

## TINJAUAN PUSTAKA

### Manifestasi Klinis Iskemik dan Injuri Reperfusi

Erwin Pradian, Rizki, Tinni Trihartini Maskoen

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

#### Abstrak

Walaupun restorasi aliran darah ke organ iskemik adalah penting untuk mencegah cedera jaringan ireversibel, reperfusi dapat mengakibatkan respon inflamasi lokal dan sistemik yang dapat menambah cedera jaringan lebih dari yang dihasilkan oleh iskemia saja. Kerusakan sel setelah reperfusi jaringan yang sebelumnya iskemik layak didefinisikan sebagai cedera iskemia-reperfusi (I-R). Cedera I-R ditandai dengan produksi oksidan, aktivasi komplemen, adhesi sel leukosit-endotel, agregasi trombosit-leukosit, peningkatan permeabilitas mikrovaskular dan penurunan relaksasi endotelium-dependen. Dalam bentuk yang terburuk, I-R cedera dapat menyebabkan disfungsi multiorgan atau kematian. Meskipun pemahaman dari patofisiologi dasar cedera I-R secara signifikan telah maju dalam dekade terakhir, ide-ide eksperimental belum sepenuhnya diintegrasikan ke dalam praktek klinis. Selanjutnya, pengobatan cedera I-R masih dibatasi oleh fakta bahwa penghambatan I-R saat peradangan dapat mengganggu respons pelindung fisiologis atau mengakibatkan immunosupresi. Reperfusi tepat waktu pada daerah iskemik berisiko tetap menjadi landasan praktek klinis. Namun demikian, Pendekatan terapi seperti preconditioning iskemik, reperfusi terkontrol dan antioksidan, terapi komplemen atau terapi neutrofil dapat berkontribusi untuk mencegah atau membatasi cedera I-R.

**Kata kunci:** Disfungsi multi organ, iskemia reperfusi, oksigen radikal

### Clinical Manifestations of Ischaemic and Reperfusion Injury

#### Abstract

Although restoration of blood flow to an ischaemic organ is essential to prevent irreversible tissue injury, reperfusion per se may result in a local and systemic inflammatory response that may augment tissue injury in excess of that produced by ischaemia alone. Cellular damage after reperfusion of previously viable ischaemic tissues is defined as ischaemia-reperfusion (I-R) injury. I-R injury is characterized by oxidant production, complement activation, leucocyte endothelial cell adhesion, platelet-leucocyte aggregation, increased microvascular permeability and decreased endothelium-dependent relaxation. In its severest form, I-R injury can lead to multiorgan dysfunction or death. Although our understanding of the pathophysiology of I-R injury has advanced significantly in the last decade, such experimentally derived concepts have yet to be fully integrated into clinical practice. Treatment of I-R injury is also confounded by the fact that inhibition of I-R-associated inflammation might disrupt protective physiological responses or result in immunosuppression. Thus, while timely reperfusion of the ischaemic area at risk remains the cornerstone of clinical practice, therapeutic strategies such as ischaemic preconditioning, controlled reperfusion, and anti-oxidant, complement or neutrophil therapy may significantly prevent or limit I-R-induced injury in humans.

**Key words:** Ischemic reperfusion, mutly organ dysfunction, radical oxygen

---

**Korespondensi:** Erwin Pradian, dr., SpAn-KIC. KAR. M. Kes, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161, Tlp 022-2038285, Faks 022-2038306, *Mobile* 081320360511, *Email* pradian1@yahoo.com

## Pendahuluan

Iskemia dan injuri reperfusion merupakan kejadian yang penting pada periode pasca operatif terutama pascaoperasi-operasi besar misalnya operasi aorta, jantung, digestif atau operasi-operasi dimana terjadi periode iskemia selama operasi. Meskipun restorasi aliran darah ke daerah yang iskemik merupakan hal yang penting untuk mencegah kerusakan yg permanen akibat iskemik, reperfusi aliran darah ini sendiri dapat menyebabkan respons inflamasi lokal dan sistemik yang berakibat terjadinya kerusakan jaringan diluar kerusakan yang disebabkan iskemik itu sendiri.

Kejadian iskemia ini selanjutnya akan menyebabkan serangkaian perubahan biomolekular dalam tubuh diawali kurangnya pasukan oksigen pada sel menyebabkan kegagalan pembentukan energi adenosin trifosfat (ATP) yang berakibat sel gagal untuk mempertahankan integritasnya. Proses selanjutnya terjadi lisis dari membran sel dan terbentuknya oksigen radikal *reactive oxygen species* (ROS) dan nitrogen radikal *reactive nitrogen species* (RNS). Pada saat sirkulasi sistemik membaik, ROS dan RNS yang terbentuk ini selanjutnya akan terbawa ke tempat yang lebih jauh yang kemudian merusak sel dan organ-organ lain.

Kejadian iskemik reperfusi ini sering menjadi masalah terutama pada operasi-operasi transplantasi baik itu operasi jantung *cardio angioplastic bypass graft* (CABG), operasi vaskular, operasi bedah plastik atau operasi-operasi transplantasi organ, karena pada operasi-operasi tersebut akibat dari iskemik reperfusi itu dampaknya dapat langsung terlihat pada organ yang di transplantasi. Walaupun demikian sebenarnya kejadian iskemik reperfusi ini dapat terjadi pada semua operasi dimana fase iskemik intraoperatif seringkali tidak terlihat, dan dampak iskemik reperfusi ini lebih jelas pada pasien-pasien kritis.

