



The Prodia Education and Research Institute



NETosis

dan Penyakit Kardiovaskular

Peran Neutrofil dalam Patogenesis dan Terapi

Dr. Mona Yolanda, M.Si.
Anggih Retno Pratiwi, S.Si.
Geofanny Facicilia, S.Biotek., M.Farm.Klin.
Intan Wibawanti Masfufa, M.Sc.
Ivan Nathal Sintong Vanogi, M. Farm.

Editor: drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD.



NETosis

dan Penyakit Kardiovaskular

Peran Neutrofil dalam Patogenesis dan Terapi

Dr. Mona Yolanda, M.Si.
Anggih Retno Pratiwi, S.Si.
Geofanny Facilia, S.Biotek., M.Farm.Klin.
Intan Wibawanti Masfufa, M.Sc.
Ivan Nathal Sintong Vanogi, M. Farm.
Editor: drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD.



NETosis dan Penyakit Kardiovaskular
Peran Neutrofil dalam Patogenesis dan Terapi

Ditulis oleh:

Dr. Mona Yolanda, M.Si.
Anggih Retno Pratiwi, S.Si.
Geofanny Facicilia, S.Biotek., M.Farm.Klin.
Intan Wibawanti Masfufa, M.Sc.
Ivan Nathal Sintong Vanogi, M. Farm.

Diterbitkan oleh:

The Prodia Education and Research Institute
Prodia Tower, Lt 9
Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat
<https://prodia.institute/>



Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan Ke-1, Tahun 2025

Disunting oleh:

drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD.

Perancang sampul: Bagus Aji Saputra
Penata letak: Nihlatul Azizah

ISBN : 978-623-10-9431-5 (PDF)

viii + 161 hlm. ; 15,5x23 cm.



PRAKATA

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dan menjadi tantangan besar dalam dunia medis. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memahami faktor-faktor yang berperan dalam patogenesis penyakit ini, termasuk peran sistem imun dalam proses inflamasi dan pembentukan trombosis. Salah satu mekanisme yang menarik perhatian adalah NETosis, yaitu proses di mana neutrophil sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh, melepaskan perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs) untuk menangkap dan membunuh patogen. Namun dalam kondisi tertentu, NETosis yang tidak terkontrol dapat berkontribusi terhadap berbagai penyakit, termasuk aterosklerosis, trombosis, sindrom koroner akut, hingga gagal jantung.

Buku ini hadir untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai NETosis dan kaitannya dengan penyakit kardiovaskular, mulai dari mekanisme molekuler yang mendasari NETosis hingga dampaknya terhadap berbagai penyakit jantung. Dengan berkembangnya ilmu di bidang imunologi kardiovaskular, pemahaman mengenai NETosis menjadi semakin penting dalam menemukan strategi terapeutik yang dapat menargetkan proses ini untuk mencegah dan mengobati berbagai gangguan kardiovaskular.

Buku ini disusun secara sistematis agar pembaca dapat memahami konsep dasar NETosis serta perkembangannya dalam penelitian medis terkini. Penulis berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi para akademisi, peneliti, tenaga medis, serta mahasiswa yang tertarik dalam bidang imunologi kardiovaskular. Dengan pemahaman yang lebih

baik mengenai peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular, diharapkan dapat dikembangkan pendekatan yang lebih efektif dalam pencegahan dan penanganan penyakit jantung. Semoga buku ini dapat menjadi bagian dari kontribusi ilmu pengetahuan dalam meningkatkan pemahaman terhadap mekanisme penyakit serta membuka peluang bagi penelitian lebih lanjut di bidang terapi imunologi kardiovaskular.



DAFTAR ISI

Prakata	iii
Daftar Isi	v

BAB I

PENDAHULUAN	1
--------------------------	----------

BAB II

NETOSIS DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR	5
Mengetahui NETosis	5
Hubungan NETosis dan Penyakit Kardiovaskular	8

BAB III

PERAN NETOSIS DALAM PATOGENESIS PENYAKIT KARDIOVASKULAR	13
Mekanisme NETosis dalam Penyakit Kardiovaskular	13
NETosis dan Patologi Penyakit Kardiovaskular.....	22

BAB IV

REGULASI NETOSIS DALAM GAGAL JANTUNG	47
Regulasi Metabolik dalam NETosis.....	47
Interaksi NET dengan Sistem Imun dalam Penyakit Jantung	57

BAB V

PERAN SIRT3 DALAM GAGAL JANTUNG DAN NETOSIS...77	77
Peran SIRT3 dalam Stres Oksidatif dan Inflamasi.....	77
Hubungan antara SIRT3 dengan NETosis dan Gagal Jantung.....	87

BAB VI

PERAN NETOSIS PADA GAGAL JANTUNG MELALUI TROMBOEMBOLI	91
Pembentukan Trombus oleh Adanya NETosis	91
Aktivasi DMAPs dalam Pembentukan Trombus	95
Hubungan NETosis dalam Pembentukan Trombus Hingga Berkembang Menjadi Gagal Jantung.....	99

BAB VII

DETEKSI DAN KUANTIFIKASI NETOSIS DALAM PENYAKIT KARDIOVASKULAR.....	109
Metode Deteksi NETosis.....	109
Penggunaan <i>Flow Cytometry</i> dalam Analisis NETosis.....	112
Tantangan dan Prospek Masa Depan dalam Deteksi NETosis...	115

BAB VIII

BIOMARKER NETOSIS DALAM PENYAKIT

KARDIOVASKULAR	119
Pengenalan Biomarker NETosis dalam Patologi	
Kardiovaskular	119
Penanda Spesifik NETosis.....	122
Implikasi Klinis Biomarker NETosis dalam Penyakit	
Kardiovaskular	124
Tantangan dan Prospek Masa Depan dalam Penggunaan	
Biomarker NETosis.....	127

BAB IX

INTERVENSI TERAPEUTIK UNTUK NETOSIS

Intervensi Terapeutik yang Menargetkan NET dalam	
Penyakit Kardiovaskular	131
Strategi Inhibisi Mencakup Penggunaan Inhibitor yang	
Menargetkan PAD4, MPO, dan NE	135

BAB X

PENUTUP

Daftar Pustaka	149
Profil Penulis.....	155



BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular disease* (CVD) terus menjadi salah satu masalah kesehatan global yang paling signifikan, dengan kontribusi besar terhadap angka morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. CVD mencakup berbagai kondisi, seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan gangguan irama jantung yang tidak hanya mengancam kesehatan individu, tetapi juga membebani sistem kesehatan masyarakat secara keseluruhan. Seiring dengan peningkatan prevalensi penyakit ini, penelitian mengenai faktor-faktor yang memengaruhi perkembangan CVD semakin berkembang. Salah satu aspek yang menarik perhatian para ilmuwan adalah peran neutrofil dalam patogenesis penyakit kardiovaskular, khususnya melalui mekanisme yang dikenal sebagai NETosis.

Neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, terutama dalam respons terhadap infeksi bakteri, virus, dan patogen lainnya. Sebagai bagian dari pertahanan tubuh, neutrofil bekerja dengan cara mendeteksi dan memusnahkan patogen yang masuk ke dalam tubuh. Salah satu cara neutrofil melawan infeksi adalah dengan menghasilkan perangkap ekstraseluler yang disebut *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang terdiri dari DNA dan protein yang disekresikan oleh neutrofil. NETs ini berfungsi untuk menjebak

dan membunuh patogen sehingga melindungi tubuh dari infeksi. Proses pembentukan NETs ini dikenal dengan istilah NETosis yang awalnya dipahami sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi (Wu dkk., 2023).

Namun dalam konteks penyakit kardiovaskular, NETosis ternyata memiliki dampak yang lebih kompleks dan tidak selalu bersifat protektif. Dalam kondisi tertentu, seperti pada aterosklerosis, infark miokard, dan gagal jantung, proses NETosis dapat berkontribusi pada pembentukan trombus, inflamasi, serta kerusakan jaringan yang memperburuk kondisi penyakit jantung. Proses ini dapat menyebabkan gangguan pada aliran darah dan meningkatkan risiko terjadinya serangan jantung, stroke, dan komplikasi serius lainnya. Misalnya pada pasien yang menderita gagal jantung, peningkatan jumlah NETs dapat memperburuk kerusakan jantung dan meningkatkan risiko pembekuan darah yang pada akhirnya berpotensi memperburuk prognosis penyakit jantung (Geng dkk., 2024).

Fenomena NETosis dalam penyakit kardiovaskular juga berperan dalam pembentukan trombus atau bekuan darah yang merupakan salah satu penyebab utama terjadinya infark miokard dan stroke. Neutrofil yang teraktivasi melepaskan NETs yang dapat menempel pada permukaan pembuluh darah, menyebabkan peradangan dan memicu pembekuan darah. Pembekuan darah ini jika tidak terkontrol, dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah dan memperburuk kondisi penyakit jantung. Proses ini tidak hanya melibatkan neutrofil, tetapi juga berhubungan dengan faktor-faktor lain, seperti kolesterol, kristal urat, dan trombosit yang semuanya dapat menginduksi NETosis (Wu dkk., 2023).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa NETosis berperan tidak hanya dalam tahap akut penyakit kardiovaskular, tetapi juga dalam proses progresif yang mengarah pada kerusakan jantung yang lebih luas. Sebagai contoh dalam gagal jantung, NETosis dapat berfungsi untuk meningkatkan reaksi inflamasi yang memperburuk kerusakan miokardium atau jaringan otot jantung. Dalam hal ini, mekanisme inflamasi yang melibatkan NETosis berperan penting dalam memodulasi fungsi jantung yang terganggu

sehingga memperburuk gejala dan prognosis pasien. Oleh karena itu, memahami lebih dalam mengenai peran NETosis dalam patogenesis gagal jantung dan penyakit kardiovaskular lainnya sangat penting untuk mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif (Geng dkk., 2024).

Salah satu aspek menarik dari penelitian ini adalah potensi penggunaan biomarker yang berasal dari NETs untuk mendeteksi dan memantau perkembangan penyakit kardiovaskular. Biomarker ini dapat berupa molekul DNA atau protein yang terlepas selama proses NETosis yang dapat ditemukan dalam darah atau cairan tubuh lainnya. Dengan menganalisis biomarker ini, dokter dapat memperoleh informasi penting mengenai tingkat inflamasi dan pembekuan darah pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Penggunaan biomarker ini juga memiliki potensi besar dalam mendeteksi penyakit pada tahap awal yang memungkinkan pengobatan yang lebih cepat dan efektif. Selain itu, biomarker tersebut juga dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi dan mengukur efektivitas pengobatan pada pasien dengan CVD (Geng dkk., 2024).

Metode deteksi NETosis sendiri semakin berkembang dengan berbagai teknik yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi NETs dalam sampel biologis. Salah satu metode yang umum digunakan adalah analisis DNA yang dapat mendeteksi fragmen DNA yang dilepaskan oleh neutrofil selama proses NETosis. Selain itu, penggunaan teknik berbasis protein juga dapat mengidentifikasi komponen-komponen protein dari NETs yang terlibat dalam pembentukan perangkat ekstraseluler. Teknik-teknik ini semakin memberikan harapan baru dalam meningkatkan pemahaman kita tentang peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular dan membuka jalan untuk terapi yang lebih tepat sasaran (Wu dkk., 2023).

Terapi yang menargetkan NETosis berpotensi menjadi pendekatan yang sangat berguna dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Beberapa strategi terapeutik yang sedang diteliti bertujuan untuk menghambat pembentukan NETs atau memodulasi fungsi neutrofil agar tidak menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada pembuluh darah dan jantung. Misalnya, obat-obatan yang menghambat enzim atau molekul yang

terlibat dalam aktivasi NETosis dapat membantu mengurangi inflamasi dan mencegah pembekuan darah yang berbahaya. Selain itu, pendekatan yang menargetkan komponen-komponen spesifik dari NETs, seperti DNA atau protein yang dilepaskan selama proses ini juga memiliki potensi untuk mengurangi dampak negatif dari NETosis pada pasien dengan CVD (Geng dkk., 2024).

Selanjutnya, peran SIRT3 atau Sirtuin 3—sebuah protein yang berfungsi dalam regulasi metabolisme seluler—semakin dikenal dalam kaitannya dengan NETosis dan penyakit kardiovaskular. SIRT3 dapat memengaruhi aktivitas neutrofil dan modulasi respons inflamasi yang berhubungan dengan NETosis. Oleh karena itu, penelitian yang lebih lanjut mengenai SIRT3 dan mekanisme yang mendasari pengaturannya dapat membuka peluang baru untuk terapi yang lebih efektif dalam mengatasi penyakit kardiovaskular (Wu dkk., 2023).

Dengan terus berkembangnya pemahaman kita tentang peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular, diharapkan terapi yang lebih spesifik dan efektif dapat dikembangkan untuk mengatasi penyakit jantung. Penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme NETosis, penggunaan biomarker, serta pengembangan terapi yang menargetkan jalur ini memiliki potensi untuk mengubah cara kita menangani dan merawat pasien dengan penyakit kardiovaskular, serta meningkatkan kualitas hidup mereka.



BAB II

NETOSIS DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Mengenal NETosis

NETosis atau proses pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan imun tubuh yang sangat penting. NETosis menggambarkan proses di mana neutrophil—sel darah putih yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh—melepaskan jaring ekstraseluler yang terdiri dari DNA dan protein yang berasal dari granula mereka. Struktur ini dikenal sebagai perangkap ekstraseluler neutrofil yang berfungsi untuk menangkap dan membunuh patogen, seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. NETosis memainkan peran kunci dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh. Namun, seiring dengan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme ini, NETosis tidak hanya terlibat dalam pertahanan tubuh, tetapi juga dapat berkontribusi pada berbagai kondisi

patologis, baik yang terkait dengan penyakit infeksi maupun penyakit non-infeksi (Chuyi Tan, 2021).

Proses MITosis dapat terjadi dalam dua bentuk utama, yaitu NETosis bunuh diri (*suicidal NETosis*) dan NETosis vital (*vital NETosis*). Pada NETosis bunuh diri, neutrofil yang teraktivasi mengalami kematian sel yang tidak biasa. Selama proses ini, membran inti dan membran granular neutrofil pecah yang mengakibatkan pelepasan kromatin yang terkondensasi. Kromatin ini kemudian tercampur dengan protein-protein antibakteri yang ada di dalam granula, seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *elastase neutrophil* (NE), membentuk struktur seperti jaring di luar sel. Jaring ini berfungsi untuk menjerat dan membunuh patogen yang ada di sekitar sel yang mati. Dalam banyak kasus, NETosis bunuh diri ini berperan penting dalam membatasi penyebaran patogen dan melindungi tubuh dari infeksi. Namun, meskipun memberikan perlindungan terhadap patogen, proses ini menyebabkan kematian sel neutrophil yang berarti bahwa sel tersebut tidak dapat lagi berfungsi dalam pertahanan tubuh lebih lanjut.

Sebaliknya, NETosis vital terjadi ketika neutrofil yang masih hidup melepaskan DNA mereka dalam bentuk vesikel yang tidak merusak membran plasma sel. Proses ini memungkinkan neutrofil untuk tetap mempertahankan beberapa fungsi penting seperti fagositosis, meskipun mereka tetap melepaskan NETs yang berfungsi untuk menangkap dan membunuh patogen. NETosis vital ini terjadi dengan cepat, bahkan dalam beberapa menit setelah stimulasi dan tidak memerlukan proses kematian sel. Salah satu karakteristik penting dari NETosis vital adalah bahwa proses ini tidak melibatkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang biasanya ditemukan pada NETosis bunuh diri, sehingga lebih cepat dan lebih efisien dalam mempertahankan integritas sel neutrofil.

Namun, meskipun NETosis vital memungkinkan neutrofil untuk tetap hidup dan menjalankan fungsinya, proses ini juga membawa risiko yang signifikan. Pembentukan NETs yang berlebihan atau tidak terkontrol dapat menyebabkan masalah. Ketika jumlah NETs meningkat, terutama akibat NETosis bunuh diri, efek sampingnya bisa sangat merugikan bagi tubuh.

Salah satu contoh dari dampak buruk NETosis yang tidak terkontrol adalah dalam penyakit kardiovaskular. Pembentukan NETs dapat memperburuk peradangan di pembuluh darah dan berkontribusi pada pembekuan darah yang meningkatkan risiko aterosklerosis serta trombosis. Proses ini berpotensi memperburuk kondisi jantung serta menyebabkan komplikasi serius, seperti serangan jantung dan stroke (Masuda, 2016).

Selain itu dalam penyakit autoimun, pembentukan NETs yang berlebihan dapat memperburuk kondisi dan memicu reaksi imun yang merusak tubuh sendiri. Sebagai contoh, pada penyakit lupus eritematosus sistemik (SLE), regulasi yang terganggu dari NETosis dapat menyebabkan pembentukan autoantibodi yang menyerang jaringan tubuh sendiri. Hal ini mengarah pada inflamasi yang berkelanjutan dan kerusakan organ, memperburuk perkembangan penyakit autoimun tersebut. Penemuan ini menunjukkan bahwa meskipun NETosis berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh, pembentukan NETs yang tidak terkontrol dapat menjadi bumerang yang memperburuk keadaan tubuh, terutama dalam kondisi inflamasi dan autoimun.

Salah satu enzim yang terlibat dalam pembentukan NETs adalah *peptidyl arginine deiminase 4* (PAD4). Enzim ini bertanggung jawab untuk merubah residu arginin dalam histon menjadi sitrulin—sebuah modifikasi yang penting untuk dekondensasi kromatin dan pembentukan NETs. Histon yang telah disitrulinasi memainkan peran sentral dalam proses NETosis karena mereka memungkinkan pelepasan DNA dari neutrofil yang membentuk jaring untuk menangkap patogen. Penelitian mengenai PAD4 dan peranannya dalam NETosis telah menunjukkan bahwa regulasi PAD4 sangat penting dalam memodulasi proses ini. Penghambatan PAD4 dapat mengurangi pembentukan NETs dan mencegah kerusakan jaringan yang disebabkan oleh NETosis yang berlebihan.

Penelitian yang lebih mendalam mengenai mekanisme NETosis dan peranannya dalam berbagai penyakit telah membuka jalan bagi pendekatan terapi baru yang bertujuan untuk mengontrol atau memodulasi proses ini. Dengan memahami bagaimana NETosis berfungsi, baik dalam melawan

infeksi maupun dalam meningkatkan kerusakan jaringan, kita dapat mengembangkan terapi yang lebih efektif untuk mengatasi penyakit yang disebabkan oleh disfungsi NETosis. Sebagai contoh, penggunaan inhibitor PAD4 atau pengendalian pembentukan ROS dalam neutrofil dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mencegah kerusakan yang disebabkan oleh NETosis berlebihan, baik pada penyakit infeksi, penyakit autoimun, maupun penyakit kardiovaskular.

Dengan demikian, NETosis adalah proses biologis yang penting, tetapi juga dapat menjadi pedang bermata dua. Di satu sisi, NETosis berfungsi sebagai mekanisme perlindungan tubuh terhadap infeksi, tetapi di sisi lain pembentukan NETs yang berlebihan atau ter-disregulasi dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan memperburuk berbagai kondisi patologis. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik tentang regulasi NETosis dan pengembangan terapi yang menargetkan jalur ini memiliki potensi besar untuk meningkatkan pengobatan serta kualitas hidup pasien yang menderita penyakit yang berhubungan dengan NETosis.

Hubungan NETosis dan Penyakit Kardiovaskular

Peran NETosis dalam sistem imun tubuh tidak terbatas hanya pada pertahanan terhadap patogen karena mekanisme ini juga berperan penting dalam berbagai kondisi patologis lainnya, termasuk penyakit kardiovaskular (CVD) yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Penyakit kardiovaskular merupakan kelompok penyakit yang melibatkan gangguan pada jantung dan pembuluh darah, termasuk di antaranya aterosklerosis, infark miokard, gagal jantung, dan miokarditis. Penyakit-penyakit ini memiliki hubungan erat dengan proses inflamasi kronis yang sering kali dipicu oleh berbagai faktor, seperti cedera pembuluh darah, infeksi, atau gangguan metabolik.

Salah satu kontributor utama dalam jalur inflamasi yang berkelanjutan ini adalah neutrofil. Sel-sel ini meskipun awalnya bertugas untuk melawan infeksi, tetapi dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih lanjut

ketika proses NETosis tidak terkontrol dengan baik. Dalam konteks penyakit kardiovaskular, NETosis tidak hanya berperan dalam pertahanan tubuh terhadap patogen, tetapi juga berperan dalam pembentukan trombus, memperburuk peradangan, dan meningkatkan kerusakan jaringan yang berkontribusi pada progresi penyakit jantung.

Salah satu peran utama NETosis dalam penyakit kardiovaskular dapat dilihat pada aterosklerosis. Pada kondisi ini, pembentukan plak aterosklerotik yang menyebabkan penurunan elastisitas dan fungsi pembuluh darah merupakan penyebab utama dari penyakit jantung koroner. Di dalam pembuluh darah yang terinfeksi atau cedera, neutrofil yang teraktivasi akan melepaskan NETs, kemudian berinteraksi dengan trombosit dan sel darah merah, memicu proses pembekuan darah dan memperburuk peradangan.

Interaksi antara NETs dan trombosit ini mengarah pada pembentukan trombus yang dapat menyumbat pembuluh darah, menyebabkan ketidakstabilan plak aterosklerotik. Ketidakstabilan ini dapat memicu ruptur plak yang berujung pada pembekuan darah yang lebih besar, meningkatkan kemungkinan terjadinya serangan jantung atau stroke. Sebagai tambahan, molekul proinflamasi yang dilepaskan oleh neutrofil selama proses NETosis, seperti interleukin-1 β (IL-1 β) berperan dalam mengaktifkan endotel vaskular dan memperburuk peradangan lokal yang pada gilirannya meningkatkan adhesi sel-sel darah ke dinding pembuluh darah serta mempercepat perkembangan lesi aterosklerotik (Geng, 2024).

Pada infark miokard (MI) yang terjadi ketika aliran darah ke bagian otot jantung terhenti akibat penyumbatan pembuluh darah, NETosis juga berperan dalam memperburuk kerusakan jantung. Dalam MI, neutrofil yang teraktivasi melepaskan NETs yang berkontribusi pada pembentukan mikrotrombosis dalam pembuluh darah yang lebih kecil di sekitar area yang terinfeksi. Mikrotrombosis ini memperburuk kerusakan jaringan miokardium akibat iskemia—kekurangan pasokan darah—dan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas. Peningkatan kadar biomarker NETs, seperti DNA untai ganda (dsDNA) dan kompleks

myeloperoxidase/DNA (MPO/DNA) terdeteksi pada pasien dengan STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) dan terkait dengan hasil klinis yang buruk. Ini menunjukkan bahwa NETosis berkontribusi pada kerusakan mikrosirkulasi dan memperburuk proses penyembuhan pada jaringan jantung yang terinfeksi.

Gagal jantung juga memiliki hubungan erat dengan NETosis. Gagal jantung adalah kondisi di mana jantung tidak dapat memompa darah secara efisien untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Salah satu faktor yang memperburuk gagal jantung adalah peradangan kronis yang terjadi akibat pengaktifan neutrofil dan pembentukan NETs. Peningkatan jumlah NETs dalam darah dan jaringan jantung memperburuk stres oksidatif dan mengarah pada fibrosis jantung. Fibrosis ini berkontribusi pada penurunan fungsi ventrikel kiri yang pada gilirannya memperburuk gejala gagal jantung. Proses inflamasi yang dimediasi oleh NETosis juga meningkatkan kerusakan pada mikrovaskulatur jantung yang berhubungan dengan perkembangan hipertrofi miokardium dan hipoksia pada otot jantung. Dalam hal ini, NETosis tidak hanya memperburuk fungsi jantung yang terganggu, tetapi juga mempercepat perkembangan gagal jantung.

Miokarditis atau peradangan pada otot jantung yang sering disebabkan oleh infeksi virus, seperti *coxsackie* B3 juga dipengaruhi oleh NETosis. Dalam miokarditis, NETs memperburuk kaskade inflamasi yang menyebabkan kerusakan dan nekrosis miokardium. Neutrofil yang melepaskan NETs tidak hanya membantu tubuh melawan patogen, tetapi juga berkontribusi pada kerusakan jaringan jantung yang semakin parah. Meskipun NETosis memberikan perlindungan terhadap patogen—dalam konteks miokarditis—proses ini berfungsi sebagai faktor perusak yang memperburuk kerusakan jantung, menyebabkan peradangan yang berlarut-larut, dan menurunkan kemampuan otot jantung untuk berfungsi secara normal.

Secara keseluruhan, hubungan antara NETosis dan penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa meskipun NETs berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, pembentukan NETs yang

berlebihan atau tidak terkontrol dapat memperburuk perkembangan berbagai penyakit jantung. Kondisi inflamasi yang berkepanjangan yang dimediasi oleh NETosis dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas, memperburuk peradangan lokal, dan meningkatkan pembekuan darah yang dapat memicu komplikasi serius. Oleh karena itu, penting untuk memahami bagaimana regulasi NETosis dapat memengaruhi patogenesis penyakit kardiovaskular, agar strategi terapeutik yang lebih efektif dapat dikembangkan untuk mengurangi dampak negatif dari proses ini.

Salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk mengontrol NETosis dalam penyakit kardiovaskular adalah dengan menargetkan molekul-molekul yang terlibat dalam pembentukan NETs. Salah satu enzim yang terlibat dalam pembentukan NETs adalah *peptidyl arginine deiminase 4* (PAD4) yang berperan dalam modifikasi histon dan memungkinkan pelepasan DNA dari neutrofil. Penghambatan PAD4 dapat mengurangi pembentukan NETs dan mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Oleh karena itu, inhibitor PAD4 memiliki potensi besar dalam terapi penyakit kardiovaskular dengan cara mengurangi efek buruk dari NETosis.

Selain itu, mengontrol pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang memainkan peran kunci dalam proses NETosis juga dapat menjadi pendekatan terapeutik yang efektif. ROS berkontribusi pada aktivasi neutrofil dan pembentukan NETs yang pada gilirannya memperburuk peradangan serta kerusakan jaringan. Mengurangi stres oksidatif dengan menggunakan agen yang menekan pembentukan ROS dapat membantu mengurangi inflamasi dan pembekuan darah yang berlebihan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.

Terapi yang menargetkan NETosis berpotensi membuka jalan bagi pendekatan pengobatan yang lebih spesifik dan efektif dalam mengatasi penyakit kardiovaskular. Dengan memahami secara lebih mendalam mekanisme NETosis dan peranannya dalam patogenesis penyakit jantung, terapi yang lebih baik dapat dikembangkan untuk mengurangi inflamasi, trombotik, serta kerusakan jaringan yang disebabkan oleh proses ini. Terapi yang dapat memodulasi atau menghambat pembentukan NETs memiliki

potensi besar dalam meredakan gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan penyakit jantung.

Pada akhirnya, penelitian yang lebih mendalam tentang NETosis dan hubungannya dengan penyakit kardiovaskular sangat penting untuk merancang terapi yang lebih tepat sasaran dan efektif. Dengan mengidentifikasi biomarker yang terkait dengan NETosis dan menargetkan jalur pembentukannya, kita dapat merancang strategi terapeutik yang dapat mengurangi dampak dari penyakit kardiovaskular dan meningkatkan hasil klinis bagi pasien. Pendekatan ini tidak hanya akan meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme penyakit jantung, tetapi juga akan membuka peluang untuk perawatan yang lebih baik dan lebih spesifik bagi pasien di masa depan.



BAB III

PERAN NETOSIS DALAM PATOGENESIS PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Mekanisme NETosis dalam Penyakit Kardiovaskular

Mekanisme NETosis dalam penyakit kardiovaskular merujuk pada proses pembentukan perangkat ekstraseluler neutrofil (NETs) oleh neutrofil yang teraktivasi dalam respons terhadap peradangan atau infeksi. NETosis merupakan bentuk kematian sel yang unik, di mana neutrofil mengeluarkan kromatin (DNA) mereka bersama dengan protein antimikroba untuk membentuk jaring ekstraseluler yang berfungsi menangkap dan membunuh patogen.

Menurut Geng (2024) dalam konteks penyakit kardiovaskular, mekanisme ini tidak selalu menguntungkan. Sebaliknya, pembentukan NETs yang berlebihan atau tidak terkontrol dapat berkontribusi pada kerusakan jaringan, peradangan, dan trombosis yang terkait dengan

berbagai kondisi kardiovaskular, seperti aterosklerosis, infark miokard, gagal jantung, dan miokarditis.

Berikut lima langkah mekanisme NETosis dalam penyakit kardiovaskular.

1. Aktivasi neutrofil

Neutrofil merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang dapat diaktivasi oleh berbagai rangsangan eksternal maupun internal. Rangsangan tersebut dapat berupa sitokin inflamasi yang dilepaskan dalam respons imun, berbagai produk mikroba yang muncul akibat adanya infeksi, atau bahkan keberadaan kristal urat yang terbentuk dalam kondisi tertentu, seperti pada penyakit gout. Ketika neutrofil mengalami aktivasi, serangkaian mekanisme kompleks mulai berlangsung di dalam sel. Salah satu respons utama yang terjadi adalah peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS). Molekul-molekul ini berperan sangat penting dalam memicu berbagai jalur persinyalan yang pada akhirnya mengarah pada proses NETosis, yaitu mekanisme khusus yang memungkinkan neutrofil untuk melepaskan jaring DNA ekstraseluler yang dapat menangkap dan menetralkan patogen. Dengan demikian, aktivasi neutrofil tidak hanya berfungsi sebagai langkah awal dalam pertahanan imun, tetapi juga menjadi pemicu utama dalam proses pembentukan NETosis yang berkontribusi terhadap pengendalian infeksi serta respons inflamasi yang lebih luas.

2. Kondensasi kromatin

Sebagai respons terhadap aktivasi yang terjadi, neutrofil mengalami serangkaian perubahan struktural dan fungsional yang memungkinkan terjadinya proses NETosis. Salah satu perubahan utama yang terjadi adalah dekonvensasi kromatin di dalam inti sel. Kromatin yang semula tersusun secara rapat mulai mengalami pelonggaran—suatu proses yang sangat penting dalam memfasilitasi pelepasan DNA dari inti ke dalam sitoplasma. Proses ini dikendalikan oleh berbagai enzim dan faktor persinyalan yang diaktifkan setelah neutrofil menerima rangsangan dari lingkungan sekitarnya.

Pada tahap ini, neutrofil tidak hanya mengalami perubahan dalam struktur intinya, tetapi juga melepaskan berbagai protein antimikroba yang tersimpan di dalam butiran granularnya. Protein-protein ini berperan dalam memperkuat efektivitas sistem pertahanan tubuh dengan cara merusak patogen dan membantu dalam proses pengenalan serta eliminasi mikroorganisme berbahaya. Pelepasan protein antimikroba ini terjadi secara bersamaan dengan pelepasan DNA sehingga keduanya bekerja secara sinergis untuk membentuk jaring neutrofil ekstraseluler (NETs). NETs ini berfungsi sebagai perangkap yang dapat menangkap, menghambat pergerakan, serta memfasilitasi penghancuran patogen yang masuk ke dalam tubuh. Dengan demikian, dekondensasi kromatin dan pelepasan protein antimikroba menjadi langkah krusial dalam mekanisme pertahanan tubuh yang dimediasi oleh neutrofil melalui proses NETosis.

3. Pembentukan Jaring NET

Setelah mengalami dekondensasi, DNA yang terlepas dari inti neutrofil akan berpindah ke dalam sitoplasma sebelum akhirnya dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler. Proses pelepasan ini tidak terjadi secara sendiri-sendiri, tetapi berlangsung bersamaan dengan keluarnya berbagai protein antimikroba yang sebelumnya tersimpan dalam butiran granular neutrofil. Beberapa protein penting yang turut dilepaskan dalam proses ini adalah elastase neutrofil (NE) dan *myeloperoxidase* (MPO) yang memiliki peran krusial dalam sistem pertahanan tubuh.

Ketika DNA dan protein antimikroba ini dilepaskan ke luar sel, mereka akan berinteraksi satu sama lain untuk membentuk struktur jaring yang kompleks yang dikenal sebagai *neutrophil extracellular traps* (NETs). Struktur ini terdiri dari serat DNA yang terlapis oleh berbagai enzim dan molekul efektor yang berfungsi untuk menangkap dan menetralkan patogen yang masuk ke dalam tubuh. Keberadaan NETs sangat penting dalam respons imun karena mereka bertindak sebagai perangkap fisik yang mampu menghambat pergerakan bakteri, virus,

dan jamur patogen sehingga mencegah penyebarannya ke jaringan yang lebih luas.

Selain itu, NETs juga berperan dalam meningkatkan efektivitas respons imun dengan memfasilitasi interaksi antara patogen yang terperangkap dengan sel-sel imun lainnya, seperti makrofag dan sel dendritik. Dengan cara ini, tubuh memiliki mekanisme pertahanan tambahan yang tidak hanya berfungsi untuk menghambat infeksi secara langsung, tetapi juga mendukung eliminasi mikroorganisme berbahaya oleh sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, pembentukan NETs merupakan bagian integral dari sistem pertahanan bawaan yang membantu melindungi tubuh dari berbagai ancaman infeksi yang dapat membahayakan kesehatan.

4. Dampak pada penyakit kardiovaskular

Dalam konteks penyakit kardiovaskular, keberadaan *neutrophil extracellular traps* (NETs) tidak selalu membawa dampak positif bagi tubuh. Meskipun NETs memiliki peran penting dalam pertahanan terhadap infeksi, tetapi dalam kondisi patologis tertentu, justru dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan memperburuk progresivitas penyakit. Salah satu contoh utama adalah pada aterosklerosis, di mana NETs berkontribusi terhadap pembentukan trombus atau gumpalan darah di dalam pembuluh darah. Hal ini terjadi karena NETs memiliki kemampuan untuk mengikat berbagai komponen darah, seperti trombosit, eritrosit, dan faktor-faktor koagulasi yang terlibat dalam proses pembekuan darah. Dengan adanya interaksi ini, NETs dapat mempercepat agregasi sel-sel tersebut sehingga meningkatkan risiko terbentuknya plak yang semakin menyumbat aliran darah. Akibatnya, pasien dengan aterosklerosis lebih rentan terhadap kejadian kardiovaskular serius, seperti serangan jantung dan stroke.

Selain berperan dalam aterosklerosis, NETs juga memiliki dampak yang signifikan pada kondisi infark miokard. Dalam situasi ini, produksi NETs yang berlebihan dapat memperburuk kerusakan jaringan jantung akibat iskemia. Salah satu mekanisme yang

berkontribusi terhadap hal ini adalah hambatan aliran darah mikro yang disebabkan oleh akumulasi NETs di dalam pembuluh kapiler kecil di sekitar area yang mengalami infark. Akibatnya, suplai oksigen ke jaringan yang sudah mengalami cedera semakin terganggu sehingga mempercepat proses nekrosis dan memperparah kondisi pasien. Hal ini dapat berkontribusi terhadap peningkatan risiko komplikasi pasca-infark, termasuk disfungsi ventrikel dan gagal jantung.

Pada kasus gagal jantung, keberadaan NETs semakin memperumit kondisi dengan memicu peningkatan peradangan kronis serta memperburuk stres oksidatif. Kedua faktor ini berperan dalam mempercepat kerusakan sel-sel miokardium yang masih bertahan dan menghambat proses regenerasi jaringan jantung. Stres oksidatif yang meningkat akibat akumulasi NETs dapat menyebabkan disfungsi sel endotel dan memperburuk gangguan metabolisme di dalam miokardium. Dengan demikian, keberadaan NETs dalam berbagai penyakit kardiovaskular tidak hanya berperan dalam mempercepat kerusakan jaringan, tetapi juga dapat memperburuk kondisi klinis pasien dengan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme pengendalian produksi NETs dalam kondisi patologis menjadi sangat penting untuk mengembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif dalam menangani penyakit kardiovaskular.

5. Peran dalam proses inflamasi dan trombosis

Neutrophil extracellular traps (NETs) tidak hanya berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, tetapi juga dapat menjadi faktor yang memperburuk kondisi inflamasi dalam berbagai penyakit. Salah satu dampak utama dari pembentukan NETs adalah kemampuannya dalam memperburuk respons inflamasi dengan cara memicu pelepasan sitokin proinflamasi. Sitokin ini merupakan molekul persinyalan yang berperan dalam mengatur respons imun dan peradangan. Ketika NETs terbentuk dalam jumlah yang berlebihan, mereka dapat menginduksi produksi dan sekresi sitokin-sitokin,

seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor *necrosis factor*- α (TNF- α) yang semuanya berkontribusi terhadap peningkatan intensitas peradangan. Sitokin ini selanjutnya dapat mengaktifkan berbagai jenis sel imun, memperkuat respons inflamasi, dan dalam beberapa kasus dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas.

Selain berkontribusi terhadap peradangan, NETs juga memainkan peran penting dalam meningkatkan risiko trombotik atau pembentukan gumpalan darah yang tidak normal. Hal ini terjadi karena NETs mengandung berbagai komponen yang dapat mempercepat proses pembekuan darah. Salah satunya adalah DNA yang dilepaskan dari neutrophil yang dapat berfungsi sebagai matriks dan memfasilitasi agregasi trombosit serta aktivasi jalur koagulasi. Selain itu, protein antimikroba yang terikat pada NETs, seperti histon dan *elastase neutrophil* (NE) juga berkontribusi dalam memperparah koagulasi dengan merangsang pembentukan fibrin serta menghambat mekanisme fibrinolisis yang seharusnya bertugas untuk melarutkan gumpalan darah yang terbentuk secara berlebihan.

