

**DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN
PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU
FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG
KORONER**

SKRIPSI



Oleh:

DIMAS FUJIANSYAH

2108260090

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

**DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN
PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU
FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER**

**Skripsi ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Dimas Fujiansyah

2108260090

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Dimas Fujiansyah

NPM : 2108260090

Judul Skripsi : DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN
PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU
FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 4 Februari 2025



(Dimas Fujiansyah)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Dimas Fujiansyah
NPM : 2108260090
Judul : DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN
PERBAIKAN ATROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR
PATOLOGISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai
bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M.Biomed., Ph.D)

Penguji 1

(dr. Ahmad Handayani, M.Ked(Cardio), Sp.JP, FIHA)

Penguji 2

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

Mengetahui,

Dekan FK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp. Rino(K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan,
Tanggal : 14 Februari 2025

KATA PENGANTAR

Assalamua'laikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmatNya saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul : “DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER”. Dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan yang ikhlas dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu saya mengucapkan terimakasih kepada:

1. Kepada kedua orang tua penulis, sosok luar biasa yang selalu menjadi sumber inspirasi dan kekuatan, ayahanda Amat Sogol dan ibunda Desi Muriati, yang senantiasa mendoakan tanpa henti sehingga penulis selalu berada dalam lindungan Allah SWT. Terima kasih atas segala doa, dukungan, motivasi, dan restu yang tiada henti, yang menjadi alasan utama penulis mampu bertahan hingga tahap ini.
2. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada dosen pembimbing, dr. Tegar Adriansyah Putra Siregar, M.Biomed., Ph.D, yang dengan penuh kesabaran, ketulusan, dan dedikasi telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukan yang sangat berharga selama proses penyusunan skripsi ini. Komitmen dan perhatian Bapak dalam membimbing penulis menjadi motivasi besar untuk terus belajar dan menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Berkat bimbingan dan dukungan Bapak, penulis mendapatkan kesempatan untuk berpartisipasi dalam konferensi ilmiah pertama penulis, yang menjadi pengalaman luar biasa dan membuka pintu untuk peluang-peluang lain di masa depan. Terima

kasih atas inspirasi, ilmu, dan peluang yang Bapak berikan, yang menjadi fondasi penting bagi perkembangan akademik dan profesional penulis.

3. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada dosen penguji 1, dr. Ahmad Handayani, M.Ked(Cardio), Sp.JP, FIHA, atas segala perhatian, dukungan, serta kontribusi besar beliau dalam memberikan saran dan kritik yang konstruktif selama proses ujian skripsi ini. Kehadiran dan wawasan Bapak telah menjadi motivasi penting bagi penulis untuk terus berusaha menyempurnakan hasil penelitian ini. Penulis juga sangat bersyukur atas kesempatan yang diberikan oleh Bapak untuk dapat berpartisipasi dalam beberapa penelitian lainnya yang dipimpin oleh Bapak. Pengalaman tersebut tidak hanya memberikan pengetahuan yang lebih luas tetapi juga memperkaya pemahaman penulis dalam dunia akademik dan penelitian, yang menjadi bekal berharga untuk masa depan.
4. Penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dosen penguji 2, dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked, atas perhatian, arahan, dan masukan yang sangat berharga selama proses ujian skripsi ini. Penilaian yang diberikan oleh Ibu telah membantu penulis untuk melihat penelitian ini dari perspektif yang lebih mendalam dan menyempurnakan hasilnya.
5. Ucapan terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada dokter pembimbing akademik, dr. Ance Rosliana, M.Kes, yang telah banyak membantu, membimbing, dan mendoakan penulis selama perjalanan pendidikan dokter ini.
6. Kekasih tercinta penulis, Indyra Mahrani Lubis, atas doa, pengertian, dan dukungannya yang tulus. Kehadiranmu selalu membawa ketenangan dan semangat bagi penulis. Terima kasih atas kesediaanmu untuk mendengarkan, memberikan motivasi, dan

mendukung penulis tanpa henti, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan penuh semangat.

7. Sahabat penulis, Wisnu Prima Wardana, yang selalu ada menemani dan memberikan dukungan penuh; Wahyu Purnomo, pelatih lari yang telah membantu penulis menjaga semangat dan kesehatan selama perjalanan penelitian ini; Dicky Mukti Andika, yang dengan murah hati memberikan akses Scopus dan berbagai referensi penting; Farhan Rizqy, teman bercerita yang selalu mendengarkan dengan tulus; serta Mahrusa Karnaini, teman GYM yang senantiasa memberikan motivasi untuk menjaga keseimbangan fisik dan mental. Penulis juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada teman-teman Fakultas Kedokteran angkatan 2019 atas doa, kasih sayang, pengertian, dan motivasi tanpa henti hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis sangat sadar bahwa penulisan dari skripsi ini masih jauh sekali dari kata sempurna, oleh karena itu dengan segala hormat dan maaf penulis mengharapkan kritik dan saran agar penulis kedepannya dapat menyempurnakan skripsi ini. Semoga Allah Subhanhu Wa Ta'ala meridhoi serta membalas semua kebaikan pihak yang telah membantu penulis dalam penulisan skripsi ini. Dan semoga hasil dari penulisan skripsi ini dapat bermanfaat, membantu dan dapat berkontribusi menjadi referensi dalam pendidikan dokter.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Medan, 30 Januari 2025

Penulis,



Dimas Fujiansyah

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dimas Fujiansyah

NPM : 2108260090

Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

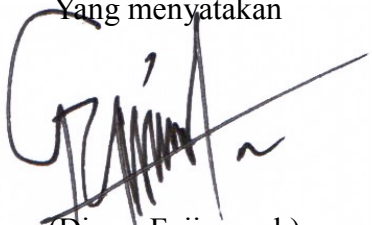
Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul :

"DAMPAK *AUTOPHAGY* PADA PEMBENTUKAN DAN PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER" beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media atau formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 1 Januari 2025

Yang menyatakan

(Dimas Fujiansyah)

ABSTRAK

Pendahuluan: Aterosklerosis merupakan gangguan inflamasi kronis yang ditandai dengan akumulasi plak di dalam arteri, khususnya pada pembuluh darah berukuran sedang hingga besar. Penyakit ini menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular, seperti *myocardial infarction* dan *stroke*. Bukti yang terus berkembang telah menunjukkan adanya hubungan yang erat antara *autophagy* dan perkembangan aterosklerosis. *Autophagy* adalah jalur katabolik yang sangat teratur dan penting untuk menjaga kesehatan serta *homeostasis* seluler. Proses ini melibatkan degradasi dan daur ulang komponen seluler yang berperan dalam mencegah berbagai penyakit, seperti kanker, neurodegenerasi, kardiomiopati, diabetes, penyakit hati, gangguan autoimun, dan infeksi. *Autophagy* dalam aterosklerosis berkaitan erat dengan berbagai proses seluler, seperti menghambat inflamasi, menghindari pembentukan *foam cell* yang berkontribusi terhadap *cholesterol efflux*, serta menghambat proliferasi sel otot polos vaskular dan apoptosis. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain studi literatur sistematis dengan pencarian artikel melalui basis data *PubMed* dan *Scopus* dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014–2024). **Hasil:** Penelitian ini mengidentifikasi 3.076 artikel untuk dinilai kelayakan literturnya secara sistematis. Terdapat 45 artikel yang menjelaskan keterlibatan *autophagy* dalam perkembangan aterosklerosis, dan 33 di antaranya menyatakan bahwa *autophagy* memiliki dampak menguntungkan terhadap kondisi tersebut. **Kesimpulan:** Memahami hubungan antara *autophagy*, disfungsi *autophagy*, dan aterosklerosis sangat penting dalam mengidentifikasi target terapi baru. Dengan menjelaskan mekanisme bagaimana *autophagy* memengaruhi patogenesis aterosklerosis, target terapeutik baru dapat ditemukan untuk mengatasi penyakit kardiovaskular yang umum ini.

Kata kunci: *Atherosclerosis, Autophagy, Autophagosome, Lysosome*

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis is a persistent inflammatory disorder characterised by means of the accumulation of plaques within the arteries, specifically in medium- and big-sized vessels, which is the primary cause of cardiovascular disease consisting of myocardial infarction and stroke. Emerging evidence has set up a great link between autophagy and the improvement of atherosclerosis. Autophagy is a extraordinarily regulated catabolic pathway critical for retaining cellular health and homeostasis. It involves the degradation and recycling of cellular elements crucial for preventing diseases together with cancer, neurodegeneration, cardiomyopathy, diabetes, liver disorder, autoimmune disorders, and infections. The autophagy in atherosclerosis is closely related to numerous cellular processes, inhibit inflammation, evading foam cell formation contributes to cholesterol efflux, inhibiting proliferation in vascular smooth muscle cells and apoptosis. **Methods:** A systematic literature review was conducted using articles obtained from PubMed and Scopus databases, covering the last 10 years (2014–2024). **Results:** A total of 3,076 articles were identified for systematic assessment of eligibility. Among them, 45 articles provided insights into the role of autophagy in atherosclerosis development, with 33 studies highlighting its beneficial effects. **Conclusion:** Understanding the relationship between autophagy, its dysfunction, and atherosclerosis is crucial for identifying new therapeutic targets. By elucidating the mechanisms through which autophagy influences atherosclerosis pathogenesis, potential therapeutic strategies can be developed to combat this prevalent cardiovascular disease.

Keywords: Atherosclerosis, Autophagy, Autophagosome, Lysosome

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	viii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Manfaat Teoritis	3
1.4.2. Manfaat Bagi Masyarakat	4
1.4.3. Manfaat Bagi Kesehatan	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Biologi Vaskular Aterosklerosis	5
2.1.1. Dinding Arteri Normal.....	5
2.1.1.1. <i>Endothelial Cells</i>	6
2.1.1.2. <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>	7
2.1.1.3. <i>Extracellular Matrix</i>	7
2.2. Aterosklerosis	7

2.2.1. Dinding Arteri Aterosklerotik	8
2.2.1.1. <i>Fatty streak</i>	8
2.2.1.1.1. <i>Endothelial Dysfunction</i>	9
2.2.1.1.2. <i>Lipoprotein Entry and Modification</i>	10
2.2.1.1.3. <i>Leukocyte Recruitment</i>	10
2.2.1.1.4. <i>Foam Cells Formation</i>	10
2.2.1.2. <i>Plaque progression</i>	11
2.2.1.3. <i>Plaque disruption</i>	12
2.2.1.3.1. Integritas Plak	12
2.2.1.3.2. Potensi Trombogenik	12
2.3. <i>Autophagy</i>	13
2.3.1. Definisi <i>Autophagy</i>	13
2.3.2. Fungsi <i>Autophagy</i>	14
2.3.3. Klasifikasi <i>Autophagy</i>	14
2.3.4. Proses <i>Autophagy</i>	16
2.3.5. Faktor-Faktor Yang Memicu <i>Autophagy</i> Pada Aterosklerosis	20
2.3.6. Efek Perlindungan <i>Autophagy</i> Pada Aterosklerosis	21
2.4. Kerangka Teori	24
2.5. Kerangka Konsep	25
BAB 3 METODE PENELITIAN	26
3.1. Definisi Operasional	26
3.2. Jenis Penelitian	26
3.3. Waktu dan Tempat Penelitian	26
No.	27
3.4. Populasi Dan Sampel Penelitian	27
3.4.1. Populasi Penelitian	27
3.4.2. Sampel Penelitian	27
3.4.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	27
3.4.4. Metode Pemilihan Literatur	28
3.4.5. Besar Sampel	28
3.5. Teknik Pengumpulan Data	29

3.5.1. Pengumpulan Data.....	29
3.5.2. Instrumen dan Cara Pengukuran.....	29
3.5.3. Bahan dan Prosedur Operasional.....	30
3.6. Pengolahan Dan Analisis Data.....	30
3.6.1. Pengolahan Data	30
3.6.2. Analisis Data.....	30
3.7. Alur Penelitian	31
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1. Hasil Penelitian.....	32
4.1.1. Inklusi Studi.....	32
4.1.2. Karakteristik Umum Studi yang Termasuk.....	33
4.2. Pembahasan	41
4.2.1. Mekanisme Protein <i>Autophagy</i> dalam Patogenesis Aterosklerosis ..	41
4.2.2. Implikasi Terapeutik	43
4.3. Keterbatasan Penelitian	47
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	48
5.1. Kesimpulan.....	48
5.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Definisi Operasional.....	26
Tabel 3. 2. Jadwal Penelitian.....	27
Tabel 4. 1. Ringkasan artikel yang ditinjau.....	33

