

MEKANISME CEDERA REPERFUSI PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT

Hamzah Muhammad Zein^{1*}, Muhammad Syukri²

¹Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

*Email Korespondensi: hamzah13017@gmail.com

Submitted: 19-09-2021, Reviewer: 24-09-2021, Accepted: 01-10-2021

ABSTRACT

A reperfusion injury, also known as an ischemic reperfusion injury or a reoxygenation injury, is tissue damage caused when blood flow returns to the tissues, after a period of ischemia or oxygen deprivation (anoxia or hypoxia). One of the most common reperfusion injuries is the heart. When blood flow to the coronary circulation is compromised, myocardial ischemia and eventually cell death occur. When reperfused, it accelerates the necrotic process of myocytes, which undergo irreversible, cell swelling. In addition, the electrophysiological changes of the heart, thus manifesting arrhythmias. This discussion aims to understand the basis of reperfusion injury, so that it can lead to assessment and appropriate therapy for the patient. The research methodology in this literature review takes data from various books and medical journals. Reperfusion injury is a serious pathological event. Many mechanisms cause reperfusion injury that can lead to cell death. This occurs in ischemic conditions that are expected to improve when receiving a new reperfusion

Keywords: *reperfusion injury, myocardium*

ABSTRAK

Cedera reperfusi, yang bisa disebut juga dengan cedera reperfusi iskemia atau cedera reoksigenasi, adalah kerusakan jaringan yang disebabkan ketika aliran darah kembali ke jaringan, setelah periode iskemia atau kekurangan oksigen (anoksia atau hipoksia). Salah satu yang sering terjadi cedera reperfusi adalah organ jantung. Ketika aliran darah ke sirkulasi koroner terganggu, akan terjadi iskemia miokard dan akhirnya kematian sel. Saat direperfusi akan mempercepat proses nekrotik dari miosit yang mengalami irreversibel, pembengkakan sel. Selain itu, perubahan elektrofisiologi jantung, sehingga bermanifestasi aritmia. Pembahasan ini bertujuan untuk memahami dasar terjadinya cedera reperfusi, sehingga dapat mengarahkan ke asesmen dan pemberian terapi yang tepat kepada pasien. Metodologi penelitian pada literature review ini mengambil sumber data dari berbagai buku dan jurnal medis. Cedera reperfusi merupakan suatu kejadian patologis yang serius. Banyak mekanisme yang menyebabkan cedera reperfusi yang bisa berujung ke kematian sel. Hal ini terjadi pada keadaan iskemik yang diharapkan membaik ketika mendapat reperfusi baru.

Keywords: *cedera reperfusi, miokard*

PENDAHULUAN

Aliran darah yang cepat ke daerah iskemik menyebabkan sejumlah mekanisme patofisiologis yang mengarah ke peningkatan nekrosis sel. Hal ini pernah dikemukakan oleh Braunwald menyebut reperfusi sebagai “pedang bermata dua”. Di satu sisi reperfusi adalah terapi dan hal yang diharapkan pada jaringan iskemik, sedangkan di sisi lain jaringan iskemik tersebut juga beresiko untuk terjadinya cedera reperfusi. (Araszkiwicz, Grygier, Lesiak, & Grajek, 2013)

Salah satu yang sering terjadi cedera reperfusi adalah organ jantung. Ketika aliran darah ke sirkulasi koroner terganggu, akan terjadi iskemia miokard dan akhirnya kematian sel. Oleh karena itu, diperlukan pemulihan yang cepat dari aliran darah untuk mencegah terjadinya disfungsi sel miokard yang ireversibel. Namun, dengan pemulihan aliran darah koroner ke daerah iskemik, ternyata juga dapat terjadi disfungsi miokard transien. Fenomena ini dikenal sebagai cedera reperfusi yang dapat bermanifestasi sebagai aritmia, disfungsi kontraksi reversibel, disfungsi endotel, dan bahkan cedera reperfusi letal.

Pada tinjauan Pustaka ini akan dibahas tentang mekanisme cedera reperfusi. Hal diperlukan agar bisa memahami dasar terjadinya cedera reperfusi, sehingga dapat mengarahkan ke asesmen dan pemberian terapi yang tepat kepada pasien.

METODOLOGI PENELITIAN

Penulisan literature review ini bertujuan untuk memahami dasar terjadinya cedera reperfusi, sehingga dapat mengarahkan ke asesmen dan pemberian terapi yang tepat kepada pasien. Secara epidemiologi masih banyak ditemukan kejadian cedera reperfusi yang tidak mendapatkan terapi yang memadai, sehingga diperlukan pembahasan cedera reperfusi dari berbagai literatur.

Literature review ini dilakukan pada Januari 2019 dengan mengambil sumber data dari berbagai sumber buku dan jurnal medis.

LITERATURE REVIEW

Definisi Cedera Reperfusi

Cedera reperfusi, yang bisa disebut juga dengan cedera reperfusi iskemia atau cedera reoksigenasi, adalah kerusakan jaringan yang disebabkan ketika aliran darah kembali ke jaringan, setelah periode iskemia atau kekurangan oksigen (anoksia atau hipoksia). Tidak adanya oksigen dan nutrisi dari darah selama periode iskemik menciptakan suatu kondisi yang berpotensi berbahaya bila terjadi reperfusi, yaitu dapat menghasilkan peradangan dan kerusakan oksidatif (Gross, Auchampach, & cardiology, 2007).

Cedera reperfusi merupakan kondisi patologis yang diawali oleh kekurangan darah ke suatu daerah atau organ diikuti dengan pemulihan perfusi dan reoksigenasi. Iskemia biasanya terjadi karena adanya emboli atau trombosis, sehingga menyebabkan perubahan molekuler dan struktural (Zarbock, Eroglu, Erturk, Ince, & Westphal, 2014).

Semua jaringan dan organ rentan terhadap iskemia, tetapi kerentanan terhadap iskemik berbeda antara satu sistem organ dengan yang lain. Misalnya otak dapat bertahan pada kondisi iskemia hanya beberapa menit, jaringan lain (misalnya, otot) mampu menahan iskemia untuk waktu yang lama tanpa tanda-tanda kerusakan permanen (Zarbock et al., 2014).

Cedera reperfusi dapat terjadi dalam berbagai hal kondisi dan organ. Misalnya, iskemia miokard diikuti oleh reperfusi biasanya bermanifestasi dengan disfungsi mikrovaskular, kematian dari sel jantung, dan myocardial stunning. Sedangkan cedera reperfusi pada paru-paru dapat terjadi setelah transplantasi. Hal yang terjadi adalah

kerusakan alveolar, edema, dan hipoksemia (Zarbock et al., 2014).

