

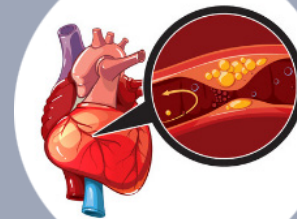
# FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



## PERAN PEMERIKSAAN GENOMIK DALAM MEMPREDIKSI RISIKO DAN PENCEGAHAN TERHADAP PENYAKIT JANTUNG KORONER

Ardian Susanto



### PENDAHULUAN

Strategi pencegahan berbasis risiko adalah pendekatan yang diterima secara luas dalam memandu pengambilan keputusan dokter-pasien untuk mencegah penyakit jantung koroner (PJK) (1). Intensitas upaya pencegahan disesuaikan dengan perkiraan risiko individu. *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) saat ini merekomendasikan menggunakan persamaan dari gabungan studi kohort untuk penilaian risiko awal, yang mengintegrasikan usia, tekanan darah sistolik, kadar kolesterol total, kadar kolesterol LDL, status merokok, status tekanan darah dan kondisi diabetes untuk memperkirakan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis (infark miokard, kematian akibat penyakit jantung koroner, dan

stroke fatal atau nonfatal) dengan memperhitungkan jenis ras atau etnis beserta jenis kelamin (2). Namun demikian, hal ini belum memberikan hasil yang memuaskan, sehingga pencarian penanda yang dapat menggambarkan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih akurat, masih menjadi fokus penelitian di bidang kardiovaskular (1).

Informasi genetik memberikan peluang untuk mengukur risiko PJK seumur hidup, karena informasi genetik tidak bergantung pada usia, dan yang penting adalah dapat memperkirakan risiko jauh sebelum timbulnya faktor risiko klinis. Susunan genetik pada dasarnya stabil sejak lahir sehingga dapat menentukan 'risiko dasar' yang dipengaruhi dan dimodulasi oleh pengaruh eksternal (lingkungan). Oleh karena itu, informasi genetik dapat bertindak sebagai prediktor risiko awal. Pada banyak penyakit kelainan yang

diturunkan, pengetahuan terkait varian genetik telah dikembangkan dan menghasilkan pemeriksaan genetik yang memberikan prediksi sangat baik. PJK pada umumnya diketahui dipengaruhi oleh banyak varian genetik, sehingga prediksi risiko PJK memerlukan pemeriksaan gabungan dari berbagai varian genetik. Skor poligenik atau *polygenic risk score* (PRS) adalah alat yang memungkinkan untuk penilaian ini dan dapat mengeksplorasi risiko dasar PJK (3).

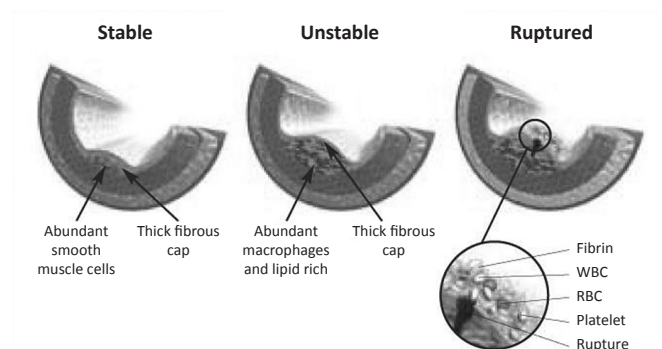
## PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penyakit jantung koroner (PJK) atau penyakit jantung iskemik, atau penyakit arteri koroner adalah penyakit yang disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah koroner akibat plak aterosklerosis. Proses kompleks terjadinya aterosklerosis dimulai dengan disfungsi sel endotel yang melapisi arteri koroner, di mana sel-sel ini tidak lagi mampu mengatur tonus vaskular dengan tepat akibat penebalan atau konstiksi pembuluh darah arteri dengan pensinyalan *nitric oxide* (NO). Penebalan pada dinding pembuluh darah diakibatkan oleh infiltrasi progresif partikel lipoprotein pembawa kolesterol pada dinding pembuluh mengakibatkan respons inflamasi oleh makrofag. Proliferasi sel otot polos penyusun dinding pembuluh, menyebabkan *remodelling* pembuluh darah yang pada akhirnya dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan selanjutnya menghambat aliran darah. Penyumbatan total dapat menyebabkan infark miokard yang biasanya terjadi ketika pecahnya permukaan plak, mengakibatkan terbentuknya gumpalan darah, sehingga menghambat aliran darah ke otot jantung dan menyebabkan kematian sel miokardium (4).

Istilah penyakit arteri koroner mencakup berbagai penyakit yang diakibatkan oleh perubahan ateromatous pada pembuluh koroner. PJK aterosklerotik terdiri dari spektrum luas entitas klinis yang mencakup aterosklerosis subklinis asimtomatik dan komplikasi klinisnya, seperti angina pectoris, infark miokard dan kematian jantung mendadak. Di masa lalu, PJK dianggap sebagai proses penyempitan arteri yang sederhana dan tak terhindarkan, yang akhirnya mengakibatkan

penyumbatan pembuluh darah total. Namun, paradigma ini telah berubah karena diketahui fakta seluruh spektrum plak koroner yang ada, dari stabil (plak miskin-lipid, lapisan yang masih berserat tebal) menjadi tidak stabil (plak kaya-lipid, lapisan dinding berserat lebih tipis). Ketika plak tidak stabil, semakin besar kemungkinannya untuk pecah yang selanjutnya mengakibatkan pelepasan faktor-faktor protrombotik dan vasokonstriksi yang akan meningkatkan kemungkinan penyumbatan total arteri. Dalam hal ini keseimbangan antara jalur protrombotik dan trombolitik tubuh menentukan manifestasi klinisnya. Ketika terjadi oklusi transien, hal ini akan menyebabkan iskemia dan nyeri dada atau yang dikenal sebagai angina, sementara oklusi permanen menyebabkan infark miokard transmural (5).

*Framingham Heart Study* (FHS) melaporkan bahwa sepertiga dari semua infark miokard tidak diketahui sebelumnya. Berdasarkan otopsi, hingga 50% dari kematian mendadak disebabkan oleh infark miokard. Selain gambaran klinis yang luas, usia timbulnya gejala klinis juga bervariasi. Usia rata-rata saat infark miokard pertama adalah 64,9 tahun untuk pria dan 72,3 tahun untuk wanita. Meskipun infark miokard akut tidak jarang terjadi pada dewasa muda (<40 tahun), diagnosis awal dari PJK aterosklerosis berat pada penderita oktoagenaria lebih sering didahului oleh keadaan penyakit asimtomatik yang lama (4).



**Gambar 1.** Plak aterosklerosis. RBC: red blood cell; WBC: white blood cell.

Studi epidemiologi PJK menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin laki-laki, kebiasaan merokok, peningkatan tekanan darah, diabetes, obesitas dan gaya hidup yang tidak banyak

Tabel 1. Heterogenitas pada penyakit jantung koroner

| Manifestasi Klinis                     | Patologi yang mendasari             | Proses patologis aterosklerosis           |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| Stenosis Asimtomatis                   | <i>Atheroma positive remodeling</i> | <i>Endothelial injury</i>                 |
| Angina Pectoris stabil                 | <i>Atheroma negative remodeling</i> | <i>Lipid deposition</i>                   |
| Infark miokard <i>silent</i>           | Plak ruptur/trombosis               | <i>Oxidative stress/response</i>          |
| Infark miokard akut (NSTEMI dan STEMI) | <i>Critical Stenosis/trombosis</i>  | Inflamasi                                 |
| <i>Sudden cardiac death</i>            | Embolisasi                          | <i>Cellular proliferation/apoptosis</i>   |
|                                        | <i>Spontaneous dissection</i>       | <i>Foam cell formation</i>                |
|                                        | <i>Anomalous origin/course</i>      | <i>Matrix deposition/degradation</i>      |
|                                        | <i>Coronary spasm</i>               | <i>Plaque rupture/hematoma/thrombosis</i> |
|                                        | <i>Myocardial bridging</i>          | <i>Neovascular formation</i>              |

bergerak, masing-masing menyebabkan peningkatan risiko mengalami infark miokard. Demikian pula, peningkatan konsentrasi kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), peningkatan lipoprotein kaya trigliserida (TG) dan/atau penurunan kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) di sirkulasi dikaitkan dengan risiko PJK. Dalam praktik klinis, faktor-faktor risiko ini dapat digabungkan untuk mengidentifikasi subkelompok populasi dengan risiko tinggi PJK yang merupakan kelompok untuk mendapatkan terapi pencegahan (3).

Upaya pencegahan dapat dilakukan pada individu yang belum mengalami PJK atau pada pasien yang telah mengalami infark miokard untuk menghindari kekambuhan yang terjadi. Upaya untuk mencegah PJK dimulai dengan mendorong kepatuhan pada gaya hidup sehat misalnya, tidak merokok, menghindari obesitas, pola makan sehat, dan olahraga teratur. Orang yang berisiko tinggi diberikan obat tambahan untuk mengurangi kolesterol LDL (misalnya, statin), menurunkan tekanan darah atau membantu mencegah pembentukan gumpalan darah (misalnya, clopidogrel atau aspirin). Jika seseorang pada akhirnya mengalami infark miokard, aliran darah dapat dipulihkan melalui prosedur dengan memasang stent di pembuluh darah yang menyempit atau memotongnya melalui operasi jantung terbuka. Karena risiko kekambuhan yang substansial, upaya pencegahan kekambuhan dan terapi medis ditingkatkan pada individu-individu ini (6). Meskipun pengetahuan dan teknologi pengobatan pada pasien PJK berkembang pesat, akan tetapi mortalitas dan morbiditas

akibat PJK juga semakin meningkat. Peningkatan ini tidak hanya terjadi pada negara dengan sosio-ekonomi maju, akan tetapi didominasi pada peningkatan kejadian PJK di negara dengan sosio-ekonomi menengah dan negara berkembang. Dengan perkembangan ini *world health organization* (WHO) menargetkan penurunan kejadian penyakit jantung sebesar 25% pada tahun 2030. Hal ini tentunya diperlukan terobosan dalam hal upaya pencegahan (2).