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 2. 1. Diagram skema dinding arteri. Tunica intima, lapisan paling dalam, melapisi tunica media muskular yang dibatasi oleh lamina elastis internal. Lamina elastis eksternal memisahkan tunica media dari lapisan luar, yang disebut tunica adventitia.¹⁶ 5
- Gambar 2. 2. Aktivasi sel endotel dan otot polos melalui peradangan. Sel endotel dan sel otot polos yang normal menjaga integritas dan elastisitas dinding arteri yang normal sekaligus membatasi infiltrasi sel imun. Aktivasi inflamasi sel-sel vaskular ini merusak fungsi normalnya dan memicu mekanisme proaterogenik yang mendorong perkembangan plak.¹⁶ 6
- Gambar 2. 3. Diagram skema evolusi plak aterosklerotik: Akumulasi Lipoprotein: Lipoprotein, yang dimodifikasi (misalnya melalui oksidasi atau glikasi), menumpuk di tunica intima. Stres Oksidatif: LDL yang dimodifikasi memicu pelepasan sitokin lokal. Peningkatan Ekspresi Molekul Adhesi: Sitokin meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan kemoatraktan seperti MCP-1, menarik leukosit ke tunica intima. Rekrutmen Monosit: Monosit dari darah masuk ke dinding arteri sebagai respons terhadap kemoatraktan dan merespons *makrofag colony-stimulating factor* (M-CSF), meningkatkan ekspresi reseptor pemulung. Penyerapan Lipoprotein dan Pembentukan *Foam Cells*: Reseptor pemulung menyerap lipoprotein yang dimodifikasi, mempercepat perkembangan *foam cells*. Makrofag juga menghasilkan sitokin, anion superoksida, dan metaloproteinase matriks. Migrasi dan Pembelahan SMC: SMC migrasi dari tunica media ke tunica intima dan membelah, meningkatkan ketebalan tunica intima. Pembentukan Plak: SMC membentuk dan menguraikan matriks ekstraseluler, menyumbang pada pertumbuhan plak aterosklerotik dan

- pembentukan lesi fibrosis. Kalsifikasi dan Fibrosis: Pada tahap lanjut, bisa terjadi kalsifikasi dan fibrosis berlanjut, dengan kemungkinan kematian sel otot polos, menghasilkan kapsul fibrosa yang mengelilingi inti lipid yang kaya. IL-1: *Interleukin 1*; LDL: *Low-density lipoprotein*.¹⁶ 8
- Gambar 2. 4. Tahapan perkembangan plak. A. Garis artery terbentuk akibat disfungsi endotel, masuknya dan modifikasi lipoprotein, perekrutan leukosit, dan pembentukan *foam cells*. B. Perkembangan plak melibatkan migrasi SMC ke tunika intima, tempat membelah dan menyusun matriks ekstraseluler. Lapisan fibrosa mengandung inti lipid. C. Tekanan hemodinamik dan degradasi matriks ekstraseluler meningkatkan kerentanan lapisan fibrosa terhadap ruptur, yang memungkinkan pembentukan trombus yang tumpang tindih.¹⁰ 9
- Gambar 2. 5. Plak stabil versus plak rentan. Plak stabil ditandai dengan inti lipid kecil dan lapisan fibrosa tebal, sedangkan plak rentan cenderung memiliki inti lipid besar dan lapisan fibrosa yang relatif tipis. Lapisan fibrosa yang terakhir rentan pecah, sehingga menyebabkan trombosis. Gumpalan oklusif yang dihasilkan dapat menyebabkan kejadian jantung akut, seperti infark miokard. Trombus yang lebih sedikit dapat diserap, tetapi respons penyembuhan luka merangsang proliferasi sel otot polos dan produksi kolagen, sehingga menebalkan lapisan fibrosa dan mempersempit lumen pembuluh darah.¹⁶ 13
- Gambar 2. 6. Klasifikasi *autophagy*. *Autophagy* dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori menurut jalur pengiriman kargo dan dinamika membran: *macroautophagy*, *microautophagy*, dan *CMA*. *Macroautophagy* melibatkan pemanjangan membran, *microautophagy* melibatkan invaginasi membran, dan *CMA* tidak melibatkan deformasi membran. *Hsc70* secara khusus mengenali motif *KFERQ* dan kemudian mengikat reseptor

membran lisosomal <i>LAMP2A</i> untuk menyelesaikan proses <i>autophagy</i> . ³⁰	16
Gambar 2. 7. Proses <i>macroautophagy</i> ; <i>ATG Autophagy-related gene</i> ; <i>AMPK Activated protein kinase</i> ; <i>LC3 Light chain 3</i> ; <i>mTOR Mammalian target of rapamycin</i> ; <i>PEP hosphatidylethanolamine</i> ; <i>PI3P Phosphatidylinositol 3-phosphate</i> ; <i>ULK1 Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1</i> ; <i>VPS34 Vacuolar Protein Sorting 34</i> . ³⁰	19
Gambar 2. 8. <i>Autophagy-stimulating factors in atherosclerosis</i> . ³¹	21
Gambar 2. 9. Mekanisme perlindungan <i>autophagy</i> pada aterosklerosis. ³¹	23
Gambar 2. 10. Kerangka Tori.....	24
Gambar 2. 11. Kerangka Konsep	25
Gambar 3. 1. Alur Penelitian.....	31
Gambar 4. 1. <i>Prisma flow diagram</i>	33
Gambar 4. 2. Aktivitas <i>Autophagy</i> , Aktivitas <i>autophagy</i> bermanfaat jika dipertahankan dalam rentang yang sempit. Jika aktivitas diaktifkan pada tingkat tinggi, atau ditekan pada tingkat rendah, prosesnya bersifat maladaptif.(72).....	41
Gambar 4. 3. Peran <i>autophagy</i> pada aterosklerosis	47

DAFTAR SINGKATAN

1. LDL - *Low-Density Lipoprotein*
2. SMC - *Smooth Muscle Cells*
3. NO - *Nitric Oxide*
4. IL - *Interleukin*
5. TNF - *Tumor Necrosis Factor*
6. KLF2 - *Kruppel-Like Factor 2*
7. PCSK9 - *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9*
8. LAM - *Leukocyte Adhesion Molecules*
9. MCP-1 - *Monocyte Chemoattractant Protein-1*
10. VCAM-1 - *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*
11. ICAM-1 - *Intercellular Adhesion Molecule-1*
12. Ly6c - *Lymphocyte Antigen 6 Complex, Ly6C*
13. CMA - *Chaperone-Mediated Autophagy*
14. KFERQ - *A pentapeptide motif recognized by chaperones in CMA*
15. Hsc70 - *Heat Shock Cognate Protein 70*
16. LAMP2A - *Lysosomal Associated Membrane Protein 2A*
17. ULK1 - *Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1*
18. ATG13 - *Autophagy-related protein 13*
19. AMPK - *AMP-activated protein kinase*
20. mTOR - *Mammalian Target of Rapamycin*
21. Beclin 1 - *Autophagy-related protein Beclin-1*
22. VPS34 - *Vacuolar Protein Sorting 34*
23. FIP200 - *Focal Adhesion Kinase Family-Interacting Protein of 200 kDa*
24. PI3P - *Phosphatidylinositol 3-phosphate*
25. DFCP1 - *Double FYVE Containing Phosphoinositide Interacting Protein 1*
26. LC3-II - *LC3 lipidated form (associated with autophagy)*
27. p62 - *Sequestosome 1*
28. ATG5 - *Autophagy-related protein 5*
29. ATG12 - *Autophagy-related protein 12*

- 30. ATG16L1 - *Autophagy-related protein 16-like 1*
- 31. oxLDL - *Oxidized Low-Density Lipoprotein*
- 32. LOX-1 - *Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1*
- 33. IL-2 - *Interleukin-2*
- 34. ER - *Endoplasmic Reticulum*
- 35. RCT - *Reverse Cholesterol Transport*
- 36. ACAT - *Acyl-Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase*
- 37. CE - *Cholesteryl Ester*
- 38. ApoE^{-/-} mice - *Apolipoprotein E-deficient mice*
- 39. HUVECs - *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular, yang salah satu diantaranya adalah serangan jantung, merupakan penyebab utama kematian di dunia, berkontribusi sebesar 38% pada sekitar 17 juta kematian dini akibat penyakit tidak menular pada tahun 2019.¹ Serangan jantung terjadi ketika aliran darah ke jantung terhambat, menyebabkan kerusakan otot jantung dan menjadi salah satu manifestasi utama penyakit kardiovaskular. Sebanyak tiga perempat dari kematian ini terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah yang memiliki keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan. Faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dan dislipidemia yang tidak terkontrol meningkatkan risiko kejadian serangan jantung pada populasi ini. Di Indonesia, penyakit kardiovaskular berkontribusi sekitar 35% dari total 1,8 juta kematian pada tahun 2016, dengan tingginya prevalensi merokok, pola makan yang buruk, kurangnya aktivitas fisik, dan obesitas sebagai penyebab utama.² Angka kematian di bawah usia 70 tahun semakin memperkuat kebutuhan untuk memahami dan menekan penyebab yang mendasari penyakit kardiovaskular, termasuk faktor risiko yang terkait dengan perkembangan aterosklerosis.³

Aterosklerosis adalah kondisi inflamasi kronis yang ditandai oleh pembentukan plak lipid di dalam arteri berukuran sedang hingga besar, atau dikenal sebagai lesi ateromatosa.⁴ Proses inflamasi ini dimulai dari akumulasi *fatty streaks* lipoprotein kaya kolesterol yang terperangkap pada dinding arteri yang memicu respons imun dan menarik makrofag serta sel-sel inflamasi lainnya untuk menghilangkan kolesterol dari dinding arteri. Dalam perkembangannya, makrofag yang penuh lipid berubah menjadi *foam cells* dan mati, menyebabkan pelepasan kolesterol kembali ke dalam plak dan meningkatkan inflamasi. Dengan adanya faktor risiko kardiovaskular seperti hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes, plak ini berkembang menjadi lesi yang lebih besar dan kompleks.⁵ Peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL) yang berlebihan menjadi faktor

utama pemicu pembentukan plak aterosklerotik.⁶ Bahkan pada individu dengan kadar LDL normal, faktor-faktor risiko lainnya tetap mempengaruhi perkembangan dan progresi aterosklerosis, sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner dan komplikasi kardiovaskular.⁷

Autophagy adalah proses biologis esensial yang menjaga keseimbangan dan kelangsungan hidup sel dengan mendaur ulang serta membersihkan komponen seluler yang usang atau rusak.⁸ Dalam *autophagy*, komponen sitoplasma diisolasi dalam vesikel bermembran ganda (*autophagosome*) yang kemudian berfusi dengan lisosom untuk membentuk autolisosom. Di dalam autolisosom, enzim lisosomal mendegradasi isi sitoplasma tersebut, sehingga komponen-komponen yang rusak atau tidak diperlukan dapat didaur ulang menjadi energi dan bahan bangunan untuk sel. *Autophagy* bersifat nonselektif pada kondisi kekurangan nutrisi untuk mempertahankan energi, tetapi juga dapat bersifat selektif, misalnya pada *mitophagy*, yang khusus menargetkan mitokondria yang rusak agar keseimbangan energi sel tetap terjaga.⁹

Dalam konteks aterosklerosis, *autophagy* memainkan peran yang ambivalen, tergantung pada tahap perkembangan dan kondisi lingkungan penyakit. Pada tahap awal, *autophagy* berperan sebagai mekanisme pertahanan terhadap stres oksidatif dan akumulasi lipid di dinding arteri.¹⁰ Proses ini berfungsi dalam menghambat *cholesterol efflux*, yaitu pengeluaran kolesterol dari makrofag dan *foam cells* di dinding arteri, sehingga mencegah akumulasi kolesterol yang berlebihan dan mengurangi risiko pembentukan plak yang tidak stabil.⁹ Selain itu, *autophagy* juga menghambat proses inflamasi yang berlebihan, yang dapat mencegah peradangan kronis pada arteri dan mengurangi risiko kerusakan jaringan yang lebih lanjut.¹¹ *Autophagy* juga memainkan peran penting dalam mencegah apoptosis seluler, atau kematian sel, terutama pada makrofag dan sel-sel dinding arteri.¹² Dengan demikian, *autophagy* berfungsi untuk melindungi struktur plak, mencegah progresi aterosklerosis, dan meningkatkan stabilitas plak.¹³ Namun, pada tahap lanjut, *autophagy* dapat menjadi kontraproduktif bila teraktivasi secara berlebihan, yang dapat memicu *autophagic cell death*.¹⁴

Meskipun berbagai penelitian telah mengkaji fungsi protektif *autophagy* dalam kesehatan jantung, studi tentang peran spesifik *autophagy* dalam pembentukan dan perbaikan aterosklerosis masih terbatas. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme *autophagy* dan dampaknya terhadap stabilitas plak aterosklerotik dapat membuka peluang baru bagi pengembangan terapi pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular yang lebih efektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengisi celah pengetahuan tersebut dengan mengkaji secara sistematis dampak positif dan negatif *autophagy* terhadap perkembangan dan perbaikan aterosklerosis.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana dampak *autophagy* pada pembentukan dan perbaikan plak aterosklerosis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk memahami dan menguraikan dampak *autophagy* pada pembentukan dan perbaikan plak aterosklerosis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui *autophagy related protein* yang muncul pada studi-studi sebelumnya mengenai dampak *autophagy* pada pembentukan aterosklerosis.
2. Mengetahui mekanisme *autophagy related protein* dalam patogenesis aterosklerosis.
3. Mengetahui implikasi terapeutik *autophagy related protein* dalam konteks aterosklerosis.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini akan menyediakan wawasan mendalam tentang mekanisme *autophagy* dalam konteks aterosklerosis. Ini akan membantu memperluas

pengetahuan kita tentang bagaimana *autophagy* berperan dalam proses patologi pembentukan plak aterosklerosis.

1.4.2. Manfaat Bagi Masyarakat

Dengan memahami peran *autophagy*, penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk pengembangan terapi baru yang berpotensi mengobati atau mencegah aterosklerosis dengan cara yang lebih efektif dan terarah.