Berbeda dengan otak yang sangat rentan terhadap iskemia dan kerusakan saraf ireversibel sudah terjadi setelah hanya 5 menit dari iskemia yang terjadi. Reperfusion stroke iskemik merupakan suatu yang sangat kritis, karena pasien bisa menderita cedera reperfusion serebral yang bermanifestasi edema otak yang fatal maupun perdarahan intrakranial. Selama iskemia, ketersediaan oksigen yang terbatas menyebabkan fungsi endotel dan penghalang sel yang terganggu, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular. Hal ini akan diperparah dengan adanya cedera reperfusion (Zarbock et al., 2014).

Cedera reperfusion ginjal dapat terjadi pada berbagai keadaan, seperti pada pasien yang menjalani transplantasi ginjal, henti jantung, maupun operasi jantung. Penting untuk dicatat bahwa cedera ginjal biasanya berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Wilayah kortikal-meduler adalah wilayah yang rentan terhadap cedera, peradangan, dan perubahan vaskular (Zarbock et al., 2014)

Cedera reperfusion dari organ tunggal menyebabkan pelepasan mediator proinflamasi yang berbeda-beda. Hal ini dapat mengakibatkan proses inflamasi di organ lain, dengan demikian dapat berpotensi terjadinya disfungsi organ yang berbeda (Zarbock et al., 2014)

Selama iskemia, ketersediaan oksigen yang terbatas menyebabkan endotel yang terganggu fungsi penghalang sel dengan peningkatan seiring dengan vaskular permeabilitas dan kebocoran karena penurunan intraseluler (Zarbock et al., 2014)

Etiologi dan Patofisiologi Cedera Reperfusion Disfungsi Mitokondria

Telah diketahui bahwa mitokondria berperan penting dalam cedera reperfusion.

Penghambatan metabolisme mitokondria karena kurangnya oksigen selama iskemia, sehingga mengakibatkan sintase F_1F_0 ATP tidak dapat lagi memfosforilasi ADP untuk menghasilkan ATP. Proses ini menyebabkan penurunan kadar ATP yang cepat pada saat iskemia (Kalogeris, Baines, Krenz, Korthuis, & biology, 2012).

Adenosine triphosphate adalah nukleotida multifungsi (struktural dari DNA dan RNA) yang dianggap sebagai nukleotida yang bertanggung jawab untuk mengangkut energi untuk metabolisme dalam sel. Salah satu cara tercepat menghasilkan ATP oleh fosforilasi oksidatif yang mana membutuhkan oksigen. Ketika iskemia terjadi, oksigenasi sel berhenti, menghasilkan produksi ATP yang anaerobik, yang mana kurang efisien. Ketika oksigen menjadi tidak tersedia untuk sel, glikolisis anaerob dimulai. Selama proses anaerobik, asam piruvat dan atom hidrogen bergabung dengan nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) untuk membentuk NADH dan H^+ . Jika penumpukan NADH dan H^+ menjadi terlalu besar, proses anaerobik berhenti, sehingga menghentikan energi produksi untuk memelihara sel. Namun, NADH dan H^+ bergabung membentuk asam laktat, yang berdifusi pada sel dengan cepat sehingga prosesnya dapat berlanjut. Jika prosesnya berlanjut terlalu lama, seperti pada iskemia, asam laktat dapat menumpuk. Sebagai akibatnya terjadi asidosis laktat, pH menurun, dan menonaktifkan mitokondria. Beberapa peneliti berpikir bahwa asam laktat juga dapat mengganggu pemulihan aerobik produksi ATP setelah iskemia. (Hall, 2016)

Pembukaan *mitochondrial permeability transition pore*, saluran non-selektif dari membran mitokondria bagian dalam, dalam beberapa menit pertama reperfusion sebagai respon terhadap kalsium yang berlebihan di mitokondria, stres oksidatif, pemulihan pH fisiologis, dan

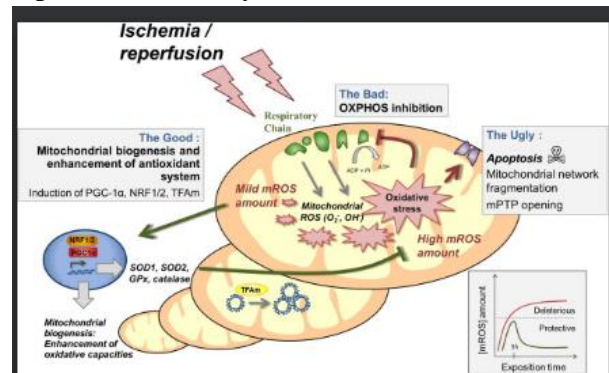
penurunan ATP, sehingga dapat menyebabkan masuknya ion H^+ ke dalam mitokondria. Hal ini dapat menghalangi terbentuknya ATP yang dapat berujung kepada kematian sel. (Fröhlich, Meier, White, Yellon, & Hausenloy, 2013) Salah satu akibat dari kematian sel karena pembukaan *mitochondrial permeability transition pore* yang lain adalah masuknya air dalam jumlah yang banyak dari pori tersebut ke dalam sel, sehingga pada akhirnya sel pecah karena tidak dapat lagi menampung air dalam jumlah banyak (Kalogeris et al., 2012).

Iskemia miokard meningkatkan osmolaritas seluler dan ekstraseluler, sehingga mengubah permeabilitas membran terhadap ion dan menyebabkan pembengkakan sel dan edema interstitial. Selain itu, iskemia juga mengurangi resistensi mekanis sarcolemma miosit, mungkin sebagai akibat pencernaan proteolitik dari koneksi antara membran sel. Selama reperfusi, normalisasi mendadak tekanan osmotik ekstraseluler menghasilkan pembengkakan sel osmotik yang lebih lanjut. (Garcia-Dorado & Oliveras, 1993)

Produksi Zat Oksigen Reaktif atau Radikal Bebas di Mitokondria

Sumber terbentuknya zat oksigen reaktif atau yang biasa disebut juga zat radikal bebas, di mitokondria, seperti p66Shc dan monoamine oxidases, diproduksi oleh kompleks I dan III di mitokondria. P66shc adalah gen yang mengatur tingkat zat oksigen reaktif dan induksi apoptosis (Galimov, 2010). Pada normalnya zat ini dapat dinetralisir oleh *superoxide dismutase*. Namun, selama iskemia, kompleks ini (terutama kompleks I) disimpan dalam keadaan tereduksi, sehingga meningkatkan produksi zat oksigen reaktif ke titik dimana sistem antioksidan sel tidak mampu untuk mengatasi zat oksigen reaktif ini. Pemulihan oksigen pada reperfusi dapat

memperburuk keadaan ini. Mekanisme dimana p66Shc menginduksi zat oksigen reaktif di mitokondria tidak jelas. Menariknya, cedera reperfusi pada otot skelet dan miokardium dapat meningkatkan p66Shc (Flaherty, 1991)