Lebih lanjut, keberadaan NETs dalam sirkulasi darah juga dapat merusak endotel vaskular, yaitu lapisan sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Ketika endotel mengalami cedera akibat paparan NETs, permeabilitas pembuluh darah dapat meningkat sehingga memungkinkan lebih banyak sel inflamasi bermigrasi ke area yang terkena. Kerusakan endotel ini juga dapat memicu pelepasan faktor-faktor koagulasi yang semakin mempercepat proses pembentukan trombus. Dalam jangka panjang, kondisi ini dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan kardiovaskular serius, seperti trombotik vena dalam, emboli paru, atau bahkan stroke.

Dengan demikian, meskipun NETs memiliki peran protektif dalam melawan infeksi, produksi yang tidak terkontrol atau berlebihan dapat menjadi faktor yang memperburuk kondisi inflamasi dan meningkatkan risiko penyakit terkait pembekuan darah. Oleh

karena itu, strategi terapeutik yang bertujuan untuk mengendalikan pembentukan NETs atau menghambat dampak negatifnya menjadi salah satu bidang penelitian yang penting dalam pengembangan terapi untuk penyakit inflamasi kronis dan trombotik.

Neutrofil sebagai sel imun yang dominan dalam respons terhadap infeksi dapat mengaktifkan berbagai jalur patogenetik melalui proses NETosis. Secara umum, proses NETosis dipicu oleh berbagai rangsangan, seperti infeksi mikroba, kristal urat, atau sitokin proinflamasi yang mengarah pada pembentukan jaring ekstraseluler yang mengandung DNA dan protein antimikroba. Salah satu jalur utama yang terlibat dalam pembentukan NETs adalah jalur yang bergantung pada ROS atau spesies oksigen reaktif yang dihasilkan melalui aktivasi NADPH oksidase atau respirasi mitokondria. Jalur ini berfungsi untuk meng-dekondensasi kromatin neutrofil, kemudian membentuk struktur jaring yang dapat menjebak patogen dan komponen inflamasi lainnya.

Pada aterosklerosis, NETosis memainkan peran kunci dalam perkembangan lesi aterosklerotik. NETs ditemukan di lokasi-lokasi yang mengalami trombosis dan perdarahan pada plak aterosklerotik. Aktivasi neutrofil melalui berbagai faktor inflamasi seperti IL-1 β dan cathepsin G memperburuk kerusakan endotel serta memicu ekspresi molekul adhesi, seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada sel endotel yang memperkuat peradangan serta mengarah pada pembentukan trombus. Interaksi antara NETs dan trombosit di lokasi pecahnya plak memperburuk pembentukan trombus dengan NETs berfungsi sebagai perancah untuk mengikat trombosit, sel darah merah, dan fibrin yang mengarah pada perkembangan trombosis yang lebih lanjut. Penelitian juga menunjukkan bahwa kristal kolesterol yang terbentuk pada lesi aterosklerotik dapat merangsang pembentukan NETs yang selanjutnya memperburuk respons inflamasi dalam plak (Evelina, 2024).

Dalam konteks infark miokard, NETosis turut berkontribusi pada obstruksi mikrovaskuler yang memperburuk kerusakan jaringan miokardium. Selama infark miokard, neutrofil yang teraktivasi melepaskan

NETs ke dalam sirkulasi yang pada gilirannya meningkatkan pembentukan trombus dan memperburuk kerusakan miokardium akibat iskemia. Peningkatan kadar biomarker NETs, seperti DNA untai ganda (dsDNA) dan kompleks *myeloperoxidase*/DNA (MPO/DNA) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan tingkat keparahan infark miokard. Penelitian juga menunjukkan bahwa NETs dapat memperburuk kerusakan vaskular dan meningkatkan koagulasi darah dengan memfasilitasi pengendapan fibrin serta aktivasi jalur koagulasi intrinsik.

Pada gagal jantung, pembentukan NETs yang berlebihan memperburuk keadaan inflamasi dan stres oksidatif. Dalam gagal jantung, peningkatan kadar MPO yang beredar menunjukkan adanya keterlibatan NETs dalam mempertahankan inflamasi kronis dan gangguan mikrosirkulasi miokard. Penelitian telah menunjukkan bahwa NETs berperan dalam pembentukan mikrotrombosis dan mengganggu aliran darah mikro yang memperburuk hipoksia miokard serta mempercepat progresi gagal jantung. Selain itu menurut Chuyi (2021), NETs juga terlibat dalam proses fibrosis jantung dengan PAD4 dan dsDNA yang dilepaskan dari NETs memainkan peran dalam pengembangan fibrosis jantung serta paru-paru, yang pada akhirnya mengurangi fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Miokarditis yang ditandai dengan peradangan miokardium juga melibatkan NETosis dalam patofisiologinya. Penelitian pada model tikus miokarditis yang disebabkan oleh infeksi virus *coxsackie* B3 (CVB3) menunjukkan bahwa produksi NETs mencapai puncaknya sekitar satu minggu setelah infeksi. Pada miokarditis, NETs meningkatkan rekrutmen dan diferensiasi monosit menjadi makrofag proinflamasi yang memperburuk peradangan serta nekrosis miokardium. Pembentukan NETs yang berlebihan pada miokarditis dapat memperburuk kaskade inflamasi, meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi, dan memperburuk kerusakan jaringan jantung.

Pada fibrilasi atrium (AF), peran NETs dalam patogenesis masih kurang dipahami. Namun, bukti yang ada menunjukkan bahwa NETs dapat berkontribusi pada cedera mitokondria pada kardiomyosit yang

memperburuk kerusakan mitokondria dan menciptakan umpan balik positif yang melanggengkan pembentukan NETs. Penelitian menunjukkan bahwa NETs dapat mempromosikan peningkatan regulasi autofagi pada kardiomyosit yang pada gilirannya berkontribusi pada kematian sel dan fibrosis atrium. Peningkatan kadar biomarker NETs, seperti NE dan H3Cit juga telah ditemukan berkorelasi dengan peningkatan risiko tromboemboli pada pasien AF.

Stenosis aorta (AS) merupakan penyakit jantung katup yang umum ditemukan pada orang dewasa yang ditandai dengan penyempitan katup aorta. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa NETosis berperan dalam perkembangan stenosis aorta dengan meningkatkan peradangan pada katup aorta. Pada AS, sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan IL-8 yang diekspresikan dalam katup stenotik dapat meningkatkan pembentukan NETs. Proses ini dapat memperburuk peradangan, penebalan katup, kerusakan, dan kalsifikasi yang akhirnya mengarah pada stenosis katup. Interaksi antara NETs dan lipoprotein densitas rendah yang dimodifikasi secara oksidatif (OxLDL) juga berkontribusi pada pembentukan lesi aterosklerotik dan perkembangan AS.

Pengendalian proses NETosis menjadi penting dalam pengobatan penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan NETs. Salah satu pendekatan terapeutik yang menjanjikan adalah penggunaan DNase-I yang secara selektif membelah DNA ekstraseluler dan mengurangi pembentukan NETs. Beberapa studi pada model hewan menunjukkan bahwa pemberian DNase-I dapat mengurangi ukuran plak aterosklerotik, mengurangi infiltrasi neutrofil, dan memperbaiki mikrosirkulasi jantung setelah cedera iskemia reperfusi. Terapi yang menargetkan PAD4—salah satu enzim kunci dalam pembentukan NETs—juga menunjukkan potensi dalam mengurangi inflamasi dan kerusakan jaringan jantung, serta mencegah pembentukan trombus dalam model aterosklerosis.

Inhibitor PAD4, seperti BB-CI-amidin dan GSK484 telah terbukti efektif dalam mengganggu pembentukan NETs serta mengurangi ledakan oksidatif yang berkontribusi pada proses inflamasi. Penggunaan

inhibitor ini pada model hewan menunjukkan pengurangan ukuran infark, peningkatan fungsi jantung, dan penurunan ekspresi biomarker NETs. Selain itu, terapi dengan DNase-I atau inhibitor PAD4 juga dapat memperbaiki kelangsungan hidup sel endotel dan mengurangi erosi plak yang mengarah pada peningkatan stabilitas plak serta penurunan risiko trombotosis.

Selain terapi berbasis DNase-I dan inhibitor PAD4, pendekatan lain yang sedang dieksplorasi adalah penggunaan agen antitrombotik seperti heparin. Heparin dalam bentuk tak terpecah maupun bentuk berat molekul rendah, dapat memblokir sitotoksitas histon yang dilepaskan selama NETosis, mengurangi kerusakan organ, dan meningkatkan kelangsungan hidup sel endotel. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa terapi berbasis gas hidrogen (H₂) dapat mengurangi pembentukan NETs dengan menetralkan HCl yang dihasilkan selama ledakan oksidatif sehingga mengurangi peradangan dan memperbaiki hasil klinis pada model sepsis.

Dalam kesimpulannya, NETosis memainkan peran sentral dalam patogenesis berbagai penyakit kardiovaskular dengan memperburuk peradangan, trombotosis, dan kerusakan jaringan. Penelitian lebih lanjut tentang mekanisme molekuler yang mendasari NETosis dapat membuka jalan bagi terapi inovatif yang menargetkan proses ini. Intervensi yang menargetkan NETosis, seperti penggunaan DNase-I, inhibitor PAD4, atau terapi berbasis heparin menawarkan potensi besar dalam pengobatan penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan NETs.

NETosis dan Patologi Penyakit Kardiovaskular

Patologi penyakit kardiovaskular merujuk pada gangguan atau perubahan yang terjadi pada struktur dan fungsi sistem kardiovaskular—jantung dan pembuluh darah—yang dapat menyebabkan beragam kondisi medis. Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dan mencakup berbagai penyakit yang memengaruhi

jantung serta pembuluh darah, termasuk aterosklerosis, hipertensi, gagal jantung, infark miokard, dan aritmia (WHO, 2023).

Patologi penyakit kardiovaskular mencakup berbagai mekanisme yang berperan dalam timbulnya gangguan tersebut. Pada akhirnya dapat merusak jaringan jantung dan pembuluh darah, serta memengaruhi sirkulasi darah secara keseluruhan. Berikut penjelasan mengenai lima jenis penyakit kardiovaskular dan patologi yang terkait.

1. Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah kondisi yang ditandai dengan penumpukan plak yang terdiri dari kolesterol, lemak, sel-sel inflamasi, dan bahan lainnya di dinding arteri. Proses ini mengarah pada penyempitan dan pengerasan pembuluh darah yang dapat menghambat aliran darah ke organ-organ vital, seperti jantung dan otak. Aterosklerosis memengaruhi arteri besar dan menengah dan dapat berkontribusi pada berbagai masalah kardiovaskular serius, seperti infark miokard (serangan jantung) dan strok (Libby dkk., 2021).

a. Pembentukan plak aterosklerotik

Proses ini dimulai dengan cedera pada endotel, yaitu lapisan dalam pembuluh darah yang memiliki peran penting dalam menjaga kelancaran aliran darah. Ketika endotel rusak, akibat faktor-faktor seperti tekanan darah tinggi, merokok, atau radikal bebas, dinding arteri menjadi lebih permeabel atau mudah ditembus. Kondisi ini memungkinkan kolesterol LDL atau lipoprotein densitas rendah yang biasanya beredar dalam darah untuk menembus lapisan dalam pembuluh darah dan menumpuk di dinding arteri.

Akumulasi kolesterol LDL ini merangsang respons tubuh untuk membersihkan dan memperbaiki kerusakan. Sel-sel imun seperti makrofag, bergegas menuju lokasi tersebut dengan tujuan untuk menghilangkan tumpukan kolesterol. Makrofag bekerja dengan cara memakan kolesterol tersebut, tetapi terkadang karena jumlahnya yang berlebihan, makrofag tidak dapat mengatasi semua akumulasi. Mereka terjebak dan mulai bertransformasi

menjadi sel busa yang memiliki bentuk seperti busa karena penuh dengan kolesterol yang mereka konsumsi.

Sel-sel busa ini kemudian berkumpul dan membentuk lapisan pada dinding arteri yang lama-kelamaan membentuk plak. Plak ini menyebabkan penyempitan arteri, mengurangi kelancaran aliran darah, dan dapat memicu terjadinya peradangan. Semakin lama proses ini berlangsung, plak tersebut bisa mengeras dan mengganggu elastisitas pembuluh darah yang akhirnya meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner atau stroke. Proses yang dimulai dengan kerusakan kecil pada endotel ini jika tidak diatasi dengan tepat, dapat berkembang menjadi masalah kesehatan serius yang memerlukan perhatian medis lebih lanjut.

b. Peradangan

Plak aterosklerotik yang terbentuk dari akumulasi kolesterol, sel-sel busa, dan elemen-elemen lain di dinding pembuluh darah tidak hanya berperan sebagai penghalang fisik bagi aliran darah, tetapi juga memicu proses peradangan kronis. Ketika plak ini berkembang, tubuh merespons dengan cara yang tidak selalu bermanfaat. Peradangan yang terjadi di dalam dinding pembuluh darah ini sebenarnya merupakan bagian dari upaya tubuh untuk mengatasi dan membersihkan plak. Namun, peradangan yang berlangsung dalam jangka panjang justru memperburuk keadaan karena memperburuk kerusakan pada lapisan endotel yang seharusnya melindungi pembuluh darah.

Selama proses ini, berbagai sel imun seperti limfosit dan makrofag berusaha mengatasi plak dengan melepaskan berbagai zat kimia. Zat-zat ini meskipun dirancang untuk melawan infeksi atau kerusakan, dapat berbahaya bagi dinding pembuluh darah. Salah satunya adalah enzim-enzim proteolitik yang dapat merusak kolagen dan komponen struktural lain yang menjaga kekuatan dinding pembuluh darah. Ketika dinding pembuluh darah

mulai melemah, proses ini mempercepat pembentukan plak dan memperburuk kerusakan yang ada.

Inflamasi ini juga menyebabkan peningkatan jumlah sel-sel inflamasi yang semakin menambah penumpukan dan perburukan plak. Akibatnya, proses pembentukan plak aterosklerotik tidak hanya menjadi lebih cepat, tetapi plak yang ada juga semakin besar dan lebih keras. Seiring berjalannya waktu, keadaan ini memperburuk penyempitan pembuluh darah dan mengurangi kemampuan mereka untuk mengalirkan darah dengan baik. Hal ini berisiko besar menyebabkan terjadinya pembekuan darah yang bisa memutus aliran darah ke bagian tubuh yang vital, seperti jantung dan otak yang bisa berujung pada serangan jantung atau stroke.

Peradangan kronis yang dipicu oleh plak aterosklerotik menunjukkan betapa kompleksnya interaksi antara sistem imun tubuh dengan pembuluh darah. Tanpa penanganan yang tepat, proses ini dapat terus berlanjut dan berkembang menjadi masalah kesehatan yang lebih serius, serta membutuhkan perhatian medis untuk mencegah dampak fatal yang lebih lanjut.

c. Pembentukan trombus

Ketika plak aterosklerotik yang telah terbentuk di dalam dinding pembuluh darah mengalami kerusakan, misalnya pecah atau robek maka isi plak yang sebelumnya terkandung di dalamnya akan terpapar ke dalam aliran darah. Proses ini bisa sangat berbahaya karena ketika bagian dalam plak—yang kaya akan kolesterol, sel-sel busa, dan zat inflamasi lainnya—terpapar ke darah, tubuh meresponsnya seperti adanya luka atau cedera pada pembuluh darah. Sebagai bagian dari respons alami tubuh terhadap cedera, sistem pembekuan darah segera aktif untuk mencoba menutup dan memperbaiki kerusakan ini.

Namun, reaksi ini tidak selalu menguntungkan. Proses pembekuan yang terjadi di area pecahnya plak akan menghasilkan

trombus, yaitu gumpalan darah yang terbentuk untuk menutupi luka tersebut. Sayangnya, trombus yang terbentuk ini bisa berlebihan dan tidak terkendali. Ketika trombus menyumbat sebagian atau seluruh pembuluh darah yang lebih kecil, hal ini dapat menghalangi aliran darah ke bagian tubuh yang vital. Dampak dari pembekuan darah ini bisa sangat serius, tergantung pada lokasi dan ukuran pembuluh darah yang tersumbat.

Jika trombus menyumbat arteri yang menuju jantung, kondisi ini dapat menyebabkan infark miokard atau yang lebih dikenal dengan serangan jantung. Ketika pembuluh darah yang memasok darah ke otot jantung terhambat, otot jantung kekurangan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan untuk berfungsi dengan baik yang bisa menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan jantung.

Begitu pula jika trombus terbentuk di pembuluh darah yang menuju otak, hal ini dapat menyebabkan stroke. Penyumbatan aliran darah ke otak dapat menghentikan pasokan oksigen yang dibutuhkan oleh sel-sel otak yang mengakibatkan kerusakan jaringan otak dan gangguan fungsi otak yang bisa bersifat permanen. Baik serangan jantung maupun stroke adalah kondisi yang sangat berbahaya dan memerlukan penanganan medis segera.

Pecahnya plak aterosklerotik dan terbentuknya trombus menunjukkan betapa seriusnya dampak dari pembentukan plak dalam pembuluh darah. Ini adalah contoh nyata dari bagaimana proses yang dimulai dengan akumulasi kolesterol di dinding arteri dapat berkembang menjadi ancaman kesehatan yang mengancam jiwa. Oleh karena itu, pencegahan serta pengelolaan kondisi aterosklerosis menjadi sangat penting agar risiko komplikasi berbahaya, seperti infark miokard dan stroke dapat diminimalkan.

2. Infark miokard (serangan jantung)

Infark miokard adalah kematian jaringan otot jantung yang disebabkan oleh kekurangan aliran darah dan oksigen akibat penyumbatan

pembuluh darah yang menyuplai darah ke jantung. Penyumbatan ini biasanya disebabkan oleh pembentukan trombus di dalam pembuluh darah yang sudah menyempit akibat aterosklerosis (Thygesen dkk., 2018).

a. Iskemia

Ketika aliran darah ke otot jantung terganggu, kondisi ini disebut sebagai iskemia. Iskemia terjadi ketika pembuluh darah yang memasok oksigen dan nutrisi ke otot jantung mengalami penyempitan atau penyumbatan yang biasanya disebabkan oleh plak aterosklerotik atau pembekuan darah. Ketika pembuluh darah tersumbat, jantung tidak menerima pasokan oksigen cukup yang sangat penting bagi kelangsungan hidup dan fungsi sel-sel otot jantung.

Tanpa oksigen yang cukup, sel-sel otot jantung atau yang dikenal dengan sel miokard, mulai kekurangan energi untuk menjalankan fungsinya. Sel miokard memerlukan oksigen dan nutrisi yang disalurkan melalui pembuluh darah koroner untuk melakukan kontraksi yang diperlukan agar jantung dapat memompa darah ke seluruh tubuh. Ketika suplai oksigen terhenti atau berkurang, sel-sel tersebut mulai mengalami stres dan kerusakan. Sebagai respons pertama, sel-sel ini akan mencoba beradaptasi dengan cara mengurangi kebutuhan energi, tetapi kemampuan mereka untuk bertahan hidup dalam kondisi tersebut terbatas.

Jika iskemia berlangsung cukup lama, kerusakan yang lebih parah terjadi pada sel-sel otot jantung. Sel-sel tersebut akan mulai mati, sebuah proses yang dikenal sebagai nekrosis. Kematian sel-sel otot jantung ini menyebabkan jaringan jantung yang rusak tidak dapat berfungsi dengan baik sehingga mengurangi kemampuan jantung untuk memompa darah secara efisien. Akibatnya, bagian otot jantung yang mati akan digantikan oleh jaringan parut yang

tidak dapat berkontraksi, menyebabkan penurunan fungsi jantung secara keseluruhan.

Proses ini merupakan dasar dari serangan jantung, di mana kerusakan otot jantung yang terjadi dapat mengakibatkan gangguan jangka panjang pada fungsi jantung. Jika sebagian besar otot jantung terkena dampak dan tidak mendapatkan cukup oksigen dalam waktu yang lama, risiko terjadinya gagal jantung dapat meningkat. Selain itu, kerusakan yang terjadi pada jantung akibat iskemia juga dapat memicu gangguan irama jantung atau aritmia yang lebih lanjut memperburuk kondisi pasien.

Iskemia dan kerusakan yang terjadi pada otot jantung akibat kekurangan aliran darah menggarisbawahi betapa pentingnya menjaga kesehatan pembuluh darah dan mencegah penyumbatan yang dapat mengarah pada kondisi berbahaya ini. Pencegahan dan penanganan segera terhadap masalah jantung, seperti pengobatan untuk mengatasi aterosklerosis atau pembekuan darah, sangat penting untuk mengurangi risiko kerusakan lebih lanjut pada otot jantung.

b. Pelepasan enzim jantung

Ketika otot jantung mengalami kerusakan, salah satu akibat yang paling signifikan adalah kematian sel-sel jantung yang dikenal dengan istilah nekrosis. Sel-sel otot jantung yang rusak ini akan melepaskan berbagai zat ke dalam aliran darah, termasuk enzim yang biasanya hanya terdapat di dalam sel otot jantung yang sehat. Salah satu enzim yang paling penting dan sering digunakan sebagai penanda diagnostik adalah troponin.

Troponin merupakan sekelompok protein yang terlibat dalam proses kontraksi otot dan ditemukan dalam jumlah besar di dalam sel otot jantung. Ketika sel-sel miokard yang membentuk otot jantung mati akibat iskemia, troponin ini akan bocor keluar dari sel dan masuk ke dalam darah. Jika troponin hanya dilepaskan ketika otot jantung rusak, kadar troponin dalam darah menjadi indikasi

yang sangat berguna untuk menilai sejauh mana kerusakan yang terjadi pada jantung.

Kadar troponin yang tinggi dalam darah menunjukkan adanya kerusakan otot jantung yang cukup signifikan dan sering kali digunakan oleh dokter sebagai salah satu penanda utama dalam mendiagnosis infark miokard. Pengukuran kadar troponin dalam darah sangat penting dalam konteks medis karena dapat memberikan gambaran yang jelas mengenai tingkat keparahan serangan jantung. Bahkan peningkatan kadar troponin dapat terjadi dalam beberapa jam setelah terjadinya infark miokard dan kadarnya dapat tetap tinggi selama beberapa hari setelah kejadian tersebut yang memungkinkan dokter untuk memantau perkembangan kondisi pasien.

Selain itu, pengujian troponin juga membantu membedakan antara jenis-jenis masalah jantung lainnya. Peningkatan kadar troponin yang signifikan dapat mengonfirmasi diagnosis serangan jantung, sedangkan kadar yang lebih rendah atau tidak meningkat bisa menunjukkan bahwa gejala yang dialami pasien mungkin disebabkan oleh kondisi lain, seperti angina stabil atau masalah jantung lainnya yang tidak melibatkan kerusakan permanen pada otot jantung.

Namun, meskipun kadar troponin yang tinggi dapat menjadi indikator yang sangat kuat untuk infark miokard, pengujian ini sering kali digunakan bersamaan dengan pemeriksaan fisik, riwayat medis, dan tes diagnostik lainnya untuk memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai kondisi pasien. Dengan demikian, pemantauan kadar troponin tidak hanya berperan dalam diagnosis, tetapi juga dalam merencanakan pengobatan dan langkah-langkah penanganan lebih lanjut untuk mencegah kerusakan jantung yang lebih parah.

c. Peradangan

Infark miokard atau serangan jantung bukan hanya merusak otot jantung secara langsung akibat kekurangan oksigen, tetapi juga memicu peradangan yang dapat memperburuk keadaan. Ketika aliran darah ke otot jantung terhenti, akibat dari pembekuan darah atau penyumbatan pembuluh darah, jaringan jantung yang kekurangan oksigen akan mulai mengalami kerusakan. Kerusakan ini menimbulkan respons peradangan yang alami dari tubuh sebagai upaya untuk memperbaiki jaringan yang rusak.

Peradangan ini dimulai segera setelah kerusakan jaringan. Sel-sel imun seperti neutrofil dan makrofag bergegas ke area yang terkena untuk membersihkan sel-sel yang mati dan mencoba memperbaiki kerusakan yang ada. Proses ini melibatkan pelepasan berbagai molekul inflamasi, seperti sitokin dan prostaglandin yang bertujuan untuk mengatur proses perbaikan. Meskipun peradangan ini adalah bagian dari respons tubuh yang normal, tujuan awal untuk memperbaiki jaringan yang rusak justru dapat memiliki efek yang merugikan.

Peradangan yang berlebihan atau berkepanjangan dapat memperburuk kerusakan pada otot jantung. Zat-zat kimia yang dilepaskan selama peradangan, seperti enzim proteolitik dapat merusak jaringan sehat di sekitar area yang terkena serangan jantung. Ketika proses ini berlangsung lebih lama, alih-alih memperbaiki, peradangan malah memperburuk kondisi jantung yang sudah rapuh. Selain itu, jaringan parut yang terbentuk selama peradangan tidak memiliki kemampuan untuk berkontraksi seperti jaringan otot jantung yang sehat sehingga mengurangi kemampuan jantung untuk memompa darah secara efektif.

Selain itu, peradangan yang berkelanjutan dapat meningkatkan risiko komplikasi serius lainnya, seperti gagal jantung. Gagal jantung terjadi ketika jantung tidak mampu memompa darah dengan cukup baik untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Kerusakan

pada otot jantung akibat serangan jantung yang diperburuk oleh peradangan, mengurangi kekuatan kontraksi jantung sehingga menyebabkan ketidakmampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh. Jaringan parut yang terbentuk menggantikan jaringan otot yang rusak, tetapi tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya sehingga memperburuk fungsi jantung.

Peradangan juga dapat memicu pembentukan lebih banyak trombus atau bekuan darah yang bisa menyebabkan penyumbatan tambahan pada pembuluh darah, memperburuk kondisi pasien, dan meningkatkan risiko serangan jantung berulang. Dalam beberapa kasus, peradangan yang berlebihan ini juga dapat mengganggu irama jantung, memicu aritmia yang berbahaya yang lebih lanjut memperburuk prognosis pasien.

Dengan demikian, meskipun peradangan adalah respons tubuh yang penting untuk penyembuhan—dalam kasus infark miokard—peradangan yang berlebihan dan berkepanjangan justru dapat memperburuk kerusakan jantung serta meningkatkan risiko komplikasi lebih lanjut, seperti gagal jantung. Penanganan yang cepat dan tepat sangat diperlukan untuk mengontrol peradangan dan mencegah dampak lebih lanjut terhadap kesehatan jantung.

3. Gagal jantung

Gagal jantung adalah kondisi medis di mana jantung tidak dapat memompa darah dengan efektif untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Gagal jantung dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan infark miokard (Ponikowski dkk., 2021).

a. Disfungsi ventrikuler

Gagal jantung adalah kondisi medis serius yang terjadi ketika jantung tidak mampu memompa darah dengan cukup efisien untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Ketika salah satu atau kedua ventrikel, yaitu ruang bawah jantung, gagal berfungsi dengan

baik, jantung tidak dapat memompa darah secara optimal. Hal ini menyebabkan ketidakmampuan tubuh untuk mendapatkan suplai darah yang cukup, termasuk oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan oleh organ serta jaringan tubuh. Gagal jantung dapat terjadi pada sisi kiri, kanan, atau kedua sisi jantung sekaligus dengan masing-masing kondisi menyebabkan gejala yang berbeda.

Pada gagal jantung kiri, masalah terjadi pada ventrikel kiri yang bertugas memompa darah yang kaya oksigen ke seluruh tubuh melalui aorta. Ketika ventrikel kiri tidak dapat bekerja dengan efektif, darah tidak dapat dipompa dengan baik ke tubuh dan sebagian darah akan kembali mengalir ke paru-paru. Akibatnya, darah dapat menumpuk di paru-paru yang menyebabkan kondisi yang disebut kongesti paru. Salah satu gejala utama dari gagal jantung kiri adalah sesak napas atau dispnea. Hal ini terjadi karena paru-paru tidak dapat mengeluarkan cukup cairan yang terakumulasi akibat sumbatan darah, mengurangi kapasitas paru-paru untuk menyerap oksigen. Pasien dengan gagal jantung kiri sering kali merasakan kesulitan bernapas, terutama saat beraktivitas fisik atau bahkan saat berbaring yang dapat mengganggu kualitas hidup mereka secara signifikan.

Sementara itu pada gagal jantung kanan, masalah terjadi pada ventrikel kanan yang bertugas memompa darah dari jantung ke paru-paru untuk memperoleh oksigen. Ketika ventrikel kanan tidak berfungsi dengan baik, darah tidak dapat dipompa dengan efisien ke paru-paru, menyebabkan darah menumpuk di tubuh. Akumulasi darah ini dapat mengarah pada pembengkakan di beberapa bagian tubuh, seperti tungkai bawah dan abdomen. Pembengkakan ini terjadi karena cairan yang seharusnya kembali ke jantung tidak dapat mengalir dengan lancar, menyebabkan penumpukan cairan di jaringan tubuh. Pembengkakan pada tungkai sering kali menjadi lebih terlihat ketika pasien berdiri atau

duduk dalam waktu lama, sementara pembengkakan di abdomen dapat menyebabkan rasa tidak nyaman atau kembung.

Pada beberapa kasus, gagal jantung kanan dan kiri dapat terjadi bersamaan yang dikenal sebagai gagal jantung kongestif. Ketika kedua sisi jantung gagal berfungsi, tubuh mengalami kesulitan dalam memompa darah baik ke paru-paru maupun ke seluruh tubuh yang memperburuk gejala dan komplikasi. Kondisi ini memerlukan perhatian medis yang lebih intensif dengan pengobatan yang fokus pada mengurangi beban kerja jantung serta memperbaiki sirkulasi darah.

Penyebab gagal jantung bervariasi, termasuk tekanan darah tinggi, penyakit jantung koroner, kelainan katup jantung, dan serangan jantung yang merusak otot jantung. Tanpa penanganan yang tepat, gagal jantung dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih parah, menyebabkan penurunan kualitas hidup, dan meningkatkan risiko komplikasi lain, seperti gangguan irama jantung atau gagal organ. Oleh karena itu, penting bagi pasien yang mengalami gejala gagal jantung untuk segera mendapatkan pengobatan dan perubahan gaya hidup yang mendukung pemulihan serta pengelolaan kondisi ini.

b. Peningkatan stres oksidatif

Stres oksidatif adalah kondisi di mana jumlah radikal bebas atau molekul oksigen reaktif dalam tubuh melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan tubuh. Radikal bebas ini dapat merusak sel-sel tubuh, termasuk sel-sel otot jantung, dan menyebabkan kerusakan oksidatif yang serius. Pada kondisi normal, tubuh memiliki sistem pertahanan yang efektif untuk menetralkan radikal bebas melalui berbagai enzim dan molekul antioksidan. Namun, ketika stres oksidatif terjadi secara berlebihan, kerusakan pada sel-sel tubuh, termasuk sel-sel jantung dapat terjadi lebih cepat dan lebih parah.

Dalam konteks jantung, stres oksidatif dapat merusak struktur sel-sel otot jantung, memengaruhi fungsi normal jantung, dan meningkatkan peradangan. Radikal bebas dapat merusak membran sel, protein, dan DNA dalam sel-sel miokard, mengganggu kemampuan sel-sel ini untuk berfungsi dengan baik. Ketika sel-sel jantung rusak, mereka tidak dapat berkontraksi dengan efisien untuk memompa darah ke seluruh tubuh yang mengarah pada penurunan kemampuan jantung dalam memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh.

Selain itu, stres oksidatif juga memperburuk peradangan di dalam tubuh. Kerusakan pada sel-sel miokard menyebabkan pelepasan molekul inflamasi yang semakin memicu reaksi peradangan di jaringan jantung. Peradangan ini dapat menyebabkan pembengkakan, nyeri, dan lebih jauh lagi merusak jaringan jantung yang sehat. Proses peradangan yang berkelanjutan memperburuk kerusakan otot jantung, mengurangi elastisitasnya, dan meningkatkan beban kerja jantung. Hal ini menciptakan lingkaran setan di mana peradangan yang disebabkan oleh stres oksidatif semakin memperburuk kerusakan jantung yang pada gilirannya meningkatkan stres oksidatif lebih lanjut.

Selain merusak sel-sel otot jantung, stres oksidatif juga dapat mengganggu fungsi pembuluh darah koroner yang menyuplai darah ke jantung. Kerusakan pada pembuluh darah ini menyebabkan penyempitan arteri, meningkatkan resistensi pembuluh darah, dan mengurangi aliran darah ke otot jantung. Akibatnya, jantung harus bekerja lebih keras untuk memompa darah yang meningkatkan beban kerjanya dan memperburuk disfungsi jantung.

Beban kerja yang meningkat ini dapat menyebabkan kelelahan jantung dan dalam jangka panjang, kondisi ini dapat berkembang menjadi gagal jantung. Stres oksidatif yang berkelanjutan juga dapat meningkatkan risiko penyakit jantung lainnya, seperti

penyakit jantung koroner, hipertensi, dan gangguan irama jantung. Oleh karena itu, penting untuk mengelola faktor-faktor yang meningkatkan stres oksidatif, seperti diet yang tidak sehat, merokok, dan paparan polusi, serta menjaga gaya hidup sehat yang dapat membantu memperkuat sistem antioksidan tubuh dan mengurangi peradangan.

Dengan demikian, stres oksidatif memainkan peran yang sangat besar dalam merusak jantung, memperburuk peradangan, dan meningkatkan beban kerja jantung yang semuanya memperburuk disfungsi jantung. Pengelolaan stres oksidatif yang efektif dapat menjadi bagian penting dalam mencegah dan mengobati berbagai kondisi jantung yang serius.

c. Pembentukan jaringan fibrotik

Seiring waktu, ketika kerusakan pada otot jantung berlangsung terus-menerus, proses perbaikan alami tubuh sering kali melibatkan pembentukan jaringan parut atau yang dikenal dengan istilah fibrosis. Fibrosis adalah proses di mana jaringan sehat digantikan oleh jaringan ikat yang lebih kaku dan tidak memiliki kemampuan untuk berkontraksi. Proses ini biasanya terjadi setelah kerusakan sel-sel otot jantung yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti serangan jantung, stres oksidatif, atau peradangan kronis. Jaringan parut yang terbentuk menggantikan sebagian dari otot jantung yang telah rusak, tetapi jaringan tersebut tidak memiliki kemampuan untuk melakukan kontraksi yang diperlukan untuk memompa darah.

Pembentukan jaringan parut ini adalah upaya tubuh untuk menstabilkan dan memperbaiki area yang rusak, tetapi efek jangka panjangnya justru merugikan. Jaringan ikat yang menggantikan otot jantung tidak dapat melakukan kontraksi dengan efisien seperti jaringan otot jantung yang sehat. Akibatnya, jantung kehilangan sebagian dari kekuatan kontraksinya yang menyebabkan penurunan kemampuan jantung untuk memompa

darah secara efektif. Ini berdampak pada kemampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh, terutama selama aktivitas fisik atau kondisi stres.

Proses fibrosis ini juga memperburuk fungsi pompa jantung yang seharusnya dapat memompa darah secara lancar ke seluruh tubuh. Ketika lebih banyak jaringan parut terbentuk, jantung menjadi semakin kaku dan kurang elastis. Jantung yang sehat memiliki kemampuan untuk mengembang dan mengontraksi dengan baik, memberikan ruang untuk darah mengalir ke ventrikel saat diisi dan memompa darah keluar ketika berkontraksi. Namun, jaringan parut yang keras dan tidak elastis mengganggu proses ini, memperburuk penyumbatan aliran darah, dan meningkatkan tekanan dalam pembuluh darah. Ini menyebabkan jantung harus bekerja lebih keras untuk menjaga aliran darah yang cukup ke seluruh tubuh.

Penurunan kontraktilitas jantung yang disebabkan oleh fibrosis ini dapat berujung pada kondisi yang lebih serius, seperti gagal jantung. Gagal jantung terjadi ketika otot jantung tidak mampu memompa darah dengan cukup efektif untuk memenuhi kebutuhan tubuh, menyebabkan kelelahan, sesak napas, pembengkakan pada tubuh, dan gangguan organ lainnya. Selain itu, peningkatan beban kerja jantung akibat fibrosis dapat memperburuk peradangan dan stres oksidatif.

Fibrosis juga meningkatkan risiko gangguan irama jantung (aritmia) karena jaringan parut dapat mengganggu jalur listrik normal dalam jantung yang mengontrol detak jantung. Hal ini berisiko menyebabkan detak jantung yang tidak teratur atau terlalu cepat yang semakin memperburuk fungsi jantung dan meningkatkan risiko komplikasi lainnya.

Dengan demikian, pembentukan jaringan parut atau fibrosis pada otot jantung yang rusak adalah salah satu proses yang sangat merugikan bagi kesehatan jantung. Fibrosis mengurangi

kontraktilitas jantung, memperburuk fungsi pompa, dan dapat memperburuk kondisi jantung menjadi gagal jantung atau menyebabkan gangguan irama jantung. Penanganan yang tepat untuk mencegah atau memperlambat pembentukan jaringan parut sangat penting untuk mempertahankan fungsi jantung yang optimal dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

4. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan kondisi di mana tekanan darah tetap tinggi secara konsisten. Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah dan meningkatkan risiko perkembangan penyakit jantung koroner, infark miokard, stroke, dan gagal jantung (Williams dkk., 2022).

a. Kerusakan endotel vaskular

Tekanan darah yang tinggi memberi beban ekstra pada jantung dan pembuluh darah sehingga memengaruhi berbagai bagian tubuh, terutama sistem kardiovaskular. Ketika tekanan darah terlalu tinggi, dinding pembuluh darah—khususnya arteri—terus-menerus tertekan. Tekanan yang terus-menerus ini menyebabkan kerusakan secara perlahan pada lapisan dalam pembuluh darah yang dikenal dengan endotel.

