

Pengembangan Riset Kardiovaskular: *Quo Vadis* Indonesia?

Sunu Budhi Raharjo

Saat ini, derajat kesehatan masyarakat dunia meningkat beberapa kali lipat dibanding setengah abad yang lalu. Tentunya banyak faktor yang mempengaruhi, namun menurut WHO dan World Development Report ada dua kontributor terpenting yang tingkat peranannya setara (50% - 50%). Faktor pertama adalah meningkatnya tingkat pendidikan dan tingkat ekonomi masyarakat, sedangkan kontributor kedua adalah penemuan baru, pengetahuan baru serta pengembangan alat-alat baru (diagnostik, obat-obatan dan vaksin).^{1,2} Sementara itu, di Amerika Serikat sendiri, dikatakan bahwa meningkatnya usia harapan hidup sampai 25 tahun dalam satu abad terakhir ini, serta membaiknya kualitas hidup masyarakatnya sangat ditentukan oleh penemuan dan pengetahuan baru dari riset biomedis.² Dan, semua maffhum bahwa pengetahuan dan penemuan baru tidak mungkin terwujud tanpa adanya investasi yang besar dan kontinyu dalam bidang riset.

Stent bersalut obat, CABG, transplantasi jantung, terapi *stem cell*, *biventricular pacing* adalah terapi-terapi mutakhir dalam bidang penyakit kardiovaskular. Pendekatan terapi yang saat ini sudah kita rasakan manfaatnya tersebut sudah tentu tidak mawujud begitu saja. Semua melalui proses yang panjang, bahkan sangat

panjang. Proses ditemukannya *stent* bersalut obat mungkin bisa memberikan gambaran bagi kita. Dimulai pada tahun 1964 ketika sekelompok peneliti Kanada berhasil mengisolasi rapamisin (sirolimus) sebagai produk fermentasi dari *Streptomyces hygroscopicus*. Awalnya produk ini diduga merupakan antibiotik antifungi, namun ternyata tidak efektif.³ Pertengahan tahun 70-an diketahui adanya efek immunosupresan dari obat ini, sehingga aplikasinya untuk menghambat restenosis maupun arteriopati pasca transplantasi jantung sama sekali tidak terpikirkan.⁴ Baru pada tahun 1995-an para peneliti mulai menemukan serangkaian bukti bahwa rapamisin mampu menghambat proliferasi sel otot polos,⁵ dan di awal tahun 2000 rapamisin terbukti mampu menghambat *stent restenosis* pada pembuluh darah koroner.^{6,7} Bisa kita lihat betapa panjangnya proses yang diperlukan dari awal ditemukannya rapamisin sampai aplikasi klinisnya pada pasien (~35 tahun).

Rangkaian riset biomedis

Joseph Goldstein dan Michael Brown, pemenang hadiah Nobel Kedokteran dan Fisiologi (1985) untuk penemuannya dalam menguak mekanisme metabolisme LDL (sehingga saat ini kita mengenal *statin*), menyatakan ada tiga bidang riset yang bisa dilakukan oleh dokter: 1) riset dasar, 2) riset yang berorientasi penyakit (*DOR—disease-oriented research*), dan 3) riset yang berorientasi pasien (*POR—patient-oriented research*)⁸ (gambar 1).

Riset dasar sudah jelas, yaitu riset yang lebih banyak bergerak dalam bidang molekular dan selular. *DOR*

Alamat Korespondensi:

dr. Sunu Budhi Raharjo, PhD

Kepala Divisi Penelitian dan Pengembangan
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.



Gambar 1. Rangkaian Riset Biomedis

adalah riset yang bertujuan memahami patogenesis atau terapi suatu penyakit. Riset ini bisa jadi menggunakan sampel pasien, misalnya DNA, darah, jaringan biopsi, tetapi tidak harus ada kontak langsung dengan pasien; atau menggunakan model binatang percobaan. Sebaliknya, *POR* hanya bisa dilakukan oleh dokter yang melihat, berinteraksi langsung, menganalisis dan mencari jawaban atas masalah yang dihadapi pasiennya. Ketiga jenis riset ini bukanlah sesuatu yang terpisah, namun saling terkait dan membentuk satu *continuum* dengan hasil akhir yang diharapkan adalah perbaikan manajemen pasien.

