

DISERTASI

**PENGARUH POLIMORFISME PROMOTER MCP-1 DAN OPN  
TERHADAP KETEBALAN INTIMA-MEDIA ARTERI CAROTIS  
ANAK POPULASI JAWA DENGAN ORANGTUA STROKE ISKEMIA**



**YUYUN YUENIWATI**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2012**

DISERTASI

**PENGARUH POLIMORFISME PROMOTER MCP-1 DAN OPN  
TERHADAP KETEBALAN INTIMA-MEDIA ARTERI CAROTIS  
ANAK POPULASI JAWA DENGAN ORANGTUA STROKE ISKEMIA**



**YUYUN YUENIWATI**

PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2012

**PENGARUH POLIMORFISME PROMOTER MCP-1 DAN OPN  
TERHADAP KETEBALAN INTIMA-MEDIA ARTERI CAROTIS  
ANAK POPULASI JAWA DENGAN ORANGTUA STROKE ISKEMIA**

**DISERTASI**

Untuk Memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi S3 Ilmu Kedokteran  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Doktor Tahap II

Pada hari : Senin  
Tanggal : 26 Maret 2012  
Pukul : 10.00 – 12.00 WIB

Oleh:

**Yuyun Yueniwati**  
**NIM. 090810018 D**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2012**

## Lembar Pengesahan

Disertasi ini Telah Disetujui  
Tanggal: 28 Maret 2012

Oleh :

Promotor,

**Prof. Dr. Triyono KSP, dr, SpRad (K)**

NIP. 19520102 197903 1 003

Ko Promotor,

**Prof. Dr. Juliati Hood A, dr, SpPA (K)**

NIP. 19420721 197412 2 001

**Prof. Dr. M. Rasjad Indra, dr, MS**

NIP. 19500525 198002 1 001

## PENETAPAN PANITIA PENILAI DISERTASI

Naskah Disertasi  
Telah dinilai pada tanggal 6 Februari 2012

Oleh Panitia Penilai :

Ketua : Prof. Soegiarto S, dr, SpRad (K) Onk. Rad

Anggota : Prof. Dr. Triyono KSP, dr, SpRad (K)

Prof. Dr. Juliati Hood A, dr, SpPA (K), FIAC

Prof. Dr. M. Rasjad Indra, dr, MS

Prof. Dr. R. Susworo, dr, SpRad (K) Onk. Rad

Prof. Dr. Harjanto JM, dr, AIFM

Prof. Dr. Paulus Liben, dr, MS

Dr. Sunarjo, dr, MS, MSc

Ditetapkan dengan surat keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor : 2044/H3/KR/2012  
Tanggal : 10 Februari 2012

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillahrabbi'l'amin, segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah yang maha Pengasih lagi Penyayang atas semua rahmat dan karuniaNya sehingga disertai ini bisa saya selesaikan.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang tulus saya ucapkan kepada Prof. Dr. Triyono KSP, dr., SpRad (K), guru besar dalam bidang Radiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Selaku promotor yang selalu menyediakan waktu untuk membimbing dengan segala kesabaran, keikhlasan dan senantiasa mendorong semangat saya dengan wawasan kehidupan dan keilmuannya, sejak awal studi saya sehingga akhirnya saya dapat menyelesaikan jenjang pendidikan tertinggi ini dengan baik. Semoga Allah Yang Maha Esa membalasnya dengan pahala yang berlipat ganda.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang tulus saya ucapkan kepada Prof. Dr. Juliati Hood A, dr., MS.,SpPA(K)., FIAC, guru besar dalam bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Selaku ko-promotor yang selalu menyediakan waktu, kesabaran, memberikan dorongan dan wawasan tentang kehidupan dan kemanfaatan keilmuan, sehingga selalu memacu saya untuk berusaha menyelesaikan studi ini. Semoga Allah SWT membalasnya dengan pahala yang berlipat ganda.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang tulus saya ucapkan kepada Prof. Dr. M. Rasjad Indra, dr., MS, guru besar dalam bidang Fisiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Selaku ko-promotor yang dengan penuh kesabaran,



pengertian dan keihlasan senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, memberikan bantuan dan peluang kepada saya, serta berbagai alternatif pemikiran untuk menyelesaikan studi saya ini. Semoga Allah SWT membalasnya dengan pahala yang berlipat ganda.

