

UJIAN DISERTASI

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1*
(*OLR-1*) 3' UTR TERHADAP TERJADINYA *ADVERSE*
REMODELING JANTUNG PADA PASIEN PASKA INFARK
MIOKARD AKUT MELALUI PERUBAHAN KADAR *soluble* LOX-
1 dan MMP-9**

**RELATIONSHIP BETWEEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1* (*OLR-1*)
3' UTR GENE POLYMORPHISM AND *ADVERSE* CARDIAC
REMODELLING IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION THROUGH CHANGES IN *soluble* LOX-1 AND
MMP-9 LEVELS**



YANNA INDRAYANA

C013181007

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN OXIDIZED LDL RECEPTOR 1 (OLR-1)
3' UTR TERHADAP TERJADINYA ADVERSE REMODELING JANTUNG
PADA PASIEN PASKA INFARK MIOKARD AKUT MELALUI
PENINGKATAN KADAR soluble LOX-1 dan MMP-9**


**RELATIONSHIP BETWEEN OXIDIZED LDL RECEPTOR 1 (OLR1)
3' UTR GENE POLYMORPHISM AND ADVERSE CARDIAC REMODELLING IN
PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION THROUGH
INCREASE LEVEL OF soluble LOX-1 AND MMP-9**

Disusun dan diajukan
Oleh

Yanna Indrayana
C013181007


*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 15 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

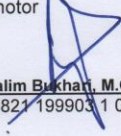
Menyetujui
Promotor,


Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
Nip. 19570211 198601 1 001

Co. Promotor

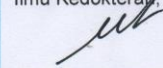
Co. Promotor



Dr. dr. Idris Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
Nip.19660721 199603 1 004


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
Nip.19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001

ABSTRACT

YANNA INDRAYANA. *The Relationship Between Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR Gene Polymorphism and Adverse Cardiac Remodeling in Patients After Acute Myocardial Infarction Through Increased Levels of Soluble LOX-1, ox-LDL and MMP-9* (supervised by Irawan Yusuf, Idar Mappangara, and Agussalim Bukhari)

The aim of this study is to prove if there is a relationship between Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3' UTR gene polymorphism and adverse remodeling in post-acute myocardial infarction patients. This study included 101 ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). OLR-1 3' UTR polymorphism was analyzed using sequencing procedures. The level of sLOX-1, ox-LDL and MMP-9 was measured on the first and fifth day post PCI using ELISA procedure. Cardiac remodeling was assessed based on an increase in left ventricular end diastolic volume (LVEDV) $\geq 20\%$ assessed from echocardiography after 3 months. The results show that OLR-1 3' UTR polymorphism TT is associated with cardiac remodeling after acute myocardial infarction ($p < 0.05$) after adjusted with age and other cardiovascular risk factors. This is because OLR-1 3' UTR polymorphism genotype TT is associated with the increase of SLOX-1 compared to the CC (wild type) genotype, while the CT genotype does not show similar results. SLOX-1 measured on the first day post PCI is significantly associated with cardiac remodeling, after adjusted with age, BMI, TIMI score, total cholesterol, and creatinine clearance with OR 1.005 (95% CI 1.002-1.009) $p = 0.001$. This can be explained because SLOX-1 is positively correlated with MMP-9 level ($p < 0.001$) which is an important biomarker of cardiac remodeling. MMP-9 level shows a significant association with cardiac remodeling ($p = 0.004$), SLOX-1 and MMP-9 as predictors of cardiac remodeling with cut-off points of 118.45 pg/ml (sensitivity 58.1%; specificity 59.6%, AUC 70.1%) and 835.95 ng/ml (sensitivity 64.5%, specificity 65.4%, AUC 70.5%) respectively. Thus, OLR-1 3' UTR polymorphism TT is associated with cardiac remodeling after acute myocardial infarction.

Keywords: acute myocardial infarction, cardiac remodeling, OLR-1 3' UTR polymorphism, sLOX-1, MMP-9



ABSTRACT

YANNA INDRAYANA. *The Relationship Between Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR Gene Polymorphism and Adverse Cardiac Remodeling in Patients After Acute Myocardial Infarction Through Increased Levels of Soluble LOX-1, ox-LDL and MMP-9* (supervised by Irawan Yusuf, Idar Mappangara, and Agussalim Bukhari)

The aim of this study is to prove if there is a relationship between Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3' UTR gene polymorphism and adverse remodeling in post-acute myocardial infarction patients. This study included 101 ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). OLR-1 3' UTR polymorphism was analyzed using sequencing procedures. The level of sLOX-1, ox-LDL and MMP-9 was measured on the first and fifth day post PCI using ELISA procedure. Cardiac remodeling was assessed based on an increase in left ventricular end diastolic volume (LVEDV) $\geq 20\%$ assessed from echocardiography after 3 months. The results show that OLR-1 3' UTR polymorphism TT is associated with cardiac remodeling after acute myocardial infarction ($p < 0.05$) after adjusted with age and other cardiovascular risk factors. This is because OLR-1 3'UTR polymorphism genotype TT is associated with the increase of SLOX-1 compared to the CC (wild type) genotype, while the CT genotype does not show similar results. SLOX-1 measured on the first day post PCI is significantly associated with cardiac remodeling, after adjusted with age, BMI, TIMI score, total cholesterol, and creatinine clearance with OR 1.005 (95% CI 1.002-1.009) $p = 0.001$. This can be explained because SLOX-1 is positively correlated with MMP-9 level ($p < 0.001$) which is an important biomarker of cardiac remodeling. MMP-9 level shows a significant association with cardiac remodeling ($p = 0.004$), SLOX-1 and MMP-9 as predictors of cardiac remodeling with cut-off points of 118.45 pg/ml (sensitivity 58.1%; specificity 59.6%, AUC 70.1%) and 835.95 ng/ml (sensitivity 64.5%, specificity 65.4%, AUC 70.5%) respectively. Thus, OLR-1 3' UTR polymorphism TT is associated with cardiac remodeling after acute myocardial infarction.

Keywords: acute myocardial infarction, cardiac remodeling, OLR-1 3' UTR polymorphism, sLOX-1, MMP-9





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : YANNA INDRAYANA
NIM : C013181007
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN OXIDIZED LDL RECEPTOR 1 (OLR-1) 3' UTR TERHADAP TERJADINYA ADVERSE REMODELING JANTUNG PADA PASIEN PASKA INFARK MIOKARD AKUT MELALUI PERUBAHAN KADAR *soluble* LOX-1 dan MMP-9

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Juni 2023

Yang menyatakan,



YANNA INDRAYANA

UJIAN DISERTASI

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1* (OLR-1) 3' UTR TERHADAP TERJADINYA *ADVERSE REMODELING* JANTUNG PADA PASIEN PASKA INFARK MIOKARD AKUT MELALUI PERUBAHAN KADAR *soluble* LOX-1 dan MMP-9

RELATIONSHIP BETWEEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1* (OLR-1) 3' UTR GENE POLYMORPHISM AND *ADVERSE CARDIAC REMODELLING* IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION THROUGH CHANGES IN *soluble* LOX-1 AND MMP-9 LEVELS

Disusun dan diajukan oleh:

YANNA INDRAYANA

C013181007

Kepada

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1* (OLR-1) 3' UTR TERHADAP TERJADINYA *ADVERSE REMODELING* JANTUNG PADA PASIEN PASKA INFARK MIOKARD AKUT MELALUI PERUBAHAN KADAR *soluble* LOX-1 dan MMP-9

RELATIONSHIP BETWEEN *OXIDIZED LDL RECEPTOR 1* (OLR-1) 3' UTR GENE POLYMORPHISM AND ADVERSE CARDIAC REMODELLING IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION THROUGH CHANGES IN *soluble* LOX-1 AND MMP-9 LEVELS

Yanna Indrayana
C013181007

Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disetujui oleh:
Tim Promotor

Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
NIP. 195702111986011001

Co-Promotor

Co-Promotor

Dr.dr.Idar Mappangara,Sp.PD.,Sp.JP(K)
NIP. 196607211996031004

dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi (S3)
Ilmu Kedokteran,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Yanna Indrayana
Nomor Pokok : C013181007
Program Pendidikan : Doktor
Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan secara benar, jujur, dan bertanggungjawab bahwa disertasi dengan judul “Hubungan Polimorfisme Gen *Oxidized LDL Receptor 1* (OLR-1) 3' UTR Terhadap Terjadinya *Adverse Remodeling* Jantung Pada Pasien Paska Infark Miokard Akut Melalui Perubahan Kadar *Soluble* LOX-1 dan MMP-9” merupakan hasil karya saya sendiri dan bebas dari unsur plagiat.

Jika dikemudian hari ternyata disertasi ini terbukti sebagian/seluruhnya mengandung unsur plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi secara hukum atas perbuatan tersebut sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Makassar, 15 Juni 2023

Yang membuat pernyataan,

Yanna Indrayana

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Hubungan Polimorfisme Gen *Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1)* 3’ UTR Terhadap Terjadinya *Adverse Remodeling* Jantung Pada Pasien Paska Infark Miokard Akut Melalui Perubahan Kadar *soluble* LOX-1 dan MMP-9” ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D sebagai promotor dan Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP(K) dan dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K) sebagai co-promotor yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Terimakasih sebesar-besarnya juga saya ucapkan kepada tim penguji Prof. dr. M. Saifur Rohman, Sp.JP (K), Ph.D; Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K); Prof. Dr. dr. Suryani Asad, M.Sc, Sp.GK(K), Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK; dr. Siti Wahyuni, Ph.D; Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Studi Doktor yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Direktur RSUD Provinsi NTB, RS Kota Mataram dan RSUD Provinsi Saiful Anwar Malang serta guru-guru saya di Prodi Kardiovaskular FK Universitas Brawijaya/RSUD Provinsi Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian di sehingga

disertasi ini dapat diselesaikan. Ucapan terimakasih kepada Prof. Ir. Sulaiman Ngongu Depamede, B. Sc., M. Biotech., Ph.D. atas bantuan dan bimbingannya dalam pengerjaan sampel penelitian di Laboratorium Imunologi Fakultas MIPA Universitas Mataram.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Mataram yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk menempuh pendidikan Doktor dan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah memfasilitasi penulis untuk dapat menempuh dan menyelesaikan pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua Bapak Tamidjan, BA (alm) dan Ibu Titien Utaminingsih, Bapak Joharuddin Harahap (alm), Ibu Sukati, suami tercinta (Dr. dr. Herpan Syafii Harahap, Sp.S, M. Biomed) dan anak-anak (Muhammad Rafif Rasyad Harahap, Muhammad Rafisqy Alfareza Harahap, dan Muhammad Rafka Adzriel Harahap) atas motivasi, dorongan, dan pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang memberikan dukungan kepada penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, Juni 2023

Yanna Indrayana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus	7
1.4. Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1. Manfaat pada aspek pengembangan ilmu	7
1.4.2. Manfaat pada aspek aplikasi klinis	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Oxidized-LDL (ox-LDL).....	9
2.1.1. Reseptor ox-LDL	9
2.2. LOX-1	10
2.2.1. Peran LOX-1 pada penyakit kardiovaskular	12
2.2.2. Peran LOX-1 pada fibrosis miokard paska infark miokard akut	14
2.2.3. <i>Soluble</i> LOX-1	16

2.2.4. Soluble LOX-1 dan penyakit kardiovaskular.....	18
2.3. Gen oxidised LDL receptor-1 (OLR-1)	20
2.3.1. Regulasi gen OLR-1	20
2.3.2. Polimorfisme gen OLR-1	21
2.3.3. Polimorfisme gen OLR-1 3'UTR C188T (rs1050283) ...	25
2.4. Remodeling jantung	28
2.4.1. Patofisiologi remodeling jantung paska infark miokard.	29
2.4.2. Remodeling jantung lambat paska infark miokard.....	34
2.4.3. Pencitraan remodelling jantung paska infark miokard ..	36
2.5. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9)	40
2.5.1. Peran MMP-9 dalam remodeling jantung paska infark miokard.....	40
2.6. Kerangka Teori.....	45
 BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Konsep.....	46
3.2. Hipotesis.....	46
 BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	
4.1. Desain Penelitian	48
4.2. Populasi	48
4.2.1. Populasi target	48
4.2.2. Populasi terjangkau	48
4.3. Tempat dan Waktu	48
4.4. Cara pengambilan sampel.....	49
4.5. Penentuan besar sampel.....	49
4.6. Kriteria subyek penelitian	49
4.6.1. Kriteria inklusi Subjek Penelitian	49
4.6.2. Kriteria eksklusi Subjek Penelitian	50
4.6.3. Kriteria Drop Out	50
4.7. Definisi Operasional	50
4.8. Cara kerja	51
4.8.1. Pemilihan Subyek Penelitian	51