Pendekatan yang diperlukan untuk jalannya ketiga jenis riset di atas tidak persis sama. Untuk bisa melakukan riset dasar, adanya laboratorium merupakan kebutuhan mutlak. Untuk *DOR*, perlu (sampel) pasien dan laboratorium, sedangkan untuk *POR* yang utama adalah pasien. Di atas semua itu, ketiganya perlu adanya peneliti aktif. Tanpa mereka, riset apa pun tidak akan jalan. Selanjutnya tentu diperlukan juga lingkungan yang representatif (akses ke jurnal-jurnal ilmiah berkualitas, ketersediaan *research grant*) dan yang kondusif, yaitu adanya komunitas (orang-orang) yang memiliki kualitas dan komitmen tinggi dalam riset. Komunitas seperti ini memungkinkan interaksi yang intens di antara mereka, sehingga akan menghasilkan *output* yang maksimal.

Di negara-negara maju (Amerika, Jepang, Eropa), dua – tiga dekade terakhir ini merupakan masa keemasan bagi riset dasar. Hal ini ditunjang dengan selesainya pembacaan genom manusia dan kemajuan pesat bidang bioteknologi untuk identifikasi molekul-molekul baru. Beberapa dekade ke depan dapat diprediksikan bahwa mereka akan ‘panen’, yaitu aplikasi klinis molekul-molekul yang saat ini sudah teridentifikasi tersebut. Dalam bidang penyakit kardiovaskular, sesungguhnya saat ini pun kita sudah mulai merasakannya, misalnya aplikasi moda diagnostik baru (BNP) maupun moda terapi baru (*statin*, *ACE inhibitor*, *drug-eluting stent*). Jadi,

tidak perlu dipertanyakan lagi bahwa baik riset dasar, *DOR*, maupun *POR* berkontribusi bagi perbaikan manajemen pasien. Yang perlu dipertanyakan adalah, apakah di masa depan kita (Indonesia) ingin ikut berkontribusi dalam mengembangkan pengetahuan baru atau menemukan obat/alat baru, ataukah kita menunggu saja seperti saat ini dimana kita merupakan ‘konsumen yang baik’ bagi produk-produk mereka? Semuanya berpulang kepada kita. Namun, lagi-lagi kita tertinggal dari negeri jiran. *National Heart Center* Singapura telah melaporkan bahwa riset dasar, *DOR*, dan *POR* yang mereka lakukan dalam pengembangan *stent* menunjukkan hasil positif, sehingga tidak lama lagi *stent* mereka akan masuk pasar. Sedangkan Thailand sudah sangat maju dalam terapi *stem cell*.

Investasi riset

Adalah fakta bahwa profesi klinisi murni akan memberikan imbalan materi yang lebih besar dibanding peneliti murni ataupun dokter-peneliti, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Namun, merupakan fakta pula bahwa beberapa klinisi menyatakan ‘bosan’ dengan pekerjaannya karena hanya mengulang-ulang hal yang sama. Mereka mendambakan sesuatu yang lebih menantang. Fenomena ini sejalan dengan survei yang dilakukan di fakultas kedokteran Universitas Pennsylvania, AS terhadap para staf klinisi mereka. Ketika ditanya manakah di antara keempat tugas yang dibebankan kepada mereka (klinik, mengajar, riset dan administrasi) yang memerlukan usaha (*effort*) paling banyak, sebagian besar menjawab riset-lah kegiatan yang paling memerlukan usaha dan pemikiran.⁹

Kemampuan riset sebenarnya mirip dengan keterampilan klinisi. Ketika seseorang telah berhasil menyelesaikan semua teori ilmu kedokteran (S.Ked), bukan jaminan bahwa dia sudah mampu mengobati pasien, bahkan untuk mendiagnosis pun kemampuannya masih diragukan, sampai dia menyelesaikan koasistensi/residensi. Setali tiga uang. Walaupun seseorang telah mempelajari berbagai teori riset, menguasai banyak metodologi riset, hal ini tidak menjamin bahwa dia akan mampu menemukan masalah, mendisain, melakukan dan menganalisis hasil riset. Selain itu, ketika klinisi senang saat terapi yang diberikannya mampu menyembuhkan penderita, hal yang sama berlaku untuk peneliti. Bahkan rasa *exciting* yang dirasakan peneliti saat mereka berhasil memecahkan salah satu misteri kedokteran, ketika mereka berhasil menghasilkan sesuatu

yang dapat membantu ribuan pasien melalui riset yang dilakukannya, sungguh tidak mudah digambarkan dengan kata-kata. Hal ini karena diperlukan usaha yang ekstra keras dan persistensi yang besar untuk bisa menghasilkan sesuatu yang bermakna dari riset yang dilakukannya.