1.4.3. Manfaat Bagi Kesehatan

Penelitian ini memberikan pemahaman mengenai mekanisme *autophagy* pada pembentukan dan perbaikan aterosklerosis. Melalui analisis peran *autophagy*, penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru yang relevan dalam upaya pengembangan strategi intervensi yang lebih efektif dan inovatif untuk meningkatkan stabilitas plak serta mengurangi risiko komplikasi aterosklerotik. Selain itu, hasil penelitian ini dapat menjadi landasan untuk pengembangan metode deteksi dini yang lebih akurat terhadap proses patologi aterosklerosis.

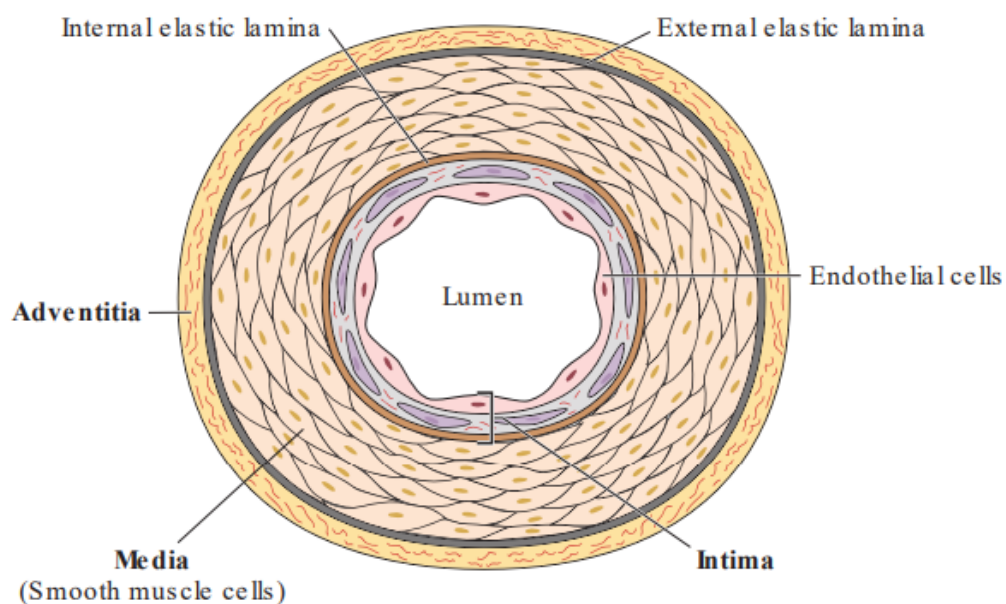
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Biologi Vaskular Aterosklerosis

2.1.1. Dinding Arteri Normal

Dinding arteri terdiri dari tiga lapisan (Gambar 2.1): tunica intima (terdekat dengan lumen dan darah), tunica media (lapisan tengah), dan tunica adventitia (lapisan luar). Tunica intima dilapisi oleh sel endotel yang membentuk penghalang metabolik antara darah dan dinding pembuluh. Tunica media adalah lapisan paling tebal, terdiri dari *smooth muscle cell* (SMC) dan matriks ekstraseluler, berfungsi secara kontraktilel dan elastis. Lapisan ini dipisahkan dari tunica intima dan tunica adventitia oleh lamina elastis internal dan eksternal. Di arteri besar, komponen elastis dominan, meregang saat sistol dan mundur saat diastol. Di arteri kecil, komponen otot lebih dominan, mengatur resistensi dan aliran darah. Tunica adventitia mengandung saraf, limfatik, dan pembuluh darah (*vasa vasorum*) yang memberi nutrisi pada dinding arteri. Dinamika antara sel endotel, SMC, dan matriks ekstraseluler di dinding arteri penting untuk memahami disfungsi yang menyebabkan aterosklerosis.¹⁵

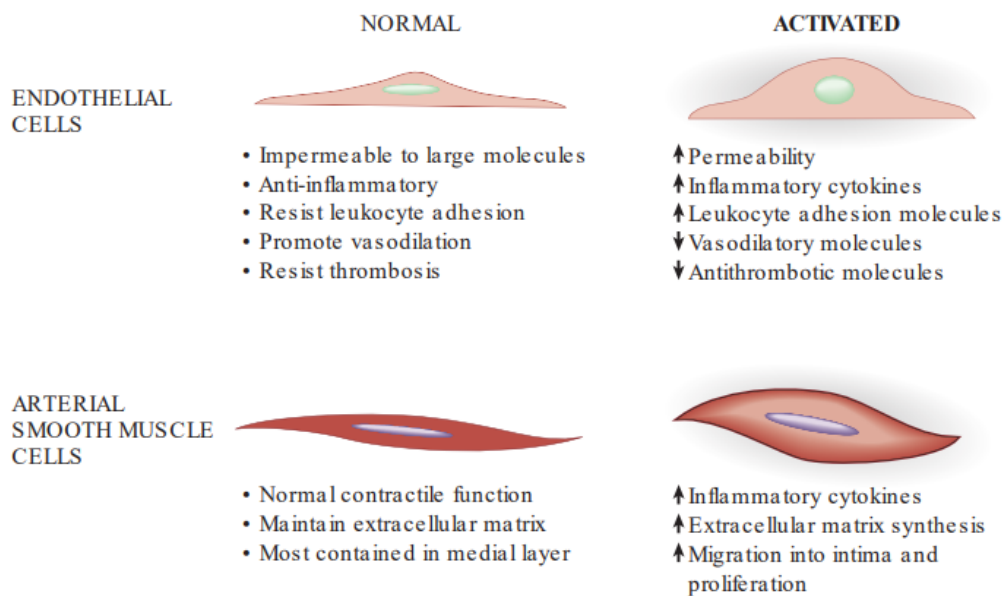


Gambar 2. 1. Diagram skema dinding arteri. Tunica intima, lapisan paling dalam, melapisi tunica media muskular yang dibatasi oleh lamina elastis internal. Lamina

elastis eksternal memisahkan tunica media dari lapisan luar, yang disebut tunica adventitia.¹⁶

2.1.1.1. *Endothelial Cells*

Pada arteri yang sehat, endotelium menjalankan fungsi struktural, metabolik, dan pensinyalan untuk menjaga homeostasis dinding pembuluh darah. Sel endotel membentuk penghalang yang menjaga darah di dalam lumen dan mengendalikan perpindahan molekul besar. Endotelium normal memproduksi molekul antitrombotik (seperti heparin sulfat, trombomodulin, dan aktivator plasminogen) yang mencegah pembekuan darah dan mendukung fibrolisis. Produk antitrombotik lain seperti prostasiklin dan *nitric oxide* (NO) masuk ke sirkulasi. Meski umumnya bersifat antikoagulan, endotelium juga bisa menghasilkan molekul protrombotik saat mengalami stres. Secara keseluruhan, endotelium normal menyediakan permukaan pelindung, nontrombogenik, dengan sifat vasodilator dan anti-inflamasi (Gambar 2.2).¹⁵



Gambar 2. 2. Aktivasi sel endotel dan otot polos melalui peradangan. Sel endotel dan sel otot polos yang normal menjaga integritas dan elastisitas dinding arteri yang normal sekaligus membatasi infiltrasi sel imun. Aktivasi inflamasi sel-sel vaskular ini merusak fungsi normalnya dan memicu mekanisme proaterogenik yang mendorong perkembangan plak.¹⁶

2.1.1.2. Vascular Smooth Muscle Cells

Smooth Muscle Cells (SMC) dalam lapisan medial arteri otot normal memiliki kemampuan kontraktile dan sintetis. Fungsi kontraktilenya dimodulasi oleh berbagai zat vasoaktif seperti angiotensin II, asetilkolin, endotelin, dan NO, yang menyebabkan vasokonstriksi atau vasodilatasi. SMC juga mensintesis kolagen, elastin, dan proteoglikan yang membentuk matriks ekstraseluler vaskular (lihat Gambar 2.2). Selain itu, SMC menghasilkan mediator vasoaktif dan inflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrotic factor* (TNF).¹⁵

2.1.1.3. Extracellular Matrix

Pada arteri yang sehat, kolagen fibrosa, elastin, dan proteoglikan membentuk sebagian besar matriks ekstraseluler di lapisan medial. Kolagen fibrosa memberikan kekuatan biomekanik yang besar, sementara elastin memberikan fleksibilitas. Komponen ini menjaga integritas struktural pembuluh darah meskipun tekanan dalam lumen tinggi. Matriks ekstraseluler juga mengatur pertumbuhan sel-sel di dalamnya, dengan kolagen fibrosa menghambat proliferasi SMC secara *in vitro*. Selain itu, matriks memengaruhi respons seluler terhadap rangsangan, di mana sel yang terikat matriks merespons secara spesifik terhadap faktor pertumbuhan dan melawan apoptosis.¹⁵

2.2. Aterosklerosis

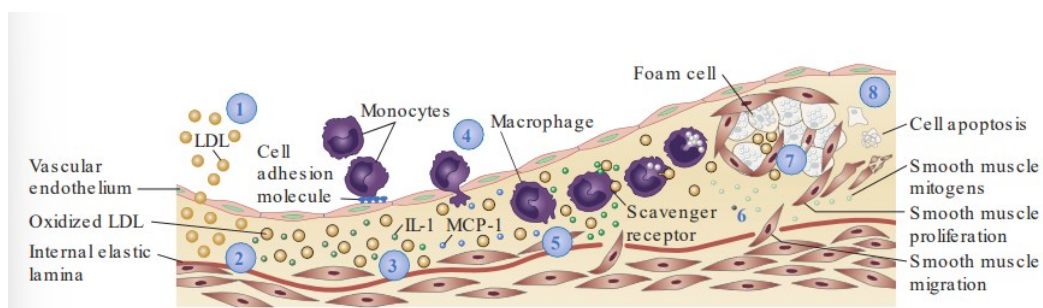
Aterosklerosis adalah penyakit yang ditandai dengan penumpukan lipid, elemen fibrosa, dan kalsifikasi di dalam arteri besar.¹⁷ Proses ini dimulai dengan aktivasi endotelium, diikuti oleh serangkaian kejadian, yang menunjukkan penyempitan pembuluh darah dan aktivasi jalur inflamasi yang mengarah pada pembentukan plak atheroma. Secara keseluruhan, proses ini mengakibatkan komplikasi kardiovaskular yang tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia.¹⁸

2.2.1. Dinding Arteri Aterosklerotik

Dinding arteri adalah struktur dinamis yang dapat terganggu oleh rangsangan tertentu, memicu aterogenesis. Sel endotel dan SMC bereaksi terhadap mediator inflamasi seperti IL-1 dan TNF, dan juga dapat memproduksinya. Hal ini menunjukkan bahwa sel-sel dinding pembuluh darah memainkan peran dalam aterogenesis bersama dengan fagosit mononuklear dan limfosit T. Proses inflamasi aterosklerotik melibatkan disfungsi endotel, akumulasi lipid dalam tunica intima, perekrutan leukosit dan SMC ke dinding pembuluh darah, pembentukan *foam cells*, dan pengendapan matriks ekstraseluler (Gambar 2.3). Sel-sel lesi aterosklerotik terus berinteraksi dan mengubah perilaku satu sama lain, membentuk plak dalam tiga tahap patologis: *fatty streak*, *plaque progression*, dan *plaque disruption* (Gambar 2.4).¹⁹

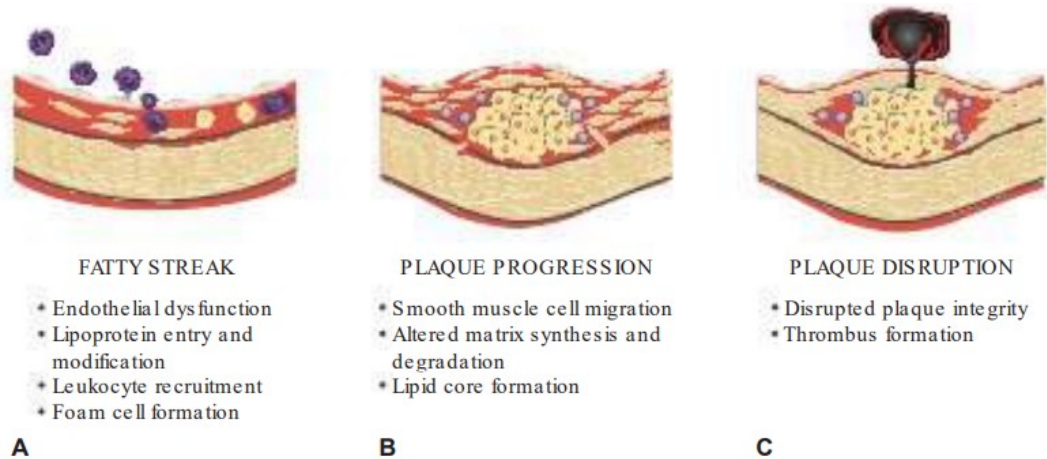
2.2.1.1. *Fatty streak*

Fatty streak adalah lesi awal aterosklerosis yang terlihat sebagai area kuning di permukaan dalam arteri, namun tidak menonjol ke dalam lumen atau menghalangi aliran darah. *Fatty streak* biasanya muncul di aorta dan arteri koroner pada usia 20 tahun, tidak menimbulkan gejala, dan bisa berkurang seiring waktu. Meskipun penyebab pasti perkembangan *fatty streak* tidak diketahui, stres yang menyebabkan disfungsi endotel dini memungkinkan masuknya dan modifikasi lipid dalam ruang subendotel. Lipid ini bertindak sebagai mediator inflamasi, memicu rekrutmen leukosit dan pembentukan sel darah putih, menciptakan kondisi patologis.²⁰



