Edisi 2

Volume 2

STEM CELL KARDIOVASKULER

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

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

PT. SOFMEDIA

KATA PENGANTAR

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

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

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

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

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

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

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

STEM CELL DAN FAKTOR-FAKTOR RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULER

- **PENDAHULUAN**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA PENURUNAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
 - **HIPERTENSI**
 - **HIPERLIPIDEMIA**
 - Pencegahan Primer
 - Pencegahan Sekunder
 - Pencegahan Primer/ Sekunder
 - **MEROKOK**
 - **DIABETES**
 - **OBESITAS DAN OVERWEIGHT (KELEBIHAN BERAT BADAN)**
- **HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DAN TERAPI BERBASIS BUKTI TERHADAP KEMATIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN STEM CELL ATAU PROGENITOR CELL DENGAN FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER**
- **HUBUNGAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL DENGAN ATEROSKEROSIS**
- **DAFTAR PUSTAKA**

If a man will begin with certainties, he shall end in doubts; but if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties

--- Francis Bacon, *The Advancement of Learning*, year 1605

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler (PKV) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas utama baik pada laki-laki maupun wanita di seluruh dunia, termasuk Indonesia.^{1,2} Karena itu, PKV merupakan suatu masalah kesehatan global, dengan beban utama pada negara sedang berkembang.³ Angka mortalitas PKV pada negara dengan *low income* (low income artinya berpenghasilan US\$825 atau kurang per kapita, dan *middle income* (di antara *low and high income*) berkisar 80%.⁵ Pengetahuan mengenai faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) diperoleh dari negara dengan high income \$10.066 atau lebih per kapita per tahun).^{1,5} Sebagai negara dengan *income* tertinggi di dunia, penyakit jantung koroner merupakan penyebab sepertiga kematian pada tahun 60-an di Amerika Serikat, sedangkan tahun 90-an angka kematian ini telah menurun hampir 50% dari tingkat sebelumnya.⁶ Hal ini berarti pencegahan dan pengobatan yang efektif dalam menurunkan PJK harus didasarkan pada pengetahuan berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Indonesia termasuk negara dengan *middle income*, atau negara berkembang, dengan *income* sekitar US\$3.533 per kapita tahun 2014, berdasarkan data IMF yang dikeluarkan tahun 2015.⁷

Studi epidemiologik berhasil mengemukakan sejumlah faktor risiko utama yang menimbulkan perkembangan aterosklerotik PKV dan penelitian klinis acak juga telah memaparkan manfaat dalam mengurangi tingkat faktor risiko.¹ Penelitian Framingham (Framingham Heart Study) pertama kali memelopori penelitian epidemiologik PKV sejak tahun 1948 dengan merekrut 5.209 orang di kota Framingham, Massachusetts, Amerika Serikat.⁸ Studi Framingham dirancang khusus untuk meneliti insiden penyakit kardiovaskuler dan faktor-faktor yang berhubungan dengan perkembangannya.⁹

Hasil penelitian ini membuka tabir 4 faktor risiko utama PKV yakni hipertensi, hiperkolesterolemia, hipertrofi ventrikel kiri dan diabetes melitus.⁹ Studi Framingham selanjutnya

mendapatkan 7 faktor risiko konvensional utama¹⁰ yaitu usia, jenis kelamin, tekanan darah, kolesterol total dan HDL, merokok, intoleransi glukosa, dan *left ventricular hypertrophy* (LVH).¹¹ Berdasarkan faktor-faktor risiko ini, dikembangkan algoritma berisi sejumlah skor prediksi penyakit kardiovaskuler dari akumulasi faktor-faktor risiko tersebut, dikenal sebagai Framingham Risk Score (FRS) atau skor risiko Framingham,¹² yang mengestimasi risiko mendapat PKV selama 10 tahun¹³ dan akhir-akhir ini estimasi risiko dilakukan selama 30 tahun.^{8, 14, 15} Estimasi jangka pendek kejadian sindroma koroner akut (ACS, *acute coronary syndrome*) dan kematian mendadak (*sudden cardiac death*) dalam penilaian 1 tahun memerlukan faktor risiko baru, berupa sejumlah biomarker seperti brain natriuretic protein (BNP), bone morphogenic protein (BMP), transforming growth factor- β (TGF- β) dan neuroprotein D1.¹⁶

