

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Permasalahan morbiditas dan mortalitas pada pembedahan jantung terbuka sampai saat ini belum dapat sepenuhnya diturunkan secara signifikan yang tentu saja akan berkaitan dengan biaya yang tinggi. Usaha yang dilakukan *off-pump* maupun *on-pump* belum memberikan hasil yang memuaskan. Adanya fenomena jantung yang tidak segera berkontraksi dengan baik (*Cardiac Stunning*) setelah *cross clamp* dilepas merupakan salah satu masalah yang krusial dimana hal tersebut sangat berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. *Cardiac stunning* dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu; cedera reperfusi, kondisi miokard sejak awal kurang baik, efek dari mesin jantung paru, gangguan elektrolit, dan anemia berat.

Iskemia reperfusi dan mesin jantung paru (CPB) merupakan dua hal yang sangat mempengaruhi insidensi terjadinya *cardiac stunning*. Berdasarkan dari data yang kami peroleh pada operasi bedah jantung dewasa di GBPT RSUD Dr. Soetomo selama tahun 2018, sebanyak 30% kasus dewasa diduga mengalami *myocardial stunning* dari derajat ringan sampai berat.

Dalam prosedur operasi jantung terbuka menggunakan CPB, terdapat periode *cross clamp* pada aorta dan sistem vena cava sehingga miokard tidak mendapat aliran darah yang mengandung oksigen (iskemia). Sebelum

dilakukan prosedur *cross-clamp*, dilakukan usaha pendinginan dan pemberian kardioplegia sehingga otot jantung tidak berkontraksi dengan tujuan meminimalisir laju metabolisme. Bila prosedur *cross clamp* melebihi batas waktu tertentu, akan muncul radikal bebas, terlebih pada fase *rewarming* dimana metabolisme mulai meningkat sehingga *oxygen debt* menjadi lebih besar. Reperfusi akan menimbulkan oksigen berlebih secara mendadak, dimana radikal bebas akan semakin meningkat.

Cardiopulmonary bypass memberikan keuntungan berupa suplai oksigen ke organ lain selain jantung, tetapi aliran yang tidak fisiologis dan jalur berupa sirkuit buatan (tidak seperti pembuluh darah) menyebabkan reaksi pro inflamasi dengan memicu keluarnya TNF alfa, IL-1, IL-6, dan mediator lainnya.

Cedera iskemia reperfusi dan efek dari CPB menyebabkan gangguan fungsi dan kerusakan selular jantung dan organ selain jantung. Cedera tersebut kebanyakan ditelaah oleh klinisi saat diagnostik pasca operatif misalnya menggunakan ekokardiografi, MRI/ *CT- cardiac*, dan pemeriksaan enzim jantung. Namun pengelolaan cedera tersebut sampai saat ini belum bisa ditangani secara signifikan. Kondisi tersebut tentunya dapat meningkatkan biaya yang tinggi pada pasca operasi bedah jantung. Adanya fenomena "*myocardial stunning*" pasca operasi jantung merupakan masalah yang krusial sebagai salah satu bentuk cedera iskemia reperfusi.

Berdasar penelitian sebelumnya, beberapa komponen inflamasi terlibat selama cedera iskemia reperfusi antara lain TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8, dan

kaskade komplemen. Diantara mediator inflamasi tersebut, TNF *alfa* lebih berperan aktif selama cedera iskemia reperfusi dengan keunggulan pada aktivitas biologis dibanding mediator inflamasi lainnya. Peran dan aktivitas TNF *alfa* yang unik selama masa iskemia reperfusi pertama kali dipublikasi oleh Heusch & Shultz. (Shultz *et al.*, 2016)

Peningkatan kadar TNF *alfa* selama pembedahan jantung disebabkan oleh beberapa faktor mekanik dan imunologi. Faktor tersebut diantaranya sebagai dampak *cross clamp aorta* yang menyebabkan cedera iskemia reperfusi, hipoperfusi selama CPB, *shear trauma* akibat benturan mekanik darah selama ekstrakorporal, *inappropriate rewarming* dan Infeksi. (Turer *et al.*, 2010; Duran, 2008)

