

Risiko Meningkatnya Penyakit Kardiovaskular karena Aterotrombosis pada Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) yang Diperantarai Enzim Matriks Metaloproteinase 9 (MMP-9)

Febyan, Jovian Adinata, Sri Handawati Wijaya, Johannes Hudyono

Departemen Kedokteran Okupasi
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia
Email: Febyohanes2@gmail.com

Abstrak

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyebab kematian ke-5 di dunia dan menjadi penyebab kematian ke-6 di Indonesia. Sedangkan penyakit kardiovaskular menjadi salah satu penyebab utama kematian baik di negara maju maupun berkembang, termasuk Indonesia. Dalam patogenesis PPOK diketahui bahwa enzim matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) yang dilepaskan oleh makrofag alveolar dapat menyebabkan hipersekresi mukus, sehingga terjadi penyempitan saluran pernapasan dan keterbatasan aliran udara. Enzim MMP-9 ini ternyata memiliki hubungan dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diketahui bahwa enzim MMP-9 mendegradasi matriks ekstraselular pada pembuluh darah, sehingga menimbulkan aterotrombosis yang merupakan penyebab tersering terjadinya penyakit kardiovaskular.

Kata kunci: PPOK, MMP-9, penyakit kardiovaskular

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the 5th leading cause of mortality in the world and the 6th in Indonesia. While cardiovascular disease is one of the major causes of mortality in developed and developing countries, including Indonesia. In COPD pathogenesis, it is known that matriks metaloproteinase-9 enzyme (MMP-9) which is released by alveolar macrophages could cause mucus hypersecretion followed by narrowing of airway and limitation of airflow. Furthermore, MMP-9 enzyme appeared to having a correlation with the increasing risk of cardiovascular disease, it has been known that MMP-9 enzyme also degrades the extracellular matriks into the blood vessel causing atherothrombotic which is the most common cause of cardiovascular disease.

Keywords: COPD, MMP-9, Cardiovascular disease

Pendahuluan

Dewasa ini perhatian masyarakat, terhadap penyakit paru semakin kurang sehingga kasus yang berkaitan terhadap penyakit respirasi semakin meningkat. Salah satu penyakit respirasi yang paling banyak ditemui adalah penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Menurut *World Health Organization* (WHO), PPOK merupakan penyebab kematian ke-5 di seluruh dunia dan penyebab kematian ke-6 di Indonesia.¹ Sedangkan penyakit kardiovaskular saat ini merupakan salah satu

penyebab utama dan pertama kematian di negara maju dan berkembang, termasuk Indonesia.² Pada tahun 2010, secara global penyakit ini akan menjadi penyebab kematian pertama di negara berkembang, menggantikan kematian akibat infeksi. Diperkirakan bahwa di seluruh dunia, penyakit kardiovaskular pada tahun 2020 menjadi pembunuh pertama tersering yakni sebesar 36% dari seluruh kematian, angka ini dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker.² Adanya risiko penyakit kardiovaskular pada pasien PPOK yang melalui peranan enzim matriks

metaloproteinase merupakan prediktor utama yang perlu diketahui oleh tenaga medis.³

Peran Enzim MMP-9 terhadap PPOK

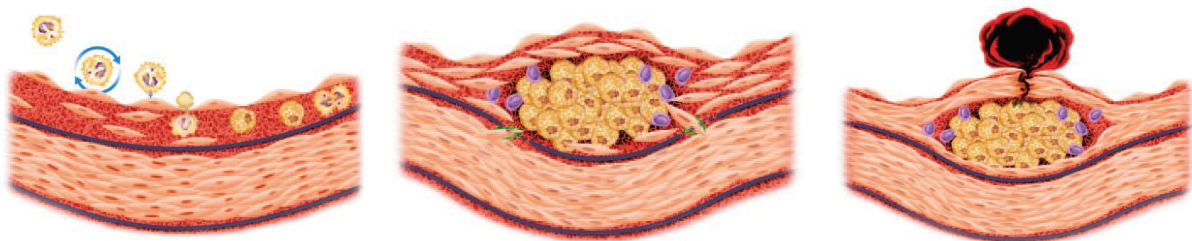
Penyakit paru obstruktif kronik merupakan penyakit dengan karakteristik keterbatasan saluran pernapasan yang tidak sepenuhnya reversibel, yang berhubungan dengan respon inflamasi paru abnormal dan progresif terhadap gas atau partikel yang berbahaya.^{1,4} Hubungan PPOK dengan berbagai zat pencetus yaitu rokok, asap kendaraan bermotor, asap industri tampak pada aktivasi makrofag. Aktivasi makrofag akan melepaskan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF alfa), interleukin (IL-8), dan *monocyte chemotaxis peptide*. Makrofag alveolar juga melepaskan enzim elastolitik, yaitu matriks metaloproteinase (MMP-2), (MMP-9), (MMP-12), dan katepsin. Enzim elastolitik pada pasien PPOK dikeluarkan oleh makrofag alveolar, terutama MMP-9. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya penyempitan saluran pernapasan dan keterbatasan aliran udara karena hipersekresi mukus. Pelepasan enzim MMP-9 menyebabkan enzim elastolitik melepaskan *transforming growth factor* (TGF alfa) dan *cytokine transforming growth factor* (CTGF).⁵ Pelepasan TGF alfa mengaktifasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), yang dapat