4.8.2.	Pengumpulan Data Penelitian	51
4.8.3.	Persiapan Alat dan Bahan/Reagen	54
4.8.4.	Prosedur Pemeriksaan	57
4.9.	Etika Penelitian	64
4.10.	Alur Penelitian	65
4.11.	Teknik Analisis Data	66
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		
5.1.	Hasil penelitian.....	68
5.1.1.	Karakteristik subyek penelitian	68
5.1.2.	Data ekokardiografi.....	72
5.1.3.	Polimorfisme gen OLR1, kadar sLOX-1, ox-LDL dan MMP-9	73
5.1.4.	Perbedaan karakteristik klinis dan laboratorium dari subyek dengan remodeling jantung dan tidak	77
5.1.5.	Analisis multivariat untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi terjadinya remodeling jantung.....	80
5.1.6.	Hubungan antara polimorfisme OLR-1 dengan kadar sLOX-1, MMP-9 dan ox-LDL	84
5.1.7.	Hubungan antara sLOX-1 dengan ox-LDL dan MMP-9.	85
5.1.8.	Analisis faktor yang mempengaruhi kadar sLOX-1.....	87
5.1.9.	Kurva ROC, cut off point dan nilai prediktif sLOX-1 dan MMP-9 untuk memprediksi remodeling jantung.....	89
5.2.	Pembahasan.....	90
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN		
6.1.	Kesimpulan.....	108
6.2.	Saran.....	108
DAFTAR PUSTAKA		110
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....		118
GLOSSARY.....		138

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur LOX-1	11
Gambar 2.2. Mekanisme biologi LOX-1 dalam proses aterosklerosis	14
Gambar 2.3. LOX-1, LOXIN dan sLOX-1	16
Gambar 2.4. Proses pembentukan sLOX-1	18
Gambar 2.5. Polimorfisme gen OLR-1	22
Gambar 2.6. SNP pada blok LD memodulasi ekspresi OLR1 dan loxin	24
Gambar 2.7. Forest plot studi meta analisis efek polimorfisme blok haplotipe OLR1 pada PJK	28
Gambar 2.8. Pengukuran volume ventrikel kiri dengan Ekokardiografi 2 dimensi	39
Gambar 2.9. Peran MMP-9 pada inflamasi dan resolusi paska infark miokard	43
Gambar 4.1. Pengecekan larutan standar sLOX-1, ox-LDL dan MMP-9	62
Gambar 5.1. Subyek penelitian	69
Gambar 5.2. Hasil agarose gel elektroforesis PCR	74
Gambar 5.3. Hasil sekuensing polimorfisme gen OLR-1	75
Gambar 5.4. Perbandingan kadar sLOX-1, MMP-9 dan ox-LDL hari 1 dan 5 antara masing-masing genotip	85
Gambar 5.5. Grafik scatter plot hubungan antara sLOX-1 dan MMP-9	86
Gambar 5.6. Kurva ROC sLOX-1 dan MMP-9 sebagai faktor diagnostik remodeling jantung paska STEMI	90

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. SNP pada blok Linkage disequilibrium sekuens genomik OLR1	23
Tabel 5.1. Karakteristik demografi dan klinis subyek penelitian.....	70
Tabel 5.2. Data ekokardiografi subyek penelitian	73
Tabel 5.3. Hasil pemeriksaan ELISA sLOX-1, oxLDL dan MMP-9 hari pertama dan kelima	76
Tabel 5.4. Perbedaan parameter klinis dan laboratorium antara kelompok remodeling dan tidak remodeling	78
Tabel 5.5. Analisis regresi logistik sederhana dan multivariat variabel-variabel yang berhubungan dengan remodeling jantung.....	81
Tabel 5.6. Model akhir analisis regresi logistik untuk mengetahui etiologi dari remodeling jantung	82
Tabel 5.7. Korelasi antara kadar sLOX-1, MMP-9 dan ox-LDL di hari 1 dan 5 paska STEMI	86
Tabel 5.8. Analisis regresi logistik sederhana dan multivariat variabel-variabel yang berhubungan dengan level sLOX-1	87
Tabel 5.9. Model akhir analisis regresi logistik variabel-variabel yang berhubungan dengan kadar sLOX-1.....	89

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik dari Komisi Etik Penelitian	118
Lampiran 2. Data Subjek Penelitian.....	119
Lampiran 3. Penjelasan Sebelum Penelitian	122
Lampiran 4. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan.....	124
Lampiran 5. Hasil analisis statistik	125

DAFTAR SINGKATAN

3' UTR	<i>3'-Untranslated Region</i>
ACE-i	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>
ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i>
ADAMs	<i>a disintegrin and metalloproteinase</i>
AGEs	<i>advanced glycation endproducts</i>
AMI	<i>Acute Myocardial Infarction</i>
apoB	<i>apolipoprotein B</i>
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AT1R	<i>Angiotensin II receptor type 1</i>
ATP	<i>Adenosin Triphosphate</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
bp	<i>base pair</i>
CAC	<i>Coronary Artery Calcium</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CCB	<i>Calcium Channel Blocker</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CKMB	<i>Creatinine Kinase Myocardial Band</i>
CMR	<i>Cardiac Magnetic Resonance Imaging</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CTLD	<i>C-terminal lectin-like domain</i>
CXCL	<i>chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
Decel Time	<i>Deceleration Time</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	<i>Extracellular Matrix</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EKG	<i>Elektrokardiogram</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
eNOS	<i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ERK1/2	<i>extracellular signal-regulated protein kinase 1/2</i>
FGF	<i>fibroblast growth factors</i>
GCS	<i>global circumferential strain</i>
GLS	<i>global longitudinal strain</i>
HB-EGF	<i>heparin-binding epidermal growth factor</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
hs-CRP	<i>High sensitivity C-Reactive Protein</i>
I/R	<i>Ischemic/Reperfusion</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>

IKB	<i>I Kappa B</i>
IKP	Intervensi Koroner Perkutan
IL	<i>Interleukin</i>
IMA	Infark Miokard Akut
IMT	Indeks Masa Tubuh
IMT	<i>intima-media thickness</i>
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IVS	<i>Intervening Sequences</i>
JAK-STAT	<i>Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KO	<i>Knockout</i>
LD	<i>Linkage Disequilibrium</i>
LDLR	<i>Low-density lipoprotein receptor</i>
LGE	<i>late gadolinium enhancement</i>
LOX-1	<i>Lectin-like oxLDL receptor 1</i>
LRP1	<i>Low density lipoprotein receptor-related protein 1</i>
LVEDV	<i>Left Ventricular End Diastolic Volume</i>
LVEDVi	<i>Left Ventricular End Diastolic Volume index</i>
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
LVESV	<i>Left Ventricular End Systolic Volume</i>
LVESVi	<i>Left Ventricular End Systolic Volume index</i>
LVIDD	<i>Left ventricular internal diameter end diastole</i>
LVMi	<i>Left Ventricular Myocardial index</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MBG	<i>Myocardial Blush Grade</i>
MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein-1</i>
MDA	<i>malondialdehyd</i>
MDCT	<i>multidetector computed tomography</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
MIPA	<i>Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam</i>
miRNA	<i>micro Ribonucleic Acid</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
NFkB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NLRP3	<i>NOD-like receptor Family Pyrin Domain Containing 3</i>
NTB	<i>Nusa Tenggara Barat</i>
OLR-1	<i>Oxidized LDL Receptor 1</i>
ox-LDL	<i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>
p66Shc	<i>p66 Src homology/collagen</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>

PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PKV	Penyakit Kardiovaskular
PMSF	<i>phenylmethylsulfonyl fluoride</i>
PPAR γ	<i>Peroxisome proliferator- activated receptor gamma</i>
qRT-PCR	<i>quantitative real-time Polymerase Chain Reaction</i>
RAAS	<i>Renin Angiostensin Aldosterone System</i>
RAGE	<i>advanced glycation end products receptor</i>
RLPP	Rasio Lingkar Pinggang-Panggul
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RSSA	RS Saiful Anwar
RSUDP	Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi
SD	Standar Deviasi
SKA	Sindrome Koroner Akut
sLOX-1	<i>soluble Lectin-like oxLDL receptor 1</i>
SNPs	<i>single-nucleotide polymorphism</i>
SNS	<i>Sympathetic Nervous System</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutase</i>
SR	<i>Scavenger receptor</i>
PSOX	<i>Phosphatidylserine and oxidized low density lipoprotein</i>
sST2	<i>soluble supression of tumorigenicity</i>
STEMI	<i>ST elevation myocardial infarction</i>
TACE	<i>TNF-α converting enzyme</i>
TDD	Tekanan Darah Diastolik
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>
TIMI	<i>The Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TIMP	<i>tissue inhibitor metalloproteinase</i>
TLR	<i>toll like receptor</i>
TTE	<i>Transthoracal Echocardiography</i>
UA	<i>Unstable Angina</i>
uPA	<i>urokinase plasminogen activator</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

ABSTRAK

YANNA INDRAYANA. Hubungan Polimorfisme Gen *Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR* Terhadap Terjadinya *Adverse Remodeling Jantung* Pada Pasien Paska Infark Miokard Akut Melalui Perubahan Kadar *Soluble LOX-1* dan *MMP-9* (dibimbing oleh **Irawan Yusuf, Idar Mappangara dan Agussalim Bukhari**).

Remodeling jantung paska infark miokard merupakan prediktor gagal jantung pada pasien paska infark miokard akut. Polimorfisme gen *Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR* diketahui sebagai faktor resiko terhadap terjadinya infark miokard akut, namun pengaruhnya terhadap terjadinya remodeling jantung pada pasien paska infark miokard akut belum diketahui.

Penelitian ini melibatkan 84 pasien ST elevasi infark miokard akut (STEMI) yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP). Polimorfisme OLR-1 3' UTR dianalisis menggunakan prosedur sekuensing. Kadar sLOX-1, ox-LDL dan MMP-9 diukur pada hari pertama dan kelima paska IKP menggunakan prosedur ELISA. Remodeling jantung dinilai berdasarkan peningkatan *left ventricular end diastolic volume (LVEDV)* $\geq 20\%$ yang dinilai dari ekokardiografi setelah 3 bulan.

Polimorfisme OLR-1 3' UTR genotip TT berhubungan dengan terjadinya remodeling jantung paska infark miokard akut dengan OR 8.27 (IK95% 1.24-55.1, $p=0.029$) setelah dikontrol dengan usia dan faktor resiko kardiovaskular lain. Hal ini disebabkan karena polimorfisme OLR-1 3'UTR genotip TT berhubungan dengan peningkatan sLOX-1 dibandingkan genotip CC (*wild type*). Hubungan ini tergantung pada kategori IMT dan interaksi antara berat badan lebih dengan diabetes. Dimana pasien dengan berat badan lebih memiliki resiko remodeling jantung yang secara signifikan lebih rendah dengan OR 0.112 (95% CI: 0.02-0.62, $p=0.012$) sedangkan interaksi antara berat badan lebih dan diabetes meningkatkan resiko remodeling jantung dengan OR 10.32 (95% CI: 1.08-98.7, $p=0.043$).

sLOX-1 dan MMP-9 yang diukur di hari pertama paska IKP secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remodeling jantung masing-masing $p=0.001$ dan $p=0.004$. Terdapat korelasi positif antara sLOX-1 dan MMP-9 dengan nilai $p<0.001$. sLOX-1 dan MMP-9 sebagai prediktor remodeling jantung dengan titik potong masing-masing 118,45 pg/ml (sensitivitas 58,1%; spesifisitas 59,6%, AUC 70,1%) dan 835.95 ng/ml (sensitivitas 64.5%, spesifisitas 65.4%, AUC 70,5%).

Kata kunci : infark miokard akut, remodeling jantung, polimorfisme OLR-1 3' UTR, sLOX-1, MMP-9

ABSTRACT

YANNA INDRAYANA. The Relationship between oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR Gene Polymorphism with Adverse Cardiac Remodeling in Patients After Acute Myocardial Infarction Through Changes in Soluble LOX-1 and MMP-9 Levels (Supervised by **Irawan Yusuf, Idar Mappangara dan Agussalim Bukhari**).

Cardiac remodeling after myocardial infarction is a predictor of heart failure in patients after acute myocardial infarction. Oxidized LDL Receptor 1 (OLR-1) 3' UTR gene polymorphism is known as a risk factor for acute myocardial infarction, but its effect on the occurrence of cardiac remodeling in patients after acute myocardial infarction is unknown.

This study included 101 ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). OLR-1 3' UTR polymorphism was analyzed using sequencing procedures. The levels of sLOX-1, ox-LDL and MMP-9 were measured on the first and fifth day post PCI using ELISA procedure. Cardiac remodeling was assessed based on an increase in left ventricular end diastolic volume (LVEDV) $\geq 20\%$ assessed from echocardiography after 3 months.

The OLR-1 3' UTR polymorphism TT genotype was associated with post-acute myocardial infarction cardiac remodeling with OR 8.27 (95% CI 1.24-55.1, $p=0.029$) after controlling for age and other cardiovascular risk factors. This is because the OLR-1 3'UTR polymorphism of the TT genotype was associated with an increase in sLOX-1 compared to the CC genotype (wild type). This relationship was depends on BMI category and the interaction between overweight and diabetes. Where patients with overweight have a significantly lower risk of cardiac remodeling with OR 0.112 (95% CI: 0.02-0.62, $p=0.012$) while the interaction between overweight and diabetes increases the risk of cardiac remodeling with OR 10.32 (95% CI : 1.08-98.7, $p=0.043$).

sLOX-1 and MMP-9 measured on the first day post PCI were significantly higher in the cardiac remodeling group, $p=0.001$ and $p=0.004$, respectively. There is a positive correlation between sLOX-1 and MMP-9 with $p<0.001$. sLOX-1 and MMP-9 as predictors of cardiac remodeling with cut points of 118.45 pg/ml (sensitivity 58.1%; specificity 59.6%, AUC 0.7) and 835.95 ng/ml (sensitivity 64.5%, specificity 65.4%, AUC 0.7) respectively.

