

# Corelation Between Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) With Complications of Acute Heart Failure In Myocardial Infarction With ST-Elevation (STEMI) And Acute Coronary Syndromes Without ST-Elevation (NSTEMI)

Budi Yuli Setianto\*, Sofia Mubarika\*\*, Indwiani Astuti\*\*\*, Bambang Irawan\*

**Background.** Acute coronary syndrome (ACS) often leads to complications of acute heart failure. These complications will increase the morbidity and mortality of patients with ACS.

**Objective.** To determine differences in levels of MMP-9 between STEMI and NSTEMI and the correlation between MMP-9 with acute heart failure between the two groups.

**Methods.** Examination of the samples performed in 79 patients with ACS (38 STEMI and 41 NSTEMI) prior to the action of intravenous thrombolytic or coronary intervention. Differences in levels of MMP-9 in the ACS are experiencing acute heart failure and without heart failure, and differences in levels of MMP-9 in the STEMI and NSTEMI groups were tested with Chi-square, Fisher's exact test or the Independent t-test.

**Results.** STEMI groups had significantly higher levels of MMP-9 than NSTEMI group  $1629.12 \pm 719.60$  compared to  $1033.42 \pm 777.12$  ( $p = 0.001$ ). However, STEMI groups who have acute heart failure are higher but not significant compared with NSTEMI group 14 (36.84) and 11 (26.82) ( $p = 0.339$ ). There are differences in levels of MMP-9 in ACS with acute heart failure than those who did not:  $1698 \pm 867.95$  ng/mL and  $1144.61 \pm 713.60$  ng/mL ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion.** MMP-9 levels are significantly higher in STEMI groups compared with NSTEMI groups, and MMP-9 associated with the incidence of acute heart failure in ACS. STEMI groups have tended to have acute heart failure are higher than NSTEMI groups.

(J Kardiol Indones. 2011;32:229-35)

**Keywords:** MMP-9, Acute heart failure, STEMI, NSTEMI

\* Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine Gadjah Mada University – Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta, \*\* Department of Histology and Molecular Biology, Faculty of Medicine Gadjah Mada University, \*\*\*Department of Pharmacology Faculty of Medicine Gadjah Mada University

# Hubungan Antara Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Dengan Komplikasi Gagal Jantung Akut Pada Infark Miokard Dengan ST-Elevasi (STEMI) Dan Sindroma Koroner Akut Tanpa ST-Elevasi (NSTEMI)

Budi Yuli Setianto\*, Sofia Mubarika\*\*, Indwiani Astuti\*\*\*, Bambang Irawan\*

**Pendahuluan.** Sindroma koroner akut (SKA) sering menimbulkan komplikasi gagal jantung akut. Komplikasi ini akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien dengan SKA.

**Tujuan.** Untuk mengetahui perbedaan kadar MMP-9 antara STEMI dan NSTEMI serta hubungan antara kadar MMP-9 dengan gagal jantung akut diantara kedua kelompok.

**Metode.** Pemeriksaan sampel dilakukan pada 79 pasien SKA (38 STEMI dan 41 NSTEMI) sebelum dilakukan tindakan trombolisis intravena atau intervensi koroner. Perbedaan kadar MMP-9 pada SKA yang mengalami gagal jantung akut dengan yang tidak mengalami gagal jantung, dan perbedaan kadar MMP-9 pada kelompok STEMI dan NSTEMI diuji dengan *Chi-square*, *Fisher's exact test* atau *Independent t-test*.

**Hasil.** Kelompok STEMI memiliki kadar MMP-9 yang lebih tinggi dan bermakna dibandingkan kelompok NSTEMI yaitu  $1629,12 \pm 719,60$  dibanding  $1033,42 \pm 777,12$  ( $p=0.001$ ). Namun demikian kelompok STEMI memiliki gagal jantung akut yang lebih tinggi tetapi tidak bermakna dibandingkan kelompok NSTEMI yaitu 14 (36,84) dan 11 (26,82) ( $p= 0,339$ ). Terdapat perbedaan kadar MMP-9 pada SKA dengan gagal jantung akut dibanding yang tidak:  $1698 \pm 867,95$  ng/mL dan  $1144,61 \pm 713,60$  ng/mL ( $p=0.004$ ).