merangsang terjadinya hipersekresi mukus, yang dapat menjadi salah satu indikator pada PPOK.⁴⁻⁶

Hubungan Enzim Matriks Metaloproteinase pada PPOK terhadap Penyakit Kardiovaskular

Aterotrombosis merupakan suatu kelainan dinding pembuluh darah yang sering kali menjadi penyebab penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskular, yang berakibat fatal. Hal ini terjadi akibat adanya trombus yang terlepas dari dinding yang mengalami lesi, sehingga menyumbat lumen pembuluh darah yang lebih sempit.

Aterotrombosis berawal dari rusaknya endotelium pembuluh darah, sehingga leukosit akan menempel pada endotelium dan mengeluarkan sejumlah sitokin dan kemokin yang memicu proses inflamasi, sehingga terjadi proliferasi sel otot polos dan juga terjadi penimbunan lemak yang kemudian membentuk plak (ateroma yang terbungkus oleh kapsula fibrosa). Pada perkembangan selanjutnya kapsula fibrosa yang membungkus ateroma akan rusak oleh enzim matriks metaloprotease (MMP) yang dihasilkan oleh mediator inflamasi. Plak yang pecah kemudian akan menjadi trombus yang pada akhirnya menyumbat lumen pembuluh darah yang lebih sempit.



Gambar 1. Proses Pembentukan Plak.⁷

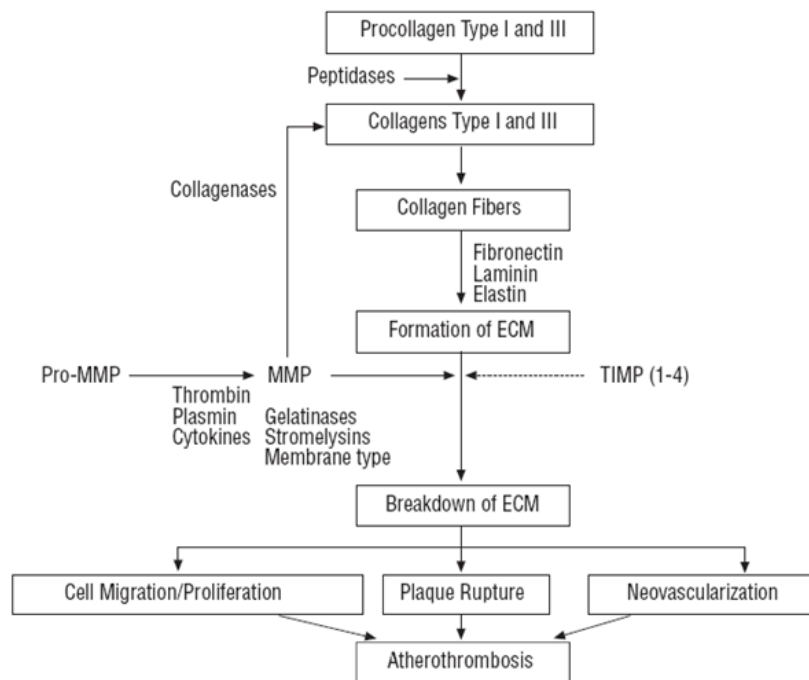
Plak yang rentan pecah biasanya mengandung ateroma yang besar dan kaya akan lipid pada intinya, serta memiliki kapsula fibrosa yang tipis dengan kandungan kolagen dan sel otot polos yang jarang.⁸ Rupturnya plak disebabkan karena lemahnya struktur dinding pembuluh darah. Struktur dan fungsi pembuluh darah ditunjang oleh matriks

ekstraselular yang terdiri atas fibronectin, kolagen, elastin, proteoglikan, laminin, dan lain-lain. Begitu juga kapsula fibrosa yang membungkus plak, juga terdiri atas matriks ekstraselular.⁹