Keywords: acute myocardial infarction, cardiac remodeling, OLR-1 3' UTR polymorphism, sLOX-1, MMP-9

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular (PKV) sampai saat ini masih menjadi penyebab kematian nomor satu di seluruh dunia. Berdasarkan *the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factor Study 2015*, penyakit kardiovaskuler dialami oleh 422,7 juta orang dan menyebabkan kematian sebanyak 17,9 juta jiwa di seluruh dunia, yaitu 31% dari seluruh kematian di dunia (Roth et al., 2017). Prevalensi PKV diprediksi akan semakin meningkat terutama di negara-negara berkembang karena didapatkan angka faktor risiko yang semakin meningkat (Stewart et al., 2017). Prevalensi penyakit jantung di Indonesia yaitu sekitar 1.5% dari seluruh penduduk Indonesia (RI, 2018). Penyakit kardiovaskuler tercatat menjadi penyebab kematian tertinggi di Indonesia yaitu sebanyak 35% dari seluruh kematian (Organization, 2018). Sebanyak 12.8% dari kematian akibat penyakit kardiovaskuler disebabkan oleh penyakit jantung iskemik (Bostan et al., 2020).

Penyebab kematian utama dari penyakit jantung iskemik adalah infark miokard akut. Walaupun dalam dua dekade terakhir perkembangan terapi infark miokard akut semakin canggih namun infark miokard masih menjadi penyebab utama dari gagal jantung (Jenča et al., 2020). Strategi kontemporer pencegahan gagal jantung paska infark miokard akut yaitu

revaskularisasi komplis dini, kontrol kondisi komorbid seperti diabetes melitus, gagal ginjal, hipertensi, merokok, dislipidemia dan berbagai faktor risiko lain. Namun kenyataannya strategi ini tidak dapat memberikan pencegahan sepenuhnya dari progres gagal jantung (Berezin & Berezin, 2020). Penggunaan farmakoterapi blokade neurohormonal digunakan untuk mencegah remodeling jantung yang merugikan (*adverse remodelling*) dan memicu remodeling balik (*reverse remodelling*) dengan harapan memperbaiki luaran pasien paska infark miokard. (Bhatt et al., 2017). Namun angka pasien yang mengalami remodeling jantung post infark masih cukup tinggi yaitu sekitar 12 sampai 44% (Huttin et al., 2016), terutama pada pasien yang tanpa atau gagal dilakukan revaskularisasi. Remodeling ventrikel merupakan prediktor gagal jantung sehingga merupakan faktor prognostik negatif (Galli & Lombardi, 2016).

Perkembangan gagal jantung pada pasien paska infark miokard disebabkan oleh adanya transformasi yang kompleks, progresif, pada tingkat molekuler dan seluler yang disebut dengan remodeling ventrikel (Bhatt et al., 2017). Remodeling jantung paska infark miokard merupakan interaksi yang kompleks antara komponen seluler dan ekstraseluler dari miokard, yang diatur oleh mekanisme neurohormonal dan epigenetik, yang menyebabkan perubahan geometri pada kedua ventrikel dan atrium, perburukan pengisian ventrikel, penurunan fungsi sistolik yang berhubungan dengan progres mekanisme gagal jantung (Berezin & Berezin, 2020). Proses remodeling ventrikel dipengaruhi oleh beberapa

faktor antara lain ukuran infark, stres pada dinding ventrikel, lama onset infark, diabetes melitus, patensi arteri terkait infark dan berbagai faktor humoral (Ohmichi et al., 1996).

Respon inflamasi dan remodeling jantung paska iskemia dipengaruhi oleh ekspresi *Lectin-like oxLDL receptor 1* (LOX-1). Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa iskemia miokard akan meningkatkan ekspresi LOX-1 yang kemudian akan memicu apoptosis kardiomyosit, inflamasi lokal dan aktivasi fibroblas sehingga memicu terjadinya fibrosis miokard sehingga miokard kehilangan fungsinya (Barreto et al., 2020). Penelitian pada tikus yang dilakukan perlakuan oklusi arteri koroner kiri dengan LOX-1 *knockout* (KO) menunjukkan perbaikan pemulihan miokardium ditandai dengan peningkatan fraksi ejeksi dan penurunan dilatasi ventrikel serta terdapat penurunan ukuran infark dibandingkan dengan tikus *wild type* (Lu et al., 2012).

Lectin-like oxLDL receptor 1 (LOX-1) merupakan biomarker novel dari penyakit arteri koroner. LOX-1 adalah reseptor *scavenger* membran yang terlibat dalam internalisasi ox-LDL ke dalam sel endotel. LOX-1 berkontribusi di setiap tahap dari aterosklerosis. LOX-1 berhubungan dengan terbentuknya lesi aterosklerosis yang kompleks, memicu plak tidak stabil dan konsentrasi dari bentuk terlarutnya yaitu *soluble LOX-1* terbukti berhubungan dengan derajat berat dari sindrom koroner akut. Hambatan pada LOX-1 terbukti dapat menurunkan respon inflamasi lokal pada infark miokard dan mengurangi ukuran infark. Peran LOX-1 terhadap fibrosis

miokard juga telah banyak diteliti secara *in vitro*. Aktivasi LOX-1 oleh ox-LDL berkontribusi terhadap progres fibrosis dan disfungsi jantung setelah kondisi iskemik. Sehingga saat ini dikembangkan obat-obat yang mampu menghambat LOX-1 sebagai terapi kardioprotektif yang efektif (Hofmann et al., 2020).

LOX-1 dikode oleh gen *Oxidized LDL Receptor 1* (OLR-1). Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa beberapa *single-nucleotide polymorphism* (SNPs) pada lokus gen OLR-1 berhubungan dengan aterosklerosis, infark miokard dan penyakit jantung koroner (PJK) stabil. Namun hasil ini tidak selalu konsisten karena adanya pengaruh perbedaan etnik, faktor lingkungan, dan keterbatasan studi lainnya. Salah satu polimorfisme yang secara konsisten berhubungan dengan infark miokard dan PJK adalah SNP yang berlokasi di *3'-Untranslated Region* (3' UTR) dimana terjadi substitusi nukleotida C menjadi T yang berlokasi di nukleotida 188 *downstream* dari kodon terminal LOX-1 (3'-UTR-C188T) (Nvk et al., 2017). Penelitian yang dilakukan pada populasi China oleh Xin Guo, dkk membuktikan bahwa polimorfisme rs1050283 di regio 3'UTR berhubungan erat dengan peningkatan risiko infark serebral, aterosklerosis, dan juga berpengaruh terhadap kadar LOX-1 dan *soluble* LOX-1 yaitu bentuk terlarut dari LOX-1 (Guo et al., 2016).

Penelitian oleh Xiaolin Xu tahun 2014 ditemukan polimorfisme gen OLR-1 berhubungan dengan terjadinya hipertrofi ventrikel kiri pada pasien dengan hipertensi esensial di populasi China. Polimorfisme ini juga

berhubungan dengan peningkatan kadar sLOX-1 dan didapatkan korelasi positif antara kadar serum sLOX-1 dengan index massa ventrikel kiri. Hal ini memberi bukti bahwa polimorfisme gen OLR-1 berhubungan dengan remodeling jantung (Xu et al., 2014). Namun sejauh ini hubungan polimorfisme gen OLR 1 dengan remodeling jantung pada pasien paska infark miokard belum diketahui.

Pada penelitian *in vitro* menggunakan *human aortic endothelial cells* (HAECs) yang diinkubasi dengan oxLDL didapatkan peningkatan kadar MMP-9. Efek ini tergantung pada keberadaan LOX-1, dimana pemberian anti-LOX-1 antibodi akan mencegah terjadinya efek tersebut (Li & Renier, 2009). Matrix Metalloproteinase (MMP) mempunyai aktivitas proteolitik spesifik pada matriks ekstraseluler dan menyebabkan penipisan tudung fibrosa dan instabilitas plak. Terdapat banyak jenis MMP, namun yang terpenting adalah MMP-9 yang merupakan protease yang berkontribusi pada ruptur plak dan kejadian akut (Hafiane, 2019). Diketahui juga MMP-9 berperan penting pada proses remodeling jantung paska infark miokard akut. MMP-9 mempengaruhi berbagai aspek remodeling jantung melalui efek langsung pada matriks ekstraseluler dan turnover protein inflamasi serta mempunyai efek secara tidak langsung pada infiltrasi leukosit dan fibroblas jantung yang berperan dalam koordinasi penyembuhan luka pada miokard (Iyer et al., 2016).

Berdasarkan data-data di atas maka peneliti tertarik untuk meneliti hubungan antara polimorfisme gen OLR-1 3'-UTR dengan terjadinya

remodeling jantung yang merugikan (*adverse remodelling*) pada pasien paska infark miokard akut melalui induksi sLOX-1, ox-LDL dan MMP-9.

1.2. Rumusan masalah

1. Adakah hubungan antara polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3' UTR dengan *adverse remodelling* pada pasien paska infark miokard akut?
2. Adakah hubungan antara polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3'-UTR dengan kadar sLOX-1 pada pasien paska infark miokard akut
3. Adakah hubungan antara polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3'-UTR dengan kadar MMP-9 pada pasien paska infark miokard akut?
4. Adakah hubungan antara kadar sLOX-1 dengan kadar oxLDL dan MMP-9 pada pasien paska infark miokard akut?
5. Adakah hubungan antara kadar sLOX-1 dan MMP-9 dengan *adverse remodelling* pada pasien paska infark miokard akut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3' UTR dengan *adverse remodelling* pada pasien paska infark miokard akut.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu :

1. Untuk membuktikan hubungan antara polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3'-UTR dengan kadar sLOX-1 pada pasien paska infark miokard akut
2. Untuk membuktikan hubungan polimorfisme gen Oxidized LDL Receptor-1 (OLR-1) 3'-UTR dengan kadar MMP-9 pada pasien paska infark miokard akut
3. Untuk membuktikan hubungan kadar sLOX-1 dengan oxLDL pada pasien paska infark miokard akut
4. Untuk membuktikan hubungan kadar sLOX-1 dengan *adverse remodelling* pada pasien paska infark miokard akut

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu

Hasil penelitian ini diharapkan dapat:

1. Memberikan dasar informasi mengenai variasi gen *Oxidized LDL Receptor-1* (OLR-1) pada pasien dengan infark miokard akut dan hubungannya dengan kadar *soluble* LOX-1 dan MMP-9.
2. Memberikan pengetahuan tambahan mengenai mekanisme *adverse remodelling* jantung paska infark miokard akut.

3. Memberikan pengetahuan tambahan mengenai biomarker novel dari penyakit jantung koroner dan risiko terjadinya gagal jantung pada pasien dengan infark miokard akut

1.4.2. Manfaat aplikasi klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan sebagai penanda prognosis pasien dengan penyakit kardiovaskular dan sebagai dasar pengembangan strategi terapi dan pencegahan penyakit kardiovaskular. Dengan demikian dapat membantu para klinisi untuk menentukan tindakan preventif yang lebih agresif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Oxidized-LDL (ox-LDL)

Ox-LDL merupakan istilah umum yang menggambarkan perubahan oksidatif partikel lipid dari LDL dan Apolipoprotein B yang merupakan protein utama dari partikel LDL. Perubahan ini meliputi reorganisasi cangkang fosfolipid dengan penambahan fosforilkolin dan aduksi aldehid seperti malondialdehid (MDA) pada ApoB (Hartley et al., 2019). Oksidasi LDL menghasilkan struktur LDL dengan densitas yang lebih tinggi, fosfatidil terhidrolisis, perubahan residu lisin dari ApoB dan ApoB terdegradasi (Khatana et al., 2020).

Pada beberapa studi kohort didapatkan bahwa peningkatan kadar *circulating* oxLDL berhubungan dengan risiko kejadian klinis ASCVD. Walaupun hasil ini tidak selalu konsisten setelah diperhitungkan dengan marker lipid klasik lainnya (Gao & Liu, 2017).

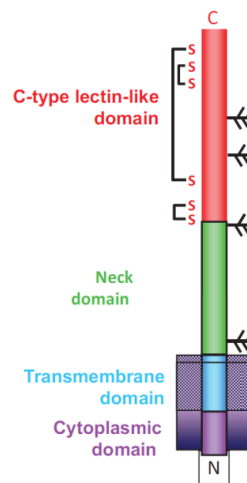
2.1.1. Reseptor ox-LDL

Dari sekian banyak reseptor *scavenger* yang paling sering diteliti dan terlibat dalam uptake oxLDL yaitu SR-A tipe I dan II, CD 36 dan LOX-1. Dari sekian banyak reseptor *scavenger* yang paling banyak diteliti dan terlibat dalam uptake oxLDL yaitu SR-A tipe I dan II, CD 36 dan LOX-1-(Trpkovic et al., 2015); (Levitan et al., 2010).

2.2. LOX-1

LOX-1 pertama kali diperkenalkan pada tahun 1997 oleh Dr. Tatsuya Sawamura sebagai reseptor *scavenger* membran yang terlibat dalam internalisasi oxLDL oleh sel-sel endotel. Pada penelitian selanjutnya, LOX-1 juga ditemukan di makrofag, platelet, kardiomyosit, sel otot polos pembuluh darah, fibroblas, sel adiposit, sel-sel epitel saluran pernafasan dan sel dendritik. LOX-1 terutama diekspresikan di lesi aterosklerosis dan sel-sel di atheroma (Barreto et al., 2020; Xu et al., 2013).