**Kesimpulan.** Terdapat peningkatan kadar MMP-9 yang lebih tinggi secara bermakna pada STEMI dibandingkan dengan NSTEMI, dan MMP-9 berhubungan dengan kejadian gagal jantung akut pada ACS. Kelompok STEMI mempunyai kecenderungan memiliki gagal jantung akut yang lebih tinggi dibandingkan kelompok NSTEMI.

(J Kardiol Indones. 2011;32:229-35)

**Kata kunci:** MMP-9, Gagal jantung akut, STEMI, NSTEMI

**Corresponding Address:**

dr. Budi Yuli Setianto, SpJP. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUGM, RSUP Sardjito, Yogyakarta. E-mail: [budyuls@gmail.com](mailto:budyuls@gmail.com)

Gagal jantung akut merupakan komplikasi terbesar setelah infark miokard akut (IMA) dan menjadi masalah klinis dengan prognosis yang buruk pada jangka panjang. Gagal jantung akut mengenai sekitar 51% sampai 70% pada pasien usia lanjut dan berhubungan dengan angka kematian setiap 5 tahun rerata 50% sejak terdiagnosis [1].

Penelitian sebelumnya tentang kejadian gagal

jantung akut pada pasien IMA selama perawatan di unit perawatan intensif mencapai 22% pertahun, dan risiko ini meningkat sampai jangka waktu 10 tahun. Kejadian gagal jantung akut pada serangan pertama IMA dapat diketahui dan dapat terjadi pada hari pertama serangan, hari keempat sampai hari ketujuh [2].

Matriks metalloproteinase (MMPs) merupakan kelompok endopeptidase dengan kemampuan merusak matriks ekstraseluler (MEC), seperti kolagen dan elastin. Kemampuan MMPs untuk mempengaruhi jaringan memberikan kontribusi dalam kondisi normal maupun tidak normal[3]. Semua MMPs mempunyai sisi aktif yang mengandung  $Zn^{2+}$ , dan berdasarkan struktur dan kemampuan mendegradasi kolagen, MMP dapat dibagi menjadi 5 subkelompok dan salah satunya adalah gelatinase yang terdiri dari MMP-2 dan MMP-9[4].

*Remodeling* sebagai suatu konsep yang mendasari terjadinya gagal jantung akut telah banyak diteliti, salah satunya dikaitkan dengan keterlibatan MMP terutama setelah SKA. MMP-9 memiliki aktivitas gelatinase yang berpengaruh luas pada *remodeling* ventrikel dan terjadinya gagal jantung akut[5].

Hubungan antara aktivitas MMP-9, yang merupakan salah satu dari 25 jenis MMP, telah diketahui dari penelitian sebelumnya mempunyai pengaruh langsung terjadinya gagal jantung akut setelah IMA. Disebutkan kadar MMP-9 yang mencapai puncaknya pada hari pertama dan keempat berhubungan dengan neurohormonal (peningkatan natriuretik peptida plasma) dan disfungsi ventrikel yang diukur dengan ekokardiografi pada minggu keenam setelah IMA [6].

## Metodologi

### Sampel Penelitian dan Desain Penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien SKA yang dirawat di Unit Perawatan Koroner Intensif (ICCU) RSUP Dr Sardjito Yogyakarta yang menyetujui *informed consent*. Penelitian dilakukan dengan metode *cross departmental study*, dan perekrutan sampel secara *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan sejak Juni 2009 sampai Agustus 2010. Data dasar dikumpulkan berdasarkan keterangan dan kondisi terakhir dari subjek penelitian. Semua subjek penelitian mendapatkan terapi dan pengobatan sesuai standar terapi SKA.