### Patofisiologi Injuri Iskemik Reperfusi Efek Selular terhadap iskemia

Oksigen sangat diperlukan untuk mempertahankan fisiologi tubuh secara normal. Pembentukan ATP melalui *oxydative phosphorylation* sangat penting untuk memelihara stabilitas membran sel

dimana apabila terjadi defisit dari ATP ini dapat menyebabkan kerusakan terhadap lipid selular, asam nukleat dan protein. Dengan demikian konsentrasi oksigen sistemik dan selular diatur secara ketat melalui berbagai proses baik enzimatik maupun ekspresi protein.<sup>5</sup>

Iskemik yang berkepanjangan mengakibatkan perubahan ultrastruktur dan metabolik sel. Meskipun toleransi terhadap hipoksia bergantung tipe sel (kebutuhan metabolik sel dan kemampuan adaptasi secara intrinsik) akan tetapi nekrosis sel umumnya terjadi pada keadaan anoksia (tidak ada oksigen) ataupun hipoksia berat (suplay oksigen tidak mencukupi kebutuhan) yang berkepanjangan. Perubahan ultrastruktur sel dan metabolik sel akibat iskemia atau hipoksia dapat dilihat seperti pada tabel 1.

Akibat kurangnya oksigen, membran sel berada dalam keadaan terdepolarisasi dimana  $\text{Na}^+$  masuk ke dalam sel dan  $\text{K}^+$  keluar sel. Pada keadaan normal sel akan mengalami repolarisasi dengan memompa  $\text{Na}^+$  dari sel dan masuknya  $\text{K}^+$  ke mbali ke dalam sel. Proses ini memerlukan enzim Na-K-ATP-ase dan ATP yang cukup. Pada keadaan hipoksia sel, ATP yang terbentuk tidak mencukupi untuk proses ini sehingga sel terus menerus dalam keadaan terdepolarisasi. Selain itu akibat masuknya  $\text{Na}^+$ , air secara pasif masuk ke dalam sel menyebabkan edema sel. Laktat yang terbentuk dari glikolisis anaerob menyebabkan hiperlaktatemia. Hiperkalemia juga terjadi pada keadaan hipoksia dan asidosis ini, yang menggambarkan besarnya derajat kerusakan sel dan makin nyata terlihat apabila disertai dengan gangguan produksi urin oleh ginjal.

Akibat membran sel mengalami depolarisasi yang terus-menerus, akan membuka saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang mengakibatkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel. Selain itu pula depolarisasi membran menyebabkan dilepaskannya neurotransmitter asam amino eksitator (glutamat) yang akan berikatan pada reseptor NMDA (*N-Methyl D-Aspartat*) dan selanjutnya akan mengaktifasi NMDA untuk membuka saluran  $\text{Ca}^{2+}$  dengan akibat semakin banyaknya  $\text{Ca}^{2+}$  yang masuk ke dalam sel. Keadaan hipoksia sel juga mengakibatkan retikulum endoplasma melepaskan  $\text{Ca}^{2+}$  ke sitoplasma. Akumulasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sitoplasma akan mengaktifkan serangkaian proses enzimatik

dalam sel (*lipid peroxidase*) yang akan melisis membran sel.

### **Efek vaskular terhadap hipoksia**

**Vaso-endothelial edema:**

Penurunan pembentukan ATP akibat metabolisme anaerob akan menyebabkan penurunan fungsi pompa Na-K di membran sel, sehingga Natrium dan air akan memasuki sel dan menyebabkan edema sel.

### **Microvascular obstruction:**

Iskemia reperfusi akan menyebabkan aktivasi lekosit, terjadinya chemotaxis dan penempelan lekosit pada endotel vaskular melalui L-selectin (permukaan sel darah putih) dan *Inter Cellular Adhesion Molecule-1/ ICAM-1* (permukaan endotel). Hal ini akan menyebabkan menumpuknya lekosit di sekitar endotel kapiler dan menyebabkan obstruksi mekanik.

### **Vaso-endothelial damage:**

Pengaktifan lekosit di sekitar endotel akan mengakibatkan pelepasan ROS, protease, elastase yang toksik terhadap endotel dan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, edema, trombosis dan kematian endotel.

### **Hipoksia Vaskular**

Patogenesis cedera I-R dimulai dengan hipoksia pada endotelium vaskular yang tidak hanya berfungsi sebagai penghalang pembuluh darah, tetapi juga mengatur lalu lintas leukosit polimorfonuklear (PMN). Seperti telah disebutkan sebelumnya, hipoksia mengaktifkan baik jalur transkripsi dan non-transkripsi, dan ada keterkaitan antara respons jaringan terhadap hipoksia dan inflamasi akut. Misalnya, selama hipoksia PMN dimobilisasi dari ruang intravaskular ke interstitium, dan respons tersebut dapat memberikan kontribusi yang signifikan terhadap kerusakan jaringan selama reperfusi berikutnya. Selain itu, migrasi sel myeloid ke daerah peradangan sangat tergantung pada jalur hipoksia-adaptif. Migrasi PMN melalui penghalang endotel dapat mengganggu hambatan jaringan tersebut dan menciptakan potensi kebocoran cairan ekstrasvaskular dan terjadinya edema.

