

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Persetujuan .....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Daftar Isi .....	ix
Daftar Tabel .....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Singkatan .....	xiv
Intisari .....	xvi
Abstract.....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	9
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	9
1.4. Tujuan Penelitian .....	10
1.5. Manfaat Penelitian .....	10
1.6. Keaslian Penelitian.....	11
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>16</b>
II.1. Penyakit Jantung Koroner .....	16
II.1.1. Definisi.....	16
II.1.2. Patogenesis Atherosklerosis .....	17
II.2. Terapi Penyakit Jantung Koroner.....	21
II.2.1. Terapi Intervensi Per Kutan.....	22
II.2.1.1. Terapi Intervensi Angioplasti dengan Menggunakan Balon.....	23
II.2.1.2. Terapi Intervensi Perkutan dengan Pemasangan <i>Stent</i> .....	24
II.3. Hiperplasia Neo Intimal atau In Stent Restenosis .....	26
II.3.1. Klasifikasi ISR .....	29
II.3.2. Faktor-Faktor yang Berpengaruh untuk Terjadinya ISR .....	31
II.3.3. Studi Patologi Hiperplasia Neo Intimal.....	39
II.3.4. Pemeriksaan <i>Intra Vascular Ultrasonography (IVUS)</i> .....	41
II.3.5. Peran Inflamasi .....	44
II.3.5.1. Respon Inflamasi Terhadap Angioplasti dan Pemasangan <i>Stent</i> .....	45

II.3.5.2. Studi Klinis.....	46
II.3.5.3. Pembentukan Neointimal .....	48
II.3.5.4. Pelepasan <i>Chemotactic/Growth Factors</i> .....	50
II.3.5.5. Marker Inflamasi .....	52
II.3.5.6. Sitokin Pro-Inflamasi .....	53
II.3.5.7. Sitokin Anti-Inflamasi.....	54
II.3.6. Micro Ribo Nucleic Acid (miRNA).....	56
II.3.6.1 Pengukuran miRNA .....	59
II.3.6.2 Biogenesis dari miRNAs .....	62
II.3.5.3. miRNA-21.....	64
II.3.5.4. miRNA-24.....	66
II.4. Kerangka Teori.....	69
II.5. Kerangka Konsep .....	70
II.6. Hipotesis.....	71
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>72</b>
III.1. Jenis dan Desain Penelitian .....	72
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	72
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	73
III.4. Besar Sampel .....	74
III.5. Variabel Penelitian.....	74
III.6. Definisi Operasional .....	74
III.7. Cara Penelitian .....	76
III.7.1. Prosedur .....	76
(Perlakuan).....	Intervensi
III.7.2. Pemeriksaan micro-RNA dan Marker Inflamasi .....	80
III.7.3. Pemeriksaan Patologi .....	92
III.8. Alur Penelitian.....	96
III.9. Analisis Statistik .....	98
III.10. Pertimbangan Etika .....	99
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN dan PEMBAHASAN .....</b>	<b>100</b>
IV.1. Hasil Penelitian .....	100
IV.1.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	100
IV.1.2. Hasil Pemeriksaan miRNA.....	101

IV.1.3. Perubahan Kadar miRNA-21 Setelah Dilakukan Tindakan perlakuan Pemasangan Stent BM.....	104
IV.1.4. Perubahan Kadar miRNA-24 Setelah Dilakukan Perlakuan Pemasangan Stent BM pada Hari ke 7 dan Hari ke 28.....	106
IV.1.5. Rasio miRNA-21/miRNA-24.....	108
IV.2. Hiperplasi Neo Intimal (HNI).....	108
IV.2.1. Pemeriksaan Patologi Anatomi HNI.....	109
IV.2.2. Hasil Pengukuran Ketebalan HNI.....	113
IV.3. Analisis Kaitan Antara Rasio miRNA-21/miRNA-24 Terhadap Ketebalan HN .....	114
IV.4. Perubahan kadar Interleukin (IL).....	117
IV.4.1. Analisis Perubahan Kadar Interleukin-6 pada Kelompok Kontrol dan Kelompok perlakuan.....	117
IV.4.2. Analisis Perubahan Kadar Interleukin-8 pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	119
IV.5. Analisis Kaitan Rasio miRNA-21/miRNA-24 dengan Perubahan Kadar IL-6 dan IL-8.....	121
IV.6. Pembahasan.....	124
IV.6.1. Pengaruh rasio miRNA-21/miRNA-24 terhadap peningkatan HNI.....	124
IV.6.2. Pengaruh rasio miRNA-21/miRNA-24 terhadap perubahan kadar Interleukin.....	133
IV.7. Keterbatasan penelitian.....	135
BAB V SIMPULAN dan SARAN.....	137
V.1. Simpulan.....	137
V.2. Saran.....	138
DAFTAR PUSTAKA .....	139

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Daftar penelitian ekspresi miRNA-24.....	11
Tabel 2	Konsekuensi dari aktivasi inflamasi dari sel-sel vaskular.....	18
Tabel 3	Klasifikasi ISR .....	30
Tabel 4	Faktor-faktor yang mempengaruhi ISR .....	31
Tabel 5	Sekuen primer miRNA-21, miRNA-24 dan U6.....	87
Tabel 6	Data kharakteristik dasar hewan penelitian.....	100
Tabel 7	Hasil pemeriksaan kwantifikasi ekspresi dengan <i>cq</i> ( <i>cycle quantification</i> ) miRNA.....	104
Tabel 8	Perubahan kenaikan ekspresi miRNA-21.....	105
Tabel 9	Perubahan kadar miRNA-24.....	106
Tabel 10	Perubahan rasio miRNA-21/miRNA-24.....	108
Tabel 11	Pengukuran nilai Kappa.....	109
Tabel 12	Analisis hasil pengukuran ketebalan SOPV.....	113
Tabel 13	Pembagian katagori derajat ketebalan HNI.....	114
Tabel 14	Kaitan antara Rasio miRNA-21/miRNA-24 terhadap ketebalan HNI.....	115
Tabel 15	Hasil pemeriksaan kadar IL-6.....	118
Tabel 16	Hasil pemeriksaan kadar IL-8.....	120
Tabel 17	Hasil dari pemeriksaan ELISA.....	133