Gambar 1. Produksi Zat Oksigen Reaktif

Reperfusi jaringan iskemik menghasilkan pembentukan zat oksigen reaktif, seperti anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), Hidroklorous ($HOCl$), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan peroxynitrite berasal dari NO. Iskemia seluler menyebabkan degradasi ATP untuk membentuk hypoxanthine. Dalam kondisi fisiologis normal, hypoxanthine dioksidasi oleh xanthine dehydrogenase ke xanthine. Namun, xanthine dehydrogenase diubah menjadi xanthine oxidase selama iskemia. Tidak seperti xanthine dehydrogenase, yang menggunakan nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) sebagai substratnya, oksidase xanthine menggunakan oksigen. Oleh karena itu selama iskemia tidak terjadi konversi hypoxanthine menjadi xanthine, sehingga terjadi peningkatan hypoxanthine pada jaringan. Ketika reperfusi terjadi, konversi berlebihan hypoxanthine oleh xanthine oxidase menghasilkan pembentukan zat oksigen reaktif. Xanthine oxidase adalah bentuk xanthin oksidoreduktase, sejenis enzim yang menghasilkan zat oksigen reaktif. (Ardan, Kovačeva, & Čejková, 2004)

Zat oksigen reaktif dianggap sebagai pemicu utama cedera reperfusi. Adaptasi metabolik yang berhubungan dengan iskemia dan homeostasis mitokondria yang mengalami disfungsi dianggap menghasilkan pelepasan zat oksigen reaktif setelah reperfusi oksigen. Zat oksigen reaktif ini dapat melebihi dan mengalahkan sistem antioksidan endogen, sehingga dapat menghasilkan kerusakan oksidatif. Hal ini juga dapat sebagai pemicu proses inflamasi (Galimov, 2010)

Produksi radikal bebas yang berasal dari oksigen, seperti anion superoksida (O_2^-) radikal hidroksil ($\cdot OH$), yang terjadi akibat dari reperfusi oksigen ke jaringan iskemik. Zat ini reaktif kimiawi karena ada ikatan bebas. Bila zat ini bereaksi dengan jaringan akan menimbulkan kerusakan. Studi pada berbagai jaringan, termasuk sistem saraf pusat, usus, dan miokardium menunjukkan bahwa radikal bebas yang berasal dari oksigen berperan penting terhadap cedera reperfusi. Pembengkakan dan lisis mitokondria pada miosit jantung dan sel endotel vaskular adalah manifestasi klinis cedera reperfusi. Radikal bebas yang berasal dari oksigen menyebabkan kerusakan sel dengan bereaksi dengan asam lemak tak jenuh dan menghasilkan pembentukan lipidperoksida dan hidroperoksida, yang dapat menyebabkan hambatan pada kerja enzim sel, merusak sarcolemma, dan juga dapat menyebabkan gangguan integritas seluler. Radikal ini juga merusak mitokondria, sehingga dapat mengganggu produksi ATP, sehingga berkontribusi lebih lanjut untuk kerusakan sel (Galimov, 2010)

Zat Oksigen Reaktif atau Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul yang memiliki satu elektron bebas yang beredar di orbitnya, sehingga sangat mudah bereaksi dengan molekul lain, terutama yang berada di dekatnya. (Suprpto, 2006) Sedangkan Oksidan adalah senyawa penerima

elektron, merupakan senyawa-senyawa yang dapat menarik elektron seperti *ion ferri*. Dalam kepustakaan kedokteran, radikal bebas digolongkan dalam oksidan namun tidak setiap oksidan adalah radikal bebas, mengingat bahwa radikal bebas lebih berbahaya dibanding dengan oksidan yang bukan radikal. Hal ini karena sifat yang dimiliki radikal bebas yaitu reaktivitasnya yang tinggi dan kecenderungannya untuk membentuk radikal yang baru lagi, yang pada gilirannya bila menjumpai molekul lain akan membentuk radikal bebas lagi, sehingga terjadi reaksi berantai (Flaherty, 1991)

Radikal bebas pertama kali dilaporkan oleh Fenton pada tahun 1894, selanjutnya Denham Harman pada tahun 1956 menyatakan bahwa radikal bebas mempunyai berbagai peran terhadap kerusakan sel, mutagenesis, kanker dan proses degenerasi. Pada awal abad 21 telah dibuktikan bahwa radikal bebas bukan hanya mempunyai efek yang merugikan namun juga mempunyai fungsi fisiologis yang menguntungkan dalam pengaturan tonus vaskuler, memperkuat penghantaran transduksi signal dari berbagai reseptor membran, angiogenesis, mekanisme pertahanan terhadap mikroba dan sebagai imunomodulasi. (Flaherty, 1991)

Radikal bebas yang banyak terdapat didalam tubuh adalah anion superoksida dan radikal hidroksil. Radikal hidroksil dapat terbentuk dari anion superoksid melalui reaksi *Haber-Weiss*, baik dengan bantuan *ion ferri* maupun tidak. (Betteridge, 2000) Radikal bebas diproduksi oleh proses yang berbeda yang terjadi didalam tubuh : seperti reduksi molekul oksigen yang terjadi selama pernafasan *aerob*, menghasilkan radikal superoksid dan hidroksil; produk-produk kimia seperti oksidasi katekolamin dan aktivasi rantai asam arakidonat yang menghasilkan elektron, yang dapat mereduksi molekul oksigen menjadi radikal

superoksid dan asam hipoklorus (HOHCL), oksidan kuat juga dihasilkan ketika aktivasi fagosit; *Nitrit Oxide* (NO) diproduksi oleh sel endotel vaskuler dan sel lainnya. Sangat penting diingat bahwa pada pemecahan air oleh radiasi elektromagnetik akan menghasilkan radikal hidroksil. (Betteridge, 2000)

Tipe Radikal Bebas

Radikal bebas dapat dikelompokkan dalam spesies oksigen reaktif, spesies nitrogen reaktif dan peroksinitrit yang merupakan hasil reaksi antara spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen reaktif. (Betteridge, 2000) Secara umum radikal biologi yang penting bagi tubuh bisa dilihat dalam tabel berikut :

Tabel 1. Contoh Agen Radikal biologi

Tipe	Radikal Bebas	Non radikal
ROS (<i>Reactive Oxygen Species</i>)	Superoksida O_2^- Hidroksil OH^- Peroksil RO_2 Hidroksiperoksil HO_2^-	Hidrogen peroksida H_2O_2 Asam Hidroklorous $HOCl$
RNS (<i>reactive Nitrogen Species</i>)	Nitrit oksida NO Nitrogen dioksida NO_2^-	Peroksinitrat $OONO^-$ Nitrous oksida HNO_2

