

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan penyebab global utama kematian dan kecacatan. Penyakit kardiovaskuler masih merupakan masalah di Indonesia, salah satunya adalah Infark Miokardial Akut (IMA) (WHO, 2014). Faktor lain yang dapat mempercepat dan memperlambat peristiwa aterosklerosis seperti kadar kolesterol total dan *Low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi, kadar *High density lipoprotein* (HDL) yang rendah, hipertensi, merokok, diabetes melitus, obesitas, gaya hidup kurang aktif adalah faktor risiko yang dapat dikontrol sehingga aterosklerosis dapat ditunda atau dicegah. Faktor risiko lain yang juga dapat berperan seperti kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang tinggi, trigliserida yang tinggi, *sleep apnea*, stress, dan konsumsi alkohol (Rafien *et al.*, 2014).

Aterosklerosis adalah penyakit arteri multifokal kompleks yang melibatkan interaksi berbagai faktor genetik dan lingkungan. Aterosklerosis juga merupakan faktor utama terjadinya insidens Infark Miokard Akut yaitu peristiwa terjadinya serangan jantung karena adanya penyumbatan aliran darah ke otot jantung karena tingginya kadar lemak didalam darah yang akan menyebabkan tubuh mengalami dislipidemia karena adanya penumpukan plak atheroma yang mengakibatkan penebalan dan kekakuan pada pembuluh arteri sehingga terjadinya iskemia pada jaringan yang dapat memicu terjadinya Insiden Infark Miokard Akut (Mehu *et al.*, 2022).

Kejadian aterosklerosis ditandai awal dengan adanya disfungsi dari sel endotel, peradangan pembuluh darah, dan penumpukan lipid, kolesterol, kalsium, dan puing-puing seluler di dalam intima dinding pembuluh darah. Konstruksi ini menghasilkan pembentukan plak yang terakumulasi di dinding bagian dalam arteri, dan saat dinding arteri menebal, jalur darah menyempit, dan ini dapat mengurangi atau menghalangi aliran darah sehingga suplai

oksigen ke organ target berkurang. Infark Miokard Akut dapat dipicu juga oleh inflamasi, stress oksidatif, dan predisposisi genetik yang terlibat dalam patogenesis aterosklerosis. *Low Density Lipoprotein* (LDL) juga memainkan peran dalam kejadian aterosklerosis karena, kadar LDL tinggi maka menyebabkan penyempitan dan kekakuan pembuluh darah pada ruang subendotel (Medina-leyte *et al.*, 2021).

Kemajuan dalam teknik genetika molekuler telah mengungkapkan bahwa dasar genetik secara signifikan mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit pembuluh darah aterosklerosis. Penelitian lainnya juga menyebutkan dari penyakit monogenetik, gen kandidat, polimorfisme genetik dan lokus kerentanan yang terkait dengan penyakit aterosklerosis telah diidentifikasi dalam beberapa tahun terakhir, dan jumlahnya cepat meningkat. Faktor lingkungan seperti diet atau merokok juga memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis, faktor genetik merupakan penentu konsekuensial dari terjadinya aterosklerosis sebagai penyebab utama risiko penyakit kardiovaskuler (Mehrabian *et al.*, 2002).

Teknik genetika molekuler meninjau secara spesifik peranan gen kandidat, genetik polimorfisme, dan lokus kerentanan yang memiliki hubungan dengan penyakit aterosklerosis telah diidentifikasi, salah satunya peranan dari gen *5-LO* dalam jalur *5-lipoksigenase (5-LOX)* yang telah mendapatkan perhatian dalam jalur metabolisme asam arakidonat yang akan mengarah dalam pembentukan mediator lipid yang bersifat pro-inflamasi yang disebut sebagai *Leukotrine (LTs)*. Jalur *5-LOX* sendiri memiliki empat enzim utama yang berperan yaitu arakidonat *5-lipoksigenase (ALOX-5)* dan protein pengaktif *ALOX-5 (FLAP)* yang merupakan enzimatik pertama diikuti dengan konversi menjadi *leukotrine C4 sintesis (LC4-S)* atau *leukotrine B4 hidroksilase (LTB4-H)* yang akan menghasilkan pembentukan *leukotrine sistenil* atau *leukotrine seri B* (Colazzo *et al.*, 2017).