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

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

HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Studi kasus kontrol terbesar sampai sekarang, dikenal sebagai studi INTERHEART, dimuat di Lancet 2004, merupakan suatu studi amat representatif dari populasi dengan infark miokard. Studi ini merekrut 15.152 kasus dan 14.820 kontrol dari 262 pusat medis di 52 negara, dari seluruh populasi yang tinggal di 5 benua meliputi : Asia, Eropa, Timur Tengah, Afrika, Australia, Amerika Utara, dan Amerika Selatan. Penelitian ini memfokuskan pada hubungan sembilan faktor risiko dengan kejadian infark miokard, yaitu merokok, lipid, hipertensi, diabetes, obesitas, diet, aktivitas fisik, alkohol, dan faktor psikososial. Hasil studi

ini mendapatkan bahwa kesembilan faktor risiko tersebut berhubungan dengan 90% *population attributable risk* (PAR) pada laki-laki dan 94% pada wanita,⁵ yang berarti bahwa lebih dari 90% proporsi infark miokard disebabkan oleh faktor-faktor risiko tersebut. Sedangkan lima faktor risiko berikut berasosiasi dengan 80% PAR ; rasio apolipoprotein B dan A [(rasio kolesterol LDL dan HDL (odds ratio 3.25)], merokok (2.87), diabetes (2.37), riwayat hipertensi (1.91) dan obesitas abdomen diukur dari rasio pinggang-panggul (1.12) (Gambar 1).⁵ Rasio ini berhubungan lebih kuat terhadap infark miokard daripada indeks massa tubuh. Faktor risiko obesitas abdomen dan stres berhubungan dengan kejadian infark miokard.¹⁰

Gambar 1. Risiko infark miokard akut dan hubungannya dengan faktor risiko.

Smk = smoking. DM=diabetes mellitus. HTN=hypertension. Obes=abdominal obesity. PS=psychosocial. RF=risk factors. Odds ratios didasarkan pada merokok sekarang vs tidak pernah, tertel atas vs bawah untuk obesitas abdomen, dan kuintil atas dan bawah untuk ApoB/ApoA1. Jika ketiga risiko digantikan dengan merokok sekarang atau sebelumnya, dua tertel atas untuk obesitas abdomen dan empat kuintil atas untuk ApoB/ApoA1, maka odds ratio kombinasi faktor risiko adalah 129.20 (99% CI 90.24–184.99).

Dikutip dari Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.

1. Stem Cell dan Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler

Faktor proteksi meliputi konsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran setiap hari (odds ratio 0.70), aktivitas fisik teratur (0.86), dan alkohol moderat (0.91), dengan nilai $p < 0.0001$ (kecuali alkohol dengan $p=0.03$) dalam perbandingan tertil tertinggi dan terendah. Dengan konsumsi buah-buahan, sayur-sayuran dan tidak merokok dapat mengurangi risiko relatif infark miokard sampai 80%.⁵ Meskipun faktor-faktor ini diamati untuk infark miokard, secara logika semua faktor risiko juga berlaku sama untuk angina stabil. Dalam praktek klinis, mungkin ditemukan sedikit faktor risiko mendasari kejadian PKV, hal ini menunjukkan bahwa perubahan genetik dalam enzim turut mengatur inflamasi dan stres oksidatif.¹⁹ Hal ini sesuai dengan hasil INTERHEART bahwa riwayat keluarga dengan infark miokard memiliki odds ratio 1,5 kali lipat dan meningkatkan nilai PAR dari sembilan faktor risiko menjadi 91%.⁵

HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER

Satu penelitian menilai sebanyak 60.343 laki-laki hipertensi dengan atau tanpa faktor risiko tambahan (FRT) dibandingkan dengan 29.640 subjek normotensif, dilaksanakan di Centre d'Investigations Préventives et Cliniques, Perancis dari 1978 sampai 1988. Penelitian mortalitas kardiovaskuler dilakukan secara prospektif selama 14 tahun. Faktor risiko tambahan berupa kolesterol total 2,5 g/L, riwayat diabetes, merokok, indeks massa tubuh $> 28 \text{ kg/m}^2$, dan denyut jantung $> 80 \text{ x/menit}$. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok muda (< 55 tahun), probabilitas PKV antara *isolated hypertension* dengan subjek normotensif tidak jauh berbeda. Angka mortalitas PKV meningkat secara dramatis sampai 5 kali lipat dengan 1 sampai 2 faktor risiko tambahan (FRT), dan 15 kali lipat pada kelompok dengan > 2 FRT ($p < 0,001$ vs subjek normotensif) (Gambar 2, atas).²⁰

Angka mortalitas PKV pada subjek lebih tua (> 55 tahun), tiga kali lipat lebih tinggi pada kelompok *isolated hypertension* dengan 1-2 FRT ($p < 0,001$ vs kelompok normotensif). Pada kelompok dengan > 2 FRT, kematian akibat PKV menunjukkan peningkatan 4,5 kali lipat dibandingkan dengan kelompok normotensif ($p < 0.001$) (Gambar 2, bawah). Subjek dengan *isolated hypertension* secara signifikan mempunyai survival (harapan hidup) lebih rendah daripada kelompok normotensif, sedangkan subjek hipertensif dengan 1 atau 2 FRT tidak menunjukkan penurunan survival lebih lanjut.

Hal ini berbeda dengan subjek hipertensif dengan > 2 FRT (Gambar 2, bawah).²⁰

Gambar 2. Probabilitas survival untuk mortalitas PKV pada laki-laki muda (atas) dan lebih tua (bawah) sesuai dengan adanya hipertensi dan faktor risiko tambahan (FRT). Nt, normotensif; Ht 0, subjek hipertensi tanpa FRT; Ht 1-2, subjek hipertensif dengan 1 atau 2 FRT; dan Ht ≥ 3 , subjek hipertensif dengan ≥ 3 FRT.