Strategi pencegahan PJK yang efektif didasari pada tingkat risiko seseorang terhadap PJK. Informasi genetik sebagai salah satu cara untuk stratifikasi risiko, dapat memberikan prediksi risiko kerentanan seseorang terhadap PJK lebih awal sehingga diharapkan dapat memberikan waktu yang lebih lama untuk melakukan pencegahan. Upaya pencegahan yang utama terletak pada perubahan perilaku hidup yang lebih sehat, informasi risiko genetik dapat dijadikan alat untuk meningkatkan motivasi pasien dalam proses perubahan perilaku tersebut (3).

## PERAN PEMERIKSAAN GENETIK DALAM PJK

Seperti kebanyakan penyakit kompleks, perkembangan risiko individu terhadap PJK dimodulasi oleh interaksi antara faktor genetik dan gaya hidup. Pengamatan klinis sejak tahun 1950-an telah mendukung gagasan bahwa risiko PJK dapat diwariskan. Sebuah penelitian terhadap lebih dari 20.000 kembar di Swedia menunjukkan adanya peningkatan

risiko PJK di antara kerabat dekat, dan memperkirakan heritabilitas ~50% untuk PJK fatal. Anak kembar memberikan kesempatan untuk mengidentifikasi komponen genetik penyakit. Pada kembar identik yang mengalami onset awal PJK pada keduanya yang dibuktikan dengan angiografis, ditemukan banyak arteri koroner yang sama yang terlibat dalam terjadinya PJK. Hal ini memberikan informasi yang sangat sugestif mengenai pengaruh genetika pada PJK. Pada awal tahun 1967, Cederlöf et al. menemukan kesesuaian 21,7% dari riwayat penyakit jantung koroner pada kembar monozygot, dibandingkan dengan 6,1% pada kembar dizygotik. *Swedish Twin Registry* dan *Danish Twins Registry* adalah dua pencatatan kembar terbesar di dunia. Pada *Swedish Twin Registry*, kembar yang lahir sejak 1886, mencakup 20966 kembar, dilakukan studi kohort longitudinal selama 36 tahun dan ditemukan bahwa jika satu kembar meninggal karena PJK, risiko relatif perkembangan PJK fatal pada kembar kedua adalah 8,1 untuk kembar monozygot (MZ, kembar identik) dan 3,8 untuk kembar dizygotik (DZ, kembar non-identik). Perkiraan heritabilitas PJK adalah 57% (50-59%) pada kembar laki-laki dan 38% (25-50%) pada kembar perempuan. Pengaruh genetika terlihat jelas pada rentang usia 36-86 tahun. Pada *Danish Twins Registry*, studi yang melibatkan 8.000 kembar, ditemukan kejadian PJK dan kematian akibat PJK pada subjek kembar MZ sebesar 41%, sedangkan pada kembar DZ 14%, dengan perkiraan heritabilitas 0,53 pada pria dan 0,58 pada wanita. Secara umum, PJK diterima secara luas memiliki heritabilitas 50% sampai 60% (7).

Dalam *Framingham Heart Study*, riwayat keluarga pada orang tua atau saudara kandung adalah prediktor kuat dari insiden penyakit kardiovaskular. Investigasi terhadap faktor penentu genetik PJK telah menemukan model pewarisan yang berbeda dengan arsitektur genetik yang kompleks. Pada beberapa individu dan keluarga, risiko genetik mengikuti pola warisan Mendelian klasik yang jelas, dengan manifestasi penyakit pada usia yang relatif muda dan tanpa atau dengan kontribusi faktor lingkungan yang kecil. Dalam kasus seperti ini, risiko dapat dimediasi oleh mutasi jarang (frekuensi alel minor <0,5%) yang berdampak tinggi pada

gen tunggal (monogenik) yang paling sering menyebabkan hiperkolesterolemia familial (FH), yaitu sebuah sindrom klinis yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi kolesterol LDL dan kadang-kadang disertai dengan tanda-tanda fisik seperti arcus kornea dan xantoma tendon. FH mengikuti pola pewarisan *autosomal incomplete dominant*, di mana jumlah alel abnormal yang diturunkan (0,1, atau 2) berkorelasi langsung dengan keparahan fenotipe FH. Studi kandidat gen dan *linkage analysis* pasien dengan FH menunjukkan penyebab *defect* yaitu mutasi patogenik dalam gen yang mengode reseptor LDL, apolipoprotein B (Apo B), dan *proprotein convertase subtilisin/kexin* tipe 9 (PCSK9), yang semuanya secara langsung atau tidak langsung mengganggu serapan partikel LDL seluler yang dimediasi oleh reseptor LDL dari aliran darah. Namun demikian Prevalensi FH heterozigot sangat jarang yaitu 1 dari 300-500 orang. Meskipun terdapat banyak kriteria klinis untuk FH, kebanyakan individu tidak memiliki mutasi patogen pada gen FH yang disebutkan di atas. Penyebab lainnya adalah merupakan kombinasi kemungkinan dari (1) gen baru yang tidak terdeteksi yang bertanggung jawab atas FH, (2) mekanisme alternatif yang dapat diwariskan, dan (3) fenokopi, atau mekanisme nongenetik (misalnya, perilaku terkait kesehatan yang maladaptif) (8).

Meskipun risiko PJK monogenik telah menunjukkan mekanisme kunci untuk PJK, namun hal ini tidak menjelaskan kejadian PJK dalam keluarga tanpa riwayat PJK. Pada sebagian besar populasi, risiko PJK merupakan varian genetik umum (frekuensi alel minor >5%) dengan jumlah gen lebih banyak (poligenik) yang mempunyai efek secara agregat dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup. Varian genetik umum terkait PJK telah diidentifikasi melalui studi *Genome Wide Association Study* (GWAS), selama 2 dekade terakhir. Hal ini dimungkinkan berkat penyelesaian Proyek genom manusia atau *human genome project* (HGP) dan klasifikasi sistematis jutaan polimorfisme nukleotida tunggal atau *single nucleotide polymorphism* (SNP), melalui proyek HapMap Internasional. Hal ini telah mendorong perkembangan teknologi microarray DNA biaya rendah dengan *throughput* tinggi dan inovasi komputasi



dikonfirmasi dalam studi Konsorsium CARDIoGRAMplusC4D, sehingga total 50 lokus genomik terkait dengan kerentanan PJK yang teridentifikasi telah dilaporkan (11-16).

Hubungan antara polimorfisme genetik dengan risiko PJK dan infark miokard memberikan kesempatan untuk menggunakan informasi genetik dan mengembangkan *genomic risk score* (GRS) dalam meningkatkan prediksi risiko PJK dan MI pada populasi umum dan selanjutnya memandu strategi pencegahan. Faktor genetik yang berkontribusi pada kecenderungan individu untuk suatu *trait* yang kompleks dapat diwakili oleh skor poligenik, suatu faktor kuantitatif terdistribusi normal yang menggambarkan pengaruh genetik secara agregat dari banyak varian genetik umum. Ketika predisposisi genetik yang digambarkan oleh skor poligenik berlaku untuk hasil penyakit biner, PRS dapat digunakan, untuk mencerminkan kerentanan terhadap penyakit (risiko) yang diberikan oleh berbagai varian genetik umum yang diperhitungkan. Akurasi prediksi dari setiap PRS dibatasi oleh heritabilitas yang mendasari suatu penyakit, beberapa faktor secara signifikan mempengaruhi kinerja PRS, termasuk ketepatan perkiraan asosiasi varian umum dari GWAS; populasi spesifik di mana PRS dikembangkan dan diterapkan; serta berbagai pertimbangan metodologi saat mengembangkan PRS (17).

PRS adalah sekumpulan ringkasan statistik untuk asosiasi antara masing-masing (seringkali jutaan) genotipe atau SNP yang dinilai dengan *trait* atau penyakit tertentu. Ringkasan statistik untuk setiap varian genetik, biasanya mencakup identifikasi varian, posisinya dalam genom, klasifikasi risiko dibandingkan alel pelindung (tidak ada efek), ukuran efek dari asosiasi alel per efek dengan *trait* tersebut, ukuran kepercayaan dalam estimasi ukuran efek, dan nilai *p* statistik. Mengingat perbedaan dalam referensi alel di seluruh *platform* genotipe, frekuensi efek alel sering digunakan untuk menyelaraskan *platform* genotipe yang digunakan dalam studi dengan *platform* genotipe yang digunakan untuk melakukan pemeriksaan. Ringkasan statistik GWAS telah tersedia untuk umum yang disediakan oleh konsorsium GWAS, termasuk konsorsium CARDIoGRAMplusC4D untuk

PJK, yang memungkinkan pengembangan metode PRS, perhitungan, dan evaluasi oleh komunitas ilmiah yang lebih luas lagi (18-19).

PRS dihitung baik dengan cara tidak berbobot (*unweighted*) dengan menambahkan nomor alel (0 untuk alel tanpa risiko, 1 untuk satu alel dan 2 untuk kedua alel) atau dengan PRS berbobot (*Weighted*) yaitu biasanya dengan menggunakan ukuran efek yang dilaporkan dari studi referensi, sebagai bobot untuk jumlah alel risiko atau dengan jumlah rata-rata PRS tertimbang, yang diperoleh dengan membagi jumlah alel PRS tertimbang dengan jumlah SNP. Asosiasi PRS dengan risiko PJK telah dinilai dalam berbagai studi (tabel 2). Penambahan PRS ke model penilaian risiko tradisional dapat meningkatkan diskriminasi yang diukur menggunakan statistik AUC atau C-statistik atau menghasilkan perbaikan klasifikasi ulang *Net Risk Index* (NRI). Agar dapat diterapkan secara klinis, PRS harus divalidasi dalam studi prospektif independen. Penelitian tentang topik ini berkembang. Komunitas ilmiah telah memberikan pedoman mengenai desain, kinerja dan pelaporan studi yang menyelidiki prediksi risiko genetik (18,20).