Diagnosis SKA didasarkan minimal 2 dari 3 kriteria, yaitu: adanya nyeri dada, perubahan pola (ST-T) pada Elektrokardiografi (EKG) dan peningkatan

enzim jantung. Kriteria diagnosis STEMI didasarkan pada *European Society of Cardiology and American College of Cardiology redefinition of MI guidelines* [7] yaitu adanya gejala iskemik, perubahan segmen ST dan/ atau gelombang T atau timbulnya gelombang Q atau timbulnya LBBB baru atau diduga baru pada EKG. Diagnosis NSTEMACS berdasarkan *ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*[8]. Kelompok NSTEMACS terdiri dari NSTEMI dan UAP yang memiliki kesamaan dalam gejala iskemik atau gambaran EKG berupa tanda iskemik tanpa peningkatan segmen ST, dengan perbedaan berupa kenaikan cTn-I pada NSTEMI dan tanpa kenaikan cTn-I pada UAP.

Killip membuat klasifikasi klinis gagal jantung akut kiri yang timbul pada infark miokard akut disertai *outcome*[9] sebagai berikut: (1) Kelas I: tidak ditemui kelainan pada pemeriksaan fisik. Proporsi pada pasien sekitar 40-50%, dan mortalitas di rumah sakit 6%. (2) Kelas II: terdapat ronki basah basal paru. Proporsi pada pasien sekitar 30-40%, dan mortalitas di rumah sakit 17%. (3) Kelas III: edema paru. Proporsi pada pasien sekitar 10-15%, dan mortalitas di rumah sakit 38%. (4) Kelas IV: syok kardiogenik. Proporsi pada pasien sekitar 5-10%, dan mortalitas di rumah sakit 81%.

### Kriteria Inklusi.

Subjek penelitian adalah pasien SKA dengan usia lebih dari 18 tahun dan memiliki awitan kurang dari 24 jam. Jenis kelamin laki-laki dan wanita, serta menyetujui *informed consent* untuk ikut dalam penelitian.

### Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi berupa kondisi/penyakit komorbid yang dapat menyebabkan gagal jantung akut *de novo* selain karena SKA seperti: *Hypertensive acute heart failure, right sided acute heart failure*: seperti emboli paru, *Cor pulmonale* pada pasien penyakit paru obstruktif kronik, dan wanita hamil.

### Sampel penelitian

Pemeriksaan MMP-9 dilakukan satu kali saat datang ke rumah sakit dan sebelum dilakukan tindakan trombolisis intravena atau intervensi koroner. Pemeriksaan kadar MMP-9 dilakukan dari serum darah vena sebanyak 5 cc dan dibiarkan menggumpal

selama 30 menit, yang kemudian disentrifuse pada 1000x selama 15 menit dan kemudian disimpan pada suhu -80°C. Pengukuran kadar MMP-9 dilakukan dengan metode ELISA dengan alat *Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay DMP900, R&D Systems Inc, Minneapolis United State of America*. Kadar minimal yang dapat terdeteksi adalah 0.156 ng/mL. Kriteria gagal jantung akut berdasarkan skor killip yang dikerjakan pada hari pertama saat pasien datang, hari kedua dan hari keempat.

**Analisis Statistik**

Data dasar pasien disajikan dalam bentuk persentase dan perbedaan diantaranya diuji dengan *Chi-square*, *Fisher's exact test* atau *Independent t-test*. Kadar MMP-9 ditampilkan dalam rerata±simpang baku (SB) bila distribusi normal atau dalam median, nilai minimal dan nilai maksimal jika distribusi tidak normal. Perbedaan rerata kadar MMP-9 antara kelompok STEMI dan NSTEMACS, dan kadar MMP-9 pada SKA yang mengalami gagal jantung akut dan yang tidak diuji dengan *compare means of unpaired, two side t-test*. Semua analisis dilakukan dengan SPSS software ver.15. Kemaknaan statisitik bila  $p < 0.05$ .