**Dengan selesainya disertasi ini saya mengucapkan terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :**

Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya dengan bantuan dana Beasiswa Program Pascasarjana (BPPS) dan kesempatan memperoleh dana Hibah Penelitian Disertasi Doktor Tahun 2011, sehingga meringankan beban saya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Prof. Dr. H. Fasichul Lisan, Apt, selaku Rektor Universitas Airlangga dan segenap jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang diberikan selama mengikuti dan menyelesaikan pendidikan doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MKes., SpPD., K-EMD, FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan segenap jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang diberikan selama menyelesaikan pendidikan doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Prof. Dr. Hj. Sri Hajati, S.H., MS, selaku direktur Program Pascasarjana atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang diberikan selama mengikuti dan menyelesaikan pendidikan doktor pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA (K), SpJP., FIHA dan Prof. Dr. Harjanto, dr., AIFM, selaku ketua dan mantan ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah banyak membantu kelancaran studi selama mengikuti dan menyelesaikan pendidikan doktor.

Terimakasih yang tak terhingga saya ucapkan kepada Prof. Dr. R. Susworo, dr., SpRad (K) Onk. Rad; Prof. Dr. Harjanto, dr., AIFM; Prof. Dr. Paulus Liben, dr., MS; Prof. Soegiarto S, dr., SpRad (K) Onk. Rad dan Dr. Sunarjo, dr., MS., MSc, sebagai anggota dewan penguji mulai ujian kualifikasi sampai ujian disertasi tahap 1 yang telah banyak memberikan masukan, arahan dan wawasan demi perbaikan disertasi ini. Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Prof. Dr. Yogi Sugito, Ir, selaku Rektor Universitas Brawijaya atas izin dan segala fasilitas yang diberikan kepada saya dalam menyelesaikan pendidikan program doktor di Universitas Airlangga.

Dr. Karyono Mintaroem, dr., SpPA dan Dr. Samsul Islam, dr., MS., SpMK (alm), selaku dekan dan mantan dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas izin dan segala fasilitas yang telah diberikan untuk mengikuti pendidikan doktor di Universitas Airlangga.

Dr. Basuki Bambang Purnomo, dr., SpU, selaku Direktur RSUD dr Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan S3 di Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Islana Gadis Yulidani, dr., SpRad (K) selaku kepala laboratorium / SMF Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD dr Saiful Anwar Malang dan Enny Liestyawati, dr., SpRad selaku kepala Instalasi Radiologi RSUD dr Saiful



Anwar Malang atas ijin dan perkenan memakai fasilitas yang ada dalam menyelesaikan pendidikan program doktor di Universitas Airlangga dan atas dukungannya selama ini. Yang terhormat Arief Iskandar NAD, dr., SpRad (K) yang telah membimbing dan memberi teladan bagaimana menjadi seorang radiolog. Rumbiyo Yudo, dr., SpRad; Nurhayati, dr., SpRad (K); Indrastuti N, dr., SpRad (K) dan Irma Darinarifitri, dr., SpRad, sebagai teman sekerja di bagian Radiologi FKUB – RSSA Malang yang telah memberikan kemudahan, pengertian, dukungan dan kerjasama yang sangat berarti bagi penyelesaian sekolah saya ini. Demikian pula segenap adik-adik PPDS Radiologi FKUB – RSSA Malang atas kerjasama dan dukungannya selama ini.

Dr. Retty Ratnawati, dr., MSc, selaku kepala laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas ijin dan perkenan memakai fasilitas yang ada dalam menyelesaikan pendidikan program doktor di Universitas Airlangga. Soemardini, dr., MPd; Sudiarto, dr., MS; Dr. Endang Sriwahyuni, dr., MS serta semua teman sejawat di Laboratorium Ilmu Faal FKUB yang telah memberikan kemudahan, pengertian dan kerjasama yang sangat berarti bagi penyelesaian sekolah saya ini.