LOX-1 merupakan glikoprotein membran tipe II yang terdiri dari 273 asam amino. Berupa protein prekursor 40 kDa yang kemudian mengalami glikosilasi dan diproses menjadi bentuk sempurna protein dengan massa 50kDa (Barreto et al., 2020). LOX-1 terdiri dari 4 domain fungsional yaitu: domain sitoplasmik pendek N-terminal, domain transmembran tunggal hidrofobik, domain penghubung (*connecting neck*), domain ikatan *lectin-like ligand* yang berlokasi di ekstraseluler pada C-terminus (Gambar 2.1) (Hofmann et al., 2020). Domain ekstraseluler terdiri dari 80 residu domain ekstraseluler *coiled coil* (NECK), yang terikat pada CTLD (*C-terminal lectin-like domain*). Regio CTLD dari LOX-1 ini terlibat dalam pengenalan ligand. Delesi CTLD secara komplit akan menghilangkan kemampuan untuk mengikat ox-LDL (Barreto et al., 2020).



Gambar 2.1. Struktur LOX-1 (Ding et al., 2014)

Selain diaktivasi oleh ox-LDL, LOX-1 juga diaktivasi oleh molekul proaterogenik seperti angiotensin II, sitokin proinflamasi dan *advanced glycation endproducts* (AGEs). Ekspresi LOX-1 pada tingkat basal rendah namun dengan cepat dapat meningkat oleh induksi berbagai sinyal pro-oksidatif dan pro-inflamasi seperti *shear stress*, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *C-reactive protein* (CRP), interleukin-1 (IL-1), angiotensin II dan endotelin-1. Regulasi LOX-1 juga meningkat pada berbagai kondisi seperti diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, infark miokard, aterosklerosis karotis, obesitas dan iskemia/injuri reperfusi (Hofmann et al., 2020; Pirillo & Catapano, 2013; Pothineni et al., 2017). LOX-1 terikat dengan afinitas tinggi dengan banyak ligand yang berbeda secara struktur selain oxLDL antara lain : platelet teraktivasi, AGEs, badan apoptotik, bakteri, *C-reactive protein* (CRP) dan berbagai bentuk modifikasi LDL(Xu et al., 2013).

2.2.1. Peran LOX-1 pada penyakit kardiovaskular

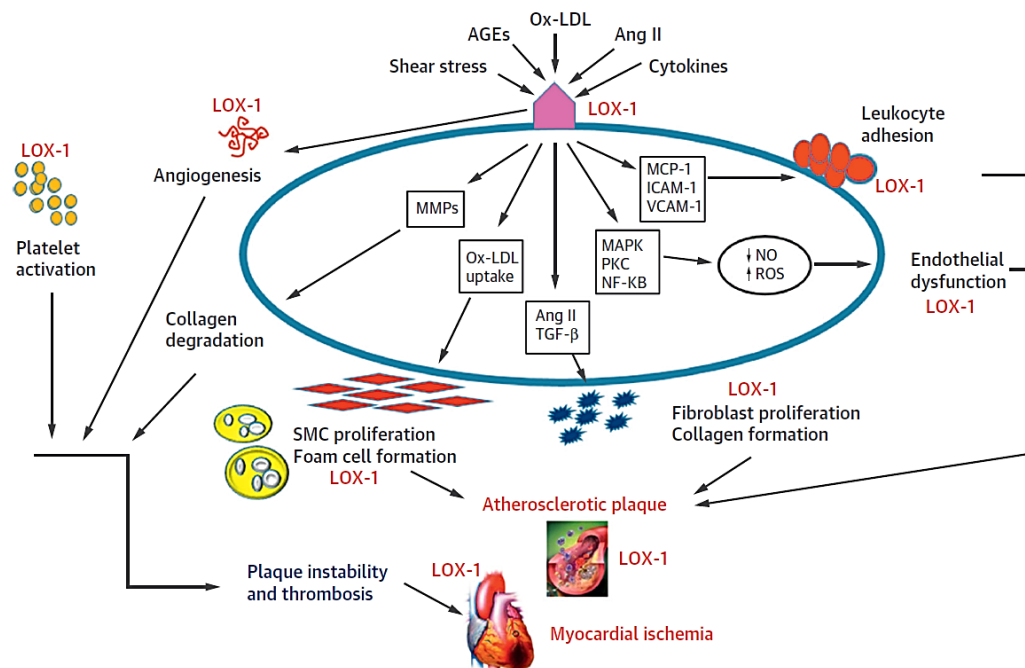
LOX-1 terutama berperan dalam berbagai tahap proses aterosklerosis (Gambar 5). Peran LOX-1 dalam proses aterosklerosis adalah memperantarai proses perlekatan, endositosis dan degradasi proteolitik oxLDL (Xu et al., 2013). Ox-LDL dikemas dalam vesikel di sitosol yang kemudian dilepaskan ke lapisan subendotel (Barreto et al., 2020). Melalui mediasi LOX-1 ini kolesterol dapat terakumulasi di dalam sel makrofag dan membentuk sel busa. LOX-1 juga berperan dalam patogenesis aterosklerosis seperti disfungsi endotel, fagositosis sel-sel apoptosis, inflamasi pembuluh darah, pembentukan sel-sel busa, deposisi kolagen dan metabolisme kolesterol adiposit serta memicu trombosis (Xu et al., 2013).

Efek lain dari LOX-1 antara lain memicu angiogenesis di ateroma, menstimulasi proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen sebagai respon terhadap Ang II, hipoksia dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Pada iskemia miokard, LOX-1 berperan dalam meningkatkan penanda inflamasi, stres oksidatif dan apoptosis, berperan dalam proses remodeling dan pembentukan jaringan parut dan merupakan marker yang lebih spesifik dibandingkan CRP (Nvk et al., 2017).

Selain itu sinyal dari ikatan ox-LDL dan LOX-1 juga meningkatkan aktivitas MMP yang memicu penipisan tudung fibrosa (*fibrous cap*). Aktivasi LOX-1 juga berhubungan dengan apoptosis sel endotel, sel otot polos dan makrofag. Proses ini merupakan mekanisme penting yang mempengaruhi

instabilitas plak dan perkembangan selanjutnya menjadi sindrom koroner akut (Mango et al., 2005). Pada plak yang tidak stabil LOX-1 terutama dihasilkan oleh sel otot polos pembuluh darah dan makrofag dan berkontribusi pada apoptosis sel otot polos dan produksi MMP (Hofmann et al., 2020). Melalui LOX-1, ox-LDL menginduksi apoptosis dengan menurunkan protein antiapoptotik, seperti Beclin-2, dan mengaktifasi proapoptotik jalur kaspase-3 dan kaspase-9. Karena ox-LDL mengaktifasi MMP dan memicu apoptosis sel otot polos pembuluh darah maka LOX-1 dianggap berperan dalam proses instabilitas plak (Nvk et al., 2017)

Kadar LOX-1 diketahui berkorelasi secara langsung dengan *brain natriuretic peptide* (BNP) dan berhubungan terbalik dengan fraksi ejeksi. LOX-1 menginduksi apoptosis kardiomyosit in vivo. Ekspresi LOX-1 meningkat secara signifikan pada iskemik reperfusi. Inhibisi LOX-1 memberikan efek protektif dari iskemik reperfusi. Noradrenalin dan endotelin meningkatkan aktivasi LOX-1 dan memicu apoptosis melalui p38 MAPK. LOX-1 berhubungan dengan apoptosis, inflamasi dan fibrosis memberikan dugaan bahwa LOX-1 merupakan faktor penting dari perkembangan gagal jantung (Lubrano & Balzan, 2020).



Gambar 2.2. Mekanisme biologi LOX-1 dalam proses aterosklerosis (Pothineni et al., 2017)

2.2.2. Peran LOX-1 pada fibrosis miokard paska infark miokard akut

Eksresi LOX-1 berperan dalam proses inflamasi dan remodeling jantung paska infark miokard. Iskemia miokard akan meningkatkan ekspresi LOX-1 yang kemudian akan memicu apoptosis, inflamasi lokal dan aktivasi fibroblas sehingga mendorong terjadinya fibrosis. Mekanisme ini diperantarai oleh jalur MAPK dan TGF- β 1. Efek ini secara penuh dihambat oleh inhibitor LOX-1 (Barreto et al., 2020). Penelitian injuri iskemia-reperfusi menunjukkan inhibisi LOX-1 akan mengaktifkan kaspase 3 dan produk peroksidasi lipid sehingga menurunkan respon inflamasi lokal dan akhirnya menurunkan ukuran infark (Li, Williams, et al., 2003).

Ox-LDL menginduksi diferensiasi fibroblas jantung menjadi miofibroblas, meningkatkan produksi kolagen tipe I dan fibronektin dan

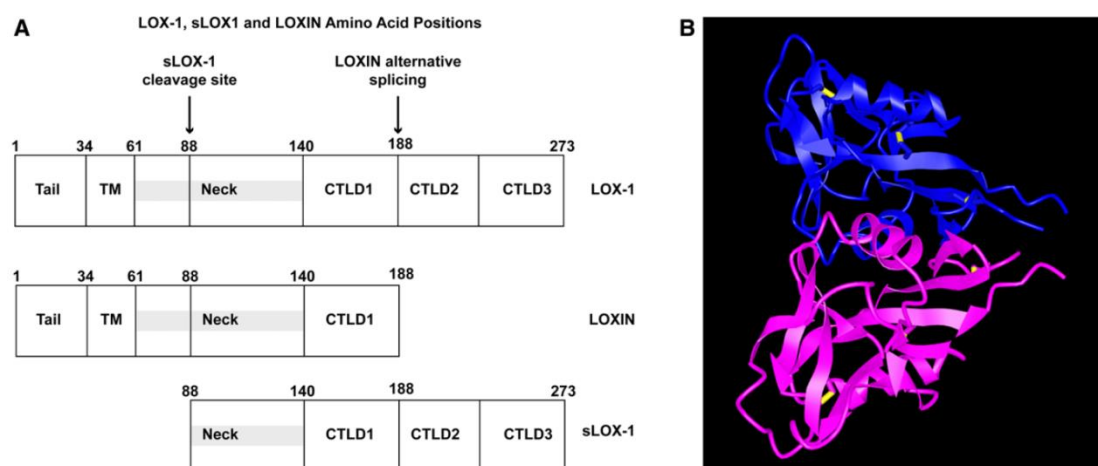
mendorong fibrosis miokard. Efek ini dicegah sepenuhnya pada tikus LOX-1 KO. Tikus LOX-1 KO juga mengalami penurunan sintesa LOX-1, TNF- α dan IL-1 β dan secara histologis ditunjukkan dengan ukuran area fibrosis yang lebih kecil dan penurunan infiltrasi leukosit ke miokard (Barreto et al., 2020).

Pemberian LOX-1 bloking antibodi pada injuri iskemia reperfusi menunjukkan penurunan infiltrasi leukosit ke area infark, penurunan kadar LOX-1 dan MMP (Li et al., 2002). Penelitian menggunakan kultur sel menunjukkan LOX-1 mempunyai peran penting pada degradasi protein matriks ekstraseluler yang diinduksi oleh MMP. Pada tikus dengan iskemia miokard, delesi LOX-1 dapat mengurangi deposisi kolagen dan hipertrofi kardiomyosit yang dihubungkan dengan penurunan ekspresi dan aktivitas MMP-2 (Lü & Mehta, 2011).

2.2.3. Soluble LOX-1

Bentuk terlarut dari LOX-1 yaitu *soluble* LOX-1 (sLOX-1) dibentuk dari potongan proteolitik ektodomain LOX-1 yang terikat pada membran sel. Proses ini dipicu oleh ox-LDL, CRP, TNF- α , IL-8, IL-18 dan diperantarai oleh MMP dan ADAMs (*a disintegrin and metalloproteinase*). PMSF (*phenylmethylsulfonyl fluoride*)— sebuah protease serin sensitif memotong di dua tempat pada LOX-1 ekstraseluler yang berlokasi di domain leher (NECK) (Hofmann et al., 2020). NECK merupakan 80 residu dengan struktur α -heliks *coiled coil* yang berhubungan dengan domain

transmembran di bagian proksimal dan berhubungan dengan CTLD di bagian distal oleh ikatan rantai disulfida. Sepertiga bagian proksimal NECK kurang stabil dibandingkan dengan bagian lain dan merupakan target protease pemotongan LOX-1 jukstamembran. Tempat pemotongan ini diantara Arg88 dan Gln89 dan melepaskan bentuk terlarut dari LOX-1 ke dalam aliran darah (sLOX-1) (Gambar 6).