Dikutip dari Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.

HUBUNGAN PENURUNAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

HIPERTENSI

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

ACE inhibitor, *angiotensin receptor blocker* (ARB), β -blocker maupun *calcium channel blocker*, secara efektif menurunkan tekanan darah pada sejumlah besar pasien, juga mengurangi angka morbiditas dan mortalitas PKV.^{22,23} Terapi dengan obat antihipertensi terbukti mengurangi kejadian stroke 30-40%, infark miokard 20-25%, dan gagal jantung >50%.²⁴

Sejak dipublikasikan Studi VA (Veterans Affairs) Cooperative pertama tahun 1967, maka diuretik tiazid menjadi dasar pengobatan antihipertensi pada sebagian besar penelitian menggunakan kontrol plasebo dan terbukti terjadi penurunan *outcome* PKV, termasuk stroke, PJK, dan gagal jantung dengan penurunan tekanan darah.^{25,26} Penggunaan obat tiazid memberikan efek penurunan tekanan darah dan mengurangi komplikasi hipertensi. Studi Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) mendapatkan bahwa pengobatan *isolated systolic hypertension* dengan klortalidon dengan dosis 12,5-25 mg /hari, mengurangi insiden stroke fatal dan non fatal selama 5 tahun secara signifikan sampai 36% (95% CI 18% - 50%), penyakit jantung koroner sebesar 27% dan gagal jantung kongestif 55% dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.0003$), pada pasien berusia 60 tahun atau lebih. *Isolated systolic hypertension* adalah suatu kondisi kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan dengan tekanan darah diastolik < 90 mmHg, merupakan suatu bentuk hipertensi yang terjadi pada individu berusia lanjut dengan peningkatan risiko kejadian PKV.²⁷ Tekanan darah sistolik biasanya cenderung meningkat sedangkan tekanan darah diastolik menurun pada usia di atas 50 tahun, sehingga *isolated systolic hypertension* dominan terjadi (Gambar 3).²⁸ Hal ini disebabkan berkurangnya elastisitas dan *compliance* arteri besar akibat faktor usia dan aterosklerosis akibat akumulasi kalsium dan kolagen dan degradasi elastin arteri.²⁸ Kondisi ini menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler dan renal lebih besar akibat kenaikan tekanan darah sistolik dibandingkan dengan tekanan darah diastolik.²⁹

The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) melibatkan 33.357 pasien hipertensi mengkonfirmasi manfaat terapi tiazid.³⁰ Tidak ada perbedaan *outcome* PKV atau mortalitas antara klortalidon dengan ACEI lisinopril atau CCB amlodipine. Malah insiden gagal jantung lebih tinggi pada kelompok lisinopril dan amlodipine daripada kelompok yang mendapat klortalidon. Hasil metaanalisis melibatkan 147 uji klinis acak tersamar menggunakan obat tiazid

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

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

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

Studi lain melibatkan golongan antihipertensi seperti *calcium channel blocker*, ACE inhibitors, dan angiotensin receptor blocker (ARB). Studi the Hypertension Optimal Treatment (HOT) membuktikan bahwa pencapaian level tekanan darah optimal dan penggunaan lebih dari 1 jenis obat antihipertensi diperlukan untuk mengurangi komplikasi hipertensi. Penelitian acak ini merekrut > 18.000 laki-laki dan wanita berusia 50-80 tahun dengan tekanan darah diastolik (100-115 mmHg) untuk mencapai satu dari 3 target penurunan tekanan darah diastolik: ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg, dan ≤ 80 mm Hg. Dengan menggunakan obat felodipine dosis awal 5 mg (CCB) dan dosis ditingkatkan untuk mencapai target penurunan tekanan darah dan penambahan jenis obat antihipertensi jika diperlukan selama 3.8 tahun, maka didapati bahwa kejadian PKV terendah terjadi pada tekanan darah rata-rata 138.5/82.6 mm Hg.³⁴

Penelitian the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE), suatu studi acak tersamar melibatkan 9193 subjek berusia 55-80 tahun dengan hipertensi dan left ventricular hypertrophy (LVH), membandingkan losartan (ARB) atau atenolol (β -blocker) selama 4 tahun mendapatkan bahwa kelompok yang mendapat regimen dasar losartan memberikan reduksi mortalitas, infark miokard, dan stroke lebih besar daripada regimen dasar atenolol untuk penurunan tekanan darah yang sama. Reduksi ini lebih banyak disebabkan penurunan kejadian stroke dengan losartan. Efek proteksi losartan terhadap

kardiovaskuler disebabkan oleh penurunan tekanan darah dan regresi terhadap LVH, karena mengurangi efek perburukan angiotensin II.³⁵

