



# Kombinasi Alat *Cardiac Contractility Modulation* dan Terapi Sel Punca Hematopoetik CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> sebagai Terapi Gagal Jantung dengan Penurunan Fraksi Ejeksi

Alifaturrasyyid Syafatullah Ridwan, Kemal Akbar Suryoadji

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Gagal jantung merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dan di Indonesia. Seiring progresi penurunan fungsi kontraktilitas jantung, terapi farmakologis seringkali tidak cukup, sehingga terapi invasif seperti *cardiac contractility modulation* (CCM) merupakan alternatif. Terapi regeneratif dengan sel punca dewasa CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> juga menunjukkan manfaat memperbaiki perfusi miokard dan inhibisi kerusakan lanjut pasca-iskemia. Studi literatur ini mengevaluasi potensi gabungan modalitas terapi listrik CCM dengan terapi regeneratif sel progenitor CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> pada pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi hingga <30% berdasarkan penelitian 10 tahun terakhir di *database online* PubMed, Scopus, dan EBSCO. Kombinasi CCM dengan infus sel punca terbukti meningkatkan kontraktilitas dan membatasi area fibrosis pasca-infar. Dapat disimpulkan bahwa terapi CCM untuk perbaikan kontraktilitas berpotensi dikombinasikan dengan terapi regeneratif sel punca CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> untuk memaksimalkan perbaikan kontraktilitas jantung pada pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi berat.

**Kata kunci:** *Cardiac contractility modulation*, Gagal jantung, sel CD34<sup>+</sup>CD133

## ABSTRACT

Heart failure is the leading cause of morbidity and mortality in general population both worldwide and in Indonesia. The progression of decreased cardiac contractility may result in inadequate pharmacological therapy, and invasive therapy such as cardiac contractility modulation (CCM) is an alternative. Regenerative therapy with adult stem cells CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> in various studies has also shown benefits for improving myocardial perfusion and inhibition of further post-ischemic damage. This literature study aims to evaluate the potential of combined cardiac contractility modulation (CCM) electric therapy and CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> progenitor cells regenerative therapy in chronic heart failure with a reduced ejection fraction to <30%. The literature study was compiled from studies of the last 10 years and registered in the online database of PubMed, Scopus, and EBSCO. This study found CCM can increase natural contraction of myocardium without increasing oxygen demand and also influences remodeling myocardium to increase its ejection fraction. Various clinical trials have also shown subpopulations of CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> progenitor cells from bone marrow play a role in enhancing perfusion in post-infarct myocardium, inducing myocardial repopulation and inhibiting further damage to ischemic myocardium. The combination of CCM with cell infusion has been shown to increase contractility and limit the area of post-infarct fibrosis. CCM and regenerative therapy with stem cells CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> may be potentially combined to maximize therapeutic cardiac contractility improvement in chronic heart failure patients with severe reduction of ejection fraction. **Alifaturrasyyid Syafatullah Ridwan, Kemal Akbar Suryoadji. Combination of Cardiac Contractility Modulation (CCM) Electric Therapy and CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> Progenitor Cells Regenerative Therapy for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction**

**Keywords:** Cardiac contractility modulation, CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> cells, heart failure



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit tidak menular dengan prevalensi tertinggi di dunia yang menyebabkan 17,8 juta kematian pada tahun 2017 atau 31,8% dari seluruh kasus kematian.<sup>1,2</sup> Data kematian tahun 1990–2017 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular selalu menjadi penyebab kematian utama secara global setiap tahun.<sup>3</sup> Sejumlah 35% kasus kematian di Indonesia pada tahun 2016 disebabkan oleh penyakit kardiovaskular

sebagai penyebab utama kematian di Indonesia.<sup>4</sup>

Gagal jantung kongestif adalah sindrom klinis kompleks akibat gangguan jantung fungsional atau struktural yang mengganggu kemampuan ventrikel untuk mengisi atau memompa darah.<sup>5</sup> Gagal jantung dapat disebabkan oleh gangguan endokardium, miokardium, perikardium, katup jantung, pembuluh darah, atau gangguan

metabolisme.<sup>6</sup> Sindrom gagal jantung kongestif muncul akibat kelainan struktur, fungsi, ritme, atau konduksi jantung; sebagian besar karena disfungsi ventrikel yang diawali dengan infark miokardium (disfungsi sistolik), hipertensi (disfungsi diastolik dan sistolik), atau keduanya. Penyakit katup degeneratif, kardiomiopati idiopatik, dan kardiomiopati alkohol juga merupakan penyebab utama gagal jantung.<sup>5</sup> Gagal jantung tidak hanya menunjukkan ketidakmampuan jantung