Endotel memiliki peran penting dalam menjaga kelancaran aliran darah serta berfungsi sebagai penghalang yang melindungi pembuluh darah dari penumpukan kolesterol, lemak, dan zat berbahaya lainnya. Namun, ketika pembuluh darah terpapar tekanan yang tinggi selama periode waktu yang lama, endotel menjadi rusak dan kehilangan kemampuannya untuk berfungsi dengan baik. Kerusakan pada endotel menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi lebih permeabel atau lebih mudah ditembus oleh partikel-partikel yang berbahaya, seperti kolesterol LDL (lipoprotein densitas rendah). Kolesterol ini dapat menembus dinding pembuluh darah dan mulai menumpuk di sana,

membentuk plak yang dapat menyumbat pembuluh darah yang merupakan suatu kondisi yang dikenal dengan aterosklerosis.

Aterosklerosis adalah proses di mana penumpukan plak di dinding arteri menyebabkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah. Ketika endotel rusak akibat tekanan darah tinggi, pembentukan plak ini menjadi lebih mudah dan cepat terjadi. Seiring berjalannya waktu, plak ini bisa semakin besar dan menghalangi aliran darah yang dibawa oleh pembuluh darah. Penyempitan arteri yang disebabkan oleh aterosklerosis mengurangi kemampuan darah untuk mengalir ke organ-organ vital tubuh, seperti jantung dan otak. Ini meningkatkan risiko terjadinya kondisi berbahaya seperti serangan jantung, strok, dan penyakit jantung koroner.

Selain itu, kerusakan pada endotel yang disebabkan oleh hipertensi juga meningkatkan risiko peradangan dalam pembuluh darah. Ketika endotel terganggu, tubuh meresponsnya dengan proses peradangan untuk memperbaiki kerusakan. Namun, peradangan ini justru dapat memperburuk kerusakan pada pembuluh darah dan mempercepat proses aterosklerosis. Proses peradangan ini meningkatkan akumulasi sel-sel inflamasi dan molekul yang merusak, serta semakin memperburuk penyumbatan dan pengerasan pembuluh darah.

Beban yang ditimbulkan oleh tekanan darah tinggi pada pembuluh darah dan jantung sangat besar. Dalam jangka panjang, kondisi ini dapat menyebabkan gagal jantung, gangguan irama jantung (aritmia), serta berbagai masalah vaskular yang membahayakan kesehatan. Oleh karena itu, menjaga tekanan darah dalam batas normal sangat penting untuk mencegah kerusakan pada endotel, perkembangan aterosklerosis, dan komplikasi serius lainnya yang dapat muncul akibat hipertensi. Pencegahan dan pengelolaan tekanan darah tinggi melalui gaya hidup sehat serta pengobatan yang tepat dapat membantu mencegah kerusakan

pembuluh darah lebih lanjut dan menjaga kesehatan jantung serta pembuluh darah.

b. Pembesaran jantung

Ketika seseorang mengalami tekanan darah tinggi atau hipertensi, jantung dipaksa untuk bekerja lebih keras untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Peningkatan tekanan darah meningkatkan resistensi yang harus dihadapi oleh jantung saat darah dipompa melalui pembuluh darah. Untuk mengatasi resistensi ini, jantung—khususnya ventrikel kiri—mulai bekerja lebih keras dan memompa dengan kekuatan yang lebih besar. Seiring berjalannya waktu, kerja keras yang berkelanjutan ini menyebabkan dinding ventrikel kiri menebal dan membesar—suatu kondisi yang dikenal dengan hipertrofi ventrikel kiri.

Hipertrofi ventrikel kiri terjadi ketika otot jantung, terutama yang berada di ventrikel kiri mengalami penebalan sebagai respons terhadap peningkatan beban kerja. Proses ini adalah upaya tubuh untuk meningkatkan kapasitas jantung dalam memompa darah melawan resistensi yang lebih tinggi. Namun, meskipun hipertrofi ventrikel kiri dapat menjadi mekanisme kompensasi dalam jangka pendek atau dalam jangka panjang, penebalan otot jantung ini justru memperburuk kondisi jantung.

Penebalan otot jantung akibat hipertrofi mengurangi kemampuan ventrikel kiri untuk mengembang dan mengontraksi dengan efisien. Jantung yang sehat memiliki kemampuan untuk mengembang dengan baik untuk mengisi darah yang masuk, kemudian mengontraksi untuk memompa darah keluar. Namun dengan adanya hipertrofi, ventrikel kiri menjadi lebih kaku dan kurang elastis yang menghambat proses pengisian darah yang efisien. Ketika ventrikel kiri tidak dapat mengembang dengan baik, darah tidak dapat masuk dalam jumlah yang cukup sehingga mengurangi jumlah darah yang dipompa ke tubuh. Hal ini memengaruhi pasokan oksigen dan nutrisi ke organ-organ vital,

menyebabkan tubuh mengalami kelelahan, sesak napas, serta gejala lainnya.

Selain itu, hipertrofi ventrikel kiri dapat memperburuk fungsi pompa jantung karena otot yang tebal juga membutuhkan lebih banyak oksigen dan energi untuk berfungsi. Peningkatan kebutuhan oksigen ini tidak selalu dapat dipenuhi, terutama jika suplai darah ke jantung terbatas. Ini menambah stres pada jantung dan memperburuk disfungsi jantung yang sudah ada. Dalam beberapa kasus, penebalan otot jantung juga dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut (fibrosis) di sekitar area ventrikel kiri yang tertekan, serta dapat mengurangi kemampuan ventrikel untuk berfungsi dengan baik.

Seiring waktu, hipertrofi ventrikel kiri yang tidak ditangani dengan baik dapat berkembang menjadi gagal jantung. Gagal jantung terjadi ketika jantung tidak mampu memompa darah dengan cukup efektif untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Dalam kondisi gagal jantung, jantung menjadi semakin tidak mampu untuk mengatasi peningkatan beban kerja, dan organ-organ tubuh mulai mengalami kekurangan oksigen serta nutrisi. Gejala gagal jantung termasuk sesak napas, pembengkakan pada tungkai dan perut, kelelahan, serta penurunan kemampuan untuk beraktivitas.

Dengan demikian, hipertrofi ventrikel kiri yang disebabkan oleh peningkatan resistensi pembuluh darah, seperti yang terjadi pada hipertensi, berpotensi memperburuk disfungsi jantung dan berujung pada gagal jantung. Pencegahan hipertensi dan pengelolaan tekanan darah yang tepat sangat penting untuk mencegah terjadinya hipertrofi ventrikel kiri serta komplikasi jangka panjang lainnya. Pengobatan yang tepat dan perubahan gaya hidup, seperti diet sehat, olahraga, serta pengelolaan stres dapat membantu mencegah atau memperlambat perkembangan kondisi ini, menjaga kesehatan jantung, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

c. Peningkatan risiko stroke

Pembuluh darah otak, meskipun sangat elastis pada awalnya, dapat mengalami kerusakan akibat tekanan yang berlebihan. Salah satu dampak jangka panjang dari hipertensi adalah peningkatan risiko pecahnya pembuluh darah di otak yang dapat menyebabkan stroke.

Pembuluh darah di otak memiliki peran yang sangat penting dalam memasok oksigen dan nutrisi ke jaringan otak yang sangat sensitif. Ketika hipertensi terus berlangsung, dinding pembuluh darah otak menjadi lebih rapuh dan kurang elastis. Tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan dinding pembuluh darah menebal atau mengeras yang mengurangi kemampuan pembuluh darah untuk mengalirkan darah dengan lancar. Ketika dinding pembuluh darah tertekan secara terus-menerus, pembuluh darah bisa mulai melemah, dan di titik tertentu, pembuluh darah ini bisa pecah.

Pecahnya pembuluh darah di otak mengakibatkan pendarahan otak yang dikenal dengan istilah stroke hemoragik. Kondisi ini sangat berbahaya karena darah yang keluar dari pembuluh darah yang pecah akan menggenang di dalam otak, menyebabkan tekanan yang sangat tinggi di dalam ruang otak. Tekanan ini dapat merusak jaringan otak yang sehat dan menyebabkan gangguan fungsi otak yang serius. Beberapa gejala dari stroke hemoragik termasuk kelemahan pada satu sisi tubuh, kesulitan berbicara, kebingungan, kehilangan keseimbangan, atau bahkan kehilangan kesadaran.

Stroke hemoragik ini sering kali lebih fatal dibandingkan dengan jenis stroke lainnya, yaitu stroke iskemik yang disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah. Hal ini disebabkan oleh dampak langsung dari pendarahan yang bisa menekan bagian-bagian penting dari otak, mengganggu fungsi motorik, kognitif, atau bahkan vital tubuh. Selain itu, pendarahan yang terjadi di

dalam otak juga dapat menyebabkan edema atau pembengkakan otak yang semakin memperburuk kerusakan jaringan otak dan meningkatkan risiko kematian.

Hipertensi juga meningkatkan risiko terbentuknya aneurisma otak, yaitu pelebaran atau pembesaran pembuluh darah yang terjadi akibat tekanan darah tinggi. Aneurisma yang berkembang di pembuluh darah otak bisa sangat berbahaya karena mereka rentan untuk pecah sewaktu-waktu, menyebabkan pendarahan otak dan stroke. Aneurisma yang pecah bisa menyebabkan kerusakan otak yang permanen, gangguan fungsi tubuh atau bahkan kematian.

Dengan demikian, hipertensi yang tidak terkontrol dapat meningkatkan tekanan pada pembuluh darah otak, merusak dinding pembuluh darah, dan menyebabkan pecahnya pembuluh darah yang mengarah pada stroke hemoragik. Pencegahan dan pengelolaan hipertensi sangat penting untuk mengurangi risiko stroke dan kerusakan otak yang serius. Pengobatan yang tepat, perubahan gaya hidup seperti diet sehat, olahraga teratur, serta penghindaran faktor risiko lain seperti merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan dapat membantu mengontrol tekanan darah serta melindungi kesehatan pembuluh darah otak.

5. Aritmia

Aritmia adalah gangguan irama jantung yang dapat menyebabkan jantung berdetak terlalu cepat, terlalu lambat, atau tidak teratur. Salah satu jenis aritmia, seperti fibrilasi atrium dapat meningkatkan risiko pembekuan darah, strok, dan gagal jantung (January dkk., 2019).

a. Gangguan sinyal listrik

Aritmia adalah kondisi medis yang terjadi ketika sistem listrik jantung yang mengatur ritme dan detak jantung. Biasanya, jantung memiliki sistem konduksi yang sangat teratur yang memastikan bahwa detak jantung terjadi dengan ritme yang konsisten, memungkinkan darah dipompa secara efisien ke seluruh tubuh.

Sistem listrik jantung mengirimkan sinyal listrik yang mengatur kapan otot jantung harus berkontraksi, menjaga detak jantung tetap dalam kisaran normal. Namun, ketika sistem ini terganggu, detak jantung bisa menjadi tidak teratur, terlalu cepat (takikardia), terlalu lambat (bradikardia), atau bahkan munculnya irama yang tidak terkoordinasi.

Beberapa faktor dapat menyebabkan gangguan pada sistem listrik jantung, salah satunya adalah kerusakan jaringan jantung yang disebabkan oleh infark miokard atau serangan jantung. Ketika pembuluh darah yang menyuplai darah ke otot jantung terhambat atau tersumbat, bagian dari otot jantung bisa mati karena kekurangan oksigen. Kerusakan ini menyebabkan terbentuknya jaringan parut yang tidak dapat berkontraksi seperti jaringan otot yang sehat. Jaringan parut ini mengganggu jalur listrik alami yang mengatur detak jantung, menciptakan jalur listrik yang abnormal yang dapat menyebabkan aritmia. Inilah sebabnya mengapa aritmia sering kali terjadi setelah seseorang mengalami serangan jantung.

Selain infark miokard, hipertensi atau tekanan darah tinggi juga merupakan faktor utama yang dapat menyebabkan aritmia. Hipertensi menyebabkan jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah melawan peningkatan resistensi di pembuluh darah. Sebagai respons terhadap tekanan ini, otot jantung, terutama ventrikel kiri, bisa membesar dan menebal yang mengubah struktur normal jantung. Perubahan ini dapat mengganggu sistem konduksi listrik jantung dan meningkatkan risiko aritmia. Selain itu, hipertensi juga meningkatkan stres oksidatif dan peradangan yang dapat merusak jaringan jantung, memperburuk potensi terjadinya aritmia.

Kelainan struktur jantung juga dapat memicu aritmia. Misalnya, kelainan katup jantung atau penyakit jantung bawaan dapat mengubah cara aliran darah melalui jantung dan

meningkatkan tekanan pada ruang-ruang jantung. Ketika aliran darah terganggu atau ruang jantung mengalami perubahan ukuran atau bentuk, sistem listrik jantung bisa terpengaruh. Beberapa kelainan ini bisa menyebabkan gangguan pada jaringan yang mengatur irama jantung, menciptakan jalur abnormal yang menyebabkan detak jantung yang tidak teratur.

Gejala aritmia bervariasi tergantung pada jenis dan keparahan gangguan irama jantung yang terjadi. Beberapa orang mungkin merasa detak jantungnya cepat, berdebar, atau tidak teratur, sementara yang lain mungkin mengalami pusing, sesak napas, atau bahkan kehilangan kesadaran. Dalam beberapa kasus, aritmia bisa menyebabkan komplikasi yang lebih serius, seperti gagal jantung, stroke, atau bahkan kematian mendadak. Hal ini terjadi karena aritmia yang sangat cepat atau tidak teratur dapat mengganggu kemampuan jantung untuk memompa darah dengan efektif, menyebabkan penurunan suplai darah ke organ-organ vital.

Pengobatan untuk aritmia bervariasi, mulai dari perubahan gaya hidup, penggunaan obat-obatan, hingga prosedur medis seperti ablasi atau pemasangan alat pacu jantung. Dengan pengobatan yang tepat dan pengelolaan kondisi yang mendasarinya, banyak orang yang hidup dengan aritmia dapat menjalani kehidupan yang normal. Namun, penting untuk memantau dan menangani faktor risiko, seperti penyakit jantung, hipertensi, serta gaya hidup tidak sehat yang dapat meningkatkan risiko terjadinya aritmia.

- b. Peningkatan risiko tromboemboli
Aritmia khususnya fibrilasi atrium merupakan salah satu gangguan irama jantung yang paling umum terjadi ketika atrium jantung bergetar secara cepat dan tidak teratur, alih-alih berkontraksi dengan ritme yang terkoordinasi. Fibrilasi atrium mengganggu aliran darah yang normal di dalam jantung, terutama di ruang atas jantung, yaitu atrium. Dalam kondisi normal, atrium akan

berkontraksi secara teratur, memompa darah ke ventrikel jantung, kemudian memompa darah ke seluruh tubuh. Namun pada fibrilasi atrium, getaran cepat dan tidak teratur menyebabkan aliran darah menjadi kacau dan tidak lancar.

Salah satu akibat serius dari fibrilasi atrium adalah pembentukan bekuan darah karena aliran darah di atrium terganggu dan menjadi tidak lancar, darah dapat mengumpul serta menggumpal terutama di atrium kiri yang bisa menyebabkan pembentukan trombus atau bekuan darah. Pembekuan darah ini lebih mungkin terjadi pada pasien dengan fibrilasi atrium karena ketidakmampuan atrium untuk memompa darah secara efektif memungkinkan darah tertahan di beberapa area jantung. Salah satu area yang paling sering terjadinya pembentukan bekuan adalah ruang kecil di dalam atrium kiri yang disebut aurikel kiri—tempat darah dapat terkumpul dan membeku.

Jika bekuan darah ini terlepas, ia bisa bergerak melalui aliran darah dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik, yang pada gilirannya dapat menyebabkan emboli, yaitu sumbatan pembuluh darah di tempat lain di tubuh. Salah satu area yang paling berbahaya bagi emboli ini adalah otak. Ketika bekuan darah bergerak ke otak dan menyumbat pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak, hal ini dapat menyebabkan stroke iskemik, yaitu jenis stroke yang terjadi akibat gangguan aliran darah ke otak. Stroke iskemik sangat serius dan dapat mengakibatkan kerusakan otak permanen, kelumpuhan, gangguan berbicara, kesulitan bergerak, atau bahkan kematian, tergantung pada bagian otak yang terpengaruh dan lamanya penyumbatan terjadi.

Fibrilasi atrium yang disertai dengan pembentukan bekuan darah sangat meningkatkan risiko stroke. Pada pasien dengan kondisi ini, terutama yang tidak mendapatkan pengobatan yang tepat, risiko stroke bisa jauh lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang memiliki irama jantung normal. Oleh

karena itu, sangat penting bagi individu yang mengalami fibrilasi atrium untuk mendapatkan pengelolaan medis yang tepat untuk mencegah pembentukan bekuan darah. Pengobatan yang umum diberikan termasuk obat pengencer darah yang bertujuan untuk mencegah trombus terbentuk atau menghentikan trombus yang sudah ada. Selain itu dalam beberapa kasus yang lebih parah, prosedur medis seperti ablasi atau pemasangan alat pacu jantung mungkin diperlukan untuk mengatur irama jantung dan mencegah terjadinya fibrilasi atrium.

Dengan pengobatan yang tepat, banyak pasien dengan fibrilasi atrium dapat mengurangi risiko stroke secara signifikan dan menjalani kehidupan yang lebih sehat. Namun, tanpa pengelolaan yang tepat, fibrilasi atrium dapat mengarah pada komplikasi yang lebih serius, termasuk stroke yang dapat sangat memengaruhi kualitas hidup dan kesehatan jangka panjang. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi dan menangani fibrilasi atrium sejak dini, serta mengambil langkah-langkah pencegahan yang diperlukan untuk mengurangi risiko pembentukan bekuan darah dan komplikasi fatal lainnya.

Secara keseluruhan, patologi penyakit kardiovaskular mencakup berbagai mekanisme yang saling terkait yang memengaruhi kesehatan jantung dan pembuluh darah. Faktor-faktor seperti peradangan, pembekuan darah, kerusakan vaskular, dan gangguan fungsi jantung berkontribusi pada timbulnya serta perkembangan penyakit kardiovaskular. Penyakit-penyakit ini sangat memengaruhi kualitas hidup, dan memerlukan penanganan yang tepat untuk mengurangi komplikasi serta meningkatkan prognosis pasien.



BAB IV

REGULASI NETOSIS DALAM GAGAL JANTUNG

Regulasi Metabolik dalam NETosis

NETosis merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh yang dilakukan oleh neutrofil untuk melawan infeksi dengan cara melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Proses ini tidak terjadi secara spontan, tetapi diatur oleh berbagai faktor, termasuk jalur metabolik yang menentukan apakah neutrofil mampu menghasilkan energi yang cukup untuk menjalankan mekanisme ini.

Berbagai jalur metabolik yang berperan dalam regulasi NETosis meliputi glikolisis, oksidasi fosforilasi, metabolisme asam lemak, regulasi oleh HIF-1 α dalam kondisi hipoksia, serta keterlibatan berbagai metabolit dan sinyal nutrisi (Papayannopoulos, 2018).

1. Glikolisis sebagai sumber energi utama dalam NETosis
Neutrofil adalah sel penting dalam sistem kekebalan tubuh yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi. Salah satu

mekanisme utama yang digunakan oleh neutrofil adalah NETosis, proses di mana neutrofil melepaskan materi genetik (DNA) dan protein-protein lain untuk membentuk struktur yang dikenal sebagai *neutrophil extracellular traps* (NETs). NETs berfungsi untuk menangkap patogen seperti bakteri dan jamur sehingga membantu mencegah penyebaran dan memudahkan eliminasi patogen tersebut oleh sel kekebalan tubuh lainnya. Namun, untuk menjalankan fungsi ini dengan efektif, neutrofil membutuhkan energi yang cukup, terutama dalam lingkungan yang sering kali kekurangan oksigen, seperti pada area infeksi atau peradangan.

Berbeda dengan banyak sel tubuh lainnya yang mengandalkan mitokondria untuk memproduksi energi melalui respirasi aerobik, neutrofil memiliki jumlah mitokondria yang terbatas. Keterbatasan tersebut, neutrofil lebih bergantung pada proses glikolisis—jalur metabolisme anaerobik yang memungkinkan mereka menghasilkan ATP meskipun dalam kondisi oksigen rendah. Glikolisis adalah proses yang mengubah glukosa menjadi asam laktat, menghasilkan ATP dan NADPH yang diperlukan untuk aktivitas seluler neutrofil yang intensif, termasuk produksi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS ini memiliki peran yang sangat penting dalam proses NETosis karena mereka dapat menginduksi pelepasan DNA dan protein dari neutrofil yang membentuk struktur NETs. Dengan demikian, glikolisis yang dipercepat memberi neutrofil energi yang dibutuhkan untuk tetap aktif dalam lingkungan hipoksik, sambil mendukung produksi ROS yang vital dalam mengatasi patogen.

Aktivasi jalur glikolitik pada neutrofil dimulai ketika berbagai reseptor, seperti *toll-like receptors* (TLRs) dan *receptor for advanced glycation end products* (RAGE) dikenali oleh patogen atau molekul-molekul dari kerusakan jaringan. Reseptor-reseptor ini berfungsi untuk merangsang jalur glikolitik dengan meningkatkan aktivitas enzim-enzim kunci, seperti *hexokinase* dan *pyruvate kinase* (Rodriguez Espinosa dkk., 2015). Enzim-enzim ini berperan penting dalam

mempercepat konversi glukosa menjadi energi, memungkinkan neutrofil untuk bertahan hidup dan berfungsi secara maksimal bahkan di lingkungan dengan sedikit oksigen. Selain itu, aktivasi ini juga berperan dalam meningkatkan produksi NADPH yang diperlukan untuk memfasilitasi produksi ROS.

ROS yang dihasilkan ini sangat penting dalam memulai proses NETosis. Molekul-molekul ROS ini berfungsi untuk menginduksi perubahan dalam neutrofil yang menyebabkan pelepasan DNA dan protein dari sel. Ketika proses ini berjalan, neutrofil membentuk struktur NETs yang dapat menangkap patogen, mengurangi kemampuannya untuk bergerak atau berkembang biak, serta mempercepat pembersihan mikroorganisme oleh sel kekebalan tubuh lainnya. Penelitian menunjukkan bahwa tanpa glikolisis yang dipercepat dan produksi ROS yang cukup, neutrofil tidak dapat secara efektif menjalankan mekanisme pertahanan ini (Riffelmacher dkk., 2017).

Dengan demikian, mekanisme NETosis yang bergantung pada glikolisis dan produksi ROS memungkinkan neutrofil untuk berfungsi secara optimal bahkan dalam kondisi kekurangan oksigen, sambil mempertahankan kemampuannya untuk menyerang dan menetralkan patogen. Pengetahuan ini memberikan pemahaman yang lebih dalam mengenai bagaimana tubuh memanfaatkan jalur metabolik untuk meningkatkan respons imun terhadap infeksi, serta membuka potensi untuk mengembangkan terapi yang dapat mengatur atau memodulasi proses ini dalam kondisi peradangan atau infeksi kronis.

2. Peran oksidasi fosforilasi dan NADPH oksidase (NOX) dalam NETosis
Salah satu faktor utama yang mengatur metabolisme dalam proses NETosis adalah produksi spesies oksigen reaktif (ROS). ROS ini yang diproduksi oleh enzim NADPH oksidase (NOX2), berperan sebagai sinyal penting dalam memicu perubahan struktural pada nukleus neutrofil. Proses ini akhirnya mengarah pada degranulasi dan pelepasan DNA neutrofil yang membentuk *neutrophil extracellular*

traps (NETs)—struktur berbentuk jaring yang berfungsi untuk menjebak dan menghilangkan patogen yang masuk ke dalam tubuh. Ketika neutrofil menghadapi infeksi atau peradangan, mereka perlu menghasilkan ROS dalam jumlah besar untuk melawan patogen tersebut, dan produksi ROS ini dikendalikan dengan sangat hati-hati untuk mencegah kerusakan jaringan tubuh sendiri (Brinkmann dkk., 2004).

Dalam bentuk NETosis yang bergantung pada NOX2, aktivasi enzim NADPH oksidase menyebabkan produksi superoksida (O_2^-), kemudian diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan berbagai bentuk ROS lainnya. ROS yang dihasilkan ini sangat penting dalam memicu proses lebih lanjut yang memungkinkan terbentuknya NETs. Salah satu peran utama ROS dalam mekanisme ini adalah untuk memodifikasi histon di dalam nukleus. Modifikasi histon ini membantu membuka struktur kromatin yang memungkinkan DNA neutrofil untuk keluar dari inti sel. Proses ini disertai dengan degradasi membran nukleus yang memfasilitasi pelepasan DNA, kemudian membentuk struktur NETs yang efektif dalam menangkap dan menghilangkan patogen (Fuchs dkk., 2007).

Namun, terdapat juga NETosis yang tidak bergantung pada NOX2 yang tidak memerlukan NADPH oksidase untuk menghasilkan ROS. Pada tipe NETosis ini, produksi ROS lebih bergantung pada mitokondria. Meskipun neutrofil memiliki kapasitas metabolik mitokondria yang terbatas dibandingkan dengan sel lainnya, mitokondria tetap berperan penting dalam produksi ROS yang diperlukan untuk memicu proses NETosis. ROS yang dihasilkan oleh mitokondria dalam kondisi tertentu, seperti saat neutrofil menghadapi lingkungan hipoksik atau terpapar faktor peradangan tertentu, dapat memicu perubahan pada struktur dan fungsi neutrofil yang memungkinkan pelepasan DNA serta pembentukan NETs. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun neutrofil lebih bergantung pada glikolisis untuk menghasilkan energi, mitokondria tetap memiliki peran krusial dalam mengatur produksi

ROS yang diperlukan dalam proses pertahanan tubuh yang lebih kompleks (Douda dkk., 2015).

Proses NETosis ini, baik yang bergantung pada NOX2 maupun yang tidak, sangat penting dalam pertahanan imun tubuh. Pembentukan NETs memungkinkan neutrofil untuk menahan dan mengeliminasi patogen tanpa merusak jaringan tubuh yang sehat. Namun, proses ini juga harus dikendalikan dengan baik karena produksi ROS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitar, berkontribusi pada penyakit inflamasi, dan bahkan dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel tubuh sendiri. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang regulasi ROS dalam NETosis sangat penting, baik untuk mengoptimalkan mekanisme pertahanan tubuh dalam infeksi, maupun untuk mengembangkan terapi yang dapat mengontrol atau mengarahkan proses ini dalam kondisi peradangan yang berlebihan.

3. Regulasi oleh metabolisme asam lemak dan oksidasi mitokondria
Selain glikolisis dan produksi ROS yang dihasilkan oleh NADPH oksidase (NOX2), jalur metabolisme lain yang berperan penting dalam NETosis adalah oksidasi asam lemak (*fatty acid oxidation*). Oksidasi asam lemak adalah jalur metabolik yang mengubah asam lemak menjadi energi yang sangat penting untuk menyediakan sumber energi jangka panjang bagi neutrofil. Proses ini sangat berguna terutama dalam kondisi di mana neutrofil mengalami stres metabolik yang berkepanjangan, seperti saat menghadapi infeksi kronis atau peradangan yang terus-menerus. Dalam kondisi tersebut, tubuh membutuhkan cadangan energi yang dapat digunakan dalam waktu yang lama, dan oksidasi asam lemak berfungsi untuk mengatasi kebutuhan ini (Amini dkk., 2018).

Pada banyak kasus, oksidasi asam lemak tidak hanya berperan dalam penyediaan energi, tetapi juga dapat meningkatkan produksi ATP tanpa memicu lonjakan ROS yang berlebihan. Hal ini sangat penting karena produksi ROS yang berlebihan bisa menyebabkan

kerusakan sel yang cepat, berpotensi merusak jaringan tubuh yang sehat. Oksidasi asam lemak memungkinkan neutrofil untuk tetap menjalankan proses NETosis dengan energi yang cukup, tetapi tanpa meningkatkan risiko kerusakan seluler yang dapat terjadi akibat ROS. Dalam hal ini, jalur metabolisme ini memberikan keuntungan bagi neutrofil karena mereka dapat terus melakukan pertahanan terhadap patogen dengan mengelola energi secara efisien dan dengan cara yang lebih terkendali (Amini dkk., 2018).

Salah satu regulator utama yang mengatur jalur oksidasi asam lemak dalam neutrofil adalah *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha* (PGC-1 α). PGC-1 α berfungsi untuk mengatur metabolisme mitokondria yang merupakan pusat produksi energi dalam sel. PGC-1 α membantu neutrofil untuk mempertahankan metabolisme yang seimbang sehingga mereka dapat terus memproduksi ATP secara efektif tanpa menghasilkan ROS yang berlebihan. Pengaturan yang tepat oleh PGC-1 α memungkinkan neutrofil untuk menjaga keseimbangan energi mereka yang sangat penting untuk kelangsungan NETosis, terutama dalam situasi stres metabolik yang terjadi dalam peradangan atau infeksi kronis (Knox dkk., 2019).

Jalur oksidasi asam lemak yang terkoordinasi ini memberi neutrofil kemampuan untuk mempertahankan energi dalam jangka panjang, mengurangi ketergantungan pada glikolisis anaerobik yang bisa menyebabkan lonjakan ROS. Dengan demikian, proses NETosis yang bergantung pada oksidasi asam lemak ini tidak hanya lebih efisien, tetapi juga lebih aman bagi sel-sel tubuh yang sehat karena mengurangi potensi kerusakan yang dapat disebabkan oleh kelebihan ROS. Oleh karena itu, PGC-1 α memainkan peran yang sangat krusial dalam menjaga keseimbangan metabolik neutrofil, memungkinkan mereka untuk berfungsi optimal dalam menghadapi berbagai tantangan metabolik yang timbul selama proses pertahanan tubuh (Knox dkk., 2019).

Dengan memahami peran oksidasi asam lemak dalam proses NETosis, kita dapat melihat betapa pentingnya jalur metabolik ini dalam mendukung pertahanan tubuh terhadap infeksi. Pengetahuan ini membuka potensi untuk merancang terapi yang dapat memodulasi jalur-jalur metabolik ini untuk mengatasi peradangan kronis atau infeksi yang sulit diobati, sekaligus menjaga integritas sel tubuh.

4. Peran HIF-1 α dalam kondisi hipoksia

Lingkungan jaringan yang mengalami infeksi atau peradangan sering kali mengalami penurunan kadar oksigen yang dikenal dengan istilah hipoksia. Kondisi ini sangat umum terjadi di area yang terinfeksi atau meradang karena pembuluh darah yang terganggu atau meningkatnya konsumsi oksigen oleh sel-sel kekebalan tubuh dapat menyebabkan keterbatasan pasokan oksigen ke sel-sel yang ada di area tersebut. Sebagai respons terhadap hipoksia, tubuh mengaktifkan sejumlah mekanisme adaptif untuk memastikan kelangsungan hidup sel-sel yang terpapar stres tersebut. Salah satu respons adaptif utama yang diaktifkan adalah *hypoxia-inducible factor-1 alpha* (HIF-1 α)—sebuah faktor transkripsi yang memainkan peran penting dalam membantu sel beradaptasi terhadap kondisi oksigen rendah (McInturff dkk., 2012).

Ketika neutrofil berada dalam lingkungan yang hipoksik, HIF-1 α diaktifkan untuk meningkatkan ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam adaptasi terhadap hipoksia. Salah satu efek utama dari aktivasi HIF-1 α adalah peningkatan ekspresi enzim-enzim yang terlibat dalam glikolisis, jalur metabolik yang memungkinkan sel untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP meskipun pasokan oksigen terbatas. Enzim-enzim glikolitik seperti laktat dehidrogenase (LDH) dan fosfofruktokinase (PFK) yang bertanggung jawab dalam proses konversi glukosa menjadi energi, diproduksi dalam jumlah yang lebih banyak untuk memastikan bahwa neutrofil tetap memiliki pasokan energi yang cukup meskipun tidak bisa mengandalkan respirasi aerobik yang bergantung pada oksigen (McInturff dkk., 2012). Ini memungkinkan neutrofil untuk tetap aktif dan melaksanakan tugas

mereka dalam menghadapi patogen meskipun dalam lingkungan yang tidak mendukung.

Selain meningkatkan ekspresi enzim glikolitik, HIF-1 α juga memengaruhi proses lain yang sangat penting dalam aktivitas imun neutrofil, yaitu produksi *myeloperoxidase* (MPO). MPO adalah enzim yang berperan penting dalam produksi ROS yang digunakan oleh neutrofil untuk memerangi patogen. Aktivasi HIF-1 α meningkatkan produksi MPO yang pada gilirannya membantu dalam NETosis—proses pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs)—jebakan yang terbentuk dari DNA dan protein neutrofil yang dapat menjebak dan membunuh patogen. ROS yang dihasilkan oleh MPO memainkan peran utama dalam memodifikasi kromatin dan mempercepat proses degranulasi, di mana neutrofil melepaskan granula yang mengandung berbagai enzim serta molekul yang dibutuhkan untuk melawan infeksi (Metzler dkk., 2011).

Proses ini memungkinkan neutrofil untuk mengoptimalkan respons imun mereka dalam kondisi yang penuh tantangan, seperti saat terjadi hipoksia. Dengan mengaktifkan jalur glikolitik dan meningkatkan produksi ROS melalui MPO, neutrofil tidak hanya dapat mempertahankan energi yang cukup untuk menjalankan fungsi-fungsi pertahanan tubuh, tetapi juga dapat melakukan NETosis secara efektif untuk menanggulangi patogen yang ada di area yang mengalami peradangan atau infeksi. Mekanisme ini menunjukkan betapa tubuh beradaptasi untuk memastikan bahwa sel-sel kekebalan tetap berfungsi optimal meskipun berada dalam kondisi yang tidak ideal.

Secara keseluruhan, HIF-1 α memainkan peran kunci dalam membantu neutrofil beradaptasi dengan stres oksigen rendah, memastikan bahwa mereka tetap dapat menjalankan fungsinya dalam melawan infeksi dan peradangan, meskipun di tengah tantangan lingkungan yang sangat berat. Penelitian lebih lanjut mengenai jalur metabolik yang diatur oleh HIF-1 α dapat membuka peluang baru untuk mengembangkan terapi yang dapat memodulasi respons

imun, baik untuk meningkatkan pertahanan tubuh atau mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh peradangan kronis.

5. Regulasi oleh metabolit dan sinyal nutrisi dalam NETosis

Selain jalur metabolik utama seperti glikolisis dan oksidasi asam lemak, berbagai metabolit yang dihasilkan dari siklus *krebs* dan jalur glikolitik juga memiliki peran yang sangat penting dalam mengatur proses NETosis. Salah satu metabolit penting yang berperan dalam proses ini adalah asam sitrat yang merupakan produk utama dari siklus *krebs*, jalur metabolik yang bertanggung jawab untuk produksi energi dalam sel. Asam sitrat yang dihasilkan di mitokondria memiliki peran ganda dalam tubuh, yakni sebagai sumber energi dan sebagai prekursor untuk berbagai molekul penting. Asam sitrat dapat diubah menjadi asam lemak dan juga dapat berkontribusi pada produksi sitokin proinflamasi yang pada gilirannya berperan dalam merangsang NETosis. Sitokin ini yang berfungsi dalam respons peradangan, berpotensi untuk meningkatkan aktivasi neutrofil yang sangat penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi. Oleh karena itu, asam sitrat memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan antara produksi energi dan regulasi respons imun yang mendukung jalannya proses NETosis secara efisien (Williams dkk., 2019).

Selain asam sitrat, terdapat laktat yang merupakan hasil akhir dari glikolisis anaerob—proses metabolik yang terjadi ketika pasokan oksigen terbatas—juga memiliki dampak yang signifikan terhadap proses NETosis. Laktat sering dipandang sebagai produk sampingan dari glikolisis, tetapi semakin banyak penelitian yang menunjukkan bahwa metabolit ini dapat berfungsi sebagai sinyal metabolik yang memengaruhi banyak aspek dari respons imun. Laktat dapat berperan dalam menghambat atau memodulasi proses NETosis, tergantung pada kondisi mikro lingkungan tempat neutrofil berada. Misalnya, dalam kondisi mikro lingkungan yang memiliki tingkat oksigen rendah (hipoksia), laktat dapat memicu perubahan metabolik tertentu yang mendukung pengaktifan jalur NETosis, sementara dalam lingkungan

dengan tingkat oksigen lebih tinggi atau lebih stabil, laktat mungkin berfungsi untuk menghambat proses tersebut sehingga mencegah kerusakan jaringan yang berlebihan akibat peradangan yang berlebihan. Oleh karena itu, laktat memainkan peran kunci sebagai penghubung antara metabolisme seluler dan regulasi imun yang sangat tergantung pada kondisi lingkungan mikro di sekitar neutrofil (Zhu dkk., 2021).

Selain asam sitrat dan laktat, glutamin serta asam amino yang terlibat dalam metabolisme sel juga berperan dalam mendukung NETosis. Glutamin membantu dalam mempertahankan homeostasis ROS yang sangat penting dalam proses NETosis karena ROS berfungsi untuk memodifikasi kromatin dan mempercepat degranulasi neutrofil. Glutamin juga menyediakan substrat yang diperlukan untuk sintesis biomolekul penting lainnya yang dibutuhkan dalam pembentukan NETs. Dengan menyediakan bahan baku untuk produksi energi dan biomolekul lain yang diperlukan, glutamin membantu neutrofil untuk menjalankan fungsi pertahanan tubuh mereka dengan lebih efisien dalam menghadapi patogen. Oleh karena itu, metabolisme glutamin berkontribusi langsung pada kemampuan neutrofil untuk menghasilkan energi, mengelola ROS, dan melakukan NETosis secara efektif (Casanova dkk., 2018).