## SNP UNTUK PREDIKSI RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER

Terlepas dari keberhasilan GWAS baru-baru ini, kemajuan dalam memahami fungsi lokus risiko yang diidentifikasi masih terbatas. Khususnya, sebagian besar sinyal untuk PJK yang diidentifikasi oleh pendekatan GWAS merupakan wilayah nonkode protein dari genom. Hal ini tidak mengherankan, mengingat 99% genom adalah pengkode nonprotein, namun menyiratkan efek fungsional yang penting. Daerah ini termasuk non-kode RNA yang dapat mempengaruhi transkripsi gen melalui berbagai mekanisme, promotor aktif dan pengikat, daerah yang mempengaruhi asetilasi dan deasetilasi histon dan *remodeling* kromatin, kerentanan terhadap metilasi DNA, dan mikro-RNA dan situs tempat berikatan mikro RNA (4).

Table 2. Gambaran Umum dan Contoh Jenis PRS pada PJK (21)

| Tipe Skoring PRS pada PJK                                | Penjelasan Singkat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Contoh studi dan literatur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Unweighted PRS (unweighted allele score)</i>          | Jumlah total risiko dari alel varian umum dalam genom individu yang diketahui secara signifikan terkait dengan penyakit (atau <i>trait</i> terkait), tanpa memasukkan perkiraan efek regresi yang berbeda untuk setiap asosiasi varian umum.                                                                                                                          | Kathiresan et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluasi pertama dari prediksi risiko poligenik PJK</li> <li>- PRS dari 9 SNP terkait LDL / HDL tidak tertimbang yang terkait dengan insiden CAD pada studi <i>Malmö Diet and Cancer Study</i> (MDCS)</li> </ul> Thanassoulis et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS terdiri dari 13 SNP CAD tidak tertimbang yang terkait dengan CAC yang lebih tinggi di Framingham Heart Study</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Weighted, limited, clumping and thresholding PRS</i>  | Alel risiko varian umum dikalikan ( <i>weighted</i> ) dengan ukuran efek regresi yang sesuai untuk penyakit yang dikehendaki dan dijumlahkan untuk menghasilkan skor tunggal. Skor biasanya terbatas dengan hanya memberlakukan ambang nilai <i>p</i> yang lebih ketat dan hanya terdiri dari SNP yang terkait dengan penyakit pada <i>genome-wide significance</i> . | Ripatti et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS terdiri dari 13 SNP PJK signifikan di seluruh genom yang terkait dengan insiden PJK di MDCS dan FINRISK</li> </ul> Khera et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS dari 50 SNP PJK <i>genome-wide significant</i> yang terkait dengan PJK klinis dan subklinis di empat kohort</li> <li>- Penurunan risiko poligenik yang ditandai diamati dengan kepatuhan pada perilaku gaya hidup sehat</li> </ul> Mega et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS dari 27 SNP yang signifikan di seluruh genom yang terkait dengan kejadian kejadian CardioVaskular primer dan sekunder di uji klinis JUPITER, ASCOT, CARE, dan PROVE-IT TIMI 22</li> <li>- Manfaat terapi statin pencegahan primer dan sekunder paling menonjol pada kelompok risiko poligenik tinggi</li> </ul> Natarajan et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS dari 57 SNP yang signifikan di seluruh genom yang terkait dengan hasil CV dalam uji coba WOSCOPS</li> <li>- Pengurangan risiko dengan terapi statin paling menonjol di antara kelompok PRS tinggi</li> </ul>                                                                                                                     |
| <i>Weighted, expanded, clumping and thresholding PRS</i> | Jumlah pembobotan alel risiko menggunakan perkiraan efek regresi spesifik alel yang sesuai. Namun, skor yang diperluas biasanya mencakup SNP di bawah ambang <i>genome-wide significance</i> , dengan memberlakukan ambang batas yang lebih liberal untuk signifikansi statistik (nilai <i>P</i> ) dan korelasi SNP ( <i>r</i> <sup>2</sup> )                         | de Vries et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- 152 SNP PJK (49 <i>genome-wide significance</i> dan 103 tidak berkorelasi/sugestif)</li> <li>- Disosiasi dengan insiden PJK dalam studi Rotterdam</li> </ul> Abraham et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS terdiri dari 49310 SNP PJK independen (<i>R</i><sup>2</sup> &lt;0,7)</li> <li>- Peningkatan prediksi untuk insiden PJK di atas <i>Limited CAD PRS</i> sebelumnya, dan lebih baik dari Skor Risiko Framingham</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Weighted, genome-wide PRS</i>                         | Jumlah pembobotan alel risiko menggunakan perkiraan efek regresi spesifik alel yang sesuai. Ambang signifikansi dilonggarkan atau tidak ada untuk memungkinkan penggabungan sejumlah besar SNP, dan perkiraan efek disesuaikan (yaitu, melalui <i>Shrinkage</i> ) berdasarkan tingkat korelasi dengan SNP lain yang disertakan.                                       | Khera et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS -Genome-wide yang terdiri dari 6,6 juta varian genetik menggunakan algoritma LDpred</li> <li>- Risiko poligenik ekstrem PJK di UK Biobank— tingkat risiko yang setara dengan mutasi FH monogenik</li> </ul> Inouye et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- PRS seluruh genom yang terdiri dari ~1,7 juta varian genetik yang berasal dari 3 upaya penemuan PJK terpisah (metaGRS)</li> <li>- Prediksi kejadian PJK di UK Biobank lebih baik daripada faktor risiko klinis tunggal</li> </ul> Damask et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Genome-wide</i> PRS dari 6,6 juta varian genetik diterapkan pada percobaan ODYSSEY-OUTCOMES PCSK-9 Inhibitor</li> <li>- Pasien dengan risiko poligenik tinggi diperkaya untuk kejadian CV berulang dan manfaat pengobatan yang lebih besar dari penghambat PCSK-9</li> </ul> Aragam et al<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Genome-wide</i> PRS dari 6,6 juta varian genetik yang diterapkan pada tiga sistem perawatan kesehatan (Partners, Penn, Mt. Sinai)</li> <li>- Pasien dengan risiko poligenik tinggi tidak sepenuhnya <i>dicapture</i> oleh algoritme pencegahan berbasis pedoman saat ini</li> </ul> |

**MDCS:** Malmö Diet and Cancer Study, **FINRISK:** Finland Cardiovascular Risk Study, **JUPITER:** Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin  
**ASCOT:** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, **CARE:** Cholesterol and Recurrent Events, **PROVE-IT TIMI22:** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22, **WOSCOPS:** West of Scotland Coronary Prevention Study, **ODYSSEY-OUTCOME:** Evaluation of Cardiovascular Outcomes After and Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab, **PCSK-9:** proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Berikut adalah beberapa SNP yang digunakan untuk memprediksi PRS yang mempunyai signifikansi klinis terhadap kejadian PJK, terutama di populasi Asia:

### **Gen *Aldehyde Dehydrogenase 2 family member* (ALDH2) rs761**

*Aldehyde Dehydrogenase 2* (ALDH2) adalah gen pengkode protein yang termasuk dalam keluarga protein aldehida dehidrogenase. Aldehida dehidrogenase adalah enzim kedua dari jalur oksidatif utama metabolisme alkohol, mempunyai dua bentuk isoform yaitu enzim sitosol dan mitokondria, keduanya dapat dibedakan dengan mobilitas elektroforesis, sifat kinetik, dan lokalisasi subselulernya. Kebanyakan orang Kaukasia memiliki dua isozim utama, sementara sekitar 50% orang Asia Timur memiliki isozim sitosol tetapi tidak isozim mitokondria (22).

Pengkodean ALDH2 pada subunit aktif dan tidak aktif dari enzim dikodekan oleh dua alel rs671, yang pada GWAS dengan populasi Jepang menunjukkan bukti asosiasi yang signifikan ( $p = 1,6 \times 10^{-34}$ ). Di mana variasi genetik pada alel Adenin meningkatkan risiko terjadinya PJK non MI dengan *odd ratio* 1,43 dibandingkan dengan alel Guanine. Menggunakan studi proteomik, Chen et al, menemukan bahwa aktivasi enzim ALDH2 berkorelasi dengan penurunan kerusakan jantung iskemik pada model hewan pengerat, sesuai dengan hasil asosiasi PJK (22,23).

### ***Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors 2B antisense* RNA (CDKN2B-AS1) rs10757274**

CDKN2BAS mengodekan RNA *non-coding antisense*, dan terletak di dekat gen CDKN2A-CDKN2B. Fungsi CDKN2BAS belum diketahui secara pasti, tetapi diperkirakan mengatur ekspresi gen pengkode protein tetangga, seperti CDKN2A, CDKN2B, dan MTAP, yang meningkatkan perkembangan aterosklerosis dengan mempengaruhi *remodeling* vaskular, trombogenesis, dan stabilitas plak. Oleh karena itu, ekspresi CDKN2BAS memainkan peran penting dalam perkembangan PJK dengan mengubah dinamika proliferasi sel vaskular (24).

