PROFESOR HADYANTO LIM

REVOLUSI
STEM CELL THERAPY
PENYAKIT KARDIOVASKULER
Volume 2

PT. SOFMEDIA

PROFESOR HADYANTO LIM

REVOLUSI
STEM CELL THERAPY
PENYAKIT KARDIOVASKULER

Volume 2

PT. SOFMEDIA

PT. SOFMEDIA

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA
1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak menggunakan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

SM. MD. 99.17.2010

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes, Sp.FK, FESC, FIBA
Revolusi Stem Cell Therapy Penyakit Kardiovaskuler Volume 2

Alamat Distributor : Jl. Mustang, The Palace Residence, Blok B,
No. 39, Medan Polonia
P.T. SOFMEDIA : Jl. Ibus Raya, No. 110, Medan

Design Sampul
Setting &Layout Isi : Tim P.T. SOFMEDIA

Diterbitkan & dicetak oleh P.T. SOFMEDIA - Jakarta
E-mail: sofmedia@hotmail.com

Copyright Pertama : 2011

ISBN : 979-458-576-9

DIPERSEMBAHKAN UNTUK

SOPHIA HADYANTO, S.H., M.H.

*VINA HADYANTO, STEVEN HADYANTO, RICHARD
HADYANTO*

KATA SAMBUTAN

Alhamdulillah,akhirnya buku “Revolusi *Stem Cell Therapy* Penyakit Kardiovaskuler”,volume ini telah terbit. Atas nama pribadi dan Pengurus Pusat Perhimpunan Patobiologi Indonesia, saya mengucapkan selamat atas penerbitan buku tersebut. Buku yang ditulis sejawat Prof. Hadyanto Lim, dr, PhD ini merupakan pelengkap buku serupa volume 1. Buku volume 2 yang memfokuskan pada aplikasi sel punca pada penyakit kardiovaskuler ini diharapkan sangat menarik perhatian para klinisi, mengingat dari berbagai penelitian telah terungkap bahwa peran lingkungan mikro sel punca (*niche stem cell*) sangat penting. Lingkungan mikro telah mengarahkan perkembangan sel punca.

Bila kita mengingat teori metastasis, yaitu *seed and soil theory*, maka peran lingkungan mikro terhadap perkembangan sel kanker yang berada di lingkungan mikro tersebut sangat besar. Metastasis terjadi karena kesesuaian lingkungan mikro dengan kebutuhan sel kanker tersebut. Hal serupa juga terjadi pada lingkungan mikro sel punca. Lingkungan mikro yang mendasari penyakit tertentu tidak sama dengan lingkungan mikro pada kondisi sehat. Keadaan lingkungan mikro ini akan menjadi fokus kajian pada terapi sel punca karena menentukan perkembangan sel punca selanjutnya.

Pada terapi sel punca sekurang-kurangnya akan memunculkan dua pertanyaan mendasar, yaitu (1) siapa yang mengarahkan sel punca menuju ke bagian tubuh yang mengalami kelainan dan (2) siapa yang mengarahkan perkembangan sel punca agar bisa menggantikan sel tubuh yang mengalami kelainan ? Penelitian telah membuktikan bahwa sel punca yang digunakan untuk terapi bisa mengalami (1) transdiferensiasi, (2) fusi dan (3) memberi efek parakrin. Siapa yang mengarahkan ? Sipengarah sel punca akan ikut menentukan nasib terapi sel punca. Bila sampai saat ini terapi sel punca belum memuaskan maka bisa dipahami karena terapi sel punca masih belum sepenuhnya memperhatikan kualitas lingkungan mikronya.

Perkembangan patobiologi telah memasuki ranah *stress cell*,*stress protein* dan *stress gene*, dan bahkan suatu saat akan memasuki *stress quantum*. Penelitian Kazuo Murakami telah mulai membuktikan bahwa kualitas pikiran manusia mampu mempengaruhi ekspresi gen. Hal ini seharusnya menyadarkan kita semua bahwa kondisi sakit tidak terlepas dari kualitas pikiran manusia. Secara logika maka seharusnya otak yang sehat akan mampu menjadikan tubuh kita sehat. Logis kiranya bila mulai dipertanyakan, apakah otak normal dan otak sehat itu sama ?