**Alamat Korespondensi** email: kemal.akbar@ui.ac.id



untuk mempertahankan suplai oksigen yang memadai; namun juga sebagai sebuah respons sistemik yang berusaha mengompensasi ketidakmampuan ini. Prognosis gagal jantung kongestif buruk; sekitar 65% pasien meninggal dalam 5 tahun setelah diagnosis.<sup>7</sup>

Menurut PERKI, tata laksana farmakologis gagal jantung sistolik simtomatik ringan hingga berat (NYHA kelas II-IV) dengan  $EF \leq 35-40\%$  adalah inhibisi neurohormonal dengan pemberian *angiotensin-converting enzyme-inhibitors* (ACEIs), *angiotensin receptor blockers* (ARBs), penyekat  $\beta$ , dan *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA).<sup>8,9</sup> Akan tetapi, panduan tersebut belum diimplementasikan optimal karena kekhawatiran efek samping obat seperti hipotensi, hiperkalsemia, serta perburukan fungsi ginjal.<sup>9</sup> Di samping itu, penyekat  $\beta$  juga dapat memberikan efek samping seperti hipotensi, kelelahan, dan bradikardia.<sup>10</sup> Oleh karena itu, terapi medikamentosa saja pada pasien gagal jantung kongestif masih dinilai kurang efektif.

Terapi alat pada gagal jantung sistolik yang direkomendasikan oleh PERKI adalah CRT (*cardiac resynchronization therapy*) jika terapi farmakologis gagal jantung belum dapat secara optimal mengatasi gejala.<sup>11</sup> CRT atau terapi resinkronisasi jantung (TRJ) merupakan terapi alat elektrik biventrikel (endokardium bilik kanan dan kiri) atau kiri saja sebagai solusi terapi terakhir pasien gagal jantung kronis yang terasosiasi dengan blok berkas cabang kiri (BBCKi).<sup>12</sup> Pasien NYHA kelas III atau IV yang memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri (*ejection fraction/EF*)  $\leq 35\%$ , durasi QRS  $>150$  ms dengan *left bundle branch block* (LBBB) akan cenderung berespons baik dengan terapi resinkronisasi jantung (TRJ). Akan tetapi, TRJ kurang efektif pada pasien dengan durasi QRS lebih pendek dan pada pasien fibrilasi atrium (FA), serta berpotensi efek samping cukup berat. Oleh karena itu, diperlukan terapi alat yang lebih efektif.<sup>13</sup>

*Cardiac contractility modulation* (CCM) adalah terapi untuk pasien gagal jantung sedang hingga berat (NYHA kelas II-IV). Penggunaan jangka pendek dan jangka panjang terapi ini akan meningkatkan kekuatan kontraksi ventrikel dengan memodulasi kontraktilitas miokard, sehingga kapasitas pemompaan jantung akan kembali adekuat.<sup>14</sup> Berbeda dengan terapi stimulasi listrik lain untuk gagal

jantung, seperti terapi alat pacu jantung atau *implantable cardioverter defibrillator* (ICD), CCM tidak secara langsung mempengaruhi ritme jantung, melainkan bertujuan untuk meningkatkan kontraktilitas alami jantung secara berkelanjutan dalam jangka lama. Selain itu, CCM juga tidak meningkatkan permintaan oksigen oleh jantung (*myocardial oxygen consumption* atau  $MVO_2$ ), hal ini akan meningkatkan kekuatan kontraksi otot dan memperbaiki metabolisme sel dan ekspresi gen abnormal pada gagal jantung.<sup>15</sup>