Gambar 2. 3. Diagram skema evolusi plak aterosklerotik mulai dari akumulasi lipoprotein di tunica intima, stres oksidatif, rekrutmen leukosit, pembentukan

foam cells, migrasi SMC, hingga tahap akhir berupa kalsifikasi dan fibrosis plak.¹⁶



Gambar 2. 4. Tahapan perkembangan plak. A. Garis fatty terbentuk akibat disfungsi endotel, masuknya dan modifikasi lipoprotein, perekrutan leukosit, dan pembentukan *foam cells*. B. Perkembangan plak melibatkan migrasi SMC ke tunica intima, tempat mereka membelah dan menyusun matriks ekstraseluler. Lapisan fibrosa mengandung inti lipid. C. Tekanan hemodinamik dan degradasi matriks ekstraseluler meningkatkan kerentanan lapisan fibrosa terhadap ruptur, yang memungkinkan pembentukan trombus yang tumpang tindih.¹⁰

2.2.1.1.1. Endothelial Dysfunction

Cedera endotelium arteri adalah langkah awal dalam aterogenesis dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti tekanan fisik dan iritan kimia. Daerah arteri tertentu, seperti titik cabang, lebih rentan terhadap ateromata karena stres hidrodinamik. Di arteri yang lurus, tekanan geser laminar mendukung produksi NO endotel, yang berfungsi sebagai vasodilator, penghambat agregasi trombosit, dan zat anti inflamasi. Aliran laminar juga mengaktifkan faktor transkripsi seperti KLF2, yang mengaktifkan fungsi endotel "ateroprotektif" dan ekspresi enzim antioksidan. Sebaliknya, aliran yang terganggu di dekat titik cabang menyebabkan tegangan geser rendah yang merusak fungsi endotel, menjelaskan mengapa arteri bercabang seperti arteri karotis dan arteri koroner kiri sering mengalami ateroma, sementara arteri dengan cabang baru seperti arteri mamaria interna lebih resisten terhadap aterosklerosis.²¹

2.2.1.1.2. *Lipoprotein Entry and Modification*

Endotelium yang teraktivasi tidak lagi efektif sebagai penghalang terhadap masuknya lipoprotein ke dalam dinding arteri. Peningkatan permeabilitas endotel memungkinkan LDL memasuki tunica intima, proses ini diperburuk oleh tingginya konsentrasi LDL pada hiperkolesterolemia. Selain faktor diet, peningkatan LDL juga dapat disebabkan oleh mutasi pada reseptor LDL, apolipoprotein B, dan *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9), yang mengatur reseptor LDL. LDL yang masuk ke tunica intima mengikat proteoglikan dalam matriks ekstraseluler, memperpanjang waktu tinggal LDL di dinding arteri dan memungkinkan modifikasi kimia yang dapat memicu lesi aterosklerotik. Hipertensi, sebagai faktor risiko utama aterosklerosis, memperburuk retensi lipoprotein dengan meningkatkan produksi proteoglikan pengikat LDL oleh SMC.²²

2.2.1.1.3. *Leukocyte Recruitment*

Rekrutmen leukosit, terutama monosit dan limfosit T, ke dinding pembuluh darah adalah langkah kunci dalam aterogenesis. Proses ini bergantung pada ekspresi *leukocyte adhesion molecules* (LAM) di permukaan endotel dan sinyal kemoatraktan seperti *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) yang mengarahkan diapedesis ke ruang subintimal. Dua subset utama LAM yang ditemukan dalam plak aterosklerotik yang terinflamasi adalah immunoglobulin superfamilies (terutama VCAM-1 dan ICAM-1) serta selektin (E- dan P-selektin). LAM dan kemoatraktan ini mengarahkan monosit ke lesi. Hiperkolesterolemia meningkatkan jumlah monosit dalam darah yang menunjukkan ekspresi tinggi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF, dan pada tikus, monosit ini ditandai dengan penanda permukaan sel Ly6c. Meskipun jumlahnya lebih sedikit, limfosit T juga terlokalisasi dalam plak dan berkontribusi pada respons imun adaptif.²³

2.2.1.1.4. *Foam Cells Formation*

Setelah monosit menempel dan menembus tunica intima, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian menyerap lipoprotein untuk

membentuk *foam cells*. Tidak seperti penyerapan kolesterol oleh reseptor LDL klasik pada hepatosit, makrofag tidak menggunakan reseptor ini karena kandungan kolesterol yang tinggi di dalamnya menekan ekspresi reseptor LDL klasik, yang juga tidak mampu mengenali LDL yang telah dimodifikasi. Sebaliknya, makrofag memanfaatkan reseptor *scavenger* untuk mengikat dan menginternalisasi LDL termodifikasi. Proses ini menghindari mekanisme umpan balik negatif, sehingga makrofag dapat menyerap kolesterol dan ester kolesterol dalam jumlah besar, sehingga membentuk *foam cells*.¹⁹

2.2.1.2. Plaque progression

Sel endotel berperan penting dalam inisiasi pembentukan *fatty streak*, sedangkan sel otot polos vaskular (*smooth muscle cells*, *SMC*) di tunica intima berkontribusi terhadap progresi plak melalui produksi matriks ekstraseluler yang berfungsi memerangkap lipoprotein. Seiring waktu, plak aterosklerotik umumnya berkembang dengan membentuk inti lipid yang trombogenik serta lapisan fibrosa pelindung.²⁴

Pada tahap awal progresi plak, pemodelan ulang dinding arteri mengakibatkan perluasan lumen yang cukup untuk menampung pertumbuhan plak tanpa menghambat aliran darah. Akibatnya, tahap ini sering bersifat asimtomatik dan sulit terdeteksi melalui angiografi. Namun, ketika pertumbuhan plak melampaui kapasitas adaptasi arteri, lumen mulai menyempit, mengakibatkan penurunan perfusi jaringan. Kondisi ini dapat memicu iskemia jaringan yang dimanifestasikan sebagai gejala klinis seperti angina pektoris atau klaudikasio intermiten..²⁵

Sindrom koroner akut, seperti infark miokard dan angina pektoris tidak stabil, dapat terjadi akibat ruptur lapisan fibrosa plak aterosklerotik. Proses ini menyebabkan pelepasan molekul protrombotik dari inti lipid, yang memicu pembentukan trombus yang menyumbat lumen arteri. Matriks ekstraseluler memiliki peran penting dalam menjaga integritas lapisan fibrosa dengan mengatur stabilitas mekanik dan memisahkan inti trombogenik dari aliran darah untuk mencegah aktivasi jalur koagulasi.²⁶

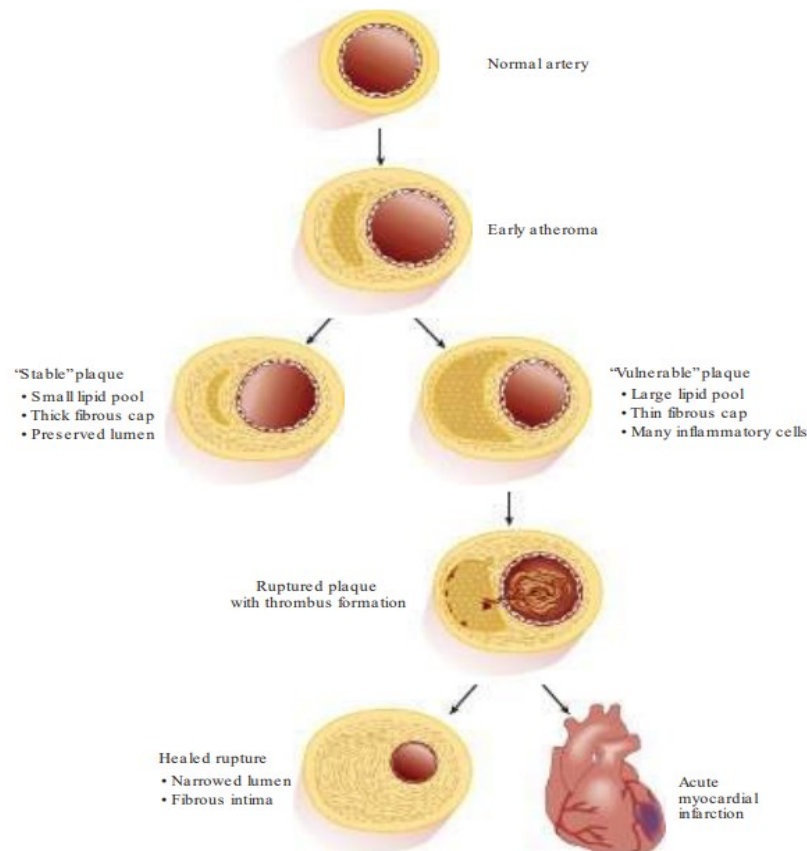
2.2.1.3. *Plaque disruption*

2.2.1.3.1. Integritas Plak

Tarik-menarik antara sintesis dan degradasi matriks terus berlanjut selama beberapa dekade, namun bukannya tanpa konsekuensi. Kematian otot polos dan sel-sel mati, baik karena rangsangan inflamasi yang berlebihan atau melalui aktivasi kontak jalur apoptosis, membebaskan isi sel, menyumbangkan lipid yang terserap dan sisa-sisa sel ke inti lipid yang sedang tumbuh. Ukuran inti lipid mempunyai implikasi biomekanik atau stabilitas plak. Dengan bertambahnya ukuran dan penonjolan ke dalam lumen arteri, tekanan mekanis terjadi pada batas plak yang berbatasan dengan jaringan normal, yang disebut daerah bahu.²⁷

2.2.1.3.2. Potensi Trombogenik

Pecahnya plak aterosklerotik tidak pasti menyebabkan kejadian klinis besar seperti kerusakan miokard atau stroke. Seperti dijelaskan pada bagian sebelumnya, trombus kecil nonoklusif dapat bergabung ke dalam plak, menstimulasi pertumbuhan otot polos dan deposisi matriks ekstraseluler (Gambar 2.5). Keseimbangan antara potensi trombogenik dan fibrinolitik plak, serta fase cairan darah, menentukan apakah gangguan pada tutup fibrosa menyebabkan trombus mural nonobstruktif yang bersifat sementara atau menjadi bekuan oklusif sepenuhnya.



Gambar 2. 5. Plak stabil versus plak rentan. Plak stabil ditandai dengan inti lipid kecil dan lapisan fibrosa tebal, sedangkan plak rentan cenderung memiliki inti lipid besar dan lapisan fibrosa yang relatif tipis. Lapisan fibrosa yang terakhir rentan pecah, sehingga menyebabkan trombosis. Gumpalan oklusif yang dihasilkan dapat menyebabkan kejadian jantung akut, seperti infark miokard. Trombus yang lebih sedikit dapat diserap, tetapi respons penyembuhan luka merangsang proliferasi sel otot polos dan produksi kolagen, sehingga menebalkan lapisan fibrosa dan mempersempit lumen pembuluh darah.¹⁶

2.3. Autophagy

2.3.1. Definisi *Autophagy*

Kata *autophagy*, berasal dari kata Yunani yang artinya "memakan diri sendiri", adalah proses degradasi intraseluler yang memungkinkan sel untuk mendaur ulang komponen intraseluler yang rusak untuk menghasilkan energi dan menyediakan bahan penyusun untuk menciptakan struktur seluler baru.¹⁴

2.3.2. Fungsi *Autophagy*

Dalam kondisi fisiologis, *autophagy* bertindak sebagai mekanisme *housekeeping* untuk memastikan bahwa organel dan protein yang rusak dicerna dan dibersihkan dengan cepat dari sel. Ini bertujuan agar tidak adanya penumpukan organel dan protein yang rusak sehingga memastikan sel berfungsi dengan benar. Sebagai respons terhadap stresor metabolik (misalnya, kekurangan nutrisi, stres oksidatif, atau kerusakan DNA), aktivitas *autophagy* diatur untuk mengimbangi peningkatan tuntutan metabolik, memungkinkan sel bekerja secara efisien, dan bertahan hidup dalam kondisi stres. Misalnya, *autophagy* sangat penting pada saat kekurangan nutrisi karena akan memungkinkan sel untuk menggunakan kembali komponen sel mereka untuk energi dan mengganti bagian intraseluler yang terkuras. Selain itu, aktivitas *autophagy* berkontribusi pada mobilisasi simpanan energi seluler, seperti glukosa, asam amino, dan asam nukleat, yang kemudian dapat tersedia untuk produksi energi.²⁸

2.3.3. Klasifikasi *Autophagy*

Secara umum, *autophagy* diklasifikasikan berdasarkan sumber energi yang digunakan dan mekanisme yang terlibat. Berikut adalah beberapa jenis *autophagy* utama (Gambar 2.6)²⁹:

