reperfusi telah pula dilakukan dengan hasil yang memuaskan.^(21,55) Sayangnya, penelitian tersebut masih terbatas pada percobaan binatang.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Terjadi peningkatan produksi peroksida lipid pasca PJP pada penderita PJK yang dilakukan BPK.
2. Terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dalam plasma dengan peningkatan produksi peroksida lipid pada penderita PJK yang dilakukan BPK.
3. Terdapat hubungan antara rasio AEP/AA dengan kejadian aritmia reperfusi pascabedah, sedangkan terhadap fungsi ventrikel kiri pascabedah tidak didapatkan hubungan.

SARAN

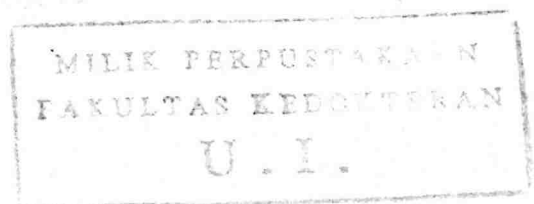
Agar dilakukan penelitian lanjutan yang bertujuan untuk memperbaiki rasio AEP/AA sebagai upaya pencegahan terhadap injuri reperfusi yang akan terjadi pada penderita PJK yang dilakukan BPK. Antara lain berupa penelitian kasus-kontrol, dimana sebelum pembedahan terhadap kasus diberikan diit suplementasi yang mengandung AEP.

DAFTAR RUJUKAN

1. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *JACC* 1990;15:1261-9.
2. Bolli R, Hartley CJ, Chelly JE, et al. An accurate, nontraumatic ultrasonic method to monitor myocardial wall thickening in patients undergoing cardiac surgery. *JACC* 1990;15:1055-65.
3. Opie LH. Myocardial reperfusion: calcium and free radicals. In Opie LH, eds. *The Heart: physiology and metabolism*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1991: 469-83.
4. Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989;80:1115-27.
5. Bolli R: Mechanism of Myocardial Stunning. *Circulation* 1990;82:723-38.
6. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac surgery*. Vol.1. 2nd ed. New York. Churchill Livingstone 1993:129-65.
7. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, et al. Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation* 1985;72:915-21.
8. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Myocardial damage during ischemia and reperfusion. *Eur Heart J* 1993;14 (suppl G):25-30.
9. Goldhaber J, Weiss JN. Oxygen free radicals and cardiac reperfusion abnormalities. *Hypertension* 1992;20:118-27.
10. Zweier JL and Kuppusamy P. Electron paramagnetic resonance measurements of free radicals in intact beating heart: a technique for detection and characterization of free radicals in whole biological tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988;85:5703-7.

11. Nabet P: Deteksi senyawa radikal dan turunannya dalam sistem biologis. Dalam prosiding seminar: Senyawa radikal dan sistem pangan. Pusat studi pangan dan gizi- IPB (PSPG), 1996:V-1-8.
12. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, et al. Myocardial free-radical injury after cardioplegia. *Circulation* 1989;80(suppl III):III-14-III-18.
13. Davies SW, Underwood SM, Wickens DG, et al. Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery. *Br heart J* 1990;64:236-40.
14. Davies SW, Duffy JP, Wickens DG, et al. Time course of free radical activity during coronary artery operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:979-87.
15. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123:37-45.
16. Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA, Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanism. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1-28.
17. Dehmer GJ. Omega-3 Fatty Acids. In Topol E, eds. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1990:121-51.
18. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New Engl J Med* 1988;318:349-57.
19. Bagchi D, Das DK, Engelman RM, et al. Polymorphonuclear leucocytes as potential source of free radicals in The ischemic-reperfused myocardium. *Eur Heart J* 1990;11:800-13.
20. Oskarson HJ, Godwin J, Gunnar RM, Thomas JX: Dietary fish oil supplementation reduces myocardial infarct size in a canine model of ischemia and reperfusion. *JACC* 1993;21:1280-85.

21. Supari F, Ungerer T, Harrison D, Williams K: Fish oil treatment decrease superoxide anion in the myocardium and coronary arteries of atherosclerotic monkeys. *Circulation* 1995;91:1123-28.
22. Kloner RA, Przyklenk K, Patel B. Altered myocardial states. *Am J Med* 1989;86 (suppl IA):14-22.
23. Kloner RA, Przyklenk K, Rahimtoola SH, Braunwald E. Myocardial stunning and hibernation: mechanisms and clinical implication. In Opie LH, eds. *stunning, hibernation, and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1992: 251-80.
24. Hearse DJ. Stunning: a radical re-view. In Opie LH, eds. *stunning, hibernation, and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1992:10-55.
25. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: laboratory artifact or clinical dilemma?. *Circulation* 1986;74:215-21.
26. Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049-62.
27. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;30:23-44.
28. Ambrosio G, Chiariello M. Myocardial reperfusion injury: mechanisms and management-a review. *Am J Med* 1991;91 (suppl 3C):86S-88S.
29. Nabet FB: Zat gizi antioksidan penangkal senyawa radikal pangan dalam sistem biologis. Dalam prosiding seminar. *Senyawa radikal dan sistem pangan*. Pusat studi pangan dan gizi- IPB (PSPG), 1996:II-1-22.
30. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence ? *Lancet* 1994;344:721-4.
31. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Cellular injury and adaptation. In *Robbins Pathologic of disease*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Sauders Company, 1989:1-38.