Matriks ekstraselular berperan dalam terjadinya aterotrombosis dan komplikasi trombotik. Matriks ekstraselular didegradasi

oleh beberapa matriks metaloprotease terutama MMP 9. Apabila terjadi ketidakseimbangan dalam sintesis dan degradasi matriks ekstraselular ini maka akan menyebabkan terjadinya gangguan. Degradasi yang berlebih akan menyebabkan terjadinya aterotrombosis yang kemudian berakhir pada penyakit kardiovaskular dan juga penyakit serebrovaskular.¹⁰ Matriks metaloprotease (MMP) berperan dalam mendegradasi matriks ekstraselular, sedangkan *tissue inhibitor metaloprotease* (TIMP) dalam tubuh berperan dalam menghambat kerja MMP, sehingga terjadi homeostasis dalam struktur dan fungsi

dinding pembuluh darah. Ketidakseimbangan antara MMP dan TIMP dapat menyebabkan terjadinya aterotrombosis. Matriks Metaloproteinase dapat menjadi biomarker karena ditemukan dalam konsentrasi yang tinggi pada orang yang menderita penyakit kardiovaskular seperti CAD, dan juga pada penyakit serebrovaskular.¹⁰



Gambar 2. Bagan Pembentukan Aterotrombosis melalui Peran Enzim MMP.¹⁰

Matriks Metaloproteinase diklasifikasikan berdasarkan spesifisitas substrat dan domain transmembran. Terdapat MMP gelatinase, kolagenase, stromelysin, dan tipe membran. Untuk aktivasi MMP diperlukan proses proteolitik dan beberapa serin protease, terutama plasmin. Matriks Metaloproteinase yang paling berperan dalam

regulasi komposisi matriks vaskular adalah MMP kolagenase dan gelatinase. Kolagenase terdiri atas MMP 1, 8, dan 13 yang bekerja pada kolagen tipe 1 dan 3. Sedangkan gelatinase terdiri atas MMP 2, 9, dan 12 yang bekerja pada kolagen tipe 4, kolagen interstitial, elastin, fibronectin, dan komponen matriks lainnya lihat Tabel 1 dan 2.^{3,11}

Tabel 1. *Myocardial Matriks Remodeling and Matriks Metaloproteinases*^{3,11}

<u>Polymorphism</u>	<u>Biological Effect</u>	<u>Clinical Association</u>	<u>Reference</u>
MMP-9			
-1562 C/T	↑ Promoter Activity	↑ Risk of Post-MI Remodeling ↑ Remodeling in DCM	30,536 275
-279 R/Q	↑ Catalytic Activity	↑ Remodeling in DCM	275
MMP-2			
-1306 C/T	↑ Promoter Activity	Unknown	275
-790 T/G	↑ Transcription Factor Binding	↑ Coronary Artery Disease	464
MMP-3			
1171-5A/6A	↑ Promoter Activity	↑ Risk of Post-MI Remodeling ↑ Remodeling in DCM	25,162,239,240, 375,438,512 271,275
MMP-1			
-1607 1G/2G	↑ Transcription Factor Binding	↑ Risk of Post-MI Remodeling	257
-519-340 A/G-C/T	↓ Promoter Activity	↓ Risk of Post-MI Remodeling	327

Polymorphisms in several MMP promoter sequences have been identified from clinical studies, and the more common variants are outlined on the left. These polymorphisms often entail a single base pair substitution within the promoter locations as indicated. The biological effects and any clinical associative data associated with these MMP promoter variants have been summarized. The references in which these data were extracted are shown.

Tabel 2. *Representative MMP classes identified in the myocardium*^{3,11}

Name	Number	Molecular Mass (Latent), kDa
Collagenase		
Interstitial collagenase	MMP-1	52/57
Collagenase 3	MMP-13	54
Neutrophil collagenase	MMP-8	75
Gelatinase		
Gelatinase A	MMP-2	72
Gelatinase B	MMP-9	92
Stromelysins		
Stromelysin 1	MMP-3	52/58
Matrilysin	MMP-7	28
Membrane-type MMP		
MT1-MMP	MMP-14	66

MMP, matrix metalloproteinase.

Kolagenase berperan dalam pembentukan ekstraselular matriks (ECM) sebaliknya gelatinase berperan dalam mendegradasi ECM. Gelatinase MMP 2, 9, dan 12 merupakan kunci dari terjadinya aterotrombosis. Namun MMP 9 memegang peranan paling besar karena adanya peningkatan MMP 9 yang lebih signifikan dari MMP 2 pada orang dengan kebiasaan merokok.¹² Selain itu literatur lain juga menyebutkan bahwa produksi MMP 2 jauh lebih rendah pada MMP 9.¹³ Hal ini menjadikan MMP 9 sebagai *biomarker* yang lebih sensitif untuk menentukan faktor resiko terjadinya aterotrombosis.