1. *Macroautophagy*

Makrofag dicirikan oleh keberadaan *autophagosome* besar berukuran sekitar 500 nm. Membran *phagosomal* di bawah makrofagi meluas, membentuk *autophagosomes* dengan struktur vesikular dua lapis yang membungkus komponen sitoplasma dan menyatu dengan lisosom. *Autophagosome* itu seperti "kantong sampah" di dalam sel makrofag. Ketika ada bagian sel yang sudah rusak atau benda asing yang perlu dibuang, sel makrofag akan membuat kantong sampah ini. Membran di dalam makrofag akan melekok ke dalam dan membungkus bagian sel yang rusak atau benda asing. Bayangkan seperti kita membungkus makanan dengan plastik. Setelah terbungkus, kantong sampah ini akan menyatu dengan lisosom (organel yang berisi enzim pencernaan). Di dalam lisosom, bagian yang terbungkus tadi akan dicerna dan dihancurkan.³⁰

2. *Microautophagy*

Microautophagy secara langsung memisahkan dan menginternalisasi komponen sitoplasma dengan cara menginvasi membran lisosom ke dalam. Dua jenis *microautophagy* telah diidentifikasi: 1) *lysosomal membrane invagination (endosomal membrane in the nucleus microautophagy)* and 2) *lysosomal membrane protrusion*. Bayangkan lisosom sebagai kantong sampah sel. Di dalam kantong sampah ini terdapat enzim-enzim pencernaan yang kuat. Ketika sel ingin membuang limbah atau komponen sel yang sudah tidak terpakai, ada dua cara utama yang dilakukan lisosom³⁰:

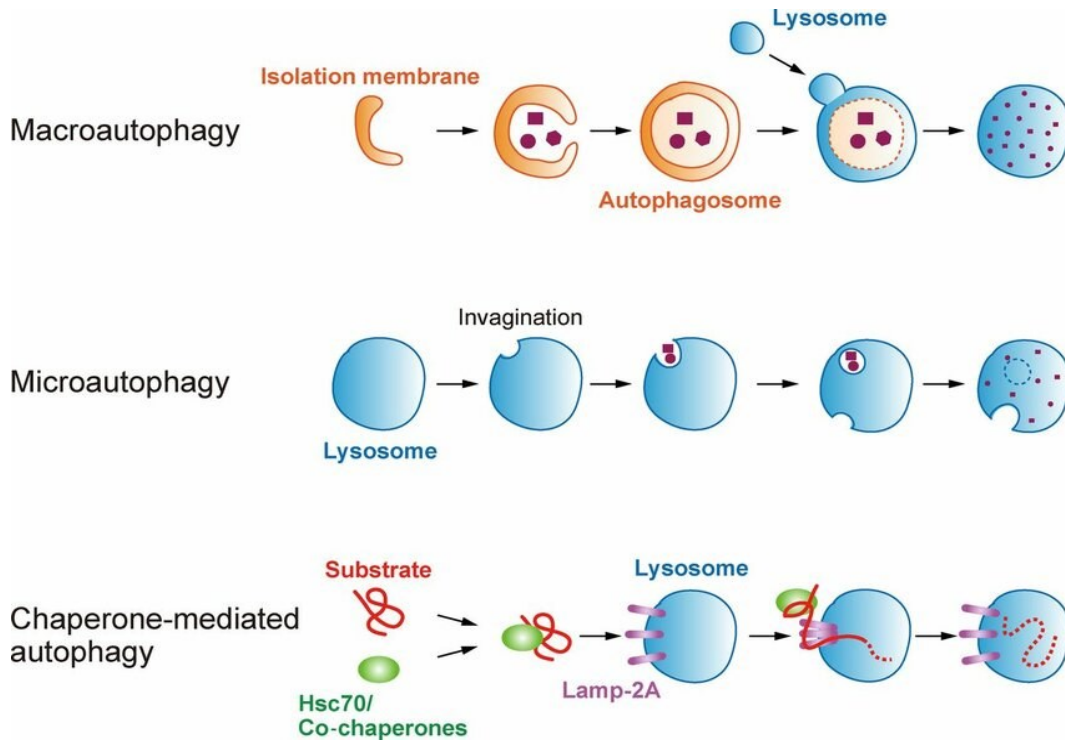
- *Invagination*, Ini seperti ketika kita memasukkan tangan ke dalam kantong plastik untuk mengambil sesuatu. Membran lisosom akan melekok ke dalam (invaginasi), lalu menyelimuti bagian sel yang akan dibuang. Setelah itu, bagian yang terbungkus ini akan dicerna oleh enzim di dalam lisosom.
- *Protrusion*, Kali ini, lisosom seolah-olah mengeluarkan "lengan" untuk menjangkau dan menyelimuti bagian sel yang akan dibuang. Membran lisosom akan menonjol keluar (protrusi) untuk mencaplok bagian sel tersebut, kemudian menariknya ke dalam lisosom untuk dicerna.

3. *Chaperone-mediated autophagy (CMA)*

CMA seperti sebuah sistem pengiriman khusus di dalam sel. Jika kita punya paket (protein yang akan didegradasi) yang ingin kita kirim ke tempat pembuangan (lisosom).³⁰

- **Alamat Pengiriman (KFERQ):** Protein yang akan didegradasi harus memiliki "alamat" khusus, yaitu urutan asam amino KFERQ. Ini seperti kode pos pada paket.
- **Kurir (Hsc70):** Protein Hsc70 berperan sebagai kurir. Ia akan menempel pada protein yang memiliki "alamat" KFERQ dan membawanya ke tempat tujuan.
- **Tujuan (Lisosom):** Tujuan akhir dari perjalanan ini adalah lisosom, yang merupakan tempat pembuangan sampah di dalam sel. Di permukaan lisosom ada "petugas penerima" yang disebut LAMP2A.
- **Penerima (LAMP2A):** Protein LAMP2A akan mengenali paket yang dibawa oleh Hsc70 dan membawanya masuk ke dalam lisosom.

- Degradasi: Di dalam lisosom, protein yang sudah dikirimkan akan dipecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil oleh enzim-enzim pencernaan.



Gambar 2. 6. Klasifikasi *autophagy*. *Autophagy* dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori menurut jalur pengiriman kargo dan dinamika membran: *macroautophagy*, *microautophagy*, dan CMA. *Macroautophagy* melibatkan pemanjangan membran, *microautophagy* melibatkan invaginasi membran, dan CMA tidak melibatkan deformasi membran. Hsc70 secara khusus mengenali motif KFERQ dan kemudian mengikat reseptor membran lisosomal LAMP2A untuk menyelesaikan proses *autophagy*.³⁰

2.3.4. Proses *Autophagy*

Proses *autophagy* (Gambar 2.7) melibatkan pembentukan vesikel yang disebut *autophagosome* yang akan mengisolasi komponen sel yang akan didegradasi dan kemudian menyatu dengan lisosom untuk pencernaan.³¹

1. Inisiasi *Autophagy*:

Proses inisiasi *autophagy* dimulai dengan aktivasi kompleks inisiasi yang melibatkan protein ULK1, ATG13, dan FIP200. Aktivasi ini dikontrol oleh dua sensor utama, yaitu *AMPK* dan *mTOR*. *AMPK*, yang aktif saat sel mengalami stres atau kekurangan energi, memicu aktivasi kompleks ULK1. Sebaliknya,

mTOR, yang aktif saat kondisi nutrisi cukup, menghambat *autophagy*. Pada kondisi stres seperti kekurangan nutrisi, *AMPK* mendominasi dan mTOR ditekan, memungkinkan kompleks ULK1 memulai *autophagy*. Aktivasi ULK1 juga memerlukan fosforilasi yang diatur langsung oleh *AMPK* dan mTOR. Kompleks ULK1 yang aktif merekrut protein tambahan untuk membangun struktur awal *autophagy*. Interaksi ini juga melibatkan regulasi dari upstream kinase. Tanpa aktivasi tahap ini, proses *autophagy* tidak akan dapat dimulai.

2. Nukleasi dan Pembentukan *Phagophore*:

Setelah kompleks ULK1 aktif, protein Beclin 1 dan VPS34 direkrut untuk membentuk kompleks nukleasi. Kompleks ini menghasilkan membran awal bernama *phagophore*, yang berfungsi untuk menyelubungi komponen seluler yang akan didegradasi. *Phagophore* adalah struktur membran ganda yang tumbuh dari organel sumber seperti retikulum endoplasma. Pembentukan *phagophore* juga bergantung pada produksi fosfatidilinositol-3-fosfat (PI3P) oleh VPS34, yang memberikan sinyal untuk merekrut protein pembangun membran lainnya. Beclin 1 berperan dalam meregulasi aktivitas VPS34. Faktor-faktor tambahan seperti DFCP1 dan ATG9 membantu memastikan membran *phagophore* dapat tumbuh dengan arah yang benar. Protein-protein ini bekerja sama dalam pembentukan struktur yang stabil. Tahap ini menentukan komponen apa yang akan didegradasi oleh *autophagy*, sehingga setiap gangguan dalam nukleasi dapat menyebabkan akumulasi protein dan organel yang rusak, memicu kerusakan seluler dan menyebabkan penyakit seperti kanker..

3. Ekspansi *Phagophore*:

Pada tahap ini, *phagophore* berkembang dengan menambahkan lipid baru yang dipasok oleh vesikel ATG9. Ekspansi ini menyebabkan *phagophore* menyelubungi komponen target secara menyeluruh. Protein *LC3* berperan dalam proses ekspansi. *LC3* dikonjugasi dengan fosfatidiletanolamina (PE), membentuk *LC3-II*, yang terintegrasi ke dalam membran *phagophore*. *LC3-II* tidak hanya membantu elongasi membran tetapi juga berfungsi sebagai penanda untuk mengenali kargo spesifik. Komponen kargo yang dikenali termasuk protein ubiquitylated, organel yang rusak, dan agregat protein. Interaksi ini dimediasi oleh

adaptor seperti p62, yang menghubungkan kargo dengan LC3-II. Proses ini memastikan selektivitas dan efisiensi *autophagy*. Tahap ini menentukan keberhasilan penyelubungan komponen yang akan didegradasi. Gangguan pada proses elongasi atau konjugasi LC3 dapat mengurangi efisiensi *autophagy* dan memicu akumulasi kerusakan seluler..

4. Pembentukan *Autophagosome*:

Ketika *phagophore* menutup secara penuh di sekitar komponen target, struktur tersebut menjadi *autophagosome*, yaitu vesikel bermembran ganda yang membawa kargo menuju lisosom. *Autophagosome* terbentuk melalui fusi membran *phagophore* di kedua ujungnya. Proses ini memerlukan koordinasi kompleks antara protein seperti ATG5, ATG12, dan ATG16L1, yang membantu stabilisasi membran saat penutupan. *Autophagosome* yang terbentuk kemudian diangkut menuju lisosom menggunakan sistem mikrofilamen yang bergantung pada motor protein seperti dynein. Transportasi ini memastikan *autophagosome* mencapai lisosom untuk proses degradasi akhir. Kegagalan dalam proses ini dapat menyebabkan akumulasi kargo yang tidak terdegradasi. Kondisi ini sering dikaitkan dengan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson..

5. Fusi dengan Lisosom:

Setelah *autophagosome* terbentuk, langkah berikutnya adalah pergerakan *autophagosome* menuju lisosom, organel sel yang mengandung berbagai enzim hidrolitik (enzim yang mampu memecah molekul besar menjadi molekul kecil). Proses fusi terjadi ketika membran *autophagosome* dan membran lisosom bergabung menjadi satu, membentuk struktur baru yang disebut autolisosom. Dalam autolisosom, enzim-enzim seperti protease, lipase, dan nuklease yang terdapat di lisosom akan dilepaskan ke dalam ruang *autophagosome*. Proses ini menyebabkan bahan-bahan yang tertutup di dalam *autophagosome* (seperti organel yang rusak atau molekul protein yang tidak berfungsi) mengalami degradasi secara efisien.

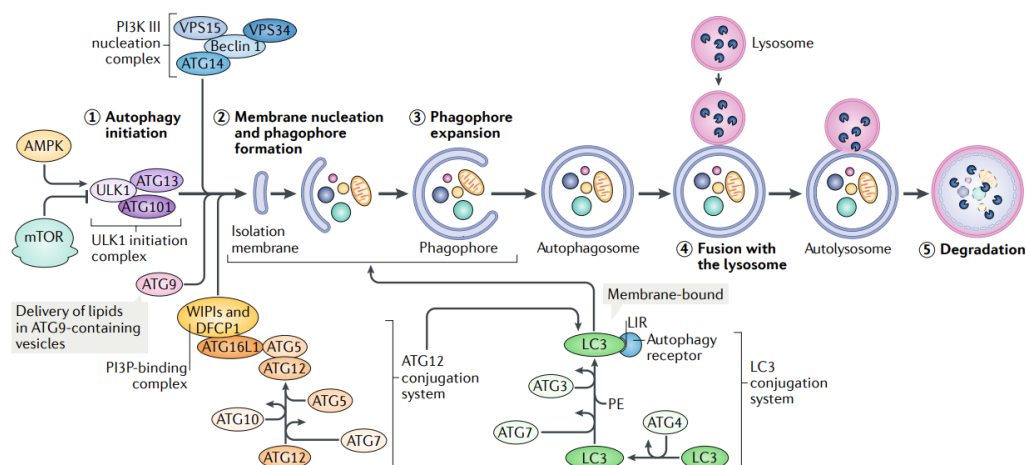
6. Degradasi:

Setelah fusi antara *autophagosome* dan lisosom terjadi, enzim-enzim dalam lisosom mulai bekerja. Komponen-komponen yang ada di dalam *autophagosome*

akan terpecah menjadi molekul-molekul sederhana. Contohnya, protein akan dipecah menjadi asam amino, lemak akan dipecah menjadi asam lemak, dan karbohidrat menjadi gula sederhana. Hasil dari proses degradasi ini kemudian dilepaskan ke dalam sitoplasma sel untuk digunakan kembali. Molekul-molekul sederhana ini berfungsi sebagai bahan dasar untuk proses metabolisme seperti:

- Produksi energi melalui jalur metabolisme seperti glikolisis atau siklus Krebs.
- Sintesis molekul baru, seperti protein atau lipid, yang diperlukan untuk fungsi seluler.
- Pemeliharaan homeostasis, terutama selama kondisi stres seperti kelaparan atau kerusakan sel.