32. Jeroudi MO, Triana FJ, Patel BS, et al. Effect of superoxide dismutase and catalase, given separately, on myocardial "stunning". *Am J Physiol* 1990;259:H889-H901.
33. Menasche P, Grousset C, Gaudel Y, et al. Prevention of hydroxyl radical formation: a critical concept for improving cardioplegia. Protective effects of dexferoxamine. *Circulation* 1987;76(suppl V):V-180-V-185.
34. Reilly PM, Schiller HJ, Bukley GB: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
35. Hammond B, Hess ML. The Oxygen Free Radical System: Potential Mediator of Myocardial injury. *JACC* 1985;6:215-20.
36. Werns WS: Free radical scavengers and leukocyte inhibitors. In Topol E, eds. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1990: 152-71.
37. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and repair. In Robbins *Pathologic of disease*. 4th ed. Philadelphia: W.B.Sauders Company, 1989:39-86.
38. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995;12: 1819-28.
39. Grech ED, Bellamy CM, Jackson MJ, Muirhead RA, Faragher EB, Ramsdale DR. Free-radical activity after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;127:1443-49.
40. Mayes PA. Lipid of physiologic significance. In Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA, eds. *Review of physiological chemistry*. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1995:142-53.
41. Young IS, Purvist JA, Lightbody JH, Adgey AAJ, Trimble ER. Lipid peroxidation and antioxidant status following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:1027-33.

42. De Scheeder IK, van de Kraay AMM, Larners JMJ, Koster JF, de Jong JW, Serruys PW. Myocardial Malondialdehyd and Uric Acid release After Short-Lasting Coronary Occlusions During Coronary Angioplasty: Potential Mechanism for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991;68:392-5.
43. Brown RK, Kelly FJ. Peroxides and other products. In Punched NA, Kelly FJ, eds. *Free radicals. A practical approach*. Oxford: Oxford university press, 1996:119-31.
44. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-63.
45. Jayakumari N, Kumari KS, Ambikakumari, et al. Enhanced lipid peroxidation in patients during coronary artery bypass grafting (Abstr). *Indian Heart J* 1993;45:489-91.
46. Zweier JL, Kuppusamy P Williams R, et al. Measurement and characterization of postischemic free radical generation in the isolated perfused heart. *J. Biol. Chem.* 1989;264:18890-5.
47. Cavarocchi NC, England MD, Hartzell MS, et al. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation* 1986;74 (suppl III):III-130-III-137.
48. Allison RC, Kyle J, Adkins WK, Prasad VR, et al. Effect of ischemia reperfusion or hypoxia reoxygenation on lung vascular permeability and resistance. *J Appl Physiol* 1990;69:577-603.
49. Lindower PD, Spencer KT, Catherine MR, et al. Prolonged coronary artery occlusion-reperfusion sequences reduce myocardial free radical production: An electron paramagnetic resonance study. *Am Heart J* 1996;132:1147-55.
50. Henry TD, Archer SL, Nelson D, et al. Postischemic oxygen radical production varies with duration of ischemia. *Am J Physiol* 1993;264:H1478-84.
51. Arroyo CM, Kramer JH, Leiboff RH, et al. Spin trapping of oxygen and carbon-centered free radicals in ischemic canine myocardium (Abstr). *Free Radical Biol Med* 1987;3:313-6.

52. Vinten-Johansen J and Hammon JW. Myocardial protection during cardiac surgery. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary bypass principles and practice*. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkin, 1995:155-205.
53. Opie LH. Mechanism of reperfusion injury. *Ann Cardiac Surg* 1992:73-76.
54. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Reversal of the arrhythmogenic effects of long-term saturated fatty acid intake by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1990;51:53-8.
55. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988;116:709-17.
56. Ferreira R, Burgos M, Llesuy S, et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1989;48:77-84.
57. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, et al. A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991;121:20-24.
58. Sisto T, Paajanen H, Metsa-Ketela T, et al. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1519-23.