Tidak ada yang membantah bahwa investasi untuk riset sangat mahal dan hasilnya pun biasanya baru bisa dipetik dalam jangka lama. Namun perlu ditekankan bahwa hasil riset berupa satu penemuan baru atau pengetahuan baru seringkali mempunyai efek pada ratusan ribu pasien dalam rentang waktu yang lama. Banyak bukti untuk hal ini. Sehingga mau tidak mau harus ada yang melakukan investasi dalam area ini. Jerome P. Kassirer, mantan *Editor-in-Chief* dari *New England Journal of Medicine* mengatakan bahwa, “Rumah sakit, terutama RS swasta, memang hanya perlu untuk menerapkan pengetahuan yang ada untuk pelayanan kepada pasien. Namun, RS pemerintah, terutama yang berafiliasi dengan pusat pendidikan kedokteran, juga memiliki tanggung jawab untuk menghasilkan penemuan baru, pengetahuan baru, alat baru, mengajar, melatih dokter baru dan merawat pasien-pasien terburuk. Oleh karena itu menjadi wajar kalau biaya perawatan di RS seperti ini 30 – 40% lebih mahal dibanding RS non-pendidikan”.¹⁰ Barangkali hal ini bisa menjadi pemikiran juga untuk Indonesia.

Sudah menjadi pengetahuan umum bahwa tugas-tugas pelayanan dan pendidikan sangat menyita waktu dan tenaga, sehingga sulit bagi staf klinis untuk sekaligus bisa melakukan riset. Pendekatan yang banyak dianjurkan adalah dengan melakukan kolaborasi atau pembentukan tim riset yang terdiri dari klinisi yang konsern terhadap masalah pasiennya dan peneliti yang memiliki visi klinis yang memadai. Brown dan Goldstein menyebutnya “kolaborasi antar spesialis dan bukan satu individu melakukan semuanya”.⁸ Pendekatan ini barangkali bisa menjadi solusi bagi besarnya *gap* antara majunya aplikasi klinis dan lemahnya kemampuan riset di Indonesia. Di satu sisi, klinisi kita menghadapi masalah yang jauh lebih kompleks dibandingkan klinisi lain dari negara maju sekalipun (karena besarnya jumlah penduduk kita dan banyaknya pasien yang datang dalam stadium lanjut). Namun di sisi lain, pusat-pusat riset yang ada (Lembaga

Eijkmann, LIPI) lebih banyak menggarap penelitian dasar. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan dan wahana yang mampu menjembatani hal ini. Rencana Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN-HK) untuk mengembangkan pusat riset yang terintegrasi (dasar, *DOR*, *POR*) diharapkan mampu memberikan kontribusi yang bermakna bagi pengembangan riset kardiovaskular di tanah air. Hal ini karena PJN-HK merupakan pusat rujukan berbagai kasus (klinis) penyakit kardiovaskular, dan ‘brain’-nya adalah staf departemen kardiologi, bedah jantung dan anestesi FKUI yang berkualitas tinggi. Semoga.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems: Improving Performance. Geneva, Switzerland. World Health Organization; 2000.
2. Michaud CM, Murray CJL, Bloom BR. Burden of Disease – Implications for Future Research. *JAMA* 2001;285:535-539.
3. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic, I: toxoneme of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:721-726.
4. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic, II: Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:727-732.
5. Marx SO, Jayaraman T, Go LO et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-417.
6. Gallo R, Padurean A, Chesebro JH, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by rapamycin. *Circulation* 1998;99:2164-2170.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001;103:192-195.
8. Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered – but still beloved. *J Clin Invest* 1997;99:2803-2812.
9. Schwartz P, Gaulton GN. Addressing the needs of basic and clinical research: Analysis of graduates of the University of Pennsylvania MD-PhD Program. *JAMA*;1999;96-97.
10. Kassirer JP. Academic medical center under siege. *N Engl J Med* 1994;331:1370-1371.