Spesies Oksigen Reaktif

Spesies oksigen reaktif diperoleh melalui proses penambahan maupun reduksi molekul oksigen (O_2). Berbagai spesies oksigen yang merupakan radikal yang reaktif antara lain : superoksida (O_2^-), peroksida serta radikal hidroksil. Proses pembentukan superoksida diperantarai oleh enzim *oksidase Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NAD(P)H-*oksidase*) dan enzim *xantin-oksidase*. Pada keadaan tertentu seperti infeksi, enzim NAD(P)H-*oksidase* yang terletak pada

membran neutrofil akan teraktivasi 20 kali lebih banyak dibandingkan keadaan normal. Pada satu sisi, superoksida yang dihasilkan dapat membunuh bakteri, namun pada sisi lain juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Xantin oksidase merupakan hasil perubahan xantin dehidrogenase pada keadaan iskemia. Xantin oksidase akan mengubah hipoxantin dan xantin menjadi asam urat dengan menggunakan oksigen sebagai katalisator. Pada mitokondria terjadi metabolisme energi yang mengubah 95% O_2 menjadi air. Pada beberapa keadaan dapat terjadi kebocoran rantai respirasi sehingga terjadi reduksi O_2 menjadi O_2^- . (Mayes, 1997)

Penggunaan oksigen sebagai bagian dari proses metabolisme untuk menghasilkan energi menghasilkan spesies oksigen reaktif.¹⁸ Radikal hidroksil (OH^-) lebih toksik dari anion superoksida (O_2^-) karena dapat bereaksi dengan makromolekul biologi yang tidak dapat dipulihkan oleh metabolisme sel. Untunglah radikal hidroksil ini hanya dapat beraksi dengan molekul yang ada didekatnya, karena ia dikendalikan melalui difusi. Sedangkan anion superoksida dapat bekerja jauh dari tempat produksinya, namun toksisitasnya lebih rendah. (Mayes, 1997)

Spesies nitrogen reaktif

Oksida nitrit (NO) merupakan spesies nitrogen yang paling reaktif. Oksida nitrit dihasilkan oleh berbagai sel dan jaringan dengan bantuan enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang akan mengkatalisis konversi L-arginin menjadi L-sitruilin, dengan NO sebagai produk sisa. (Betteridge, 2000)

Enzim NOS telah ditemukan dalam 3 isoform, yaitu : (1) *neuronal NOS* (nNOS; tipe I) yang ditemukan pada sistem saraf; (2) *inducible NOS* (iNOS; tipe II) yang ditemukan pada makrofag dan sel imun; serta (3) *endothelial NOS* (eNOS; tipe III) yang ditemukan pada sel-sel endotel.

Banyak jaringan yang dapat mengekspresikan satu atau lebih dari ketiga isoform ini. Isoform nNOS dan eNOS dihasilkan terus menerus (*consecutive* NO) oleh jaringan sehat dan aktivitasnya sangat dipengaruhi oleh substrat yang dapat meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler seperti asetilkolin dan bradikinin. Namun, stimulasi terhadap enzim tersebut hanya menghasilkan sejumlah kecil NO, sedangkan isoform iNOS merupakan enzim yang tidak tergantung kalsium dan hanya diekspresikan oleh makrofag melalui stimulasi sitokin serta lipopolisakarida pada proses inflamasi yang pada akhirnya akan menghasilkan NO dalam jumlah besar (Betteridge, 2000)

Peroksinitrit

Reaksi antara superoksida (O_2^-) dan NO akan membentuk peroksinitrit. Peroksinitrit merupakan molekul yang lebih reaktif dibandingkan superoksida maupun NO sendiri. Peroksinitrit dapat menyebabkan berbagai reaksi kimia pada sistem biologi, meliputi : pemicu peroksidasi lipid, penghambatan transport elektron mitokondria, oksidasi komponen thiol dan juga mempunyai aktivitas pemotongan DNA yang poten. Sejumlah reaksi kimia tersebut diatas menyebabkan peroksinitrit memegang peran penting dalam apoptosis dan mutasi gen. Pada sisi lain enzim superoksida dismutase (SOD) dapat bersaing dengan NO dalam bereaksi dengan superoksida sehingga dianggap sebagai enzim “NO sparing”.(Betteridge, 2000)

Kelebihan Kalsium

Biasanya, kalsium ada pada ekstraseluler pada konsentrasi 10.000 kali lebih besar dari intraseluler. Diferensial 10.000: 1 ini dijaga setidaknya oleh empat mekanisme berikut: (1) ekstrusi aktif kalsium dari sel oleh sebuah pompa membran yang digerakkan oleh ATP; (2)

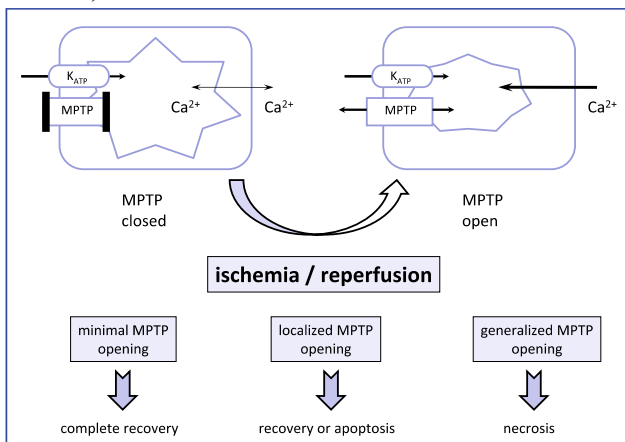
pertukaran kalsium yang digerakkan dari intraseluler ke ekstraseluler dalam konsentrasi Na^+ sebagai hasil dari pompa Na^+-K^+ sel membran, (3) pemindahan kalsium intraseluler dalam retikulum endoplasma oleh proses yang digerakkan oleh ATP, dan (4) akumulasi kalsium intraseluler oleh penyerapan kalsium yang bergantung pada oksidasi di dalam mitokondria.(Ruiz-Meana & García-Dorado, 2009)

Hilangnya senyawa energi tinggi seluler selama iskemia menyebabkan hilangnya gradien $Na^+ - K^+$, hampir menghilangkan tiga dari empat mekanisme homeostasis kalsium seluler. Hal ini menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sel. Peningkatan Ca^{++} intraseluler mengaktifkan fosfolipase membran dan protein kinase. Konsekuensi dari aktivasi fosfolipase adalah produksi asam lemak bebas termasuk induktor prostaglandin poten, yaitu asam arakidonat. Degradasi membran oleh fosfolipase dapat merusak integritas membran, lebih lanjut dapat mengurangi efisiensi pemompaan kalsium dan menyebabkan kelebihan kalsium lebih lanjut dan kegagalan untuk mengatur tingkat kalsium intraseluler mengikuti episode iskemik. Selain itu, asam lemak bebas juga memiliki efek degradatif pada membran sel (Ruiz-Meana & García-Dorado, 2009)