HIPERLIPIDEMIA

Satu metaanalisis melibatkan 58 uji klinis secara acak menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol LDL baik dengan (fibrat, resin, niacin, statin, atau perubahan diet), sebesar 1.0 mmol/L berasosiasi dengan reduksi kejadian penyakit jantung sebesar 11% pada tahun pertama, 24% pada tahun kedua, 33% pada tahun ke 3-5, dan 36% tahun berikutnya. Setelah beberapa tahun, reduksi kolesterol LDL sebesar 1.8 mmol (70 mg/dL) menurunkan kejadian kardiovaskuler sebesar 61%.³⁶

Pencegahan Primer

Uji klinis untuk pencegahan primer dan sekunder menggunakan statin menunjukkan reduksi morbiditas dan mortalitas dari kejadian PKV.¹⁹ Penelitian pencegahan primer seperti studi The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)³⁷ menunjukkan bahwa terapi dengan pravastatin pada pasien dengan peningkatan kolesterol total (rata-rata 272 mg/dL) tanpa riwayat infark miokard secara efektif mengurangi risiko infark miokard nonfatal dan kematian akibat PKV, tanpa peningkatan kematian nonkardiovaskuler. Penelitian The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) juga menunjukkan bahwa terapi dengan obat penurun kolesterol lovastatin 40 mg/hari secara signifikan mereduksi risiko kejadian koroner pada subjek tanpa bukti klinis PKV. Studi ini merupakan uji statin skala besar merekrut 6605 laki-laki (45-73 tahun) dan wanita (55-73 tahun). Kriteria inklusi termasuk individu dengan kadar kolesterol total (180-264mg/dL) dan kolesterol LDL (130-190 mg/dL) atau normal dan kadar HDL laki-laki (< 45mg/dL) dan wanita (47 mg/dL) atau di bawah normal. Setelah kurang lebih 5 tahun pengobatan, lovastatin mengurangi risiko kejadian koroner pertama, yaitu infark miokard fatal dan nonfatal, angina tidak stabil, atau kematian mendadak sebesar 37% dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.001$; 95% CI 21% to 50%).³⁸

Pencegahan Sekunder

Studi Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),³⁹ merupakan uji pencegahan sekunder pertama mengevaluasi manfaat pengobatan dengan

simvastatin. Risiko semua kematian menurun 30% ($p < 0.001$; 95% CI 15%-42%) dan risiko kematian koroner menurun 42% (95% CI 27%- 54%) pada kelompok mendapat simvastatin dibandingkan dengan kelompok plasebo.³⁸ Uji the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) menentukan apakah pasien pasca infark miokard dengan kadar kolesterol rata-rata normal memberikan manfaat terapi dengan obat penurun kolesterol pravastatin. Dengan inklusi kadar kolesterol total rata-rata 209 mg/dL dan kolesterol LDL 139 mg/dL dan diteliti selama 5 tahun menunjukkan bahwa terjadi reduksi insiden infark miokard fatal dan nonfatal sebesar 24% pada pasien mendapat pengobatan pravastatin dibandingkan dengan plasebo ($p < 0.003$; 95% CI 9%-36%). Penelitian the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)⁴⁰ menggunakan terapi pravastatin pada pasien dengan riwayat infark miokard atau angina tidak stabil dengan kadar kolesterol total (155 sampai 271 mg/dL). Setelah follow-up kurang lebih 6 tahun, maka pengobatan pravastatin dapat mengurangi risiko relatif kematian akibat PKV sebesar 31% ($p < 0.001$; 95% CI 12% -35%) dan mortalitas rata-rata sebesar 22% ($p < 0.001$; 95% CI 13%-31%) dibandingkan dengan kelompok plasebo.⁴¹

Pencegahan Primer/ Sekunder

Setelah memperoleh bukti nyata bahwa pengobatan dengan statin memberikan manfaat terhadap reduksi morbiditas dan mortalitas kejadian PKV untuk pencegahan primer dan sekunder, maka dilaksanakan studi the Heart Protection Study (HPS) yang lebih representatif terhadap “kenyataan dalam praktek” untuk populasi umum. Studi ini merekrut pasien berusia lanjut, wanita, dan pasien dengan hipertensi, diabetes melitus, atau aterosklerosis perifer. Selain itu, penelitian ini juga merekrut pasien dengan atau tanpa PKV, sehingga studi ini boleh dikatakan sebagai uji kombinasi primer dan sekunder. Hasil HPS menunjukkan bahwa pengobatan dengan simvastatin selama 5 tahun terhadap > 20.000 pasien secara signifikan menurunkan mortalitas (end point primer) sebesar 13% ($p < 0.0003$; 95% CI 6% -19%) dan kematian vaskuler sebesar 17% ($p < 0.0001$, 95% CI 9% - 25%). Yang menarik dalam studi ini adalah bahwa terapi dengan obat penurun kolesterol ini dapat mengurangi kejadian risiko kardiovaskuler sebesar 25% pada kadar baseline kolesterol LDL < 116 mg/dL. Sehingga menghasilkan suatu hipotesis bahwa kadar kolesterol “semakin rendah semakin baik.”⁴²