Rs10757274 adalah salah satu polimorfisme gen CDKN2B-AS yang paling intensif diperiksa pada lokus 9p21 untuk mengetahui risiko genetik perkembangan PJK. Dimana alel Guanine mempunyai *odd ratio* 1.37 terhadap terjadinya PJK dibandingkan pada populasi umum dengan alel Adenin (25). Sementara pada studi yang dilakukan Abdulazees S dkk rs4977574 gen CDKN2B-AS dengan alel G menghasilkan *odd ratio* 1,4 dibandingkan dengan pembawa alel A ( $p = 0.0336$ ,  $\chi^2 = 4.5$ ,  $OD = 1.4$ ) (26). Pada sebuah meta-analisa Konsorsium CARDIoGRAM termasuk 14 studi GWAS melibatkan 22.233 kasus PJK dan 64.762 kontrol dan Konsorsium C4D termasuk 3 studi yang melibatkan total 11.165 kasus PJK dan 10.964 kontrol, alel C pada rs 1333049 gen CDKN2B-AS menunjukkan peningkatan risiko terjadi PJK (*odd ratio* 1,25) dibandingkan dengan kontrol (26).

### ***Coiled-Coil Domain Containing 92* (CCDC92)**

Lokus dari gen CCDC92 mempengaruhi ekspresi gen adiposa, menyebabkan adipogenesis yang terganggu, penurunan depot lemak perifer dan, pada akhirnya, meningkatkan risiko penyakit jantung. Studi Klarin melakukan tes GWAS di Inggris Biobank ~9 juta varian urutan DNA dan hubungannya dengan penyakit arteri koroner dan melakukan meta-analisis dengan hasil yang telah dipublikasi dalam mengidentifikasi 15 lokus baru. Mereka mengamati hubungan yang signifikan untuk CCDC92 p.Ser70Cys (rs11057401) dengan persentase lemak tubuh dan rasio lingkar pinggang-pinggul, serta kadar HDL plasma, trigliserida, dan adiponektin. Arah dari hubungan ini adalah tanda resistensi insulin dan lipodistrofi, dan hubungan dengan kadar adiponektin plasma melokalisasi efek genetik ini ke jaringan adiposa (27). Chasman dkk. melakukan GWAS, dan menunjukkan pengaruh genetik gen CCDC92 pada konsentrasi dan ukuran partikel LDL, HDL, dan VLDL (28). Lotta dkk. melakukan analisis genomik integratif yang memberikan bukti bahwa lokus gen CCDC92 mempengaruhi ekspresi gen adiposa, menyebabkan gangguan adipogenesis, mengurangi depot lemak perifer, dan, pada akhirnya, meningkatkan risiko penyakit jantung (29). Studi tersebut di atas telah menunjukkan peran penting dari CCDC92 dalam resistensi insulin, yang selanjutnya akan mempengaruhi risiko PJK.

Pada penelitian Xiao L dkk, dengan 817 pasien PJK dan 724 kontrol pada populasi Han China, mengungkapkan bahwa frekuensi genotipe dan alel SNP rs11057401 berbeda secara signifikan antara pasien PJK dan kontrol. Subjek dengan genotipe AA atau alel A dikaitkan dengan peningkatan risiko PJK (23,5% vs 14,7%, OR = 1,60,  $p = 0,000$ ). Genotipe AA/AT juga dikaitkan dengan peningkatan FPG serum, TC dan penurunan ApoA1 pada PJK (48,1% vs. 40,3%, OR = 1,19,  $p = 0,000$ ) (30).

### Adiponectin (ADIPOQ)

Gen ADIPOQ adalah gen yang menyandikan protein Adiponektin. Adiponektin adalah protein 30-kDa yang terdiri dari domain kolagen N-terminal dan domain globular C-terminal, dengan tingkat sirkulasi mulai dari 0,5 hingga 30  $\mu\text{g/ml}$  (31). Adiponektin berperan dalam mencegah aterosklerosis. Studi epidemiologi menemukan bahwa kadar adiponektin dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian *cross-sectional* telah menunjukkan bahwa hipoadiponektinemia juga dikaitkan dengan prevalensi PJK. Studi prospektif juga menemukan hubungan terbalik yang signifikan antara adiponektin dan PJK (32).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa polimorfisme tertentu dalam gen pengkode adiponektin ADIPOQ sangat terkait dengan kadar adiponektin. Meta-analisis yang dilakukan oleh Zhang H dkk, yang menggabungkan 24 studi dan melibatkan 7.835 kasus dan 14.023 kontrol untuk setiap polimorfisme, memberikan indikasi yang jelas tentang hubungan yang signifikan antara SNP, rs1501299 dan rs266729, di ADIPOQ dan PJK. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa alel rs266729G meningkatkan kemungkinan PJK (OR=1,09, 95% CI: 0,99, 1,19, *random-effects method*), sedangkan alel rs1501299T sebaliknya menurunkan risiko PJK (OR=0,89, 95%CI: 0,81, 0,99) (33).

### Adaptor proteins containing PH domain PTB domain, and leucine zipper motif 2 (APPL2)

Adiponektin adalah adipositokin yang disekresi adiposit dengan efek antidiabetes dan antiaterogenik. Adiponektin memberikan efeknya melalui dua reseptor membran,

AdipoR1 dan AdipoR2, di jaringan perifer seperti otot rangka, hati, dan sel endotel vaskular. Adaptor protein yang mengandung domain PH, domain PTB, dan motif zipper leusin 1 dan 2 (APPL1 / 2) sebagai adaptor multifungsi dan efektor *small GTPase Rab5* yang berfungsi pada endositosis dini, diperlukan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel. APPL1 / 2 dalam bentuk homodimer atau heterodimer bertindak sebagai adaptor perantara yang menghubungkan reseptor adiponektin dengan AMP-activated protein kinase (AMPK) yang kemudian mengaktifkan adenosin monofosfat (AMP) yang memediasi produksi NO dan selanjutnya menghasilkan efek vasodilatasi (34).

Gen APPL1 pada kromosom 3p21.1-p14.3 mencakup delapan ekson berukuran 45,7 kb. Gen APPL2 terletak pada chromosome12q24.1 dengan 21 ekson pada rentang 62.9 kb. rs4640525 di lokus APPL1 berkaitan dengan risiko PJK pada pasien diabetes melitus tipe 2 populasi Han Cina. Risiko PJK untuk pembawa genotipe CC adalah 2-3 kali lebih tinggi daripada untuk non-karier ( $p=0,010$ ). Setelah dilakukan penyesuaian, hasilnya konsisten dengan risiko yang jauh lebih tinggi, yang menunjukkan bahwa rs4640525 tidak bergantung pada faktor risiko lain yang untuk PJK pada pasien diabetes melitus tipe 2 populasi Han Cina (OR=2,830, 95% CI 1,285-6,230,  $p=0,010$ ). Staiger et al, melaporkan bahwa variasi genetik pada lokus APPL1 tidak berkorelasi dengan sifat metabolik atau inflamasi pada populasi Kaukasia secara umum. Hal ini menunjukkan adanya heterogenitas genetik antar etnis pada rs4640525. Rs11112412 pada lokus APPL2 dikaitkan dengan risiko PJK pada individu dengan diabetes melitus tipe 2, dan tetap menunjukkan signifikansi setelah penyesuaian pada faktor risiko PJK, hal ini menunjukkan bahwa SNP berkontribusi secara independen terhadap risiko PJK dalam populasi. Dimana Pembawa alel Homozigot AA meningkatkan risiko PJK dibandingkan dengan homozigot GG (OR'=5,697, 95% CI 1,006-32,257,  $p=0,049$ ) (35).

### Cubilin (CUBN)

Gen CUBN mengkodekan cubilin yang merupakan reseptor kompleks faktor intrinsik (IF) - vitamin B12. Cubilin adalah protein membran perifer yang mengenali kompleks IF dan

vitamin B12 di ileum distal, berperan dalam proses endositosis Vitamin B12. Variasi genetik pada gen CUBN dengan Alel G pada rs11254363 dikaitkan dengan penurunan risiko PJK dibandingkan dengan alel A. Hasil GWAS menunjukkan bahwa alel rs11254363 G secara signifikan berhubungan dengan peningkatan kadar vitamin B12. Sebagai koenzim, vitamin B12 bermanfaat untuk pemeliharaan aktivitas metionin sintase, akumulasi donor metil, dan metabolisme homosistein. Oleh karena itu, pembawa alel rs11254363 G memberikan proteksi terhadap PJK karena tingginya tingkat vitamin B12 terutama pada saat fase embrionik (OR=0.44, 95% CI=0.28-0.70). Namun demikian, masih diperlukan studi fungsional lebih lanjut pada rs11254363 untuk menjelaskan bagaimana varian ini mempengaruhi regulasi gen CUBN atau fungsi protein CUBN (36).

### **Cytocrom P450 19 (CYP19)**

Gen CYP19 terletak pada kode kromosom 15q21.1 yang mengodekan protein, dikenal sebagai aromatase. Aktivitas aromatase mempengaruhi metabolisme androgen dan estrogen. Selain itu, aromatase adalah enzim kunci dalam konversi androgen menjadi estrogen dan memainkan peran penting dalam keseimbangan kadar hormon seks di berbagai jaringan. Aromatase telah ditemukan diproduksi di ovarium, jaringan adiposa, tulang, otak, dan terutama ekspresi aromatase telah diamati pada jenis sel vaskular seperti sel otot polos, sel endotel dan sel jantung/kardiomiosit yang belum matang.

Polimorfisme pada gen CYP19 secara signifikan memberikan variasi pada tingkat ekspresi hormon seks. Ketidakseimbangan rasio estrogen/androgen, dikaitkan dengan perkembangan PJK, Zhang dkk. menemukan bahwa SNP di CYP19 berkaitan dengan aktivitas aromatase dan dikaitkan dengan rasio estradiol/testosteron. Hasil penelitian Wang B dkk, menunjukkan bahwa distribusi genotipe rs2289105 pada pasien PJK berbeda secara signifikan dari kontrol, dan genotipe CT heterozigot dikaitkan dengan risiko PJK yang secara signifikan lebih rendah daripada genotipe CC homozigot *wild type*. Selain itu, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam risiko PJK yang ditemukan antara

TT homozigot dan CC homozigot. Sehingga genotipe CT rs2289105 pada gen CYP19 dapat menjadi penanda genetik yang memberikan proteksi pada PJK (37).