Banyak mekanisme perlindungan endogen

untuk membentengi penghalang vaskular selama iskemik. Aktivasi PMN melepaskan berbagai mediator larut yang mengatur permeabilitas vaskular, termasuk glutamate dan nukleotida adenin dalam bentuk ATP atau adenosin monofosfat (AMP) yang, melalui konversi metabolik, membebaskan adenosin di permukaan pembuluh darah. Secara khusus, adenosin melindungi fungsi penghalang mikrovaskular endotel dengan pembentukan kembali kontak sel-sel endotel setelah terjadinya transmigrasi PMN. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa hipoksia secara berbeda memengaruhi permeabilitas pembuluh darah dalam respons teraktivasi PMN. Hipoksia endotel menunjukkan peningkatan respons proteksi terhadap PMN yang teraktivasi melalui turunan PMN-ATP. Selanjutnya, metabolisme ATP ekstraselular dan sinyal diperkuat oleh transkripsi yang dipengaruhi peningkatan apyrase permukaan endotel fungsional (CD39), 5'-ecto-nucleotidase (CD73) dan adenosin A2B-reseptor (AdoRA2B). Dengan demikian, hipoksia memulai koordinasi respons proteksi penghambat endotel yang terkait dengan peningkatan konsentrasi adenosin ekstraselular dan sinyal (Gambar 1).

Sebaliknya, PMN juga membebaskan faktor yang dapat mengganggu penghalang endotel. Aktivasi PMN melalui  $\beta$ 2-integrin merangsang pelepasan faktor yang dapat larut yang menginduksi penataan ulang endotel cytoskeletal dan pembentukan gap, dan meningkatkan permeabilitas. Salah satu faktor permeabilitas PMN larut yang diturunkan adalah heparin-binding protein (HBP), juga dikenal sebagai azurocidin atau CAP37 yang merupakan anggota dari keluarga serprocidin peptida kationik. HBP, tidak seperti protein granul neutrofil lainnya (misalnya elastase, cathepsin G), menginduksi perubahan  $Ca^{2+}$ -dependent cytoskeletal di kultur endotel dan memicu kebocoran makromolekul in vivo. Menariknya, sel-sel endotel sendiri baru-baru ini menunjukkan pelepasan HBP, yang berarti terjadi permeabilitas self-regulasi pada beberapa kondisi.

### **Peran Leukosit**

Kerusakan I-R ditandai dengan aktivasi leukosit, kemotaksis, leukosit adhesi sel endotel, dan transmigrasi. Sel Darah Putih berinteraksi dengan

**Tabel 1 Efek selular terhadap iskemia dan/ hipoksia**


---

Asidosis Selular
Gangguan potensial membran
Gangguan distribusi ion (peningkatan rasio Ca <sup>2+</sup> /Na <sup>+</sup> intraselular)
Edema sel
Disorganisasi Sitoskeletal
Peningkatan hipoxantin
Penurunan ATP
Penurunan fosfokreatin
Penurunan glutation
Stabilisasi dan translokasi <i>hypoxia inducible factor-1</i> (HIF-1)
Peningkatan adhesi leukosit

---

endotelium pembuluh darah melalui serangkaian langkah-langkah yang berbeda ditandai oleh 'rolling' pada endothelium, ikatan kuat leukosit ke endotel, dan transmigrasi leukosit ke endotelium (Gambar 2).

Menurut paradigma multi tahap, langkah pertama diprakarsai oleh I-R meningkatkan ekspresi permukaan endotel P-selectin (CD62P), yang berinteraksi dengan counter-receptor P-selectin glikoprotein leukosit 1 (PSGL-1). Hasil awal interaksi afinitas rendah pada ikatan intermiten leukosit-endotel atau 'leukosit rolling'. Ikatan kuat leukosit dihasilkan dari interaksi  $\beta 2$  leukosit integrin CD11a/CD18 dan CD11b/CD18 berikutnya dengan molekul adhesi antarsel endotel 1 (ICAM-1). Transmigrasi Leukosit ke kompartemen interstitial yang difasilitasi oleh molekul adhesi sel endotel-trombosit 1 (PECAM-1) konstitutif di sepanjang pertemuan sel endotel. Setelah mencapai kompartemen ekstravaskular, leukosit yang teraktifkan melepaskan ROS toksik, protease dan elastases, mengakibatkan peningkatan mikrovaskular permeabilitas, edema, thrombosis dan kematian parenkim sel. Akumulasi PMN dalam kompartemen ekstravaskuler juga difasilitasi oleh interleukin 8 (IL-8) yang dilepaskan dari jaringan hipoksia, menghasilkan *gradien chemotactic* yang mengarahkan neutrofil dari ruang intravaskuler ke arah interstitium hipoksia.