Terapi sel punca untuk gagal jantung saat ini telah dipandang sebagai suatu peluang besar yang tidak hanya sebatas teori. Penggunaan *stem cell* CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> sebagai sel punca hematopoietik (HSC) dan sel progenitor endothelial (EPC) pada miokardium yang sebelumnya infark dan *non-viable* sebagai tindakan terapi yang aman, berefek pada peningkatan perfusi miokard segmental serta berefek positif terhadap *remodelling*.<sup>16</sup> Mekanisme parakrin *stem cell* CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> melibatkan banyak target, di antaranya stimulasi angiogenesis, atenuasi fibrosis, dan rekrutmen *tissue-resident stem/progenitor cells* yang diduga secara sinergistik dapat bekerja lebih optimal dengan koreksi kontraktilitas oleh CCM, sehingga dapat meningkatkan proteksi jaringan dan memelihara fungsi jantung.<sup>17</sup>

Persinyalan CCM terdiri dari sinyal bipolar bifasik voltase tinggi diberikan pada septum ventrikel kanan selama periode refrakter absolut. CCM diketahui meningkatkan kualitas hidup, meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri,<sup>18</sup> indeks fungsi diastolik,<sup>19</sup> klasifikasi NYHA, *walk-test* 6 menit,<sup>20</sup> dan puncak konsumsi oksigen pada *cardiopulmonary stress testing* pada pasien gagal jantung simtomatik dengan terapi medis optimal, durasi QRS  $<130$  ms, dan fraksi ejeksi  $<45\%$ .<sup>21</sup> Dalam aspek seluler, CCM pada pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi meregulasi homeostasis kalsium pada kardiomyosit, menghambat perubahan yang diperantarai *foetal myocyte gene programme*, dan memfasilitasi *reverse remodeling* kardiomyosit.<sup>21</sup> Gangguan homeostasis kalsium intraseluler yang berhubungan dengan gagal jantung berkontribusi pada disfungsi sistolik dan diastolik dengan memengaruhi reseptor rianodin, retikulum sarkoplasma, dan pompa natrium kalium.<sup>22-24</sup> Terapi CCM meningkatkan

kemampuan retikulum sarkoplasma untuk mengisolasi kalsium.

Sel punca adalah sel yang belum mengalami diferensiasi, yang dapat berdiferensiasi menjadi sel pada jaringan tertentu. Terapi sel punca pada pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi terbukti sama efektif dengan terapi konvensional dalam hal memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri dan kualitas hidup, terapi sel punca juga lebih baik dalam meningkatkan kualitas hidup dibandingkan terapi konvensional.<sup>25</sup> Terapi sel punca telah diteliti pada kardiomiopati iskemik dan kardiomiopati dilatasi.<sup>26</sup> Pada kardiomiopati iskemik, beberapa penelitian terapi sel punca mesenkimal melaporkan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri.<sup>27,28</sup> Selain itu, sel punca mesenkimal juga meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada kardiomiopati dilatasi.<sup>29-31</sup>

Kombinasi CCM dan terapi sel punca mesenkimal berpotensi digunakan pada pasien gagal jantung kronis dengan penurunan fraksi ejeksi karena CCM berperan memperbaiki kontraktilitas sel otot jantung dan sel punca mesenkimal diharapkan dapat menjadi terapi regenerasi sel otot jantung yang rusak. Kombinasi kedua terapi diharapkan dapat meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri, sehingga memperbaiki luaran klinis dan gejala terkait gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi.

Tulisan ini berusaha menelusuri potensi penggunaan CCM dikombinasikan dengan terapi sel punca CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> pada pasien gagal jantung kongestif dengan penurunan fraksi ejeksi sistolik ventrikel kiri bertujuan untuk memperbaiki gejala, meningkatkan kapasitas fungsional jantung, serta meningkatkan kualitas dan harapan hidup pasien.

## PEMBAHASAN

### Gangguan Jantung Kronis

Gagal jantung masih menjadi masalah kesehatan progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang masih tinggi di berbagai negara, termasuk Indonesia. Menurut PERKI, gagal jantung merupakan kumpulan berbagai gejala kompleks dengan tampilan klinis berupa gejala gagal jantung (takipnea saat istirahat atau beraktivitas), retensi cairan (edema pergelangan kaki atau kongesti paru),



serta bukti objektif gangguan struktur atau fungsi jantung saat istirahat.<sup>8</sup>