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Patogenesis aterosklerosis .....	21
Gambar 2	Angioplasti dengan menggunakan balon.....	24
Gambar 3	Pemasangan <i>stent</i> pada pembuluh darah arteri.....	25
Gambar 4	Tipe dari <i>in-stent</i> restenosis.....	30
Gambar 5	Ilustrasi respon vaskular pasca pemasangan <i>stent stainless steel</i> .....	41
Gambar 6	<i>IVUS images from console: cross-sectional (l) and reconstruction (r)</i> .....	42
Gambar 7	<i>Intravascular ultrasound image</i> .....	43
Gambar 8	Tingkatan regulasi dari ekspresi miRNA .....	57
Gambar 9	Biogenesis miRNA.....	62
Gambar 10	Lokasi genom pri-miR-21.....	65
Gambar 11	Struktur sekunder dan konservasi sekuen mir-24.....	67
Gambar 12	Alur pemeriksaan miRNA.....	81
Gambar 13	Pembuatan larutan standar.....	90
Gambar 14	Hasil dari Grafik amplifikasi miRNA 21, 24 dan U6.....	102
Gambar 15	Perubahan peningkatan ekspresi miRNA-21.....	105
Gambar 16	Perubahan ekspresi miRNA-24 menurut waktu.....	107
Gambar 17	Sampel no PS 27.16 (kelompok kontrol).....	110
Gambar 18	Sampel no PS 27.15 (kelompok kontrol hari ke 7) .....	110
Gambar 19	Sampel no PS 19.06 (kelompok kontrol hari ke 28) .....	111
Gambar 20	Sampel no PSC 08.13 (kelompok perlakuan hari ke 7) ....	112
Gambar 21	Sampel no PS 19.03 (kelompok perlakuan hari ke 28) .....	112
Gambar 22	Rasio miRNA-21 dan miRNA-24, menurut perjalanan waktu dari hari ke 0, 7, 28 dan hubungannya dengan jumlah SOPV.....	116
Gambar 23	Perubahan dari kadar IL-6 berdasarkan waktu.....	119
Gambar	Perubahan dari level IL-8 pada kelompok kontrol dan	

24	kelompok perlakuan berdasarkan waktu.....	121
Gambar	Perubahan rasio miRNA-21/miRNA-24 bersarkan waktu	
25	dan hubungannya dengan kadar IL- 122	
	6.....	
Gambar	Peningkatan kadar IL-6 dan IL-8 menurut waktu dan	
26	hubungannya dengan kadar IL-8.....	123
Gambar	Ekspresi relatif miRNA-143, miRNA-145, miRNA-21	128
27		
Gambar	Level dari miR-23b pada arteri karotis tikus.....	129
28		
Gambar	Perubahan dari waktu ke waktu ekspresi miRNA-221 dan	
29	miRNA-222.....	130
Gambar	RT-qPCR menunjukkan bahwa miR-195 meningkat pada	
30	pembuluh darah tikus yang mendapat jejas.....	131
Gambar	Deteksi dari level miRNA-21 oleh RT-qPCR.....	133
31		

## DAFTAR SINGKATAN

AS	: Amerika Serikat
B2/C	: <i>Bifurcation /Calcification</i>
CDC	: <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CSIF	: <i>Cytokine Synthesis Inhibitory Factor</i>
CSIF	: <i>Cytokine Synthesis Inhibitory Factor</i>
DES	: <i>Drug Eluting Stent</i>
DLM	: Diameter Lumen Minimal
GENDER	: <i>GENetic DEterminants of Restenosis</i>
HNI	: Hiperplasi Neo Intimal
HUVECs	: <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecules-1</i>
IKP	: Intervensi Koroner Perkutan
IL	: Interleukin
ILGF-1	: <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
ISR	: <i>In-Stent Restenosis</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAC	: <i>Magnetic Activated Cell</i>
miRNA	: <i>Micro-Ribonucleic Acids</i>
MLD	: <i>Minimum Lumen Diameter</i>
MMP-3	: <i>Matrix Metallo Proteinase-3</i>
MUSIC	: <i>Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries Study</i>
NO	: <i>Nitric Oxyde</i>
OCT	: <i>Optical Coherence Tomography</i>

PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDGF	: Platelet-derived growth factors
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
POBA	: <i>Plain Old Balloon Angioplasty</i>
pre miRNA	: <i>Precursor microRNA</i>
pri-miRNAs	: <i>Primer microRNA</i>
PTCA	: <i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty</i>
rhu IL-10	: <i>Recombinant Human IL-10</i>
RISC	: <i>RNA-Induced Silencing Complex</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RNAi	: <i>RNA Interference</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Stent BM	: <i>Stent Bare Metal</i>
SE	: Sel Endotel
sICAM-1	: <i>Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
siRNAs	: <i>Small Interfering RNAs</i>
SOPV	: Sel Otot Polos Vaskular
ST	: <i>Stent Thrombosis</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TVR	: Target Vascular Revascularization
UTR	: <i>Untranslated Region</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Wnt	: <i>Wingless-Type</i>
Wnt4	: <i>Wingless-type MMTV integration site family member 4</i>