**Hasil**

**Demografi dan Karakteristik Subjek Penelitian**

Terdapat 79 subjek penelitian yang terdiri dari 38 pasien STEMI dan 41 pasien NSTEMACS, dengan usia rerata adalah 58.48±10.63 tahun dengan usia terendah adalah 32 tahun dan usia tertua adalah 79 tahun. Tabel

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

|                      | STEMI<br>(n=38)     |            | NSTEMACS<br>(n=41) |            | p     |
|----------------------|---------------------|------------|--------------------|------------|-------|
|                      | n                   | %          | n                  | %          |       |
|                      | Usia (rerata/tahun) | 54,97±7,93 |                    | 55,71±7,84 |       |
| Laki-laki            | 31                  | 79,5       | 35                 | 85,4       | 0,048 |
| Indeks massa tubuh   | 24,41±2,78          |            | 25,63±10,8         |            | 0,21  |
| Diabetes             | 8                   | 20,5       | 7                  | 17,1       | 0,65  |
| Hipertensi           | 15                  | 38,4       | 26                 | 63,4       | 0,03  |
| Dislipidemia         | 12                  | 30,7       | 17                 | 41,4       | 0,36  |
| Merokok              | 21                  | 53,8       | 12                 | 29,3       | 0,049 |
| Riwayat keluarga CHD | 8                   | 20,5       | 9                  | 21,9       | 0,62  |

Tabel 2. Perbedaan kadar rerata ±SB MMP-9 pada STEMI dan NSTEMACS

|               | STEMI<br>(n=38) | NSTEMACS<br>(n=41) | P     |
|---------------|-----------------|--------------------|-------|
| MMP-9 (ng/mL) | 1629,12±719,60  | 1033,42±777,12     | 0,001 |

Tabel 3. Perbedaan kadar rerata ±SB MMP-9 pada SKA dengan gagal jantung akut dan tanpa gagal jantung akut

|               | Gagal jantung<br>akut<br>(n=25) | Tanpa gagal<br>jantung akut<br>(n=54) | p    |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------------|------|
| MMP-9 (ng/mL) | 1698±867,95                     | 1144,61±713,60                        | 0,04 |

Tabel 4. Jenis SKA dan kejadian gagal jantung akut

|                                   | STEMI<br>(n=38) | NSTEMACS<br>(n=41) | P     |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| Gagal jantung akut (Killip II-IV) | 14(36,84)       | 11(26,82)          | 0,339 |

1 menunjukkan karakteristik dasar subjek penelitian. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada karakteristik dasar subjek penelitian diantara kedua kelompok ( $p > 0.05$ ).

**Kadar MMP-9 dan gagal jantung akut akibat SKA**

Kadar rerata±SB MMP-9 pada seluruh subjek adalah 1326.97±638.25 ng/mL dengan median 1225.7 ng/mL, nilai minimal 288.5 ng/mL dan nilai maksimal 2556.0 ng/L. Perbedaan rerata kadar MMP-9 antara kelompok STEMI dan NSTEMACS ditampilkan pada tabel 2.

Perbedaan rerata kadar MMP-9 antara kelompok SKA dengan komplikasi gagal jantung akut (Killip II-IV) dengan yang tidak ada komplikasi gagal jantung akut (Killip I) ditampilkan pada tabel 3.

Jenis SKA yang terjadi (STEMI dan NSTEMI) dan hubungannya dengan gagal jantung akut, tampak pada table 4.

**Diskusi**

Sindroma Koroner Akut merupakan terminologi operasional untuk suatu simtom klinis akibat terjadinya iskemi miokard akut. SKA adalah sindrom yang disebabkan oleh erosi atau ruptur plak ateroma pada penderita aterosklerosis koroner [10].

Atherosklerosis merupakan kausa utama penyakit jantung koroner, dan MMP memegang peran penting pada atherosklerosis melalui degradasi matriks ekstraselular, yang menyebabkan terjadinya *remodeling* kardiovaskular. Beberapa studi menyebutkan terjadi peningkatan ekspresi MMP pada lesi atherosklerotik dan pengaruhnya terhadap penipisan dinding pembuluh darah melalui degradasi matriks ekstraselular. Efek ini diatur melalui transkripsi, proses-proses enzim, dan inhibisi spesifik MMP oleh *tissue inhibitors of matrix metalloproteinase* (TIMP). Proses ini juga dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi dan *cell-cell contact signaling*. Dari kedua penelitian melalui hewan coba dan analisis sampel klinis menyebutkan bahwa keseimbangan aktivasi MMP dan hambatan oleh TIMP merupakan peristiwa penting terhadap perkembangan stenosis dan perubahan aneurisma. Polimorfisme pada gene promoter MMP menyebabkan adanya perbedaan kelemahan antar individu yang mengalami penyakit jantung koroner [11].