Studi ASCOT mempunyai 2 tujuan utama : pertama, menilai apakah terapi kombinasi obat antihipertensi baru (amlodipin plus ACE perindopril jika diperlukan untuk mencapai target penurunan tekanan darah) dapat mengurangi PKV (infark miokard nonfatal dan fatal) daripada terapi kombinasi tradisional (atenolol) dengan diuretik (bendroflumetiazid) jika diperlukan dan kedua adalah menilai apakah penambahan atorvastatin pada kombinasi ini dapat memberikan manfaat lebih besar pada pasien subgrup dengan kadar kolesterol normal atau sedikit meningkat (≤ 251 mg/dL). Pasien yang direkrut mempunyai paling sedikit 3 faktor risiko, seperti merokok, LVH, diabetes tipe 2, atau penyakit vaskuler perifer).^{43,44}

Dari jumlah 19.342 pasien yang diacak mendapat terapi antihipertensi pada studi ASCOT, sebanyak 10.305 pasien dievaluasi lebih lanjut sebagai kelompok mendapat obat penurun kolesterol dan difollow-up untuk mendapatkan atorvastatin 10 mg/hari atau plasebo dalam studi ASCOT-LL (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial– Lipid Lowering Arm).⁴⁵ Setelah 3,3 tahun, end point primer berupa infark miokard nonfatal, termasuk *silent myocardial infarction*, dan PKV fatal secara signifikan lebih rendah pada kelompok mendapat atorvastatin dibandingkan dengan kelompok plasebo (RR 36%, $p < 0.0005$, 95% CI 17%-50%). Penurunan end point primer sebesar 36% ini juga diamati pada sejumlah end point sekunder termasuk kejadian

kardiovaskuler total, prosedur revaskularisasi, kejadian koroner total dan infark miokard nonfatal (termasuk silent infark miokard) dan stroke fatal and nonfatal. Atorvastatin menyebabkan reduksi RR sebesar 27% ($p < 0.024$, 95% CI 4%-44%) pada stroke nonfatal dan fatal.⁴⁵

Studi Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) baru-baru ini di muat di *Lancet* menilai keamanan pemberian statin jangka panjang pada pasien penyakit jantung koroner dengan usia < 75 tahun dengan melibatkan 437 pasien dengan gangguan fungsi hati moderat (kadar alanine aminotransferase atau aspartate aminotransferase kurang dari tiga kali batas atas) akibat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hasil menunjukkan bahwa dari 227 pasien yang mendapat statin (atorvastatin 24 mg/hari) selama 3 tahun menunjukkan perbaikan fungsi hati ($p < 0.0001$) sedangkan 210 pasien yang tidak mendapat statin menunjukkan peningkatan enzim hati. Kejadian kardiovaskuler terjadi pada 22 (10%) pada 227 pasien dengan gangguan fungsi hati dan 63 orang (30%) pada 210 pasien yang tidak mendapat statin (RR 68%, $p < 0.0001$) (Tabel 1).⁴⁶ Manfaat statin terhadap penyakit kardiovaskuler ini lebih besar daripada pasien tanpa gangguan fungsi hati. Dari studi ini disimpulkan bahwa terapi statin aman dilakukan dan memperbaiki fungsi hati serta mengurangi angka mortalitas pada pasien PJK dengan gangguan fungsi hati ringan sampai moderat yang disebabkan NAFLD.⁴⁶

Tabel 1. Perubahan karakteristik uji fungsi hati pada peserta studi GREACE

	Participants on statins				Participants not on statins			
	Baseline (n=227)	End of study (n=227)	Percentage change	p value	Baseline (n=210)	End of study (n=210)	Percentage change	p value
Total cholesterol (mmol/L)	6.36 (0.70)	4.16 (0.21)*	-35%	<0.0001	6.41 (0.75)	6.21 (0.83)	-3%	0.8
LDL cholesterol (mmol/L)	4.37 (0.47)	2.46 (0.16)*	-44%	<0.0001	4.45 (0.72)	4.24 (0.83)	-5%	0.8
HDL cholesterol (mmol/L)	0.96 (0.18)	1.03 (0.18)*	8%	0.02	0.98 (0.26)	0.96 (0.23)	3%	0.9
Triglycerides (mmol/L)	2.20 (0.63)	1.49 (0.26)*	-32%	<0.0001	2.13 (0.58)	1.98 (0.62)	-7%	0.8
Alanine aminotransferase (IU/L)	57 (8)	37 (6)*	-35%	<0.0001	56 (9)	63 (7)	12%	0.003
Aspartate aminotransferase (IU/L)	49 (7)	26 (4)*	-47%	<0.0001	49 (7)	55 (8)	12%	0.01
γ -glutamyl transpeptidase (IU/L)	70 (10)	38 (6)*	-46%	<0.0001	68 (10)	79 (12)	16%	0.001
EGFR (mL/min per 1.73 m ²)	59 (17)	70 (10)*	19%	<0.0001	68 (19)	64 (18)	-6%	0.8
Cardiovascular events	..	22 (9.7%)	..	..	..	63 (30.0%)	..	..
Cardiovascular events per 100 patient-years	..	3.2	..	..	..	10.0	..	..

