

Dapatkan Matrix Metalloproteinase Memprediksi Luasnya Kerusakan Miokard?

Yoga Yuniadi

Trombosis arteri merupakan dasar terjadinya sindrom koroner akut. Sebagian besar trombosis terjadi pada robekan plak pada bagian *fibrous cap* yang tipis.¹ Plak aterom yang memiliki *fibrous cap* yang tipis dan mudah mengalami robekan sering disebut sebagai *vulnerable plaque*.² Penting dicatat bahwa derajat stenosis plak yang mengalami robekan seringkali hanya ringan atau sedang saja.³ Para peneliti berhipotesis bahwa kehilangan komponen matriks khususnya serabut kolagen pada *fibrous cap* menyebabkan penipisan *cap*. Hal ini akan memudahkan terjadinya robekan baik secara spontan maupun sebagai respon terhadap trigger hemodinamik atau yang lainnya.¹

Matrix metalloproteinases (MMPs) agaknya memainkan peran penting dalam remodeling plak aterosklerotik, walaupun berbagai bukti menunjukkan hubungan peningkatan MMP dengan terjadinya instabilitas plak masih kontroversial. MMP terdapat pada lesi aterosklerotik di sekitar inti lipid yaitu umumnya terletak bersama dengan makrofag atau sel busa dan sebagian kecil terdapat di sel otot polos dan sel endotel. Keluarga enzim ini dapat menimbulkan kerusakan pada semua komponen matriks ekstraselular.⁴ Degradasi matriks ekstraselular berlangsung dalam dua tahap yaitu (1) disrupsi enzimatik dari lingkungan ekstraselular dan (2) pembersihan komponen terdegradasi secara endositosis dan terjadi degradasi lisosom. MMP merupakan kelu-

arga enzim yang berperan pada tahap awal.⁵ Peningkatan produksi MMP berhubungan dengan peningkatan kejadian sindrom koroner akut. Peningkatan produksi MMP dapat diinduksi oleh LDL teroksidasi, reactive oxygen species, chlamydial heat shock protein, ikatan CD-40, sitokin inflamasi, tenascin-C dari makrofag dan stress hemodinamik.⁶ Di sisi lain MMP bersama-sama dengan tissue inhibitor metalloproteinase (TIMP) ternyata berperan juga pada pembentukan neointima melalui mekanisme upregulasi yang menyebabkan mirasi dan proliferasi sel otot polos vaskular.^{7,8}

Setianto dkk⁹ membandingkan kadar MMP-9 antara pasien STEMI dengan NSTEMI dan mendapatkan kadar yang lebih tinggi pada pasien STEMI. Peneliti juga menyebutkan bahwa peningkatan MMP-9 di atas 1014.25 ng/ mL berhubungan dengan beratnya kerusakan otot jantung yang diukur dengan kadar troponin-I. Kemudian peneliti cukup berani mengatakan bahwa implikasi klinis pentingnya pengelolaan peningkatan kadar MMP-9 pada penyakit aterosklerosis secara umum, maupun pada SKA untuk menghindari kerusakan otot jantung yang lebih luas.⁹ Memang benar secara statistik data penelitian ini menunjukkan asosiasi antara peningkatan kadar MMP-9 dengan kadar troponin-I, akan tetapi untuk mengambil kesimpulan sebagaimana yang disebutkan dalam implikasi klinis penelitian mereka kurang didukung oleh patomekanisme yang saat ini diketahui. Keluarga MMP hanya berperan pada risiko timbulnya robekan plak dan tidak menggambarkan tingkat kerusakan miokard yang akan terjadi. Banyak faktor yang mempengaruhi luasnya kerusakan miokard pada

Alamat korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.

sindrom koroner akut, misalnya letak lesi yang lebih proksimal, awitan infark, kolateral atau *ischemic preconditioning*. Sayang sekali hal-hal ini tidak dianalisis oleh peneliti. Kadar MMP=9 yang lebih tinggi pada STEMI bagaimanapun cukup menarik untuk diperhatikan karena hal ini mungkin menunjukkan robekan plak yang lebih luas sehingga berpeluang menimbulkan oklusi total *infarct related artery* yang lebih besar dan berakibat suatu STEMI, sebaliknya robekan plak yang kecil yang ditunjukkan oleh kadar MMP-9 yang lebih rendah pada NSTEMI hanya menimbulkan oklusi yang bersifat fakultatif pada arteri koroner.

Dapatkah produksi MMP dihambat? Doksisisiklin adalah antibiotik yang merupakan penghambat MMP spektrum lebar. Doksisisiklin telah digunakan secara oral pada pasien aneurisma aorta asimtomatik hingga 6 bulan. Tetapi sayang sekali pada uji praklinis jangka panjang penghambat MMP spektrum lebar ini gagal memperlihatkan reduksi neointima setelah jejas balon dan stent pada tindakan intervensi koroner perkutan. Suatu studi open label stent bersalut MMP inhibitor (trial Brilliant 1) dihentikan dini karena tidak menunjukkan manfaat yang nyata. Adanya peran ganda MMP baik dalam pembentukan intima maupun destruksi matriks ekstraselular menyebabkan efek penghambat MMP spektrum lebar sulit diprediksi. Flavanoid tertentu seperti Quercetin yang terdapat pada anggur merah menghambat efek MMP-9 melalui faktor transkripsi AP-1 dan NF-KB.¹⁰ Statin juga menunjukkan efek hambatan sekresi MMP-1, -3 dan -9 dari makrofag.⁶

Daftar Pustaka

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-671.
2. Little WC. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(16):44G-47G.
3. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation*. 1996;94(10):2662-2666.
4. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92(6):1565-1569.
5. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995;77(5):863-868.
6. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):15S-22S.
7. George SJ, Zaltsman AB, Newby AC. Surgical preparative injury and neointima formation increase MMP-9 expression and MMP-2 activation in human saphenous vein. *Cardiovasc Res*. 1997;33(2):447-459.
8. Nikkari ST, Geary RL, Hatsukami T, Ferguson M, Forough R, Alpers CE, Clowes AW. Expression of collagen, interstitial collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in restenosis after carotid endarterectomy. *Am J Pathol*. 1996;148(3):777-783.
9. Setianto BY, Astuti I, Irawan B, Mubarika S. Hubungan antara kadar MMP-9 dengan kadar troponin-I pada infark miokard dengan ST-elevasi dan sindrom koroner akut tanpa ST-elevasi. *J Kardiologi Indones*. 2011;32(1):4-12.
10. Moon SK, Cho GO, Jung SY, Gal SW, Kwon TK, Lee YC, Madamanchi NR, Kim CH. Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1069-1078.