

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu penyakit terpenting penyebab kematian. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012 melaporkan bahwa penyakit-penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian tertinggi secara global, dengan angka kematian 31% (sekitar 17,5 juta), dengan 7,4 juta kematian diantaranya disebabkan oleh PJK (WHO, 2014). Di Indonesia, berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi PJK berdasarkan pernah didiagnosis dokter sebesar 1,5 persen (Riskesdas, 2018).

Pada beberapa negara Asia, terdapat kecenderungan PJK timbul pada usia lebih muda (Puranik *et al.*, 2010; Van Loon *et al.*, 2012). PJK pada usia muda (PJK prematur) didefinisikan sebagai PJK yang timbul pada usia < 50 tahun, dan anjuran penilaian risiko PJK mulai dilakukan saat laki-laki berusia > 45 tahun dan wanita > 55 tahun (*Ministry of Health New Zealand*, 2018). Selain faktor-faktor risiko kardiovaskular tradisional, faktor genetik dan inflamasi memegang peranan penting dalam insiden dan patogenesis PJK pada usia muda (Roberts, 2014; Puranik *et al.*, 2010).

Inflamasi berperan dalam memediasi seluruh tahapan perjalanan PJK, mulai dari inisiasi dan progresi proses aterosklerosis, sampai proses komplikasi trombotik plak aterosklerotik (Libby, 2012). Interleukin 6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin yang berperan penting sebagai regulator sentral inflamasi dalam

patogenesis PJK (Reiss *et al.*, 2017), dengan salah satu bukti awal ditemukannya IL-6 dalam kadar tinggi di dalam plak aterosklerotik (Schieffer *et al.*, 2000).

Penelitian-penelitian pada hewan coba maupun manusia telah menunjukkan hubungan IL-6 dengan aterosklerosis dan PJK (Su *et al.*, 2013; Tomas *et al.*, 2015; Bacchiega *et al.*, 2017, Wainstein *et al.*, 2017). Interleukin 6 merupakan sitokin terpenting yang mengatur produksi *C-reactive protein* (CRP) di hati (Kishimoto, 2010); dan telah diketahui bahwa CRP merupakan agen inflamasi yang paling banyak diteliti hubungannya dengan aterosklerosis dan PJK, dan dipakai sebagai penanda biologis untuk stratifikasi risiko PJK (Kaptoge *et al.*, 2010; CCGC, 2011; Shrivastava *et al.*, 2015).

Peranan faktor genetik terhadap proses inflamasi melalui aktivasi jalur IL-6 dalam proses aterosklerosis ditunjukkan dalam dua meta-analisis besar melibatkan ratusan ribu partisipan di Eropa, yaitu masing-masing oleh *IL6R Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration* dan *The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis Consortium* (Sarwar *et al.*, 2012; Swerdlow *et al.*, 2012). Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa suatu polimorfisme pada gen reseptor interleukin 6 (*interleukin 6 receptor* = IL-6R), yaitu SNP rs2228145, berhubungan dengan penurunan kadar CRP dan penurunan insiden PJK. Sarwar juga melaporkan bahwa SNP rs2228145 berhubungan dengan peningkatan kadar IL-6 dan kadar reseptor interleukin 6 yang terlarut (*soluble interleukin 6 receptor* = sIL-6R). Hasil penelitian-penelitian ini memberikan petunjuk penting bagaimana faktor genetik mempengaruhi mekanisme proses inflamasi terhadap patogenesis PJK; dalam hal ini polimorfisme gen IL-6R mempengaruhi aktivasi IL-6 sehingga terjadi perubahan

kadar IL-6, sIL-6R, dan CRP, yang akhirnya mempengaruhi proses inflamasi dari proses aterosklerosis PJK.