Secara keseluruhan, produk metabolik yang dihasilkan dari berbagai jalur metabolisme, baik itu asam sitrat, laktat, atau *glutamine*, semuanya memainkan peran krusial dalam mengatur dan memodulasi NETosis. Dengan memanfaatkan jalur metabolik ini, neutrofil dapat beradaptasi dengan kondisi lingkungan yang berubah-ubah, seperti hipoksia atau peningkatan kadar asam, sambil tetap menjalankan fungsinya dalam pertahanan tubuh. Pemahaman tentang bagaimana metabolit-metabolit ini berperan dalam proses NETosis membuka wawasan baru tentang regulasi metabolisme dalam sistem kekebalan tubuh yang dapat berpotensi mengarah pada pengembangan terapi yang dapat memodulasi atau mengarahkan proses ini dalam pengobatan penyakit peradangan atau infeksi kronis.

Interaksi NET dengan Sistem Imun dalam Penyakit Jantung

Neutrophil extracellular traps (NETs) merupakan jaring DNA yang dilepaskan oleh neutrofil untuk menangkap dan membunuh patogen sebagai bagian dari sistem pertahanan imun bawaan. Meskipun NETs memiliki peran protektif dalam melawan infeksi—dalam kondisi patologis seperti penyakit kardiovaskular—keberadaan NETs justru dapat memperburuk inflamasi, merusak pembuluh darah, serta meningkatkan risiko trombotik dan gagal jantung. Penyakit jantung yang terkait dengan aktivitas NETosis yang berlebihan meliputi aterosklerosis, trombotik, kardiomiopati, dan hipertensi yang semuanya berhubungan dengan peradangan kronis serta gangguan imunologi.

Dalam konteks penyakit jantung, NETs tidak hanya memengaruhi sistem vaskular, tetapi juga berinteraksi dengan berbagai sel imun, termasuk makrofag, sel dendritik, limfosit T, serta platelet yang semuanya berkontribusi dalam patogenesis penyakit kardiovaskular. Pemahaman mendalam tentang mekanisme interaksi antara NETs dan sistem imun ini sangat penting untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam mencegah dan mengobati penyakit jantung.

1. Peran NETs dalam inflamasi dan aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab utama penyakit jantung yang terjadi akibat penumpukan lipid, sel imun, dan material ekstraseluler dalam dinding arteri yang menyebabkan penyempitan serta pengerasan pembuluh darah. Penelitian menunjukkan bahwa NETs memainkan peran penting dalam memperburuk peradangan pada plak aterosklerotik yang dapat mempercepat perkembangan penyakit.

Salah satu mekanisme utama NETs dalam aterosklerosis adalah aktivasi makrofag dan sel dendritik. Komponen NETs, seperti DNA bebas, histon, serta enzim proteolitik seperti *neutrophil elastase* (NE) dan *myeloperoxidase* (MPO) dapat merangsang reseptor imun, seperti

toll-like receptor (TLR9) pada makrofag sehingga meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan interleukin-6 (IL-6) (Warnatsch dkk., 2015).

Selain itu, NETs juga berkontribusi terhadap disfungsi endotel yang merupakan faktor utama dalam perkembangan aterosklerosis. NETs dapat memicu stres oksidatif melalui pelepasan reaktif oksigen spesies (ROS) yang merusak *nitric oxide* (NO)—molekul yang berperan dalam vasodilatasi. Akibatnya, endotel kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan aliran darah yang sehat sehingga meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerotik (Knight dkk., 2021).

Selain itu, NETs juga berinteraksi dengan *low-density lipoprotein* (LDL) teroksidasi yang semakin meningkatkan akumulasi lipid dalam plak aterosklerotik. Studi menunjukkan bahwa penghambatan *peptidyl arginine deiminase 4* (PAD4), enzim yang bertanggung jawab atas sitrulinasi histon dalam NETosis, dapat mengurangi pembentukan plak aterosklerotik dan menekan inflamasi vaskular (Franck dkk., 2018).

2. NETs dan trombo inflamasi dalam penyakit jantung

Salah satu komplikasi utama penyakit jantung adalah trombosis, yaitu pembentukan gumpalan darah yang dapat menyumbat aliran darah ke jantung atau otak. NETs memiliki peran yang sangat signifikan dalam memfasilitasi trombosis melalui beberapa mekanisme sebagai berikut.

a. Interaksi dengan platelet

Neutrophil extracellular traps (NETs) merupakan struktur jaringan berbentuk jaring yang dilepaskan oleh neutrofil untuk menangkap dan membunuh patogen. Namun dalam beberapa kondisi patologis, NETs dapat berkontribusi terhadap trombosis dengan berinteraksi langsung dengan trombosit. Salah satu mekanisme utama yang mendasari hal ini adalah interaksi NETs dengan reseptor *toll-like receptor 4* (TLR4) pada permukaan trombosit yang memicu aktivasi dan agregasi trombosit, serta

mempercepat pembentukan trombus (Zhang dkk., 2021). Histon yang terkandung dalam NETs juga memiliki peran dalam proses ini karena dapat berikatan dengan fibrinogen dan menginduksi aktivasi trombosit melalui jalur TLR2 dan TLR4 (Martinod dan Wagner, 2021).

Selain itu, struktur NETs menyediakan kerangka bagi deposisi berbagai komponen hemostasis, termasuk fibrinogen, faktor *von willebrand*, dan trombosit itu sendiri yang berkontribusi pada pertumbuhan dan stabilisasi trombus (Massberg dkk., 2022). Studi terbaru juga menunjukkan bahwa NETs dapat menangkap dan menangkap trombosit, meningkatkan agregasi serta produksi trombin yang mempercepat koagulasi intravaskular (Knight dkk., 2023). Lebih lanjut, interaksi NETs dengan faktor *von willebrand* dan fibronectin diketahui memperkuat adhesi serta aktivasi trombosit yang semakin meningkatkan risiko terbentuknya trombus patologis (Huang dkk., 2022).

Dengan demikian, interaksi antara NETs dan trombosit tidak hanya menjadi bagian dari mekanisme pertahanan tubuh, tetapi juga berperan dalam patogenesis trombosis. Pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme ini dapat membantu dalam pengembangan strategi terapeutik yang menargetkan NETs atau jalur aktivasi trombosit untuk mencegah komplikasi trombotik yang berbahaya.

b. Jebakan untuk faktor koagulasi

Neutrophil extracellular traps (NETs) telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor yang berperan penting dalam proses koagulasi dan pembentukan trombus. NETs merupakan struktur jaringan berbentuk jaring yang terdiri dari DNA, histon, dan protein antimikroba yang dilepaskan oleh neutrofil sebagai bagian dari mekanisme pertahanan imun. Namun dalam kondisi tertentu, NETs tidak hanya bertindak sebagai pelindung terhadap patogen, tetapi juga dapat berkontribusi terhadap patologi trombotik

melalui interaksinya dengan berbagai faktor koagulasi (Fuchs dkk., 2022). Salah satu peran utama NETs dalam trombosis adalah sebagai kerangka biologis yang menangkap dan menstabilkan faktor-faktor koagulasi, seperti fibrinogen, faktor *von willebrand* (vWF), dan trombin, kemudian memperkuat pembentukan trombus serta membuatnya lebih tahan terhadap degradasi fibrinolitik alami tubuh (Mangold dkk., 2021).

Struktur NETs yang menyerupai jaring ini memungkinkan agregasi trombosit yang lebih efisien, memperkuat interaksi antara trombosit dan vWF, serta meningkatkan retensi trombin dalam trombus. Hal ini berkontribusi pada aktivasi jalur koagulasi yang lebih cepat dan pembentukan bekuan darah yang lebih stabil (Papayannopoulos, 2023). Studi terbaru menunjukkan bahwa histon dalam NETs memiliki sifat prokoagulan yang dapat menginduksi aktivasi trombosit dan meningkatkan ekspresi faktor jaringan (*tissue factor*), kemudian mempercepat pembentukan fibrin dan memperkuat stabilitas trombus (Okubo dkk., 2022). Selain itu, NETs juga dapat menghambat aktivitas fibrinolisis dengan menangkap inhibitor *plasminogen activator-1* (PAI-1) yang berperan dalam menghambat proses degradasi fibrin oleh plasmin (Jin dkk., 2023).

Efek dari keterlibatan NETs dalam stabilisasi trombus ini menjadi tantangan dalam pengobatan penyakit trombotik, terutama dalam efektivitas terapi trombolitik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan NETs dapat mengurangi efektivitas aktivator plasminogen jaringan (tPA), yaitu obat trombolitik yang umum digunakan dalam penanganan trombosis. Hal ini terjadi karena struktur NETs yang kuat dapat melindungi fibrin dari degradasi oleh tPA sehingga membuat trombus lebih sulit dihancurkan (Bonaventura dkk., 2023). Oleh karena itu, penelitian terbaru berfokus pada strategi terapeutik yang menargetkan NETs, baik dengan cara menghambat pembentukannya maupun dengan

merusak struktur NETs yang sudah terbentuk guna meningkatkan efektivitas terapi trombolitik dan mencegah komplikasi trombotik yang lebih serius.

Dengan demikian, peran NETs dalam proses trombosis semakin mendapat perhatian dalam dunia medis, terutama dalam pengembangan terapi yang lebih efektif untuk mengatasi gangguan trombotik. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami mekanisme kompleks yang terlibat dalam interaksi antara NETs dan faktor-faktor koagulasi, serta bagaimana pendekatan terapeutik yang lebih inovatif dapat dikembangkan untuk menangani dampak negatif dari keberadaan NETs dalam sistem kardiovaskular.

c. Peran dalam sindrom koroner akut

Neutrophil extracellular traps (NETs) telah menjadi subjek penelitian yang semakin berkembang dalam konteks penyakit kardiovaskular, terutama infark miokard akut (IMA). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa NETs ditemukan dalam jumlah tinggi pada pasien dengan IMA, di mana keberadaannya berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan oklusi vaskular serta memperburuk kerusakan jaringan akibat proses reperfusi setelah intervensi medis seperti angioplasti (Jiang dkk., 2021).

Infark miokard terjadi ketika aliran darah ke otot jantung terhambat yang sering kali disebabkan oleh penyumbatan arteri koroner akibat pembentukan plak aterosklerotik atau trombus. Untuk mengembalikan aliran darah, dilakukan intervensi reperfusi seperti trombolisis atau angioplasti koroner. Namun, reperfusi itu sendiri dapat menyebabkan cedera tambahan pada miokardium yang dikenal sebagai cedera reperfusi, akibat stres oksidatif, peradangan, dan kematian sel yang dipicu oleh peningkatan tiba-tiba suplai oksigen setelah periode iskemia (Carestia dkk., 2022).

Dalam konteks ini, NETs memainkan peran ganda dalam memperburuk kondisi pasien dengan IMA. Di satu sisi, NETs yang dilepaskan oleh neutrofil yang diaktivasi sebagai respons terhadap hipoksia dan stres inflamasi menangkap trombosit, serta eritrosit dan semakin memperburuk penyumbatan arteri koroner. Interaksi antara NETs dan trombosit ini mempercepat pembentukan trombus, meningkatkan ukuran serta stabilitas bekuan darah sehingga mengurangi efektivitas intervensi reperfusi dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular seperti gagal jantung serta aritmia pasca-infark (Luo dkk., 2023). Selain itu, NETs juga meningkatkan aktivasi faktor koagulasi dan faktor jaringan yang memperkuat jalur koagulasi, mempercepat proses trombosis, serta menghambat aliran darah ke area yang terkena infark (Boettcher dkk., 2022).

Di sisi lain, keberadaan NETs dalam jumlah besar di lokasi infark berkontribusi terhadap cedera reperfusi dengan memicu respons inflamasi berlebihan yang semakin merusak sel endotel pembuluh darah. Hal ini disebabkan oleh pelepasan histon dan enzim proteolitik yang terkandung dalam NETs yang diketahui memiliki sifat sitotoksik terhadap sel endotel. Kerusakan pada sel endotel ini menyebabkan disfungsi vaskular yang lebih parah, meningkatkan permeabilitas kapiler, dan memperparah edema jaringan di sekitar miokardium yang terkena infark (Zhu dkk., 2023). Akibatnya, efek iskemia reperfusi ini tidak hanya memperburuk nekrosis miokardium, tetapi juga berkontribusi terhadap perburukan fungsi jantung dalam jangka panjang.

Selain memperparah kondisi pasien dengan IMA, NETs juga diketahui memiliki efek negatif terhadap efektivitas terapi trombolitik yang bertujuan untuk melarutkan bekuan darah dan memulihkan aliran darah ke jantung. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NETs dapat menghambat kerja aktivator plasminogen jaringan (tPA) yang merupakan obat trombolitik

utama yang digunakan dalam penanganan IMA. Struktur NETs yang kuat dan kaya akan DNA serta protein ini membentuk penghalang yang melindungi fibrin dari degradasi oleh tPA sehingga membuat trombus lebih resisten terhadap proses fibrinolisis (Wang dkk., 2023). Dengan kata lain, keberadaan NETs dalam jumlah besar dapat menyebabkan resistensi terhadap terapi trombolitik yang pada akhirnya meningkatkan risiko komplikasi trombotik yang lebih serius dan memperburuk prognosis pasien.

Berdasarkan pemahaman ini, penelitian terbaru mulai mengeksplorasi strategi terapeutik yang dapat menargetkan NETs untuk meningkatkan efektivitas terapi reperfusi dan mengurangi dampak negatif dari trombosis yang dimediasi oleh NETs. Salah satu pendekatan yang sedang dikembangkan adalah penggunaan enzim DNase untuk merusak struktur NETs dan mencegah akumulasi jaring DNA yang berkontribusi terhadap stabilisasi trombus. Beberapa penelitian awal menunjukkan bahwa kombinasi DNase dengan terapi trombolitik dapat meningkatkan efektivitas fibrinolisis dan mempercepat degradasi trombus yang lebih stabil (Barnes dkk., 2023). Selain itu, pendekatan lain seperti inhibitor neutrofil spesifik juga sedang dikaji untuk mencegah aktivasi berlebihan neutrofil dan pelepasan NETs dalam jumlah besar selama fase akut IMA.

Secara keseluruhan, peran NETs dalam patogenesis IMA semakin diakui sebagai faktor yang berkontribusi terhadap trombosis, peradangan, serta resistensi terhadap terapi reperfusi. Dengan semakin banyaknya bukti yang menunjukkan keterlibatan NETs dalam memperburuk kondisi pasien dengan infark miokard, penelitian lebih lanjut mengenai strategi terapeutik yang menargetkan NETs dapat menjadi langkah penting dalam pengembangan terapi kardiovaskular yang lebih efektif. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, mengurangi tingkat komplikasi, serta meningkatkan

angka kelangsungan hidup pasien dengan penyakit kardiovaskular yang berisiko tinggi mengalami kejadian trombotik.

3. NETs dalam kardiomiopati dan disfungsi miokard

Selain aterosklerosis dan trombosis, NETs juga berperan dalam perkembangan kardiomiopati, yaitu gangguan yang memengaruhi fungsi otot jantung. Berikut beberapa mekanisme utama yang terlibat.

a. Induksi fibrosis miokard

Neutrophil extracellular traps (NETs) tidak hanya berperan dalam respons imun tubuh, tetapi juga memiliki dampak signifikan terhadap proses *remodelling* jantung—khususnya dalam regulasi fibroblas jantung. Penelitian menunjukkan bahwa NETs dapat mengaktifkan fibroblas jantung, kemudian mendorong peningkatan produksi kolagen serta ekspansi jaringan fibrotik. Akumulasi jaringan fibrotik ini menyebabkan peningkatan kekakuan miokard dan berkontribusi terhadap penurunan elastisitas serta gangguan fungsi kontraktile jantung (Wang dkk., 2021).

Fibroblas jantung merupakan sel utama yang bertanggung jawab dalam sintesis dan pemeliharaan matriks ekstraseluler (ECM). Dalam kondisi fisiologis, fibroblas berperan dalam menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein ECM, termasuk kolagen tipe I dan III. Namun, pada kondisi patologis seperti infark miokard atau hipertensi, aktivasi berlebihan fibroblas dapat memicu diferensiasi menjadi *myofibroblast* yang meningkatkan produksi kolagen secara berlebihan dan menyebabkan fibrosis jantung (Liu dkk., 2022).

NETs diketahui berinteraksi langsung dengan fibroblas melalui berbagai mekanisme, termasuk pelepasan histon dan protease seperti *neutrophil elastase* yang menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Aktivasi jalur TGF- β ini mempercepat transisi fibroblas menjadi *myofibroblast* dan meningkatkan produksi komponen

ECU yang pada akhirnya menyebabkan penebalan jaringan miokard dan mengganggu mekanisme kontraktile jantung (Zhang dkk., 2023).

Selain itu, keberadaan NETs dalam mikro lingkungan jantung juga memperburuk inflamasi yang mendukung perkembangan fibrosis. NETs dapat merangsang makrofag dan sel imun lainnya untuk melepaskan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- α), yang semakin memperkuat aktivasi fibroblas serta memperburuk deposisi kolagen dalam miokardium (Huang dkk., 2023). Studi terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit jantung iskemik atau gagal jantung memiliki tingkat NETs yang lebih tinggi dalam sirkulasi mereka yang berkorelasi dengan tingkat fibrosis yang lebih parah dan penurunan fungsi ventrikel kiri (Sun dkk., 2023).

Dampak dari peningkatan jaringan fibrotik akibat interaksi NETs dan fibroblas jantung sangat berbahaya, terutama dalam konteks gagal jantung. Fibrosis jantung yang tidak terkendali dapat mengganggu propagasi sinyal listrik dalam miokardium, meningkatkan risiko aritmia, serta menurunkan ejeksi fraksi ventrikel yang berkontribusi terhadap gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF) (Chen dkk., 2023). Oleh karena itu, penelitian terkini berfokus pada pengembangan strategi terapeutik yang menargetkan NETs untuk mencegah atau membalikkan proses fibrosis jantung. Pendekatan ini meliputi penggunaan enzim DNase yang dapat mendegradasi NETs, serta inhibitor *neutrophil elastase* yang berpotensi mengurangi aktivasi fibroblas yang dimediasi oleh NETs (Luo dkk., 2023).

Dengan semakin berkembangnya pemahaman mengenai peran NETs dalam aktivasi fibroblas dan fibrosit jantung, pendekatan terapeutik yang lebih inovatif dapat dikembangkan untuk mengurangi dampak negatifnya terhadap fungsi miokard. Strategi ini tidak hanya berpotensi memperbaiki fungsi jantung

pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, tetapi juga dapat meningkatkan prognosis dan kualitas hidup pasien yang mengalami gangguan kontraktilitas jantung akibat fibrosis yang dimediasi oleh NETs.

b. Peningkatan cedera reperfusi

Setelah serangan jantung atau infark miokard akut (IMA), upaya untuk mengembalikan aliran darah ke jaringan jantung yang terkena iskemia melalui prosedur reperfusi seperti angioplasti atau trombolisis merupakan langkah penting dalam menyelamatkan sel miokard. Namun ironisnya, proses reperfusi ini dapat menyebabkan cedera sekunder yang justru memperburuk kondisi jaringan miokard yang telah mengalami iskemia sebelumnya. Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap cedera reperfusi adalah produksi spesies oksigen reaktif dalam jumlah besar yang dihasilkan akibat peningkatan pasokan oksigen ke sel yang sebelumnya mengalami hipoksia (Kang dkk., 2020).

Peningkatan kadar ROS yang berlebihan dapat merusak sel endotel pembuluh darah dan miokardium dengan menginduksi stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid, denaturasi protein, dan kerusakan DNA. Selain itu, ROS juga berperan dalam aktivasi jalur inflamasi yang semakin memperburuk cedera jaringan. Salah satu mekanisme utama yang memperparah respons inflamasi setelah reperfusi adalah pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil yang diaktivasi dalam lingkungan iskemia reperfusi. NETs merupakan struktur jaringan yang terdiri dari DNA, histon, dan enzim proteolitik yang dapat menangkap patogen, tetapi juga memiliki dampak merusak dalam kondisi patologis seperti cedera reperfusi (Liu dkk., 2021).

Dalam konteks cedera reperfusi miokardium, NETs dapat memperparah inflamasi dengan meningkatkan rekrutmen leukosit ke daerah yang terkena, serta melepaskan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor *necrosis*

factor-alpha (TNF- α). Selain itu, komponen NETs seperti histon dan enzim proteolitik, termasuk neutrophil elastase dan *myeloperoxidase* (MPO) dapat merusak sel endotel pembuluh darah dan memperburuk disfungsi mikrovaskular. Gangguan ini menghambat pemulihan perfusi yang optimal setelah serangan jantung, sehingga memperpanjang fase iskemia lokal meskipun intervensi reperfusi telah dilakukan (Wang dkk., 2022).

Selain merusak jaringan miokard, NETs juga berkontribusi terhadap pembentukan trombus yang lebih stabil dengan memfasilitasi agregasi trombosit dan meningkatkan aktivasi jalur koagulasi. Hal ini dapat memperburuk risiko trombosis pascreperfusi yang sering kali mengarah pada fenomena *no reflow*, yaitu kondisi di mana aliran darah tidak dapat dipulihkan secara adekuat meskipun pembuluh darah utama telah direkanalisasi melalui intervensi medis (Zhang dkk., 2023). Akibatnya, pasien yang mengalami fenomena *no reflow* memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung pasca-infark.

Oleh karena dampak destruktif NETs dalam cedera reperfusi, penelitian terbaru mulai mengeksplorasi strategi terapeutik yang dapat menghambat atau mengurangi akumulasi NETs setelah reperfusi miokard. Salah satu pendekatan yang sedang dikembangkan adalah penggunaan enzim DNase yang berfungsi untuk mendegradasi DNA NETs dan mengurangi dampak destruktifnya terhadap jaringan jantung. Beberapa studi awal menunjukkan bahwa kombinasi DNase dengan terapi standar reperfusi dapat meningkatkan pemulihan fungsi miokard dan mengurangi tingkat inflamasi serta kerusakan akibat stres oksidatif (Huang dkk., 2023). Selain itu, *inhibitor neutrophil elastase* dan strategi imunomodulator lainnya juga mulai dikaji sebagai terapi tambahan untuk meminimalisir efek inflamasi yang dipicu oleh NETs (Sun dkk., 2023).

Dengan meningkatnya pemahaman mengenai peran NETs dalam cedera reperfusi setelah serangan jantung, penelitian lebih lanjut dalam bidang ini menjadi sangat penting untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam melindungi jaringan jantung dari kerusakan sekunder pascareperfusi. Pendekatan yang menargetkan NETs diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi reperfusi, mengurangi komplikasi inflamasi, serta memperbaiki prognosis pasien dengan penyakit jantung iskemik.

c. Interaksi dengan sel imun di jantung

Neutrophil extracellular traps (NETs) tidak hanya berperan dalam respons imun bawaan, tetapi juga memiliki dampak yang luas terhadap regulasi sistem imun adaptif, khususnya dalam konteks inflamasi miokardium setelah serangan jantung atau kondisi kardiovaskular lainnya. Salah satu mekanisme utama yang dikaitkan dengan efek patologis NETs adalah kemampuannya dalam memicu aktivasi sel T dan makrofag dalam jaringan miokard. Aktivasi ini berkontribusi pada peningkatan inflamasi miokard yang dapat memperburuk kerusakan jaringan dan menyebabkan penurunan fungsi jantung yang progresif (Zhang dkk., 2021).

Selama kondisi stres kardiovaskular, seperti infark miokard akut atau miokarditis, neutrofil yang diaktifkan melepaskan NETs ke dalam mikro lingkungan jantung sebagai respons terhadap berbagai sinyal inflamasi dan hipoksia. NETs yang terbentuk tidak hanya mengandung DNA dan histon, tetapi juga berbagai protein imunomodulator seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *proteinase 3* yang dapat merangsang aktivasi sistem imun adaptif. Studi menunjukkan bahwa keberadaan NETs dalam jaringan miokard dapat memicu diferensiasi dan aktivasi makrofag, kemudian melepaskan berbagai sitokin proinflamasi, seperti tumor *necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1

beta (IL-1 β) (Liu dkk., 2022). Peningkatan produksi sitokin ini memperkuat peradangan lokal di miokardium, mempercepat proses *remodelling* patologis, serta memperburuk disfungsi ventrikel.

Selain itu, NETs juga diketahui berinteraksi dengan sel T, terutama melalui antigen-antigen yang terpapar dalam komponen NETs. Histon dan protein sitotoksik dalam NETs dapat bertindak sebagai pemicu aktivasi sel T yang memperburuk inflamasi jantung. Sel T yang teraktivasi berkontribusi dalam meningkatkan respons imun seluler yang mengarah pada infiltrasi leukosit lebih lanjut ke dalam miokardium, menyebabkan stres oksidatif yang lebih tinggi serta apoptosis sel miokard yang berkelanjutan (Wang dkk., 2023). Kondisi ini tidak hanya memperburuk inflamasi miokard, tetapi juga berdampak langsung pada kemampuan jantung dalam mempertahankan kontraktilitas dan fungsi hemodinamik yang optimal.

Dalam konteks penyakit jantung iskemik dan gagal jantung, aktivasi makrofag dan sel T yang dipicu oleh NETs telah dikaitkan dengan perkembangan fibrosis miokard dan disfungsi ventrikel yang lebih berat. Fibrosis miokard yang berkembang akibat aktivasi berlebihan fibroblas oleh sitokin proinflamasi menyebabkan penurunan elastisitas jaringan jantung, meningkatkan kekakuan miokardium, dan pada akhirnya mengurangi efisiensi kontraksi jantung (Huang dkk., 2023). Selain itu, peningkatan inflamasi kronis yang dimediasi oleh interaksi NETs dan sistem imun adaptif juga dapat mempercepat perkembangan gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF) yang merupakan kondisi klinis dengan morbiditas dan mortalitas tinggi.

Oleh karena dampak destruktif NETs dalam memicu peradangan miokard dan penurunan fungsi jantung, penelitian terbaru telah mulai mengeksplorasi strategi terapeutik yang dapat menargetkan NETs untuk mengurangi inflamasi kardiovaskular.

Pendekatan terapeutik yang sedang dikembangkan meliputi penggunaan enzim DNase untuk mendegradasi struktur NETs dan mengurangi paparan antigen yang dapat memicu aktivasi sel imun (Sun dkk., 2023).

Selain itu, inhibitor spesifik seperti peptida antihiston dan penghambat MPO juga mulai diteliti untuk menekan efek inflamasi yang diinduksi oleh NETs serta mencegah aktivasi makrofag dan sel T yang berlebihan (Chen dkk., 2023). Dengan pemahaman yang lebih baik tentang peran NETs dalam inflamasi miokard, strategi terapeutik berbasis imunomodulasi diharapkan dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam mengurangi kerusakan jantung akibat inflamasi dan meningkatkan prognosis pasien dengan penyakit kardiovaskular.

4. Peran NETs dalam hipertensi dan disfungsi endotel

Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit jantung yang juga berkaitan dengan aktivitas NETs yang berlebihan. NETs berkontribusi dalam peningkatan tekanan darah dan kekakuan arteri melalui dua mekanisme berikut.

a. Peningkatan stres oksidatif

Neutrophil extracellular traps (NETs) memainkan peran kompleks dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, termasuk regulasi fungsi vaskular. Salah satu dampak utama NETs dalam sistem kardiovaskular adalah kemampuannya dalam meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*) yang dapat mengganggu keseimbangan vasodilatasi dan menyebabkan disfungsi endotel. ROS yang dihasilkan secara berlebihan dalam lingkungan inflamasi dapat menurunkan ketersediaan *nitric oxide* (NO), molekul kunci yang berperan dalam menjaga relaksasi pembuluh darah dan mengatur tekanan darah. Akibatnya, gangguan dalam produksi NO ini dapat menyebabkan vasokonstriksi yang berkepanjangan dan berkontribusi terhadap

berbagai kondisi patologis, termasuk hipertensi dan iskemia miokard (Hemmers dkk., 2021).

NO merupakan mediator utama dalam fungsi endotel yang diproduksi oleh enzim *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) untuk menginduksi relaksasi otot polos vaskular dan menjaga aliran darah yang optimal. Namun, peningkatan produksi ROS yang dimediasi oleh NETs dapat menyebabkan oksidasi dan inaktivasi NO sehingga menghambat efek vasodilatasi yang seharusnya terjadi. Selain itu, ROS seperti superoksida dapat bereaksi dengan NO membentuk *peroxynitrite* yang merupakan molekul reaktif yang sangat toksik bagi sel endotel dan dapat menyebabkan stres oksidatif yang lebih parah (Liu dkk., 2022). Kerusakan ini mengakibatkan disfungsi endotel yang lebih lanjut, meningkatkan permeabilitas vaskular, serta mempromosikan inflamasi kronis dalam dinding pembuluh darah.

Dalam konteks penyakit kardiovaskular, efek dari gangguan keseimbangan antara NO dan ROS yang dimediasi oleh NETs sangat signifikan. Studi menunjukkan bahwa akumulasi NETs dalam sirkulasi pasien dengan penyakit aterosklerosis atau hipertensi koroner dapat memperburuk vasokonstriksi, meningkatkan kekakuan arteri, serta mengurangi kemampuan pembuluh darah untuk beradaptasi terhadap perubahan tekanan darah (Zhang dkk., 2023). Selain itu, pada kondisi seperti infark miokard akut atau stroke iskemik, peningkatan ROS yang dipicu oleh NETs dapat memperburuk iskemia dengan menghambat relaksasi pembuluh darah, mengurangi suplai oksigen ke jaringan yang terkena, serta meningkatkan risiko nekrosis jaringan (Wang dkk., 2023).

Efek negatif dari vasokonstriksi yang berkepanjangan juga dapat menyebabkan peningkatan afterload pada jantung yang mempercepat perkembangan gagal jantung dan memperburuk prognosis pasien dengan disfungsi ventrikel kiri (Huang

dkk., 2023). Selain itu, gangguan pada produksi NO tidak hanya memengaruhi regulasi tekanan darah, tetapi juga dapat menghambat angiogenesis dan regenerasi jaringan setelah cedera iskemik yang semakin memperburuk proses penyembuhan pasca-infark (Sun dkk., 2023). Dengan demikian, interaksi antara NETs, ROS, dan NO memiliki dampak luas terhadap fungsi vaskular dan patogenesis berbagai gangguan kardiovaskular.

Oleh karena efek destruktif yang diinduksi oleh NETs terhadap homeostasis NO dan vasodilatasi, penelitian terbaru mulai mengeksplorasi strategi terapeutik yang dapat mengurangi produksi ROS atau melindungi NO dari inaktivasi oksidatif. Beberapa pendekatan yang sedang dikembangkan termasuk penggunaan enzim DNase untuk mendegradasi NETs serta terapi antioksidan yang dapat menetralkan ROS berlebih dan meningkatkan bioavailabilitas NO (Chen dkk., 2023). Selain itu, penggunaan inhibitor spesifik untuk *neutrophil elastase* atau *myeloperoxidase* (MPO) juga sedang dikaji untuk mengurangi produksi ROS yang dimediasi oleh NETs dan melindungi fungsi endotel vaskular (Luo dkk., 2023).

Dengan meningkatnya pemahaman tentang peran NETs dalam disfungsi vaskular, strategi terapeutik yang menargetkan mekanisme ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas pengobatan bagi pasien dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik, dan gangguan vaskular lainnya. Intervensi yang bertujuan untuk mengurangi dampak NETs terhadap keseimbangan ROS dan NO dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam mencegah komplikasi kardiovaskular serta meningkatkan prognosis pasien dengan penyakit terkait sistem peredaran darah.

b. Pemicu disfungsi ginjal

Akumulasi *neutrophil extracellular traps* (NETs) dalam glomerulus ginjal telah diidentifikasi sebagai faktor yang berkontribusi pada gangguan fungsi ginjal dan peningkatan retensi natrium, yang pada

akhirnya dapat memperburuk hipertensi. Glomerulus ginjal—sebagai unit filtrasi utama dalam ginjal—berperan vital dalam menjaga keseimbangan elektrolit dan cairan tubuh. Ketika terjadi peradangan atau cedera ginjal, neutrofil yang diaktifkan dapat melepaskan NETs ke dalam ruang glomerulus yang mengandung berbagai komponen seperti DNA, histon, dan enzim proteolitik (Jiménez-Alcázar dkk., 2017). Keberadaan NETs ini tidak hanya berfungsi sebagai perangkap patogen, tetapi juga memicu respons inflamasi yang memperburuk kondisi glomerulus, mengganggu filtrasi ginjal, dan meningkatkan tekanan darah.

Proses inflamasi yang dipicu oleh NETs dalam glomerulus dapat mengganggu fungsi penghalang filtrasi ginjal yang terdiri dari lapisan endotelial, membran basal, dan sel podosit. Akumulasi NETs dapat merusak integritas lapisan penghalang ini, menyebabkan kebocoran protein dan sel darah ke dalam urine yang dikenal sebagai proteinuria. Selain itu, NETs juga dapat merangsang sel-sel imun lainnya, seperti makrofag untuk melepaskan sitokin proinflamasi yang semakin memperburuk peradangan dan kerusakan jaringan ginjal (Zhang dkk., 2022). Kerusakan pada glomerulus ini tidak hanya mengurangi kapasitas ginjal untuk menyaring produk limbah, tetapi juga memengaruhi kemampuan ginjal untuk mengatur keseimbangan natrium dan volume cairan tubuh.

Gangguan dalam pengaturan natrium ini sangat berhubungan dengan retensi natrium yang merupakan salah satu mekanisme utama yang berkontribusi pada perkembangan hipertensi. Ginjal yang tidak mampu mengeluarkan natrium dengan efisien akan mengakumulasi natrium dalam tubuh, menyebabkan peningkatan volume cairan dan penambahan beban pada jantung dan pembuluh darah. Akibatnya, tekanan darah meningkat dan hipertensi menjadi lebih sulit dikendalikan, menciptakan siklus

patologis yang memperburuk fungsi ginjal serta tekanan darah secara bersamaan (Wang dkk., 2023).

Lebih lanjut, dampak inflamasi dari NETs dalam ginjal dapat meningkatkan ekspresi protein yang berperan dalam pengaturan retensi natrium, seperti natrium klorida *cotransporter* (NCC) dan sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS) yang memperburuk pengaturan tekanan darah (Huang dkk., 2023). Aktivasi jalur RAAS ini menyebabkan pelepasan aldosteron yang meningkatkan reabsorpsi natrium di ginjal dan mempromosikan retensi cairan. Proses ini tidak hanya memperburuk hipertensi tetapi juga dapat menyebabkan pembengkakan tubuh dan gagal jantung pada pasien dengan gangguan ginjal kronis.

Studi terbaru juga menunjukkan bahwa peningkatan retensi natrium akibat akumulasi NETs dapat berhubungan dengan perkembangan penyakit ginjal kronis (PGK). Ketika inflamasi berkelanjutan menyebabkan kerusakan glomerulus dan penghambatan filtrasi glomerulus (GFR), pasien dapat mengalami penurunan fungsi ginjal yang progresif. Jika tidak ditangani, kondisi ini dapat berkembang menjadi gagal ginjal tahap akhir yang memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal untuk mempertahankan kehidupan (Kang dkk., 2023).

Mengatasi peran NETs dalam hipertensi dan kerusakan ginjal menjadi fokus penting dalam penelitian klinis. Pendekatan terapeutik yang menargetkan NETs, seperti penggunaan enzim DNase untuk mendegradasi struktur NETs atau penghambat spesifik yang mengurangi pelepasan NETs oleh neutrofil, mulai dieksplorasi. Terapi yang menurunkan jumlah NETs dalam ginjal dapat mengurangi peradangan, melindungi fungsi glomerulus, dan mencegah retensi natrium yang berlebihan. Selain itu, pengobatan yang mengatur sistem RAAS dan memperbaiki keseimbangan natrium juga penting dalam mengatasi hipertensi yang disebabkan oleh akumulasi NETs (Chen dkk., 2022).

Dengan meningkatnya pemahaman tentang peran NETs dalam kerusakan ginjal dan hipertensi, terapi yang menargetkan NETs dapat menjadi pendekatan yang efektif untuk mengurangi morbiditas serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan hipertensi terkait ginjal. Pendekatan ini dapat membuka jalan bagi pengobatan yang lebih terfokus dan spesifik yang tidak hanya menargetkan gejala hipertensi, tetapi juga akar penyebabnya, yaitu inflamasi yang dimediasi oleh NETs dalam ginjal.

Studi terbaru menunjukkan bahwa terapi berbasis DNase atau inhibitor NETs dapat membantu menurunkan tekanan darah dan mengurangi inflamasi vaskular yang berpotensi menjadi pendekatan baru dalam pengobatan hipertensi.



BAB V

PERAN SIRT3 DALAM GAGAL JANTUNG DAN NETOSIS

Peran SIRT3 dalam Stres Oksidatif dan Inflamasi

SIRT3 atau Sirtuin 3 merupakan anggota dari keluarga sirtuin, yaitu enzim deasetilase yang bergantung pada NAD^+ dan berperan penting dalam regulasi metabolisme, stres oksidatif, dan inflamasi. SIRT3 terutama ditemukan di mitokondria yang menjadikannya regulator utama dalam menjaga homeostasis energi dan keseimbangan redoks di dalam sel.

Dalam berbagai kondisi patologis, seperti penyakit metabolik, kardiovaskular, neurodegeneratif, dan inflamasi kronis, ekspresi SIRT3 sering kali mengalami penurunan yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif serta inflamasi. Oleh karena itu, memahami mekanisme kerja SIRT3 dalam mengatasi stres oksidatif dan inflamasi menjadi kunci dalam pengembangan terapi terhadap berbagai penyakit yang berkaitan dengan gangguan metabolisme serta imunologi. Adapun penjelasan lebih lanjut di bawah ini.