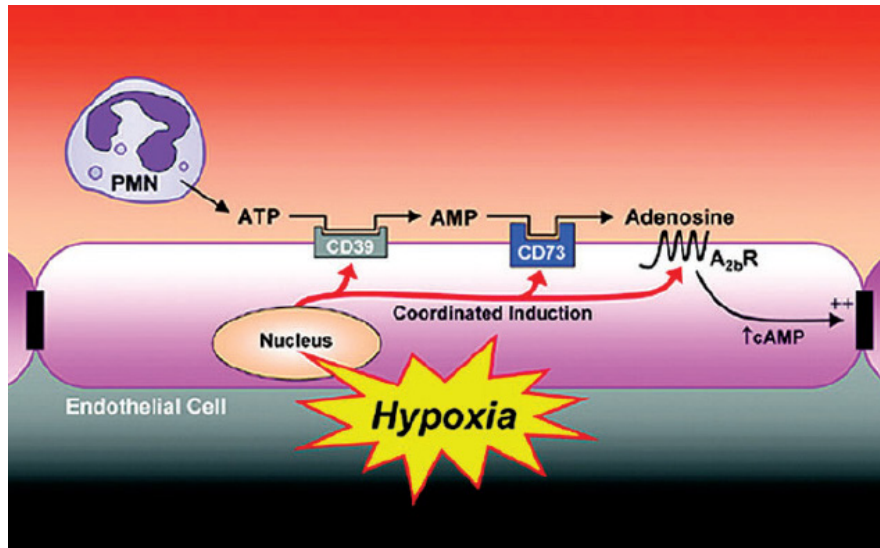
### Fenomena No-Reflow

Fenomena no-reflow mengacu pada pengamatan klinis bahwa aliran darah ke organ iskemik sering tidak sepenuhnya pulih setelah terjadi oklusi pembuluh darah. Mekanisme yang mungkin meliputi peningkatan agregasi trombosit-leukosit, adhesi sel endotel-leukosit, akumulasi

cairan interstitial dan penurunan vasorelaksasi dependen endotelium. Fenomena no-reflow dapat bermanifestasi klinis sebagai disfungsi organ dalam periode pasca-reperfusion (misalnya *myocardial stunning*), kegagalan cangkok atau transplantasi, meningkatnya ukuran infark. Studi eksperimental menunjukkan peran sentral adhesi/perangkap leukosit dalam fenomena no-reflow, setelah leukosit menurun dalam model ini aliran darah koroner meningkat, berkurangnya ukuran infark miokard dan berkurangnya aritmia ventrikel. Peran *spesies oksigen reaktif* (ROS)

Reperfusion jaringan iskemik menghasilkan pembentukan ROS toksik, termasuk anion superoksida (O<sup>2-</sup>), hidroksil radikal (OH<sup>•</sup>), asam hipoklorit (HOCl), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan peroxynitrite yang diturunkan dari NO. Iskemia selular menghasilkan degradasi ATP untuk membentuk hipoksantin. Pada kondisi fisiologis normal, hipoksantin teroksidasi oleh dehidrogenase xanthine menjadi xanthine. Namun, dehidrogenase xanthine dikonversi menjadi xantin oksidase selama iskemia. Tidak seperti dehidrogenase xanthine, yang menggunakan nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) sebagai substratnya, oksidase xanthine menggunakan oksigen, sehingga selama iskemia itu dapat mengkatalisis konversi hipoksantin untuk xanthine, sehingga menghasilkan pembentukan berlebih kadar hipoksantin pada jaringan. Ketika oksigen kembali diperkenalkan selama reperfusion, terjadi konversi hipoksantin berlebih oleh xanthine oksidase dalam pembentukan ROS toksik.

ROS dapat menyebabkan cedera jaringan melalui beberapa mekanisme. Karena ROS merupakan oksidator dan reduktor, ROS secara langsung merusak membran selular melalui



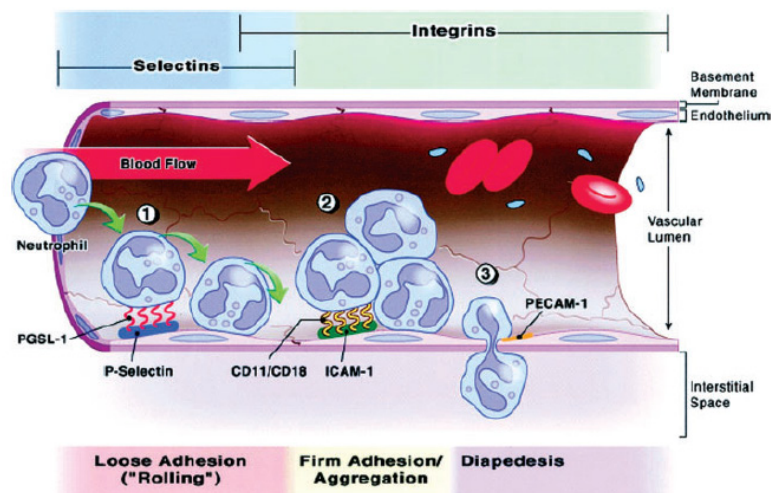
Gambar 1 Model metabolisme nucleotide dan signaling nukleotida dalam keadaan sel hipoksia

peroksidasi lipid. ROS juga merangsang aktivasi leukosit dan chemotaksis dengan menginduksi pembentukan membran plasma fosfolipase A2 yang dimediasi asam arakidonat, prekursor penting dari sintesis eicosanoid (misalnya tromboksan A2 dan leukotriene B4). Akhirnya, ROS meningkatkan adhesi molekul leukosit dan ekspresi gen sitokin oleh aktivasi faktor transkripsi seperti  $\kappa B$  faktor nuklir (NF- $\kappa B$ ) dan aktivator protein 1 (AP-1).