Dengan cara ini, proses degradasi di dalam autolisosom tidak hanya menghilangkan bagian sel yang tidak berfungsi, tetapi juga mendaur ulang bahan-bahan tersebut untuk mendukung kelangsungan hidup sel.



Gambar 2. 7. Proses macroautophagy; ATG Autophagy-related gene; AMPK Activated protein kinase; LC3 Light chain 3; mTOR Mammalian target of rapamycin; PEP hosphatidylethanolamine; PI3P Phosphatidylinositol 3-phosphate; ULK1 Unc-51 Like Autophagy Activating Kinase 1; VPS34 Vacuolar Protein Sorting 34.³⁰

Meskipun pembentukan *autophagosome* merupakan mekanisme yang paling penting dan diteliti untuk *autophagy*, ada dua jenis *autophagy* lainnya yang disebut *microautophagy* dan *autophagy* yang dimediasi *chaperone*. Dalam *microautophagy*, lisosom secara langsung menelan sebagian sitoplasma.

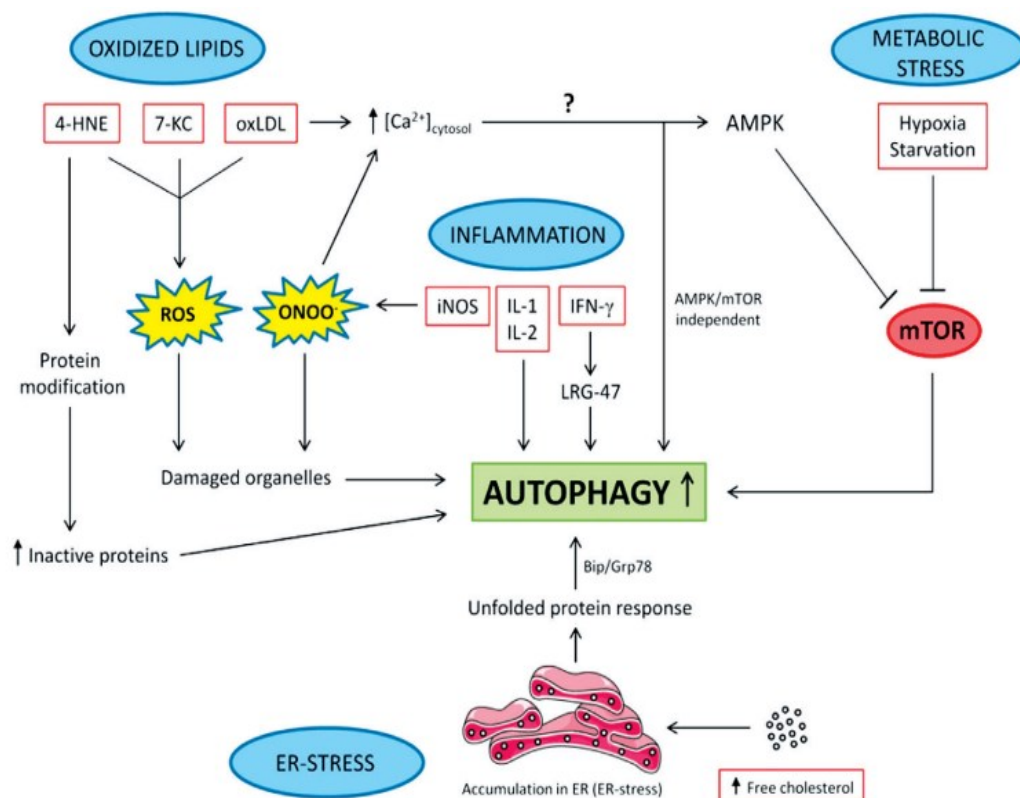
Sebaliknya, dalam *autophagy* yang dimediasi *chaperone*, protein *chaperone* tertentu mengikat muatan intraseluler dan mengangkutnya ke lisosom untuk didegradasi.³¹

2.3.5. Faktor-Faktor Yang Memicu *Autophagy* Pada Aterosklerosis

Berdasarkan pengamatan in vitro, tampaknya faktor terkait aterosklerosis tertentu bertanggung jawab atas stimulasi *autophagy* dalam sel plak (Gambar 2.8), seperti yang dijelaskan lebih rinci di bawah.³²

1. *Oxidized Lipids*

Selama perkembangan plak, LDL menyusup ke lapisan subendotel, nantinya LDL akan dioksidasi atau dimodifikasi secara enzimatik. LDL teroksidasi (oxLDL) diambil oleh makrofag melalui *scavenger* dan *lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1* (LOX-1) *receptors*, dan mendorong akumulasi dan diferensiasi monosit lebih lanjut dalam plak. Penelitian lain menunjukkan bahwa perlakuan sel endotel vaskular manusia dan SMC dengan oxLDL meningkatkan kalsium sitosolik. Selain mengaktifkan jalur apoptosis mitokondria intrinsik, peningkatan konsentrasi kalsium sitosolik juga mampu menginduksi *autophagy* melalui jalur yang bergantung dan tidak bergantung pada *AMP-activated protein kinase* (AMPK)/mTOR.



Gambar 2. 8. *Autophagy-stimulating factors in atherosclerosis*³¹

2. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress dan Metabolic Stress

Plak aterosklerosis menunjukkan perubahan pada ER akibat adanya lipid teroksidasi, peradangan, dan stres metabolik, yang menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai stres ER. Stres ER diperlukan untuk menginduksi *autophagy* pada sel mamalia.

3. Inflammation

Telah dilaporkan bahwa sitokin berperan dalam modulasi *autophagy*. Baik IL-1 maupun IL-2 diekspresikan secara kuat dalam sampel plak yang berasal dari endarterektomi dan diketahui dapat merangsang proses *autophagy*.

2.3.6. Efek Perlindungan *Autophagy* Pada Aterosklerosis

Telah ditunjukkan bahwa proses *autophagy* memiliki efek menguntungkan pada aterosklerosis (Gambar 2.9), seperti yang diuraikan dalam bagian ini.

1. *Autophagy* Melindungi Terhadap Apoptosis

Autophagy adalah mekanisme tata graha basal yang mencegah akumulasi bahan sitosolik yang salah lipat atau rusak. Dengan cara ini, ia memainkan peran antiapoptotik yang protektif, seperti pada aterosklerosis, di mana lipid teroksidasi yang banyak terdapat memodifikasi protein dan bahan intraseluler lainnya secara ireversibel. Memang, makrofag yang kekurangan *autophagy* yang terpapar rangsangan yang menginduksi stres ER atau stres oksidatif mengalami kematian sel apoptosis yang jauh lebih banyak dibandingkan dengan makrofag tipe liar.³²

2. *Autophagy* pada Monosit dan Makrofag Menekan Peradangan

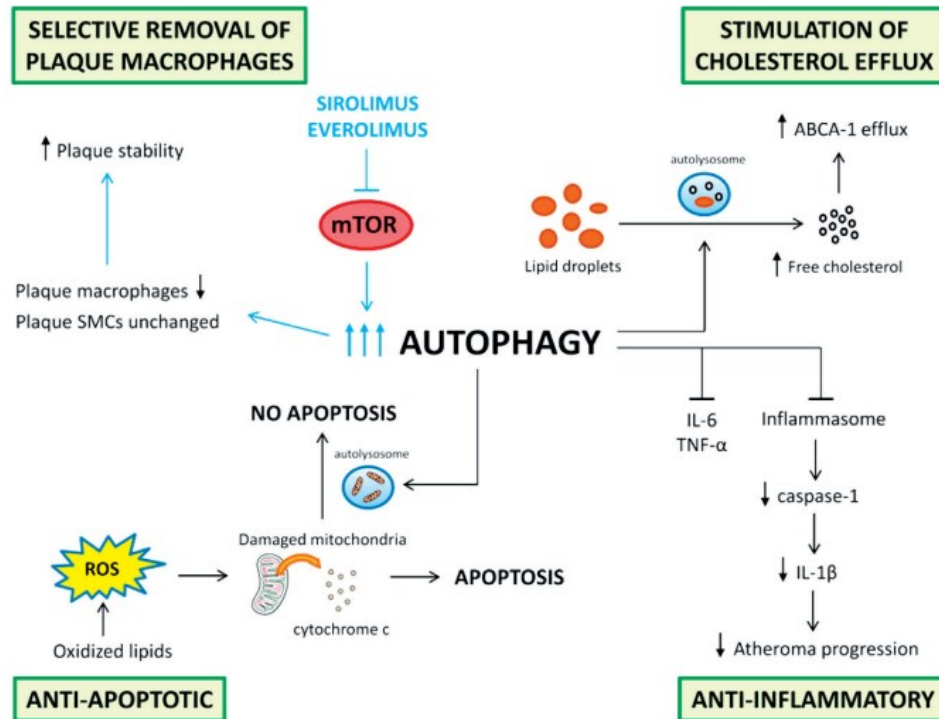
Monosit dan makrofag memainkan peran penting dalam aterosklerosis, dan bahwa peradangan memediasi perkembangan plak aterosklerotik, kita baru mulai memahami efek potensial *autophagy* pada peradangan dan penyakit peradangan seperti aterosklerosis. Namun, defek lengkap *autophagy* makrofag pada tikus Atg5-null spesifik makrofag pada latar belakang ApoE-null bersifat proinflamasi dan mengakibatkan percepatan pertumbuhan plak. Mekanisme potensial perkembangan.³²

3. *Autophagy* Memicu *Cholesterol Efflux*

Reversed cholesterol transport (RCT), yang didefinisikan sebagai aliran kolesterol yang terkumpul dari makrofag kembali ke hati, merupakan faktor pelindung dalam aterosklerosis. Oleh karena itu, memengaruhi mekanisme ini akan membentuk strategi yang menarik. Dalam makrofag, kolesterol diesterifikasi oleh *acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase* (ACAT) dan disimpan dalam tetesan lipid sebagai *cholesteryl esters* (CE), yang dapat dihidrolisis oleh esterase kolesterol untuk menghasilkan kolesterol bebas.³²

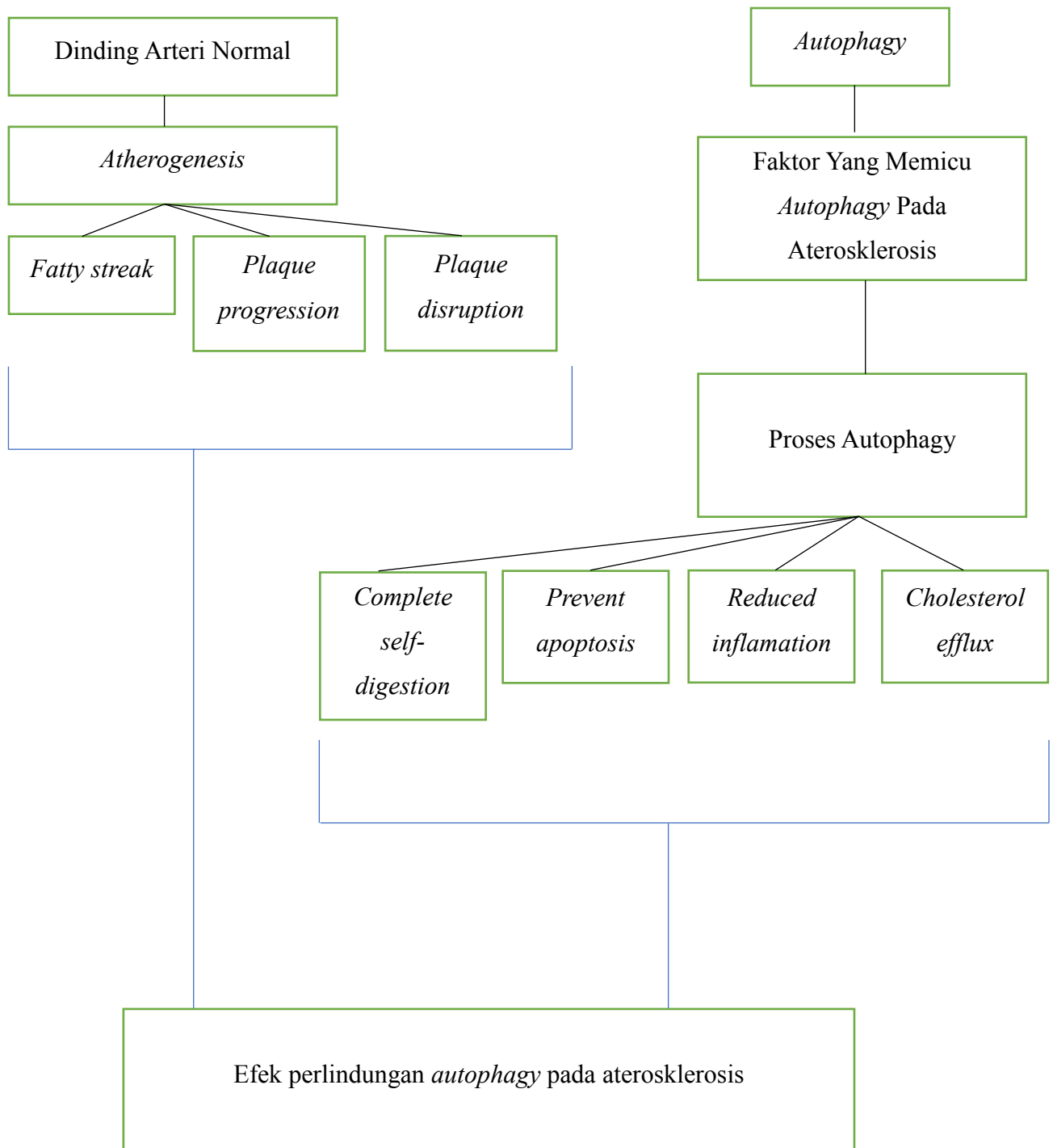
4. Penghapusan Selektif Makrofag Plak dengan *Autophagy*