1. Peran SIRT3 dalam stres oksidatif

Stres oksidatif terjadi ketika produksi reaktif oksigen spesies (ROS) melebihi kapasitas sistem antioksidan seluler. Mitokondria merupakan sumber utama ROS karena lebih dari 90% ROS diproduksi selama respirasi seluler. SIRT3 memainkan peran penting dalam mengontrol stres oksidatif melalui berbagai mekanisme berikut.

a. Aktivasi enzim antioksidan

SIRT3 dapat mengurangi stres oksidatif dengan mengaktifkan berbagai enzim antioksidan di bawah ini.

1) *Superoxide dismutase 2* (SOD2)

SIRT3 melakukan deasetilasi pada lisin 68 dan 122 dari SOD2 yang meningkatkan aktivitas enzim ini dalam mengubah superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang lebih mudah dinetralkan oleh katalase (Qiu dkk., 2010).

2) *Isocitrate dehydrogenase 2* (IDH2)

SIRT3 mengaktifkan IDH2 yang berperan dalam produksi NADPH, suatu kofaktor penting untuk sistem antioksidan *glutathione peroxidase* (Someya dkk., 2010).

b. Regulasi mitofagi untuk mengeliminasi mitokondria yang rusak

Mitokondria sebagai pusat penghasil energi sel memainkan peran yang sangat vital dalam menjaga homeostasis energi dan fungsi seluler yang optimal. Namun, ketika mitokondria mengalami kerusakan atau disfungsi, mereka dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam jumlah berlebihan yang berkontribusi pada stres oksidatif yang merusak berbagai komponen seluler, termasuk lipida, protein, dan DNA. ROS yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan sel yang lebih lanjut, memperburuk peradangan, dan berkontribusi terhadap perkembangan berbagai penyakit, termasuk penyakit neurodegeneratif, kardiovaskular, dan metabolik (Zhou dkk., 2021).

Proses stres oksidatif yang terjadi akibat kerusakan mitokondria dapat mengganggu fungsi seluler secara keseluruhan

karena ROS berpotensi merusak mitokondria itu sendiri, menciptakan lingkaran setan yang berlanjut. Salah satu cara sel mengatasi kerusakan mitokondria adalah melalui proses yang dikenal sebagai mitofagi. Mitofagi adalah proses penghancuran mitokondria yang rusak atau disfungsi oleh lisosom, untuk mencegah akumulasi mitokondria yang tidak berfungsi yang dapat menghasilkan ROS secara berlebihan (Scher dkk., 2007). Proses ini sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan redoks dan kesehatan mitokondria, serta untuk memastikan bahwa sel tetap memiliki mitokondria yang berfungsi dengan baik untuk menghasilkan energi dan menghindari kerusakan lebih lanjut akibat ROS.

SIRT3 sebuah enzim deasetilase yang tergolong dalam keluarga sirtuin, berperan dalam mengatur mitofagi dan meningkatkan kemampuan sel untuk mengelola kerusakan mitokondria. SIRT3 berfungsi untuk mengatur berbagai proses metabolik mitokondria, termasuk mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan efisiensi mitokondria melalui pengaturan beberapa jalur enzimatik. Salah satu cara SIRT3 bekerja adalah dengan menginduksi mitofagi, yaitu dengan merangsang aktivitas PINK1/Parkin, dua protein yang terlibat dalam pengenalan dan penghancuran mitokondria yang rusak. Ketika mitokondria mengalami kerusakan dan kehilangan potensial membran mitokondria, PINK1 akan terakumulasi pada permukaan mitokondria yang rusak, kemudian memicu proses mitofagi untuk menghilangkan mitokondria yang tidak berfungsi tersebut (Tian dkk., 2022).

Dengan demikian, SIRT3 tidak hanya berfungsi sebagai pengatur utama dalam menjaga keseimbangan redoks seluler, tetapi juga berperan dalam memastikan bahwa mitokondria yang tidak berfungsi dapat dibersihkan secara efektif sebelum mereka menghasilkan jumlah ROS yang berbahaya. Dalam kondisi normal, SIRT3 membantu memperbaiki disfungsi mitokondria

yang mencegah akumulasi ROS dan mencegah kerusakan sel yang lebih lanjut. Namun, jika proses mitofagi terganggu atau jika SIRT3 tidak berfungsi dengan baik, mitokondria yang rusak dapat terus menghasilkan ROS yang berpotensi meningkatkan stres oksidatif dan memperburuk kondisi penyakit yang ada.

Selain itu, SIRT3 juga berperan dalam mempertahankan fungsi mitokondria melalui pengaturan jalur metabolik yang melibatkan pengurangan peroksidasi lipid dan pengendalian peradangan. Penurunan aktivitas SIRT3 telah terbukti berkontribusi terhadap peningkatan ROS, disfungsi mitokondria, dan perkembangan berbagai kondisi patologis, seperti hipertensi, diabetes tipe 2, dan penyakit jantung koroner (Wang dkk., 2023). Oleh karena itu, SIRT3 tidak hanya berfungsi dalam pembersihan mitokondria yang rusak, tetapi juga membantu menjaga keseimbangan oksidatif dan fungsi sel yang optimal, menjadikannya target potensial untuk terapi yang berfokus pada pengurangan stres oksidatif dan perlindungan mitokondria.

Pemahaman yang lebih dalam tentang peran SIRT3 dalam mengatur mitofagi dan stres oksidatif membuka peluang untuk pengembangan terapi berbasis SIRT3 yang dapat meningkatkan kesehatan mitokondria dan mengurangi dampak negatif dari kerusakan mitokondria dalam berbagai penyakit degeneratif dan kardiovaskular. Dengan meningkatkan aktivitas SIRT3 atau mengaktifkan jalur mitofagi, mungkin dimungkinkan untuk memperbaiki fungsi mitokondria dan mencegah penurunan kualitas hidup yang disebabkan oleh kerusakan seluler serta peningkatan ROS.

- c. Menghambat aktivasi NADPH oksidase (NOX)
SIRT3 enzim deasetilase NAD dependen yang berfungsi di mitokondria, memainkan peran yang sangat penting dalam mengatur keseimbangan redoks seluler dan mencegah kerusakan akibat stres oksidatif. Salah satu fungsi utama SIRT3 adalah

kemampuannya untuk menghambat ekspresi NADPH oksidase (NOX) yang merupakan enzim utama dalam produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dalam berbagai sel, termasuk makrofag dan sel endotel. NOX berfungsi menghasilkan superoksida, salah satu jenis ROS yang sangat reaktif. Ketika NOX diekspresikan dalam jumlah berlebih, produksi superoksida dapat mencapai tingkat yang merusak sel dan jaringan, kemudian berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, terutama penyakit kardiovaskular, inflamasi kronis, dan gangguan metabolik (Dikalova dkk., 2010).

Proses produksi ROS yang berlebihan dapat menciptakan lingkaran setan kerusakan, di mana ROS yang dihasilkan merusak komponen seluler, termasuk lipid, protein, dan DNA. Kerusakan ini memperburuk peradangan, meningkatkan stres oksidatif, dan berkontribusi pada patogenesis penyakit-penyakit degeneratif, termasuk aterosklerosis, hipertensi, dan diabetes tipe 2. Dalam hal ini, SIRT3 berperan sebagai regulator yang mengurangi dampak berbahaya dari ROS dengan menghambat ekspresi NOX. Dengan demikian, SIRT3 berfungsi untuk menjaga keseimbangan redoks tubuh, mengurangi kerusakan oksidatif, dan mencegah aktivasi jalur inflamasi yang berhubungan dengan stres oksidatif berlebih.

Lebih lanjut, penghambatan ekspresi NOX oleh SIRT3 berperan dalam mencegah aktivasi jalur inflamasi yang merusak, seperti jalur NF- κ B dan *inflammasome* NLRP3 yang sering terpicu oleh ROS berlebihan. Kedua jalur ini memainkan peran kunci dalam respons peradangan dan ketika diaktifkan, mereka dapat menyebabkan inflamasi kronis yang memperburuk banyak kondisi patologis, termasuk penyakit jantung, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif. Dengan menurunkan produksi ROS, SIRT3 membantu mencegah aktivasi jalur inflamasi yang pada gilirannya mengurangi peradangan sistemik yang berbahaya bagi tubuh (Zhang dkk., 2021).

Pengaruh SIRT3 terhadap NOX juga berkontribusi pada kesehatan vaskular yang lebih baik. Penurunan ROS berhubungan dengan pengurangan kerusakan pada dinding pembuluh darah dan pengurangan kekakuan vaskular yang merupakan faktor penting dalam perkembangan hipertensi dan aterosklerosis. ROS berlebihan dapat merusak endotelium vaskular, lapisan tipis yang melapisi pembuluh darah sehingga meningkatkan permeabilitas dan meningkatkan pembentukan plak aterosklerotik. Dengan menurunkan produksi ROS, SIRT3 membantu melindungi pembuluh darah dan meningkatkan elastisitas serta fungsi pembuluh darah yang sangat penting dalam menjaga tekanan darah normal dan mencegah penyakit jantung.

Selain itu, penghambatan NOX oleh SIRT3 berperan dalam menjaga kesehatan mitokondria. Mitokondria yang merupakan pusat energi sel dapat terpengaruh oleh stres oksidatif yang pada gilirannya memengaruhi kemampuan mitokondria untuk menghasilkan ATP dengan efisien. Disfungsi mitokondria akibat ROS berlebihan berkontribusi pada gangguan metabolik dan perkembangan berbagai penyakit, termasuk diabetes tipe 2 dan obesitas. Dengan mengurangi tingkat ROS, SIRT3 membantu mempertahankan fungsi mitokondria yang optimal dan mendukung proses-proses metabolik yang sehat dalam sel (Zhou dkk., 2023). SIRT3 juga berperan dalam menginduksi mitofagi, yaitu proses pembersihan mitokondria rusak yang lebih lanjut membantu mencegah akumulasi mitokondria yang tidak berfungsi dan mengurangi stres oksidatif dalam sel.

Secara keseluruhan, pengaturan yang dilakukan oleh SIRT3 terhadap ekspresi NOX memberikan dampak besar dalam mengurangi kerusakan oksidatif dan inflamasi, serta menjaga kesehatan vaskular dan metabolik tubuh. Oleh karena itu, SIRT3 tidak hanya berfungsi sebagai pengatur homeostasis mitokondria dan metabolisme energi, tetapi juga sebagai pengendali penting

dalam mencegah penyakit yang terkait dengan stres oksidatif serta inflamasi. Dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang peran SIRT3 dalam mengatur ROS dan inflamasi, terapi yang menargetkan peningkatan aktivitas SIRT3 atau penghambatan NOX dapat menjadi pendekatan terapeutik yang menjanjikan untuk mencegah atau mengobati berbagai penyakit degeneratif dan kardiovaskular yang disebabkan oleh stres oksidatif.

- d. Regulasi metabolisme energi untuk mengurangi produksi ROS
Salah satu cara utama SIRT3 berperan dalam hal ini adalah dengan mendeasetilasi kompleks I dan kompleks III dalam rantai transpor elektron mitokondria. Proses mendeasetilasi ini meningkatkan efisiensi transfer elektron antarkompleks tersebut, yang pada gilirannya mengurangi kebocoran elektron. Kebocoran elektron adalah salah satu penyebab utama pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang berpotensi menyebabkan kerusakan seluler jika tidak dikendalikan dengan baik (Ahn dkk., 2008). Dengan meningkatkan efisiensi transfer elektron, SIRT3 mengurangi pembentukan ROS yang berfungsi sebagai penghalang terhadap kerusakan oksidatif yang sering kali berhubungan dengan berbagai penyakit degeneratif.

ROS yang berlebihan dapat merusak berbagai komponen seluler, seperti DNA, lipid, dan protein yang menyebabkan disfungsi mitokondria, peradangan, serta gangguan metabolik. Oleh karena itu, kontrol yang dilakukan oleh SIRT3 terhadap produksi ROS sangat penting dalam menjaga keseimbangan redoks dalam sel dan mencegah stres oksidatif yang berlebihan. Penurunan produksi ROS ini juga memiliki dampak yang signifikan dalam mencegah perkembangan penyakit-penyakit yang berkaitan dengan kerusakan oksidatif, termasuk penyakit jantung, kanker, dan gangguan neurodegeneratif seperti alzheimer dan parkinson (Zhang dkk., 2021).

Lebih jauh lagi, penelitian terbaru menunjukkan bahwa penurunan aktivitas SIRT3, baik melalui mutasi atau faktor lingkungan lainnya dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS dan meningkatkan ketidakstabilan mitokondria. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif yang lebih parah, memperburuk kondisi kesehatan yang sudah ada, dan berpotensi berkontribusi pada penyakit kronis. Misalnya, pada sel-sel jantung dan otak yang sangat bergantung pada fungsi mitokondria yang optimal, penurunan aktivitas SIRT3 dapat menyebabkan peningkatan kerusakan oksidatif yang pada akhirnya mengarah pada perkembangan penyakit jantung serta gangguan fungsi otak (Chen dkk., 2020).

Sebaliknya, aktivitas SIRT3 yang sehat membantu meningkatkan ketahanan terhadap stres metabolik dan oksidatif yang sangat penting untuk menjaga fungsi normal tubuh. Dalam kondisi stres metabolik, seperti pada diabetes tipe 2 atau obesitas, SIRT3 membantu mengatur metabolisme selular dengan menjaga fungsi mitokondria serta mencegah akumulasi ROS yang berlebihan. Dengan demikian, SIRT3 berfungsi sebagai regulator kunci dalam memastikan bahwa mitokondria berfungsi dengan baik dan dapat mengatasi berbagai tantangan metabolik serta oksidatif yang dihadapi oleh sel-sel tubuh (Wang dkk., 2022).

Dengan semakin banyaknya bukti yang menunjukkan pentingnya peran SIRT3 dalam menjaga kesehatan mitokondria dan mengurangi dampak kerusakan oksidatif, penargetan jalur SIRT3 telah menjadi fokus penelitian untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam mengatasi penyakit yang terkait dengan stres oksidatif. Peningkatan aktivitas SIRT3 atau pemulihan fungsinya dapat menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan, terutama dalam mencegah atau mengobati penyakit-penyakit degeneratif yang terkait dengan disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan peradangan kronis. Oleh karena itu, SIRT3 bukan

hanya berfungsi dalam meningkatkan efisiensi metabolisme sel, tetapi juga berperan penting dalam memelihara integritas seluler dan mengurangi dampak negatif dari kerusakan oksidatif yang berpotensi merusak kesehatan secara keseluruhan.

Dengan mekanisme ini, SIRT3 berperan sebagai pelindung sel terhadap stres oksidatif, terutama dalam kondisi penuaan, diabetes, hipertensi, dan penyakit neurodegeneratif.

2. Peran SIRT3 dalam inflamasi

Selain stres oksidatif, SIRT3 juga memainkan peran penting dalam mengontrol inflamasi, baik dalam kondisi akut maupun kronis. Inflamasi berlebihan dapat menyebabkan berbagai penyakit, seperti aterosklerosis, *arthritis rheumatoid*, penyakit inflamasi usus (IBD), dan sindrom metabolik.

a. Menghambat aktivasi NF- κ B

Faktor transkripsi nuclear factor kappa B (NF- κ B) merupakan regulator utama dalam inflamasi yang menginduksi ekspresi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6.

- 1) SIRT3 menekan aktivasi NF- κ B dengan cara mendeasetilasi dan menonaktifkan RelA/p65, subunit utama dari NF- κ B sehingga mengurangi produksi sitokin inflamasi (Sundaresan dkk., 2012).
- 2) Selain itu, SIRT3 menekan aktivasi IKK β , kinase yang memicu degradasi I κ B α , protein penghambat NF- κ B. Dengan demikian, SIRT3 mempertahankan NF- κ B dalam keadaan tidak aktif di sitoplasma.

b. Mengurangi inflamasi melalui AMPK dan PGC-1 α

SIRT3 berinteraksi dengan AMP-activated protein kinase (AMPK) dan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha* (PGC-1 α) untuk menghambat inflamasi.

- 1) AMPK merupakan sensor energi yang ketika diaktifkan oleh SIRT3 yang dapat menekan ekspresi NLRP3

inflammasome, kompleks protein yang memicu pelepasan IL-1 β dan IL-18 (Yu dkk., 2020).

- 2) PGC-1 α yang diaktifkan oleh SIRT3 juga membantu menghambat produksi ROS dan meningkatkan ekspresi antioksidan yang secara tidak langsung menekan inflamasi (Kong dkk., 2010).
- c. Menghambat inflamasi makrofag
Makrofag memiliki dua fenotipe utama, yaitu M1 (proinflamasi) dan M2 (anti-inflamasi).
 - 1) SIRT3 mendorong pergeseran dari fenotipe M1 ke M2 yang mengurangi produksi sitokin inflamasi dan meningkatkan pelepasan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (He dkk., 2016).
 - 2) Dengan demikian, SIRT3 memiliki efek antiinflamasi yang dapat melindungi tubuh dari peradangan kronis yang merusak.
3. Peran SIRT3 dalam penyakit yang berkaitan dengan stres oksidatif dan inflamasi
Oleh karena perannya dalam mengurangi stres oksidatif dan inflamasi, SIRT3 memiliki dampak besar terhadap berbagai penyakit sebagai berikut.
 - a. Penyakit kardiovaskular
SIRT3 melindungi sel endotel dan miokardium dari stres oksidatif yang berlebihan. SIRT3 juga mengurangi aterosklerosis dengan menekan inflamasi pada plak aterosklerotik (Ouyang dkk., 2019).
 - b. Diabetes dan resistensi insulin
SIRT3 meningkatkan sensitivitas insulin dengan menekan produksi ROS dalam sel β pankreas. Menghambat inflamasi dalam jaringan adiposa dan hati yang menjadi faktor utama dalam sindrom metabolik (Caton dkk., 2013).

- c. Penyakit neurodegeneratif (alzheimer dan parkinson)
SIRT3 melindungi neuron dari apoptosis yang diinduksi oleh stres oksidatif. Menghambat inflamasi mikroglia yang merupakan penyebab utama progresi penyakit Alzheimer (Weir dkk., 2012).
- d. Penuaan dan stres seluler
SIRT3 memperpanjang umur sel dengan meningkatkan kapasitas antioksidan dan menekan inflamasi kronis yang berkaitan dengan penuaan (Brown dkk., 2013).

Hubungan antara SIRT3 dengan NETosis dan Gagal Jantung

SIRT3 adalah protein deasetilase mitokondria yang berperan dalam mengatur stres oksidatif, metabolisme energi, dan inflamasi. Dalam konteks NETosis dan gagal jantung, SIRT3 memiliki peran penting dalam mengendalikan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), menghambat aktivasi inflamasi berlebihan, dan melindungi sel dari kerusakan mitokondria. Hubungan antara SIRT3 dengan NETosis dan gagal jantung dapat dijelaskan melalui mekanisme berikut.

1. SIRT3 dan NETosis
NETosis adalah proses pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil sebagai respons terhadap infeksi atau stres imunologis. Proses ini dikendalikan oleh berbagai jalur metabolik, termasuk produksi ROS dan aktivitas enzim NADPH oksidase (NOX2) serta mitokondria.
 - a. Peran SIRT3 dalam Regulasi NETosis
 - 1) Mengurangi Produksi ROS mitokondria
NETosis sangat bergantung pada ROS sebagai sinyal utama dalam memicu pelepasan DNA neutrofil untuk membentuk NETs. SIRT3 menekan produksi ROS dengan meningkatkan aktivitas superoxide dismutase 2 (SOD2) dan *isocitrate dehydrogenase 2* (IDH2) yang berfungsi sebagai antioksidan

mitokondria (Qiu dkk., 2010). Dengan menurunkan ROS, SIRT3 dapat menghambat NETosis yang berlebihan yang sering dikaitkan dengan penyakit inflamasi kronis dan autoimun.

2) Menghambat aktivasi inflammasome NLRP3

Inflammasome NLRP3 merupakan kompleks protein yang memicu pelepasan sitokin inflamasi IL-1 β dan IL-18 yang mempercepat NETosis dalam kondisi inflamasi. SIRT3 dapat menghambat aktivasi inflammasome dengan mengurangi stres oksidatif mitokondria yang merupakan pemicu utama inflammasome (Zhao dkk., 2019).

3) Mengatur metabolisme energi dalam neutrofil

NETosis membutuhkan energi yang cukup, yang diperoleh dari glikolisis dan oksidasi mitokondria. SIRT3 membantu mengoptimalkan efisiensi metabolisme energi sehingga neutrofil dapat menjalankan fungsi imun tanpa menyebabkan kerusakan jaringan yang berlebihan akibat pelepasan NETs yang tidak terkontrol (Riffelmacher dkk., 2017).

b. NETosis berlebih dan dampaknya pada penyakit kardiovaskular
Dalam kondisi patologis seperti aterosklerosis dan gagal jantung, NETosis yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan jaringan melalui.

1) Induksi inflamasi kronis akibat pelepasan histon sitrulinasi (PAD4) dan DNA ekstraseluler yang mengaktifkan makrofag proinflamasi (M1).

2) Peningkatan pembentukan trombus melalui aktivasi trombosit oleh NETs yang dapat memperburuk iskemia jantung dan meningkatkan risiko infark miokard (Martinod dan Wagner, 2014).

SIRT3 melindungi sistem kardiovaskular dengan membatasi NETosis yang berlebihan sehingga dapat mengurangi inflamasi yang berkontribusi pada gagal jantung.

2. SIRT3 dan gagal jantung

Gagal jantung merupakan kondisi di mana jantung tidak mampu memompa darah secara optimal, sering kali akibat stres oksidatif, inflamasi kronis, dan disfungsi mitokondria. SIRT3 memiliki peran utama dalam mempertahankan kesehatan mitokondria dan mencegah kerusakan jaringan jantung.

- a. Menjaga fungsi mitokondria dan energi seluler
 - 1) SIRT3 meningkatkan efisiensi rantai transpor elektron (ETC) di mitokondria, yang mencegah kebocoran elektron dan produksi ROS berlebih (Ahn dkk., 2008).
 - 2) Dalam gagal jantung, terjadi penurunan ekspresi SIRT3 yang menyebabkan gangguan produksi ATP dan kelelahan miokard sehingga jantung kehilangan kemampuannya dalam berkontraksi dengan efisien (Hirschey dkk., 2011).
- b. Menghambat stres oksidatif dalam miokardium
 - 1) SIRT3 menurunkan tingkat ROS dengan mengaktifkan SOD2 dan IDH2 yang berperan dalam detoksifikasi radikal bebas di mitokondria.
 - 2) Dengan mengurangi ROS, SIRT3 dapat mencegah disfungsi endotel dan apoptosis sel miokard yang berkontribusi pada gagal jantung (Dikalova dkk., 2015).
- c. Menghambat inflamasi pada jantung
 - 1) Dalam kondisi gagal jantung, terjadi aktivasi berlebihan dari jalur inflamasi NF- κ B dan inflammasome NLRP3 yang memicu produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6.
 - 2) SIRT3 menghambat NF- κ B dengan menurunkan asetilasi subunit p65 sehingga mengurangi ekspresi gen proinflamasi yang berkontribusi pada fibrosis jantung dan hipertrofi kardiomyosit (Sundaresan dkk., 2009).

- 3) Selain itu, SIRT3 juga dapat membantu peralihan makrofag dari fenotip proinflamasi (M1) ke antiinflamasi (M2) yang berperan dalam perbaikan jaringan jantung.
- d. Melindungi jantung dari iskemia reperfusi
- 1) Dalam kondisi serangan jantung, reperfusi (pemulihan aliran darah) dapat menyebabkan lonjakan stres oksidatif dan inflamasi yang memperparah kerusakan jantung.
 - 2) SIRT3 terbukti mengurangi cedera iskemia reperfusi dengan meningkatkan ketahanan sel terhadap stres oksidatif dan mengurangi inflamasi yang diperantarai oleh inflammasome (Porter dkk., 2014).

SIRT3 memiliki peran sentral dalam mengontrol keseimbangan antara NETosis dan inflamasi dalam sistem kardiovaskular. Dalam konteks NETosis, SIRT3 menekan produksi ROS, menghambat inflammasome NLRP3, dan mengatur metabolisme energi sehingga mencegah pelepasan NETs yang berlebihan. NETosis yang tidak terkontrol berkontribusi pada trombosis dan inflamasi sistemik yang mempercepat perkembangan aterosklerosis serta gagal jantung.

Dalam gagal jantung, SIRT3 berperan sebagai protektor mitokondria yang mengurangi stres oksidatif, menghambat inflamasi NF- κ B, dan meningkatkan metabolisme energi. Penurunan ekspresi SIRT3 sering dikaitkan dengan hipertrofi jantung, fibrosis miokard, dan disfungsi endotel yang memperburuk kondisi gagal jantung. Oleh karena itu, meningkatkan ekspresi atau aktivitas SIRT3 dapat menjadi strategi terapeutik potensial untuk mencegah kerusakan kardiovaskular akibat NETosis dan inflamasi kronis.



BAB VI

PERAN NETOSIS PADA GAGAL JANTUNG MELALUI TROMBOEMBOLI

Pembentukan Trombus oleh Adanya NETosis

Trombus atau bekuan darah terbentuk sebagai bagian dari mekanisme hemostasis untuk mencegah perdarahan berlebih. Namun dalam kondisi patologis, pembentukan trombus dapat menjadi berlebihan dan menyebabkan trombo inflamasi yang berperan dalam penyakit, seperti trombosis vena dalam (DVT), stroke, aterosklerosis, dan infark miokard.

Salah satu mekanisme penting yang berkontribusi terhadap pembentukan trombus patologis adalah NETosis, yaitu proses di mana neutrofil melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang mengandung DNA, histon, dan enzim proteolitik. NETs menciptakan lingkungan yang mendukung agregasi trombosit, aktivasi faktor pembekuan darah, dan peningkatan stabilitas trombus.

1. Mekanisme pembentukan trombus oleh NETosis
 - a. Pelepasan NETs sebagai rangka pembentuk trombus

NETs terdiri dari DNA yang tidak terdegradasi, histon, dan enzim proteolitik, seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *neutrophil elastase* (NE). Struktur ini bertindak sebagai kerangka utama dalam pembentukan trombus dengan dua cara berikut.

 - 1) Menyediakan permukaan bermuatan negatif yang meningkatkan agregasi trombosit.
 - 2) Menangkap faktor pembekuan, seperti faktor VIIa, faktor XII, dan fibrinogen yang mempercepat kaskade koagulasi (Fuchs dkk., 2010).
 - b. Aktivasi trombosit oleh NETs
 - 1) Histon dan DNA dari NETs memiliki efek prokoagulan yang kuat dan dapat langsung mengaktifkan trombosit melalui reseptor seperti TLR2 dan TLR4.
 - 2) NETs juga berinteraksi dengan GPIb dan integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ pada trombosit yang meningkatkan adhesi trombosit dan pembentukan trombus.
 - 3) *Neutrophil elastase* (NE) dan *myeloperoxidase* (MPO) dari NETs dapat memodifikasi fibrinogen, membuatnya lebih mudah berikatan dengan trombosit dan memperkuat bekuan darah (Brill dkk., 2012).
 - c. Aktivasi jalur koagulasi oleh NETs
 - 1) NETs mengaktifkan faktor XII (FXII) dalam jalur intrinsik koagulasi yang memulai pembentukan trombus secara cepat.
 - 2) Histon dalam NETs juga dapat langsung mengaktifkan protrombin menjadi trombin yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan memperkuat bekuan darah (Xu dkk., 2009).

- 3) Selain itu, NETs melindungi fibrin dari degradasi oleh plasmin sehingga memperpanjang stabilitas trombus dan meningkatkan risiko trombosis patologis.
- d. Peran NETosis dalam stabilisasi trombus
- 1) NETs memperkuat struktur trombus dengan menjebak eritrosit, trombosit, dan fibrin sehingga bekuan menjadi lebih padat serta tahan terhadap mekanisme fibrinolisis.
 - 2) NETs juga berperan dalam mencegah pelepasan trombus prematur, yang dapat menyebabkan emboli.
2. Peran NETosis dalam trombo inflamasi dan penyakit kardiovaskular
- NETosis tidak hanya berperan dalam infeksi, tetapi juga berkontribusi pada berbagai penyakit trombotik, di antaranya sebagai berikut.
- a. Trombosis vena dalam (DVT)
- 1) Studi menunjukkan bahwa NETs ditemukan dalam trombus vena dalam yang diambil dari pasien dengan DVT.
 - 2) NETs meningkatkan adhesi leukosit dan memperpanjang umur trombus dengan menghambat fibrinolisis (Brill dkk., 2012).
- b. Stroke iskemik dan infark miokard
- 1) NETs ditemukan dalam plak aterosklerotik yang tidak stabil, serta meningkatkan risiko ruptur plak dan memicu trombosis akut.
 - 2) NETs berperan dalam pembentukan trombus arteri koroner, yang dapat menyebabkan infark miokard (Thalin dkk., 2016).
- c. Covid-19 dan trombo inflamasi
- Dalam infeksi SARS-CoV-2, terjadi peningkatan NETosis yang signifikan yang berkontribusi pada hiperkoagulasi dan *micro thrombosis*, terutama pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Middleton dkk., 2020).

3. Regulasi NETosis dalam trombus (potensi terapi)

Oleh karena peran NETosis dalam trombosis patologis, beberapa strategi terapi telah dikembangkan untuk menekan pembentukan trombus yang berlebihan sebagai berikut.

- a. DNase untuk mengurai NETs
 - 1) Enzim DNase-1 dapat memecah DNA dalam NETs yang membantu mengurangi stabilitas trombus dan meningkatkan fibrinolisis (Fuchs dkk., 2010).
 - 2) DNase-1 juga telah digunakan dalam uji klinis untuk mengurangi mikroembolisme pada pasien dengan Covid-19 yang mengalami trombosis parah.
- b. Penghambatan histon

Histon dalam NETs memiliki efek prokoagulan yang kuat. Antibodi antihiston atau inhibitor histon dapat membantu mengurangi efek koagulan dari NETs.
- c. Penghambatan *neutrophil elastase* dan *Myeloperoxidase*
 - 1) NE dan MPO terlibat dalam pemecahan protein fibrinogen yang mempercepat pembentukan trombus.
 - 2) Inhibitor NE seperti sivelestat dapat digunakan untuk menghambat aktivasi NETosis dan mencegah trombosis yang tidak terkontrol.
- d. Terapi *targeting* NETosis pada penyakit kardiovaskular
 - 1) Penggunaan anti-TLR4 dan anti-TLR2 untuk menghambat aktivasi trombosit oleh histon dalam NETs dapat mengurangi risiko trombosis patologis.
 - 2) Terapi anti-IL-1 β (seperti canakinumab) dapat menurunkan inflamasi yang mendorong NETosis dan trombosis.

NETosis memainkan peran penting dalam patogenesis trombosis dengan menyediakan kerangka struktural bagi trombus, meningkatkan agregasi trombosit, serta mengaktifkan faktor koagulasi. Dalam kondisi patologis, NETs dapat menyebabkan trombo inflamasi yang berkontribusi pada penyakit seperti DVT, strok, infark miokard, dan komplikasi

trombotik pada Covid-19. Oleh karena itu, strategi terapeutik yang menargetkan NETs, seperti DNase-1, inhibitor histon, dan penghambat *neutrophil elastase* dapat digunakan untuk mengurangi risiko trombotosis yang berlebihan serta meningkatkan prognosis pasien dengan penyakit kardiovaskular atau inflamasi kronis.

Aktivasi DAMPs dalam Pembentukan Trombus

Damage associated molecular patterns (DAMPs) adalah molekul intraseluler yang dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler akibat cedera sel, stres oksidatif, atau kematian sel nekrotik. DAMPs memiliki peran utama dalam memicu inflamasi, aktivasi sistem imun, dan mempercepat pembentukan trombus melalui interaksi dengan reseptor imun, seperti *toll-like receptors* (TLRs), *receptor for advanced glycation end products* (RAGE), dan inflammasome NLRP3.

Dalam trombotosis, aktivasi DAMPs mempercepat agregasi trombosit, aktivasi neutrofil, dan pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang berkontribusi pada trombo inflamasi dalam kondisi, seperti stroke, infark miokard, trombotosis vena dalam (DVT), dan sindrom Covid-19 terkait koagulasi.

1. Mekanisme aktivasi DAMPs dalam trombus
 - a. Pelepasan DAMPs oleh sel yang mengalami stres atau cedera
DAMPs dilepaskan ketika sel mengalami nekrosis, apoptosis inflamasi (*pyroptosis*), atau stres oksidatif. Berikut beberapa DAMPs utama yang berperan dalam trombotosis.
 - 1) Histon
Memiliki sifat prokoagulan yang kuat dan dapat mengaktifkan trombosit secara langsung.
 - 2) DNA mitokondria (mtDNA)
Bertindak sebagai DAMPs yang merangsang respons inflamasi melalui TLR9 dan mempercepat koagulasi.

- 3) HMGB1 (*high-mobility group box 1*)
Mengaktifkan trombosit dan neutrofil melalui TLR4 dan RAGE, serta meningkatkan agregasi trombosit dan pelepasan NETs.
 - 4) HSP70 dan HSP90
Protein *heat shock* yang meningkatkan trombus dengan memicu aktivasi faktor koagulasi.
- b. Aktivasi reseptor imun dan jalur inflamasi
DAMPs berinteraksi dengan berbagai reseptor imun untuk memicu trombus, di antaranya sebagai berikut.
- 1) TLR4 dan TLR2 pada trombosit dan sel endotel
Histon dan HMGB1 mengikat TLR4 yang memicu aktivasi trombosit, meningkatkan ekspresi *P-selectin*, dan mempercepat adhesi trombosit terhadap sel endotel (Fuchs dkk., 2010). TLR2 juga dapat diaktifkan oleh histon dan DNA mitokondria yang memicu respons inflamasi di endotel vaskular dan mempercepat koagulasi.
 - 2) TLR9 pada neutrofil dan trombosit
DNA mitokondria (mtDNA) dilepaskan selama cedera jaringan dan mengaktifkan TLR9 yang mempercepat pelepasan NETs dan meningkatkan pembentukan trombus (Caudrillier dkk., 2012).
 - 3) *Receptor for advanced glycation end products* (RAGE)
HMGB1 berinteraksi dengan RAGE untuk meningkatkan ekspresi faktor jaringan (TF) pada monosit yang memicu aktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan meningkatkan trombus (Ding dkk., 2013).
 - 4) Inflammasome NLRP3
DAMPs seperti HMGB1 dan mtDNA mengaktifkan inflammasome NLRP3 yang meningkatkan pelepasan IL-1 β dan mempercepat aktivasi trombosit serta neutrofil, dan memperkuat trombus.

2. Peran DAMPs dalam pembentukan trombus
 - a. Aktivasi trombosit oleh DAMPs
 - 1) Histon, HMGB1, dan mtDNA secara langsung mengaktifkan trombosit melalui TLR4 dan TLR9 yang menyebabkan agregasi trombosit yang lebih cepat.
 - 2) Aktivasi ini meningkatkan pelepasan trombin dan faktor jaringan (TF) yang mempercepat konversi fibrinogen menjadi fibrin dan memperkuat trombus.
 - 3) RAGE pada trombosit merespons HMGB1 dan meningkatkan adhesi trombosit terhadap endotel yang mengalami inflamasi.
 - b. Pelepasan NETs oleh neutrofil
 - 1) NETosis yang dipicu oleh DAMPs (DNA mitokondria dan HMGB1) menciptakan kerangka struktural trombus, memperkuat bekuan darah, dan menangkap trombosit serta fibrin.
 - 2) NETs juga melindungi trombus dari fibrinolisis, meningkatkan risiko trombosis patologis (Thalin dkk., 2016).
 - c. Peningkatan koagulasi melalui faktor jaringan (TF)
 - 1) Monosit yang diaktivasi oleh HMGB1 dan RAGE mengekspresikan TF yang memulai jalur ekstrinsik koagulasi.
 - 2) TF mengaktifkan faktor VIIa yang memicu produksi trombin dan pembentukan fibrin, mempercepat proses trombosis.
3. DAMPs dan penyakit terkait trombo inflamasi
 - a. Trombosis vena dalam (DVT)
 - 1) NETosis yang berlebihan akibat aktivasi TLR9 oleh mtDNA meningkatkan pembentukan trombus vena dalam.
 - 2) Histon dalam DAMPs memperpanjang stabilitas trombus dengan menghambat fibrinolisis (Brill dkk., 2012).

- b. Infark miokard dan stroke
 - 1) Peningkatan HMGB1 dan histon dalam plasma pasien dengan infark miokard dan stroke dikaitkan dengan peningkatan risiko trombotik arteri.
 - 2) NETs ditemukan dalam plak aterosklerotik, mempercepat progresi penyakit dan meningkatkan risiko ruptur plak (Middleton dkk., 2020).
 - c. Trombo Inflamasi pada Covid-19
 - 1) SARS-CoV-2 menyebabkan hiperaktivitas NETosis dan pelepasan DAMPs dalam jumlah besar yang berkontribusi pada mikrotrombosis dalam pembuluh paru-paru.
 - 2) HMGB1 dan histon meningkatkan hiperkoagulasi yang menyebabkan komplikasi trombotik berat pada pasien dengan Covid-19 berat (Zuo dkk., 2020).
4. Strategi terapi untuk menghambat aktivasi DAMPs dalam trombus
- a. DNase1- untuk mengurai NETs
 - 1) DNase-1 dapat mencerna DNA dalam NETs sehingga mengurangi stabilitas trombus dan meningkatkan fibrinolisis.
 - 2) Terapi ini telah diuji dalam trombotik Covid-19 untuk menekan hiperkoagulasi akibat NETs.
 - b. Inhibitor TLRs dan RAGE
 - 1) Anti-TLR4 dan anti-TLR9 dapat menghambat aktivasi trombosit oleh histon dan DNA mitokondria.
 - 2) Inhibitor RAGE, seperti FPS-ZM1 dapat menurunkan aktivasi koagulasi oleh HMGB1.
 - c. Terapi *targeting inflammasome* NLRP3

Inhibitor NLRP3 (MCC950) dapat mengurangi pelepasan IL-1 β yang berkontribusi pada inflamasi dan hiperkoagulasi.