Prevalensi gagal jantung kronis (GJK) meningkat di banyak negara maju seiring dengan meningkatnya populasi usia lanjut. Penelitian pada populasi umum berdasarkan kriteria klinis menunjukkan prevalensinya berkisar antara 0,3%-2%, menjadi lebih dari 10% pada usia >65 tahun.<sup>32</sup> Mortalitas GJK sebanding dengan penyakit keganasan, 60% pasien akan meninggal dalam 5 tahun sejak diagnosis. Pasien dengan klas *New York Heart Association* (NYHA) IV mempunyai mortalitas tahunan sampai 50%. Pasien yang dirawat karena GJK mempunyai laju mortalitas 1%-20% dalam 1 bulan setelah perawatan pertama, dan 30%-45% dalam 1 tahun setelah perawatan pertama.<sup>8</sup>

#### Dampak Gagal Jantung Kronis

Sebagian besar pasien gagal jantung memiliki gejala akibat gangguan fungsi miokardia ventrikel kiri, seperti dispnea dan kelelahan berlebihan, retensi cairan yang ditandai oleh edema paru dan perifer.<sup>32</sup> Gagal jantung akibat disfungsi ventrikel kiri dapat dikategorikan menurut fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) menjadi gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (LVEF  $\leq$ 40%), yang dikenal sebagai HF<sub>r</sub>EF dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (LVEF >40%); dikenal sebagai HF<sub>p</sub>EF.<sup>33</sup>

#### Tata Laksana Gagal Jantung Kronis

Menurut PERKI, perawatan utama farmakologis untuk pasien gagal jantung sistolik simtomatik ringan hingga berat (NYHA fc II-IV) dengan EF  $\leq$ 35-40% adalah inhibisi neurohormonal dengan *angiotensin-converting enzyme-inhibitors* (ACEIs), *angiotensin receptor blockers* (ARBs), penyekat  $\beta$ , dan *mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA). Dalam beberapa *randomized-controlled trials*, terapi medikamentosa ini terbukti efektif, sehingga kombinasi regimen tersebut direkomendasikan sebagai kelas IA dalam pedoman yang berlaku di dunia dan di Indonesia.<sup>8</sup>

#### Tata Laksana Non-farmakologis GJK dengan Penurunan Fraksi Ejeksi Sistolik

Menurut PERKI, tata laksana non-farmakologi penderita berupa manajemen perawatan mandiri. Manajemen perawatan mandiri dapat didefinisikan sebagai tindakan-tindakan yang bertujuan untuk menjaga

stabilitas fisik, menghindari perilaku yang dapat memperburuk kondisi, dan mendeteksi gejala awal pemburukan gagal jantung. Tindakan tersebut berupa ketaatan berobat, pemantauan berat badan mandiri dan asupan cairan, pengurangan berat badan, aktivitas seksual, dan latihan fisik sebagai rekomendasi utama (kelas rekomendasi I, tingkat bukti A).<sup>8</sup>

#### Cardiac Contractility Modulation (CCM)

*Cardiac contractility modulation* (CCM) adalah terapi untuk pengobatan pasien gagal jantung sedang hingga berat (NYHA kelas II-IV). Terapi jangka pendek dan jangka panjang akan meningkatkan kekuatan kontraksi ventrikel dengan memodulasi kontraktilitas miokard, sehingga kapasitas pemompaan jantung juga akan kembali adekuat.<sup>14</sup>

CCM adalah terapi berbasis alat untuk pasien gagal jantung dengan melibatkan tegangan relatif tinggi ( $\approx$ 7,5 V), durasi panjang ( $\approx$ 20 milidetik), serta sinyal listrik bifasik ke dinding septum ventrikel kanan selama periode refrakter miokardium absolut. Dengan demikian, sinyal CCM tidak menimbulkan kontraksi baru; sebaliknya, alat ini akan memengaruhi sisi biologis miokardium yang gagal. Sinyal CCM telah terbukti berhasil menginduksi augmentasi kekuatan kontraksi ventrikel kiri akut ringan tanpa peningkatan konsumsi oksigen miokardium. Studi ekokardiografi tiga dimensi menunjukkan bahwa CCM menginduksi *reverse remodeling* ventrikel kiri dan meningkatkan fraksi ejeksinya dari waktu ke waktu. Efek akut penggunaan CCM melibatkan perubahan keluar-masuknya kalsium pada membran miokardium, sedangkan dalam jangka menengah dan panjang CCM memberikan lebih banyak efek biokimia dan molekuler, termasuk pergeseran sejumlah besar gen yang sebelumnya terekspresikan abnormal menjadi normal, yang pada prosesnya melibatkan jalur regulasi siklus kalsium dan kontraksi miokardium. CCM juga menunjukkan efek aditif bagi pasien pengguna terapi sinkronisasi jantung (CRT) jika digunakan pada pasien dengan durasi QRS memanjang.<sup>15</sup>