Akhirnya saya berharap bahwa buku “Revolusi *Stem Cell Therapy* Penyakit Kardiovaskuler” volume 2 ini dapat semakin membuka pemahaman kita bersama, baik para peneliti maupun klinisi, terhadap manfaat dan keterbatasan sel punca untuk terapi penyakit, khususnya di bidang kardiovaskuler. Pemahaman demikian sangat diperlukan agar semakin memacu penelitian sel punca agar terapi sel punca akan semakin berkualitas di Indonesia.

Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS
Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Patobiologi Indonesia

KATA PENGANTAR

Volume II buku ini adalah pelengkap volume I. Buku ini lebih memfokuskan pada hasil penelitian eksperimental pada hewan coba dan penelitian klinis yang mengantarkan pada penggunaan stem cell (sel punca) dalam praktek. Aplikasi klinis dan mekanisme kerja sel punca yang mendasari manfaatnya menjadi dasar pemaparan. Penelitian yang bersifat kontroversial disampaikan untuk menjadi acuan bagi peminat sel punca melakukan penelitian mandiri ataupun untuk penelitian menghasilkan tesis atau disertasi.

Metode penelitian diuraikan secara mendetail. Sehingga dapat dijadikan sebagai pembanding atau acuan. Dengan demikian, dapat diterjemahkan hasil penelitian sel punca ke dalam formulasi hipotesis penelitian atau digunakan dalam praktek klinis. Pemahaman ini penting karena terdapat perlakuan yang amat berbeda antara suatu penelitian terencana baik dengan pasien dalam praktek yang sering disertai komorbiditas.

Penyebab kemajuan dunia kedokteran saat ini adalah karena penelitian. Penerapan hasil penelitian para ilmuwan telah membawa perubahan pengobatan penyakit kardiovaskuler. Dampak tersebut dapat dilihat dari pertambahan usai harapan hidup rata-rata 8 tahun dan kualitas hidup yang meningkat pada pasien penyakit jantung di dunia. Hal ini terjadi karena kemajuan penelitian eksperimental, teknologi dan penelitian klinis. Transplantasi jantung telah meningkatkan harapan hidup seseorang. Namun, keterbatasan dalam ketersediaan organ jantung dan reaksi penolakan yang menghendaki konsumsi obat anti rejeksi seumur hidup, menyebabkan para ilmuwan berupaya mencari solusi yang lebih baik. Penggunaan transplantasi organ dan implantasi jaringan mempunyai keterbatasan daya tahan hidup, paling lama 15 tahun ! Kekurangan implant sintetis dalam menggantikan kerusakan jaringan adalah ketidakmampuan beradaptasi terhadap lingkungan mikro jaringan lokal. Karena itu, perlu dihasilkan materi bagi implantasi jaringan yang bersifat lebih biologis - sebagai terapi. Dalam hal ini, jawaban ditujukan pada penggunaan sel punca baik dari sumsum tulang maupun jantung (*cardiac stem cell*) dan *induced pluripotent stem cell* (iPSC).

Meskipun penelitian lanjut dibutuhkan untuk menjawab penggunaan sel punca dalam klinis, hasil yang diperoleh telah memberikan manfaat nyata terhadap fungsi jantung. Penelitian skala besar sangat diperlukan untuk mendapat jawaban lebih komprehensif tentang penggunaan sel punca dewasa. Sampai sekarang ini, hasil penelitian yang diperoleh sangat menjanjikan. Karena itu revolusi penelitian sel punca yang lebih biologis, memperbaiki sel jantung yang telah rusak melalui proses reparasi dan regenerasi miokard, menjadi tumpuan harapan bagi kelangsungan hidup manusia lebih lama dan berkualitas.