Aktivasi DAMPs berperan sentral dalam pembentukan trombus melalui stimulasi TLRs, RAGE, inflammasome NLRP3, dan faktor jaringan. DAMPs seperti histon, DNA mitokondria, dan HMGB1 mempercepat

agregasi trombosit, aktivasi NETosis, dan peningkatan jalur koagulasi yang berkontribusi pada trombo inflamasi dalam DVT, infark miokard, strok, dan Covid-19. Oleh karena itu, *targeting* DAMPs dengan DNase-1, inhibitor TLRs, atau terapi anti-inflamasi dapat menjadi strategi potensial untuk mencegah dan mengatasi trombosis patologis.

Hubungan NETosis dalam Pembentukan Trombus Hingga Berkembang Menjadi Gagal Jantung

NETosis adalah mekanisme pertahanan imun yang dilakukan oleh neutrofil dengan melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NETs) untuk menangkap dan membunuh patogen. Namun dalam kondisi patologis, NETosis yang berlebihan dapat berkontribusi pada trombosis dan inflamasi vaskular, kemudian dapat berkembang menjadi gagal jantung akibat disfungsi miokard, hipertrofi ventrikel, dan *remodeling* jantung.

Trombosis adalah kondisi patologis yang ditandai dengan pembentukan bekuan darah (trombus) dalam pembuluh darah, yang dapat menghambat aliran darah normal dan menyebabkan komplikasi serius seperti stroke, infark miokard, dan tromboemboli vena (TEV). NETosis berperan dalam sistem imun dengan menangkap dan membunuh patogen, namun juga dapat berkontribusi terhadap berbagai kondisi patologis, termasuk trombosis .

Proses ini terjadi secara berjenjang, dimulai dari NETosis yang meningkatkan pembentukan trombus, trombo inflamasi kronis, disfungsi mikrovaskular, hingga gagal jantung.

1. NETosis sebagai pemicu pembentukan trombus

a. Pelepasan NETs sebagai rangka trombus

NETs merupakan struktur ekstraseluler yang dibentuk oleh neutrofil, terdiri dari DNA ekstraseluler, histon, dan enzim proteolitik seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *neutrophil elastase* (NE). Pembentukan NETs yang dikenal sebagai NETosis, berfungsi untuk menjebak patogen seperti bakteri dan mencegah

penyebarannya. Namun, di luar peranannya dalam sistem imun, NETs juga memiliki dampak penting terhadap sistem pembekuan darah.

DNA ekstraseluler dan histon dalam NETs memiliki sifat prokoagulan yang mempercepat agregasi trombosit dan meningkatkan stabilitas trombus. Hal ini terjadi melalui aktivasi *toll-like receptors* (TLR2 dan TLR4) yang terdapat pada trombosit dan endotel vaskular. Aktivasi reseptor-reseptor ini meningkatkan reaksi prokoagulan yang pada gilirannya mempercepat pembentukan trombus dan meningkatkan risiko trombosis (Fuchs dkk., 2010; Brill dkk., 2012).

Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa enzim-enzim proteolitik dalam NETs, seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *neutrophil elastase* (NE) juga berperan dalam penguatan trombus. Enzim-enzim ini tidak hanya berfungsi untuk menghancurkan patogen, tetapi juga untuk meningkatkan stabilitas trombus dengan memodulasi komponen-komponen lain dalam pembekuan darah (Martinod dkk., 2015; Knackstedt dkk., 2021).

Secara keseluruhan, meskipun NETs berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh, mereka juga berperan dalam proses patologis seperti trombosis yang dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah dan komplikasi kardiovaskular.

b. Aktivasi jalur koagulasi oleh NETs

NETs memiliki peran yang lebih luas dalam proses pembekuan darah selain dari fungsi utamanya dalam pertahanan imun tubuh terhadap infeksi. Salah satu mekanisme yang semakin dikenali adalah peran NETs dalam mengaktifkan sistem koagulasi. NETs meningkatkan aktivasi faktor XII (FXII) yang merupakan bagian dari jalur intrinsik koagulasi darah. Aktivasi FXII ini memicu serangkaian reaksi biokimia yang pada akhirnya menghasilkan pembentukan trombin, enzim kunci yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin ini membentuk jaring yang menguatkan

trombus, proses yang diperlukan dalam menghentikan pendarahan.

Selain itu, komponen-komponen dalam NETs seperti histon, turut berperan dalam mempercepat pembekuan darah. Histon dalam NETs dapat mengaktifkan protrombin secara langsung sehingga mempercepat pembentukan bekuan darah yang lebih stabil. Dengan cara ini, NETs tidak hanya berperan dalam menjebak patogen, tetapi juga memfasilitasi pembekuan darah yang lebih efisien, meskipun hal ini dapat menyebabkan peningkatan risiko trombotik pada individu yang memiliki kecenderungan untuk mengalami pembekuan darah berlebihan. Proses ini, meskipun penting untuk menghentikan perdarahan pada luka, juga berpotensi menyebabkan pembentukan bekuan yang berlebihan, serta bisa berbahaya, seperti pada kasus trombotik vena dalam atau emboli paru.

Xu dkk., (2009) mengungkapkan bahwa histon dalam NETs berperan penting dalam mengaktifkan protrombin dan memengaruhi proses pembekuan darah. Selain itu, penelitian lebih lanjut juga menunjukkan bahwa komponen-komponen NETs berinteraksi dengan berbagai faktor pembekuan lainnya, mempercepat pembentukan trombus, dan meningkatkan risiko gangguan pembekuan pada kondisi patologis tertentu (Gong dkk., 2018; Knight dkk., 2020). Dengan demikian, meskipun NETs memiliki manfaat dalam respons imun, mereka juga memiliki implikasi yang signifikan terhadap keseimbangan pembekuan darah dan kesehatan vaskular.

c. NETosis dan resistensi terhadap fibrinolisis

NETs memiliki fungsi ganda dalam proses pembekuan darah. Selain berperan sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk menjebak patogen, mereka juga berkontribusi pada penguatan trombus dan memperburuk kondisi trombotik. Salah satu peran utama NETs dalam pembekuan darah adalah kemampuannya

untuk melindungi fibrin dari degradasi. Fibrin yang terbentuk setelah konversi fibrinogen oleh trombin, membentuk jaring yang mengikat trombosit dan menguatkan trombus. Namun, kehadiran NETs dalam trombus menghalangi aktivitas plasmin, enzim yang berfungsi untuk memecah fibrin dalam proses fibrinolisis, yaitu pembubaran trombus setelah pendarahan dihentikan. Dengan demikian, NETs membuat trombus lebih stabil dan lebih sulit untuk dipecah yang memperpanjang keberadaan trombus dalam pembuluh darah.

Selain itu, NETs juga menghambat aktivitas plasminogen, prekursor plasmin. Aktivasi plasminogen menjadi plasmin adalah langkah penting dalam proses fibrinolisis. Ketika NETs menghalangi proses ini, trombus menjadi lebih persisten dan meningkatkan risiko terjadinya oklusi vaskular. Oklusi vaskular dapat menyebabkan gangguan serius seperti infark miokard atau stroke yang merupakan kondisi berbahaya yang dapat mengancam jiwa. Secara keseluruhan, meskipun NETs memiliki peran penting dalam melawan infeksi, mereka juga berkontribusi pada pembekuan darah yang berlebihan dan dapat memperburuk risiko trombosis dan gangguan vaskular.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mekanisme ini berperan dalam pengembangan trombosis pada berbagai kondisi medis, dan dapat mempengaruhi efektivitas terapi trombolitik yang bertujuan untuk melarutkan trombus (Knight dkk., 2020). Selain itu, penelitian oleh Gong dkk. (2018) menunjukkan bahwa NETs memperburuk pembentukan trombus dalam kondisi trombosis vena dalam dan meningkatkan risiko kejadian tromboemboli.

2. NETosis dan peranannya dalam tromboinflamasi
NETosis tidak hanya menyebabkan trombosis, tetapi juga memicu inflamasi vaskular yang mempercepat aterosklerosis dan hipertensi—dua faktor utama dalam perkembangan gagal jantung.

a. Aktivasi inflamasi oleh NETs

NETs bukan hanya berperan dalam pertahanan tubuh terhadap patogen, tetapi juga memiliki dampak yang signifikan dalam proses inflamasi dan disfungsi vaskular. Salah satu cara NETs berkontribusi pada proses inflamasi adalah melalui aktivasi inflammasome NLRP3 oleh DNA dan histon yang terkandung dalam NETs. Inflammasome NLRP3 adalah kompleks protein yang berperan dalam merangsang respons inflamasi tubuh. Aktivasi inflammasome NLRP3 menyebabkan pelepasan dua sitokin proinflamasi utama, yaitu IL-1 β (interleukin-1 beta) dan IL-18 (interleukin-18). Kedua sitokin ini memiliki peran kunci dalam mempercepat peradangan dan meningkatkan disfungsi vaskular, yaitu kerusakan pada lapisan endotel yang melapisi pembuluh darah.

IL-1 β dan IL-18 yang dilepaskan akibat aktivasi inflammasome NLRP3 memicu rangkaian peristiwa yang memperburuk kondisi vaskular. Kedua sitokin tersebut dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel dan faktor-faktor proinflamasi lainnya yang memperburuk keadaan endotel vaskular. Ketika disfungsi endotel terjadi, fungsi normal pembuluh darah terganggu, termasuk pengaturan aliran darah, penghambatan pembekuan, dan pemeliharaan keseimbangan permeabilitas vaskular. Dalam kondisi ini, pembuluh darah menjadi lebih rentan terhadap kerusakan serta meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, seperti aterosklerosis dan trombosis.

Selain itu, komponen-komponen lain dalam NETs, seperti *neutrophil elastase* (NE) turut memperburuk kondisi vaskular. *Neutrophil elastase* merupakan enzim proteolitik yang memiliki kemampuan merusak struktur protein, termasuk kolagen dan elastin yang merupakan komponen penting dalam lapisan endotel vaskular. Kerusakan yang disebabkan oleh NE ini memperburuk disfungsi endotel dan meningkatkan permeabilitas vaskular.

Permeabilitas vaskular yang meningkat memungkinkan cairan dan sel-sel inflamasi untuk lebih mudah menembus dinding pembuluh darah, memperburuk peradangan lokal dan mempercepat proses aterosgenesis (pembentukan plak aterosklerotik). Secara keseluruhan, peran NETs dalam aktivasi inflammasome, pelepasan sitokin proinflamasi, dan kerusakan endotel berkontribusi pada perkembangan berbagai kondisi vaskular yang berisiko tinggi, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, serta stroke.

Penelitian oleh Zhao dkk., (2019) menegaskan bahwa aktivasi inflammasome NLRP3 oleh NETs memainkan peran penting dalam proses inflamasi dan vaskular yang merusak, serta dapat memperburuk kondisi patologis vaskular. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa *neutrophil elastase* yang terdapat dalam NETs meningkatkan kerusakan pada lapisan endotel dan memperburuk permeabilitas vaskular yang meningkatkan risiko gangguan pembuluh darah serta komplikasi kardiovaskular.

b. Dampak NETs pada aterosklerosis dan hipertensi

NETs telah ditemukan dalam plak aterosklerotik yang tidak stabil, dan penelitian menunjukkan bahwa kehadiran NETs dalam plak ini dapat meningkatkan risiko ruptur plak. Plak aterosklerotik yang tidak stabil sangat rentan terhadap pecahnya dinding plak, kemudian melepaskan isi plak ke dalam aliran darah. Proses ini sangat berbahaya karena dapat menyebabkan pembekuan darah yang lebih besar di lokasi pecahnya plak yang dikenal dengan istilah tromboemboli.

Ruptur plak yang diinduksi oleh NETs dapat menyebabkan infark miokard atau stroke, dua kondisi kardiovaskular yang sangat serius dan dapat mengancam jiwa (Thalin dkk., 2016). Kehadiran NETs dalam plak aterosklerotik yang tidak stabil menunjukkan peran mereka dalam memperburuk proses aterosgenesis dan meningkatkan kerentanannya terhadap ruptur yang mengarah pada komplikasi kardiovaskular yang lebih berat.

Selain itu, peningkatan produksi dan pembentukan NETs yang berlebihan atau disebut juga dengan NETosis berlebihan dapat memperburuk kondisi kesehatan vaskular melalui mekanisme lain. Salah satunya adalah dengan meningkatkan stres oksidatif dan inflamasi kronis dalam tubuh. Stres oksidatif adalah kondisi di mana terdapat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralsirkannya yang dapat merusak berbagai sel dan jaringan, termasuk sel-sel endotel dalam pembuluh darah. Ketika stres oksidatif meningkat, ini menyebabkan kerusakan pada lapisan endotel vaskular yang mengganggu keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi dalam tubuh.

Penyebab utama kerusakan ini adalah bahwa stres oksidatif dan peradangan kronis mengganggu kemampuan pembuluh darah untuk melebarkan diri secara normal, yaitu proses vasodilatasi. Vasodilatasi yang terganggu ini mengarah pada peningkatan resistensi pembuluh darah yang berkontribusi pada perkembangan hipertensi atau tekanan darah tinggi.

Hipertensi pada gilirannya, dapat merusak lebih lanjut dinding pembuluh darah dan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi vaskular lainnya, seperti gagal jantung dan stroke. Oleh karena itu, NETosis berlebihan tidak hanya memperburuk proses pembekuan darah, tetapi juga berkontribusi pada disfungsi vaskular yang lebih luas, serta memperburuk hipertensi dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

Penelitian oleh Thalini dkk. (2016) menunjukkan hubungan antara NETs dan plak aterosklerotik yang tidak stabil, memberikan bukti lebih lanjut tentang bagaimana NETs dapat memicu ruptur plak dan komplikasi vaskular. Penelitian lain juga menekankan bahwa NETosis yang berlebihan meningkatkan peradangan dan stres oksidatif yang merusak mekanisme vasodilatasi serta memperburuk hipertensi. Ini menggambarkan bagaimana

NETs, meskipun berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi, juga berperan dalam proses patologis yang memperburuk kesehatan vaskular dan meningkatkan risiko berbagai penyakit kardiovaskular.

3. Perkembangan trombus akibat NETosis menjadi gagal jantung
Setelah trombus terbentuk dan inflamasi vaskular berlanjut, kondisi ini berkontribusi pada perkembangan gagal jantung melalui berbagai mekanisme berikut.
 - a. Oklusi mikrovaskular dan disfungsi miokard
 - 1) Trombus yang diperkuat oleh NETs menyebabkan obstruksi pada kapiler jantung yang menghambat aliran darah ke miokard dan menyebabkan iskemia.
 - 2) Hipoksia akibat trombus mikrovaskular meningkatkan kematian kardiomyosit yang menyebabkan disfungsi ventrikel.
 - b. Fibrosis jantung akibat aktivasi NETosis
 - 1) Histon dan DNA dalam NETs memicu aktivasi fibroblas yang menyebabkan remodeling jaringan jantung dan fibrosis miokard.
 - 2) Fibrosis ini mengganggu kontraktilitas jantung, menyebabkan penurunan fraksi ejeksi yang merupakan tanda utama gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF).
 - c. Aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS)
 - 1) NETosis yang berlebihan menyebabkan inflamasi sistemik yang memicu aktivasi RAAS, meningkatkan vasokonstriksi dan retensi natrium.
 - 2) Hal ini berkontribusi pada hipertrofi ventrikel kiri dan peningkatan beban jantung yang pada akhirnya mempercepat gagal jantung.

- d. NETosis dan disfungsi mitokondria pada sel jantung
 - 1) ROS yang dihasilkan selama NETosis menyebabkan kerusakan mitokondria dalam kardiomyosit, menurunkan produksi ATP yang diperlukan untuk kontraksi jantung.
 - 2) Disfungsi mitokondria ini mempercepat apoptosis sel jantung, menyebabkan penurunan kapasitas pompa jantung.
4. Kondisi klinis yang menghubungkan NETosis, trombosis, dan gagal jantung
 - a. Infark miokard akut dan sindrom koroner akut
 - 1) NETs ditemukan dalam trombus yang menyumbat arteri koroner pada pasien dengan infark miokard.
 - 2) Aktivasi NETosis yang berlebihan dalam kondisi ini meningkatkan risiko disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung pasca-infark (Martinod dan Wagner, 2014).
 - b. Trombo inflamasi pada Covid-19 dan gagal jantung
 - 1) Covid-19 meningkatkan NETosis secara signifikan, menyebabkan hiperkoagulasi dan *microthrombosis* dalam pembuluh paru dan jantung.
 - 2) Pasien dengan Covid-19 berat menunjukkan peningkatan marker NETosis yang berhubungan dengan peningkatan kejadian gagal jantung akut (Middleton dkk., 2020).
 - c. Kardiomiopati terkait inflamasi
NETosis yang berlebihan dalam kondisi, seperti miokarditis, autoimun, dan lupus memperburuk inflamasi jantung serta mempercepat perkembangan gagal jantung.
5. Strategi terapi untuk mencegah NETosis berlebihan dan gagal jantung
 - a. DNase1- untuk mengurangi NETs
 - 1) DNase-1 digunakan untuk mencerna DNA dalam NETs yang membantu mengurangi stabilitas trombus dan meningkatkan fibrinolisis.

- 2) Terapi ini telah diuji dalam Covid-19 dan trombosis untuk mengurangi hiperkoagulasi.
- b. Inhibitor TLR4 dan RAGE
Anti-TLR4 dan anti-RAGE dapat menurunkan aktivasi trombosit dan inflamasi oleh histon dan HMGB1.
 - c. Targeting inflammasome NLRP3
Inhibitor inflammasome (MCC950) dapat menghambat pelepasan IL-1 β yang berperan dalam inflamasi vaskular dan miokardial.
 - d. Terapi antitrombotik dan anti-inflamasi
 - 1) Heparin tidak hanya sebagai antikoagulan, tetapi juga menghambat NETosis sehingga dapat digunakan dalam kondisi dengan trombosis tinggi.
 - 2) Terapi anti-IL-1 β (canakinumab) dapat membantu menekan inflamasi yang diinduksi NETosis pada gagal jantung.

NETosis berkontribusi secara signifikan terhadap pembentukan trombus, inflamasi vaskular, dan perkembangan gagal jantung. Pelepasan NETs meningkatkan agregasi trombosit, memperkuat trombus, dan menghambat fibrinolisis yang menyebabkan oklusi vaskular serta disfungsi miokard. Pada akhirnya, inflamasi kronis dan stres oksidatif yang dipicu oleh NETosis berlebihan dapat menyebabkan *remodeling* jantung, hipertrofi ventrikel, fibrosis miokard, serta gagal jantung.

Oleh karena itu, strategi terapi seperti DNase-1, inhibitor inflammasome, dan terapi anti-trombotik yang menargetkan NETosis dapat menjadi pendekatan potensial untuk mencegah komplikasi kardiovaskular yang berhubungan dengan NETosis.



BAB VII

DETEKSI DAN KUANTIFIKASI NETOSIS DALAM PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Metode Deteksi NETosis

NETosis adalah proses pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs) oleh neutrofil yang berisi DNA, histon, dan enzim proteolitik seperti *myeloperoxidase* (MPO) dan *neutrophil elastase* (NE). Dalam berbagai kondisi penyakit, seperti trombosis, sepsis, penyakit autoimun, dan Covid-19, deteksi NETosis menjadi penting untuk memahami mekanismenya serta mengembangkan terapi yang lebih efektif (Brinkmann dkk., 2004).

Beberapa metode telah dikembangkan untuk mendeteksi NETosis, termasuk mikroskopi fluoresensi, sitometri aliran, ELISA, PCR, Western blot, dan spektrofotometri. Masing-masing metode memiliki keunggulan dan keterbatasannya tergantung pada jenis sampel dan tujuan penelitian atau klinis (Fuchs dkk., 2010).

1. Mikroskopi fluoresensi: visualisasi langsung NETs

Salah satu metode utama untuk mendeteksi NETosis adalah mikroskopi fluoresensi yang memungkinkan visualisasi langsung NETs dalam sampel yang telah difiksasi dan diwarnai dengan pewarna spesifik (Brill dkk., 2012).

Teknik ini menggunakan pewarnaan DNA, seperti DAPI, SYTOX Green, atau Hoechst stain untuk menandai DNA yang dilepaskan dalam NETs. Selain itu, antibodi spesifik terhadap histon yang mengalami sitrulinasi (H3Cit), MPO, atau NE digunakan untuk mengkonfirmasi keberadaan NETs (Fuchs dkk., 2010).

Prosedur umum mikroskopi fluoresensi meliputi:

- a. Stimulasi neutrofil dengan agen pemicu NETosis seperti PMA, *ionomycin*, atau LPS.
- b. Fiksasi sel dengan *paraformaldehyde*.
- c. Pewarnaan DNA dan protein NETs dengan antibodi fluoresen.
- d. Pengamatan menggunakan mikroskop konfokal.

Metode ini memungkinkan identifikasi langsung NETs, tetapi kurang efektif dalam kuantifikasi karena bergantung pada interpretasi subjektif (Brill dkk., 2012).

2. Sitometri aliran (*flow cytometry*/FACS): kuantifikasi NETosis

Untuk mendeteksi NETosis secara kuantitatif, sitometri aliran (*flow cytometry*) digunakan untuk menganalisis ekspresi H3Cit, MPO, atau NE pada neutrofil (Urban dkk 2009). Metode ini dilakukan dengan:

- a. Neutrofil distimulasi dengan PMA, *ionomycin*, atau LPS.
- b. Pewarnaan dengan antibodi fluoresen terhadap H3Cit, MPO, atau NE.
- c. Analisis dengan *flow cytometer* yang mengukur intensitas fluoresensi dari setiap sel.

Keunggulan metode ini adalah kecepatan dan kuantifikasi yang akurat, tetapi tidak dapat memvisualisasikan struktur NETs (Urban dkk., 2009).

3. ELISA: deteksi komponen NETs dalam plasma

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) digunakan untuk mengukur komponen NETs dalam plasma. Beberapa biomarker utama yang dideteksi dalam ELISA adalah DNA bebas (cfDNA), kompleks DNA-MPO, dan H3Cit (Thalin dkk., 2016). Langkah-langkah utama ELISA:

- a. Sampel plasma ditempatkan pada plate ELISA yang telah dilapisi antibodi spesifik.
- b. Antibodi sekunder digunakan untuk mendeteksi antigen yang berikatan.
- c. Substrat kromogenik ditambahkan untuk memberikan perubahan warna yang diukur dengan spektrofotometer.

Metode ini sangat berguna dalam penelitian klinis karena memungkinkan deteksi sistemik NETosis, tetapi tidak memberikan informasi mengenai struktur NETs (Thalin dkk., 2016).

4. PCR: deteksi DNA dari NETosis

Teknik *quantitative* PCR (qPCR) digunakan untuk mengukur jumlah DNA yang dilepaskan selama NETosis (Caudrillier dkk., 2012). DNA yang berasal dari NETs, terutama DNA mitokondria atau cfDNA, dapat dideteksi dalam plasma menggunakan primer spesifik. Prosedur umum qPCR untuk NETosis:

- a. Isolasi DNA dari plasma.
- b. Amplifikasi DNA spesifik menggunakan primer untuk DNA mitokondria atau cfDNA. .
- c. Analisis jumlah DNA NETs berdasarkan intensitas sinyal fluoresensi.

Metode ini memiliki sensitivitas tinggi, tetapi tidak dapat membedakan antara DNA yang berasal dari NETosis dan DNA dari apoptosis atau nekrosis (Caudrillier dkk., 2012).

5. Western blot: analisis protein spesifik NETosis

Western blot digunakan untuk mendeteksi protein spesifik NETosis, seperti H3Cit, MPO, dan NE (Wong dkk., 2015). Prosedur Western blot dalam deteksi NETosis:

- a. Ekstraksi protein dari neutrofil yang telah mengalami NETosis.
- b. Elektroforesis protein (SDS-PAGE) untuk memisahkan protein berdasarkan ukuran.
- c. Pemandangan ke membran nitroselulosa dan pewarnaan dengan antibodi spesifik.
- d. Deteksi menggunakan metode *chemiluminescence* atau fluoresensi.

Western blot dapat memberikan informasi tentang perubahan post-translasi, seperti sitrulinasi histon, tetapi membutuhkan sampel dalam jumlah besar (Wong dkk., 2015).

6. Spektrofotometri untuk pengukuran DNA bebas (cfDNA)

Pengukuran cfDNA dari NETosis dapat dilakukan dengan spektrofotometri berbasis fluoresensi menggunakan pewarna DNA seperti PicoGreen dsDNA assay atau SYTOX Green (Zuo dkk., 2020). Langkah-langkahnya meliputi:

- a. Sampel plasma atau supernatan diinkubasi dengan pewarna DNA.
- b. Pengukuran fluoresensi menggunakan fluorometer atau spektrofotometer.

Metode ini cepat dan kuantitatif tetapi tidak spesifik untuk NETs karena cfDNA dapat berasal dari berbagai sumber seluler (Zuo dkk., 2020).

Penggunaan *Flow Cytometry* dalam Analisis NETosis

Flow cytometry merupakan suatu teknik analisis seluler yang telah menjadi metode penting dalam bidang biologi dan imunologi karena

kemampuannya mengukur berbagai parameter fisik serta molekuler pada sel dalam jumlah besar secara cepat, simultan, dan akurat. Teknik ini bekerja berdasarkan prinsip hamburan cahaya serta fluoresensi yang ditimbulkan oleh sel setelah diberikan zat pewarna fluoresen tertentu. Zat fluoresen ini secara khusus mengikat molekul atau struktur spesifik di dalam sel sehingga memungkinkan identifikasi yang tepat terhadap perubahan atau kondisi khusus yang dialami oleh populasi sel tersebut. Oleh sebab itu, *flow cytometry* menjadi teknik yang sangat bermanfaat untuk menganalisis berbagai proses imunologis yang kompleks, salah satunya yaitu mekanisme NETosis.

Penggunaan *flow cytometry* dalam studi tentang NETosis muncul karena teknik ini sangat sesuai untuk mendeteksi berbagai perubahan fisik serta molekuler yang terjadi pada neutrofil selama proses NETosis berlangsung. Secara fisik, neutrofil yang menjalani proses NETosis menunjukkan perubahan yang jelas dalam ukuran sel (*forward scatter* atau FSC) dan granularitas internal (*side scatter* atau SSC). Kedua parameter ini sangat sensitif terhadap perubahan morfologi sel yang berkaitan dengan pelepasan NETs sehingga populasi sel yang mengalami NETosis dapat dengan mudah dibedakan dari populasi neutrofil normal yang sehat. Melalui pengukuran tersebut, *flow cytometry* dapat secara cepat dan tepat mengenali neutrofil yang telah atau sedang mengalami proses NETosis, yang tidak selalu mudah dideteksi secara langsung melalui metode pengamatan konvensional (Masuda dkk., 2016).

Selain mengandalkan parameter fisik tersebut, penggunaan penanda fluoresen spesifik menjadi kunci utama dalam meningkatkan sensitivitas dan akurasi analisis NETosis menggunakan *flow cytometry*. Penanda fluoresen yang umum digunakan meliputi pewarnaan DNA ekstraseluler menggunakan pewarna khusus seperti SYTOX Green, propidium iodide (PI), atau 7-AAD yang secara selektif mengikat DNA dari sel yang mengalami gangguan integritas membran. Selain itu, identifikasi protein khusus yang terdapat dalam NETs, misalnya MPO atau citH3 tersitruilasi, juga dilakukan dengan menggunakan antibodi yang terkonjugasi zat

fluoresen. Metode pewarnaan spesifik ini memungkinkan deteksi dan kuantifikasi sel yang mengalami NETosis secara lebih selektif, tepat, serta dapat dibedakan secara jelas dari populasi sel lain yang ada dalam sampel tersebut (Ginley dkk., 2017; Gupta dkk., 2018).

Keunggulan utama *flow cytometry* dibandingkan metode konvensional seperti mikroskop fluoresensi biasa terletak pada kapasitas analisisnya yang sangat tinggi. Metode ini mampu menganalisis ribuan hingga jutaan sel secara cepat sehingga memungkinkan pemeriksaan dalam skala besar sekaligus mengurangi bias pengamatan subjektif yang umum terjadi pada pengamatan manual menggunakan mikroskop. Selain itu, *flow cytometry* mampu melakukan analisis multiparameter, artinya beberapa parameter atau penanda yang berbeda bisa dianalisis secara bersamaan dalam satu kali pengukuran. Hal ini sangat bermanfaat dalam penelitian imunologi kompleks di mana informasi lengkap dan komprehensif mengenai kondisi suatu populasi sel menjadi sangat krusial. Dengan demikian, *flow cytometry* memberikan efisiensi tinggi dalam analisis NETosis yang sebelumnya sulit dicapai melalui metode konvensional, sekaligus mempercepat proses penelitian serta meningkatkan validitas data yang diperoleh (Manda-Handzlik dkk., 2016).

Dalam konteks penelitian imunologi modern, khususnya dalam analisis NETosis, *flow cytometry* semakin banyak digunakan sebagai metode standar yang efektif dan terpercaya. Kecepatan, ketepatan, sensitivitas tinggi, serta kemampuannya menghasilkan data kuantitatif yang objektif menjadikan metode ini sangat bernilai dalam mengungkap berbagai aspek molekuler maupun fisiologis dari mekanisme NETosis. Penelitian menggunakan *flow cytometry* tidak hanya memperjelas peran NETosis dalam melindungi tubuh dari infeksi, tetapi juga membantu mengungkap dampak negatif dari NETs yang berlebihan dalam berbagai patologi seperti penyakit inflamasi kronis atau autoimun. Oleh karena itu, penerapan *flow cytometry* diharapkan mampu terus memberikan kontribusi penting dalam upaya memahami mekanisme NETosis secara lebih mendalam dan komprehensif di masa depan.

Tantangan dan Prospek Masa Depan dalam Deteksi NETosis

Deteksi NETosis menghadapi berbagai tantangan yang kompleks, terutama karena proses biologis ini melibatkan mekanisme molekuler yang sangat rumit serta beragam tahapan yang sulit diamati secara langsung. NETosis merupakan fenomena kematian sel neutrofil yang unik dan berbeda dari mekanisme kematian sel lainnya, seperti apoptosis atau nekrosis. Salah satu tantangan utama dalam deteksi NETosis yaitu kompleksitas proses molekuler yang terjadi dalam sel neutrofil. Proses ini melibatkan berbagai tahap, mulai dari aktivasi neutrofil oleh stimulus tertentu, perubahan pada struktur nukleus dan kromatin, modifikasi histon (misalnya sitrulinasi histon H3), hingga pelepasan DNA ekstraseluler yang kompleks dan dinamis. Oleh karena itu, dibutuhkan metode yang sangat sensitif dan spesifik agar tahapan ini dapat terdeteksi secara akurat. Hingga saat ini, metode yang tersedia masih belum memiliki standar baku yang diterima secara universal. Hal ini menyebabkan sulitnya melakukan perbandingan antara penelitian karena masing-masing penelitian menggunakan metode dan parameter deteksi yang berbeda-beda, seperti mikroskop fluoresensi konvensional, ELISA, hingga *flow cytometry* (Masuda dkk., 2016).

Selain tantangan tersebut, aspek teknis juga menjadi kendala dalam penerapan metode deteksi NETosis yang lebih canggih seperti *flow cytometry*. Teknik ini walaupun efektif, memerlukan instrumen mahal dan tenaga operator yang berpengalaman, serta biaya operasional yang tinggi terkait dengan penggunaan antibodi fluoresen yang spesifik dan pewarna khusus untuk mengikat DNA. Di sisi lain, metode alternatif seperti mikroskop fluoresensi konvensional, meskipun lebih sederhana dan murah, cenderung bersifat subjektif, sangat bergantung pada keahlian operator, serta memiliki keterbatasan dalam hal jumlah sel yang bisa diamati dalam waktu singkat (Ginley dkk., 2017).

Tantangan lain dalam deteksi NETosis terletak pada keterbatasan biomarker atau penanda spesifik yang dapat secara akurat membedakan NETosis dari proses kematian sel lainnya. Banyak penanda yang saat

ini digunakan, misalnya pewarna DNA ekstraseluler seperti SYTOX Green atau propidium iodide (PI), belum cukup spesifik karena juga dapat mengidentifikasi bentuk kematian sel lain yang mengakibatkan pelepasan DNA. Dengan demikian, hal ini menyebabkan munculnya potensi kesalahan interpretasi dan berkurangnya validitas hasil penelitian. Oleh karena itu, pengembangan biomarker baru yang lebih spesifik sangat diperlukan untuk memperbaiki tingkat akurasi deteksi NETosis secara keseluruhan (Gupta dkk., 2018).

Meskipun tantangan dalam deteksi NETosis tersebut cukup besar, masa depan penelitian dan penerapannya memiliki prospek yang sangat menjanjikan. Perkembangan teknologi analisis seluler dan molekuler yang pesat memberikan peluang besar untuk meningkatkan akurasi deteksi NETosis. Salah satu prospek yang paling nyata yaitu penggunaan *imaging flow cytometry*, sebuah teknologi mutakhir yang menggabungkan keunggulan dari analisis multiparameter *flow cytometry* dan pencitraan sel beresolusi tinggi. Teknik ini tidak hanya mampu memberikan informasi kuantitatif mengenai berbagai penanda NETosis secara bersamaan, tetapi juga menghasilkan gambar visual sel yang dapat digunakan untuk validasi langsung, sehingga meningkatkan tingkat spesifisitas deteksi serta mengurangi ambiguitas dalam interpretasi data (Manda-Handzlik dkk., 2016).

Prospek lain yang menjanjikan yaitu ditemukannya biomarker baru yang lebih spesifik dan akurat dalam mendeteksi NETosis. Saat ini, beberapa protein seperti histon tersitrulinasi (citH3) dianggap sebagai kandidat yang sangat potensial karena hanya ditemukan dalam NETosis, bukan pada bentuk kematian sel lainnya. Pengembangan antibodi monoklonal terhadap protein semacam ini akan memungkinkan deteksi yang jauh lebih spesifik, efisien, serta akurat terhadap NETosis pada berbagai jenis sampel biologis seperti darah perifer, jaringan inflamasi, atau cairan tubuh lainnya. Dengan adanya biomarker yang spesifik tersebut, diharapkan metode deteksi NETosis akan lebih mudah diterapkan secara luas sehingga memfasilitasi berbagai penelitian biomedis terkait mekanisme ini (Kaplan dan Radic, 2012).

Selain itu, prospek penerapan kecerdasan buatan (AI) dan bioinformatika dalam deteksi NETosis juga menunjukkan peluang yang sangat besar. Melalui pendekatan AI, data besar hasil analisis multi parameter yang kompleks, seperti dari *flow cytometry* maupun *imaging flow cytometry*, dapat diolah secara otomatis untuk menemukan pola khusus yang berhubungan dengan NETosis. Hal ini akan secara signifikan mengurangi waktu analisis, meningkatkan objektivitas interpretasi data, serta memungkinkan peneliti untuk memproses data dalam jumlah yang sangat besar secara cepat dan efektif. Integrasi AI dengan teknik deteksi molekuler ini akan menciptakan platform deteksi yang tidak hanya akurat, tetapi juga praktis dan efisien dalam skala luas (Ginley dkk., 2017).

Terakhir, prospek jangka panjang lainnya yaitu potensi penerapan NETosis sebagai biomarker diagnostik dan prognostik dalam praktik klinis. Dengan kemajuan deteksi NETosis yang semakin akurat, spesifik, dan mudah diimplementasikan, proses ini dapat digunakan sebagai indikator klinis dalam diagnosis maupun prognosis berbagai penyakit, khususnya penyakit inflamasi kronis, penyakit autoimun, penyakit infeksi akut, hingga gangguan kardiovaskular. Selain itu, pemahaman yang lebih baik terhadap proses NETosis juga dapat membuka peluang dalam pengembangan terapi baru yang lebih efektif untuk berbagai kondisi klinis yang terkait dengan disfungsi neutrofil (Brinkmann dkk., 2004; Kaplan dan Radic, 2012).

Dengan demikian, walaupun saat ini tantangan dalam deteksi NETosis cukup kompleks dan beragam, perkembangan teknologi analisis molekuler, biomarker spesifik, serta integrasi dengan kecerdasan buatan memberikan prospek yang sangat positif dan menjanjikan. Di masa depan, berbagai inovasi ini diperkirakan akan mengatasi tantangan-tantangan tersebut, menjadikan NETosis sebagai salah satu komponen penting dalam diagnosa, manajemen, serta terapi berbagai penyakit inflamasi dan imunologis yang kompleks.