Berbeda dengan terapi stimulasi listrik lainnya untuk gagal jantung, seperti terapi alat pacu jantung atau *implantable cardioverter defibrillator* (ICD), CCM tidak secara langsung memengaruhi ritme jantung, melainkan bertujuan untuk meningkatkan kontraksi

alami jantung (kontraktilitas jantung asli) secara berkelanjutan dalam jangka lama. Selain itu, tidak seperti kebanyakan intervensi yang meningkatkan kontraktilitas jantung, CCM juga tidak melibatkan peningkatan kebutuhan oksigen oleh jantung (*myocardial oxygen consumption* atau MVO<sub>2</sub>).<sup>34</sup> Sinyal yang diberikan selama keadaan non-eksitatori sel otot jantung (periode refraktori absolut) menyebabkan peningkatan kalsium miosit dalam sitosol selama sistole; hal ini kemudian akan meningkatkan kekuatan kontraksi otot. Selain itu, dalam beberapa menit, metabolisme sel dan ekspresi gen, yang biasanya abnormal pada gagal jantung, membaik ke keadaan normal. Efek menguntungkan ini awalnya hanya terjadi di daerah yang berdekatan dengan elektroda, namun seiring waktu, juga akan menyebar ke area otot jantung yang lebih luas.<sup>34</sup>

Pada awalnya, kontraindikasi penggunaan CCM adalah adanya fibrilasi atrium permanen dan persisten. Aplikasi sinyal dalam perangkat CCM saat ini diatur waktunya dan dipicu sesuai aktivitas listrik atrium.<sup>35</sup> Pada fibrilasi atrium, aktivitas listrik di atrium terganggu, sehingga tidak dapat dijadikan acuan untuk memicu sinyal modulasi kontraktilitas jantung. Hal ini juga berlaku untuk penyakit lain yang melibatkan gangguan parah kelistrikan daerah atrium. Sebuah studi pendahuluan telah menunjukkan bahwa peningkatan algoritma CCM dapat membuat terapi pengobatan yang efektif untuk pasien fibrilasi atrium persisten. Setelah hasil penelitian ini, generasi baru dikembangkan dan perangkat CCM sekarang telah dapat digunakan sebagai modalitas untuk pasien dengan fibrilasi atrium.<sup>36</sup>

Akan tetapi, pasien dengan ritme jantung ireguler lain, termasuk kontraksi ventrikel prematur (*ventricular extrasystole*) atau gangguan transduksi sinyal di jantung (blok AV lebih dari 300 ms yang tidak dapat diobati) dapat menjadi kontraindikasi penggunaan CCM. Pengobatan CRT harus dipertimbangkan sebagai pengganti terapi CCM pada pasien *left bundle branch block* (LBBB) dan durasi QRS lebih dari 120 ms, atau jika durasi QRS lebih panjang dari 150 ms tanpa LBBB. Seperti terapi alat pacu jantung konvensional, perangkat CCM tidak dapat ditanam jika *lead* tidak dapat diposisikan dengan tepat di jantung. Dalam kasus ada katup jantung buatan antara atrium kanan dan ventrikel (katup trikuspid prostetik



mekanis), fungsi katup bisa sangat dipengaruhi oleh *lead* di ventrikel. Dalam beberapa kasus bahkan tidak mungkin mengarahkan *lead* melalui vena utama ke arah jantung karena adanya trombosis vena.<sup>14,37</sup>

Efek samping paling sering terkait penggunaan CCM adalah fraktur atau dislokasi *lead*. Komplikasi lain yang dilaporkan pernah terjadi meliputi:<sup>37</sup>

- Infeksi dan perdarahan di lokasi implantasi
- Akumulasi cairan perikardium (efusi perikardial)

Efek samping ini mirip dengan pada terapi stimulasi listrik lainnya, seperti alat pacu jantung, perangkat CRT, atau perangkat ICD. Selanjutnya, komplikasi tidak berbeda pada pasien dengan perangkat CCM yang diaktifkan ataupun dinonaktifkan, sehingga secara keseluruhan terapi CCM tidak memiliki dampak negatif yang signifikan.<sup>37</sup>