### **Fatty Acid Desaturase (FADS)**

*Poly unsaturated fatty acid* (PUFA) dianggap sebagai nutrisi penting untuk mengatur kesehatan manusia. Sebagai salah satu contoh adalah asam arakidonat yang merupakan promotor proses inflamasi, termasuk pada inflamasi derajat rendah pada dinding pembuluh darah yang berkontribusi pada terjadinya PJK. Pada subjek dengan kadar asam arakidonat yang lebih tinggi mungkin memiliki risiko penyakit vaskular yang lebih besar. Enzim yang berperan dalam metabolisme PUFA adalah desaturase delta 5 dan delta 6, yang disandi oleh gen *Fatty acid desaturase 1* and *2* (FADS1 dan FADS2), masing-masing, adalah enzim kunci dalam metabolisme PUFA. Gugus gen FADS terletak pada kromosom 11 (11q12-13.1) dan mencakup gen ketiga, FADS3, yang memiliki 52% identitas urutan sama dengan FADS1 dan 62% sama dengan FADS2. Fungsi FADS3 masih belum diketahui dengan jelas, namun diduga memiliki aktivitas desaturase karena urutannya homolog dengan FADS1 dan FADS2 (38).

SNP dalam gen FADS telah dikaitkan dengan konsentrasi PUFA di dalam darah melalui GWAS. Pada rs1000778 di FADS3 dalam model resesif (AA vs GG-GA) secara signifikan terkait dengan PJK yang telah disesuaikan terhadap faktor risiko yang lain. Alel minor AA rs1000778 dikaitkan dengan risiko CAD yang lebih rendah (OR = 0,37, 95% CI: 0,15-0,89, P = 0,025). Pada kelompok kontrol, terdapat perbedaan yang signifikan pada konsentrasi kolesterol total, menggunakan model genetik resesif, rs174575 (C/G) pada FADS2 dan untuk rs174450 (A/C) dan rs7115739 (G/T) di FADS3 (P=0,053, 0,016 dan 0,018, masing-masing) (38).

## SNP UNTUK PREDIKSI RISIKO INFARK MIOKARD

Infark Miokard merupakan bentuk paling parah dari PJK, ditandai dengan oklusi arteri koroner, yang mengakibatkan kerusakan iskemik miokardium. Oklusi arteri koroner ditandai dengan pecahnya plak dengan diikuti oleh proses trombogenesis, yang baru-baru ini dianggap sebagai kondisi inflamasi kronis yang melibatkan akumulasi lipid, metabolisme matriks ekstraseluler abnormal, imunitas bawaan dengan makrofag, dan respons imun adaptif dengan limfosit T dan limfosit B. Meskipun kemajuan yang sangat pesat dalam strategi pencegahan dan/atau pengobatan, infark miokard masih merupakan salah satu penyebab utama kematian pada populasi Asia.

Patogenesis infark miokard dianggap sebagai efek kumulatif dari berbagai faktor genetik dan lingkungan. Untuk aspek genetik, diketahui paling tidak terdapat 55 lokus kerentanan yang berhubungan dengan PJK termasuk infark miokard. Kebanyakan dari mereka teridentifikasi pada populasi Eropa. GWAS pada populasi Asia telah mengidentifikasi lokus baru yang mengindikasikan risiko terhadap terjadinya infark miokard.

Selain pada PJK, PRS juga telah dikembangkan untuk memperkirakan risiko terjadinya infark miokard. Berikut adalah beberapa SNP yang terkait dengan infark miokard yang digunakan dalam PRS populasi Asia:

### BRCA1-associated protein (BRAP)

BRAP pada awalnya diidentifikasi sebagai protein yang mengikat sinyal peptida *breast cancer suppressor protein* (BRCA1), dan dikenal sebagai ligase ubiquitin E3 yang berasosiasi dengan kinase ras dan memodulasi *mitogen activated protein* (MAP) yang memberi sinyal melalui regulasi aktivitas dari *kinase suppressor of ras* (KSR). Jalur pensinyalan MAP kinase dikenal sebagai regulator kelangsungan hidup sel, pertumbuhan, diferensiasi, transformasi dan produksi faktor-faktor proinflamasi. Galektin-2 juga telah terlibat dalam jalur inflamasi melalui interaksi dengan limfotoksin-a dan

protein tubulin 2. Ekspresi BRAP yang lebih tinggi pada alel minor intron 3 (alel G) dapat meningkatkan derajat inflamasi melalui aktivasi protein NF- $\kappa$ B dan memiliki peran penting dalam patogenesis infark miokard. Potensi mekanisme yang lain adalah adanya hubungan protein BRAP dengan aktivasi sel endotel arteri koroner yang terlibat dalam ketidakstabilan atau pecahnya plak.

Pada GWAS dua SNP di BRAP yang menunjukkan asosiasi yang sangat kuat terhadap infark miokard, tetapi tidak menyebabkan substitusi asam amino pada ekspresi protein yang dihasilkan. Mekanisme molekular pada kedua rs tersebut belum diketahui secara pasti, SNP tersebut adalah, rs11066001 (intron 3, 270A4G) dan rs3782886 (ekson 5, 90A4G; R241R). Pengujian dua SNP ini di 2.475 kasus dan 2.778 kontrol, dan menemukan hubungan yang kuat dengan infark miokard ( $X^2=83.6$ ,  $P = 3.0 \times 10^{-38}$ ,  $OR=1.48$ , dengan perbandingan frekuensi alel rs11066001) Untuk mengkonfirmasi lebih lanjut hubungan tersebut, pengujian terhadap dua panel tambahan, 862 kasus dan 1.113 kontrol dari populasi Jepang dan 349 kasus dan 994 kontrol dari populasi Taiwan, dan mengkonfirmasi asosiasi rs11066001 dan rs3782886 dengan infark miokard (39).

### Interleukin 4 (IL-4)

Interleukin-4 (IL-4) adalah sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh sel Th2, eosinofil, dan sel mast. IL-4 memediasi respons imun humoral dan memberikan efek anti-inflamasi dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi dan dengan mengubah profil ekspresi makrofag. SNP dalam gen IL-4 berkaitan dengan ekspresi IL-4 yang berhubungan perkembangan dan progresi penyakit kompleks. Pada gen IL-4 beberapa SNP telah diidentifikasi di antaranya adalah, IL4-589C> T (rs2243250), Pada *Study Myocard Infraction Leiden* (SMILE) melibatkan 560 pria dengan infark miokard pertama dan 646 subjek kontrol menunjukkan hubungan keseluruhan terhadap genotipe -589C> T [(OR) 0,84; 95% CI 0,37-1,95 untuk -589TT dan 0,82; 95% CI 0.62-1.07 untuk -589CT dibandingkan dengan -589CC]. Pada pasien <50 tahun, pembawa satu atau dua alel -589T dikaitkan dengan penurunan risiko infark miokard (OR 0,57; 95% CI 0,34-0,95).

Hasil ini direplikasi dalam studi Valencia yang melibatkan 305 pasien dengan infark miokard pada  $\leq 52$  tahun (pria dan wanita) dan 310 subjek kontrol di mana pembawa satu atau dua alel -589T memiliki penurunan risiko infark miokard (OR 0,67; 95% CI 0,47-0,95), dengan efek perlindungan yang kuat dari alel -589T homozigot -589T (OR 0,33; 95% CI 0,10-1,05) (40).

#### **Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 4 (TNFSF4)**

*Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4* (TNFSF4), juga dikenal sebagai ligan Ox40 (Ox40L), memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis. Beberapa penelitian melaporkan hubungan antara polimorfisme rs3850641 dari gen TNFSF4 dan risiko infark miokard. Lu C, dkk melakukan studi kasus-kontrol melibatkan 454 kasus dan 512 kontrol pada populasi Han Cina, dalam penelitian ini menemukan bahwa genotipe AA (AA vs GG: OR & 95% (CI), 2,00 (95% CI, 1,04-3,86),  $p = 0,039$ ; AA vs AG + GG: OR :1.93 (95% CI 1,00-3,70)  $P = 0,049$ ) atau pembawa alel A (A vs. G: OR 1,27 (95% CI 1,00-1,60),  $P = 0,047$ ) dari polimorfisme rs3850641 dari gen TNFSF4 meningkatkan risiko dari infark miokard. Dalam kesimpulannya, studi kasus-kontrol ini menegaskan bahwa polimorfisme rs3850641 dari gen TNFSF4 meningkatkan risiko infark miokard (41).

#### **Matrix Metalloproteinases (MMP)**

*Matrix Metalloproteinases* (MMP) terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dari plak koroner, termasuk penipisan *fibrous cap*. sering mengakibatkan infark miokard akut. MMP dihambat oleh *tissue inhibitor metalloproteinases* (TIMP). MMP dan TIMP mewakili jalur biologis penting yang dapat memodulasi risiko infark miokard akut (42).

rs17576 merupakan salah satu dari dua SNP dalam gen MMP9 yang terkait dengan peningkatan risiko infark miokard, tetapi bukan PJK. *Odd Ratio* yang relatif lemah untuk pembawa satu alel rs17576 (A) adalah 1,15 ( $p = 0,26$ ), dan untuk (A; A) homozigot, 1,09 ( $p = 0,33$ ). Namun, penelitian terhadap >5.000 pasien Kaukasia dengan infark miokard juga menunjukkan bahwa genotipe komposit

(yaitu haplotipe tanpa fase) dari dua SNP MMP9 (masing-masing rs3918242 dan rs17576) menghasilkan *odd ratio* yang signifikan sebesar 1,25 (CI: 1,07 - 1,48,  $p = 0,007$ ) untuk kombinasi (C; T) / (A; G) dibandingkan dengan (C; C)/(G;G) kombinasi genotipe (42).

