

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit jantung koroner (PJK) masih menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Pada tahun 2004, PJK menyebabkan kematian pada 7,2 juta orang atau 12,2% dari seluruh kematian global. Berdasarkan studi dari *The Global Burden of Disease*, 7,8 juta dari 11,11 juta kematian akibat penyakit jantung koroner diprediksi akan terjadi di negara berkembang pada tahun 2020 (Benjamin et al., 2019). Terapi farmakologis, pemasangan stent, dan operasi *bypass* arteri telah menjadi andalan pengobatan untuk penyakit jantung koroner, sehingga terdapat perbaikan angka kesintasan penderita dengan penyakit jantung koroner (Van Der Spoel et al., 2011). Meskipun angka kesintasan meningkat, lebih dari separuh penderita yang selamat dari infark miokard akut hidup dengan gagal jantung kongestif.

Terapi sel punca jantung telah menjadi pembicaraan yang menarik sejak beberapa dekade terakhir. Berbagai penelitian tentang terapi sel punca ini telah dilakukan pada kondisi infark miokard akut, angina refrakter, maupun *chronic ischemic heart failure (ischemic cardiomyopathy)* (Cheng et al., 2016; Sainsbury et al., 2017). Tujuan utama dari terapi sel punca pada berbagai penelitian adalah regenerasi otot miokard dan revaskularisasi yang diharapkan akan memperbaiki kontraktilitas dan konduksi bioelektris jantung tanpa efek samping yang serius. Sel progenitor endotel (*endothelial progenitor cells / EPCs*) memiliki peran utama dalam pembentukan pembuluh darah baru. EPCs pertama kali berhasil diisolasi

oleh Asahara dan kawan-kawan pada tahun 1997 sebagai suatu sel progenitor hematopoetik dari sel darah tepi (Asahara et al., 2011). Peran utama dari EPCs adalah mendukung proses vaskulogenesis serta memperbaiki kerusakan dan disfungsi endotel (Chopra et al., 2018; George et al., 2011). Fadini mengungkapkan bahwa kadar EPCs dalam darah berhubungan dengan faktor risiko dan prognosa pasien PJK (Fadini et al., 2007). Seiring dengan kemajuan riset tentang EPC beberapa tahun terakhir, EPCs telah menjadi target terapi yang potensial untuk menstimulasi angiogenesis, vaskulogenesis dan memperbaiki kinerja jantung (Siddique, 2010).

Secretome merupakan kumpulan berbagai faktor dan sitokin yang disekresikan oleh sel punca mesenkimal, yang memiliki efek neovaskularisasi dan *cardiac remodeling* (Konala et al., 2016; Vizoso et al., 2017) antara lain *vascular endothelial growth factors* (VEGF), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interleukin-6* (IL-6), *transforming growth factor β* (TGF beta) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (Kwon et al., 2014). *Secretome*, melalui mekanisme aktivitas parakrin, merupakan komponen penting sel punca mesenkimal dalam fungsinya sebagai terapi regeneratif. Sekresi *secretome* oleh sel punca mesenkimal dapat ditingkatkan dengan berbagai cara, salah satunya dengan menggunakan media yang dikondisikan (*conditioned media*) (Cunningham et al., 2018). Sebuah studi mengungkapkan bahwa *secretome* yang disekresikan oleh sel punca mesenkimal plasenta pada media yang dikondisikan dapat meningkatkan proliferasi, migrasi dan juga kapasitas pembentukan sel endotel matang (Kamprom et al., 2016b). *Secretome* dapat pula dihasilkan dari sel punca mesenkimal yang

berasal dari darah tali pusat (*human umbilical cord blood-mesenchymal stem cells / HUCB-MSC*), di mana isolasinya lebih mudah dan memiliki kapasitas ekspansi yang lebih baik (Sibov et al., 2012; Wu et al., 2018), sehingga memberikan kemungkinan untuk menghasilkan migrasi EPC yang lebih baik. *Secretome* telah banyak diteliti memiliki efek yang baik dalam memperbaiki neovaskularisasi dan angiogenesis. Namun pengaruh *secretome* yang dihasilkan dari sel punca mesenkimal darah tali pusat (*hUCB-MSC-derived secretome*) terhadap migrasi sel EPCs belum diketahui.

Statin adalah salah satu senyawa *Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor* yang memiliki efek menurunkan kadar kolesterol dan LDL dalam darah, yang merupakan faktor penting dalam modifikasi resiko pasien PJK. Beberapa penelitian terbaru menyimpulkan bahwa statin memiliki mekanisme pleiotropik dimana statin memberikan efek pada sistem imunologis dan inflamasi vaskular. Efek pleiotropik statin merupakan hasil dari modulasi fungsi endotel dan penurunan proses inflamasi (Davignon, 2004). Atorvastatin dikatakan memiliki efek proliferasi, migrasi, adhesi, diferensiasi, dan mengurangi apoptosis pada EPC, yang merupakan sel induk endotel (Hristov et al., 2003). Atorvastatin terbukti merupakan obat golongan statin terbaik yang mampu memodulasi proses proliferasi dan migrasi (Meuthia et al., 2017; Oktaviono et al., 2019). Selain proliferasi, proses migrasi EPC dalam proses vaskulogenesis juga terbukti dapat dimodulasi dengan pemberian statin, melalui aktivasi jalur PI3-K/Akt/eNOS, yang merupakan jalur yang sama dengan berbagai *growth factors* dalam proses angiogenesis, seperti VEGF (Dimmeler et al., 2001). Meskipun secara teoritis,

secretome dan atorvastatin memodulasi proses proliferasi dan migrasi EPCs dengan jalur yang sama, namun efek potensiasi antara keduanya belum pernah diteliti.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan perlakuan *secretome* dibandingkan dengan perlakuan kontrol?
2. Apakah terdapat peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan perlakuan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan perlakuan atorvastatin saja?
3. Apakah terdapat peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan perlakuan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan perlakuan *secretome* saja?
4. Apakah terdapat peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan perlakuan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan kontrol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan *secretome* dan grup kombinasi dibandingkan kelompok perlakuan lain.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Menganalisis peningkatan migrasi EPCs darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan *secretome* dibandingkan dengan grup kontrol
2. Menganalisis peningkatan migrasi EPC darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan grup atorvastatin saja
3. Menganalisis peningkatan migrasi EPC darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan grup *secretome* saja
4. Menganalisis peningkatan migrasi EPC darah tepi pasien PJK stabil pada grup yang diberikan kombinasi atorvastatin dan *secretome* dibandingkan dengan grup kontrol

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai upaya peningkatan kemampuan migrasi EPC darah tepi pasien PJK stabil.
2. Menambah dasar pemahaman dan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh *secretome* terhadap peningkatan kemampuan mobilisasi EPC.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai bahan pertimbangan untuk terapi *secretome* pada penderita PJK stabil dalam peranannya meningkatkan kemampuan migrasi EPC.
2. Memberikan sarana informasi dalam hal *regenerative therapy* di bidang kardiovaskular sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya (*in-vivo ataupun uji klinis*).