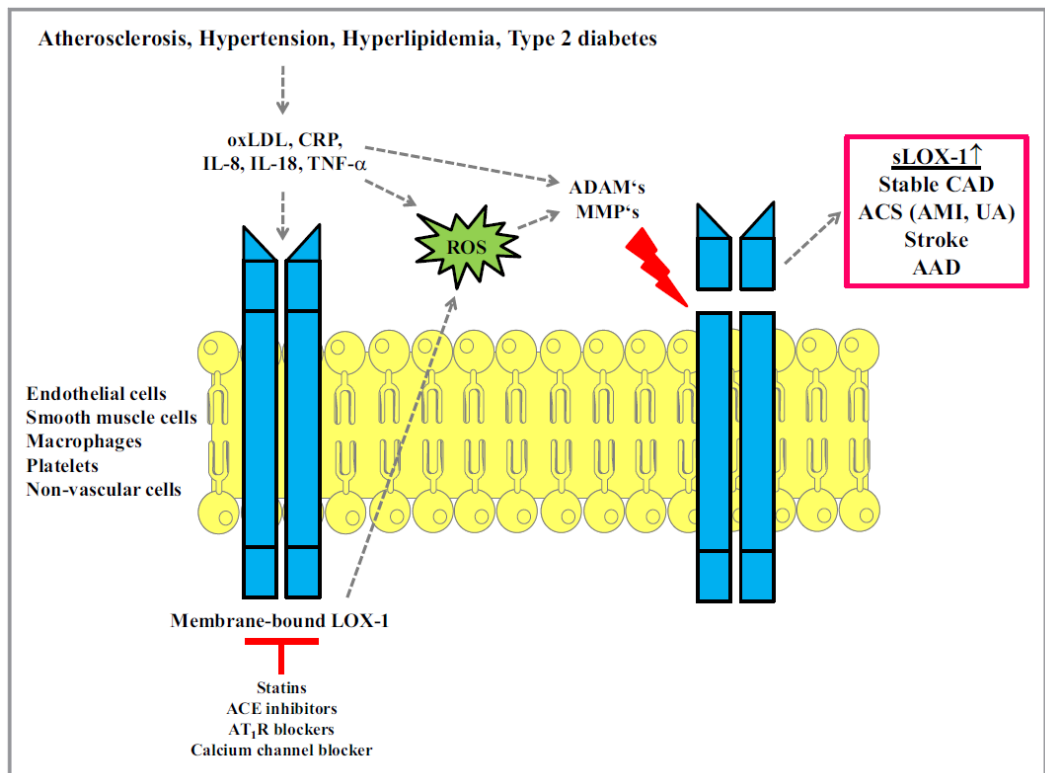
Gambar 2.3. LOX-1, LOXIN dan sLOX-1 (Barreto et al., 2020)

- A. Diagram struktur utama LOX-1 dan berbagai bentuk potongannya (sLOX-1 dan LOXIN)
 B. Struktur kristal domain ekstraseluler dimer LOX-1

Pengukuran secara langsung kadar LOX-1 seluler belum tersedia sedangkan pengukuran sLOX-1 tersedia secara komersial dan tervalidasi. Pengukuran sLOX-1 ini dianggap merefleksikan jumlah LOX-1 yang terikat pada membran sel (Barreto et al., 2020). sLOX-1 dibentuk tidak hanya dari aterosklerosis arteri namun juga dihasilkan oleh sel-sel non vaskular. sLOX-1 juga berhubungan dengan marker makrofag dan sel endotel. Sehingga sLOX-1 dapat menjadi marker inflamasi dan ekspresi jaringan (Hofmann et al., 2020).

Pada plak aterosklerosis yang tidak stabil, LOX-1 berhubungan dengan meningkatnya produksi MMP. MMP terlibat dalam pemotongan proteolitik LOX-1 yang diekspresikan di permukaan sel dan mungkin merupakan penghubung antara LOX-1 jaringan dan sLOX-1. Pemotongan ektodomain ini merupakan proses modulasi jalur sinyal antara host dan sel-sel yang berdekatan dengan penurunan regulasi ekspresi reseptor permukaan sel atau dengan meningkatkan ligand terlarutnya (Weber & Saftig, 2012).

Pada makrofag, CRP menstimulasi pelepasan sLOX-1 dengan mekanisme yang melibatkan fosforilasi p47^{phox}, produksi ROS dan aktivasi TACE (*TNF- α converting enzyme*; juga dikenal sebagai ADAM-17) (Zhao et al., 2011). ADAM-10 tampaknya merupakan salah satu protease yang juga terlibat pada proses ini. Pada sel endotel, MMP-1 terlarut dan/atau MMP-2 terlarut disekresi dan menginduksi pemotongan ektodomain LOX-1 (Gioia et al., 2015). Penelitian juga membuktikan bahwa oxLDL menginduksi pelepasan sLOX-1 yang berasal dari sel endotel, hal ini mendukung bukti bahwa sLOX-1 berasal dari sel yang sebelumnya terekspos oleh ox-LDL (Gambar 7) (Markstad et al., 2019).



Gambar 2.4. Proses pembentukan sLOX-1 (Hofmann et al., 2020)

2.2.4. Soluble LOX-1 dan penyakit kardiovaskular

Pengukuran sLOX-1 telah digunakan pada berbagai studi untuk memprediksi risiko kardiovaskular untuk memandu menentukan strategi medis untuk pencegahan penyakit kardiovaskular di masa mendatang. Kuantifikasi sLOX-1 mungkin merupakan biomarker novel yang menarik untuk meningkatkan diagnosis pasien yang beresiko. sLOX-1 meningkat pada pasien penyakit jantung koroner stabil, infark miokard akut dan diseksi aorta akut. Interpretasi hasil membutuhkan perhitungan terhadap komorbid yang lain dan penggunaan terapi statin, ACE-inhibitor, AT₁R *blocker* atau CCB yang mungkin berpengaruh pada ekspresi LOX-1 dan release sLOX-

1 (Hofmann et al., 2020). Pada pasien dengan sindrom koroner akut median kadar sLOX-1 2.910 pg/ml (rentang antara <500 sampai 170.000 pg/ml) dibandingkan dengan kelompok pasien lain yaitu di antara <500 sampai 14.000 pg/ml (Hayashida et al., 2005). Sedangkan kadar sLOX-1 pada populasi yang sehat secara klinis 36,23 pg/ml (menggunakan median) dengan rentang interkuartil 24,63 sampai 54,15 pg/ml (Brinkley, Kume, Mitsuoka, Brown, et al., 2008).

Kadar sLOX-1 plasma berguna untuk melakukan stratifikasi pasien dengan sindrom koroner akut (SKA). Dibandingkan dengan biomarker injuri miokard terutama CK-MB dan troponin T yang memiliki nilai puncak setelah 2 hingga 6 jam setelah onset SKA, pengukuran sLOX-1 memiliki keakuratan diagnostik yang lebih tinggi dan mencapai puncak lebih awal dibandingkan troponin. Dengan nilai *cutt off* tervalidasi yaitu 91 ng/mL, sLOX-1 dapat mendeteksi STEMI dengan sensitivitas 89,6% dan spesifisitas 82,4%, dan untuk deteksi NSTEMI sensitivitas 79,5% dan spesifisitas 82,4%. Selain itu sLOX-1 berhubungan dengan frekuensi ruptur plak aterosklerosis yang lebih tinggi (Kobayashi, Hata, Kume, Seino, et al., 2011). sLOX-1 yang tinggi juga dapat memprediksi terjadinya kejadian kardiovaskuler mayor akut setelah 2 tahun follow up pada pasien paska intervensi perkutan. Sehingga sLOX-1 juga mempunyai nilai prognostik pada pasien dengan sindrom koroner akut (Zhao et al., 2019).

2.3. Gen oxidised LDL receptor-1 (OLR-1)

LOX-1 dikode oleh gen OLR1 yang berlokasi pada kluster gen lektin tipe C pada regio p12.3-p13 kromosom 12. OLR1 memiliki panjang lebih dari 7000 bp dan mengandung 6 ekson dan 5 intron. Masing-masing domain dikode oleh satu ekson, yaitu : ekson 1 mengkode regio 5'-*untranslated* dan domain sitoplasmik, ekson 2 mengkode domain sitoplasmik dan transmembran, ekson 3 mengkode domain NECK, dan ekson 4 sampai 6 mengkode CTLD dan regio 3'-*untranslated*. Ekspresi fenotip LOX-1 yang spesifik dimodulasi oleh faktor-faktor lingkungan, interleukin, faktor transkripsi dan modulator kromatin dengan efek yang masing-masing berbeda terhadap aterosklerosis dan penyakit jantung pembuluh darah (Barreto et al., 2020).

2.3.1. Regulasi gen OLR1

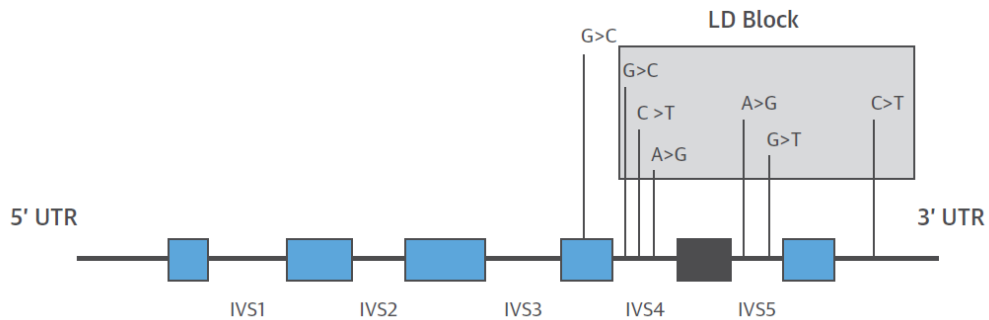
Sintesa LOX-1 diawali oleh aktivasi promotor OLR1 oleh faktor transkripsi utamanya NF-kB. Pada kondisi fisiologis normal, NF-kB berada pada kondisi tidak aktif yang terikat pada IκB pada sitosol. Ketika oxLDL terikat pada LOX-1, maka akan memicu proses urutan peristiwa yang akan melepaskan NF-kB dari inhibitorynya dan memicu migrasi NF-kB ke nukleus dimana kemudian akan terikat pada promotor OLR1 dan meningkatkan transkripsinya. Paparan sel endotel dengan oxLDL akan meningkatkan ekspresi LOX-1 yang tergantung dosis (Barreto et al., 2020). Ikatan oxLDL dengan LOX-1 ini kemudian akan meningkatkan ekspresi molekul adesi

seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), dan sitokin seperti *monocyte-chemoattractant-protein-1* (MCP-1). Molekul pro-inflamasi ini kemudian akan meningkatkan ekspresi LOX-1 lebih lanjut dan terjadi siklus aktivasi berulang dari oxLDL – LOX-1 – dan NF- κ B (Kattoor et al., 2019).

Ekspresi LOX-1 juga diregulasi oleh mekanisme epigenetik yaitu microRNA (miRNA). MicroRNA merupakan RNA non koding yang bertanggung jawab pada modulasi ekspresi gen post-transkripsi. Beberapa studi menunjukkan berbagai miRNA yang meregulasi ekspresi LOX-1 antara lain miR-155, miR-590-5p dan let-7 g dengan efek resiprokal. Sebagai contoh, miR-590-5p terikat pada 3' *untranslated region* (3' UTR) dari LOX-1 dan mendegradasi terbentuknya LOX-1. Hal ini menyerupai kerja obat inhibitor LOX-1 (Kattoor et al., 2019).

2.3.2. Polimorfisme gen OLR-1

Saat ini telah diketahui beberapa *single-nucleotide polymorphysm* (SNP) pada lokus gen LOX-1 yang berhubungan dengan aterosklerosis, iskemia miokard dan PJK stabil. Namun hubungan antara SNP ini dengan penyakit kardiovaskular tidak selalu konsisten karena dipengaruhi oleh keterbatasan studi populasi, variabilitas etnik, pengaruh faktor lingkungan dan terbatasnya pemahaman mekanisme kerja yang mendasari (Pothineni et al., 2017).



Gambar 2.9. Polimorfisme gen OLR-1 (Pothineni et al., 2017)

Kotak biru menggambarkan ekson. Kotak hitam menggambarkan sambungan ekson alternatif. Kotak abu-abu menggambarkan 6 SNP pada *linkage disequilibrium* (LD).

1. SNP G501C (K167N)

Salah satu SNP yang pertama diidentifikasi pada gen LOX-1 yaitu substitusi nukleotida G501C pada regio pengkode menghasilkan *missense mutation* yang mensubstitusi arginin (K) menjadi asparagin (N) pada lokasi asam amino ke 167 (K167N) pada protein LOX-1. Residu asam amino ke 167 ini berlokasi di permukaan domain terminal C dari LOX-1, yang memberi dugaan bahwa mutasi ini dapat memberikan pengaruh pada interaksinya dengan ligand (misalnya, ox-LDL) dengan konsekuensi patologis (Pothineni et al., 2017). Adanya jenis variasi gen LOX-1 ini diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard (Tatsuguchi et al., 2003), stroke iskemik (Au et al., 2015), peningkatan ketebalan intima media karotis (Predazzi et al., 2012) dan risiko hipertrofi ventrikel kiri (Xu et al., 2014).

2. Blok *Linkage Disequilibrium* (LD)

Ketika beberapa SNP sangat berhubungan dengan erat antara satu sama lain dan *co-segregate* saat meiosis maka disebut dengan *linkage disequilibrium*. Pada gen OLR-1 terdapat blok LD yang terdiri dari 6 SNP berlokasi pada intron 4 dan 5, termasuk 3' *untranslated region* (3'-UTR) (Gambar 8) (Pothineni et al., 2017). Penelitian menunjukkan hubungan yang kuat antara SNP pada blok LD ini dengan risiko infark miokard, dengan SNP 3'-UTR C188T (rs1050283) menunjukkan hubungan yang paling signifikan (Mango et al., 2003).