### Peranan Komplemen

I-R menyebabkan aktivasi komplemen dan pembentukan beberapa mediator inflamasi kunci

yang dapat mengubah homeostasis vaskular, termasuk C3a anaphylatoxins dan C5a, dan komponen pelengkap iC3b dan C5b-9.32 C5a adalah mediator inflamasi yang paling ampuh, dimana kekuatannya kurang lebih 20 kali lebih kuat dibanding dengan C3a. Selain perangsangan langsung aktivasi leukosit dan chemotaxis, C5a lebih lanjut dapat memperkuat respons inflamasi terhadap I-R dengan menginduksi produksi dan pelepasan beberapa sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1, IL-6, protein chemoattractant monosit 1 (MCP-1) dan tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).



Gambar 2 I-R menyebabkan pelekatan leukosit-sel endothelial dan transmigrasi

Fungsi endotel vaskular juga dapat diubah oleh C5b-9 dan iC3b. iC3b terbentuk setelah pembelahan C3b dan merupakan ligan spesifik untuk adhesi leukosit pada endotel vaskular melalui integrin  $\beta 2$  CD11b/CD18 (Mac-1). C5b-9 mengaktifkan NF- $\kappa$ B endotel untuk meningkatkan transkripsi dan ekspresi adhesi molekul leukosit. Adhesi molekul leukosit diatur oleh komplemen termasuk sel adhesi molekul vaskular 1 (VCAM-1), ICAM-1, E-selectin dan P-selectin. C5b-9 juga telah terbukti meningkatkan aktivasi leukosit dan chemotaxis dengan menginduksi IL-8 endotel dan sekresi MCP-1. Akhirnya, C5b-9 secara langsung dapat merubah tonus vaskular dengan menghambat relaksasi endotelium dependen dan menurunkan monofosfat siklik guanosa endotel (cGMP). Dengan demikian aktivasi komplemen lebih lanjut dapat membahayakan aliran darah menyebabkan iskemik jaringan dengan mengubah homeostasis vaskular dan mempromosikan leukosit-endotel *adherence*.

#### **Manifestasi Klinis Cedera Iskemik-Reperfusion**

Sebuah spektrum yang luas dari manifestasi klinis cedera I-R telah dijelaskan, mulai dari aritmia reperfusion sementara sampai berkembang fatal menjadi MODS. Sementara respons terhadap I-R dapat bervariasi antara individu, faktor risiko seperti diabetes, hipertensi atau hiperkolesterolemia meningkatkan kerentanan microvasculature untuk terjadinya cedera I-R.

#### ***Myocardial Stunning***

*Myocardial Stunning* dapat didefinisikan sebagai disfungsi miokard persisten setelah reperfusion meskipun tidak adanya kerusakan yang ireversibel. Disfungsi kontraktile bersifat sementara dan sepenuhnya reversibel dengan waktu, meskipun dukungan mekanik atau inotropik sementara mungkin diperlukan. *Myocardial Stunning* harus dibedakan dari ‘hibernate’ miokardium, yang didefinisikan sebagai disfungsi miokard iskemia persisten terkait saat istirahat (reperfusion belum terjadi). Mekanisme *Myocardial Stunning* termasuk penurunan sintesis ATP, kejang *microvasculature* koroner atau penyumbatan, cedera sitotoksik yang dimediasi ROS dan perubahan pelepasan dan *uptake* kalsium intraseluler.

#### **Reperfusion Aritmia**

Reperfusion Aritmia sering terjadi pada pasien yang menjalani terapi trombolitik atau revaskularisasi bedah miokard, dan mungkin menjadi penyebab kematian mendadak setelah iskemia koroner berkurang. Selanjutnya, takikardia ventrikel, fibrilasi ventrikel atau irama idioventricular sering diamati mengikuti IR miokard pada hewan dengan arteri koroner normal, terutama jika terjadi reperfusion tiba-tiba setelah 15–20 menit iskemik. Reperfusion aritmia mungkin sebagian terjadi karena perubahan tiba-tiba dan konsentrasi ion cepat dalam jaringan iskemik pada reperfusion. Reflow bertahap atau reperfusion asam sementara dapat mengurangi kejadian aritmia yang malignan. Sebaliknya, studi terapi trombolitik pada pasien infark miokard akut jelas menunjukkan kejadian aritmia maligna yang lebih rendah dari pada pasien yang tidak diobati, hal ini menunjukkan reperfusion secara keseluruhan menurunkan risiko timbulnya kematian mendadak.

#### **Cedera Iskemia Reperfusion Sistem Saraf Pusat**

Cedera reperfusion pada sistem saraf pusat (SSP) berperan pada morbiditas dan mortalitas stroke, trauma kepala, endarterektomi karotis, perbaikan aneurisma aorta dan serangan sirkulasi hipotermia. Cedera I-R SSP ditandai dengan gangguan *blood brain barrier*, mengakibatkan edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial dan transmigrasi leukosit ke dalam jaringan sekitar otak. Sel Darah Putih kemudian dapat melepaskan berbagai protease, mediator derivat lipid dan ROS yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan ireversibel, terutama iskemik pada jaringan penumbra. Selain itu, karena hilangnya vasoreaktivitas cerebral dapat terjadi hiperemi reaktif yang dapat memperburuk edema otak. Jadi cedera I-R pada SSP dapat bermanifestasi klinis pada memburuknya sensorik, motorik atau fungsi kognitif dan bahkan kematian.