BAB VIII

BIOMARKER NETOSIS DALAM PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Pengenalan Biomarker NETosis dalam Patologi Kardiovaskular

Pengenalan biomarker NETosis dalam patologi kardiovaskular terus mengalami perkembangan pesat, seiring dengan meningkatnya pemahaman mengenai keterlibatan mekanisme *neutrophil extracellular traps* (NETs) dalam berbagai kondisi penyakit yang memengaruhi sistem jantung dan pembuluh darah. NETosis sendiri merupakan bentuk kematian sel neutrofil yang unik, di mana sel-sel tersebut melepaskan serat kromatin ekstraseluler bersama berbagai protein antimikroba untuk menangkap serta mengeliminasi patogen yang masuk ke dalam tubuh. Meski demikian, proses NETosis yang terjadi secara berlebihan atau tidak terkontrol justru dapat memperburuk kondisi inflamasi yang berhubungan erat dengan berbagai patologi kardiovaskular seperti aterosklerosis, trombosis, infark miokard akut, hingga gagal jantung (Mangold dkk., 2015).

Dalam beberapa penelitian terbaru, pengukuran biomarker NETosis mulai diintegrasikan sebagai parameter potensial yang berguna secara klinis, baik dalam diagnosis maupun prediksi prognosis penyakit kardiovaskular. Beberapa biomarker spesifik yang umum digunakan dalam mendeteksi NETosis antara lain DNA ekstraseluler bebas (cfDNA), *neutrophil elastase* (NE), *myeloperoxidase* (MPO), serta histon yang mengalami modifikasi khusus, yakni histon tersitrulinasi (citH3) (Bonaventura dkk., 2020). Tingginya kadar NETs dalam sirkulasi darah telah ditemukan berkaitan erat dengan tingkat keparahan penyakit kardiovaskular, seperti infark miokard akut, serta dapat menggambarkan luasnya kerusakan jaringan yang terjadi (Mangold dkk., 2015).

Salah satu biomarker NETosis yang mendapat perhatian khusus dalam konteks penyakit kardiovaskular adalah histon tersitrulinasi atau citH3. Biomarker ini unik karena proses sitrulinasi histon merupakan karakteristik molekuler yang spesifik terjadi selama NETosis sehingga jarang ditemukan pada jenis inflamasi atau kematian sel lainnya. Studi terkini menunjukkan bahwa peningkatan kadar histon citH3 dalam plasma pasien berkaitan langsung dengan progresivitas inflamasi vaskular dan peningkatan risiko terjadinya komplikasi trombotik, seperti pecahnya plak aterosklerotik yang dapat menyebabkan infark miokard atau stroke iskemik (Döring dkk., 2017).

Selain histon tersitrulinasi, *myeloperoxidase* (MPO) juga banyak digunakan sebagai biomarker NETosis dalam patologi kardiovaskular. MPO merupakan enzim yang dihasilkan neutrofil selama NETosis, berfungsi menghasilkan radikal bebas oksigen dan zat oksidatif kuat yang merusak jaringan vaskular serta meningkatkan inflamasi lokal. Peningkatan konsentrasi MPO di dalam darah pasien dengan sindrom koroner akut atau gagal jantung telah terbukti secara signifikan berkorelasi dengan prognosis klinis yang buruk, termasuk meningkatnya angka kematian serta risiko komplikasi serius di masa mendatang (Ndrepepa, 2019).

Penerapan biomarker NETosis dalam praktik klinis memberikan sejumlah keuntungan yang signifikan. *Pertama*, biomarker ini mampu

menjadi alat bantu dalam deteksi dini inflamasi vaskular yang menjadi cikal bakal penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis. *Kedua*, pengukuran biomarker tersebut dapat membantu klinisi dalam mengevaluasi tingkat keparahan penyakit serta memperkirakan potensi komplikasi klinis yang mungkin timbul. *Ketiga*, biomarker NETosis juga berpotensi menjadi parameter dalam pemantauan efektivitas terapi antiinflamasi maupun antitrombotik pada pasien dengan inflamasi vaskular kronis atau akut (Bonaventura dkk., 2020).

Namun demikian, penggunaan biomarker NETosis dalam konteks klinis masih memiliki tantangan yang harus diatasi, terutama terkait dengan masalah spesifisitas. Biomarker seperti DNA ekstraseluler maupun MPO masih memiliki keterbatasan karena ditemukan pula pada kondisi inflamasi umum lainnya. Dengan demikian, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk menemukan biomarker tambahan atau kombinasi biomarker yang lebih spesifik terhadap NETosis pada penyakit kardiovaskular sehingga diperoleh hasil interpretasi klinis yang lebih akurat dan relevan (Bonaventura dkk., 2020).

Meski menghadapi tantangan tersebut, prospek masa depan biomarker NETosis dalam penyakit kardiovaskular tetap sangat menjanjikan. Perkembangan teknologi molekuler yang semakin maju seperti penggunaan *imaging flow cytometry*, proteomik, metabolomik, serta integrasi dengan kecerdasan buatan (AI) diyakini akan meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, serta efisiensi deteksi biomarker NETosis secara signifikan. Kombinasi antara berbagai teknologi mutakhir ini akan memperkuat pemahaman klinis serta mempercepat implementasi biomarker NETosis dalam praktik sehari-hari (Bonaventura dkk., 2020).

Secara keseluruhan, pengenalan biomarker NETosis dalam patologi kardiovaskular memberikan manfaat nyata dalam memahami mekanisme inflamasi dan trombosis yang kompleks pada penyakit jantung dan pembuluh darah. Ke depan, biomarker ini diperkirakan akan menjadi bagian integral dari pendekatan diagnostik, terapi, serta prognostik dalam praktik klinis, yang pada akhirnya membantu dalam memperbaiki kualitas

hidup pasien serta mengurangi dampak klinis dari penyakit-penyakit kardiovaskular berbasis inflamasi kronis maupun akut.

Penanda Spesifik NETosis

Penanda spesifik NETosis merupakan molekul atau protein khusus yang dilepaskan oleh neutrofil selama proses NETosis sehingga dapat dimanfaatkan untuk mengenali apakah neutrofil benar-benar mengalami proses tersebut atau tidak. NETosis sendiri adalah mekanisme pertahanan tubuh di mana neutrofil, salah satu sel imun penting dalam tubuh, mengalami kematian secara khusus yang disertai pelepasan struktur jaringan kromatin ekstraseluler yang disebut *neutrophil extracellular traps* (NETs). NETs tersebut terdiri dari DNA yang berfungsi sebagai jebakan fisik terhadap mikroorganisme patogen, dilengkapi dengan berbagai protein antimikroba seperti *myeloperoxidase* (MPO), *neutrophil elastase* (NE), dan histon yang dimodifikasi. Proses ini sangat penting bagi perlindungan tubuh, tetapi juga dapat berdampak negatif bila terjadi secara berlebihan atau tidak terkendali.

Penanda lain yang juga umum digunakan adalah *neutrophil elastase* (NE), yakni enzim proteolitik yang disimpan dalam granula azurofil neutrofil. Selama NETosis berlangsung, NE akan dilepaskan bersamaan dengan kromatin ke lingkungan ekstraseluler. Pelepasan NE dalam NETs tidak hanya berfungsi secara antimikroba, tetapi juga mampu menyebabkan kerusakan jaringan lokal jika dilepaskan secara berlebihan. Oleh karena itu, deteksi NE bersama penanda lain seperti MPO dan DNA ekstraseluler digunakan secara luas dalam berbagai penelitian untuk mengidentifikasi keberadaan NETosis pada penyakit-penyakit inflamasi akut dan kronis, terutama pada infeksi berat, sindrom koroner akut, atau trombosis berat (Brinkmann dkk., 2004).

Di sisi lain, DNA ekstraseluler bebas juga kerap dijadikan penanda NETosis karena pelepasan kromatin neutrofil merupakan inti dari proses NETosis itu sendiri. Penanda ini biasanya dideteksi dengan pewarnaan

fluoresen khusus seperti SYTOX Green atau propidium iodide (PI). Namun, kelemahan utama dari penggunaan DNA ekstraseluler sebagai penanda tunggal adalah kurangnya spesifisitas karena DNA ekstraseluler juga dapat dilepaskan pada mekanisme kematian sel lain selain NETosis, seperti nekrosis atau apoptosis. Oleh sebab itu, penggunaan DNA ekstraseluler sebagai penanda NETosis harus selalu dikombinasikan dengan penanda lain yang lebih spesifik, seperti histon tersitrulinasi (citH3) atau MPO, guna memastikan akurasi deteksi dan mencegah kesalahan interpretasi dalam penelitian klinis maupun eksperimental (Gupta dkk., 2018).

Oleh karena tantangan dalam spesifisitas penanda tunggal tersebut, penggunaan kombinasi beberapa biomarker sekaligus dianggap sebagai pendekatan yang paling tepat untuk mengidentifikasi NETosis secara akurat. Penggabungan biomarker seperti citH3, MPO, *neutrophil elastase*, serta DNA ekstraseluler bebas diyakini akan memberikan hasil deteksi yang lebih kuat, akurat, serta reliabel, baik dalam konteks penelitian maupun praktik klinis sehari-hari.

Dengan adanya penanda spesifik yang jelas untuk NETosis, penelitian di masa depan akan semakin terarah dalam memahami kontribusi NETosis terhadap berbagai penyakit yang berhubungan dengan inflamasi kronis maupun akut, seperti penyakit kardiovaskular, autoimun, dan infeksi berat. Penelitian lanjutan terhadap penanda spesifik ini akan memungkinkan pengembangan metode diagnostik yang lebih akurat, terapi yang lebih tepat sasaran, serta pendekatan klinis yang personal dan presisi dalam penanganan pasien dengan kondisi-kondisi inflamasi kompleks tersebut.

Implikasi Klinis Biomarker NETosis dalam Penyakit Kardiovaskular

Pemanfaatan biomarker NETosis dalam bidang klinis, terutama dalam konteks penyakit kardiovaskular, semakin menarik perhatian para ahli kedokteran dan peneliti. Hal ini sejalan dengan berkembangnya pengetahuan mengenai peran penting NETosis dalam berbagai kondisi

patologis yang terkait dengan sistem jantung dan pembuluh darah. Dalam beberapa tahun terakhir, biomarker spesifik NETosis mulai diperkenalkan dalam ranah klinis sebagai pendekatan diagnostik, prognostik, maupun terapeutik yang potensial. Biomarker ini mencakup berbagai protein maupun molekul spesifik yang dilepaskan neutrofil selama NETosis, seperti histon tersitrulinasi (citH3), *myeloperoxidase* (MPO), *elastase neutrophil* (NE), serta DNA ekstraseluler bebas. Pengukuran biomarker-biomarker ini dalam plasma darah pasien telah memperlihatkan hubungan signifikan antara tingginya kadar NETs dengan tingkat keparahan penyakit, risiko komplikasi klinis, serta prognosis yang kurang baik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular (Mangold dkk., 2015).

Salah satu biomarker NETosis yang paling spesifik dan memiliki potensi klinis sangat besar adalah histon tersitrulinasi (citH3). Biomarker ini merupakan produk khas dari proses NETosis yang jarang atau tidak ditemukan dalam bentuk inflamasi lainnya sehingga dapat menjadi indikator klinis yang sangat bernilai. Studi klinis terbaru menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi histon citH3 dalam darah pasien secara nyata berkaitan dengan peradangan vaskular yang lebih hebat, risiko ruptur plak aterosklerotik yang tinggi, serta kejadian komplikasi trombotik seperti infark miokard akut dan stroke iskemik. Dengan demikian, tingginya kadar citH3 dalam plasma dapat digunakan sebagai prediktor yang kuat dari prognosis klinis yang buruk, membantu dokter dalam mengidentifikasi pasien yang memerlukan perhatian intensif dan tindakan medis segera untuk mencegah komplikasi lebih lanjut (Döring dkk., 2017).

Myeloperoxidase (MPO) juga merupakan biomarker yang memiliki implikasi klinis luas dalam penyakit kardiovaskular. MPO merupakan enzim kuat yang dilepaskan dari neutrofil selama proses NETosis berlangsung. MPO menghasilkan radikal bebas oksigen serta senyawa oksidan yang mampu merusak jaringan vaskular, mempercepat inflamasi kronis, serta memperburuk kondisi plak aterosklerotik. Studi epidemiologis dan klinis terbaru menunjukkan bahwa kadar MPO yang tinggi dalam darah pasien dengan penyakit jantung koroner, infark miokard akut,

maupun gagal jantung secara konsisten berkaitan dengan prognosis klinis yang kurang baik. Pasien dengan kadar MPO yang tinggi cenderung mengalami komplikasi serius seperti serangan jantung berulang, gagal jantung progresif, bahkan memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar MPO rendah. Oleh karena itu, MPO dianggap sebagai biomarker yang penting dalam penilaian risiko klinis, prediksi prognosis pasien, serta pemantauan efektivitas terapi antiinflamasi maupun antitrombotik (Ndrepepa, 2019).

Di sisi lain, biomarker DNA ekstraseluler bebas juga memiliki implikasi klinis, meskipun spesifisitasnya lebih rendah dibandingkan histon citH3 maupun MPO. Keberadaan DNA ekstraseluler dalam jumlah besar dalam plasma darah pasien menunjukkan adanya inflamasi akut yang tinggi serta pelepasan NETs dalam jumlah besar. Dalam kondisi seperti infark miokard akut, tingginya kadar DNA ekstraseluler memiliki korelasi dengan tingkat kerusakan jaringan jantung yang lebih luas serta prognosis klinis yang kurang baik. Namun, karena pelepasan DNA ekstraseluler juga dapat terjadi dalam proses nekrosis atau bentuk kematian sel lainnya maka untuk penggunaan klinis, DNA ekstraseluler biasanya dianalisis bersamaan dengan biomarker yang lebih spesifik seperti citH3 atau MPO guna meningkatkan akurasi deteksi NETosis secara klinis (Bonaventura dkk., 2020).

Secara praktis, biomarker NETosis memberikan implikasi klinis yang signifikan, terutama dalam aspek deteksi dini inflamasi vaskular. Pada pasien yang memiliki faktor risiko tinggi, biomarker ini dapat membantu dokter mengidentifikasi proses inflamasi pada tahap subklinis, sebelum munculnya gejala klinis yang nyata seperti nyeri dada atau gangguan fungsi jantung. Dengan deteksi dini ini, langkah intervensi preventif seperti terapi antiinflamasi, modifikasi gaya hidup, atau pengobatan antitrombotik dapat diberikan lebih awal sehingga mencegah berkembangnya kondisi klinis yang lebih parah. Selain itu, biomarker ini juga bermanfaat sebagai indikator prognosis yang membantu dokter dalam memperkirakan risiko komplikasi serius seperti infark miokard atau stroke di masa depan, terutama pada

pasien yang sudah memiliki riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya (Mangold dkk., 2015).

Namun, meskipun potensi klinis biomarker NETosis sangat menjanjikan, masih terdapat sejumlah tantangan yang perlu diatasi sebelum penerapan biomarker tersebut menjadi bagian rutin dari praktik klinis. Tantangan tersebut meliputi perlunya peningkatan spesifisitas dan sensitivitas biomarker, standarisasi metode analisis, serta penelitian lanjutan dalam populasi klinis yang lebih besar dan beragam. Tantangan lain adalah tingginya biaya dan kompleksitas analisis biomarker yang masih menjadi kendala terutama di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas.

Prospek masa depan pemanfaatan biomarker NETosis dalam klinik, khususnya dalam penyakit kardiovaskular sangat menjanjikan. Perkembangan teknologi analisis molekuler yang semakin canggih, seperti *imaging flow cytometry*, proteomik, metabolomik, dan integrasi teknologi kecerdasan buatan (AI), diprediksi akan memperkuat validitas, akurasi, serta efisiensi deteksi biomarker NETosis. Di masa depan, biomarker ini tidak hanya akan membantu dalam diagnosis dan prognosis penyakit, tetapi juga akan membuka peluang pengembangan terapi personal yang lebih presisi, efektif, serta spesifik terhadap mekanisme inflamasi NETosis yang mendasari berbagai penyakit kardiovaskular.

Dengan demikian, pemanfaatan biomarker NETosis dalam penyakit kardiovaskular memiliki implikasi klinis yang luas dan menjanjikan. Biomarker tersebut diprediksi akan memainkan peran sentral dalam pendekatan klinis modern, khususnya dalam deteksi dini inflamasi, prediksi prognosis klinis, pemantauan respons terapi, serta perbaikan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

Tantangan dan Prospek Masa Depan dalam Penggunaan Biomarker NETosis

Penggunaan biomarker NETosis dalam penelitian maupun praktik klinis telah menunjukkan kemajuan yang signifikan, khususnya dalam

memahami peran mekanisme inflamasi neutrofil dalam berbagai penyakit, terutama penyakit kardiovaskular, infeksi akut, maupun penyakit autoimun. Meski demikian, aplikasi klinis dari biomarker NETosis hingga kini masih menghadapi beberapa tantangan mendasar yang harus segera diatasi agar biomarker tersebut dapat diimplementasikan secara luas dan efektif dalam dunia kedokteran modern.

Salah satu tantangan utama dalam penggunaan biomarker NETosis adalah terkait dengan tingkat spesifisitas beberapa biomarker yang saat ini digunakan. Sebagai contoh, meskipun DNA ekstraseluler bebas dan myeloperoxidase (MPO) merupakan dua biomarker yang banyak dipakai dalam deteksi NETosis, kedua molekul ini juga ditemukan pada berbagai proses inflamasi lainnya seperti nekrosis, apoptosis, atau inflamasi umum yang tidak spesifik. Rendahnya spesifisitas tersebut membuat interpretasi klinis menjadi sulit karena peningkatan kadar biomarker ini belum tentu secara definitif menggambarkan proses NETosis. Untuk mengatasi tantangan ini, dibutuhkan pengembangan dan validasi lebih lanjut terhadap biomarker yang lebih spesifik seperti histon tersitruilasi (citH3), yang secara spesifik terbentuk melalui modifikasi histon H3 selama NETosis berlangsung (Wang dkk., 2009). Akan tetapi, hingga kini biomarker spesifik tersebut belum digunakan secara luas di seluruh fasilitas kesehatan, terutama di negara berkembang.

Tantangan berikutnya adalah belum tersedianya metode analisis biomarker NETosis yang terstandarisasi secara global. Saat ini, berbagai penelitian masih menggunakan metode yang sangat bervariasi seperti mikroskop fluoresensi, ELISA, *flow cytometry*, hingga *immunoblotting* yang masing-masing memiliki tingkat akurasi dan sensitivitas yang berbeda. Akibatnya, hasil penelitian antar-laboratorium sulit dibandingkan dan diverifikasi secara langsung sehingga memperlambat validasi klinis dari biomarker tersebut. Untuk mengatasi tantangan ini, dibutuhkan konsensus internasional dan pedoman baku mengenai metode deteksi biomarker NETosis agar data hasil penelitian lebih mudah dibandingkan

antarpelelitian, sehingga implementasi klinis biomarker ini bisa lebih cepat diterima secara luas (Manda-Handzlik dkk., 2016).

Selain itu, tantangan lainnya adalah faktor biaya dan kompleksitas analisis biomarker NETosis. Teknik-teknik canggih seperti *imaging flow cytometry* atau metode proteomik dan metabolomik yang dapat memberikan informasi yang lebih spesifik, akurat, serta detail masih memerlukan investasi yang besar dalam hal peralatan laboratorium, biaya reagen, serta kebutuhan tenaga terampil yang terlatih. Hal ini menjadi kendala utama dalam mengadopsi metode-metode canggih tersebut ke dalam praktik klinis rutin, terutama di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas. Oleh karena itu, metode alternatif yang lebih ekonomis namun tetap akurat perlu dikembangkan agar penggunaan biomarker NETosis dapat diakses secara lebih luas, termasuk oleh fasilitas kesehatan kecil di berbagai wilayah.

Selain tantangan teknis dan ekonomi, tantangan besar lain adalah perlunya validasi klinis lebih lanjut dalam populasi yang lebih luas dan beragam. Sampai saat ini, penelitian tentang biomarker NETosis sebagian besar masih terbatas pada studi berskala kecil atau dalam kelompok pasien dengan kondisi tertentu saja, seperti infark miokard akut atau sepsis berat. Data klinis berskala besar yang mencakup populasi heterogen, serta studi prospektif jangka panjang sangat diperlukan agar dapat menentukan ambang batas (*cut-off value*) klinis yang valid serta memastikan manfaat klinis dari penggunaan biomarker NETosis dalam praktik medis sehari-hari.

Meski menghadapi berbagai tantangan tersebut, prospek penggunaan biomarker NETosis dalam dunia medis di masa depan sangat menjanjikan. Salah satu prospek yang paling menjanjikan adalah perkembangan teknologi deteksi biomarker yang semakin maju dan canggih. Teknik-teknik baru seperti *imaging flow cytometry* yang mampu menggabungkan visualisasi langsung NETs dengan analisis multiparameter secara simultan menawarkan peluang untuk meningkatkan akurasi dan efisiensi deteksi NETosis secara signifikan. Dengan metode ini, proses identifikasi biomarker

NETosis akan semakin cepat, akurat, serta terstandardisasi, sehingga tantangan mengenai spesifisitas maupun standardisasi metode deteksi bisa segera teratasi secara efektif (Gupta dkk., 2018).

Prospek berikutnya adalah potensi ditemukannya biomarker tambahan yang jauh lebih spesifik dibandingkan dengan biomarker yang saat ini tersedia. Melalui penelitian intensif di masa mendatang, berbagai protein atau molekul baru yang unik untuk proses NETosis mungkin dapat ditemukan dan divalidasi. Kombinasi beberapa biomarker sekaligus, seperti citH3 bersama MPO, *neutrophil elastase*, dan DNA ekstraseluler, juga diperkirakan dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik. Dengan pendekatan ini, interpretasi klinis akan semakin jelas dan konsisten, sehingga biomarker NETosis akan menjadi bagian integral dalam diagnosis, prognosis, serta pemantauan terapi pada berbagai penyakit inflamasi kompleks, seperti penyakit kardiovaskular, autoimun, maupun infeksi berat (Döring dkk., 2017).

Integrasi dengan pendekatan bioinformatika dan kecerdasan buatan (AI) juga menawarkan prospek masa depan yang menarik. Dengan bantuan algoritma AI, data biomarker dalam jumlah besar dari berbagai pasien dapat dianalisis secara otomatis, cepat, dan akurat untuk menemukan pola-pola spesifik inflamasi NETosis yang sulit dikenali oleh analisis konvensional. Dengan demikian, dokter akan lebih mudah melakukan identifikasi pasien yang memiliki risiko tinggi komplikasi serius seperti infark miokard akut atau stroke iskemik berdasarkan profil inflamasi NETosis. Integrasi AI ini akan memperkuat nilai prediktif serta mempermudah pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat dan personal (Bonaventura dkk., 2020).

Prospek lain yang menjanjikan adalah implementasi biomarker NETosis dalam pendekatan pengobatan personal (*personalized medicine*). Dengan pengukuran biomarker secara rutin, dokter dapat secara lebih presisi memilih terapi terbaik untuk pasien berdasarkan profil inflamasi NETosis individu. Hal ini diharapkan akan memperbaiki efektivitas pengobatan, mengurangi risiko efek samping, serta meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

Secara keseluruhan, walaupun penggunaan biomarker NETosis dalam praktik klinis dan penelitian masih menghadapi sejumlah tantangan serius, potensi masa depan dari biomarker ini sangat besar. Melalui kolaborasi global, penelitian intensif, serta kemajuan teknologi yang pesat, diharapkan bahwa tantangan-tantangan tersebut akan segera teratasi sehingga biomarker NETosis dapat segera menjadi bagian integral dalam praktik klinis modern, membantu meningkatkan akurasi diagnosis, prognosis, serta terapi berbagai penyakit inflamasi kompleks yang hingga kini masih menjadi tantangan besar di dunia medis.



BAB IX

INTERVENSI TERAPEUTIK UNTUK NETOSIS

Intervensi Terapeutik yang Menargetkan NET dalam Penyakit Kardiovaskular

Intervensi terapeutik yang secara khusus menargetkan mekanisme NETosis kini muncul sebagai terobosan baru dalam pengelolaan berbagai penyakit kardiovaskular yang memiliki komponen inflamasi maupun trombotik. NETosis merupakan proses imunologis unik di mana neutrofil, sel imun penting dalam tubuh, melepaskan jaring kromatin ekstraseluler atau dikenal sebagai *neutrophil extracellular traps* (NETs). Fungsi fisiologis NETs adalah untuk melindungi tubuh dengan menjebak serta mengeliminasi patogen. Namun, bila proses pelepasan NETs terjadi secara tidak terkendali atau berlebihan, maka mekanisme ini justru menjadi berbahaya karena memperburuk inflamasi, mempercepat pembentukan plak aterosklerotik, serta memicu berbagai komplikasi trombotik yang serius seperti infark miokard akut, stroke, maupun trombosis vena dan arteri.

Salah satu pendekatan terapeutik yang paling banyak diteliti adalah melalui inhibisi enzim PAD4 (*peptidylarginine deiminase 4*). PAD4 adalah enzim yang berperan penting dalam proses sitrulinasi histon selama pembentukan NETs. Penghambatan enzim PAD4 telah terbukti dalam berbagai studi preklinis dapat menurunkan jumlah NETs yang terbentuk, serta secara signifikan mengurangi risiko inflamasi vaskular dan komplikasi trombotik. Misalnya, penelitian yang menggunakan inhibitor PAD4 pada model hewan aterosklerosis dan infark miokard akut menunjukkan bahwa pemberian inhibitor ini tidak hanya mengurangi NETosis tetapi juga menurunkan risiko trombosis, memperbaiki stabilitas plak, serta meningkatkan fungsi jantung secara keseluruhan (Knight dkk., 2015). Namun hingga saat ini, penggunaan inhibitor PAD4 dalam terapi manusia masih memerlukan penelitian lebih lanjut terkait keamanan, dosis yang optimal, dan efek samping jangka panjangnya.

Pendekatan kedua yang cukup menjanjikan dalam terapi berbasis NETosis adalah penggunaan enzim *deoxyribonuclease* (DNase), terutama DNase I yang bertujuan mendegradasi DNA ekstraseluler yang menjadi komponen utama NETs. Studi eksperimental menunjukkan bahwa pemberian DNase I secara intravena mampu mempercepat pembersihan NETs dari aliran darah, menurunkan inflamasi jaringan jantung serta memperbaiki parameter klinis seperti resolusi ST-segment dan ukuran infark miokard pada model hewan yang mengalami infark miokard akut. Hasil ini mengindikasikan bahwa DNase I memiliki potensi besar sebagai terapi tambahan untuk pasien yang mengalami inflamasi berat akibat NETosis, khususnya dalam fase akut penyakit kardiovaskular. Meski demikian, implementasi klinis DNase I masih memerlukan penelitian lebih lanjut, terutama terkait optimalisasi waktu pemberian, dosis terapi yang tepat, dan potensi efek samping seperti reaksi imun yang tidak diinginkan atau reaksi alergi yang bisa membatasi penggunaannya di klinik (Mangold dkk., 2015).

Pendekatan ketiga yang sedang dieksplorasi adalah inhibisi *neutrophil elastase* (NE), enzim penting yang dilepaskan neutrofil selama NETosis.

Penghambat NE seperti sivelestat telah diuji dalam berbagai penelitian preklinis maupun klinis, menunjukkan efektivitas dalam mengurangi inflamasi, memperbaiki fungsi endotel, dan mengurangi kejadian trombotik dalam berbagai model inflamasi akut, termasuk infark miokard dan stroke. Melalui penghambatan NE, pembentukan NETs secara signifikan berkurang sehingga inflamasi vaskular serta risiko komplikasi trombotik pada penyakit kardiovaskular akut dapat diminimalisir secara signifikan (Shimomura dkk., 2019).

Selain pendekatan berbasis inhibisi langsung terhadap proses NETosis, terapi lain yang bersifat antiinflamasi umum, seperti *colchicine*, juga semakin mendapat perhatian. *Colchicine* merupakan obat antiinflamasi yang diketahui menghambat migrasi neutrofil ke area inflamasi serta menurunkan produksi NETs secara tidak langsung. Studi klinis terbaru seperti COLCOT trial menunjukkan bahwa *colchicine* secara signifikan menurunkan kejadian kardiovaskular akut pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang stabil, dengan salah satu mekanisme potensialnya adalah melalui pengurangan NETosis dan inflamasi neutrofil. Oleh karena itu, *colchicine* saat ini mulai dipertimbangkan sebagai terapi rutin tambahan pada pasien dengan risiko inflamasi tinggi dalam penyakit kardiovaskular (Tardif dkk., 2019).

Pendekatan lain dalam menargetkan NETosis adalah penggunaan terapi antikoagulan atau antitrombotik spesifik yang berfokus pada interaksi antara NETs dengan sistem koagulasi darah. NETs memiliki kemampuan yang kuat dalam mengaktifkan faktor koagulasi serta mempercepat pembentukan trombus melalui interaksi dengan platelet, faktor XII, atau fibrinogen. Oleh karena itu, terapi antikoagulan seperti heparin atau antikoagulan baru yang lebih spesifik seperti inhibitor faktor Xa dapat secara tidak langsung mengurangi efek trombotik dari NETosis. Studi preklinis maupun klinis telah menunjukkan bahwa penggunaan terapi antikoagulan dalam konteks inflamasi akut seperti infark miokard akut atau stroke iskemik efektif dalam menurunkan risiko trombosis yang dipicu oleh NETosis (Fuchs dkk., 2012).

Meski demikian, dalam pengembangan terapi NETosis terdapat tantangan besar yang harus diatasi. Salah satu tantangan utama adalah memastikan keamanan penggunaan terapi ini dalam jangka panjang, mengingat NETosis juga memiliki peran protektif dalam melawan infeksi. Oleh karena itu, intervensi terapeutik harus didesain secara selektif, tepat dosis, dan mempertimbangkan risiko infeksi sekunder yang mungkin muncul akibat penghambatan neutrofil. Tantangan lainnya adalah terkait pemilihan waktu intervensi yang paling efektif, mengingat fase akut inflamasi atau trombosis sangat menentukan efektivitas intervensi terhadap NETosis.

Prospek masa depan terapi berbasis NETosis dalam pengobatan penyakit kardiovaskular tetap menjanjikan, terutama dengan semakin berkembangnya teknologi analisis biomolekuler serta ketersediaan biomarker NETosis yang lebih spesifik. Integrasi terapi NETosis dengan pemantauan biomarker yang akurat dapat membantu dokter mengidentifikasi pasien mana yang paling mendapat manfaat dari terapi ini serta memonitor efektivitas terapi secara lebih presisi. Lebih lanjut, kombinasi berbagai terapi yang menargetkan NETosis bersama terapi anti-inflamasi, antitrombotik, atau antikoagulan kemungkinan besar akan menjadi pendekatan klinis standar baru dalam pengelolaan pasien dengan penyakit inflamasi vaskular dan trombotik di masa depan.

Dengan demikian, meskipun tantangan dalam pengembangan intervensi terapeutik yang menargetkan NETosis cukup kompleks, pendekatan ini menawarkan potensi besar dalam memperbaiki prognosis klinis pasien penyakit kardiovaskular. Penelitian lanjutan yang intensif dan kolaborasi multidisiplin di masa depan akan mempercepat proses translasi temuan ini dari laboratorium ke dalam praktik klinis yang pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup serta mengurangi beban klinis penyakit kardiovaskular secara signifikan.

Strategi Inhibisi Mencakup Penggunaan Inhibitor yang Menargetkan PAD4, MPO, dan NE

NETosis merupakan proses spesifik di mana neutrofil melepaskan jaringan kromatin ekstraseluler atau *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang berfungsi menjebak patogen. Namun, produksi NETs yang berlebihan dapat memperparah kondisi inflamasi serta memicu komplikasi klinis serius seperti penyakit kardiovaskular, penyakit autoimun, dan trombotik akut. Oleh karena itu, pengembangan strategi inhibisi yang menargetkan enzim-enzim kunci dalam proses NETosis kini menjadi fokus penting dalam penelitian maupun terapi modern.

1. Penggunaan inhibitor PAD4 (*peptidylarginine deiminase 4*)

Salah satu pendekatan terapeutik yang kini mulai banyak diteliti dalam mengendalikan NETosis adalah dengan menargetkan enzim *peptidylarginine deiminase 4* (PAD4). PAD4 dikenal sebagai enzim yang memiliki peran penting dan sangat spesifik dalam proses NETosis, terutama dalam memfasilitasi modifikasi histon melalui proses yang disebut sitrulinasi. Proses sitrulinasi ini secara spesifik melibatkan pengubahan residu arginin pada protein histon menjadi sitrulin, suatu modifikasi yang menyebabkan perubahan struktur molekuler dari kromatin. Histon, terutama histon H3 yang mengalami sitrulinasi oleh PAD4 menjadi lebih terbuka atau longgar, menyebabkan struktur kromatin di dalam nukleus neutrofil mengalami dekomposisi. Proses dekomposisi inilah yang memungkinkan DNA kromatin kemudian dilepaskan keluar dari sel neutrofil dalam bentuk untaian ekstraseluler yang dikenal sebagai *neutrophil extracellular traps* (NETs).

Oleh karena posisi sentral PAD4 dalam proses sitrulinasi dan pelepasan NETs ini, maka PAD4 dianggap sebagai salah satu target terapeutik paling menjanjikan dalam upaya menghambat NETosis secara langsung. Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah penelitian mulai mengeksplorasi potensi inhibitor PAD4, terutama molekul kecil seperti Cl-amidine dan GSK484, dalam menghambat proses NETosis di berbagai model eksperimental penyakit inflamasi dan

trombotik. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan hasil yang sangat menjanjikan, dengan inhibitor PAD4 mampu secara signifikan mengurangi jumlah NETs yang dilepaskan oleh neutrofil, bahkan dalam kondisi inflamasi yang parah.

Sebagai contoh, studi praklinis yang dilakukan oleh Knight dkk., (2015) menunjukkan bahwa pemberian inhibitor PAD4 seperti Cl-amidine secara dramatis mampu menekan produksi NETs pada model hewan dengan aterosklerosis lanjut. Dalam penelitian tersebut, pengurangan NETosis ternyata disertai dengan penurunan inflamasi vaskular, perbaikan stabilitas plak aterosklerotik, serta menurunnya risiko pembentukan trombus yang sering menyebabkan komplikasi klinis serius seperti infark miokard atau stroke. Efek positif tersebut menunjukkan bahwa inhibitor PAD4 tidak hanya bekerja pada tingkat molekuler dengan menekan pelepasan NETs, tetapi juga memiliki manfaat klinis yang signifikan dalam menurunkan risiko inflamasi dan trombosis.

Penelitian lainnya yang menggunakan inhibitor PAD4 seperti GSK484 juga memperlihatkan hasil serupa. Dalam model infark miokard akut, inhibitor tersebut mampu mengurangi pelepasan NETs secara substansial, mengurangi kerusakan jaringan jantung, serta mempercepat proses pemulihan pasca infark. Penurunan NETosis dalam kondisi ini berkorelasi langsung dengan perbaikan klinis yang nyata, seperti berkurangnya ukuran infark, perbaikan fungsi ventrikel jantung, serta menurunnya kejadian trombosis sekunder yang sering memperburuk kondisi pasien pascaserangan jantung.

Meski menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam berbagai studi eksperimental, penerapan inhibitor PAD4 dalam konteks klinis masih menghadapi tantangan besar yang harus diatasi sebelum benar-benar menjadi bagian rutin dari terapi medis. Tantangan utama adalah memastikan keamanan penggunaan inhibitor PAD4 dalam jangka panjang. Salah satu kekhawatiran terbesar dalam penggunaan inhibitor ini secara luas adalah potensi dampak negatif pada sistem imun tubuh.

PAD4 sendiri merupakan bagian integral dari mekanisme pertahanan alami tubuh terhadap infeksi sehingga penghambatan PAD4 yang terlalu kuat berisiko mengganggu fungsi imun alami, menyebabkan tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Oleh karena itu, penggunaan inhibitor PAD4 memerlukan kehati-hatian khusus, termasuk studi klinis yang lebih komprehensif untuk mengevaluasi secara cermat dosis terapi yang optimal, waktu pemberian yang tepat, serta efek samping jangka panjang yang mungkin muncul.

Selain tantangan keamanan tersebut, tantangan lain dalam penerapan inhibitor PAD4 adalah kebutuhan untuk menemukan titik keseimbangan antara manfaat terapeutik dengan risiko efek sampingnya. Karena PAD4 juga memiliki fungsi fisiologis penting dalam tubuh, khususnya dalam respons imun bawaan, maka terapi berbasis inhibisi PAD4 harus didesain secara teliti untuk menekan pelepasan NETs hanya dalam kondisi patologis tertentu, tanpa mengganggu fungsi imun normal tubuh. Dalam hal ini, pendekatan terapi yang bersifat selektif, misalnya terapi dengan inhibitor PAD4 yang diberikan secara jangka pendek atau intermiten selama fase akut penyakit inflamasi atau trombotik, mungkin menjadi pilihan yang lebih realistis dibandingkan terapi jangka panjang.

Prospek masa depan untuk terapi inhibitor PAD4 sangat cerah. Pengembangan teknologi molekuler modern, seperti penggunaan biomarker spesifik yang mengidentifikasi aktivitas NETosis secara real-time, dapat membantu dalam memonitor efektivitas terapi inhibitor PAD4 secara lebih akurat. Integrasi biomarker NETosis dengan penggunaan inhibitor PAD4 juga berpotensi menghasilkan pendekatan terapeutik yang lebih presisi dan personal sehingga pasien dapat menerima terapi yang benar-benar sesuai dengan kondisi inflamasi atau trombotik yang dialami.

Selain itu, kombinasi inhibitor PAD4 dengan terapi lain yang sudah mapan seperti terapi anti-inflamasi konvensional, terapi antikoagulan, atau antitrombotik juga diperkirakan dapat meningkatkan efektivitas

pengobatan secara signifikan. Dengan pendekatan ini, inhibitor PAD4 tidak hanya menekan NETosis secara efektif, tetapi juga secara sinergis bekerja dengan obat lain untuk memberikan manfaat klinis maksimal bagi pasien.