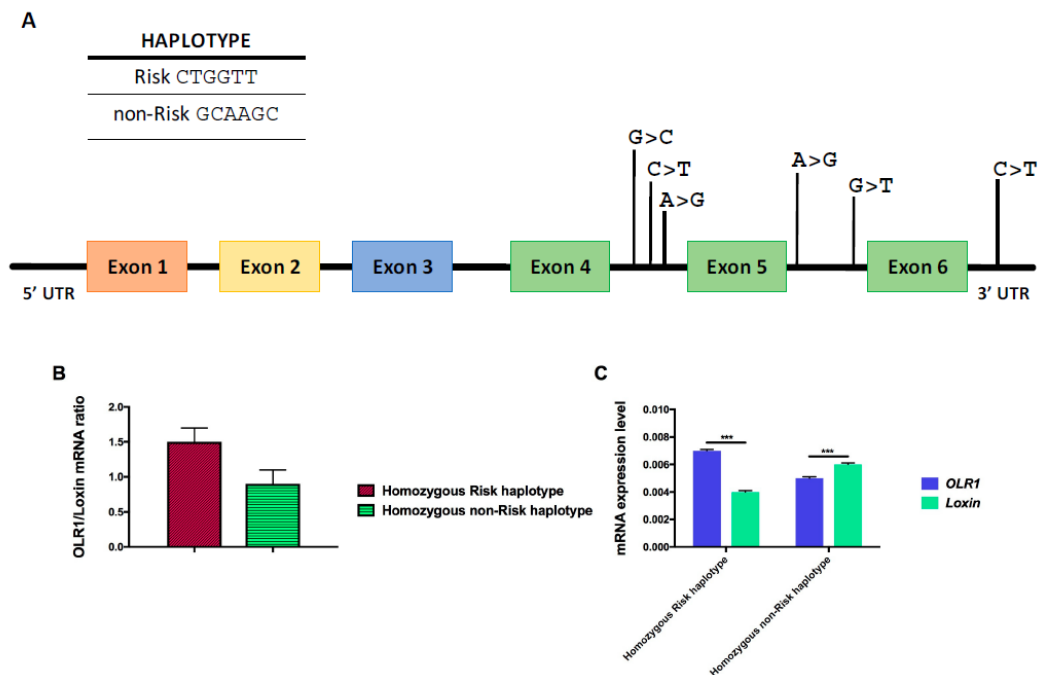
Tabel 2.1. SNP pada blok *Linkage disequilibrium* sekuens genomik OLR1 (Rizzacasa et al., 2017)

<i>OLR1</i>	SNP	Haplotype Risk	Haplotype Non-RISK	Genomic Position
Intron 4	rs3736232	C	G	chr12:10160759
	rs3736234	T	C	chr12:10160535
	rs3736235	G	A	chr12:10160476
Intron 5	rs17174597	G	A	chr12:10160092
	rs13306593	T	G	chr12:10160049
3' UTR	rs1050283	T	C	chr12:10159690

Konfigurasi genotip dari 6 SNP ini membentuk 2 haplotipe yang berbeda, yang satu disebut dengan "*risk*" (CTGGTT) yang berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya infark miokard dibandingkan dengan haplotipe lain yaitu yang disebut "*non-risk*" (GCAAGC) seperti pada tabel 1 (Rizzacasa et al., 2017). Studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa SNP pada blok LD ini meregulasi produksi versi *alternative splicing* mRNA LOX-1 dengan memodulasi retensi mRNA ekson 5. Dengan eksklusi ekson 5 akan menghasilkan isoform LOX-1 dengan bagian domain C-terminus

lectin-like (CTLD) yang tidak lengkap yang disebut dengan loxin (Biocca et al., 2008).

Berdasarkan pemeriksaan menggunakan *quantitative real-time PCR* (qRT-PCR) didapatkan perbedaan signifikan dari rasio mRNA OLR1/loxin dimana subyek dengan haplotype “*risk*” menunjukkan rasio OLR1/loxin lebih tinggi dibandingkan dengan haplotype “*non risk*” (Gambar 10). (Tejedor et al., 2015). Tingginya ekspresi loxin pada subyek dengan haplotype “*non risk*” menunjukkan adanya hubungan terbalik antara loxin dengan insiden infark miokard dengan demikian dapat dikatakan loxin merupan splice isoform yang bersifat “*protektif*” terhadap patologi kardiovaskular (Rizzacasa et al., 2017).



Gambar 2.6. SNP pada blok LD memodulasi ekspresi OLR1 dan loxin
(Rizzacasa et al., 2017)

2.3.3. Polimorfisme gen OLR-1 3'UTR C188T (rs1050283)

Polimorfisme gen OLR-1 C/T pada 188 bp downstream dari stop kodon yang berlokasi pada 3' *untranslated region* (UTR) menunjukkan *linkage disequilibrium* komplet dengan 5 polimorfisme lain di regio intron 4 dan 5 sehingga mempunyai pengaruh yang sama dan dapat dianggap sebagai *single* SNP (Mango et al., 2003). Polimorfisme ini mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit jantung koroner masih belum diketahui. Beberapa penelitian menduga polimorfisme ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi LOX-1 dan/atau mempengaruhi afinitasnya terhadap ox-LDL sehingga mempengaruhi metabolisme ox-LDL (Puccetti et al., 2005).

Studi fungsional dari polimorfisme gen ini menggunakan *Electrophoretic Mobility Shift Assay* menunjukkan bahwa sekuens 3' UTR disekitar tempat polimorfisme C>T terlibat pada ikatan spesifik dengan protein nuklear. Selain itu didapatkan juga bahwa alel T memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap faktor transkripsi dibandingkan dengan alel C. Varian gen ini juga mempengaruhi *splicing* ekson atau afinitas ikatan dari elemen regulator. Namun apakah regio polimorfisme pada 3'UTR ini memiliki elemen *cis-acting* positif dan bagaimana interaksinya dengan elemen regulator pada regio promotor LOX-1 belum diketahui. Mungkin regio 3'UTR ini secara langsung mempengaruhi stabilitas mRNA atau regulasi translasi LOX-1 (Chen et al., 2003). Sebagaimana diketahui dengan baik bahwa regio untranslated 3' dari messenger RNA (mRNA)

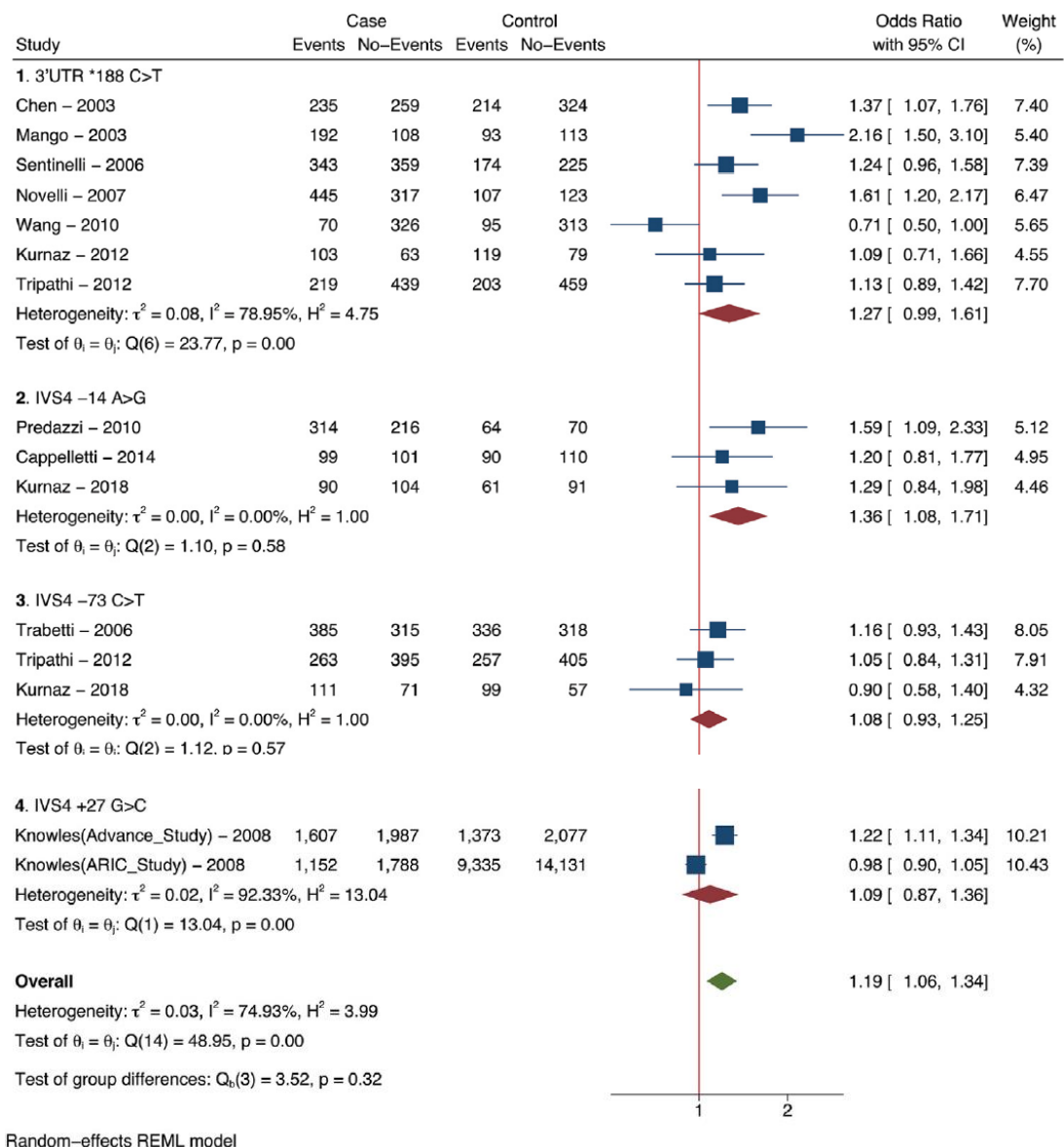
meregulasi proses dasar dari mRNA antara lain lokalisasi, stabilisasi dan translasi mRNA. Selain itu 3' UTR diketahui berperan memperlancar interaksi protein ke protein (protein-protein interactions / PPIs) sehingga informasi genetik yang dikode 3' UTR dapat ditransmisikan ke protein. (Mayr, 2019). Studi fungsional lain dari polimorfisme 3'UTR dengan karakterisasi promotor LOX-1 masih diperlukan untuk memperjelas mekanisme fungsional alami dari mutasi ini (Chen et al., 2003).

Frekuensi polimorfisme gen OLR-1 3'UTR C188T ini cukup tinggi yaitu mencapai 46%. Penelitian menemukan bahwa 3'-UTR C188T berhubungan dengan penurunan level mRNA loxin dan protein maturnya dimana akan meningkatkan kerentanan terhadap PJK (Mango et al., 2005). Lebih lanjut diketahui bahwa SNP ini secara kuat berhubungan dengan aterosklerosis pada pasien infark miokard di Cina yang diikuti secara kohort (Guo et al., 2016). Bahkan studi metaanalisis dari seluruh data yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa polimorfisme ini secara konsisten berhubungan dengan kerentanan terhadap infark miokard (Feng et al., 2015). Studi pada tahun 2016 pada populasi China didapatkan bahwa frekuensi alel T lebih tinggi pada pasien dengan infark serebral dibandingkan kontrol dan juga mempengaruhi kadar LOX-1 dan sLOX-1 (Guo et al., 2016).

Pada pasien hipertensi karier alel T secara signifikan mengalami penurunan kemampuan vasodilatasi akibat fungsi endotel yang menurun dibandingkan dengan pasien dengan genotip CC (Sciacqua et al., 2014).

Dilaporkan juga bahwa varian T polimorfisme ini memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap protein regulator dibandingkan dengan alel C dan secara langsung mempengaruhi stabilitas mRNA dan/atau translasi LOX-1. Karier alel T (TT/TC) secara signifikan memiliki IgG anti ox-LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan genotip CC. Hal ini memberi dugaan bahwa polimorfisme ini mempengaruhi metabolisme oxLDL (Chen et al., 2003).

Studi di populasi Cina didapatkan bahwa alel T rs 1050283 ini berhubungan dengan signifikan dengan risiko *atherosclerotic cerebral infarction* (ACI) dan juga berhubungan dengan peningkatan ekspresi mRNA dan protein LOX-1 dan juga kadar sLOX-1 (Guo et al., 2016) Studi metaanalisis menunjukkan polimorfisme OLR1 pada blok haplotipe terutama rs1050283 (3'UTR 188 C>T) dan rs 3736285 berhubungan secara signifikan dengan penyakit jantung koroner (Gambar 11) (Salehipour et al., 2021)



Random-effects REML model

Gambar 2.7. Forest plot studi meta analisis efek polimorfisme blok haplotipe OLR1 pada PJK (Salehipour et al., 2021)

2.4. Remodeling jantung

Remodeling jantung didefinisikan sebagai perubahan molekular, seluler dan interstitial yang bermanifestasi secara klinis berupa perubahan ukuran, massa, geometri dan fungsi jantung setelah mengalami injuri. Istilah remodeling digunakan pertama kali pada tahun 1982 oleh Hockman

dan Buckley pada model infark miokard. Pada saat itu istilah remodeling digunakan untuk menggambarkan karakteristik jaringan miokard yang digantikan oleh jaringan skar. Dikenal dua tipe remodeling jantung yaitu remodeling fisiologis (adaptif) dan remodeling patologis (Azevedo et al., 2016).