#### Terapi Sel Punca/*Stem Cell* dengan Sel Punca Hematopoietik CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>

Pemberian sel punca untuk gagal jantung saat ini telah dipandang sebagai suatu peluang besar yang tidak hanya sebatas teori. Keterbatasan efikasi terapi sel punca disebabkan oleh berbagai hal, terutama pengantaran sel yang tidak memadai menuju situs target dan pengetahuan mekanisme kerja terapi sel punca yang belum banyak diketahui.<sup>37</sup> Akan tetapi, *stem cell* dikembangkan tidak hanya untuk fungsi mekanis atau elektrik menggantikan peran miokardium yang rusak, tetapi juga menjadi bagian dari sistem seluler-biomolekuler yang mendukung sistem perbaikan jaringan endogen.<sup>37,38</sup> Mekanisme parakrin *stem cell* melibatkan banyak target, di antaranya stimulasi angiogenesis, atenuasi fibrosis, inflamasi, dan apoptosis, rekrutmen dari *tissue-resident stem/progenitor cells* yang secara sinergistik dengan koreksi kontraktilitas oleh CCM dapat meningkatkan proteksi jaringan dan memelihara fungsi jantung.<sup>38</sup>

Sel punca hematopoietik (HSC) dan sel progenitor endothelial (EPC) adalah jenis sel punca dewasa; keduanya mengekspresikan reseptor permukaan transmembran CD34<sup>+</sup>

dan CD133<sup>+</sup> yang digunakan sebagai penanda untuk pengayaan jumlah dari galur sel tersebut dengan memobilisasi sumsum tulang. Sel-sel derivat sumsum tulang terutama subpopulasi C133<sup>+</sup> mampu memicu angiogenesis, sehingga dipercaya dapat bermanfaat bagi jantung yang mengalami iskemia miokard. Satu studi yang meneliti efek infus intrakoroner sel-sel CD133<sup>+</sup> pada pasien infark miokard, menunjukkan peningkatan fraksi ejeksi setelah 4 bulan meskipun memberikan efek peningkatan kejadian oklusi *stent* dan *remodelling* dari arteri yang terkena infark.<sup>38</sup> Studi ACT34-CMI yang melakukan injeksi intramiokardial sel-sel CD34<sup>+</sup> pada pasien CAD dan angina refrakter menunjukkan perbaikan kontraktilitas jantung dan klinis pasien.<sup>39</sup> Lebih lanjut ditemukan bahwa infus intrakoroner sel-sel progenitor CD133<sup>+</sup> dan CD34<sup>+</sup>CD133<sup>-</sup> pada miokardium yang sebelumnya infark dan *non-viable* merupakan tindakan yang aman dan berefek pada peningkatan perfusi miokard segmental dan berefek positif terhadap *remodelling*.<sup>16</sup> Selain itu, injeksi sel CD34<sup>+</sup> pada area peri-infark selama proses bedah CABG pada pasien kardiomiopati iskemik berefek memperbaiki kontraktilitas.<sup>40</sup>

Uji klinis IMPACT-CABG (*IM*plantation of *A*utologous *CD133*+ *s*tem *C*ells in *P*atients *U*ndergoing *C*oronary *A*rtery *B*ypass *G*rafting) mengevaluasi keamanan, *feasibility*, dan efikasi pemberian sel progenitor CD133<sup>+</sup> dari sumsum tulang pada pasien kardiomiopati iskemik kronis yang menjalani operasi CABG. Studi ini menunjukkan bahwa terapi tersebut merupakan alternatif potensial untuk merepopulasi miokardium yang mengalami jejas dan memperbaiki fungsi jantung yang telah gagal.<sup>41</sup> Uji klinis lain, yaitu REGENERATE-AMI, melakukan infus intrakoroner sel CD133<sup>+</sup> segera setelah prosedur *primary PCI*, hasilnya menunjukkan peningkatan LVEF dan berpotensi dalam *remodelling* infark dan penyelamatan miokardium yang mengalami iskemia.<sup>42</sup> Oleh karena itu, saat ini diyakini konsep bahwa injeksi intrakoroner sel progenitor CD133<sup>+</sup> derivat sumsum tulang dapat memperbaiki perfusi miokardium dalam jangka panjang pada pasien pasca-infark miokard.