Produksi asam arakidonat sebagai hasil pelepasan asam lemak bebas menyebabkan kaskade biokimia yang berakhir dengan produksi tromboksan dan leukotrien. Kedua senyawa ini merupakan iritan jaringan yang mendalam yang dapat menyebabkan agregasi trombosit, pembekuan, vasospasme, dan edema (Ruiz-Meana & García-Dorado, 2009)

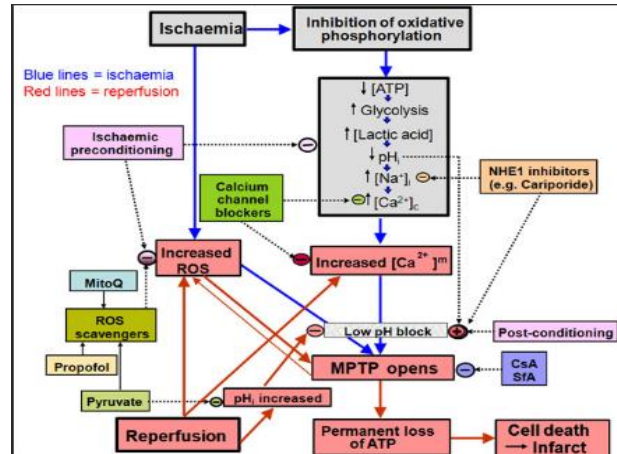
Selain itu, selama iskemia, sel-sel yang terkena menjadi tergantung pada glikolisis anaerobik untuk pembentukan ATP. Ini menyebabkan akumulasi laktat, proton, dan NAD^+ , sehingga menyebabkan

penurunan pH sel. Kelebihan Ca^{2+} seluler terjadi jika jalur masuknya Ca^{2+} yang terhambat selama iskemia tiba-tiba diaktifkan kembali setelah reperfusi. Selama iskemia, Na-K ATPase dihambat secara metabolik, sehingga Na intraseluler terakumulasi. Pada saat yang sama, pertukaran Na-Ca dihambat oleh asidosis intraseluler. Setelah reperfusi, pH kembali normal sangat cepat, menghilangkan hambatan pertukaran Na-Ca, sehingga terjadi kelebihan kalsium yang dapat merusak fungsi sel. Pada jantung, kelebihan kalsium bebas telah dibuktikan mengakibatkan adanya penurunan respons miofilamen terhadap kalsium yang menyebabkan kelainan mekanik dan metabolik (Kim et al., 2001; Kusuoka, Porterfield, Weisman, Weisfeldt, & Marban, 1987)

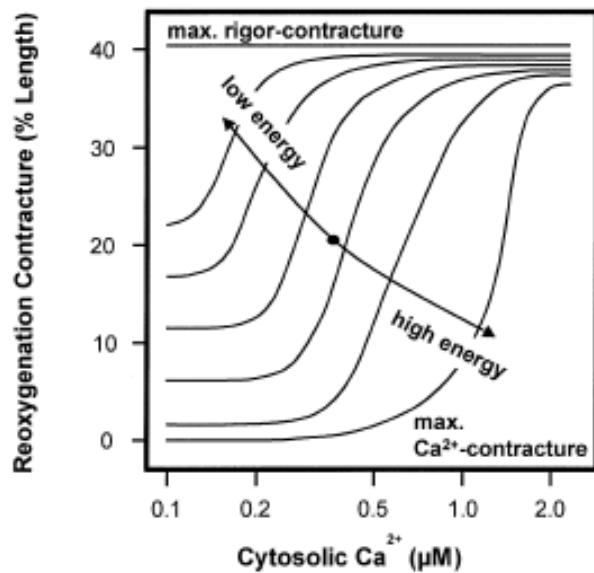


Gambar 2. Oksidasi pada Cedera Reperfusi

Penimbunan kalsium ini dapat menyebabkan kematian sel. Peningkatan kalsium mitokondria menjadi berlebihan dapat memicu respon *mitochondrial permeability transition pore*. Selain itu, peningkatan Ca^{2+} sel juga dapat menyebabkan aktivasi patologis kinase protein Ca^{2+} / calmodulin-dependent yang juga berkontribusi kematian sel dan disfungsi organ



Gambar 3. Patofisiologi Cedera Reperfusi



Gambar 4. Kelebihan Kalsium pada Cedera Reperfusi

Aktivasi Jalur Apoptosis, Autofagi dan Nekrosis

Apoptosis mengacu pada program kematian sel dari gen. Apoptosis disertai dengan pengurangan volume sel, fragmentasi DNA, pengecilan membran plasma dan fagositosis. Selain itu, apoptosis biasanya melibatkan permeabilisasi membran mitokondria, diikuti oleh aktivasi kaskade caspase; namun, protease non-caspase dapat diaktifkan secara alternatif (Abrams, Telford, & Rollins, 2014)

Nekrosis secara historis dianggap sebagai bentuk pasif kematian sel. Namun, data terbaru menunjukkan bahwa nekrosis juga bisa menjadi bentuk alternatif kematian sel terprogram yang aktivasi mungkin memiliki konsekuensi penting, seperti memicu respons peradangan. Nekrosis dan apoptosis sangat berbeda secara morfologis. Nekrosis disertai dengan peningkatan volume sel, pembengkakan organel, ruptur membran plasma dan hilangnya isi intraseluler (Abrams et al., 2014)

Autofagi adalah proses degradasi homeostatik yang sangat teratur di mana sel-sel menghancurkan komponen mereka sendiri melalui mesin lisosom dan mendaur ulang mereka. Proses ini dikaitkan dengan beragam penyakit termasuk penyakit Alzheimer, penuaan, kanker dan penyakit Crohn. Kematian sel autofagi secara morfologis tampak kematian sel yang terjadi tanpa adanya kondensasi kromatin tetapi disertai dengan vakuolisasi besar-besaran sitoplasma. Berbeda dengan apoptosis, autofagi memiliki hubungan sedikit atau tidak ada sama sekali dengan fagosit (Abrams et al., 2014)

Beberapa penelitian mengungkapkan aktivasi jalur apoptosis dan autofagik terjadi pada cedera reperfusi. Protein Bcl2 proapoptotik yang diproduksi saat cedera reperfusi dapat menginduksi apoptosis pada kematian sel. Insiden bentuk kematian ini secara signifikan lebih rendah daripada nekrosis (Kalogeris et al., 2012)