Mekanisme aktivasi IL-6 terjadi melalui dua jalur: jalur klasik dan jalur trans-sinyal. Pada jalur klasik, IL-6 berikatan dengan reseptor IL-6 pada membran sel (IL-6R). Kompleks IL-6/IL-6R kemudian berikatan dengan *glycoprotein 130* (gp130) yang kemudian mengaktifkan jalur JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*) dan akhirnya merangsang ekspresi gen. Salah satu efek terpenting aktivasi jalur klasik adalah produksi CRP. *Glycoprotein 130* tidak memiliki afinitas terhadap IL-6 maupun IL-6R. Sebagai konsekuensinya, melalui jalur klasik ini IL-6 hanya dapat berikatan dan menstimulasi sel-sel yang memiliki IL-6R pada membrannya, yaitu hepatosit dan sel-sel leukosit (Kishimoto, 2010).

Pada sel-sel yang tidak memiliki IL-6R pada membran selnya, aktivasi IL-6 terjadi melalui jalur trans-sinyal, dimana IL-6 berikatan dengan reseptor IL-6 yang terlarut (sIL-6R), untuk kemudian kompleks IL-6/sIL-6R berikatan dengan gp130 dalam sel (dimana semua sel dalam tubuh memiliki gp130). Mekanisme utama pembentukan sIL-6R adalah dengan cara pemotongan domain ekstraselular IL-6R pada membran sel secara proteolitik (*proteolytic cleavage* atau "*shedding*") oleh enzim ADAM17 (*a disintegrin and metalloproteinase 17*) (Garbers *et al.*, 2014). *Soluble* gp130 (sgp130) merupakan inhibitor alami jalur trans-sinyal, dimana bila berikatan dengan kompleks IL-6/sIL-6R akan menghambat gp130 berikatan dengan kompleks IL-6/sIL-6R, dan dengan demikian menghambat aktivasi jalur trans-sinyal lebih lanjut (Jostock, 2001).

Melalui jalur trans-sinyal, IL-6 dapat bekerja pada semua sel dalam tubuh, termasuk mengaktivasi sel endotel, dimana salah satu efeknya adalah meningkatnya produksi *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) (Heinrich *et al.*, 2003; Tanaka, 2014). *Intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) berfungsi menstimulasi adhesi dan transmigrasi sel-sel leukosit ke area subendotel, dan aktivitas ini merupakan langkah kunci dari progresi plak aterosklerotik menjadi plak aterosklerotik lanjut (Wolf, 2012). Penelitian-penelitian telah menunjukkan hubungan ICAM-1 dengan risiko terjadinya PJK, dan secara khusus dengan PJK pada usia muda (Gross *et al.*, 2012).

Data-data penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa jalur klasik IL-6 berperan terutama pada inflamasi akut, sementara jalur trans-sinyal IL-6 berperan terutama pada inflamasi kronis (Rose-John, 2012), termasuk proses aterosklerosis (Schuett *et al.*, 2012). Peningkatan kadar sIL-6R dihubungkan dengan kejadian kardiovaskular dan kematian pada pasien infark miokard (Ritschel *et al.*, 2016), sebaliknya, penghambatan jalur trans-sinyal dengan pemberian sgp130 sintetis (sgp130Fc), menghentikan progresi lesi aterosklerotik pada tikus LDL<sup>-/-</sup> (Schuett *et al.*, 2012). Temuan-temuan ini menguatkan dugaan bahwa jalur trans-sinyal IL-6 memainkan peranan penting dalam patogenesis aterosklerosis yang dimediasi inflamasi.

Dalam penelitian-penelitian yang telah disebutkan di atas, ditunjukkan bahwa SNP rs2228145 gen IL-6R berhubungan dengan peningkatan kadar sIL-6R. SNP rs2228145 gen IL-6R sering dituliskan juga sebagai rs2228145/Asp358Ala atas dasar perubahan asam amino Aspartat menjadi Alanin pada posisi asam amino ke 358 dari IL-6R akibat varian genetik ini. Posisi asam

amino ini merupakan tempat bekerjanya enzim ADAM17 yang berfungsi memotong IL-6R menjadi sIL-6R. Peningkatan kadar sIL-6R karena varian genetik ini disebabkan karena meningkatnya *proteolytic cleavage* dari IL-6R pada membran sel oleh enzim-enzim ADAM khususnya ADAM17 (Ferreira *et al.*, 2013; Garbers *et al.*, 2014). Sebagai akibatnya, kadar IL-6R menurun, dan aktivasi jalur klasik IL-6 juga menurun. Hal ini menjelaskan mengapa CRP dan insiden PJK menurun pada SNP rs2228145 gen IL-6R. Akibat berikutnya dari penurunan kadar IL-6R adalah meningkatnya kadar IL-6 “bebas” dalam darah karena berkurangnya ikatan IL-6 dengan IL-6R.