Istilah remodeling secara umum menggambarkan perubahan struktur jantung yang menyebabkan progres disfungsi kardiak disebut dengan *adverse remodelling* (Azevedo et al., 2016). *Adverse remodelling* paska infark miokard akut merupakan proses perubahan struktur dan fungsional jantung secara regional dan global sebagai konsekuensi dari hilangnya miokard yang viabel, respon inflamasi berlebihan, peningkatan stress pada dinding miokard baik di zona tepi infark maupun remote serta aktivasi neurohormonal. Istilah “*adverse*” menggambarkan perubahan yang merugikan dari segi hemodinamik dan memiliki implikasi prognostik yang negatif (Abouzaki & Abbate, 2016).

2.4.1. Patofisiologi remodeling jantung paska infark miokard

Remodeling jantung merupakan proses yang sangat kompleks dan mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Remodeling jantung pasca infark miokard akut (IMA) meliputi beberapa proses patofisiologi antara lain iskemia/reperfusi, kematian sel, inflamasi, sintesa dan deposisi matriks ekstraseluler yang menyebabkan perubahan morfologi, struktur dan fungsi ventrikel. Remodeling jantung mencakup kejadian akut dalam 90 menit ST

elevasi infark miokard hingga proses lanjut dalam periode beberapa bulan hingga beberapa tahun post infark miokard (Zhao et al., 2020). Berdasarkan waktu, proses remodeling klasik dikategorikan menjadi dua yaitu fase awal (dalam 3 hari pertama setelah IMA) yang terutama ditandai dengan ekspansi infark (yang menyebabkan penipisan dan dilatasi ruang jantung) dan fase lanjut (setelah 3 hari) yang ditandai dengan hipertrofi miosit dan fibrosis luas yang meliputi segmen infark dan miokard sekitarnya (Yalta et al., 2020).

1. Fase awal remodeling

Dasar patologi infark miokard yaitu ditandai dengan adanya iskemia dan kematian kardiomyosit akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen. Ketika infark miokard berlangsung maka akan terjadi nekrosis kardiomyosit akibat iskemia awal dan kemudian mengalami apoptosis saat reperfusi akibat adanya radikal bebas yang mengaktifasi jalur proapoptotik. Adanya iskemia dan nekrosis kardiomyosit akan menstimulasi respon inflamasi ditandai dengan infiltrasi leukosit yang tidak hanya membantu membersihkan debris nekrotik namun juga mentriger respon inflamasi yang lebih lanjut. (Zhao et al., 2020).

Kaskade inflamasi akan menyebabkan migrasi sejumlah sel inflamasi termasuk neutrofil menuju ke zona infark dengan mengandung banyak sitokin proinflamasi meliputi IL-18, IL-1 β , TNF- α dan beberapa interferon (Yalta et al., 2020). Leukosit yang diaktivasi ini kemudian akan mengeluarkan

DAMP untuk meningkatkan respon inflamasi lebih lanjut (Becirovic-Agic et al., 2021).

Netrofil akan diaktivasi untuk menghasilkan radikal bebas dan mensekresi kemokin dan matriks metaloproteinase (MMP) (Zhao et al., 2020). MMP akan mendegradasi anyaman kolagen intermiosit dan menyebabkan penipisan dinding dan dilatasi ventrikel. Dilatasi ventrikel sebagai mekanisme kompensasi untuk memperbaiki fungsi pompa ventrikel kiri melalui mekanisme Frank Starling. Dilatasi ventrikel kiri, sesuai dengan hubungan Laplace, akan meningkatkan stres dinding ventrikel dan menyebabkan dilatasi lebih lanjut (Westman et al., 2016).

Matriks ekstraseluler di sekitar miosit jantung berperan dalam pembentukan anyaman seluler dan mempertahankan bentuk dan geometri ventrikel kiri. Didalam matriks ini terdapat interaksi kompleks dari berbagai komponen seluler seperti fibroblas, kolagen, MMP dan molekul adesif permukaan (Bhatt et al., 2017). Secara aktif matriks ekstraseluler ini mengalami *turn-over* pada proses remodeling jantung melalui keseimbangan MMP dengan inhibitorynya *tissue inhibitor metalloproteinase* (TIMP). Pada model hewan coba setelah ligasi arteri koroner, kadar kolagenase dan MMP meningkat dengan cepat pada hari kedua dan mencapai puncaknya pada hari ke-7. Begitu pula dengan TIMP meningkat dengan cepat post infark dengan puncak pada hari kedua. Regulasi ini juga dipengaruhi oleh aktivasi neurohormonal terutama aktivasi sistem renin angiotensin-aldosteron. (Bhatt et al., 2017).

Respon inflamasi berlebihan akan menginduksi apoptosis miokard dan memicu terjadinya remodeling patologis. Masuknya sel-sel inflamasi menyebabkan destruksi dari anyaman kolagen yang mempertahankan bentuk ventrikel, menyebabkan penipisan dan dilatasi miokard di area infark. Fibroblas juga menuju area injuri miokard untuk mulai membentuk matriks kolagen baru yang berkontribusi pada pembentukan skar (Bhatt et al., 2017).

Fase awal remodeling pada area infark ini awalnya menguntungkan. Elongasi miosit sebagai proses kompensasi awal untuk mempertahankan curah jantung setelah kehilangan jaringan kontraktil dan pembentukan skar dapat mencegah ruptur jantung. Namun proses remodeling ini berlangsung secara progresif terutama pada pasien usia tua dengan infark dinding anterior (Ferrari et al., 2016).

2. Fase lanjut remodeling

Pada fase ini proses remodeling ditandai dengan hipertrofi miosit dan perubahan arsitektur ventrikel untuk mendistribusikan peningkatan stres pada dinding ventrikel berupa pembentukan matriks ekstraseluler untuk membentuk skar kolagen untuk mencegah distensi dan deformasi lebih lanjut (Sutton & Sharpe, 2000). Selama beberapa minggu sampai bulan post IMA, miokard yang viabel mengalami sejumlah perubahan. Adanya peningkatan beban pada miokard non-infark akan menyebabkan miosit mengalami hipertrofi eksentrik dan semakin meningkatkan dilatasi ruang

ventrikel (Bhatt et al., 2017). Hipertrofi miosit diawali oleh aktivasi neurohormonal, peregangan miokard, aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) dan faktor parakrin/autokrin (Sutton & Sharpe, 2000).

Sejalan waktu perubahan ukuran ventrikel ini akan semakin meningkatkan stres dinding ventrikel menyebabkan dilatasi lebih lanjut. Proses ini akan menyebabkan peningkatan volume ventrikel kiri akhir sistolik dan akhir diastolik, meningkatkan preload dan kebutuhan oksigen miokard sehingga semakin memperluas area yang berisiko mengalami iskemia. Peningkatan preload tanpa disertai dengan kemampuan kontraktilitas yang cukup akibat penipisan dinding miokard akan mengakibatkan peningkatan volume akhir sistolik dan penurunan fraksi ejeksi (Bhatt et al., 2017).

Myofibroblas normalnya tidak ada pada miokard normal. Miofibroblas berasal dari fibroblas sebagai respon adanya TGF- β dan faktor pertumbuhan lainnya. Miofibroblas ini memicu sintesa kolagen pembentuk fibril dan memainkan peran penting dalam penyembuhan infark dengan mengganti jaringan infark dengan fibrosis dan mengakibatkan fibrosis reaktif di segmen miokard sekitarnya (Yalta et al., 2020).

Deposisi tidak terkontrol dari komponen matriks ekstraseluler memicu pembentukan fibrosis miokard, menurunkan *compliance* ventrikel dan menyebabkan disfungsi jantung dan gagal jantung di kemudian hari. Iskemia dan reperfusi diketahui secara signifikan meningkatkan beberapa protein matriks ekstraseluler di zona perbatasan (Zhao et al., 2020).

Adanya augmentasi inflamasi kronik persisten berhubungan dengan terganggunya proses penyembuhan yang kemudian menyebabkan kondisi adverse remodeling. Hal ini dipengaruhi oleh variasi individual baik faktor genetik maupun faktor lingkungan (Zhao et al., 2020).

2.4.2. Remodeling jantung lambat paska infark miokard

Walaupun terdapat variasi individual, secara umum proses *adverse remodelling* klasik terjadi sepenuhnya dalam waktu 3 bulan pertama paska infark miokard akut (Yalta et al., 2020). Pada beberapa kasus onset perubahan morfologi berdasarkan modalitas pencitraan terjadi dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun paska infark miokard akut menandakan bahwa proses remodeling dapat berlangsung berkepanjangan dan dalam periode waktu yang bervariasi (Yalta et al., 2020).

Secara umum penyintas IMA dikategorikan menjadi 3 subgrup yaitu: non remodeler, remodeler awal dan remodeler lambat. Remodeler awal mengalami *adverse remodeling* klasik yang berlangsung dalam 3 bulan awal paska IMA. Remodeler awal biasanya memiliki ukuran infark yang secara signifikan lebih besar (berdasarkan pemeriksaan MRI) dibandingkan dengan remodeler lambat (remodeling yang terjadi setelah 3 bulan). Hal ini menunjukkan bahwa ukuran infark dan aktivasi neurohormonal yang terkait merupakan faktor utama proses remodeling awal atau klasik. Remodeler lambat merupakan subgrup yang awalnya tidak dideteksi namun memiliki

gambaran unik yaitu inflamasi persisten dan faktor profibrotik tertentu (Yalta et al., 2020).

Setelah fase penyembuhan, jaringan infark miokard masih menjadi sumber inflamasi sistemik terutama akibat dari stres dinding miokard yang masih berlangsung (peregangan miokard dan beban hemodinamik) yang menyebabkan dikeluarkannya sitokin-sitokin meliputi TNF- α , IL-18, IL-6 dan IL-1 β . Stres dinding miokard juga merupakan triger fundamental dari *soluble suppression of tumorigenicity* (sST2) yang merupakan profibrotik kuat melalui efek netralisasi efek dari IL-33 (sitokin antifibrotik poten dan antihipertrofik). Selain itu aksis IL-23/IL-17A juga berhubungan dengan evolusi adverse remodeling lambat (Yalta et al., 2020).

Ukuran infark merupakan faktor utama dari remodeling ventrikel. Ukuran infark ini dipengaruhi oleh lama waktu tercapainya patensi arteri yang mengalami infark dan ada atau tidaknya aliran darah kolateral. Selain itu derajat perfusi arteri yang mengalami infark dan lokasi infark juga berperan sebagai prediktor perubahan volume ventrikel. Perluasan infark dengan infark transmural luas terjadi lebih sering pada arteri koroner anterior kiri desenden dibandingkan dengan arteri koroner kanan. (Sutton & Sharpe, 2000).

Pada penyintas IMA, inflamasi sistemik dapat bermanifestasi sebagai kondisi inflamasi tingkat rendah kronis yang disebut sebagai parainflamasi yaitu pada pasien dengan obesitas, sindrom metabolik, diabetes melitus, merokok, diet tinggi kalori, dan gaya hidup sedentari.

Inflamasi kronis pada kadar sedang sampai tinggi terjadi pada kondisi infeksi kronis, gout dan beberapa kondisi reumatologi seperti rematik artritis dan kanker. Adanya inflamasi sistemik dan kronis ini secara potensial sebagai kondisi profibrotik, menginduksi hipertrofi dan mediator apoptosis pada *adverse remodelling* lambat. Namun kondisi di atas hanya sebagai faktor tambahan dari patogenesis *adverse remodeling* klasik/awal dan tidak cukup poten untuk menimbulkan remodeling tanpa adanya triger remodeling klasik seperti infark yang luas (Yalta et al., 2020).

2.4.3. Pencitraan remodelling jantung paska infark miokard

Beberapa modalitas diagnostik digunakan untuk mengidentifikasi remodeling jantung post infark miokard antara lain ekokardiografi transtorakal dan cardiac MRI (CMR). Alternatif pencitraan lain yaitu teknik radionuklir ventrikulografi dan *multidetector computed tomography* (MDCT) namun jarang dikerjakan.