#### Kombinasi CCM + *Stem Cell Therapy*

Pasien yang memenuhi syarat dan telah menjalani pemasangan CCM, sehingga terdapat akses intraarterial dan akses menuju ruang ventrikel, merupakan kandidat potensial untuk terapi *stem cell* secara kontinyu yang diberikan melalui akses intraarterial, intrakoroner, dan intraventrikular. *Lead* CCM dapat menjadi media untuk memasukkan *stem cell*, sehingga *stem cell* dapat berpropagasi dan menggantikan fungsi miokardium yang rusak. *Stem cell* juga dapat menjadi ko-faktor dalam mendukung efek kerja CCM yang memodulasi kontraktilitas jantung dengan kontribusi untuk mengatur sistem persinyalan seluler dan menyediakan cadangan biomolekuler dan seluler yang dapat mendukung miokardia yang masih berfungsi atau menggantikan miokardia yang disfungsi.<sup>32</sup> Uji klinis CELLWAVE meneliti pemberian sel progenitor CD133<sup>+</sup> dari sumsum tulang secara intrakoroner dikombinasikan dengan terapi gelombang kejut *targeted* pada pasien pasca-infark miokard; hasilnya meningkatkan fungsi kontraktilitas miokardium lokal dan membatasi ukuran fibrosis miokardium.<sup>32</sup> Studi ini menjadi dasar keyakinan bahwa terapi listrik untuk modulasi kontraktilitas digabung dengan terapi regeneratif sel punca dewasa merupakan kombinasi yang efektif untuk meningkatkan fungsi jantung dan memperbaiki kerusakan jantung secara parsial serta menghambat perburukan lebih lanjut, sehingga kapasitas fungsional jantung dan tanda serta gejala pasien gagal jantung kronis dapat diperbaiki. Modifikasi alat *probe* intraventrikel CCM sebagai akses pemberian sel progenitor CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> secara intrakoroner perlu dikembangkan dan diujikan.

#### SIMPULAN

Gagal jantung merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia ataupun di Indonesia. Terapi modulasi kontraktilitas dengan alat CCM yang dikombinasikan dengan terapi regeneratif sel punca dewasa galur HSC dan EPC CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> intrakoroner melalui *probe* CCM berpotensi menjadi alternatif terapi pasien gagal jantung kongestif berat.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin E, Muntner P, Alonso A, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10).



2. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
3. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, Plotas P, Makri OE, Georgakopoulos CD, et al. Symposium recent advances and challenges in the management of retinoblastoma globe - saving treatments. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2017;17(1):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331284><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5354527%5Cnhttp://bmcpneurology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-11-49%5Cn>
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2019. Geneva: WHO; 2019.
5. Figueroa M, Peters J. Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care*. 2006;51(4):403-12.
6. Malik A, Brito D, Chhabra L. Congestive heart failure (CHF). StatPearls Publishing [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
7. Pazos-López P, Peteiro-Vázquez J, Carcía-Campos A, García-Bueno L, de Torres J, Castro-Beiras A. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure. *Vasc Heal Risk Manag*. 2011;7:237-54.
8. PERKI. Pedoman tatalaksana gagal jantung. 1st ed. PERKI. Jakarta; 2015.
9. Rossignol P, Hernandez A, Solomon S, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019;393(10175):1034-44.
10. Niriayo Y, Kumela K, Kassa T, Angamo M. Drug therapy problems and contributing factors in the management of heart failure patients in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *PLoS One* 2018;13(10):0206120.
11. Hanafy D, Yuniadi Y, Raharjo S, Tondas A, Rahadian A, Yamin M, et al. Pedoman terapi memakai alat elektronik kardiovaskular implan (Aleka) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia 2014. *Indones J Cardiol*. 2014;171-245.
12. Boriani G, Ziacchi M, Nesti M, Battista A, Placentino F, Malavasi, et al. Cardiac resynchronization therapy: How did consensus guidelines from Europe and the United States evolve in the last 15 years? *Int J Cardiol*. 2018;261:119-29.
13. Okamura H. Up-to-date cardiac resynchronization therapy. *J Gen Fam Med*. 2017;18(5):195-9.
14. Abraham W, Smith S. Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;10(2):98-110.
15. Borggrefe M, Mann D. Cardiac contractility modulation in 2018. *Circulation* 2018;138(24):2738-40.
16. Manginas A, Goussetis E, Koutelou M. Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133(+) and CD133(-) CD34(+) cell therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:77381.
17. Katarzyna R. Adult stem cell therapy for cardiac repair in patients after acute myocardial infarction leading to ischemic heart failure: An overview of evidence from the recent clinical trials. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13:223-31.
18. Remppis A, Schauerte P, Mu D, Burkhoff D, Rouso B, Gutterman D, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. 2017;106(11):893-904.
19. Yu C, Chan J, Zhang Q, Yip G, Lam Y, Chan A, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:1341-9.
20. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Hear J*. 2004;25:650-5.
21. Tschöpe C, Kherad B, Klein O, Lipp A, Blaschke F, Gutterman D, et al. Cardiac contractility modulation: Mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction and beyond. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):14-22.
22. Lompré AM, Hajjar RJ, Harding SE, Kranias EG, Lohse MJ, Marks AR. Ca<sup>2+</sup> cycling and new therapeutic approaches for heart failure. *Circulation* 2010;121(6):822-30.
23. Currie S, Elliott EB, Smith GL, Loughrey CM. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective. *Pharmacol Ther*. 2011;131(2):204-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.02.006>
24. Hasenfuss G, Pieske B. Calcium cycling in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:951-69.
25. Mostafavian Z, Vakilian F, Torkmanzade L, Moghiman T. Effect of stem cell therapy on patients' quality of life in heart failure with reduced ejection fraction. *J Med Life* 2018;11(4):359-64.
26. Nair N, Gongora E. BBA - Molecular basis of disease stem cell therapy in heart failure: Where do we stand today? *BBA - Mol Basis Dis*. 2019;(February):165489. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.06.003>
27. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002;105(1):93-8.
28. Pätilä T, Lehtinen M, Vento A, Schildt J, Sinisalo J, Laine M, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: A prospective, controlled, randomized, double-blind study of cell transplantation combined with coronary bypass. *J Hear Lung Transplant* 2014;33(6):567-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.009>
29. Butler J, Epstein SE, Greene SJ, Quyyumi AA, Sikora S, Kim RJ, et al. Intravenous allogeneic mesenchymal stem cells for nonischemic cardiomyopathy: Safety and efficacy results of a phase II-A randomized trial. *Circ Res*. 2017;120(2):332-40.
30. Hare JM, DiFede DL, Rieger AC, Florea V, Landin AM, El-Khorazaty J, et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):526-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.009>
31. Bocchi EA, Bacal F, Guimarães G, Mendroni A, Mocelin A, Filho AE, et al. Granulocyte-colony stimulating factor or granulocyte-colony stimulating factor associated to stem cell intracoronary infusion effects in non ischemic refractory heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;138(1):94-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.002>
32. Mentzer G, Hsieh E. Heart failure with reduced ejection fraction in women: Epidemiology, outcomes, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2019;15(1):19-27.
33. Lilly L. Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
34. Goliasch G, Khorsand A, Schütz M, Karanikas G, Khazen C, Sochor H. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(3):408-15.
35. Lyon A, Samara M, Feldman D. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(10):584-98.
36. Roger S, Schneider R, Rudic B, Liebe V, Stach K, Schimpf R. Cardiac contractility modulation: First experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation. *Europace* 2014;16(8):1205-9.
37. Burkhoff D. Does contractility modulation have a role in the treatment of heart failure? *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(4):260-5.



38. Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: Feasibility and safety. *Circulation* 2005;112:178–83.
39. Losordo D, Henry T, Schatz R. Autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: 12-month results of the phase II ACT34-CMI study. *Circulation* 2009;120:1132-a.
40. Patel A, Geffner L, Vina R, Saslavsky J, Urschel H, Kormos R, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1631–8.
41. Noiseux N, Mansour S, Weisel R. The IMPACT-CABG trial: A multicenter, randomized clinical trial of CD133+ stem cell therapy during coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:1582–8.
42. Choudry F, Hamshere S, Saunders N. A randomized doubleblind control study of early intra-coronary autologous bone marrow cell infusion in acute myocardial infarction: The REGENERATEAMI clinical trial. *Eur Hear J.* 2016;37:256–63.