Nanik Setijowati, dr., MKes staf ilmu Kesehatan Masyarakat FKUB, Mohammad Saifur Rohman, dr., PhD., SpJP., FICA staf Kardiologi FKUB-RSSA dan Valentina Yurina, SSi., MSi staf Farmasi FKUB dan yang telah membantu pelaksanaan penelitian, meluangkan waktu berdiskusi, memberikan masukan dan menambah wawasan keilmuan selama penyelesaian disertasi ini. Ettie Rukmigarsari, Dra., MS dosen Universitas Islam Malang, selaku konsultan statistik, yang telah membantu menyelesaikan analisis statistik dan semua wawasan alternatif untuk menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Para Dosen selama saya mengikuti Program Doktor di Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. H.J. Glinka SVD; Prof. Dr. A. Zainudin, Apt; Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS; Siti Pariani, dr., MS., PhD., Prof. Dr. L. Dyson, Drs., MA.; Prof. Kuntoro, dr., MPH., DrPH; Widodo J Pudjirahardjo, dr., MS., MPH., DrPH; Dr. Florentina Sustini, dr., MS; Toetik Koesbardiati, SSos., PhD, Prof. Dr Lasiyo; Dr. Tinny R. Indra, dr., MS., SpPK (K); Fatchiyah, SSi., PhD, dan Prof. Dr. Indro Handoyo, dr., SpPK (alm) Yang telah menambah dan meningkatkan wawasan keilmuan saya selama pendidikan doktor.

Kepada sejawat dan teknisi laboratorium ilmu Faal FKUB terutama Umi Salamah, AMD dan Satuman, SSi, MKes yang telah membantu saya dalam pelaksanaan penelitian ini. Juga kepada Wury Wuryaningtyas, SSi dan Sri Kusrini, SKom yang banyak membantu selama penulisan disertasi ini.

Guru guru saya sejak pendidikan Taman Kanak-kanak, Sekolah Dasar, Sekolah Menengah Pertama dan Sekolah Menengah Atas serta para dosen saya di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dimana saya menyelesaikan pendidikan dokter umum, Program Pascasarjana Universitas Airlangga dimana saya menyelesaikan S2 dalam bidang ilmu Faal dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia selama saya menempuh pendidikan spesialisasi Radiologi, atas didikan dan bimbingannya selama saya belajar disana, Semoga Allah Yang Maha Esa membalasnya dengan pahala yang berlipat ganda.

Kepada teman-teman seangkatan tahun 2008, pada pendidikan program S3 Ilmu Kedokteran Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, terima kasih atas kebersamaan kita dan saling menyemangati selama saya menyelesaikan pendidikan. Semoga kita semua dapat menyelesaikan disertasi dalam keadaan sehat dan waktu yang singkat.

**Akhirnya p ada k kesempatan i ni s aya s ampaikan r asa h ormat d an k asih sayang serta terimakasih saya yang tak mungkin terbalaskan, dari lubuk hati yang paling dalam kepada :**

Pertama ibunda saya tercinta, yang sangat bangga, seorang guru, almarhumah ibu R.A. Siti Suparsiyah atas kasih sayang dan doa restu yang tidak mungkin terbalaskan. Kedua ibunda saya R.A. Siti Suparsiyah yang dengan kesederhanaannya telah mengajarkan kesabaran, ketabahan dan kejujuran, Ketiga, kepada bunda R.A. Siti Suparsiyah yang telah mengajarkan arti kehidupan sebenarnya baik secara ragawi maupun rohani. Semoga Allah menerima beliau dengan khusnul khotimah.

Ayahanda tercinta, almarhum Bapak Wadjib, yang telah meletakkan dasar-dasar keilmuannya pada saya, kesabaran, kasih sayangnya serta pola pikir demokratis yang sangat membantu saya dalam perjalanan kehidupan saya beliau dengan khusnul khotimah. semoga Allah SWT mengampuni segala dosanya dan memberikan tempat yang layak di sisi Nya.