#### **Glycoprotein IIIa (ITGB3)**

Infark miokard biasanya dipicu oleh trombosis akibat rupturnya plak koroner yang pecah dan dapat diterapi secara efektif dengan terapi fibrinolitik. Trombosit, koagulasi, dan fibrinolisis mempunyai peran sentral dalam patofisiologi akut infark miokard pada pasien dengan aterosklerosis koroner. Polimorfisme dalam gen yang menyandikan protein kunci dalam sistem ini akan memengaruhi kerentanan pasien untuk mengembangkan infark miokard akut. Polimorfisme dalam glikoprotein IIIa (ITGB3.13, Leu59Pro, rs5918) telah dikaitkan dengan risiko terjadinya infark miokard. Sebuah meta-analisis terbaru dari 43 penelitian yang membandingkan kasus dengan kontrol yang sehat melaporkan heterogenitas yang signifikan di antara hasil penelitian dan tidak ada efek keseluruhan dari polimorfisme Leu59Pro pada penyakit koroner. Bray et al menemukan Leu59Pro dikaitkan dengan tingkat kejadian berikutnya yang lebih tinggi dalam populasi pasien dengan PJK. Walter et al. melaporkan bahwa polimorfisme ini dikaitkan dengan trombosis stent, dan Zotz et al. melaporkan bahwa polimorfisme tersebut terkait dengan infark miokard akut pada pasien yang lebih muda dengan penyakit koroner. Studi ini menunjukkan bahwa polimorfisme Leu59Pro meningkatkan aktifitas protrombotik pada pasien dengan aterosklerosis dan dengan demikian meningkatkan kerentanan terhadap infark miokard akut (43).

#### **Gen Cyclin M2(CNNM2)**

Produk ekspresi gen CNNM2 adalah siklin M2. Protein adalah anggota keluarga protein siklus sel, dan pengangkut ion magnesium. Protein siklin M2 memainkan peran penting dalam homeostasis magnesium dengan memediasi transpor epitel dan reabsorpsi  $Mg^{2+}$  oleh ginjal. Mutasi gen CNNM 2 dapat menyebabkan konsentrasi ion magnesium serum rendah, yang dapat menyebabkan hipomagnesemia (Meyer et al., 2010; Stuiver et al., 2011). Sedangkan

penurunan konsentrasi ion magnesium dikaitkan dengan penyakit jantung koroner dan aterosklerosis. Jadi, fungsi utama gen *CNNM2* adalah mengatur keseimbangan ion magnesium dalam tubuh (44).

Pada sebuah *case-control association study*, kohort dari 2.365 pasien infark miokard dan 2.678 kontrol dari populasi Cina, pada pembawa alel A rs12413409 menunjukkan OR terkait infark miokard yang konsisten dan signifikan pada populasi Eropa dan Cina dibandingkan dengan pembawa alel G (pada studi ini Odd ratio 1.12, 95% CI,  $p=0.0045$ ). Pada SNP rs12413409 mewakili wilayah gen *CYP17A1-CNNM2-NT5C2* juga dikaitkan dengan peningkatan *heart rate* ( $P = 0,003$ ) dan peningkatan rasio pinggang/pinggul ( $P = 0,002$ ) (44).

### ***Lysosomal Acid Lipase (LIPA)***

Gen *LIPA* mengodekan enzim lipase A, lipase asam lisosom (juga dikenal sebagai kolesterol ester hidrolase). Enzim ini berfungsi di dalam lisosom untuk mengkatalisis hidrolisis kolesterol ester dan trigliserida. Lipase asam lisosom memisahkan kolesterol dari asam lemak yang digunakan untuk menghasilkan energi (44).

SNPs dari rs1412444 pada gen *LIPA* menunjukkan hubungan yang lebih kuat dengan infark miokard dalam penelitian yang dilakukan oleh Wang Y et al. pada populasi Cina daripada pasien PJK di Kaukasia. Hal ini mungkin disebabkan fakta bahwa infark miokard adalah manifestasi klinis paling serius dari PJK dan menunjukkan hubungan yang lebih bermakna dengan SNP terkait PJK (44).

### ***Chemokine (C-X-C motif) Ligand 12 (CXCL12)***

Gen antimikroba ini mengodekan anggota kemokin alfa yang berfungsi sebagai ligan untuk reseptor *G-protein coupled*, kemokin (motif CXC) reseptor 4, dan berperan dalam beragam fungsi seluler yang beragam, termasuk embriogenesis, *immune surveillance*, respons inflamasi, homeostasis jaringan, serta pertumbuhan dan metastasis tumor. Mutasi pada gen ini dikaitkan dengan resistensi terhadap infeksi *human immunodeficiency virus* tipe 1.

SNP rs1746048 pada *CXCL12* terkait dengan kejadian infark miokard, hubungan yang signifikan pada alel rs1746048-C ditemukan pada populasi Han Cina ( $\chi^2 = 5,41$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0,02$ ). Hal ini dibuktikan dengan meta-analisis dari sepuluh studi pada lebih dari 107.000 sample yang menegaskan bahwa rs1746048 adalah faktor risiko PJK terkait dengan infark miokard ( $P < 0,0001$ , OR = 1,12, 95% CI = 1,09-1,15) (45).

### ***Butyrophilin, subfamili 2, gen anggota A1BTN2A1***

*BTN2A1* adalah anggota dari subfamili gen *BTN2*, yang menyandikan protein yang termasuk dalam famili protein *butyrophilin*. *BTN2A1* adalah protein B-box membran plasma integral yang berkontribusi terhadap metabolisme lipid, asam lemak, dan sterol (Entrez Gene, NCBI). MRNA *BTN2A1* ditemukan pada sebagian besar jaringan manusia, termasuk pada sel kekebalan yang bersirkulasi. Analisis imunohistokimia menunjukkan bahwa *BTN2A1* diekspresikan dalam otot polos pembuluh darah dan sel endotel dari arteri koroner dan miokardium. Protein *butyrophilin* mengatur fungsi kekebalan, dan polimorfisme dalam urutan kode dari gen yang sesuai telah dikaitkan dengan predisposisi untuk penyakit inflamasi (46).

Hasil penelitian Yamad Y et al. menunjukkan bahwa *BTN2A1* rs6929846 secara signifikan terkait dengan infark miokard pada individu Jepang. Risiko alel T rs6929846 dikaitkan dengan peningkatan aktivitas transkripsi *BTN2A1*. Selain itu, kelebihan *BTN2A1* mengakibatkan penurunan regulasi ekspresi elastin dan peningkatan regulasi MMP3 dan IL5 dalam sel kultur. Pengamatan ini menunjukkan bahwa alel T rs6929846 gen *BTN2A1* dapat mempercepat proses inflamasi (46).

### ***CD14***

*CD14* merupakan reseptor monosit pada lipopolisakarida bakteri (LPS, endotoksin) yang menjadi mediator penting dari respon inflamasi dalam proses aterosklerosis. LPS, komponen membran luar dari bakteri gram negatif yang diproduksi oleh agen infeksius, merupakan penginduksi peradangan yang kuat dan menstimulasi sintesis dari *tumor*

*necrosis factor-alpha*, interleukin, dan *growth factor* pada monosit dan sel endotel. Ketika LPS berinteraksi dengan protein pengikat LPS dan CD14, ekspresi gen inflamasi dan molekul adhesi diaktifkan melalui induksi *Nuclear factor-κB* (NFκB) dan pensinyalan protein-kinase yang diaktifkan oleh mitogen. Mekanisme ini diyakini berperan dalam inisiasi dan perkembangan aterosklerosis (47).

Studi polimorfisme C-260 T pada area promotor gen CD14 yang dilakukan pada 502 pasien infark miokard dan 527 subjek kontrol telah dilakukan oleh Honda S et al. Distribusi genotipe polimorfisme CD14 adalah sebagai berikut: pasien; T / T 32,5%, C / T 48,2%, C / C 19,3%, dan kontrol; T / T 25,4%, C / T 52,8%, C / C 21,8%. Frekuensi homozigot T / T secara signifikan lebih tinggi pada pasien (OR = 1,41, P = 0,013) dibandingkan pada kelompok kontrol, menunjukkan hubungan polimorfisme CD14 dengan infark miokard pada populasi Jepang. Analisis stratifikasi selanjutnya menunjukkan bahwa hubungan tersebut lebih menonjol pada wanita dan pada pasien dengan indeks massa tubuh yang relatif rendah, menunjukkan bahwa kontribusi risiko genetik terkait CD14 terhadap infark miokard berbeda dalam hal jenis kelamin dan latar belakang kebiasaan (47).

#### ***Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR)***

SNP gen MTHFR rs1801133 homozigot TT menyebabkan penurunan aktifitas dari MTHFR dan terkait dengan peningkatan kadar Homosistein. Peningkatan kadar homosistein berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya PJK melalui peningkatan faktor koagulasi yang berperan dalam Atherothrombosis. Pada studi Ralidis dkk, SNP MTHFR rs1801133 homozigot TT juga berasosiasi dengan peningkatan risiko terjadi MI terutama pada pasien dengan hasil angiografi normal (MI and “normal” coronary arteries (MINCA)) dengan OR 3,4 (95% CI, 1.1-10.4, p= 0.03) dibandingkan dengan pembawa alel CC, ditandai dengan penggantian sitosin dengan timidin, menyebabkan penurunan aktivitas MTHFR dan terkait dengan peningkatan kadar homosistein sedang (48).