Jalur dari gen *5-LO* memiliki peranan dalam menginisiasi dan progresi terjadinya arterosklerosis dan juga dalam terbentuknya stabilitas lesi. Hal tersebut didasari karena

aterosklerosis akan dapat menyebabkan cedera pada sel endotel dan disfungsi pada jaringan kemudian diikuti dengan peristiwa infiltrasi sel makrofag yang menyebabkan terjadinya gangguan fungsi dari *smooth muscle cell* (monosit), dan dengan adanya ekspresi dari gen *ALOX-5* akan menimbulkan resistensi yang tinggi terhadap perkembangan aterosklerosis. Selain gen *ALOX-5* yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis juga terdapat reseptor *LTB4*, protein (*FLAP*) dan *ETA4* dengan kadar tinggi akan menimbulkan ketidakstabilan pada plak pada kejadian aterosklerosis (Mehrabian *et al.*, 2002).

Jalur metabolisme *5-lipoxygenase (5LO)* yang memberikan informasi tentang partisipasi *5LO* dan *leukotrien (LTs)* dalam sejumlah aspek akut peradangan. Namun, ada juga bukti untuk keterlibatan enzim dalam beberapa patologi kronis, termasuk yang terkait dengan asma autoimun, osteoporosis, penolakan transplantasi, dan penyakit vaskular. Hal ini dibuktikan dengan gen *5-LO* yang mampu mengekspresikan leukosit cell dan menghasilkan leukotrien yang dapat berfungsi sebagai mediator inflamasi untuk memanggil monosit agar dapat bersirkulasi ke intima dan merangsang monosit berdeferensiasi menjadi makrofag, kemudian makrofag menghasilkan enzim *lipoxigenase* dengan bantuan (*M-CSF*) *macrofag colony stimulation factor* dan (*GM-CSF*) *granulate macrofag colony stimulation factor*. Menimbulkan proliferasi pada *smooth muscle cell* dan juga disaat bersamaan grow factor akan melepaskan $TNF-\alpha$, $IL-1$, $IL-6$ dan $TGF \beta$ yang mengakibatkan pembuluh mengecil dan membentuk foam cell dari fitroproliferative cedera (Dwyer *et al.*, 2014)

Hasil dari penelitian (Mehrabian *et al.*, 2002) menyebutkan bahwa gen *5-LO* memiliki peranan dalam kerentanan pada terjadinya aterosklerosis serta jenis variasi ukuran polimorfisme yang dimiliki oleh gen *5-LO* dapat menyebabkan faktor terjadinya polimorfisme pada rantai DNA, seperti polimorfisme short yaitu (*promotor 3 – 6 tandem repeat*) dapat ditemukan adanya perbedaan ketebalan intima dan marker inflamasi. Hal tersebut juga sesuai dengan pemeriksaan polimorfisme oleh (Dwyer *et al.*, 2014) ditemukannya pengulangan

tendem di wilayah promotor *ALOX-5* yang memiliki kaitan dengan ketebalan media intima yang lebih tebal dari arteri karotis sebagai marker aterosklerosis.

Pendeteksian molekuler yang digunakan dalam mengetahui perubahan urutan variasi basa nukleotida atau *Single Nucleotida Polimorfisme (SNP)* sebagai marker dan dilakukan penganalisisan secara *Endpoint Genotyping Analysis*. Sehingga dapat menunjukkan adanya keterkaitan polimorfisme genetik sebagai enzim yang berperan penting dalam jalur 5-lipoksigenase (*5-LOX*) dalam memberikan risiko infark miokard akut.