Karena itu, buku ini ditujukan bagi mahasiswa kedokteran dan kesehatan, dokter, peneliti, peminat maupun ilmuwan, yang ingin mengembangkan dan menggunakan terapi ilmu sel punca pada jantung. Untuk mendapat pemahaman ilmu kedokteran biologi pada tingkat molekuler dan seluler dari sel punca, disarankan membaca volume I dengan seksama.

Kedua volume buku ini dipersembahkan kepada istri tercinta, Sophia Hadyanto, SH, MH, dan anak-anak kami, Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, Richard Hadyanto, yang senantiasa memberikan kedamaian dalam kehidupan ini. Semoga kontribusi kami yang kecil ini dapat memberikan pencerahan dalam pengembangan keilmuan demi peningkatan kesehatan manusia.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Kata Sambutan	iv
Kata Pengantar	v

Daftar Isi	vi
1. Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler dan Upaya Penanggulangannya.....	1
2. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan	18
3. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung	41
4. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Akut dan Kronik	71
5. Terapi Sel Punca pada Gagal Jantung.....	94
6. Sel Progenitor Endotel Sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler.....	110
7. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik	124
Indeks.....	139

FAKTOR-FAKTOR RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULER DAN UPAYA PENANGGULANGANNYA

- **PENDAHULUAN**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RISIKO DENGAN MORTALITAS KARDIOVASKULER**
- **HUBUNGAN 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 BERDASARKAN BUKTI TERHADAP KEMATIAN PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- **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 penyakit kardiovaskuler pada negara dengan low income

(low income artinya berpenghasilan US\$825 atau kurang per kapita, high income \$10.066 atau lebih per kapita per tahun)¹ dan middle income (di antaranya) berkisar 80%.⁵ Sebagai negara dengan income tertinggi di dunia, penyakit jantung koroner (PJK) 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 penyakit jantung koroner harus didasarkan pada pengetahuan berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Indonesia termasuk negara dengan middle income, atau negara berkembang, dengan income sekitar US\$3.000 per kapita tahun 2010 dari US\$2.590 di tahun 2009, berdasarkan hasil sensus Badan Pusat Statistik (BPS).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, tahun 1948.⁸ 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, juga 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 Sedangkan faktor-faktor risiko konvensional PKV menjadi target pengobatan untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler jangka panjang.¹⁷

Untuk mendapatkan manfaat penurunan faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian PKV, maka timbul pertanyaan, seberapa besar peran masing-masing faktor risiko dalam menimbulkan penyakit kardiovaskuler? Bagaimana gambaran penurunan faktor risiko terhadap penurunan angka mortalitas PKV? Bagaimana penjelasan kejadian faktor risiko pada tingkat molekuler dan seluler pada PKV-penyakit jantung koroner (PJK) stabil, sindroma koroner akut, infark miokard, dan gagal jantung? Terapi nonfarmakologik dan farmakologik apa yang terbaik dalam menurunkan kejadian

PKV ? Apa manfaat tindakan intervensi, baik percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), atau coronary artery bypass grafting (CABG) ? Apa pula keterbatasan tindakan revaskularisasi miokard tersebut ? Bagaimana manfaat terapi sel punca pada PKV ? Benarkah terapi sel dapat berfungsi ganda sebagai pengganti sel endotel yang telah rusak (reendotelialisasi) dan menimbulkan pembuluh darah kolateral baru ? Kalau begitu, apakah terapi sel punca merupakan harapan bagi setiap penderita PKV karena akan mendapatkan

faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan penyakit 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,

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, tertill atas vs bawah untuk obesitas abdomen, dan kuintil atas dan bawah untuk ApoB/ApoA1. Jika ketiga risiko digantikan dengan merokok sekarang atau sebelumnya, dua tertill 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, 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.

INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-52.

perbaikan ganda secara alamiah, berupa reendotelialisasi dan bypass alamiah? Topik-topik ini menjadi fokus pembahasan dalam bab ini dan bab-bab berikutnya. Untuk itu, terlebih dahulu akan dipaparkan hasil studi klinis tentang

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

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.¹⁸ 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 ANTARA 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).¹⁹

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).¹⁹