1. Ekokardiografi transtorakal

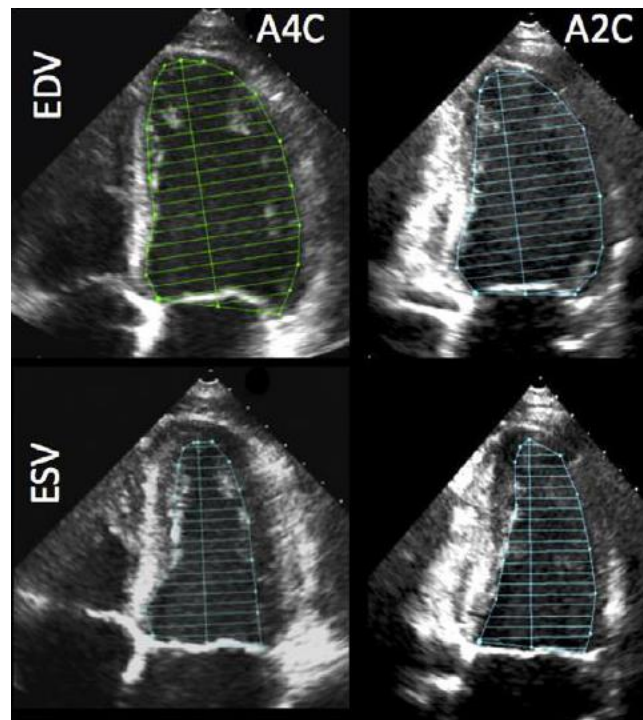
Ekokardiografi transtorakal (TTE) merupakan teknik terpilih untuk evaluasi awal remodeling jantung post infark miokard karena lebih cepat, mudah dan banyak tersedia. Direkomendasikan pemeriksaan ekokardiografi pada pasien dengan infark miokard dilakukan pada fase akut (0-48 jam) dan subakut (hari ke-3 sampai 7). Untuk penilaian fungsi ventrikel dasar (*baseline*) post infark direkomendasikan pemeriksaan ekokardiografi diulang pada 3 bulan

pertama setelah infark (Flachskampf et al., 2011). Penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) sering dijumpai pada remodeling post infark, yang dapat digunakan untuk memprediksi gagal jantung dan peningkatan mortalitas (Galli & Lombardi, 2016). LVEF merupakan pemeriksaan rutin yang dikerjakan pada pasien infark miokard untuk menilai fungsi jantung. Namun perlu diingat bahwa pengukuran fungsi sistolik global dan regional dapat tidak akurat karena adanya stunning miokard pada segmen non infark atau kompensasi hiperkontraktilitas ventrikel. Metode biplanar Simpson dimodifikasi direkomendasikan pada pasien dengan perubahan kontraktilitas regional (Pozo & Sanz, 2014).

Remodeling ventrikel ditandai dengan peningkatan progresif pada volume akhir diastolik (LVEDV) dan volume akhir sistolik (LVESV). Peningkatan LVESV dapat mengawali peningkatan LVEDV sebagai konsekuensi dari terganggunya fungsi sistolik yang menyebabkan menurunnya volume sekuncup. Definisi remodeling ventrikel yang banyak dipakai di berbagai studi adalah peningkatan *left ventricular end-diastolic ventricular volume* (LVEDV) lebih dari 20% dari pengukuran awal. Volume ventrikel paling baik diukur sebagai volume index dengan membagi volume dengan luas permukaan tubuh. Nilai normal LVEDVi dan LVESVi adalah masing-masing 75 ± 20 mL/m² dan 25 ± 7 mL/m². Index volume ini digunakan untuk mengurangi variasi interindividu. (Galli & Lombardi, 2016).

Teknik pengukuran volume ventrikel kiri 2 dimensi berdasarkan rekomendasi *American Society of Echocardiography* (ASE) yaitu sebagai berikut (Lang et al., 2015):

- a. Teknik yang dipilih adalah *Biplane Method of Discs (modified Simpson's rule)*
- b. Diukur dari *apical 4 and 2 chamber view* (fokus pada ventrikel kiri) dengan tracing perbatasan endokard dengan darah (antara miokard yang kompak dengan kavum) pada akhir diastolik dan akhir sistolik dengan tepi endokard yang jelas.
- c. Otot papilaris harus dieksklusi dari tracing
- d. Maksimalkan area ventrikel kiri dan cegah *foreshortening*
- e. Ketika mencapai potongan katup mitral, kontur ditutup dengan menghubungkan dua sisi cincin katup mitral yang berlawanan dengan garis lurus
- f. Panjang ventrikel kiri adalah bisektor antara garis pada poin e dengan poin apikal ventrikel kiri paling jauh dari garis tersebut



Gambar 2.8. Pengukuran volume ventrikel kiri dengan Ekokardiografi 2 dimensi (Lang et al., 2015)

2. *Cardiac Magnetic Resonance (CMR)*

Alternatif dari TTE yang paling banyak digunakan adalah CMR yang saat ini merupakan teknik non invasif terbaik untuk mengukur fraksi ejeksi biventrikuler. Pemeriksaan ini sangat reproduibel, akurat untuk mengevaluasi abnormalitas fungsi kontraktile regional dan tidak membutuhkan radiasi ataupun agen kontras namun kekurangannya pemeriksaan ini tidak banyak tersedia dan biayanya lebih mahal dibanding TTE. Pemeriksaan CMR ini merupakan standar emas pengukuran luas infark secara non invasif dengan mendeteksi fenomena yang disebut dengan *late gadolinium enhancement (LGE)* (Aimo et al., 2019).

2.5. Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9)

Matrix Metalloproteinase (MMP) merupakan anggota dari superfamili metzincin protease dari zinc-endopeptidase. MMP-9, yang pertama kali disebut dengan gelatinase B atau kolagenase tipe 4 memiliki berat molekul 94 kDa. MMP-9 disekresi oleh netrofil, makrofag dan fibroblas. Monosit di sirkulasi yang berdiferensiasi menjadi makrofag akan mengalami peningkatan dua kali lipat kadar mRNA dan protein MMP-9. Sel busa merupakan sumber utama dari MMP-9 aktif. Pada kondisi stres oksidatif fibroblas mengekspresikan MMP-9 melalui stimulasi IL-1 β dan TNF- α melalui jalur signaling ERK1/2 dan NP- κ B. Pada kondisi patologis MMP-9 mengalami up-regulasi seperti diabetes, kanker dan proses inflamasi seperti artritis dan proses penyembuhan luka (Yabluchanskiy et al., 2013). Pada kondisi fisiologis, monosit darah perifer mengekspresikan kadar MMP-9 yang rendah, namun meningkat pada berbagai kondisi patologis dipengaruhi oleh faktor-faktor proinflamasi dan matriks ekstraseluler. (Tan et al., 2014).

2.5.1. Peran MMP-9 dalam remodeling jantung paska infark miokard

MMP-9 terlibat pada semua fase penyembuhan infark miokard dan memiliki beberapa efek yang berbeda pada remodeling ventrikel kiri tergantung pada waktu dan sel yang mensekresi (Gambar 13) (Becirovic-Agic et al., 2021). Pada kondisi fisiologis, ekspresi MMP-9 rendah, namun pada kondisi patologis seperti infark miokard kadar MMP-9 meningkat

secara signifikan dengan puncak peningkatan diobservasi pada hari pertama sampai hari ke empat. Pada infark miokard, netrofil dan makrofag merupakan sumber utama MMP-9 disamping sel endotel, fibroblas, kardiomyosit dan sumber lain. Respon inflamasi post infark menyebabkan infiltrasi leukosit dengan netrofil merupakan tipe leukosit pertama yang sampai di area infark. Dalam 15 menit reperfusi, netrofil ditemukan di area infark dan secara cepat mengeluarkan proform MMP-9 yang mengawali pembersihan debris nekrotik. Di ekstraseluler MMP-9 kemudian diaktivasi oleh proteinase (Becirovic-Agic et al., 2021; Iyer et al., 2016).

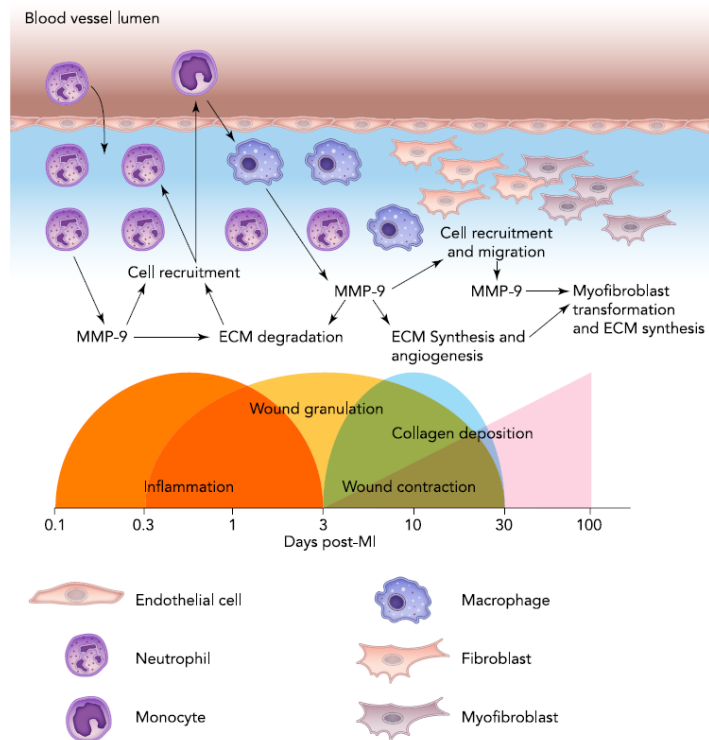
Setelah dikeluarkan oleh netrofil, MMP-9 mendegradasi kolagen, fibronektin dan komponen matriks ekstraseluler lain yang dibutuhkan untuk pembersihan nekrosis miokard. MMP-9 mengaktivasi IL-1 β , IL-8 dan CXCL6 yang memberikan feedback positif untuk aktivasi dan kemotaksis netrofil sehingga proses inflamasi dapat berlangsung. (Becirovic-Agic et al., 2021; Iyer et al., 2016).

Pada hari ke 3 dan puncaknya hari ke 5 makrofag infiltrasi ke area infark. Makrofag pro-inflamasi (M1) yang pertama kali masuk ke area infark menjadi sumber sekresi MMP-9. Overekspresi MMP-9 yang dihasilkan makrofag M1 diluar dugaan mempunyai efek berbeda yaitu membatasi respon inflamasi, sintesis matriks ekstraseluler dan memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri. Mekanismenya dengan memotong reseptor untuk *advanced glycation end products* (RAGE) menjadi *soluble* RAGE yang memiliki properti anti-inflamasi (Becirovic-Agic et al., 2021).

Kardiomyosit dan fibroblas yang berada pada regio infark juga mensekresi MMP-9 selama fase inflamasi. Hipoksia dan aldosteron meningkatkan ekspresi MMP-9 dari kardiomyosit. Iskemia dan stress memicu fibroblas pro-inflamasi (F1) meningkatkan ekspresi MMP-9 yang memiliki efek menurunkan sintesis kolagen dan menciptakan lingkungan kolegenolitik dan membuat ruang untuk pembentukan skar (Becirovic-Agic et al., 2021; (Yabluchanskiy et al., 2013).

MMP-9 yang dikeluarkan oleh makrofag anti-inflamasi akan mengaktifkan TGF- β untuk stimulasi proliferasi dan migrasi fibroblas sehingga terjadi peningkatan sintesa kolagen. Pada fase proliferasi terjadi perubahan fenotip fibroblas menjadi miofibroblas. Miofibroblas ini lebih sedikit menghasilkan MMP-9 (Lindsey, 2018). Aktivasi miofibroblas ini akan menghasilkan kolagen yang dibutuhkan untuk menyusun matriks ekstraseluler sebagai pendukung mekanik dari skar yang terbentuk. (Becirovic-Agic et al., 2021; Iyer et al., 2016).

Pada fase maturasi pada beberapa minggu hingga bulan setelah infark miokard inflamasi berakhir dan fibroblas membentuk dan mempertahankan pembentukan skar baru. Terjadi cross linking dari matriks ekstraseluler untuk memperkuat skar dan mencegah ruptur. Sel reparatif diinaktivasi dan mengalami apoptosis. Jumlah fibroblas di area infark menurun namun selalu aktif untuk mempertahankan homeostasis pembentukan skar baru. MMP-9 terlibat dalam proses maturasi skar infark. (Becirovic-Agic et al., 2021).



Gambar 2.9. Peran MMP-9 pada patofisiologi remodeling paska infark miokard (Yabluchanskiy et al., 2013)

Keseimbangan sintesa dan degradasi matriks ekstraseluler sangat penting untuk penyembuhan infark yang optimal. *Tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP) endogen memblok aktivitas MMP yang berlebihan dan menjadi kunci penting dalam mempertahankan keseimbangan tersebut. Akumulasi matriks ekstraseluler yang berlebihan akan meningkatkan kekakuan dinding dan menurunkan kompians dan menyebabkan disfungsi diastolik, sebaliknya deposisi matriks ekstraseluler yang inadekuat dan terganggunya pembentukan anyaman kolagen menyebabkan penipisan progresif dinding infark dan ekspansi infark yang menyebabkan terjadi dilatasi ventikel kiri, pembentukan aneurisma dan ruptur (Ma et al., 2014).

Studi yang dilakukan oleh Webb, dkk menunjukkan MMP-9 meningkat signifikan pada hari pertama post IMA dan mencapai puncak pada hari ke-3, kemudian kadar plasma MMP-9 tetap tinggi di atas nilai normal hingga 6 bulan setelahnya. Peningkatan kadar MMP-9 pada hari ke-5 dibandingkan hari pertama post IMA berhubungan secara signifikan dengan peningkatan volume akhir diastolik ventrikel kiri pada hari ke-28 (Webb et al., 2006).

Pada tikus dengan LOX-1 KO terjadi penurunan ekspresi MMP dan prokolagen-1 pada kadar transkripsi. Penurunan MMP dan prokolagen-1 ini berhubungan dengan penurunan stres oksidatif yaitu NADPH oksidase yang menjadi sumber utama ROS di jantung (Hu et al., 2007). Selain itu diketahui LOX-1 berperan sebagai molekul adesi, hal ini yang menjelaskan pemberian antibodi LOX-1 sebelum percobaan iskemi-reperfusi menurunkan ekspresi molekul dan akumulasi netrofil (Li et al., 2002). Seperti diketahui netrofil merupakan sumber utama MMP pada post infark miokard.

2.6. Kerangka Teori