Begitu juga kepada almarhum ayah mertua saya dr. Mien Kumiaijanto, SpA dan ibu mertua saya Endang Setiati yang telah memberikan dukungan, perhatian dan pengertiannya selama menyelesaikan Program Doktor.

Kepada suami saya tercinta Eko Arisetijono, dr., SpS yang telah berlapang hati untuk selalu bersabar, memberikan peluang, memberikan doa, saran dan semangatnya selama saya menyelesaikan pendidikan saya ini, semoga Allah SWT selalu melindungi dan melimpahkan rahmat dan hidayahNya. Anak saya tercinta Anggadha Yuniarko Saputra, Bisma Dewanto Ari Prabowo dan Cantika Shinta Aristiani atas pengertian,

dukungan dan pengorbanan selama saya menjalani pendidikan S3 dan penyelesaian disertasi ini.

Akhirnya pada semua pihak, teman sejawat yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu yang telah membantu saya selama pendidikan saya, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan pahalanya kepada kita semua.

Saya menyadari bahwa tulisan ini kurang sempurna, oleh karena itu saya menerima saran dan kritik demi perbaikan dan keesempurnaan naskah disertasi ini. Semoga hasil penelitian dan tulisan disertasi ini bermanfaat bagi sejawat dan umat manusia. Semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu dalam bentuk apapun dalam penyelesaian disertasi ini.

Aamiin YRA.

Billahitaufiq wal hidayah

Wassalamu'alaikum warohmatullohi wabarokatuh

Maret 2012

Penulis

## RINGKASAN

### **PENGARUH POLIMORFISME PROMOTER MCP-1 DAN OPN TERHADAP KETEBALAN INTIMA-MEDIA ARTERI CAROTIS ANAK POPULASI JAWA DENGAN ORANGTUA STROKE ISKEMIA**

Stroke adalah penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan merupakan penyebab kecacatan utama pada usia produktif. Lebih dari 87% kasus stroke disebabkan iskemia akibat thrombosis atau emboli. Stroke iskemia merupakan komplikasi yang terkait atherosklerosis. Atherosklerosis merupakan proses yang progresif diperlukan 3 sampai 4 dekade atau lebih sejak disfungsi endothel dan penebalan intima-media arteri carotis sampai timbul manifestasi klinis. Arteri carotis merupakan *sentinel vessel* yang menggambarkan kondisi pembuluh darah secara umum. Ketebalan intima-media arteri carotis merupakan *surrogate marker* yang menggambarkan atherosklerosis secara umum dan merupakan prediktor keberadaan pembuluh darah pada masa mendatang. Ketebalan intima-media arteri carotis dievaluasi dengan ultrasonografi B-mode resolusi tinggi.

Faktor genetik mempunyai peranan penting pada kejadian atherosklerosis. Ketebalan intima-media arteri carotis merupakan fenotip *intermediate* atherosklerosis. Atherosklerosis merupakan penyakit multifaktorial dan poligenik kompleks dimana pengaruh lebih dari satu gen berkontribusi dalam terjadinya penyakit ini. Penelitian genetika pada penderita stroke iskemia mendapatkan hubungan yang signifikan antara ketebalan intima-media arteri carotis dengan dua sitokin proinflamasi gen, yaitu Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dan Osteopontin (OPN) yang mempunyai peranan pada perubahan endothel pembuluh darah.

Penatalaksanaan stroke saat ini berfokus pada tindakan preventif dan delesi dini, sehingga perlu dilakukan penelitian peranan faktor genetik terhadap kejadian atherosklerosis. Penelitian ini bertujuan menjelaskan pengaruh polimorfisme promoter MCP-1 dan OPN terhadap ketebalan intima-media arteri carotis pada anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia.

Rancangan penelitian adalah observasional analitik dengan pendekatan studi kasus kontrol, karena kasusnya yang jarang. Pemeriksaan ketebalan intima-media arteri carotis dengan ultrasonografi B-mode resolusi tinggi dilakukan di bagian Radiologi RSUD dr Saiful Anwar Malang. Pemeriksaan fisik, laboratorium dan analisis *genotyping* MCP-1 dan OPN dari sampel



darah dengan menggunakan metode PCR dan sekuensing dilakukan di Laboratorium ilmu Faal FKUB Malang dan Macrogen Seoul Korea Selatan .