Pada penelitian dengan menggunakan tikus, apoptosis yang diinduksi iskemia akan menjadi nekrosis. Tingkat apoptosis jauh lebih tinggi, yaitu 30 kali, setelah 2 jam iskemia yang sedang berlangsung. Didapatkan 86% kematian sel didasarkan pada apoptosis versus 14% pada nekrosis. Ada lebih banyak bukti pendukung untuk apoptosis terkait iskemia karena disfungsi mitokondria dan aktivasi caspase setelah iskemia global pada jantung tikus

yang terisolasi Borutaite dkk. menunjukkan bahwa aktivasi caspase tergantung pada waktu iskemia. Pelepasan sitokrom C setelah aktivasi *mitochondrial permeability transition pore* tampaknya menjadi mekanisme induksi apoptosis. Tingkat apoptosis ditunjukkan tergantung pada durasi reperfusi. Studi-studi ini mengkonfirmasi bahwa iskemia dengan sendirinya dapat memicu apoptosis. Reperfusi mempercepat proses apoptosis (Kalogeris et al., 2012)

Reperfusi pada sel iskemik yang rusak secara reversibel, sel tersebut dapat pulih kembali. Namun, pada sel iskemik yang sudah terjadi ketidakseimbangan ion, akhirnya memicu kematian sel atau nekrotik segera. Jenis kematian sel terjadi selama menit pertama reperfusi dan aliran darah, disertai dengan pecahnya membran sel dan pelepasan konten sel (terutama enzim sitosol) ke matriks ekstraseluler. di mana kardiomyosit jadi sangat pendek dan struktur sarkomer tidak terorganisir. Secara mikroskopik, tampak ruptur sarkoplasma, pembengkakan mitokondria, dan endapan Ca^{2+} dalam matriks mitokondria, selain pemendekan dan disorganisasi miofibril sarkomer (Ruiz-Meana & García-Dorado, 2009)

Manifestasi klinis dari cedera reperfusi

Spektrum luas manifestasi klinis cedera reperfusi telah dijelaskan, mulai dari aritmia reperfusi sementara hingga sindrom disfungsi organ multipel. Respon terhadap cedera reperfusi dapat bervariasi di antara individu, faktor resiko seperti diabetes, hipertensi atau hiperkolesterol meningkatkan kerentanan dari cedera reperfusi (Araszkiwicz et al., 2013)

Cedera Reperfusi pada Jantung

Reperfusi itu juga menghasilkan sekelompok fenomena yang kompleks yang dapat merusak sel. Salah satunya

mempercepat proses nekrotik dari miosit yang mengalami irreversibel, pembengkakan sel, infark miokard hemoragik, penimbunan kalsium, produksi radikal bebas yang berasal dari oksigen yang dapat merusak miosit, dan penurunan fungsi miokard atau dikenal juga dengan myocardial stunning. Cedera reperfusi juga dapat menyebabkan perubahan elektrofisiologi jantung, sehingga bermanifestasi aritmia.(Braunwald & Kloner, 1985)

Myocardial Stunning

Myocardial stunning dapat didefinisikan sebagai disfungsi miokard reversibel setelah reperfusi meskipun tidak ada kerusakan permanen. Disfungsi kontraktile bersifat sementara dan sepenuhnya reversibel dengan waktu, meskipun dukungan dengan inotropik sementara mungkin diperlukan. *Myocardial stunning* harus dibedakan dari 'hibernasi' miokardium, yang didefinisikan sebagai miokard yang terkait dengan iskemia persisten dan terjadi disfungsi (reperfusi belum terjadi). Mekanisme dari myocardial stunning mungkin termasuk penurunan resintesis ATP, koroner spasm, sitotoksik ROS karena cedera reperfusi dan perubahan pelepasan kalsium intraseluler dan penyerapan.(Araszkiwicz et al., 2013) Hal ini dapat mengakibatkan efek kontraktur, misalnya pada jaringan otot jantung yang mengalami cedera reperfusi (Piper et al., 2003)

Waktu mulai pemulihan kontraksi otot jantung yang iskemik setelah reperfusi bisa dilihat dari lamanya oklusi berlangsung, dengan oklusi koroner singkat (1 menit), kontraktilitas otot jantung mulai ada dalam 20 detik pertama dan kembali kontraksi semuanya dalam 30 menit. Ketika oklusi yang lebih lama (2 atau 3 jam) diikuti oleh reperfusi, beberapa kerusakan fungsi jantung segera terjadi dan biasanya fungsi miokard kembali baik dari hari sampai minggu

setelah reperfusi.(Braunwald & Kloner, 1985)

Hiperkinesia adalah kompensasi yang tidak efektif karena kontraksi segmen miokardium yang noninfark, sehingga timbul gerakan diskinesia pada zona infark. Meningkatnya gerakan dari daerah yang tidak mereda dalam waktu 2 minggu, dimana biasanya saat itu kondisi myocardial stunning hilang.(Bonow, Mann, Zipes, & Libby, 2011)

Selain itu, kelainan biokimia tetap ada mengikuti reperfusi. Setelah 15 menit oklusi koroner, konsentrasi ATP miokard menurun drastis; keadaan ini tetap demikian berjam-jam sampai berhari-hari setelah reperfusi dan biasanya kembali normal setelah tujuh hari. Terhambatnya pemulihan fungsi dan konsentrasi ATP pada jaringan jantung yang sehat setelah reperfusi, diistilahkan dengan *myocardial stunning*. Konsep dari *myocardial stunning* memiliki kepentingan klinis, yaitu mencegah salah tafsir temuan kegagalan pemulihan awal kontraksi setelah reperfusi iskemik miokardium. Selama 1-2 minggu dapat diobservasi terlebih dahulu setelah reperfusi untuk menilai kecukupan pemulihan fungsional otot jantung (Braunwald & Kloner, 1985)

Aritmia Reperfusi

Aritmia reperfusi sering terjadi pada pasien yang menjalani trombolitik atau revaskularisasi bedah miokard, dan mungkin apenyebab kematian mendadak setelah menghilangkan iskemia koroner. Lebih lanjut, ventrikeltachycardia, fibrilasi ventrikular atau irama idioventrikular terakselerasi sering diamati setelah cedera reperfusi miokardial pada hewan dengan arteri koroner normal, terutama jika reperfusi terjadi tiba-tiba setelah 15-20 menit periode iskemia. Aritmia reperfusi dapat terjadi karena perubahan konsentrasi ion yang cepat dan tiba-tiba dalam jaringan

iskemik saat reperfusi.(Araszkievicz et al., 2013)