#### **Cedera iskemia-reperfusion gastrointestinal**

Mirip dengan cedera I-R SSP, cedera I-R gastrointestinal (GI) ditandai dengan penurunan fungsi *barrier* usus. Kondisi patologis atau prosedur bedah di mana cedera GI I-R dapat terjadi meliputi strangulasi usus, syok hemoragik dan bedah vaskular menyebabkan iskemia usus. Dalam kondisi fisiologis normal, *barrier* usus melindungi

tubuh dari lingkungan yang bermusuhan dalam lumen usus. Namun, GI I-R mengganggu fungsi pelindung, sehingga permeabilitas usus meningkat dan translokasi bakteri ke dalam luka sirkulasi portal dan sistemik. I-R GI juga mungkin terkait dengan gangguan motilitas usus dan penyerapan. Aktivasi komplemen dan leukosit yang beredar oleh bakteri translokasi akhirnya dapat mengarah pada perkembangan SIRS setelah cedera GI I-R. beberapa Jalur bawaan telah diidentifikasi yang melindungi fungsi penghalang usus selama hipoksia.

Dalam kondisi fisiologis aktivasi reseptor adenosin epitel mengatur sekresi klorida dan mendukung fungsi barrier usus seperti disebutkan sebelumnya, generasi adenosin ekstraselular sebagian bergantung pada CD73-yang memediasi konversi AMP menjadi adenosin. Baru-baru ini, CD73 memperlihatkan peran penting dalam pemeliharaan fungsi penghalang usus selama hypoxia. Studi tersebut dapat membantu untuk mengidentifikasi target potensial terapi baru yang dapat mencegah atau mengurangi terjadinya SIRS setelah GI I-R.

### **Sindroma Disfungsi Multiorgan**

Konsekuensi yang membahayakan I-R adalah perkembangan cedera organ dan MODS. MODS merupakan penyebab utama kematian pada pasien sakit kritis di unit perawatan intensif (ICU), dengan angka kematian secara langsung berhubungan dengan jumlah sistem gagal organ. Faktor risiko untuk MODS meliputi sepsis, trauma besar, *shock* peredaran darah, clamping lintas -aorta, luka bakar, pankreatitis dan kelainan imunologi. Sistem paru adalah organ yang paling sering mengalami cedera pada pasien yang menderita MODS, dan terjadinya sindrom ini umumnya didahului oleh perkembangan insufisiensi pernapasan akut dalam waktu 24–72 jam dari mulainya peristiwa iskemik.

Kegagalan pernapasan dan pengembangan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dapat dengan cepat terjadi. Kegagalan pernapasan sering diikuti dengan kegagalan hati, ginjal, saluran pencernaan, miokard dan disfungsi SSP. Selain permeabilitas mikrovaskular meningkat, MODS ditandai dengan disfungsi koagulasi dan sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan trombosis, koagulasi intravaskular diseminata dan

immunocompromise.

### **Implikasi Terapi**

Industri bioteknologi dan farmasi telah diarahkan untuk mengembangkan strategi terapi baru dalam membatasi atau mencegah I-R cedera. Meskipun strategi terapi yang telah terbukti efektif dalam model eksperimental terkontrol, kebanyakan memberikan hasil yang samar-samar dalam praktek klinis atau belum mencapai uji klinis pada manusia. Oleh karenanya reperfusi tepat waktu pada daerah berisiko iskemik tetap menjadi hal terpenting dalam praktek klinis.

### **Terapi Leukosit**

Strategi terapi untuk mencegah cedera I-R yang diperantarai leukosit meliputi penghambatan molekul sintesis adhesi leukosit, pelepasan mediator inflamasi, keterlibatan reseptor dan adhesi sel endotel. mediator Inflamasi seperti faktor aktivasi platelet (PAF), histamin, leukotriena B4 (LTB4), dan TNF- $\alpha$  memfasilitasi aktivasi leukosit. Satu pendekatan eksperimental telah menghambat pelepasan atau keterlibatan reseptor mediator tersebut dengan menggunakan anti-TNF- $\alpha$  antibodi, IL-1 reseptor antagonis atau PAF-LTB4 antagonists. Selain itu, aspirin telah terbukti menginduksi biosintesis sekelompok eicosanoids bioaktif dikenal sebagai 15-epi-lipoxins atau lipoxins dipacu aspirin. Lipoxins adalah inhibitor ampuh chemotaxis leukosit, adhesi dan transmigrasi yang disebabkan oleh leukotrien dan mediator inflamasi lainnya, yang menunjukkan bahwa mereka adalah bagian dari jalur pelindung bawaan yang meredam respons inflamasi host. Pemberian novel analog lipoxin biostable telah menunjukkan penurunan perubahan yang dimediasi PMN pada fungsi penghalang vaskular dan cedera sekunder organ di beberapa model eksperimental I-R. Jadi terapi analog lipoxin dapat mewakili strategi terapi baru untuk mencegah cedera I-R yang dimediasi PMN.