Peningkatan kadar IL-6 dan sIL-6R secara teoritis mestinya meningkatkan aktivasi jalur trans-sinyal IL-6, dan kemudian meningkatkan aktivitas inflamasi dan risiko PJK, seperti yang telah ditunjukkan dalam penelitian-penelitian sebelumnya. Tetapi pada SNP rs2228145 gen IL-6R tidak terjadi demikian, dimana pada varian gen ini terjadi peningkatan kadar IL-6 dan sIL-6R, dan penurunan insiden PJK. Salah satu kemungkinan yang terjadi adalah meningkatnya proses inhibisi terhadap jalur trans-sinyal, yaitu kelebihan kadar IL-6 dan sIL-6R diikat oleh sgp130 sehingga menginaktivasi jalur trans-sinyal lebih lanjut (Scheller, 2012). Tetapi kadar sgp130 tidak diteliti dalam penelitian Sarwar dan Swerdlow, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal ini.

Berdasarkan uraian di atas peneliti akan meneliti hubungan polimorfisme SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui sIL-6R, sgp130, ICAM-1 dan CRP. Hubungan SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK, kadar sIL-6R dan CRP memang telah diteliti dalam penelitian-penelitian di atas, tetapi kadar sgp130 dan ICAM-1 tidak diteliti dalam penelitian-penelitian tersebut. Selain itu populasi

yang diteliti dalam penelitian-penelitian tersebut hanya pada populasi Eropa; sementara pada populasi Asia, hubungan SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK masih kontroversi (Chen *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2014; He *et al.*, 2014). Penelitian serupa juga belum pernah dilakukan di Indonesia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah terdapat SNP rs2228145 pada PJK?
- 1.2.2 Apakah terdapat hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK?
- 1.2.3 Apakah terdapat hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui sIL-6R?
- 1.2.4 Apakah terdapat hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui sgp130?
- 1.2.5 Apakah terdapat hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui ICAM-1?
- 1.2.6 Apakah terdapat hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui CRP?
- 1.2.7 Apakah terdapat hubungan antara sIL-6R, sgp130, ICAM-1, dan CRP dengan PJK?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah menganalisis hubungan polimorfisme

gen IL-6R SNP rs2228145 dengan PJK, melalui jalur aktivasi IL-6.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Menganalisis adanya SNP rs2228145 pada PJK.

1.3.2.2 Menganalisis hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK.

1.3.2.3 Menganalisis hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui sIL-6R.

1.3.2.4 Menganalisis hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui sgp130.

1.3.2.5 Menganalisis hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui ICAM-1.

1.3.2.6 Menganalisis hubungan antara SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK melalui CRP.

1.3.2.7 Menganalisis hubungan antara sIL-6R, sgp130, ICAM-1, dan CRP dengan PJK.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Ilmu Pengetahuan**

1.4.1.1 Memberikan data mengenai hubungan polimorfisme SNP rs2228145 gen IL-6R dengan PJK di Indonesia.

1.4.1.2 Memberikan data mengenai hubungan inflamasi melalui jalur aktivasi IL-6 dengan PJK di Indonesia.

1.4.1.3 Sebagai sumber data bagi penelitian dalam bidang yang sama di masa mendatang



## 1.4.2 Pembuat Kebijakan

1.4.2.1 Sebagai tambahan data untuk menetapkan pemeriksaan tambahan yang dapat mendeteksi dini populasi beresiko tinggi PJK

## 1.4.3 Praktisi

1.4.3.1 Memperdalam pemahaman mengenai peranan faktor genetik terhadap patogenesis PJK.

1.4.3.2 Memperdalam pemahaman mengenai peranan faktor inflamasi, khususnya melalui jalur IL-6 dalam patogenesis PJK.