Obstruksi Mikrovaskuler

Obstruksi mikrovaskuler pertama kali dijelaskan oleh Krug et al. pada tahun 1966. Faktor utama yang berkontribusi termasuk kerusakan kapiler dengan gangguan vasodilatasi, kompresi kapiler eksternal oleh sel endotel dan pembengkakan kardiomyosit, mikroembolisasi yang dilepaskan dari plak aterosklerotik, mikro trombotis, pelepasan vasomotor terlarut dan zat trombogenik. Pada angiografi koroner, obstruksi mikrovaskuler bermanifestasi sebagai aliran darah koroner yang lambat dan profil kecepatan aliran koroner yang khas. 30% - 40% pada pasien yang menjalani PPCI di mana aliran darah koroner di arteri koroner terkait infark tampaknya normal pada angiografi koroner, dapat memiliki bukti obstruksi mikrovaskuler yang bisa terdeteksi oleh ekokardiografi dengan kontras, pemindaian nuklir perfusi miokardial, atau MRI jantung dengan kontras. Kehadiran obstruksi mikrovaskuler dikaitkan dengan ukuran infark yang lebih besar, fraksi ejeksi ventrikel kiri yang lebih rendah, remodeling LV yang buruk, dan hasil klinis yang buruk. Dalam kasus-kasus berat obstruksi mikrovaskuler di mana ada kerusakan yang signifikan pada endotelium, ekstrasvasi darah ke interstitium dapat menghasilkan perdarahan intramiokardial dalam area infark, fitur yang juga dapat dideteksi oleh MRI jantung.(Hausenloy & Yellon, 2013)

Cedera Reperfusi Miokardial Letal.

Kematian yang diinduksi oleh reperfusi dari otot jantung yang layak didefinisikan sebagai cedera reperfusi miokard yang mematikan. Faktor-faktor penyebab itu termasuk stres oksidatif, kelebihan kalsium, pembukaan *mitochondrial permeability transition pore*

(MPTP), dan hiperkontraktur. Adanya cedera reperfusi miokard yang mematikan telah disimpulkan pada penelitian bahwa intervensi terapeutik diterapkan hanya pada permulaan reperfusi miokard mengurangi infark miokard sebesar 40% -50%. Penelitian ini menunjukkan bahwa cedera reperfusi miokard yang mematikan dapat menyebabkan hingga 50% dari infark miokard akhir.. Namun, tidak ada terapi yang efektif saat ini untuk mengurangi cedera reperfusi miokard yang mematikan pada pasien yang telah menjalani revaskularisasi.(Hausenloy & Yellon, 2013)

Reperfusi awal untuk infark miokard sangat penting untuk menyelamatkan miokardium dan kehidupan pasien. Namun demikian, cedera reperfusi yang mematikan dapat terjadi. Sejumlah penelitian eksperimental telah membuktikan efek merusak dari reoksigenasi sel-sel endotel dan kardiomyosit. Terobosan besar adalah bukti bahwa keberhasilan reperfusi miokard dapat dimodifikasi dengan *preconditioning*, baru-baru ini, juga dengan *postconditioning*, suatu bentuk reperfusi progresif dan bertahap.(Monassier, 2008)

Ada hipotesis ini memprediksi bahwa tikus yang mengalami autoimunitas yang mengekspresikan tingkat tinggi autoantibodi lebih rentan terhadap cedera reperfusi.(Fleming, Monestier, & Tsokos, 2004)

Tiga teori telah dikemukakan untuk menjelaskan cedera reperfusi: (1) stres oksidatif yang menghasilkan radikal-oksigen, yang dapat menyebabkan kerusakan membran; (2) paradoks energi, yang menunjukkan bahwa memulai kembali mesin mitokondria yang energik menghasilkan hiperkontraksi myofibrillar, kerapuhan sitoskeleton dan pecahnya membran; dan (3) peran peradangan, yang membahas efek akumulasi dan aktivasi leukosit.. Efektor akhir dari sistem kelangsungan hidup adalah dua saluran

mitokondria - saluran mK-ATP dan pori transisi permeabilitas mitokondria. Pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme molekuler bermanfaat dan pemicu mereka dapat menghasilkan era baru teknik reperfusi.(Monassier, 2008)

Cedera Reperfusi pada Sistem Saraf Pusat

Dalam 20 detik gangguan aliran darah ke sel otak sudah ada terjadi kegagalan metabolisme energi. Dalam waktu 5 menit, kadar fosfat berenergi tinggi telah hilang (penurunan ATP) dan gangguan dalam keseimbangan elektrolit sel mulai terjadi: kalium mulai bocor dengan cepat dari kompartemen intraseluler dan natrium dan kalsium mulai masuk ke sel. Masuknya natrium juga menyebabkan peningkatan kadar air pada seluler.(Betteridge, 2000)

Sistem saraf pusat memiliki keistimewaan karena dipisahkan dari sirkulasi umum oleh sawar darah otak. Hal ini membuat lebih rentan terhadap mekanisme cedera reperfusi. Iskemia serebrovaskular (emboli atau trombotik), cedera kepala traumatis, dan perbaikan aneurisma dapat menyebabkan gangguan pada sawar darah otak, mengakibatkan transmigrasi leukosit dan edema serebral. Ini meningkatkan tekanan intra-kranial.(Abela & Homer-Vanniasinkham, 2003)

Hilangnya vasoreaktivitas mengubah mekanisme homeostatik yang mengontrol tekanan perfusi serebral, dan ini menyebabkan edema serebral melalui hiperemia. Selain itu, pelepasan enzim, sitokin inflamasi dan oksigen reaktif intermediet ke dalam penumbra iskemia menghasilkan kerusakan permanen pada jaringan saraf. Paraplegia / paraparesis pasca operasi adalah komplikasi yang signifikan dan relatif umum (5-10%) dari bedah aorta thorakoabdomen. Fenomena ini dapat terjadi segera atau lambat. Kelumpuhan segera (dalam 24 jam) kemungkinan karena

iskemia spinal cord, sementara disfungsi yang tertunda (yang dapat berkembang hingga 21 hari pasca-operasi) adalah karena cedera reperfusi.(Abela & Homer-Vanniasinkham, 2003)

Cedera Reperfusi pada Sistem Respirasi

Salah satu kasus cedera reperfusi di paru-paru setelah bypass cardio-pulmonal pada bedah toraks. Kerusakan pada paru-paru bermanifestasi mulai dari perubahan fungsional sub-klinis pada sebagian besar pasien, hingga "sindrom distres pernapasan dewasa" pada 2% kasus. Pertukaran gas abnormal dan mekanika paru yang buruk, ditandai dengan peningkatan resistensi pembuluh darah paru dan tekanan oksigen alveolar-arterial menandai awal disfungsi pernapasan. Secara klinis, ini mengarah pada peningkatan kebutuhan oksigen, dan ketergantungan yang lebih besar pada ventilasi buatan. Gambaran klinis, dan tanda-tanda ronkhi yang meluas di seluruh lapangan paru, yang terjadi kira-kira 24 jam, dan ditandai oleh infiltrat pulmonal progresif difus yang progresif.(Abela & Homer-Vanniasinkham, 2003)