Meskipun kadar *autophagy* basal bersifat protektif, induksi *autophagy* yang berlebihan dapat merusak bagian utama sitosol dan menghilangkan organel fungsional seperti ER, aparatus Golgi, dan mitokondria. Akhirnya, semua fungsi seluler akan hilang dan sel akan hancur karena *complete self-digestion*.³²



Gambar 2. 9. Mekanisme perlindungan *autophagy* pada aterosklerosis.³¹

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2. 10. Kerangka Tori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. 11. Kerangka Konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3. 1. Definisi Operasional

Variable	Definisi operasional
Aterosklerosis	Aterosklerosis adalah kondisi medis di mana terjadi penumpukan plak di dalam dinding arteri, yang mengakibatkan penyempitan dan pengerasan arteri
<i>Autophagy</i>	<i>Autophagy</i> adalah proses biologis di mana sel-sel tubuh mendaur ulang komponen-komponennya sendiri.

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional dengan pendekatan *systematic literature review* untuk mengetahui dampak positif dan negatif *autophagy* dalam pembentukan plak aterosklerosis pada dinding arteri..

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) dari bulan Juni 2024 hingga November 2024.

Tabel 3. 2. Jadwal Penelitian

No.	Kegiatan	Juni 2024	Juli 2024	Agustus 2024	September 2024	Oktober 2024	November 2024
1.	Pembuatan proposal						
2.	Sidang proposal						
3.	Persiapan sampel penelitian						
4.	Penelitian						
5.	Penyusunan data dan hasil						
6.	Analisis data						
7.	Pembuatan laporan hasil						

3.4. Populasi Dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini mencakup artikel-artikel yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah terindeks di database Scopus dan PubMed, yang membahas mekanisme *autophagy* dan pengaruhnya terhadap pembentukan plak aterosklerosis pada dinding arteri.

3.4.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini terdiri dari artikel-artikel ilmiah yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

3.4.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria inklusi

- a. Artikel penelitian asli (*original research articles*).
- b. Artikel yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir (dari tahun 2014 hingga 2024).

- c. Artikel yang ditulis dalam bahasa Inggris.
- d. Studi yang melaporkan hasil positif atau negatif dari *autophagy* pada pembentukan atau progresi aterosklerosis.

2. Kriteria eksklusi

- a. Artikel yang hanya abstrak.
- b. Artikel duplikasi.
- c. Artikel yang tidak *full text*.

3.4.4. Metode Pemilihan Literatur

Dengan tujuan untuk menjawab pertanyaan penelitian PICO, yaitu [P: aterosklerosis, I: *autophagy*, C: tanpa *autophagy*, O: pembentukan dan perbaikan aterosklerosis], penelitian ini secara sengaja memilih artikel yang relevan melalui metode purposive sampling. Kriteria inklusi-eksklusi yang ditetapkan memastikan bahwa artikel yang dipilih memiliki kualitas dan relevansi yang tinggi terhadap topik penelitian.

3.4.5. Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi di atas. Setelah diperoleh total jumlah artikel di database Scopus dan Pubmed dengan keyword yang telah ditentukan, artikel tersebut diidentifikasi dan dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari jumlah total artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tersebut, kemudian di eliminasi berdasarkan pertanyaan pertanyaan penelitian. Artikel yang membahas tentang topik yang tidak relevan dengan pertanyaan penelitian, artikel tersebut tidak dimasukkan menjadi sampel. Sampel yang dipilih untuk dianalisis adalah artikel yang sudah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, artikel yang sesuai dengan pertanyaan penelitian, dan artikel yang membahas tentang topik yang relevan dengan topik penelitian yaitu tentang efek positif dan negatif *autophagy* terhadap pembentukan plak aterosklerosis.

3.5. Teknik Pengumpulan Data

3.5.1. Pengumpulan Data

Data sekunder dikumpulkan dari artikel ilmiah yang dipublikasikan di database Scopus dan PubMed yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5.2. Instrumen dan Cara Pengukuran

1. Instrumen Pengumpulan Data

- a. Basis Data Elektronik: Pencarian literatur dilakukan menggunakan database Scopus dan PubMed.
- b. Kata Kunci Pencarian: Digunakan kata kunci seperti "*autophagy*," "*atherosclerosis*," untuk mencari artikel yang relevan.

2. Prosedur Pengumpulan Data

Untuk melakukan kajian literatur menggunakan kerangka kerja PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), dengan tahapan berikut

a. *Identification* (Identifikasi)

Tahap ini melibatkan pencarian studi atau literatur yang relevan dengan topik yang sedang dikaji. Proses ini dapat mencakup:

b. *Screening* (Penyaringan)

Pada tahap ini, studi yang ditemukan melalui proses identifikasi disaring berdasarkan judul dan abstrak untuk menentukan relevansinya.

c. *Eligibility* (Kelayakan)

Studi yang lolos dari tahap screening kemudian dievaluasi lebih lanjut untuk kelayakannya. Evaluasi ini biasanya dilakukan dengan membaca teks lengkap dari studi-studi tersebut.

d. *Included* (Dimasukkan)

Studi-studi yang dianggap layak dari tahap eligibility kemudian dimasukkan ke dalam kajian akhir.

3.5.3. Bahan dan Prosedur Operasional

1. Bahan Penelitian
 - a. Artikel Ilmiah: Studi yang dipublikasikan di jurnal ilmiah terindeks di Scopus dan PubMed.
 - b. Perangkat Lunak: Software manajemen referensi seperti EndNote untuk mengorganisir dan menyimpan artikel yang dipilih.
2. Prosedur Operasional
 - a. Identifikasi Studi: Melakukan pencarian sistematis dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan.
 - b. Seleksi Studi: Meninjau dan menyaring artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
 - c. Ekstraksi dan Analisis Data: Mengumpulkan dan menganalisis data yang relevan dari artikel yang dipilih, kemudian menyusun hasil dalam laporan penelitian.

3.6. Pengolahan Dan Analisis Data

3.6.1. Pengolahan Data

1. Ekstraksi Data

Data diekstraksi dari artikel yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Informasi yang dikumpulkan mencakup regulasi *autophagy* terhadap pembentukan plak aterosklerosis, model penelitian, dan sitasi.

2. Pengolahan Data

Data yang diekstraksi dari berbagai artikel disusun dalam satu tabel besar untuk memudahkan analisis perbandingan.

3.6.2. Analisis Data

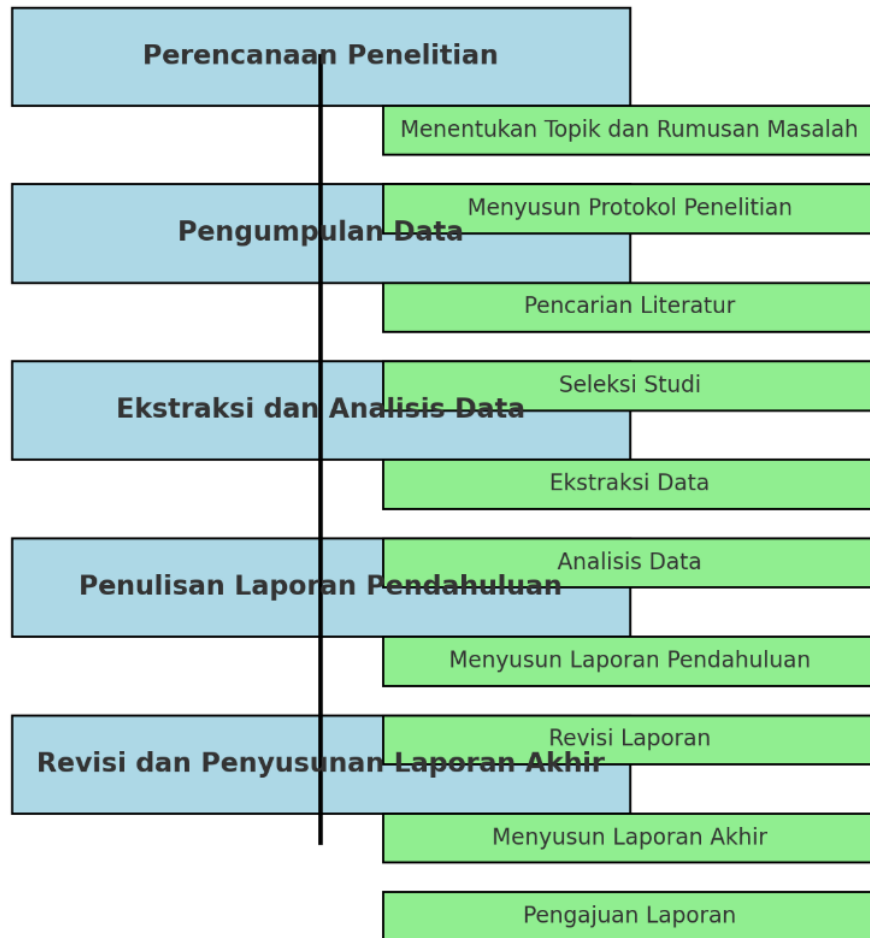
1. Metode Analisis

Menggunakan pendekatan deskriptif kualitatif untuk menjelaskan temuan dari setiap studi, mengidentifikasi kesamaan dan perbedaan dalam hasil penelitian.

2. Visualisasi Data

Hasil analisis dipresentasikan dalam bentuk gambar dan tabel untuk memudahkan pemahaman dan interpretasi.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur Penelitian

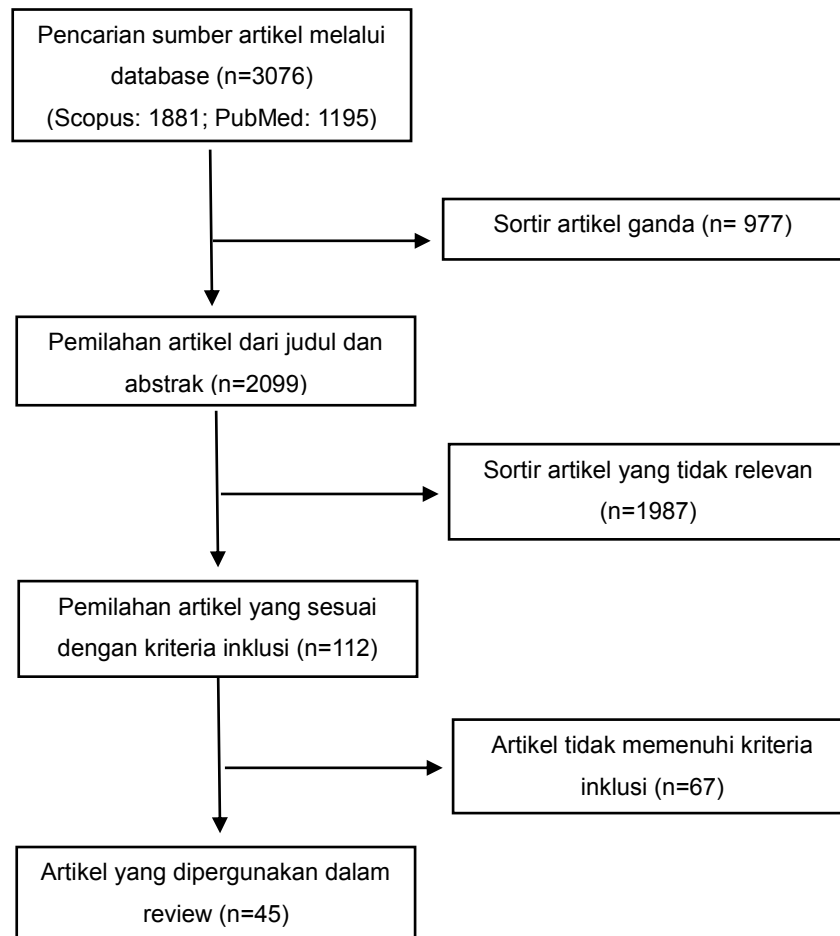
BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Inklusi Studi

Istilah-istilah *Medical Subject Heading* (MeSH) yang digunakan untuk pencarian awal mencakup "*autophagy*", "*atherosclerosis*", "*autophagy protein*", "*autophagy mechanism*", dan kombinasi-kombinasinya. Sebanyak 3.076 artikel diidentifikasi dan dievaluasi. Proses seleksi dilakukan dengan mengecualikan artikel duplikat, mengeliminasi studi berdasarkan tahun, desain penelitian, bahasa, judul dan abstrak yang tidak relevan, serta menelaah teks lengkap artikel. Dari proses ini, sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan akhirnya dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Artikel-artikel yang terpilih berasal dari jurnal akademik bereputasi tinggi yang relevan dengan topik penelitian ini. *Prisma flow diagram* dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Gambar 4. 1. *Prisma flow diagram*

4.1.2. Karakteristik Umum Studi yang Termasuk

Studi dalam tinjauan sistematis ini menganalisis berbagai penanda protein terkait *autophagy*, yaitu Beclin-1, *LC3*, *TFEB*, *AMPK*, *ATG6* dan protein lainnya (lihat Tabel 4.1). Secara keseluruhan, 45 studi telah diidentifikasi dan dianalisis untuk mengevaluasi efek *autophagy* pada stabilitas plak, pembentukan foam cells, apoptosis, akumulasi lipid dan inflamasi pada aterosklerosis.