Dikutip dari Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376:1916-1922.

MEROKOK

Berhenti merokok dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler. Seseorang yang telah berhenti merokok selama 1 tahun, risiko penyakit jantung koroner (PJK) berkurang sebesar $\cong 50\%$.⁴⁷ Suatu tinjauan terhadap 20 penelitian pada orang yang telah berhenti merokok didapati reduksi risiko relatif (RR) sebesar 36% untuk seluruh penyebab mortalitas (95% CI, 29%-42%) dibandingkan dengan orang yang meneruskan merokok. RR nonfatal berkurang sebesar 32% (95% CI 18%-43%) pada mantan perokok versus orang yang meneruskan merokok.⁴⁸

Studi Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) ke-5 yang merekrut 18.809 pasien dengan acute coronary syndrome (ACS), untuk menilai hubungan berhenti merokok dengan kejadian kardiovaskuler (infark miokard, stroke kematian kardiovaskuler) dan semua penyebab kematian dalam 30 hari setelah kejadian ACS untuk difollow up selama 6 bulan. Dari 64,5% jumlah pasien yang berhenti merokok didapati penurunan kejadian infark miokard sebesar 43% (odds ratio, 0.57; 95% CI 0.36-0.89) dibandingkan dengan yang tetap merokok.⁴⁹ Sebaliknya, terdapat peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler sebesar 3,8 kali lipat pada orang yang tetap merokok dalam 6 bulan. Berhenti merokok memberikan manfaat terhadap perubahan aktivasi platelet, spasme arteri koronaria dan aritmia ventrikel.⁵⁰ Hasil penelitian modifikasi perilaku; merokok, diet dan olahraga setelah infark miokard harus menjadi bagian dari upaya pencegahan sekunder pada kondisi akut ini, bersamaan dengan intervensi farmakologik.⁵¹

DIABETES

Kurang lebih 50-70% seluruh kematian pada pasien diabetes melitus disebabkan PKV. DM tipe 2 meningkatkan risiko kematian akibat PJK sebesar 2-4 kali lipat.⁵² Pasien dengan diabetes mempunyai kecenderungan mendapat sejumlah faktor risiko kardiovaskuler selain hiperglikemia, hipertensi dan dislipidemia. Karena itu, pengontrolan faktor risiko secara agresif terhadap semua faktor risiko amat penting termasuk perubahan gaya hidup dan

intervensi farmakologik. Uji klinis terhadap pasien diabetes melitus menunjukkan reduksi risiko kejadian kardiovaskuler dan pencegahan onset baru diabetes melitus pada pasien tanpa diabetes.^{53,54,55,56}

Studi pengontrolan intensif dengan metformin pada United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34 mendapatkan penurunan semua penyebab mortalitas, terutama disebabkan kematian kardiovaskuler akibat infark miokard, pada subgrup dengan berat badan bertambah dan subjek dengan diabetes melitus tipe 2. Namun, studi The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), merekrut 10.251 pasien DM tipe II untuk mendapatkan terapi intensif untuk mencapai level glycated hemoglobin (HbA_{1c}) di bawah 6,0%, atau terapi standar untuk mencapai target HbA_{1c} 7,0-7,9%. Studi ini diterminasi lebih awal menjadi 3.5 tahun, dari rencana 5 tahun karena mendapatkan tingkat mortalitas 22% lebih besar pada kelompok yang mendapat terapi intensif, juga tidak mengurangi kejadian kardiovaskuler mayor.⁵⁷

Satu metaanalisis yang melibatkan 5 uji acak tersamar yaitu UKPDS 33, UKPDS 34, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) dan VADT ((Veterans Affairs Diabetes Trial), dengan jumlah total pasien dewasa sebanyak 27.802 mendapatkan bahwa terapi intensif mengurangi outcome risiko penyakit kardiovaskuler seperti infark miokard nonfatal, tetapi tidak mengurangi risiko kematian kardiovaskuler atau semua penyebab mortalitas, dan meningkatkan hipoglikemia berat.⁵⁸

OBESITAS DAN OVERWEIGHT (KELEBIHAN BERAT BADAN)

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

pasien berusia 35-75 dengan pengamatan penelitian paling lama selama 44 tahun mendapatkan bahwa risiko relatif kejadian penyakit kardiovaskuler, meliputi angina pectoris, infark miokard, penyakit jantung koroner atau stroke pada pasien overweight [laki-laki : 1,21 (1,05-1,40); wanita 1,20 (1,03-1,41)] dan pada obesitas [laki-laki 1,46 (1,20-1,77); wanita 1,64 (1,37-1,98)].⁶⁰