Ruptur plak terjadi melalui empat mekanisme yaitu ruptur *fibrous cap* (66-75% kasus trombosis koroner), erosi superfisial (20-25% kasus trombosis koroner) dimana diabetes dan wanita lebih rentan terjadinya trombosis melalui mekanisme ini, erosi nodul kalsium dan perdarahan intraplak [12].

Sindroma koroner akut dibagi menjadi dua manifestasi klinis berdasarkan gambaran EKG 12 sadapan yaitu infark miokard akut (IMA) dengan ST elevasi (*ST-elevation Myocardial Infarction* (STEMI)) dan SKA tanpa ST elevasi (*NonST-elevation Acute Coronary Syndrome* [NSTEACS]). NSTEACS terdiri dari dua kondisi yang secara patogenesis dan gambaran klinis sama namun dengan tingkat keparahan yang berbeda yaitu infark miokard tanpa ST elevasi (*Non ST-elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI)) dan angina tak stabil (UAP)[8].

Kedua gambaran klinis SKA tersebut mempunyai persamaan patogenesis yaitu adanya plak aterosklerosis yang ruptur atau erosi. Perbedaannya adalah pada patofisiologis yang muncul setelah *event* yang memacu rupture/erosi plak. Ruptur plak menyebabkan terbentuknya trombus intrakoroner. Pada NSTEACS, trombus menyebabkan obstruksi sebagian atau sementara yang mengakibatkan iskemi atau infark miokard lokal. Pada STEMI, trombus intrakoroner meluas dan menyebabkan obstruksi total pada arteri koroner yang mengalami rupture/erosi plak (*culprit vessel*) yang mengakibatkan infark miokard transmural [13].

Pada penderita SKA, MMP-9 memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan pada individu normal. Pada penelitian Manginas dkk. terhadap 34 pasien *Stable Angina* (SA), 53 pasien *Unstable Angina* (UA) dan 15 pasien NSTEMI, dengan kadar MMP-9 berturut turut adalah  $439 \pm 222$  ng/mL,  $705 \pm 359$  ng/mL dan  $869 \pm 306$ . Didapatkan perbedaan kadar MMP-9 yang bermakna antara SA dengan UA/ NSTEMI ( $p=0.04$ ) [14]. Pada penelitian Tan dkk. kadar MMP-9 lebih tinggi dan berbeda bermakna pada kelompok 263 pasien STEMI dibandingkan 262 kontrol normal tanpa CAD ( $p<0.001$ ) [15]. Penelitian Shu dkk., membuktikan bahwa peningkatan MMP-9 pada SKA berasal dari plak aterosklerosis [16].

Penelitian ini menunjukkan perbedaan kadar MMP-9 yang bermakna antara kelompok STEMI ( $1629,12 \pm 719,60$ ) dan NSTEACS ( $1033,42 \pm 777,12$ ),  $p=0.01$  dan konsisten dengan penelitian Fukuda dkk. yang melakukan penelitian pada 47 pasien IMA (kadar MMP-9 =  $328 \pm 185.7$  ng/mL) dan 23 pasien UA (kadar MMP-9 =  $306.9 \pm 209.6$  ng/mL,  $p=0.04$ ) [17].