Dengan demikian, meskipun penggunaan inhibitor PAD4 masih membutuhkan penelitian intensif untuk validasi klinis yang lebih kuat, strategi ini menawarkan potensi terapi yang sangat besar dalam mengatasi berbagai kondisi inflamasi kronis dan akut yang berhubungan dengan NETosis, khususnya penyakit kardiovaskular. Di masa depan, strategi inhibisi PAD4 berpeluang menjadi komponen integral dari terapi modern, secara nyata memperbaiki prognosis klinis, mengurangi komplikasi serius, serta meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

2. Penggunaan Inhibitor MPO (Myeloperoxidase)

Myeloperoxidase (MPO) adalah enzim oksidatif kuat yang dihasilkan oleh neutrofil, terutama dilepaskan saat sel tersebut mengalami proses NETosis. MPO memiliki peran fisiologis penting dalam sistem kekebalan bawaan tubuh, terutama dalam membantu neutrofil mengeliminasi patogen melalui pembentukan radikal bebas, seperti hipoklorit atau *hypochlorous acid* (HOCl). Akan tetapi, bila produksi MPO meningkat secara berlebihan akibat NETosis yang tidak terkontrol, enzim ini justru dapat memicu berbagai proses patologis yang merusak jaringan tubuh, salah satunya dengan mengakibatkan inflamasi kronis serta kerusakan jaringan vaskular yang progresif. Dalam konteks patologi kardiovaskular, aktivitas MPO yang tinggi secara langsung terlibat dalam proses oksidasi *lipoprotein low-density lipoprotein* (LDL) yang merupakan salah satu tahap penting dalam inisiasi maupun progresi plak aterosklerotik.

Proses oksidasi LDL oleh MPO menyebabkan terjadinya peradangan kronis pada dinding pembuluh darah yang mempercepat pertumbuhan dan ketidakstabilan plak aterosklerotik. Hal ini pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya komplikasi klinis serius,

termasuk ruptur plak dan trombosis akut yang dapat menyebabkan serangan jantung akut atau stroke iskemik. Berbagai studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien dengan kadar MPO tinggi dalam plasma darah cenderung mengalami prognosis klinis yang lebih buruk serta memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap komplikasi klinis serius seperti infark miokard atau stroke. Dengan demikian, penghambatan aktivitas MPO kini menjadi pendekatan terapeutik yang sangat potensial untuk mengurangi dampak negatif NETosis pada penyakit kardiovaskular.

Salah satu strategi terapeutik yang menjanjikan untuk mengurangi dampak negatif MPO dalam proses NETosis adalah penggunaan inhibitor spesifik terhadap enzim ini. Beberapa inhibitor MPO seperti AZM198, senyawa berbasis tiourea, serta inhibitor-inhibitor berbasis molekul kecil lainnya kini mulai diteliti secara intensif dalam berbagai studi praklinis. Dalam studi tersebut, pemberian inhibitor MPO terbukti mampu secara signifikan mengurangi tingkat stres oksidatif, menghambat oksidasi LDL, serta menurunkan inflamasi yang terjadi di dinding pembuluh darah. Sebagai contoh, inhibitor MPO AZM198 yang telah diuji dalam berbagai studi eksperimental menunjukkan kemampuan yang kuat dalam menekan produksi NETs serta mengurangi kerusakan vaskular pada model hewan dengan penyakit kardiovaskular akut seperti sindrom koroner akut (Ndrepepa, 2019).

Selain itu, penggunaan inhibitor MPO juga secara signifikan menurunkan risiko terjadinya trombosis. Hal ini disebabkan karena NETosis yang diperantarai oleh MPO, berperan aktif dalam aktivasi platelet serta faktor koagulasi darah yang merupakan pemicu utama trombosis akut. Dengan mengurangi aktivitas MPO, inhibitor ini mampu menurunkan pembentukan trombus serta meningkatkan stabilitas plak aterosklerotik, yang pada akhirnya menurunkan risiko komplikasi serius seperti infark miokard akut atau stroke iskemik. Sebagai contoh, dalam studi praklinis yang menggunakan model tikus

aterosklerosis, inhibitor MPO secara nyata memperbaiki stabilitas plak, mengurangi risiko ruptur, serta secara signifikan menurunkan ukuran infark dan mempercepat pemulihan fungsi jantung setelah kejadian iskemik akut.

Meski menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan, penggunaan inhibitor MPO dalam konteks klinis hingga saat ini masih menghadapi tantangan serius yang harus segera diatasi. Salah satu tantangan utama dalam implementasi klinis inhibitor MPO adalah risiko gangguan sistem kekebalan tubuh. MPO memiliki fungsi penting dalam sistem imun tubuh, terutama dalam melawan infeksi bakteri dan jamur. Oleh karena itu, penghambatan MPO yang terlalu intensif atau berkepanjangan dapat menyebabkan gangguan pada sistem imun bawaan tubuh, sehingga berisiko meningkatkan kejadian infeksi sekunder. Tantangan ini menuntut para peneliti untuk menemukan keseimbangan optimal antara efek antiinflamasi dan antitrombotik yang diinginkan dengan menjaga fungsi imun tubuh tetap terpelihara.

Tantangan lainnya adalah kemungkinan efek samping inflamasi abnormal yang mungkin timbul akibat penghambatan MPO. Penggunaan inhibitor ini juga perlu dipertimbangkan secara hati-hati terkait dosis terapi, durasi terapi, serta kemungkinan efek samping seperti gangguan fungsi hati atau ginjal akibat akumulasi metabolit obat dalam jangka panjang. Oleh sebab itu, sebelum inhibitor MPO dapat digunakan secara luas di klinik, studi klinis skala besar yang mengevaluasi aspek keamanan, *tolerability*, serta efek jangka panjang terapi ini perlu dilakukan secara hati-hati dan komprehensif.

Namun demikian, prospek penggunaan inhibitor MPO sebagai terapi berbasis NETosis dalam penyakit kardiovaskular tetap sangat menjanjikan. Dengan perkembangan teknologi biomolekuler serta munculnya biomarker NETosis yang lebih spesifik, penggunaan inhibitor MPO dapat diterapkan dengan pendekatan personal atau presisi. Misalnya, melalui pemantauan rutin kadar MPO dalam plasma

pasien, dokter dapat menentukan dosis inhibitor yang paling tepat, sehingga terapi menjadi lebih efektif, efisien, serta minim efek samping. Lebih lanjut, kombinasi inhibitor MPO dengan terapi antiinflamasi atau antitrombotik lainnya juga diperkirakan akan memperkuat efektivitas terapi secara keseluruhan, terutama pada pasien dengan risiko inflamasi berat atau trombosis akut.

Secara keseluruhan, strategi penghambatan MPO menawarkan prospek terapeutik yang sangat besar dalam mengurangi inflamasi vaskular, memperbaiki stabilitas plak aterosklerotik, serta menurunkan risiko komplikasi klinis serius seperti infark miokard atau stroke. Meskipun tantangan dalam implementasi klinisnya masih cukup besar, kemajuan penelitian di masa depan diperkirakan akan segera mengatasi berbagai hambatan tersebut. Dengan demikian, inhibitor MPO diyakini akan menjadi bagian integral dari pendekatan terapi inflamasi vaskular yang efektif, terutama dalam manajemen penyakit kardiovaskular yang dipicu oleh proses NETosis berlebihan.

3. Penggunaan inhibitor NE (*Neutrophil Elastase*)

Neutrophil elastase (NE) adalah enzim proteolitik yang memiliki peran sentral dalam proses NETosis, yakni suatu bentuk kematian sel neutrofil yang ditandai dengan pelepasan struktur kromatin ekstraseluler yang disebut *neutrophil extracellular traps* (NETs). Secara alami, NETs memiliki fungsi imunologis dalam menangkap patogen. Akan tetapi, NETs yang diproduksi secara berlebihan justru dapat menjadi penyebab inflamasi yang berlebihan dan kerusakan jaringan, termasuk pada sistem pembuluh darah dan jantung. Dalam konteks ini, NE tidak hanya membantu proses pelepasan NETs melalui degradasi histon serta struktur inti sel, tetapi juga secara langsung berkontribusi terhadap inflamasi lokal dengan mendegradasi berbagai komponen matriks ekstraseluler dan merusak jaringan vaskular maupun jaringan jantung di sekitarnya.

Peran neutrophil elastase dalam inflamasi dan kerusakan jaringan yang diinduksi oleh NETosis membuat enzim ini menjadi target

terapi yang sangat potensial, khususnya dalam pengelolaan penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh inflamasi akut maupun kronis. Sejumlah studi eksperimental telah menunjukkan bahwa inhibisi aktivitas neutrophil elastase menggunakan inhibitor spesifik mampu memberikan perlindungan signifikan terhadap kerusakan jaringan akibat inflamasi yang disebabkan oleh NETosis. Oleh karena itu, penghambatan NE kini menjadi fokus penelitian yang intensif sebagai pendekatan terapeutik yang potensial dalam mengatasi penyakit-penyakit inflamasi seperti infark miokard akut, stroke iskemik, sindrom koroner akut, dan bahkan sindrom distress pernapasan akut (ARDS).

Salah satu inhibitor *neutrophil elastase* yang paling banyak diteliti adalah sivelestat, suatu inhibitor yang telah digunakan secara klinis terutama di Jepang dalam terapi inflamasi akut pada kondisi ARDS. Penggunaan sivelestat dalam berbagai penelitian eksperimental maupun klinis memperlihatkan hasil positif dalam menurunkan aktivitas NETosis secara signifikan. Sebuah penelitian praklinis oleh Shimomura dkk., (2019) menunjukkan bahwa pemberian sivelestat mampu secara efektif mengurangi pelepasan NETs, menurunkan inflamasi lokal secara nyata, serta memperbaiki fungsi pembuluh darah dan jantung pada model eksperimental infark miokard akut. Dalam penelitian tersebut, model hewan yang diberi sivelestat menunjukkan penurunan ukuran infark miokard, perbaikan fungsi kontraktilitas ventrikel jantung, serta peningkatan stabilitas plak aterosklerotik dibandingkan kelompok yang tidak mendapat terapi inhibitor NE.

Selain sivelestat, inhibitor NE lainnya seperti alvelestat juga menunjukkan efektivitas serupa dalam berbagai studi eksperimental, terutama pada penyakit inflamasi kronis maupun akut yang berkaitan dengan paru-paru, pembuluh darah, maupun jantung. Alvelestat yang saat ini masih dalam tahap penelitian intensif, juga terbukti mampu mengurangi aktivitas NETosis serta inflamasi jaringan dalam berbagai model penyakit inflamasi akut. Hasil tersebut menunjukkan potensi terapi inhibitor NE untuk memperbaiki berbagai parameter klinis

secara signifikan, seperti fungsi vaskular, stabilitas plak aterosklerotik, serta perlindungan terhadap kerusakan organ pada penyakit inflamasi akut dan kronis.

Namun demikian, terlepas dari hasil positif yang diperoleh melalui berbagai penelitian praklinis tersebut, implementasi klinis penghambat *neutrophil elastase* tetap menghadapi tantangan yang cukup signifikan. Tantangan pertama adalah penentuan dosis terapi yang optimal serta durasi pemberian yang tepat. Penghambatan NE yang berlebihan memiliki risiko efek samping yang cukup serius, termasuk gangguan fungsi imun tubuh, karena elastase neutrofil sendiri memiliki fungsi fisiologis yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi. Tantangan lain adalah risiko efek samping berupa hepatotoksitas atau gangguan fungsi hati yang pernah dilaporkan pada beberapa penelitian penggunaan sivelestat dalam dosis tinggi. Oleh sebab itu, penentuan dosis terapi optimal dan pengawasan ketat terhadap fungsi hati selama penggunaan inhibitor NE sangat penting agar terapi ini aman diterapkan secara klinis dalam jangka panjang.

Tantangan lainnya yang harus diperhatikan adalah efektivitas jangka panjang penggunaan inhibitor NE. Sebagian besar penelitian sejauh ini bersifat preklinis atau eksperimental sehingga perlu dilakukan penelitian klinis skala besar yang melibatkan populasi pasien yang lebih heterogen untuk mengevaluasi efektivitas jangka panjang, manfaat klinis nyata, serta potensi risiko yang mungkin muncul selama penggunaan terapi inhibitor NE ini secara luas di klinik.

Meski menghadapi beberapa tantangan, prospek masa depan penggunaan inhibitor *neutrophil elastase* seperti sivelestat atau alvelestat dalam terapi penyakit kardiovaskular yang didasari inflamasi sangat menjanjikan. Dengan berkembangnya teknologi diagnostik serta tersedianya biomarker NETosis yang semakin spesifik, implementasi inhibitor NE di masa depan diprediksi akan lebih efektif, aman, serta presisi. Penggunaan biomarker NETosis yang spesifik, seperti histon tersitruilasi (citH3), MPO, atau NE sendiri, juga dapat digunakan

sebagai panduan terapi personal sehingga inhibitor NE dapat diberikan secara tepat hanya pada pasien yang benar-benar membutuhkan, dengan dosis dan durasi terapi yang optimal.

Lebih lanjut, kombinasi inhibitor NE dengan pendekatan terapeutik lain, seperti terapi anti-inflamasi umum (*colchicine*), inhibitor PAD4, inhibitor MPO, atau terapi antikoagulan diperkirakan mampu meningkatkan efektivitas terapi serta memperluas manfaat klinis secara signifikan. Dengan kombinasi berbagai pendekatan ini, terapi inhibitor NE tidak hanya menghambat NETosis secara langsung tetapi juga secara komprehensif mengontrol inflamasi yang lebih luas serta mencegah terjadinya komplikasi trombotik yang serius pada berbagai kondisi patologis.

Dengan demikian, meskipun tantangan implementasi klinis masih cukup kompleks, strategi inhibisi NE menawarkan potensi besar sebagai pendekatan baru dalam terapi penyakit kardiovaskular berbasis inflamasi NETosis. Penelitian lanjutan secara intensif, uji klinis yang lebih besar, serta kolaborasi multidisiplin di masa depan diyakini mampu mengatasi hambatan-hambatan tersebut, sehingga inhibitor neutrophil elastase seperti sivelestat atau alvelestat berpeluang besar untuk menjadi terapi rutin yang efektif dalam praktik klinis penyakit kardiovaskular inflamasi.

Meski ketiga pendekatan tersebut menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam studi praklinis, tantangan utama dalam implementasi klinis tetap ada. Tantangan pertama adalah potensi efek samping berupa penurunan fungsi imun yang menyebabkan peningkatan risiko infeksi, karena PAD4, MPO, dan NE juga memiliki fungsi fisiologis penting dalam melawan patogen. Tantangan kedua adalah menentukan dosis terapi optimal serta waktu pemberian inhibitor yang paling efektif, agar tidak mengganggu mekanisme pertahanan alami tubuh secara signifikan. Tantangan ketiga adalah perlunya studi klinis skala besar untuk memastikan keamanan, *tolerability*, serta efektivitas jangka panjang dari penggunaan inhibitor tersebut.

Prospek penggunaan inhibitor yang menargetkan PAD4, MPO, dan NE dalam penyakit kardiovaskular sangat menjanjikan. Dengan perkembangan teknologi biomolekuler yang semakin maju, pemantauan efektivitas inhibitor ini melalui biomarker NETosis yang lebih spesifik akan memungkinkan pendekatan terapi yang lebih presisi dan personal. Kombinasi berbagai inhibitor tersebut juga memiliki potensi besar dalam memberikan manfaat klinis tambahan, terutama dalam kasus inflamasi berat atau trombotik akut yang dipicu NETosis.

Selain itu, integrasi penggunaan inhibitor PAD4, MPO, atau NE dengan terapi standar seperti antikoagulan, antitrombotik, atau anti-inflamasi umum juga dapat memberikan pendekatan terapeutik yang lebih efektif dalam mengelola penyakit kardiovaskular yang kompleks. Di masa depan, dengan penelitian lebih lanjut dan uji klinis yang komprehensif, inhibitor ini berpotensi menjadi bagian rutin dari pengobatan penyakit kardiovaskular yang berbasis inflamasi dan NETosis.

Dengan demikian, meskipun penggunaan inhibitor PAD4, MPO, dan NE masih memerlukan penelitian lanjutan untuk implementasi klinis secara luas, strategi inhibisi NETosis melalui enzim-enzim ini memiliki potensi besar untuk secara signifikan memperbaiki prognosis klinis pasien dengan penyakit inflamasi dan trombotik, khususnya penyakit kardiovaskular.



BAB X

PENUTUP

Penelitian mengenai peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular telah membuka cakrawala baru dalam memahami mekanisme inflamasi dan trombotik yang mendasari berbagai kondisi kardiovaskular. NETosis yang pada awalnya dianggap sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi ternyata memiliki implikasi yang lebih luas, terutama dalam patogenesis aterosklerosis, infark miokard, gagal jantung, dan penyakit kardiovaskular lainnya. Pembentukan NETs yang tidak terkontrol dapat memperburuk inflamasi, merangsang pembentukan trombus, serta mengakibatkan kerusakan jaringan yang lebih parah, sehingga memperburuk prognosis pasien dengan penyakit jantung.

Melalui berbagai penelitian yang telah dilakukan, semakin jelas bahwa NETosis dapat menjadi target terapi potensial untuk mengurangi dampak negatifnya terhadap sistem kardiovaskular. Strategi penghambatan NETosis, baik melalui inhibitor enzim seperti PAD4 maupun penggunaan DNase-I untuk degradasi NETs, menjadi fokus utama dalam pengembangan terapi baru. Selain itu, identifikasi biomarker yang terkait dengan NETosis

memberikan peluang dalam mendeteksi dan memantau perkembangan penyakit kardiovaskular secara lebih akurat.

Di sisi lain, tantangan dalam pengendalian NETosis masih perlu dikaji lebih lanjut, terutama dalam menemukan keseimbangan antara peran protektifnya dalam melawan patogen dan dampak negatifnya terhadap inflamasi kronis dan trombosis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami lebih dalam mekanisme regulasi NETosis serta mengembangkan terapi yang lebih spesifik dan efektif.

Dengan meningkatnya pemahaman terhadap peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular, diharapkan penelitian ini dapat menjadi landasan bagi pengembangan terapi yang lebih baik untuk menangani penyakit jantung. Upaya untuk menekan efek negatif NETosis dapat berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup pasien serta pengurangan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di masa depan.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, dkk. “A Role for The Mitochondrial Deacetylase SIRT3 in Regulating Energy Homeostasis”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(38): 14447—14452. 2008.
- Amini, P, dkk. “NET Formation Can Occur Independently of RIPK3 and MLKL Signaling”. *European Journal of Immunology*, 48(4): 633—639. 2018.
- Brill, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps Promote Deep Vein Thrombosis in Mice”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(1): 136—144. 2012.
- Brinkmann, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria”. *Science*, 303(5663): 1532—1535. 2024.
- Bonaventura, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update”. *Cells*, 9(1): 231. 2020.
- Dikalova, dkk. “Sirt3 Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension”. *Circulation Research*, 117(7): 647—659. 2015.
- Döring, Y., Libby P., dan O. Soehnlein. “Neutrophil Extracellular Traps Participate in Cardiovascular Diseases: Recent Experimental and Clinical Insights”. *Circulation Research*, 120(4): 736—743. 2017.
- Finley, dkk. “SIRT3 Opposes Reprogramming of Cancer Cell Metabolism Through HIF1 α Destabilization”. *Cancer Cell*, 19(3): 416—428. 2011.

- Franck, dkk. “Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury”. *Nature Cardiovascular Research*, 555(7697): 201—206. 2018.
- Fuchs, dkk. “Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36): 15880—15885. 2010.
- Fuchs, T. A., Brill A., dan D. D. Wagner. “Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis”. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(3): 231—238. 2010.
- Geng, X., dkk. “The Role of NETosis in Heart Failure and Cardiovascular Disease: Current Insights and Future Perspectives”. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2024.
- Ginley, B. G., Emmons T., dan B. Lutnick. “Flow Cytometric Analysis of Neutrophil Extracellular Traps”. *Methods in Molecular Biology*, 1591: 135—143. 2017.
- Gupta, S., Kaplan M. J., dan B. Sampson. “Flow Cytometry-Based Assessment of Neutrophil Extracellular Traps”. *Methods in Molecular Biology*, 1784: 139—150. 2018.
- Hanson, G. K. “Inflammation and Atherosclerosis”. *New England Journal of Medicine*, 382(1): 168—180. 2020.
- Hirschey, dkk. “SIRT3 Regulates Mitochondrial Fatty-Acid Oxidation by Reversible Enzyme Deacetylation”. *Nature*, 464(7285): 121—125. 2011.
- Ibanez, B., dkk. “Diagnosis and Management of Acute Myocardial Infarction”. *European Heart Journal*, 42(25): 2523—2560. 2021.
- Jaffe, dkk. “Biomarkers in Acute Myocardial Infarction”. *JACC*, 75(8): 1022—1032. 2020.
- January, dkk. “AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation”. *Circulation*, 140(2): e125—e151. 2019.
- Kamel, H. dan J. S. Healey. “Cardioembolic Stroke”. *Stroke*, 52(3): 1124—1132. 2021.

- Kang, L., dkk. “Neutrophil Extracellular Traps Contribute to Cardiac Dysfunction in Myocardial Infarction by Activating TLR9”. *International Journal of Cardiology*, 316: 167—175. 2020.
- Kaplan, M. J. dan M. Radic. “Neutrophil Extracellular Traps: Double-Edged Swords of Innate Immunity”. *The Journal of Immunology*, 189(6): 2689—2695. 2012.
- Knight, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps in Cardiovascular Disease”. *Journal of Clinical Investigation*, 131(4): e147780. 2021.
- Mackman, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*, 451(7181): 914—918.2008.
- Manda-Handzlik, A., Demkow U., dan W. Bystrzycka. “Flow Cytometry-Based Quantification of Neutrophil Extracellular Traps”. *Central European Journal of Immunology*, 41(3): 268—272. 2016.
- Mangold, dkk. “Coronary Neutrophil Extracellular Trap Burden and Deoxyribonuclease Activity in ST-elevation Acute Coronary Syndrome are Predictors of ST-segment Resolution and Infarct Size”. *Circulation Research*, 116(7): 1182—1192. 2015.
- Mangold, dkk. “Coronary Neutrophil Extracellular Trap Burden and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction”. *European Heart Journal*, 36(13): 825—835. 2015.
- Martinod, K. dan D. D. Wagner. “Thrombosis: Tangled Up in NETs”. *Blood*, 123(18): 2768—2776. 2014.
- Masuda, dkk. “Measurement of NET Formation in Vitro and in Vivo by Flow Cytometry”. *Cytometry Part A*, 89(10): 918—925. 2016.
- Middleton, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps Contribute to Immunothrombosis in Covid-19 Acute-Respiratory-Distress Syndrome”. *Blood*, 136(10): 1169—1179. 2020.
- Mikulski, Z. dan J. Rech. “The Role of NETosis in Cardiovascular Diseases”. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7): 983—995. 2019.

- Ndrepepa, G. “Myeloperoxidase—a Bridge Linking Inflammation and Oxidative Stress with Cardiovascular Disease”. *Clinica Chimica Acta*, 493: 36—51. 2019.
- Papayannopoulos, V. “Neutrophil Extracellular Traps in Immunity and Disease”. *Nature Reviews Immunology*, 18(2): 134—147. 2018.
- Riffelmacher, dkk. “Autophagy-Dependent Generation of Free Fatty Acids is Critical for Normal Neutrophil Differentiation”. *Immunity*, 47(3): 466—480. 2017.
- Sundaresan, dkk. “SIRT3 Blocks the Cardiac Hypertrophic Response by Augmenting Foxo3a-dependent Antioxidant Defense Mechanisms in Mice”. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(9): 2758—2771. 2009.
- Thalin, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis”. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(9): 1804—1813. 2016.
- Wang, H., dkk. “The Pathophysiological Role of NETs in Cardiovascular Diseases: A Review of Recent Literature”. *Cardiovascular Research*, 115(1): 11—24. 2019.
- Wang, Y., dkk. “Histone Hypercitrullination Mediated by PAD4 is Essential for Neutrophil Extracellular Trap Formation”. *Science*, 325(5945): 307—310. 2009.
- Warnatsch, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps License Macrophages for Cytokine Production in Atherosclerosis”. *Science*, 349(6245): 316—320. 2015.
- Wu, X., dkk. “Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cardiovascular Disease: Mechanisms, Detection, and Therapeutic Implications”. *Cardiovascular Research*. 2023.
- Xu, dkk. “Extracellular Histones are Major Mediators of Death in Sepsis”. *Nature Medicine*, 15(11): 1318—1321. 2009.

- Zhao, dkk. “SIRT3-mediated Mitophagy Regulates Mitochondrial Function and Protects Against Sepsis-Induced Acute Lung Injury”. *Redox Biology*, 24: 101189. 2019.
- Zhu, Y., Li S., dan X. Zhang. “NETosis and Cardiovascular Diseases: Pathophysiology, Clinical Implications, and Future Perspectives”. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7: 1—12. 2020.
- Zuo, dkk. “Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19”. *JCI Insight*, 5(11): e138999. 2020.



PROFIL PENULIS



Dr. Mona Yolanda, M.Si. merupakan seorang akademisi dan praktisi yang memiliki rekam jejak keilmuan serta profesional yang mengesankan di bidang kesehatan. Perjalanan pendidikannya dimulai dengan meraih gelar Sarjana Sains dan Apoteker dari Universitas Padjadjaran, masing-masing pada tahun 2000 dan 2002. Semangatnya dalam mendalami ilmu terus berlanjut dengan menempuh jenjang Magister Sains dan Doktor di Universitas Hasanuddin yang masing-masing diselesaikan pada tahun 2006 dan 2012.

Saat ini, Dr. Mona mengemban tanggung jawab sebagai *regional head prodia* untuk wilayah Jawa Barat, sebuah posisi strategis yang menunjukkan kepemimpinannya dalam pengelolaan layanan laboratorium kesehatan. Di luar aktivitas profesional, beliau juga aktif dalam berbagai organisasi, antara lain sebagai pengurus Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (ILKI) di tingkat pusat, anggota Himpunan Kimia Klinik Indonesia Cabang Bandung, serta pengurus Persatuan Diabetes Indonesia Wilayah Jawa Barat.

Kontribusi keilmuan Dr. Mona tidak berhenti pada tataran praktis semata. Ia juga aktif melakukan penelitian sejak masa sarjana hingga jenjang doctoral dengan fokus pada kajian biomarker yang terlibat dalam mekanisme gagal jantung. Hasil penelitiannya telah dipublikasikan dalam berbagai jurnal ilmiah bereputasi dan turut dipresentasikan dalam forum ilmiah berskala internasional. Keterlibatannya dalam dunia akademik dan profesi menjadikan Dr. Mona sebagai sosok yang berperan penting dalam

pengembangan ilmu kesehatan, khususnya di bidang kimia klinik serta layanan laboratorium.



Anggih Retno Pratiwi, S.Si. merupakan seorang ilmuwan muda yang memiliki dedikasi tinggi dalam pengembangan ilmu biologi dan farmasi klinik. Ia menyelesaikan pendidikan sarjana di Program Studi Biologi, Universitas Diponegoro, Semarang, dan berhasil meraih gelar Sarjana Sains (S.Si). Saat ini, Anggih tengah melanjutkan studi magister di Fakultas Farmasi Klinik Universitas Padjadjaran sebagai bagian dari komitmennya untuk terus memperdalam keilmuan di bidang farmasi dan kesehatan.

Selain berkibrah di dunia akademik, Anggih juga aktif secara profesional sebagai karyawan di Prodia StemCell Indonesia dengan posisi sebagai *contract and customer relation*. Peran ini memperlihatkan keterampilannya dalam menjembatani aspek ilmiah dan pelayanan pelanggan, sekaligus menunjukkan kemampuannya dalam mengelola komunikasi serta kontrak kerja di bidang bioteknologi kesehatan.

Sejalan dengan pendidikan dan karier yang dijalannya, Anggih telah melakukan berbagai penelitian sejak jenjang sarjana hingga magister dengan fokus utama pada kajian agen biofarmasi. Penelitian terbarunya menyoroti potensi senyawa aktif dari agen biofarmasi dalam mengoptimalkan fungsi *mesenchymal stem cell* yang merupakan bidang penting dalam terapi regeneratif dan kedokteran masa depan. Semangatnya dalam menjelajahi potensi sains untuk kemanfaatan klinis menjadikan Anggih sebagai generasi penerus ilmuwan yang patut diperhitungkan dalam bidang farmasi dan bioteknologi.



Geofanny Facicilia, S.Biotek, M.Farm.Klin.

merupakan seorang peneliti dan profesional di bidang farmasi klinik dan bioteknologi yang memiliki semangat tinggi dalam pengembangan ilmu kedokteran regeneratif. Ia meraih gelar Sarjana di bidang Bioteknologi dari International Institute for Life Sciences pada tahun 2018, kemudian melanjutkan pendidikan dan berhasil memperoleh gelar Magister Farmasi Klinik dari Universitas Padjadjaran pada tahun 2023. Saat ini, Geofanny tengah menempuh studi program doktoral di bidang farmasi di universitas yang sama.

Minat riset Geofanny sangat luas dan mendalam, mencakup berbagai bidang strategis seperti biologi molekuler, *stem cell*, *secretome*, kanker, dan sel imun. Fokus kajian tersebut mencerminkan komitmennya dalam menjelajahi potensi terapi berbasis sel dan molekul dalam menghadapi berbagai tantangan medis masa kini, khususnya di ranah kedokteran regeneratif.

Secara profesional, Geofanny menjabat sebagai *quality assurance and GMP facilities head* di PT Prodia StemCell Indonesia. Dalam peran ini, ia berkontribusi dalam menjamin mutu dan kepatuhan terhadap standar *good manufacturing practice* (GMP), serta mengawal kualitas fasilitas produksi yang menjadi fondasi utama dalam pengembangan terapi berbasis *stem cell*.

Dalam upaya mendorong kemajuan ilmu *regenerative medicine* di Indonesia, Geofanny aktif melakukan berbagai penelitian, baik secara internal di institusinya maupun melalui kolaborasi eksternal dengan berbagai pihak. Ia juga rutin berpartisipasi dalam berbagai konferensi ilmiah internasional untuk memperluas wawasan dan berbagi hasil penelitian dengan komunitas ilmiah global. Dedikasinya menjadikan Geofanny sebagai salah satu talenta muda yang menjanjikan dalam bidang riset dan pengembangan terapi inovatif di Indonesia.



Intan Wibawanti Masfufa, M.Sc. merupakan seorang apoteker dan ilmuwan yang memiliki latar belakang akademik dan profesional yang kuat di bidang farmasi klinik serta ilmu genomik. Ia meraih gelar Sarjana Farmasi dari Institut Teknologi Bandung (ITB) pada tahun 2010 dengan fokus pada bidang Farmasi Klinik dan Komunitas. Dalam tugas akhirnya, ia meneliti mengenai pola pengobatan pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik di salah satu rumah sakit pemerintah di Jawa Barat. Setelah itu, Intan melanjutkan pendidikan profesi Apoteker di ITB dan menyelesaikannya pada tahun 2011.

Karier profesionalnya dimulai sebagai *product specialist* di PT Prodia Widyahusada, di mana ia bertugas sejak Maret 2012 hingga September 2016. Semangatnya untuk memperdalam ilmu membawanya melanjutkan studi ke jenjang Master of Science di bidang Genomic Medicine di Imperial College London, Inggris pada tahun 2017. Pendidikan ini ia tempuh melalui beasiswa dari Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan Republik Indonesia. Disertasinya yang berjudul *Bioinformatic Analysis of PI3K Pathway in Severe Asthma Patients* mengandalkan data dari proyek U-BIOPRED dan memperlihatkan pemahamannya yang mendalam dalam bioinformatika dan penyakit kompleks.

Dalam lingkup organisasi ilmiah internasional, Intan pernah dipercaya sebagai anggota inti (*core team member*) *young scientist* IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) untuk periode 2020—2022. Ia juga menjadi penerima beasiswa Roche IFCC yang memfasilitasinya untuk menghadiri perhelatan ilmiah *IFCC-WorldLab* di Seoul tahun 2022.

Kini, Intan menjabat sebagai *partnership manager* di PT Prodia Widyahusada, di mana ia bertanggung jawab membangun kemitraan strategis untuk pengembangan layanan laboratorium dan kesehatan. Ia juga aktif dalam kegiatan organisasi profesi dengan peran sebagai anggota pengurus pusat bidang mutu di Indonesia Association of Clinical

Chemistry (IACC) serta menjabat sebagai sekretaris pengurus wilayah Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (ILKI) DKI Jakarta. Komitmen dan kiprahnya dalam pengembangan ilmu laboratorium sebagai genetika menjadikan Intan sebagai sosok yang berkontribusi besar bagi kemajuan layanan kesehatan di Indonesia dan di kancah internasional.



Ivan Nathal Sintong Vanogi, M. Farm. merupakan seorang profesional di bidang kesehatan yang memiliki latar belakang akademik dan pengalaman praktis yang kuat, khususnya dalam layanan laboratorium dan pengelolaan kesehatan masyarakat. Ia menyelesaikan pendidikan sarjananya di bidang Kesehatan Masyarakat dari Universitas Jenderal Achmad Yani pada tahun 2015. Semangatnya untuk memperdalam keilmuan di bidang farmasi membawanya melanjutkan studi Magister Farmasi di Universitas Padjadjaran yang berhasil diselesaikannya pada tahun 2017.

Saat ini, Ivan menjabat sebagai Unit Head di Prodia cabang Ujung Berung, di mana ia bertanggung jawab dalam memimpin dan mengelola operasional layanan laboratorium kesehatan secara profesional serta berstandar tinggi. Di luar aktivitas profesionalnya, ia juga aktif berorganisasi, antara lain sebagai pengurus di Persatuan Ahli Teknologi Medik Indonesia (PATELKI) Jawa Barat dan Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (ILKI) Jawa Barat. Keterlibatannya dalam organisasi ini mencerminkan komitmennya dalam mendukung pengembangan sumber daya manusia serta peningkatan mutu layanan laboratorium di tingkat regional.

Dalam bidang penelitian, Ivan telah menunjukkan kontribusi akademiknya melalui berbagai studi sejak jenjang sarjana hingga pascasarjana. Fokus penelitiannya tertuju pada peranan biomarker dalam penyakit diabetes melitus yang disertai komplikasi ginjal, atau yang dikenal sebagai nefropati diabetik. Hasil penelitiannya tersebut telah dipublikasikan

dalam jurnal ilmiah, menandakan dedikasinya dalam menjembatani antara praktik laboratorium dengan pengembangan ilmu pengetahuan. Dengan latar belakang dan kontribusinya, Ivan menjadi salah satu sosok yang berperan penting dalam mendukung kemajuan layanan kesehatan berbasis laboratorium di Indonesia.



PROFIL EDITOR

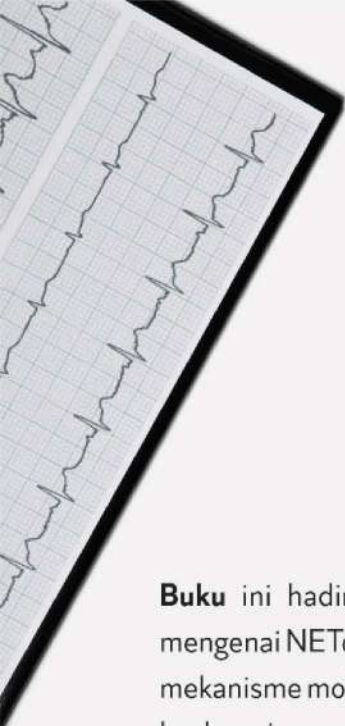


drg. Ferry Sandra, PBO, MIPM, PhD meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, Ferry melanjutkan program *postdoctoral* di Harvard Medical School. Ferry juga memperoleh sertifikasi dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM).

Minat riset penulis mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, Ferry bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, penulis juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO); Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED); *Senior Advisor* Prodia Group serta Senior Editor di 4 jurnal internasional.

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, Ferry telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industry. Ferry juga telah menjadi *keynote speaker* di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 215 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasinya telah memperoleh lebih dari 3700 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks *Web of Science/ Scopus*.



NETosis

dan Penyakit Kardiovaskular

Peran Neutrofil dalam Patogenesis dan Terapi



Buku ini hadir untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai NETosis dan kaitannya dengan penyakit kardiovaskular, mulai dari mekanisme molekuler yang mendasari NETosis hingga dampaknya terhadap berbagai penyakit jantung. Dengan berkembangnya ilmu di bidang imunologi kardiovaskular, pemahaman mengenai NETosis menjadi semakin penting dalam menemukan strategi terapeutik yang dapat menargetkan proses ini untuk mencegah dan mengobati berbagai gangguan kardiovaskular.

Buku ini disusun secara sistematis agar pembaca dapat memahami konsep dasar NETosis serta perkembangannya dalam penelitian medis terkini. Penulis berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi para akademisi, peneliti, tenaga medis, serta mahasiswa yang tertarik dalam bidang imunologi kardiovaskular. Dengan pemahaman yang lebih baik mengenai peran NETosis dalam penyakit kardiovaskular, diharapkan dapat dikembangkan pendekatan yang lebih efektif dalam pencegahan dan penanganan penyakit jantung. Semoga buku ini dapat menjadi bagian dari kontribusi ilmu pengetahuan dalam meningkatkan pemahaman terhadap mekanisme penyakit serta membuka peluang bagi penelitian lebih lanjut di bidang terapi imunologi kardiovaskular.

ISBN 978-623-10-7431-5 (PDF)



9

786231

094315