	umur	klinis	infark	nitrat	ak	pb	pe	al	fe	lm	lad	lcx	rca	aep	aa	rasio	plb	pls
1	60	AP I	-	+	+	-	-	+	54	-	+	+	+	2,323	17,271	,13	,57	,68
2	64	Asimptom	-	+	+	+	-	-	56	-	+	+	+	2,869	16,156	,18	,50	,82
3	66	AP II	+	-	-	-	+	+	50	-	+	+	+	4,016	44,061	,09	,52	1,56
4	55	AP III	-	+	+	-	-	-	68	-	+	+	+	1,250	36,360	,03	,55	,90
5	45	AP II	-	-	+	-	-	-	60	-	+	-	+	1,240	16,350	,08	,58	,55
6	55	AP II	+	+	-	-	-	-	50	-	+	-	+	2,346	27,852	,08	,64	,59
7	59	AP III	+	+	+	+	+	-	58	-	+	-	+	,540	16,646	,03	,42	,49
8	44	AP III	-	+	+	-	-	+	63	+	+	+	-	7,518	34,049	,22	,35	1,49
9	65	AP II	-	+	+	+	+	-	60	-	+	+	+	,960	49,169	,02	,46	,64
10	50	AP II	+	+	-	-	-	-	56	-	+	+	-	1,131	8,560	,13	,30	,55
11	47	AP I	+	-	+	-	-	-	53	-	+	+	+	,796	14,286	,06	,46	,79
12	58	AP II	-	+	-	-	+	-	64	-	+	+	+	,540	14,290	,04	,60	,85
13	77	AP III	-	+	+	-	-	-	70	-	+	+	+	4,300	45,840	,09	,28	1,06
14	44	AP II	+	+	+	-	-	-	54	-	+	+	+	,813	11,603	,07	,70	,72
15	49	AP II	-	+	+	+	-	-	67	+	+	-	+	2,565	36,788	,07	,78	,80
16	55	AP II	+	+	+	+	-	-	70	-	+	+	+	1,252	31,745	,04	,60	,64
17	66	AP III	+	+	+	+	+	-	50	-	+	+	+	1,647	31,547	,05	,56	,74
18	67	AP II	-	+	-	+	-	-	70	-	+	+	+	,978	25,456	,04	,65	,71
19	46	AP II	+	+	-	-	-	-	70	-	+	+	-	2,075	19,842	,11	,47	,68
20	44	AP III	+	+	-	-	-	+	70	+	+	+	+	,254	9,842	,03	,64	,78

	dpl	axt	cpbt	graf	cib	cis	dci	cob	cos	aritm
1	,11	80	96	5	2,6	2,4	-,2	4,5	4,2	-
2	,32	56	66	3	1,9	2,0	,1	3,4	3,5	-
3	1,04	47	60	3	1,7	2,4	,7	3,3	4,7	+
4	,35	55	65	3	2,1	2,4	,3	3,7	4,3	-
5	-,03	34	39	2	2,3	2,6	,3	4,0	4,6	-
6	-,05	66	99	3	2,0	2,6	,6	3,8	5,2	-
7	,07	65	80	3	1,8	2,6	,8	3,2	4,7	-
8	1,14	55	72	4	2,6	3,2	,6	4,8	5,9	+
9	,18	53	91	3	1,9	2,6	,7	3,0	4,1	-
10	,25	34	41	2	1,9	2,3	,4	3,5	4,3	+
11	,33	61	79	3	2,1	2,2	,1	4,0	4,1	-
12	,25	60	98	4	2,3	3,6	1,3	3,5	6,1	-
13	,78	50	65	4	1,7	2,6	,9	3,1	4,8	+
14	,02	59	78	4	2,1	3,8	1,7	3,6	3,6	-
15	,02	86	102	4	2,2	1,8	-,4	4,1	3,4	-
16	,04	60	101	4	1,7	3,5	1,8	2,8	5,7	-
17	,18	66	76	4	1,9	3,5	1,6	3,3	3,5	-
18	,06	61	71	3	1,2	4,4	3,2	2,2	4,4	-
19	,21	30	45	2	1,8	2,4	,6	3,2	4,2	+
20	,14	78	85	5	2,1	2,4	,3	3,8	4,2	-

KETERANGAN :

- ak = Antagonis kalsium
- pb = Penyekat beta
- pe = Penghambat EKA
- al = Antilipid
- fe = Fraksi ejeksi
- lm = Left main
- lad = Left artery descenden
- lcx = left circumflex
- rca = Right coronary artery
- aep = Kadar asam ekosapentaenoat
- aa = Kadar asam arakidonat
- rasio = Rasio AEP/AA
- plb = Kadar peroksida lipid sebelum CPB
- pls = Kadar peroksida lipid sesudah CPB
- dpl = Delta peroksida lipid
- axt = Lama klem aorta
- cpbt = Lama mesin CPB
- graf = Jumlah tandur
- cib = Cardiac index sebelum CPB
- cis = Cardiac index sesudah CPB
- dci = Delta cardiac index
- cob = Curah jantung sebelum CPB
- cos = Curah jantung sesudah CPB
- aritm = Kejadian aritmia reperfusi