Dampak TNF *alfa* selama cedera iskemia reperfusi yaitu mendepresi fungsi maupun struktural otot jantung, menginisiasi inflamasi dari mediator lainnya, meningkatkan kemampuan makrofag dalam fagositosis ataupun kemotaksis di jaringan, dan memicu penyebaran oksigen radikal bebas ke sistemik melalui ikatan ekspresi TNF alfa dengan O₂. Pada tingkat sel, TNF *alfa* menyebabkan apoptosis ataupun nekrosis bagi sel dan jaringan. Kerusakan itu merupakan dampak akibat penyebaran stress oksidatif radikal bebas (*malondialdehyde*) serta pengurangan jumlah antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD), dan penurunan kuantitas *heat shock protein* (Hsp-70) sebagai faktor inhibisi TNF alfa. (Garcia-de-la-Ascension, *et al.*, 2013) Dari penelitian sebelumnya menerangkan bahwa peningkatan kadar TNF alfa selama cedera iskemia reperfusi ini berkorelasi dengan terjadinya kerusakan mekanik

jantung maupun organ jaringan lain. (Donnahoo *et al.*, 1999) Karakteristik TNF alfa yang meningkat kadarnya sejak kanulasi aorta dan memiliki *level peak* saat proses pembedahan menjadikan indikator penting pada cedera iskemia reperfusi selama pembedahan jantung.

Pencegahan dan pengendalian bahaya cedera iskemia reperfusi pasca *cross clamp aorta* merupakan upaya dan tantangan para ahli dalam rangka menurunkan mortalitas pasca pembedahan jantung dewasa. Berdasar penelitian Al-Sarraf (Nael *et al.*, 2011) diperoleh bahwa angka mortalitas pasien meningkat 1,6 kali bila masa *cross clamp aorta* lebih dari 90 menit dibanding 60 menit. Banyak teknik yang diupayakan dalam hal proteksi organ agar terhindar dari dampak *cross clamp aorta* dan cedera iskemia reperfusi. (Nael *et al.*, 2011; Donnahoo *et al.*, 1999)

Penelitian sebelumnya menghubungkan antara peningkatan kadar TNF alfa selama cedera iskemia reperfusi dan peningkatan derajat disfungsi organ pada hewan coba. (Zhang *et al.*, 2006; Gao *et al.*, 2007; Gurevitch *et al.*, 1996) Penelitian Zhang dkk, menemukan peningkatan kadar TNF alfa pada koroner dan miokard hewan tikus yang mengalami iskemia. Namun sampai saat ini, belum ada penelitian yang menganalisis penyebab utama peningkatan kadar TNF alfa serta perubahan *superoxide dismutase* (SOD) dan *heat shock protein* (Hsp-70) dengan membandingkan dampak *cardiopulmonary bypass* (CPB) dengan iskemia reperfusi post CPB serta korelasi peningkatan parameter tersebut pada pembedahan jantung terbuka.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Manakah yang lebih dominan menyebabkan peningkatan TNF alfa antara dampak *cardiopulmonary bypass* (CPB) atau iskemia reperfusi post CPB selama pembedahan jantung terbuka?
- 1.2.2 Bagaimana peningkatan kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan ekspresi *heat shock protein* (HSP-70) selama CPB dibanding post CPB?
- 1.2.3 Bagaimana korelasi peningkatan parameter TNF alfa, HSP-70 dan SOD selama pembedahan jantung terbuka?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Menganalisis dampak *cardiopulmonary bypass* (CPB) dan iskemia reperfusi post CPB terhadap peningkatan TNF alfa pada pembedahan jantung terbuka dewasa.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Menilai derajat peningkatan kadar HSP-70 dan SOD selama CPB dibanding post CPB.
2. Menilai korelasi peningkatan kadar TNF alfa, HSP-70 dan SOD selama pembedahan jantung terbuka.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk praktisi:

- Masukan kepada praktisi yang terkait dalam pembedahan jantung mengenai dampak *cardiopulmonary bypass* (CPB) dan cedera iskemia reperfusi.
- Upaya pencegahan bahaya cedera iskemia reperfusi selama pembedahan jantung merupakan prioritas utama.

2. Manfaat untuk keilmuan:

Memberikan gambaran biologi molekular mengenai cedera iskemia reperfusi pada pembedahan jantung yang nantinya dapat digunakan untuk penelitian lanjutan dalam memprediksi disfungsi organ.

3. Manfaat untuk pasien:

- Pasien mendapatkan penanganan awal yang lebih cepat seandainya mengalami morbiditas pembedahan jantung pada penelitian ini.
- Pasien mendapatkan pelayanan anestesi langsung dari peneliti dengan monitoring durante dan post operasi yang ketat dan akurat selama pembedahan