

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Iskemia merupakan suatu kondisi yang terjadi akibat berkurangnya aliran darah yang kaya oksigen, glukosa serta substansi lain yang diperlukan untuk metabolisme jaringan. Hal ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh penyumbatan pembuluh darah (Wu *et al.*, 2018; Sidawy and Perler, 2019). Sejauh mana jaringan dari berbagai organ tubuh mampu mentolerir iskemia sangat bervariasi dan tergantung pada metabolisme dasar tiap-tiap jaringan tubuh. Mengembalikan aliran darah atau reperfusi ke jaringan yang mengalami iskemik sangat penting untuk mencegah cedera sel yang permanen. Namun, reperfusi akibat iskemik jaringan juga dapat memicu kerusakan jaringan yang menghasilkan berbagai efek samping, baik itu bersifat lokal pada jaringan yang mengalami iskemik atau bersifat sistemik pada organ-organ tubuh yang lain. Kerusakan akibat reperfusi jaringan setelah suatu periode iskemia ini disebut cedera iskemia reperfusi (CIR) (Aboyans *et al.*, 2018) (Maiti and Bidinger, 2019) (Widgerow, 2014).

Iskemia tungkai akut atau *acute limb ischemia* (ALI) terjadi akibat penurunan perfusi ke tungkai yang terjadi secara tiba-tiba dan mengancam viabilitas tungkai dan seringkali membutuhkan tindakan revaskularisasi segera. Beberapa studi melaporkan insiden iskemia tungkai akut sekitar 1,5 kasus per 10.000 orang per tahun. Populasi yang berisiko diantaranya adalah perokok, usia lebih dari 50 tahun dengan diabetes melitus, pasien gagal ginjal. Angka mortalitas

dari ALI berkisar 15-20 % dan angka morbiditas 25% dilakukan amputasi dan 5-25% dilakukan fasciotomi (Aboyans *et al.*, 2018) (Maiti and Bidinger, 2019)(Gerhard-Herman *et al.*, 2017). Etiologi ALI diantaranya emboli dan thrombosis serta latrogenik terkait prosedur vaskular. Revaskularisasi merupakan tujuan utama dari tatalaksana iskemia tungkai akut. Reperfusi tungkai yang mengalami iskemia dapat menyelamatkan tungkai dari amputasi tetapi CIR juga dapat mengakibatkan kerusakan yang bersifat sistemik berupa kerusakan organ-organ tubuh (jaringan paru, hepar, ginjal, jantung dan otak) yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas (Granger and Kviety, 2015) (Leurcharumee *et al.*, 2018)(Nemeth *et al.*, 2014).

Jaringan paru adalah organ target yang mudah terpengaruh dan kerusakan akibat CIR dapat menyebabkan cedera paru akut atau *acute lung oedema* (ALO) dan sindrom gangguan pernapasan akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Kondisi tersebut merusak endotel dan epitel pada parenkim paru yang mengakibatkan edema dan difusi gas yang terganggu (H.B.D. *et al.*, 2018)(Wang *et al.*, 2017) dengan tingkat mortalitas yang sangat tinggi sekitar 25 - 40% (Dos Santos *et al.*, 2015)(H.B.D. *et al.*, 2018) (Widgerow, 2014).

Kerusakan yang terjadi pada jaringan paru secara mikroskopis berupa adanya edema, kongesti alveoli, perdarahan, infiltrasi atau agregasi neutrofil pada alveoli atau dinding pembuluh darah. Greca dkk membagi kerusakan jaringan paru akibat cedera iskemia reperfusi menjadi beberapa derajat yang dievaluasi secara histopatologis. (Aboyans *et al.*, 2018) (Granger and Kviety, 2015) (Wu *et al.*, 2018).

Pentoxifylline adalah turunan methylxanthine dengan beberapa sifat hemorheologis. Pentoxifylline khususnya menghambat adhesi neutrofil pada endotel dan mencegah degranulasi leukosit. Penghambatan adhesi neutrofil di jaringan paru akan mengurangi kerusakan sel-sel endotel dan epitel pada parenkim paru yang dapat mengakibatkan edema paru dan gangguan difusi gas pada parenkim paru (Takhtfooladi & Moayer, 2015) (Takhtfooladi *et al.*, 2018).

Vitamin C adalah antioksidan endogen, dengan menangkal ROS sehingga mengurangi radikal bebas. Beberapa studi eksperimental menunjukkan bahwa vitamin antioksidan termasuk asam askorbat menghasilkan efek sitoprotektif dengan melindungi endotel mikrovaskuler terhadap adhesi neutrofil (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Widgerow, 2014).

Dari penelitian sebelumnya belum ada yang mengangkat mengenai efek terapi kombinasi Pentoxifylin dan Vitamin C dalam mengurangi efek CIR pada jaringan paru. Beberapa penelitian menunjukan efek proteksi pemberian Pentoxifylline dikombinasikan dengan terapi lain dan vitamin C dikombinasikan dengan terapi lain. Pemberian kombinasi Pentoxifylline dan vitamin C diharapkan dapat meningkatkan perlindungan pada jaringan paru akibat CIR pada tungkai (Leurcharusmee *et al.*, 2018) (Takhtfooladi & Moayer, 2015) (Takhtfooladi *et al.*, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat penurunan derajat kerusakan jaringan Paru akibat CIR pada pemberian terapi kombinasi vitamin C dan pentoxifylline dan tanpa pemberian terapi kombinasi vitamin C dan pentoxifylline?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa pemberian terapi kombinasi Pentoxifylline dan vitamin C dapat menurunkan derajat kerusakan jaringan paru akibat CIR tungkai akut.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui dan membandingkan derajat kerusakan jaringan Paru akibat CIR pada pemberian terapi kombinasi vitamin C dan pentoxifylline dan tanpa pemberian terapi kombinasi vitamin C dan pentoxifylline

Untuk mengetahui dan membandingkan edema dan jumlah sel polimorfonuklear (PMN) pada sel paru yang rusak akibat CIR tungkai akut setelah dilakukan pemberian terapi kombinasi Pentoxifylline dan vitamin C

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai peran pemberian kombinasi Pentoxifylline dan vitamin C terhadap perbaikan kerusakan jaringan paru akibat CIR tungkai akut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan untuk terapi tambahan dalam mengatasi komplikasi akibat CIR tungkai akut.