Data INTERHEART dari penduduk di 5 benua mendapatkan bahwa obesitas abdomen berhubungan dengan risiko infark miokard akut dengan odds ratio sebesar 2,26 (1,90-2,68) pada wanita dan 2,24 (2,03-2,47) pada laki-laki. Hal ini menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler dua kali lebih besar pada semua pasien tanpa membedakan suku di seluruh dunia. Obesitas abdomen dalam penelitian ini diambil dari rasio lingkaran pinggang/ panggul, yang lebih menggambarkan risiko infark miokard daripada pengukuran BMI.⁵ Penelitian Framingham melakukan follow-up terhadap 5.881 peserta selama 14,4 tahun mendapatkan bahwa subjek obes mempunyai risiko dua kali lipat mendapat gagal jantung.⁶⁷ Risiko kematian akibat obesitas juga lebih besar pada laki-laki dan wanita pada semua suku dan usia.⁶⁸

Dalam penelitian prospektif Danish Diet, Cancer dan Health, dengan pasien wanita dan laki-laki berusia 50-64 tahun sebanyak 54.783 orang, mulai tahun 1993-1997 pada baseline tanpa penyakit jantung koroner, dan difollow up selama 7,7 tahun mendapatkan kejadian sindroma koroner akut (ACS, acute coronary syndrome) sebanyak 1.127 kasus. Pasien dengan overweight dan obes mempunyai risiko ACS lebih tinggi. Setiap peningkatan satu unit BMI berhubungan dengan risiko ACS pada wanita dan laki-laki masing-masing sebesar 5% dan 7% ($p < 0,0001$). Namun, pasien obes yang melakukan aktivitas fisik selama 1-3,5 hari per minggu lebih kecil risiko ACS dibandingkan dengan obes tanpa aktivitas. Demikian juga obes tanpa merokok dan melakukan diet sehat dibandingkan dengan perokok tanpa diet.⁶⁹

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

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

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

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

Penyakit jantung koroner sebagai salah satu penyakit kardiovaskuler telah mengalami penurunan yang nyata sebesar 40% antara tahun 1980-2000 di Amerika Serikat.⁷⁸ Reduksi faktor risiko bertanggung jawab terhadap kurang lebih 50% penurunan kematian akibat PJK, termasuk reduksi kolesterol total (24%), tekanan darah sistolik (20%), prevalensi merokok (12%) dan tidak ada aktivitas fisik (5%). 47% penurunan kematian disebabkan tindakan pencegahan setelah infark miokard atau revaskularisasi (11%), terapi inisial infark miokard akut atau angina tidak stabil (10%), pengobatan terhadap gagal jantung (9%), revaskularisasi angina kronik (5%) dan terapi lainnya (12%). Di negara maju lainnya seperti Netherlands, New Zealand, Inggris, Scotlandia, Finlandia^{79,80,81,82,83} juga memperlihatkan trend penurunan akibat pengobatan dan reduksi faktor-faktor risiko yang dapat dilihat pada Gambar 4.⁷⁸ Pada tahun 2007, angka kematian disesuaikan dengan usia akibat penyakit jantung koroner telah menurun di bawah target 162 kematian per 100.000 penduduk – dari 203 per 100.000 tahun 1999 menjadi 135 per 100.000.⁸⁴

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

Gambar 4. Persentase penurunan kematian karena penyakit jantung koroner akibat pengobatan dan perubahan faktor risiko pada berbagai studi populasi di beberapa negara maju.

Dikutip dari . Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Wayne H. Giles, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98.

Gambar 5. Mortalitas PJK di Beijing tahun 1984-1999. Kematian akibat faktor risiko dan kematian yang dicegah atau ditunda dengan pengobatan. BMI, body mass index, AMI, acute myocardial infraction.

Dikutip dari Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110:1236-44.

Dapat disimpulkan bahwa angka mortalitas PJK di negara-negara maju sejak tahun 1980-an telah menurun sekitar 50%, tetapi di negara-negara berkembang seperti di China,⁸⁵ justru terjadi kenaikan. Penelitian Critchley et al., mendapatkan bahwa peningkatan mortalitas PJK di Beijing dari tahun 1984-1999 disebabkan oleh kenaikan kadar kolesterol total sebesar 77%, karena adopsi terhadap diet Barat, diabetes dan obesitas. Pada tahun 1999, pengobatan dan tindakan pembedahan telah berhasil mencegah atau menunda kematian terutama pada infark miokard akut sebesar 41%, hipertensi 24%, angina (15%), pencegahan sekunder (11%), dan gagal jantung (10%) (Gambar 4).⁸⁶ PJK diproyeksikan sebagai penyebab kematian global tahun 2020.⁸⁷

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HUBUNGAN ENDOTHELIAL PROGENITOR CELL DENGAN ATEROSKEROSIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DAFTAR PUSTAKA

1. Vasan RS, Kannel WB. Strategies for cardiovascular risk assessment and prevention over the life course: progress amid imperfections. *Circulation* 2009;120:360-363.
2. Lim H. Revolusi sel punca kedokteran kardiovaskuler vol 1 PT Sofmedia, Jakarta, 2010
3. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104: 2855-2864.
4. Narayan K MV, Ali MK, M.B, Koplan JP. Global noncommunicable Diseases- where worlds meet. *N Eng J Med* 2010; 363: 1196-1198.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-52.
6. Centers for Disease Control. Decline in deaths from heart disease and stroke-United States, 1900-1999. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:649-656.
7. World Economic Outlook Database – April 2015, International Monetary Fund. Accessed 15 May 2015.
8. Pencina MJ, D'Agostino RB, Martin G, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-3084.
9. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease: six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
10. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 2006; 367: 69-78.
11. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-98.
12. Thanassoulis G, Vasan RS. Genetic cardiovascular risk prediction. will we get there? *Circulation* 2010;122:2323-2334.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-1847.

14. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
15. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118: 2243-2251.
16. Eagle KA, Geoffrey S, Ginsburg GS, Musunuru K, Aird WC, Balaban RS, Bennett SK, Blumenthal RS, Coughlin SR, Davidson KW, Frohlich ED, Greenland P, Jarvik GP, Libby P, Pepine CJ, Ruskin JN, Stillman AE, Van Eyk JE, Tolunay HE, McDonald CL, Smith SC. Identifying patients at high risk of a cardiovascular event in the near future. Current status and future directions: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Circulation*. 2010;121:1447-1454.
17. Mozaffarian D, Wilson PWF, William B, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:3031-3038.
18. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res*. 2012;110:624-637.
19. Doney AS, Lee S, Leese GP, Morris AD, Palmer CN. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *Circulation* 2005; 111: 2927-34.
20. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256-1261.
21. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The Cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114:2850-2870.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-1964.
23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
25. Cutler JA, MacMahon SW, Furberg CD. Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension: a review. *Hypertension*. 1989;13: 136-144.
26. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-745.
27. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-3264.
28. Chobanian AV. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007;357:789-96.
29. Izzo JL, Levy D, Black HR. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000;35:1021-4.
30. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
31. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665.

32. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD001841.
33. Turnbull F. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351: 1755-1762.
35. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention Intervention For Endpoint reduction in hypertension study LIFE: a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.
36. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-1429.
37. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–1307.
38. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr; for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615–1622.
39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344: 1383-1389.
40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E; for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
41. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.
42. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, McNnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens*. 2001;19:1139 – 1147.
44. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McNnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
45. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McNnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial– Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*.

- 2003;361:1149-1158.
46. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376:1916-1922.
47. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004:33.
48. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; No. 1:CD003041.
49. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010; 121:750–758.
50. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2301–2305.
51. Patel NB, Balady GI. The Rewards of good behavior. *Circulation* 2010;121;733-735
52. Colagiuri S, Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:617– 623.
53. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
54. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
55. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
56. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J; for the CAPPP Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients: a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens*. 2004;22:645-652.
57. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
58. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
59. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
60. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-1872.
61. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146: 214-22.
62. Resnick HE, Valsania P, Halter JB, Lin X. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:596– 602.
63. Hirani V, Zaninotto P, Primatesta P. Generalised and abdominal obesity and risk of diabetes, hypertension and hypertension-diabetes comorbidity in England. *Public Health Nutr* 2007;1–7.
64. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76 –9.
65. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
66. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1097-1105.
67. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel, WB Vasan RS. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-313.
68. Adams KF, Arthur Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight,

- obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
69. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Joensen AM, Overvad K. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation* 2008;117;3062-3069.
 70. Inoue S, Zimmet P. The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment. February 2000.
 71. Ko GTC, Chan JC, Cockram CS, Woo J. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes* 1999; 23:1136-42.
 72. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin FP, van Staveren WA, Deurenberg P. Relationships between indices of obesity and its comorbidities among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Int J Obes* 2001; 25:1554-62.
 73. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-163.
 74. Lim H. Farmakologi Obat Antiobesitas. In : Prinsip Farmakologi-Endokrin-Infeksi. Pengobatan berbasis patobiologi. PT Sofmedia, 2014, p. 34-72.
 75. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
 76. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003;91:891-894.
 77. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120:863-70.
 78. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Wayne H, Giles, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356:2388-98.
 79. Bots ML, Grobbee DE. Decline of coronary heart disease mortality in the Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:271-6.
 80. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999;81:380-6.
 81. Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Auckland, New Zealand between 1982 and 1993. *Circulation*. 2000; 102: 1151-1156
 82. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981- 2000. *Circulation* 2004;109:1101-7.
 83. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;309:23-7.
 84. Koh HK. A 2020 Vision for healthy people. *N Engl J Med* 2010; 362; 1653-1656.
 85. Beaglehole R. Global cardiovascular disease prevention: time to get serious. *Lancet*. 2001; 358: 661-663.
 86. Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110:1236-44.
 87. Murray C, Lopez A. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-1276.
 88. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109;III-15-III-19.
 89. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 801-9.
 90. Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovas Res*. 2008; 78: 413-421
 91. Rosenzweig A. Circulating Endothelial Progenitors - Cells as Biomarkers. *N Engl J Med* 2005; 353: 1055-1057.
 92. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood* 2000;95:3106-12.
 93. Gunsilius E, Duba HC, Petzer AL, Kahler CM, Gastl GA. Contribution of endothelial cells of hematopoietic origin to blood vessel formation. *Circ Res* 2001;88:E1.
 94. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89:e1-e7.

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