#### ***Adiponectin (ADIPOQ) dan Adiponectin Receptor (ADIPOR)***

Adiponektin adalah adipokin kardioprotektif, dan kadar adiponektin serum yang tinggi menurunkan risiko terjadinya infark miokard. Gen yang menyandi adiponektin merupakan kandidat yang menjanjikan dalam penentuan dasar risiko infark miokard berdasarkan polimorfisme gen tersebut. Hal ini terbukti pada sebuah *case control study* berbasis rumah sakit yang melibatkan 717 pasien infark miokard dan 612 kontrol. Studi ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan polimorfisme gen ADIPOQ dan gen adiponektin reseptor-2 (ADIPOR2) dengan infark miokard pada populasi Han Cina, mengungkapkan bahwa pembawa alel GG pada rs2241766 gen ADIPOQ (OR = 4,16, 95% CI: 1,83-9,49, p = 0,001) dan pembawa alel CC pada rs10773989 gen ADIPOR2 (OR = 8,40, 95% CI: 2,54-27,8, p <0,001) dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard yang signifikan (49).

#### ***Lipoprotein lipase (LPL)***

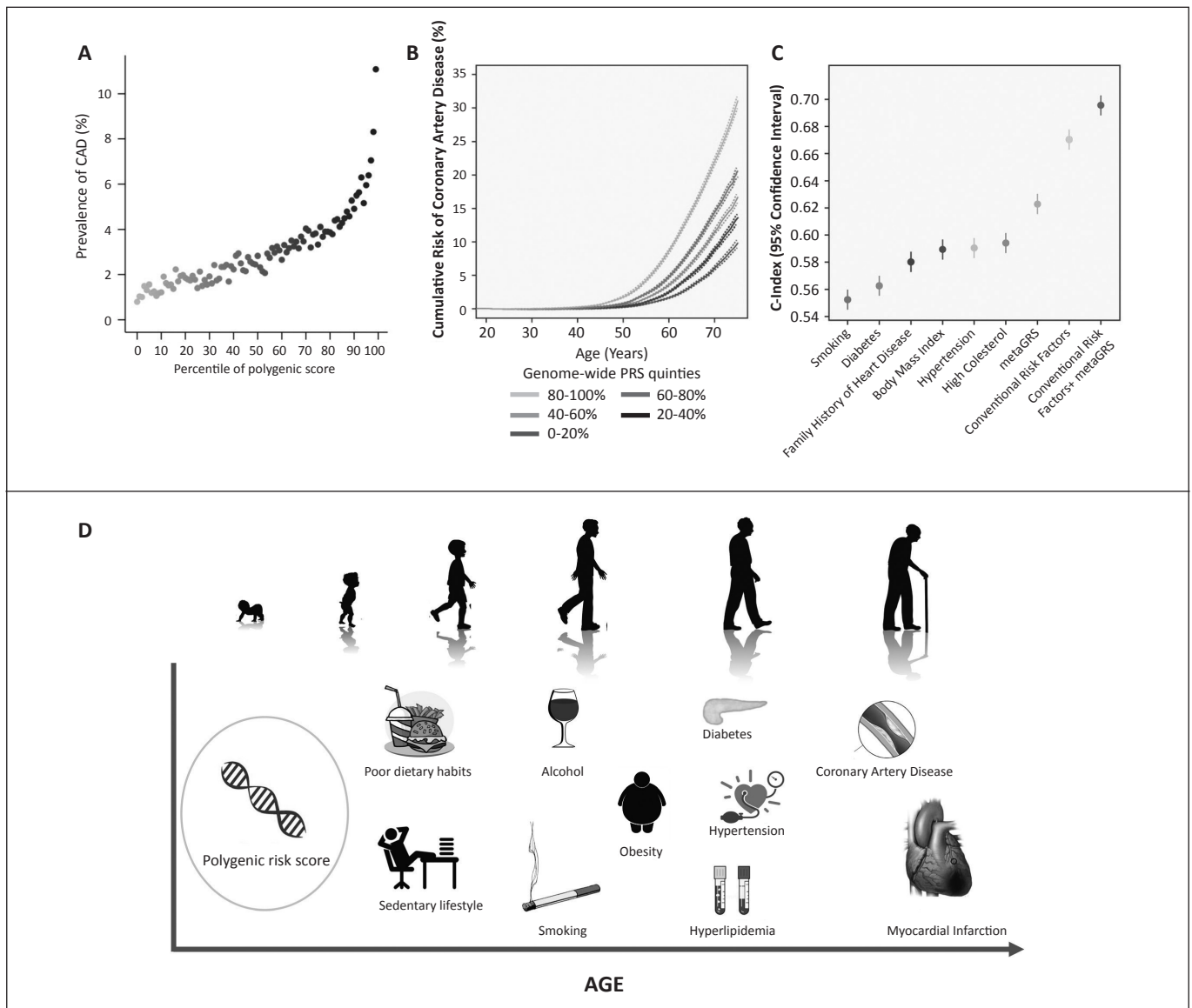
LPL manusia terdiri dari 448 asam amino glikoprotein yang disintesis dan disekresikan oleh banyak jaringan, kemudian diangkut ke permukaan luminal sel endotel vaskular. LPL menghidrolisis lipoprotein kaya trigliserida termasuk kilomikron dan *very-low-density lipoprotein* (VLDL) dan oleh karena itu LPL memainkan peran sentral dalam metabolisme lipid. Dengan demikian, penurunan aktivitas LPL dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid yang terkait dengan hiperlipidemia klinis yang berkontribusi pada berbagai kondisi patogen termasuk infark miokard (50).

### ***APLIKASI POLYGENIC RISK SCORE (PRS) UNTUK PENCEGAHAN TERJADINYA PJK***

Kegunaan klinis dari setiap alat prognostikasi risiko bergantung pada akurasi prediktif dan potensi tindak lanjut pencegahan yang bisa dilakukan. Penelitian terbaru telah membuktikan bahwa memungkinkan untuk melakukan tindakan pencegahan berdasarkan PRS untuk PJK, yaitu dengan memodifikasi risiko melalui strategi nonfarmakologis dan farmakologis (21).

Dalam studi observasional di 4 kohort independen ( $N = 55685$ ), PRS PJK (dari 50 SNP *wide-genome significance*) sangat berkaitan dengan kejadian PJK klinis dan subklinis, tetapi risiko terhadap terjadinya PJK menurun secara signifikan karena kepatuhan terhadap gaya hidup sehat, yang didefinisikan setidaknya 3 dari 4 perilaku gaya hidup sehat (tidak merokok, tidak obesitas, diet sehat, dan aktivitas fisik teratur). Secara khusus, individu dalam kuintil PRS tertinggi yang mengikuti gaya hidup sehat mencapai penurunan risiko penyakit hingga

50% secara konsisten serta penurunan yang signifikan pada kalsifikasi koroner arteri dibandingkan dengan individu dengan risiko genetik tinggi yang tidak berkomitmen pada gaya hidup sehat. Khususnya, sub kelompok PRS tinggi dengan gaya hidup sehat mencapai tingkat risiko penyakit yang setara dengan (atau di bawah) mereka yang memiliki risiko genetik rendah tetapi dengan kebiasaan gaya hidup yang tidak sehat. Analisis serupa di Biobank Inggris ( $N = 339.003$ ) menghasilkan temuan efek *log-additive* yang diamati dari risiko genetik dan



**Gambar 3.** *Genome-wide polygenic risk scores* (21)

- Identifikasi predisposisi yang ditandai dan diwariskan ke PJK;
- Memberikan perkiraan risiko seumur hidup;
- menambah kemampuan diskriminatif faktor risiko klinis;
- Kerentanan genetik terhadap penyakit arteri koroner digambarkan oleh skor risiko poligenik, yang dapat diukur sebelum munculnya risiko akibat gaya hidup dan faktor risiko klinis, dan memberikan kesempatan awal untuk menerapkan tindakan terfokus untuk pencegahan penyakit jantung koroner maupun infark miokard.

perilaku sehat pada kemungkinan mengembangkan penyakit kardiovaskular, dalam studi tersebut menegaskan pentingnya modifikasi gaya hidup untuk populasi pada umumnya, khususnya bagi mereka dengan kecenderungan genetik tinggi terhadap penyakit kardiovaskular (51).

Dalam hal terapi farmakologis, penilaian Inouye dkk terhadap sampel UK Biobank, menunjukkan penurunan risiko PJK pada individu dengan PRS tinggi yang melaporkan penggunaan statin secara mandiri. Pengamatan ini didukung dengan baik oleh analisis *post hoc* genetik dari kohort uji klinis yang telah menunjukkan manfaat nyata dari terapi penurun lipid untuk mengurangi kejadian kardiovaskular pada mereka yang berisiko tinggi secara poligenik. Dalam analisis uji coba statin sebagai pencegahan primer dari studi *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) dan *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT), Mega dkk. mengamati hubungan yang kuat antara PRS PJK (27 SNP *weighted genome-wide significance*) dan kejadian kardiovaskular independen terhadap faktor risiko tradisional. Selain itu, peningkatan manfaat statin tercatat meningkat dari strata PRS rendah (20% terbawah), menengah (60% PRS tengah), dan tinggi (20% teratas PRS), hal ini membuktikan penggunaan statin menunjukkan manfaat yang paling tinggi pada populasi dengan PRS tinggi terhadap PJK, dan efisiensi terapi juga dapat diterapkan pada kelompok dengan PRS PJK yang rendah. Fenomena serupa diamati dalam analisis genetik uji coba statin pencegahan primer *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), di mana PRS PJK (57 SNP *Wide-genome significance*) dikaitkan dengan *outcome* kardiovaskular. Pada studi tersebut penurunan risiko dengan terapi statin paling menonjol terlihat pada kelompok yang mempunyai risiko poligenik tinggi terhadap PJK (20% teratas dari PRS). Sebuah meta-analisis dari tiga *trial* pencegahan PJK yaitu JUPITER, ASCOT, dan WOSCOPS menunjukkan pengurangan risiko absolut pada mereka yang berisiko poligenik tinggi 3,6% versus 1,3%. Dibanding kelompok yang lain, temuan ini menunjukkan kegunaan PRS PJK untuk mengidentifikasi pasien yang paling mungkin merespons terapi statin sebagai

pencegahan primer, sehingga mengurangi kebutuhan terapi yang diperlukan untuk pengobatan dalam mencapai manfaat pengobatan secara luas (52).