Matriks Metaloproteinase 9 merupakan *family zinc-dependent* dengan berat molekul 92 kd, disebut juga sebagai gelatinase B atau kolagenase tipe 4.¹⁴ Matriks Metaloproteinase 9 dihasilkan oleh neutrofil, fibroblast, dan makrofag pada proses peradangan. Matriks Metaloproteinase 9 berperan dalam memotong ECM yang berperan dalam menjaga kekuatan dari kapsula fibrosa, apabila dihancurkan oleh MMP 9 maka terjadilah ruptur plak.¹⁵ Selain itu MMP 9 juga memengaruhi pelepasan sejumlah sitokin, kemokin, *growth factor*, dan molekul adhesi yang memicu terjadinya migrasi sel dan proliferasi sel, sehingga terjadi *remodelling* dinding pembuluh darah.¹⁶⁻¹⁸

Kesimpulan

Dalam patogenesis PPOK diketahui bahwa enzim matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) yang dilepaskan oleh makrofag alveolar, memiliki hubungan dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Enzim MMP-9 mendegradasi matriks ekstraselular yang bertugas menjaga kekuatan kapsula fibrosa pada pembuluh darah dan melepaskan sitokin, kemokin, *growth factor*, dan molekul adhesi, sehingga menyebabkan *remodelling* pembuluh darah dan menginduksi aterosklerosis, yang merupakan penyebab tersering terjadinya penyakit kardiovaskular.

Daftar Pustaka

1. Febyan, Wijaya SH, Adinata J, Hudyono J. Peranan panax ginseng G115 dalam menghambat enzim metaloproteinase-9 penyebab hipersekresi mukus pada PPOK. *Medika* 2014 Jul;480-83
2. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan. Pharmaceutical care untuk pasien penyakit jantung koroner: fokus sindrom koroner akut. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan. 2006:1-81
3. Hasan A, Ansari N, Parvez A et al. Understanding the relation between COPD and coronary artery disease. *JACM* 2014; 15(2): 120-4
4. Agustin H, Yunus F. Proses metabolisme pada penyakit paru obstruktif kronik. *J Respirasi Indo* 2008;28(3):155-7
5. Kim JH, Kang JW, Kim MS et al. The liquid panax ginseng inhibits epidermal growth factor induced metaloproteinase 9 and cyclooxygenase 2 expressions via inhibition of inhibitor factor kappa-B-alpha and extracellular signal-regulated kinase in NCI-H292 human airway epithelial cells. *Am J of Rhinol Allergy* 2011;25:55-9
6. Lee NH, Son CG. Systematic review of randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of ginseng. *J Acupunct Meridian Study* 2011;4(2):85-97
7. Rene R, Packard S, Peter L. Inflammation in atherosclerosis from vaskular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008;54(1):24-38.
8. Pum JK, Kiyuk C, Yoon SK et al. Functional polymorphism in promoter region of matriks metaloproteinase-9 is strongly associated with acute myocardial infraction. *The Korean Society of Circulation* 2005;(35):192-6.
9. Vanessa LN, Dalepiane, Silvello DN et al. Matriks metalloprotease gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *The Brazillian Society of Genetics* 2007:505-10.
9. Jose A, Rodriguez, Orbe J, Paramo JA. Metalloproteases, vascular remodelling and atherothrombotic syndromes. Download from <http://www.Revespcardiol.org.day> 17/12/2014.
10. Matt M, Thompson, Squire B. Matriks metalloprotease-9 expression after myocardial infraction: physiological or pathological?. *Elsevier* 2002;54:495-8.
11. Maclay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD. *CHEST* 2013 Mar;143(3):798-807.
12. Fan D, Takawale A, Lee J. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matriks remodeling in heart disease. *FTR* 2012;15(5):1-13.
13. Jin Y, Qiu CG, Zheng QS et al. Case-control analysis of correlation between acute myocardial infarction and genotypes and serum levels of MMP-9. *Cardiology* 2014;20(9):1-21.
14. Gouch PJ, Gomez IG, Wile PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. Download from: <http://www.jci.org>. 17 December 2014.
15. Halade G, Jin YF, Lindsey ML. Matriks metalloprotease (MMP-9): a proximal biomarker for cardiac remodelling and a distal biomarker for inflammation. *Elsevier* 2013:139.
16. Tsaknis G, Tsangaris I, Ikonmidis I et al. Clinical usefulness of novel serum and imaging biomarkers in risk stratification of patients with stable angina. *Hindawi* 2014;1-15.
17. Loria V, Leo M, Biasillo G. Biomarkers in acute coronary syndrome. *Biomarker Insights* 2008;3 453-468