Cedera dan disfungsi pada sel endotel merupakan awal tanda terjadinya aterosklerosis dilanjutkan dengan terpicu infiltrasi sel makrofag serta gangguan fungsi dari *smooth muscle cell (SMC)*, kemudian menimbulkan respon inflamasi pada tubuh yang ditandai terekspresskannya gen sitokin secara berlebihan sehingga memicu terjadinya aterosklerosis. Sitokin yang memiliki ekspresi tinggi terhadap kejadian aterosklerosis diantaranya yaitu IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, (IFN) γ , TNF α , MCP-1, dan TGF β . Hal ini memicu terjadinya respon inflamasi diatur oleh sitokin yang berperan dalam memediasi dan berinteraksi dengan reseptor spesifik pada permukaan sel target kemudian dilanjutkan dengan kaskade transduksi sinyal intraseluler yang akan mengarah pada ekspresi gen (Mehu *et al.*, 2022).

TGF β merupakan salah satu sitokin yang berperan aktif dalam terjadinya kejadian aterosklerosis, karena TGF β memiliki peranan sebagai stimulator yang kuat untuk mensintesis proteoglikan dan protein matriks ekstraseluler di SMC dan di beberapa jumlah sel lainnya. Selain itu TGF β juga mampu menghambat aktifitas dari SMC vaskular melalui Smad3 dan dapat mempromosikan diferensiasi SMC serta meningkatkan ekspresi aktin otot polos, myosin otot polos dan calponin (Owens *et al.*, 2004). Ketidakhadiran TGF β dalam pensinyalan dalam sel T juga dapat memberikan dampak dalam diferensiasi sel T spontan karena TGF β memiliki pengaruh dalam proliferasi dan diferensiasi dari kelangsungan hidup sel T (Frank *et al.*, 2005).

Penelitian lain menunjukkan peranan polimorfisme di *5-lipoksiginase pathway* dan risiko infark miokard akut yang dibahas secara cohort studi (Gammelmark *et al.*, 2016). Sedangkan menurut (Zhang *et al.*, 2022), *Transforming Growth Factor- β (TGF- β)* terlibat dalam persinyalan kardioprotektif dan beberapa *micro-RNA (miRNA)* pada kejadian aterosklerosis. Atas dasar ini peneliti ingin mengetahui apakah adanya hubungan antara polimorfisme DNA pada sekuen promotor gen *5-LO* dengan kejadian aterosklerosis dan mengetahui hubungan antara polimorfisme DNA pada sekuen promotor gen *5-LO* dengan kadar TGF β yang merupakan sitokin proinflamasi dan berperan secara dominan pada kejadian aterosklerosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan polimorfisme DNA (variasi genetik) sekuen promotor gen *5-LO (ALOX-5)* pada kejadian Aterosklerosis.
2. Bagaimana hubungan polimorfisme DNA (variasi genetik) SNP yang terjadi pada sekuen promotor gen *5-LO* dengan kadar TGF β .

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan polimorfisme DNA (variasi genetik) sekuen promotor gen *5-LO (ALOX-5)* dan kadar TGF β pada kejadian Aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan polimorfisme DNA (variasi genetik) sekuen promotor gen *5-LO (ALOX-5)* pada kejadian Aterosklerosis
2. Mengetahui hubungan polimorfisme DNA (variasi genetik) SNP yang terjadi pada sekuen promotor gen *5-LO (ALOX-5)* dengan kadar TGF β .

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan kepustakaan dalam meningkatkan pengetahuan tentang hubungan kejadian aterosklerosis dengan polimorfisme DNA sekuen promotor gen *5-LO (ALOX-5)* dan kadar TGF β .

1.4.2 Bidang Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi marker atau pendeteksi dini terjadinya Aterosklerosis dengan menggunakan genotyping gen *5LO* pada daerah promotor.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui adanya faktor risiko secara genetik terhadap terjadinya kejadian aterosklerosis pada pasien infark miokard akut dan sebagai marker vaskular untuk pasien yang memiliki riwayat keturunan penyakit infark miokard akut.