Penelitian sebelumnya tentang PRS PJK telah menunjukkan kinerja variabel yang berkaitan dengan prediksi kejadian kardiovaskular berulang. Uji klinis pencegahan sekunder memfasilitasi penilaian yang ketat dari prediksi kejadian berulang dan respons terhadap terapi melalui interogasi populasi penelitian yang berfenotipe baik dengan penanganan penyakit kardiovaskular (21).

Mega dkk, menganalisis 27-SNP PRS PJK untuk menilai peran PRS dalam pencegahan sekunder pada studi CARE dan PROVE-IT TIMI. Dengan sample 2 studi tersebut, Mega dkk. membandingkan subkelompok risiko genetik terhadap kejadian kardiovaskular berulang. Dalam studi tersebut membandingkan sub kelompok PRS tinggi dan menengah terhadap sub kelompok PRS rendah terhadap kejadian kardiovaskular berulang. *Hazard Ratio* yang telah disesuaikan terhadap multivariabel untuk PJK berulang adalah 1,65 ( $P = 0,0030$ ), pada subkelompok yang berisiko poligenik menengah dan 1,81 ( $P = 0,0029$ ) untuk mereka yang berisiko poligenik tinggi. Pengurangan risiko absolut dan relatif dinilai lagi di seluruh strata risiko genetik, dengan risiko poligenik tinggi mendapatkan manfaat terbesar dari terapi statin pada pencegahan sekunder (53).

## PENUTUP

Kemajuan pesat selama dua dekade terakhir dalam pemahaman biologi terkait dengan sifat kompleks dan genetika PJK telah memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme penyakit dan pengembangan prediktor poligenik yang kuat yang mampu memetakan risiko seumur hidup terhadap PJK maupun infark miokard. Hal ini tentunya sangat membantu strategi dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat PJK dan infark miokard, menjadi lebih efektif dan efisien. Sejak tahun 2019 Laboratorium Klinik Prodia telah mengerjakan

secara rutin pemeriksaan genomik untuk mengidentifikasi risiko terhadap PJK, infark miokard, stroke, intrakranial aneurisme, atrial fibrilasi, familial hiperkolesterolemia, hipertensi dan obesitas. Pemeriksaan ini diberi nama VASCULARisk yang menganalisis 127 varian dari 96 gen yang terkait dengan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular untuk mengklasifikasi risiko ke dalam kelompok *low risk*, *average risk*, *elevated risk*, dan *high risk* terhadap penyakit tersebut. Dengan demikian upaya pencegahan dapat direncanakan lebih terukur sesuai dengan stratifikasi risiko tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Natarajan P. Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease: The First Risk Factor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1894-97.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177-e232.
3. Ahmed B. New insights into the pathophysiology, classification, and diagnosis of coronary microvascular dysfunction. *Coron Artery Dis*. 2014;25(5):439-449.
4. Knowles JW, Ashley EA. Cardiovascular disease: the rise of the genetic risk score. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002546.
5. Ambrose J, Singh M. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000Prime Rep*. 2015; 7: 08.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-e1143.
7. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med*. 2002;252:247-54.
8. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578-89.
9. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008;322:881-8.
10. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al; International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851-861.
11. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. *PLoS Med*. 2015;12:e1001779.
12. Klarin D, Zhu QM, Emdin CA, Chaffin M, Horner S, McMillan BJ, et al. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet*. 2017;49:1392-1397.
13. Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, et al. EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2017;49:1385-91.
14. Verweij N, Eppinga RN, Hagemeijer Y, van der Harst P. Identification of 15 novel risk loci for coronary artery disease and genetic risk of recurrent events, atrial fibrillation and heart failure. *Sci Rep*. 2017;7:2761.
15. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122:433-443.
16. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1241-57.

17. Jostins L, Barrett JC. Genetic risk prediction in complex disease. *Hum Mol Genet.* 2011;20:R182-8.
18. Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE, Neale BM. Predicting poly- genic risk of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2019;86:97-109.
19. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. <http://www.cardiogramplusc4d.org>. Accessed April 6, 2020.
20. Mak TSH, Porsch RM, Choi SW, Zhou X, Sham PC. Polygenic scores via penalized regression on summary statistics. *Genet Epidemiol.* 2017;41:469- 480.
21. Aragam KG, Natarajan P. Polygenic Scores to Assess Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Clinical Perspectives and Basic Implications. *Circ Res.* 2020;126(9):1159-77.
22. Chen CH, Budas GR, Churchill EN, Disatnik MH, Hurley TD, Mochly-Rosen D. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science.* 2008;321:1493-1495
23. Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, Nakashima E, Katsuya T, Asano H, et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):333-340.
24. Lu X, Wang L, Chen S, He L, Yang X, Shi Y, et al. Genome-wide association study in Han Chinese identifies four new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2012;44(8):890-894.
25. AbdulAzeez S, Al-Nafie AN, Al-Shehri A, Borgio JF, Baranova EF, Al-Madan MS, et al. Intronic Polymorphisms in the CDKN2B-AS1 Gene Are Strongly Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease in the Saudi Population. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):395.
26. Dichgans M, Malik R, König IR. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014;45(1):24-36.
27. Klarin D, Zhu QM, Emdin CA, Chaffin M, Horner S, McMillan BJ, et al. Genetic analysis in UK biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet.* 2017;49(9):1392-97.
28. Chasman DI, Pare G, Mora S, Hopewell JC, Peloso G, Clarke R, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet.* 2009;5(11):e1000730.
29. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017;49(1):17-26.
30. Xiao L, Shi D, Zhang H. Association between single nucleotide polymorphism rs11057401 of CCDC92 gene and the risk of coronary heart disease (CHD). *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):28.
31. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res.* 2002;34(9):469-474.
32. Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, Rimm EB. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):322-29.
33. Zhang H, Mo X, Hao Y, Gu D. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2012;13:40.
34. Staiger H, Machicao F, Machann J, Schick F, Kuulasmaa T, Laakso M, et al. Genetic variation within the APPL locus is not associated with metabolic or inflammatory traits in a healthy White population. *Diabet Med* 2007; 24: 817-822.
35. Wei Ma X, Ding S, Dan Ma X, Gu N, Hui Guo X. Genetic variability in adapter proteins with APPL1/2 is associated with the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(22):3618-21.
36. Wang J, Zhao JY, Wang F. A genetic variant in vitamin B12 metabolic genes that reduces the risk of congenital heart disease in Han Chinese populations. *PLoS One.* 2014;9(2):e88332.
37. Wang B, Fu ZY, Ma YT. Identification of a CYP19 Gene Single-Nucleotide Polymorphism Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(1):2-10.
38. Wu Y, Zeng L, Chen X, Xu Y, Ye L, Qin L, Chen L, Xie L. Association of the FADS gene cluster with coronary

- artery disease and plasma lipid concentrations in the northern Chinese Han population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;117:11-16.
39. Ozaki K, Sato H, Inoue K. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nat Genet*. 2009;41:329-333.
  40. Paffen E, Medina P, de Visser MC, van Wijngaarden A, Zorio E, Estellés A, Rosendaal FR, España F, Bertina RM, Doggen CJ. The -589C>T polymorphism in the interleukin-4 gene (IL-4) is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young individuals. *J Thromb Haemost*. 2008;6(10):1633-8.
  41. Lu C, Jia H, Xu A. The rs3850641 polymorphism of the TNFSF4 gene increases the risk of myocardial infarction in a Chinese Han population. *Biosci Rep*. 2018;12;38(4):BSR20180526.
  42. Horne BD, Camp NJ, Carlquist JF. Multiple-polymorphism associations of 7 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;154(4):751-758.
  43. Knowles JW, Wang H, Itakura H. Association of polymorphisms in platelet and hemostasis system genes with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;154(6):1052-58.
  44. Wang Y, Wang L, Liu X. Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(1):e86332.
  45. Huang Y, Zhou J, Ye H, Xu L, Le Y, Yang X, Xu W, Huang X, Lian J, Duan S. Relationship between chemokine (C-X-C motif) ligand 12 gene variant (rs1746048) and coronary heart disease: case-control study and meta-analysis. *Gene*. 2013;521(1):38-44.
  46. Yamada Y, Nishida T, Ichihara S. Association of a polymorphism of BTN2A1 with myocardial infarction in East Asian populations. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):145-52.
  47. Hohda S, Kimura A, Sasaoka T, et al. Association study of CD14 polymorphism with myocardial infarction in a Japanese population. *Jpn Heart J*. 2003;44(5):613-622.
  48. Rallidis LS, Gialeraki A, Komporozos C, et al. Role of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism in the development of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2008;200(1):115-120.
  49. Zhang Z, Li Y, Yang X, Wang L, Xu L, Zhang Q. Susceptibility of multiple polymorphisms in ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes to myocardial infarction in Han Chinese. *Gene*. 2018;658:10-17.
  50. Nishihama K, Yamada Y, Matsuo H, et al. Association of gene polymorphisms with myocardial infarction in individuals with or without conventional coronary risk factors. *Int J Mol Med*. 2007;19(1):129-141.
  51. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK biobank study. *JAMA Cardiol*. 2018;3:693-702.
  52. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, et al; UK Biobank CardioMeta- bolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1883-93.
  53. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385:2264-71.

# FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 5/2020

## Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

## Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

## Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: [produk@prodia.co.id](mailto:produk@prodia.co.id)

website: [www.prodia.co.id](http://www.prodia.co.id)

## Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.



Certificate Number : JKT 0403247  
Certified to QMS