Ditemukan dua polimorfisme pada regio promoter MCP-1 yang diberi kode YIV1 dan YIV2. YIV1 adalah transversasi adenin menjadi timin pada basa ke -2138 (A-2138T) ditemukan pada 5% anak dengan orangtua stroke iskemia dan 14,3% anak dengan orangtua sehat. YIV2 adalah transisi guanin menjadi adenin pada basa ke -2464 (G-2464A) yang ditemukan pada 5% anak dengan orangtua stroke iskemia. Kedua polimorfisme tersebut merupakan temuan baru dan spesifik. Anak populasi Jawa dengan polimorfisme YIV1 dan YIV2 mempunyai intima-media arteri carotis yang lebih tebal dari anak pada rentang usia yg sama. Anak dengan polimorfisme mempunyai kemungkinan 1,471 kali mengalami penebalan intima-media arteri carotis daripada anak tanpa polimorfisme. Ketebalan intima-media arteri carotis anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia berbeda bermakna dengan ketebalan intima-media arteri carotis anak populasi Jawa dengan orangtua sehat ( $0,61 \pm 0,012$  mm vs  $0,52 \pm 0,015$  mm,  $p = 0,021$ ). Anak laki-laki mempunyai rata-rata intima-media arteri carotis lebih tebal dari anak perempuan. Ketebalan intima-media arteri carotis memperlihatkan korelasi negatif dengan massa lemak tubuh dan profil lipid. Polimorfisme OPN tidak bisa dianalisis karena hasil sekuensing tidak menunjukkan homologi dengan gen target OPN yang diharapkan walaupun telah dilakukan optimasi maksimal.

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa ditemukan dua polimorfisme promoter MCP-1 yang baru dan spesifik pada anak populasi Jawa. Anak dengan polimorfisme tersebut mempunyai intima-media arteri carotis lebih tebal di bandingkan dengan rentang usia yang sama dan mempunyai kemungkinan untuk mengalami penebalan intima-media arteri carotis 1,471 kali di bandingkan anak tanpa polimorfisme. Anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia mempunyai intima-media lebih tebal dari anak dengan orangtua sehat.

Dari hasil penelitian disarankan pemeriksaan ketebalan intima-media arteri carotis dan evaluasi secara genetik adanya polimorfisme gen pengkode MCP-1 dan OPN menjadi prosedur rutin untuk deteksi dini atherosklerosis pada anak dengan orangtua stroke iskemia dan anak dengan risiko atherosklerosis. Hal ini diharapkan dapat menjadi metode diagnosis atherosklerosis yang efektif pada anak dengan risiko tinggi, sehingga dapat dilakukan tindakan preventif terhadap faktor risiko lain dan penatalaksanaan dini yang akan berakibat menurunnya kejadian atherosklerosis dan stroke iskemia pada akhirnya.



## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF MCP-1 AND OPN PROMOTER POLYMORPHISM ON CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS OF JAVANESE CHILDREN WITH PARENTAL ISCHEMIC STROKE

Stroke is the largest second death causal in the world and is a major cause of disability in the productive age. More than 87% of stroke cases are due to ischemia which is caused by thrombosis or embolism. Ischemic stroke is a complication associated to atherosclerosis. Atherosclerosis is a progressive process which takes more than 3 to 4 decades since endothelial dysfunction and intima-media thickness of carotid arteries until the clinical manifestations arise. Carotid artery is a sentinel vessel which describes the general condition of the blood vessels. Carotid intima-media thickness is a surrogate marker which describes atherosclerosis generally and serves as a predictor of blood vessel condition in the future. Carotid intima-media thickness is evaluated by using high resolution B-mode ultrasound.