Pendekatan terapi kedua untuk membatasi atau mencegah cedera I-R adalah untuk mengurangi sintesis molekul adhesi leukosit. Banyak umumnya diresepkan obat anti-inflamasi, seperti aspirin, glukokortikoid, garam emas dan D-penisilamin, untuk menurunkan aktivasi faktor transkripsi (Misalnya NF-kB, AP-1)

yang mengatur sintesis molekul adhesi leukosit atau sitokin oligodeoxynucleotides. Antisense expression dan transkripsi umpan faktor juga telah berhasil digunakan untuk melemahkan ekspresi molekul adhesi leukosit dan pelepasan sitokin. Antisense oligodeoxynucleotides adalah molekul DNA beruntai tunggal yang secara khusus mampu mengikat ke urutan asam nukleat komplementer, sehingga memblokir ekspresi produk gen pada tingkat translasi dan/atau transkripsi. Sebaliknya, transkripsi umpan faktor yang doublestranded antisense oligodeoxynucleotides mengandung pengikatan elemen spesifik yang bersaing untuk mengikat gen protein regulator (misalnya NF- $\kappa$ B, AP-1) dengan elemen otentik nukleus, sehingga mengganggu regulasi gen. Baru-baru ini, molekul RNA kecil pengganggu (siRNA) telah berhasil digunakan dalam kultur sel mamalia untuk menargetkan terjemahan produk gen tertentu. Dengan 'Knockdown' siRNA, tes fungsional dapat dilakukan untuk menentukan kontribusi fisiologis produk gen spesifik dan regulation.

Cedera I-R juga dapat dikurangi dengan menghambat interaksi leukosit-endotel. Antibodi monoklonal diarahkan terhadap adhesi leukosit molekul atau bentuk larut mereka (misalnya PSGL-1, sialyl-Lewis x atau ICAM-1) telah berhasil digunakan dalam model beberapa percobaan untuk mencegah pengikatan bentuk membran-terikat dari molekul adhesi terhadap ligand. Meskipun strategi ini telah terbukti sangat efektif dalam model I-R hewan, data klinis manusia masih terbatas.

### **Preconditioning Iskemik**

Paparan berulang dari jaringan saat periode singkat iskemia atau hipoksia dapat melindungi terhadap efek berbahaya dari I-R berkepanjangan. Fenomena ini disebut sebagai preconditioning iskemik. Dalam model eksperimental I-R, preconditioning iskemik telah terbukti meningkatkan fungsi ventrikel dan mengurangi akumulasi miokard neutrofil dan apoptosis. Meskipun demikian, data klinis pada manusia terbatas. Preconditioning iskemik baru-baru ini terbukti mengurangi risiko aritmia pasca operasi pada pasien yang menjalani arteri graft bypass koroner surgery (CABG) dan mengurangi kerusakan hati pada manusia yang menjalani reseksi hati.

Mekanisme yang berbeda dianggap

bertanggung jawab atas efek protektif iskemik preconditioning akut maupun yang tertunda pada manusia. Preconditioning iskemik akut dikaitkan dengan aktivasi reseptor adenosin atau  $\alpha$ 1-adrenergic dimediasi pertusis-sensitif protein G, yang pada gilirannya menstimulasi fosfolipase C atau D untuk mengaktifkan protein kinase C (PKC). Dengan demikian, efek menguntungkan dari preconditioning iskemik akut mungkin disebabkan sebagian PKC-dependent fosforilasi ATP-sensitif kalium channels dan PKC tergantung translokasi 5'-nucleotidase ke permukaan sel endotel, menyebabkan produksi adenosin meningkat, augmentasi penyimpanan energi seluler dan penurunan ikatan leukosit. Meskipun efek menguntungkan dari preconditioning iskemik akut mengalami penurunan saat interval antara gangguan iskemik singkat dan berkepanjangan melampaui 2 jam, efek perlindungan preconditioning tertunda dapat diamati ketika gangguan iskemik berkepanjangan terjadi 24 jam setelah periode singkat awal ischaemia. Berbeda dengan respon akut, preconditioning tertunda tergantung pada perubahan ekspresi gen dan sintesis protein baru, termasuk enzim antioksidan, sintase NO dan heat shock proteins.

Seperti disebutkan sebelumnya, adenosin merupakan faktor penting dalam perlindungan jaringan selama iskemia dan / atau hipoksia. Preconditioning iskemik dikaitkan dengan peningkatan pembentukan adenosin. Sementara sumber adenosin ekstraseluler dalam jaringan interstitial hipoksia telah menjadi dasar dari banyak perdebatan, secara umum diterima bahwa CD73-dimediasi defosforilasi AMP merupakan jalur utama pembentukan adenosin ekstraseluler (Gambar 1). Memang, CD73 ini diregulasi transcriptionally oleh hipoksia in vitro dan in vivo, dan iskemia miokard telah terbukti meningkatkan produksi adenosin ekstraseluler. Demikian pula, preconditioning iskemik miokard dikaitkan dengan peningkatan aktivitas metabolisme CD73 dan adenosin, menunjukkan peran pelindung CD73 dan adenosin terhadap I-R.

Selain peran penting dari sinyal adenosin. Peran sintase NO juga telah diusulkan dalam preconditioning iskemik. Misalnya, siklooksigenase-2 (COX-2) dikenal untuk memediasi efek kardioprotektif dari

preconditioning iskemik tertunda. Baru-baru ini ditunjukkan bahwa NO memediasi aktivasi COX-2 pada jalur sinyal yang mendasari dimana sintase NO terlibat dalam preconditioning iskemik dari jantung. Selain itu, sintase NO telah ditunjukkan untuk mempengaruhi iskemik preconditioning dari kedua ginjal dan otak.