Cedera Reperfusi pada Saluran Gastrointestinal

Pembedahan aorta, strangulasi usus, syok hipovolemik atau iskemia usus sekunder akibat trombosis arteri / embolus bisa mengakibatkan cedera reperfusi. Secara bersamaan, cedera langsung ke enterosit dalam dinding usus menghasilkan penurunan ketebalan mukosa sekunder kehilangan tinggi vili, dan penurunan fungsi absorpsi usus kecil. Selain itu, motilitas usus terhambat.(Abela & Homer-Vanniasinkham, 2003)

Cedera Reperfusi pada Sistem Urogenital

Salah satu kondisi yang bisa menyebabkan cedera reperfusi pada ginjal adalah transplantasi ginjal. Hilangnya

polaritas tubular epitel, dan disfungsi pompa ion pada membran, dan pembengkakan seluler. Pemulihan fisiologi ginjal tergantung pada regenerasi struktur tubular proksimal dan kemudian berfungsi. Sel tubular harus berproliferasi dan bermigrasi untuk membentuk epitel baru, di bawah pengaruh faktor pertumbuhan (EGF, IGF-1 dan TGF- β). Restorasi cangkok yang tertunda ini bisa memakan waktu hingga 6 minggu. Nefron ginjal beresiko tinggi 'No-Reflow' karena leukosit cukup besar untuk menghalangi kapiler, dan kepadatan tinggi dari mikrovaskulatur mengurangi aliran darah lumenal sehingga trombosis dapat terjadi. Penanda yang baik dari kerusakan akut dan kronis ini adalah proteinuria. (Abela & Homer-Vanniasinkham, 2003)

SIMPULAN

Cedera reperfusi merupakan suatu kejadian patologis yang serius. Banyak mekanisme yang menyebabkan cedera reperfusi yang bisa berujung ke kematian sel. Hal ini terjadi pada keadaan iskemik yang diharapkan membaik ketika mendapat reperfusi baru. Pemahaman terhadap mekanisme cedera reperfusi dapat memberikan informasi kepada klinisi untuk dapat mempertimbangkan keadaan iskemik mana yang lebih rentan terhadap cedera reperfusi. Pertimbangan tersebut dapat mengarahkan klinisi kepada asesmen klinis dan pemberian terapi yang lebih tepat.

REFERENSI

Abela, C. B., & Homer-Vanniasinkham, S. J. P. (2003). Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. *9*(4), 229-240.

Abrams, J., Telford, W. G., & Rollins, L. J. D. D. (2014). The many roads to cell death: discriminating between apoptosis, necrosis and autophagy. *15*, 41.

Araszkiewicz, A., Grygier, M., Lesiak, M., & Grajek, S. J. P. w. K. I. A. i. I. C. (2013). The impact of ischemia-reperfusion injury on the effectiveness of primary angioplasty in ST-segment elevation myocardial infarction. *9*(3), 275.

Ardan, T., Kovačeva, J., & Čejková, J. J. A. h. (2004). Comparative histochemical and immunohistochemical study on xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase in mammalian corneal epithelium. *106*(1), 69-75.

Betteridge, D. J. J. M. (2000). What is oxidative stress? , *49*(2), 3-8.

Bonow, R. O., Mann, D. L., Zipes, D. P., & Libby, P. (2011). *Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine*: Elsevier Health Sciences.

Braunwald, E., & Kloner, R. A. J. T. J. o. c. i. (1985). Myocardial reperfusion: a double-edged sword? , *76*(5), 1713-1719.

Flaherty, J. T. J. T. A. j. o. m. (1991). Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. *91*(3), S79-S85.

Fleming, S. D., Monestier, M., & Tsokos, G. C. J. T. J. o. I. (2004). Accelerated ischemia/reperfusion-induced injury in autoimmunity-prone mice. *173*(6), 4230-4235.

Fröhlich, G. M., Meier, P., White, S. K., Yellon, D. M., & Hausenloy, D. J. J. E. h. j. (2013). Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *34*(23), 1714-1722.

Galimov, E. J. A. N. (2010). The role of p66shc in oxidative stress and apoptosis. *2*(4 (7)).

Garcia-Dorado, D., & Oliveras, J. J. C. r. (1993). Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? , *27*(9), 1555-1563.

- Gross, G. J., Auchampach, J. A. J. J. o. m., & cardiology, c. (2007). Reperfusion injury: does it exist? , *42*(1), 12-18.
- Halestrap, A. P., & Pasdois, P. J. B. e. B. A.-B. (2009). The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease. *1787*(11), 1402-1415.
- Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*: Elsevier.
- Hausenloy, D. J., & Yellon, D. M. J. T. J. o. c. i. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *123*(1), 92-100.
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., Korthuis, R. J. J. I. r. o. c., & biology, m. (2012). Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *298*, 229-317.
- Kim, S.-J., Kudej, R. K., Yatani, A., Kim, Y.-K., Takagi, G., Honda, R., . . . Rasmusson, R. L. J. C. r. (2001). A novel mechanism for myocardial stunning involving impaired Ca²⁺ handling. *89*(9), 831-837.
- Kusuoka, H., Porterfield, J. K., Weisman, H. F., Weisfeldt, M. L., & Marban, E. J. T. J. o. c. i. (1987). Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca²⁺ activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *79*(3), 950-961.
- Lejay, A., Meyer, A., Schlagowski, A.-I., Charles, A.-L., Singh, F., Bouitbir, J., . . . biology, c. (2014). Mitochondria: mitochondrial participation in ischemia–reperfusion injury in skeletal muscle. *50*, 101-105.
- Mayes, P. J. J. P. B. K. E. (1997). Struktur dan Fungsi Vitamin Larut Air dalam Biokimia Harper.
- Monassier, J. P. J. A. o. c. d. (2008). Reperfusion injury in acute myocardial infarction. From bench to cath lab. Part I: Basic considerations. *101*(7-8), 491-500.
- Piper, H. M., Meuter, K., & Schäfer, C. J. T. A. o. t. s. (2003). Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *75*(2), S644-S648.
- Ruiz-Meana, M., & García-Dorado, D. J. R. E. d. C. (2009). Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction. *62*(2), 199-209.
- Suprpto, B. J. K. M. L. P. V. E., Surakarta: UNS Press, hal. (2006). Biological Antioxidant: What are They. 25-29.
- Zarbock, A., Eroglu, A., Erturk, E., Ince, C., & Westphal, M. (2014). Ischemia-reperfusion injury and anesthesia. In: Hindawi.