Genetic factors play an important role in the incidence of atherosclerosis. Carotid intima-media thickness is an intermediate phenotype for atherosclerosis. Atherosclerosis is known as a complex multifactorial and polygenic disease where the influence of more than one gene contributes to the occurrence of this disease. Genetic studies in ischemic stroke patients define significant association between carotid intima-media thickness and two pro-inflammatory cytokine genes, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and osteopontin (OPN) which have roles in vascular endothelial changing.

The aim of this study is to explain the influence of promoter polymorphism MCP-1 and OPN on carotid intima-media thickness among Javanese children with parental ischemic stroke by using ultrasonography.

Research was performed using analytic observational through case control study approach, because the case is rare. Examination of intima-media thickness of carotid arteries by high resolution B-mode ultrasound is performed in the Radiology Saiful Anwar hospital Malang. Physical examination, laboratory and genotyping analysis of MCP-1 and OPN from blood samples using PCR and sequencing was conducted at the Laboratory of Physiology Medical Faculty University of Brawijaya Malang and Macrogen Seoul South Korea.

Two polymorphisms coded YIV1 and YIV2 were identified in Javanese children, YIV1 was base adenine transverse in to thymine at base -2138 (A-2138T) which is found in 5% of children with parental ischemic stroke and 14.3% of children with healthy parents. YIV2 was guanine transition to adenine at base -2464 (G-2464A), which is found in 5% of children with parental ischemic stroke. Both of the discovered polymorphisms were new and specific. Children with that polymorphism have 1,471 times possibility to have thickened carotid intima-media than children without polymorphism. The carotid intima-media children with parental ischemic stroke were significantly thicker than healthy parents children ( $0,61 \pm 0,012$  mm vs  $0,52 \pm 0,015$  mm,  $p = 0,021$ ). There were negative correlation between carotid intima-media thickness with body mass index and also lipid profiles. Polymorphism children have carotid intima-media thicker than children in same age range. The average carotid intima-media thickness of boys is more than girls. Unfortunately OPN polymorphisms could not be analyzed because the sequencing result did not show high homology with the OPN target gene despite the maximum optimization.

It could be concluded that Two new MCP-1 promoters polymorphism were identified, children with the polymorphism demonstrates increased carotid intima-media thickness and have a tendency to be thickened 1,471 times. Carotid intima-media thickness of Javanese children with parental ischemic stroke is thicker than children with healthy parents.

From the results, researcher suggest that examination of carotid intima-media thickness and detection of MCP-1 and OPN encoding gene polymorphism can become a routine procedure for the early detection of atherosclerosis in children with parental ischemic stroke and children with atherosclerosis risk. This is expected to be effective diagnostic method of atherosclerosis in high risk children, so that preventive actions on other risk factor can be performed and early management could be demonstrated, therefore incidence of atherosclerosis and ischemic stroke could be decreased.

## ABSTRAK

### PENGARUH POLIMORFISME PROMOTER MCP-1 DAN OPN TERHADAP KETEBALAN INTIMA-MEDIA ARTERI CAROTIS ANAK POPULASI JAWA DENGAN ORANGTUA STROKE ISKEMIA

#### Latar belakang :

Ketebalan intima-media arteri carotis merupakan fenotip *intermediate* atherosklerosis. Penelitian pada penderita stroke iskemia menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ketebalan intima-media arteri carotis dengan dua gen, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dan Osteopontin (OPN).

#### Tujuan :

Menjelaskan pengaruh polimorfisme promoter MCP-1 dan OPN terhadap ketebalan intima-media arteri carotis pada anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia.

#### Metode :

Penelitian observasional analitik secara kasus kontrol. Pemeriksaan ketebalan intima-media arteri carotis dengan ultrasonografi B-mode resolusi tinggi dilakukan di RSUD dr Saiful Anwar Malang. Pemeriksaan fisik, laboratorium dan analisa *genotyping* MCP-1 dan OPN menggunakan metode PCR dan sekuensing dilakukan di Laboratorium Ilmu Faal FKUB Malang dan Macrogen Seoul Korea Selatan.