### Terapi Antioksidan

Data eksperimen yang diperoleh dari studi menggunakan N-acetylcysteine, angiotensin converting enzyme inhibitor, manitol, besi-chelating senyawa, katalase, superoksida dismutase, allopurinol, antagonis calcium channel dan vitamin E menunjukkan bahwa terapi antioksidan dapat mencegah atau mengurangi I-R injury. Sebuah percobaan prospektif superoksida dismutase rekombinan manusia pada pasien dengan syok hemoragik menunjukkan bahwa pasien yang menerima 5 hari superoksida dismutase intravena terus menerus memiliki kegagalan organ yang kurang parah secara signifikan, lebih sedikit hari di ICU dan menurunkan serum fosfolipase dan konsentrasi PMN elastase. Superoksida dismutase juga telah terbukti dapat meningkatkan kelangsungan hidup graft dan menurunkan kejadian penolakan akut setelah transplantasi ginjal. Namun, percobaan terapi antioksidan pada manusia untuk mencegah atau mengurangi I-R cedera masih menghasilkan hasil yang samar-samar. Sedangkan data eksperimental sangat mendukung peran stres oksidatif dalam cedera I-R dan menunjukkan peran untuk terapi antioksidan, penelitian lebih lanjut secara acak lebih dibutuhkan.

### Terapi Komplemen

Penghambatan aktivasi komplemen telah terbukti mengurangi I-R cedera secara signifikan di banyak models. Eksperimen pemberian komplemen larut dari reseptor 1, C3 inhibitor convertase, menurunkan ukuran infark miokard secara signifikan (sebesar 44%) dalam model tikus percobaan. Demikian pula, antibodi rantai tunggal rekombinan khusus untuk manusia C5 (pexelizumab) terbukti melemahkan aktivasi komplemen, aktivasi leukosit, cedera miokard akut dan kematian pasca operasi secara signifikan pada manusia menjalani pembedahan CABG.

Meskipun kedua senyawa, serta beberapa agen anti komplemen baru lainnya masih menjalani uji klinis pada manusia, terapi anticomplement mungkin merupakan strategi terapi baru untuk mencegah cedera I-R miokard pada manusia.

### Simpulan

Cedera I-R vaskular telah terbukti memberikan kontribusi hasil yang merugikan. Hasil yang paling merugikan dari cedera I-R secara klinis adalah MODS atau kematian. Patogenesis cedera I-R sangat kompleks dan melibatkan baik respons inflamasi lokal dan sistemik ditandai dengan produksi oksidan, aktivasi komplemen, adhesi sel leukosit-endotel, transendothelial leukosit migrasi, platelet-leukosit agregasi, peningkatan permeabilitas mikrovaskular dan penurunan relaksasi endothelium. Pada saat yang sama, perlindungan beberapa jalur yang mungkin penting dalam membatasi peradangan jaringan yang berlebihan dan perlindungan kerusakan barier telah dijelaskan. Meskipun pemahaman dari patofisiologi dasar cedera I-R secara signifikan telah maju dalam dekade terakhir, ide-ide eksperimental belum sepenuhnya diintegrasikan ke dalam praktek klinis. Selanjutnya, pengobatan cedera I-R masih dibatasi oleh fakta bahwa penghambatan I-R saat peradangan dapat mengganggu respons pelindung fisiologis atau mengakibatkan immunosupresi. Jadi reperfusi tepat waktu pada daerah iskemik beresiko tetap menjadi landasan praktek klinis. Namun demikian, Pendekatan terapi seperti preconditioning iskemik, reperfusi terkontrol dan antioksidan, terapi komplemen atau terapi neutrofil dapat berkontribusi untuk mencegah atau membatasi cedera I-R. Selain itu, novel terapi penargetan jalur anti-inflamasi dan penghalang-pelindung tertentu (misalnya spesifik reseptor adenosin aktivasi) sangat menjanjikan di masa depan.

### Daftar Pustaka

1. Varadarajan R, Golden-Mason L, Young L, Mc Loughlin P, Nolan-N, Mc Entee G, dkk. (2004) Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2004;

- 78:250–6.
2. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol.* 1986; 250:6749–53.
  3. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190: 255–66.
  4. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol.* 1997;58:95–117.
  5. Collard CD, Gelman S, Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia reperfusion injury. *Anesthesiol.* 2001;94:1133–8.
  6. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull.* 2004; 70: 71–86.
  7. Apostolakis E, Koletsis NE, Baikoussis N, Siminelakis N, Papadopoulos: strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass *Cardiothoracic Surg.* 2010: vol 11:1–5.
  8. Cepinskas G, Wilson JX. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants. *J Clin Biochem. Nutr.* 2008, 42: 175–84.
  9. Spapen H, Troubleyn J, Jacobs R. Antioxidants as an adjuvant therapy in clinical sepsis. *Neth J Crit Care.* 2008;12:264–70.
  10. Moldovan L, Mythreye K, Goldschmidt-Clermont PJ, Satterwhite LL: Reactive oxygen species in vascular endothelial cell motility. Roles of NAD(P) H oxidase and Rac1. *Cardio Vase Res.* 2006; 71:224–36.