Setelah IMA, segera terjadi perubahan pada otot jantung dan jaringan interstisiil yang dengan mikroskop cahaya akan nampak iskemia berat yang mengakibatkan otot jantung mengalami vakuolisasi, sering dinamakan miositolisis. Miositolisis ditandai dengan sel yang bengkak, lisis miofibril dan inti sel, tidak adanya respon neutrofilik dan fagositosis otot jantung yang nekrosis dan terbentuknya jaringan parut. Pada pemeriksaan mikroskop elektron tampak otot jantung yang infark ukurannya mengecil dan terdapat granula-granula glikogen. Terdapat juga edema intrasel, sel yang bengkak dan perubahan bentuk retikulum sarkoplasmik, sistem tubular dan mitokondria. Pada jaringan interstisiil, jaringan ikat ventrikular normalnya kaya akan kolagen fibrilar tipe I dan tipe III. Jaringan tersebut ditentukan oleh adanya keseimbangan MMP dan TIMP, ketidak seimbangan MMP dan TIMP merupakan faktor utama adanya perubahan otot jantung dan jaringan interstisiil setelah terjadi IMA pada daerah infark dan sekitarnya [18].

Gagal jantung akut sebagai komplikasi infark miokard biasanya muncul dalam waktu 48 jam pasca infark, hal ini terjadi karena kelemahan otot jantung karena proses *remodeling* yang mengakibatkan dilatasi ruang jantung. Jumlah otot yang sehat berkurang sehingga tidak mampu menanggung beban kerja jantung. Bila terjadi di ventrikel kiri maka akan

menyebabkan gangguan hemodinamik dan gagal jantung akut dengan prognosis yang buruk [19].

Aktivitas MMP dan TIMP telah diteliti baik pada studi eksperimental maupun tingkat klinis. Herzog dkk. pertama kali menyatakan adanya peningkatan aktivitas MMP-1 dan MMP-2 1 jam setelah ligasi koroner pada daerah infark dan sekitarnya. MMP-9 aktivitasnya juga meningkat 2 jam setelah IMA. Aktivitas TIMP juga meningkat pada daerah infark 6 jam setelah IMA dan tertinggi pada hari ke 2 dan akhirnya menurun[20]. Pada studi hewan coba oleh Etoh dkk., dikatakan aktivitas MMP di ruang interstisiil otot jantung terjadi 10 menit setelah sumbatan koroner akut dan kemudian dilepaskan *soluble MMP* baik pada daerah infark maupun sekitarnya yang terdeteksi setelah 2 jam pasca oklusi[21].

Pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar MMP-9 pada subyek yang mengalami komplikasi gagal jantung akut akibat SKA, rerata MMP-9 pada gagal jantung akut sebesar  $1698 \pm 867,95$  ng/mL dan  $1144,61 \pm 713,60$  ng/mL pada SKA tanpa disertai komplikasi gagal jantung akut,  $p=0,004$ . Seperti ditunjukkan oleh studi sebelumnya yang dikerjakan oleh Jong dkk., kadar MMP-9 sebesar  $2641.3 \pm 462.4$  ng/mL *vs.*  $1046.2 \pm 413.8$ ;  $P < 0.01$ . [22].

Tidak ada perbedaan kejadian gagal jantung akut pada SKA baik karena STEMI maupun NSTEMI pada penelitian ini, hal ini menimbulkan pertanyaan karena dari bukti didapat kadar MMP-9 lebih tinggi pada STEMI, dan pada gagal jantung akut pada SKA, sehingga penderita STEMI seharusnya lebih besar kemungkinannya terjadi gagal jantung akut pada SKA daripada NSTEMI. Salah satu hal yang bisa menjelaskan adalah adanya peran ganda MMP-9[4], bahwa MMP-9 baik aktivitas dan kadarnya meningkat pada keadaan oklusi arteri koroner yang terjadi pada STEMI dan NSTEMI, dan sekresi MMP-9 ini terutama dihasilkan oleh sel inflamasi dan endotel sedangkan pada kondisi gagal jantung akut pada SKA, kadar dan aktivitas MMP-9 terutama dihasilkan oleh miosit yang mengalami cedera[22].

## Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini, pengukuran kadar MMP-9 hanya dilakukan satu kali, disamping jumlah sampel yang relatif kecil menyebabkan tingkat hubungan antara jenis SKA dan kejadian gagal jantung akut tidak bermakna.

## Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan rerata kadar MMP-9 lebih tinggi dan bermakna pada kelompok STEMI dibandingkan kelompok NSTEMI, dan kadar MMP-9 yang tinggi terjadi pada pasien SKA dengan komplikasi gagal jantung akut dibanding yang tidak mengalami gagal jantung akut. Peningkatan ini tidak hanya menjadi petanda kejadian gagal jantung akut pada SKA, tapi juga menjelaskan patofisiologi gagal jantung akut pada SKA.

## Daftar Pustaka

1. Kyne, L., et al., Neutrophilia and Congestive Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*, 2000. 139(1): p. 94-100.
2. Wilfredo, M.Y., R. Tria, and S.J.G. Abad, Absolute neutrophilia as predictor for the development of early onset Congestive Heart Failure in Patients Admitted for Acute Myocardial Infarction. *PJC*, 2002. 30(3): p. 101-106.
3. Agewall, S., Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 2006. 27: p. 121-122.
4. Newby, A., Dual Role of Matrix Metalloproteinases (Matrixins) in Intimal Thickening and Atherosclerosis Plaque Rupture. *Physiol Rev*, 2005. 85: p. 1-31.
5. Armstrong, E.J., D.A. Morrow, and M.S. Sabatine, Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes, Part IV: Matrix Metalloproteinases and Biomarkers of Platelet Activation. *Circulation*, 2006. 113: p. e328-e85.
6. Squire, I.B., et al., Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: Correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail*, 2004. 10: p. 328-33.
7. Thygesen, K., t.J.S. Alper, and H.D. White, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007. 28: p. 2525-38.
8. Braunwald, E., et al., Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. 2002 Available from: URL <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>. 2002.
9. PERKI, Tata Laksana Sindrom Koroner akut dengan ST-elevasi. 2004.
10. Alexander, R.W., T.J. Ryan, and C.M. Pratt, Diagnosis and Management of Patients with Acute Myocardial Infarction,

- Hurst's The Heart, Manual of Cardiology, 2001, The McGraw-Hill Companies, Singapore.
11. Watanabe, N. and U. Ikeda, Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Res*, 2004. Mar;6(2): p. 112-120.
  12. Libby, P. and P. Theroux, Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 2005. 111: p. 3481-3488.
  13. Ryan, T.J., et al., Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardio*, 1999. 1: p. 34:890 -911.
  14. Manginas, A., E. Bei, and A. Chaidaroglou, Peripheral Levels of Matrix Metalloproteinase-9, Interleukin-6, and C-Reactive Protein Are Elevated in Patients with Acute Coronary Syndromes: Correlations with Serum Troponin I. *Clin. Cardiol*, 2005. 28: p. 182-186.
  15. Tan, J., et al., Clinical Implications of Elevated Serum Interleukin-6, Soluble CD40 Ligand, Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin. Cardiol*, 2008. 31(9): p. 413-418.
  16. Shu, J., et al., Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2007. 41: p. 149-54.
  17. Fukuda, D., K. Shimada, and A. Tanaka, Comparison of Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-9 in Patients With Acute Myocardial Infarction Versus Unstable Angina Pectoris Versus Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*, 2006. 97: p. 175-180.
  18. Phatharajaree, W., A. Phrommintikul, and N. Chattipakorn, Matrix metalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 2007. 23(9)(9).
  19. Antman, E. and E. Braunwald, Acute Myocardial Infarction. In: *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 2001, WB Saunders Philadelphia. p. 1140-1162.
  20. Herzog, E., et al., Early activation of metalloproteinases after experimental myocardial infarction occurs in infarct and non-infarct zones. *Cardiovasc Pathol*, 1998. 84: p. 307-12.
  21. Etoh, T., et al., Myocardial and interstitial matrix metalloproteinase activity after acute myocardial infarction in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. 281: p. 987-994.
  22. Jong, G.P., et al., Serum MMP-9 Activity as a Diagnosing Marker for the Developing Heart Failure of Post MI Patients. *Chinese Journal of Physiology*, 2006. 49(2): p. 104-109.