#### Hasil :

Ditemukan polimorfisme promoter MCP-1 yang di beri kode YIV1 dan YIV2, YIV1 adalah transversi adenin menjadi timin pada basa ke -2138 ditemukan pada 5% anak dengan orangtua stroke iskemia dan 14,3% anak dengan orangtua sehat. YIV2 adalah transisi guanin menjadi adenin pada basa ke -2464 ditemukan pada 5% anak dengan orangtua stroke iskemia. Ketebalan intima-media arteri carotis anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia berbeda bermakna dengan anak dengan orangtua sehat ( $0,61 \pm 0,012$  mm vs  $0,52 \pm 0,015$  mm,  $p = 0,021$ ). Rata-rata intima-media arteri carotis anak laki-laki lebih tebal dari perempuan. Ketebalan intima-media arteri carotis mempunyai korelasi negatif dengan indeks massa tubuh dan profil lipid. Anak dengan polimorfisme YIV1 dan YIV2 mempunyai intima-media arteri carotis lebih tebal dari anak pada rentang usia sama, dan mempunyai kemungkinan 1,471 kali mengalami penebalan. Polimorfisme OPN tidak bisa dianalisis karena tidak menunjukkan homologi dengan gen target OPN yang diharapkan.

#### Kesimpulan :

Ditemukan dua polimorfisme baru pada regio promoter MCP-1, anak dengan polimorfisme tersebut mempunyai intima-media yang lebih tebal dan kemungkinan 1,471 kali mengalami penebalan. Anak populasi Jawa dengan orangtua stroke iskemia mempunyai intima-media arteri carotis lebih tebal dibanding anak dengan orangtua sehat.

Kata kunci : *polimorfisme MCP-1 dan OPN, ketebalan intima-media arteri carotis, stroke iskemia*

## ABSTRACT

### THE INFLUENCE OF MCP-1 AND OPN PROMOTER POLYMORPHISM ON CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS OF JAVANESE CHILDREN WITH PARENTAL ISCHEMIC STROKE

#### Background:

Carotid intima-media thickness is an intermediate phenotype atherosclerosis. Studies in patients with ischemic stroke show a significant association between carotid intima-media thickness with two genes, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and osteopontin (OPN).

#### Objectives:

To explain the influence of promoter polymorphism MCP-1 and OPN on carotid intima-media thickness in Javanese children with parental ischemic stroke.

#### Methods:

Analytic observational study by using case control. Carotid intima-media thickness was examined by high resolution B-mode ultrasound in the Department of Radiology Saiful Anwar hospital Malang. Physical examination, laboratory and genotyping analysis of MCP-1 and OPN using PCR and sequencing was conducted at the Physiology Laboratory Medical Faculty University of Brawijaya Malang and Macrogen Seoul South Korea.

#### Results:

Two new polymorphisms are obtained, A-2138T (YIV1) and G-2464A (YIV2) respectively. YIV1 is base adenine transverse into thymine at base -2138 which is found in 5% of children with parental ischemic stroke and 14,3% of children with healthy parents. YIV2 is guanine transition into adenine at base -2464 that is found in 5% of children with parental ischemic stroke. Carotid intima-media thickness of children with parental ischemic stroke in Javanese population is significantly different with children from healthy parents ( $0,61 \pm 0,012$  mm vs  $0,52 \pm 0,015$  mm,  $p = 0021$ ). The average carotid intima-media thickness of boys is more than girls. Carotid Intima-media thickness shows negative correlation with body mass index and lipid profiles. Subjects with YIV1 and YIV2 polymorphism show thicker carotid artery intima-media thickness than subjects in the same age range, and tend to be thickened 1,471 times. Since sequencing results show no obvious homology with the OPN target gene, it is not possible to analyze OPN polymorphism despite maximum optimization.

#### Conclusion:

Two new MCP-1 promoters polymorphism are identified, children with the polymorphism demonstrates increased carotid intima-media thickness and have a tendency to be thickened 1,471 times. Carotid intima-media thickness of Javanese children with parental ischemic stroke is thicker than children with healthy parents.

Keywords: *MCP-1 and OPN polymorphism, carotid intima-media thickness, ischemic stroke*