Tabel 4. 1. Ringkasan artikel yang ditinjau.

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
-----------------------------	-----------	------	-------------	-----------

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
Beclin-1, <i>LC3</i>	Menginduksi <i>autophagy</i> dalam plak aterosklerotik lanjut	Positif—Menjaga stabilitas-plak	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, In vitro pada <i>foam cells</i>	33
<i>TFEB</i> , <i>AMPK</i>	Menginduksi degradasi lipid dan menjaga stabilitas plak	Positif—Mengurangi akumulasi lipid di plak (<i>Cholesterol Efflux</i>)	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, In vitro pada <i>foam cells</i>	34
miR-30, <i>ATG6</i>	Menekan <i>autophagy</i> endotelial melalui translasi <i>ATG6</i>	Negatif—Meningkatkan pembentukan plak	In vitro pada <i>HAECs</i> , In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice	35
Beclin-1, <i>LC3</i>	Inhibisi- <i>autophagy</i> yang diinduksi oleh kompleks <i>oxLDL</i> / β 2 <i>GPI</i> melalui <i>PI3K/AKT/mTOR</i>	Negatif—Menyebabkan disfungsi-endotel	In vitro pada <i>HUVECs</i>	32
<i>LC3B</i> , Beclin 1	Naringenin menginduksi <i>autophagy</i> untuk mengurangi lipid pada plak	Positif—Mengurangi-plak aterosklerotik	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice	36
Beclin-1, <i>LC3</i>	<i>FGF21</i> -induced <i>autophagy</i> meningkatkan efflux kolesterol-melalui upregulasi <i>RACK1</i>	Positif - Mengurangi akumulasi kolesterol dalam <i>foam cells</i>	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, In vitro pada <i>foam cells</i>	37
<i>ARG2</i> , <i>mTOR</i>	Menekan <i>autophagy</i> endotel dengan meningkatkan <i>RPS6KB1</i> dan menghambat <i>PRKAA/AMPK</i>	Negatif—Meningkatkan lesi aterosklerotik	In vitro pada <i>HUVECs</i> , In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} <i>Arg2</i> ^{-/-} mice	38
<i>Sirt1</i> , <i>FoxO1</i>	Mengatur <i>autophagy</i> melalui-jalur <i>Sirt1/FoxO1</i> untuk mengurangi pelepasan-vWF dan P-selectin	Positif - Mengurangi risiko trombosis pada endotel vaskular	In vitro pada <i>HUVECs</i>	39

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
Beclin 1, <i>LC3</i>	Induksi- <i>autophagy</i> oleh 27-hidroksikolesterol sebagai-respons terhadap-stres oksidatif	Positif - Mempertahankan viabilitas sel promonositik	In vitro pada sel U937	40
ATG7	Menjaga homeostasis lipid pada endotelium vaskular melalui degradasi LDL teroksidasi	Positif– Mengurangi beban lipid dalam-pembuluh darah	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, in vitro pada <i>HUVECs</i>	41
p62/SQSTM1	Memediasi <i>autophagy</i> selektif pada agregat protein dan lipid dalam-sel endotel	Positif– Mengurangi akumulasi lipid pada kondisi aterosklerosis	In vitro pada <i>HUVECs</i>	42
<i>TFEB</i>	Mengaktifkan <i>autophagy</i> dengan mengurangi inflamasi-melalui sumbu-epigenetik <i>TFEB-P300-BRD4</i>	Positif - Menurunkan inflamasi dan akumulasi lipid pada <i>foam cells</i>	In vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, In vitro pada THP-1	43
MAP1 <i>LC3B</i> , Atg5	Berperan dalam homeostasis lipid dan inflamasi	Positif - Menjaga integritas plak	In vivo pada sampel plak CAS, In vitro pada <i>VSMCs</i>	44
Beclin-1, <i>LC3</i>	Diferensiasi fenotip sel otot polos vaskular yang diinduksi oleh TNF- α	Negatif - Meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos	In vitro pada sel A7r5	45
ULK1, mTOR	Regulasi- <i>autophagy</i> melalui-jalur non-coding RNA	Positif - Menjaga keseimbangan metabolik dan kelangsungan hidup sel jantung	In vitro pada kultur kardiomyosit	46
ATG7, Rab7	Transformasi fenotipik SMC melalui <i>autophagy</i> yang dimediasi Rab7	Negatif - Meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos	In vitro pada <i>HASMC</i>	47
<i>LC3</i> , Beclin-1	Pengaruh pada respons-stres oksidatif di ECs	Positif– Mengurangi apoptosis pada sel-endotel	In vitro pada ECs	48

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
ASK1, CD36	Apoptosis dan peningkatan <i>autophagy</i> pada sel endotel senescent	Negatif - Meningkatkan apoptosis sel endotel	In vitro pada HAECs	49
ATG16L1	Diferensiasi T-reguler CD4+ yang diinduksi oleh <i>autophagy</i>	Positif– Mengurangi perkembangan aterosklerosis	In vivo pada <i>Ldlr</i> ^{-/-} mice	50
Beclin-1, LC3	Pembentukan <i>foam cells</i> yang diinduksi LPS pada makrofag	Positif– Mengurangi akumulasi kolesterol	In vitro pada sel makrofag	51
LC3, p62	Menjaga homeostasis oksida nitrat di sel endotel	Positif - Mengurangi disfungsi endotel pada pasien diabetes	In vitro pada sel endotel pasien diabetes	52
ATG5, LC3, Beclin-1	Pengaturan stres oksidatif dan akumulasi lipid	Positif– Mengurangi pembentukan <i>foam cells</i>	In vivo on <i>ApoE</i> ^{-/-} mice, In vitro on THP-1 cells	53
ATG7	Penghambatan pada sel T mengurangi aterosklerosis	Positif– Mengurangi ukuran-plak	In vivo on <i>T cell-specific ATG7 knockout mice</i>	54
CAV1, LC3B	Glukosa tinggi meningkatkan transitis LDL	Negatif - Meningkatkan akumulasi lipid di ruang subendotel	In vitro on HUVECs	55
p53, Sestrin2	p53 menginduksi <i>autophagy</i> melalui jalur Sestrin2	Positif - Meningkatkan kelangsungan hidup sel endotel	In vitro on HUVECs	56
ULK1, ATG13	Pengaturan epigenetik melalui jalur miRNA dan mTOR	Positif– Meningkatkan homeostasis seluler	In vivo on <i>cardiovascular tissue samples</i>	57
ATG5	Menekan jalur sinyal NF-κB dan ekspresi molekul adhesi	Positif– Melindungi-dari inflamasi	In Vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} C57BL/6 mice, 6–8 minggu	58

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
MAPK/mTOR	Regulasi pembentukan- <i>foam cells</i>	Positif–Mengurangi pembentukan <i>foam cells</i>	In Vivo pada <i>ApoE</i> ^{−/−} mice dengan diet tinggi lipid; In Vitro pada sel RAW264.7	59
ATG7	Meningkatkan kematian sel dan stress oksidatif	Negatif–Merusak jaringan	In Vitro pada <i>HUVECs</i> dan <i>HCAECs</i>	60
ATG9	Menjaga-stabilitas plak	Positif–Protektif untuk-stabilitas plak	In Vivo pada spesimen plak manusia dan <i>VSMCs</i> tikus	61
ATG2B	Menghambat proliferasi pada <i>VSMCs</i>	Positif–Mengurangi pertumbuhan-sel otot polos	In Vivo pada <i>VSMCs</i> dari donor sehat; In Vitro menggunakan miR-130a	62
ATG14	Mengurangi inflamasi dan pembentukan plak	Positif–Mengurangi pembentukan plak	In Vivo pada arteri-manusia dan <i>ApoE</i> ^{−/−} mice; In Vitro pada sel Raw264.7	63
PI3K-AKT-mTOR, ATG5	Kolesterol efflux, formasi <i>foam cell</i> dan metabolisme lipid	Positif–Menjaga metabolisme lipid	In Vivo pada arteri karotis manusia dan <i>ApoE</i> ^{−/−} mice; In Vitro pada <i>VSMCs</i> tikus	64
<i>ATG5-ATG12</i> Complex	Mengurangi-sitokin inflamasi (TNF α , IL1 β)	Positif–Menghambat inflamasi	In Vivo pada <i>Cav-1</i> ^{−/−} dan <i>Ldlr</i> ^{−/−} mice; In Vitro pada <i>endothelial cells</i>	65
<i>LC3</i> dan Beclin-1; ATG5	Mengatur metabolisme kolesterol pada <i>foam cells</i>	Positif–Mengurangi akumulasi kolesterol	In Vivo pada <i>ApoE</i> ^{−/−} mice; In Vitro pada <i>THP-1 macrophage-derived foam</i>	37

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
<i>cells</i>				
<i>LC3</i> , BECN1, ATG5, ATG7, <i>TFEB</i> , <i>AMPK</i> , ULK1, PINK1	Aktivasi <i>autophagy</i> melalui BECN1, <i>LC3</i> , <i>AMPK</i> -MTORC1, <i>TFEB</i> , dan mitofagi ULK1-PINK1 - Mengeliminasi mitokondria rusak	Positif: - Stabilitas plak aterosklerosis - Mengurangi inflamasi - Memperbaiki fungsi mitokondria	Model tikus pada VSMC, hipertrofi ventrikel, dan aneurisma aorta	66
Mitophagy	Selektif mendegradasi mitokondria rusak melalui <i>PINK1/Parkin</i> pathway dan <i>FUNDC1-mediated pathways</i> untuk menjaga homeostasis mitokondria	Positif - Mengurangi stres oksidatif, inflamasi, dan mencegah disfungsi seluler; relevan pada aterosklerosis, kardiomiopati, dan hipertrofi miokardium	Studi eksperimental pada model hewan dan kultur sel	67
ATG5, ATG7, Beclin-1, <i>LC3</i>	Memediasi <i>autophagy</i> melalui penghapusan organel disfungsi, pengendalian ROS, dan regulasi fungsi seluler	Positif - Mencegah disfungsi endotel, apoptosis, dan inflamasi, memperbaiki stabilitas plak aterosklerotik	In vivo (model tikus ApoE ^{-/-} dengan knock-out ATG) dan in vitro (sel endotel, VSMC, dan makrofag)	68
<i>LC3</i> , Beclin-1, Atg Proteins	Regulasi <i>autophagy</i> melalui dan jalur mTOR, <i>AMPK</i> , serta ROS JNK	Positif - Melindungi sel endotel dari stres oksidatif, mencegah apoptosis, dan mendukung fungsi endotel	In vitro (sel endotel manusia) dan in vivo (model tikus aterosklerosis)	69
NLRP3 inflammasome	Aktivasi inflammasome melalui kerusakan mitokondria dan pelepasan cathepsin, ROS, serta ekskresi K ⁺	Negatif- Meningkatkan inflamasi, memicu apoptosis makrofag, dan pembentukan <i>foam cells</i> dalam	Model tikus (ApoE ^{-/-} , Ldlr ^{-/-}), kultur sel endotel, dan makrofag manusia	70

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
aterosklerosis				
ATG5, lncRNA (Chast, HULC, DICER1-AS1)	Ekspresi menurun pada pasien Coronary Artery Disease (CAD), berperan dalam regulasi <i>autophagy</i> dan berkorelasi dengan parameter biokimia (FBS, TG, usia, rasio TG/HDL).	Positif - Gangguan <i>autophagy</i> ; HULC dan DICER1-AS1 potensial sebagai biomarker diferensiasi CAD.	Analisis ekspresi gen dan ROC pada darah perifer pasien CAD vs subjek sehat.	71
Beclin-1, LC3-II	Mengatur degradasi lipid dan stres oksidatif melalui <i>autophagy</i> untuk mencegah disfungsi endotel	Positif - Mengurangi akumulasi lipid, stres oksidatif, dan peradangan, melindungi sel endotel, menghambat perkembangan aterosklerosis	Studi in vitro pada sel endotel dan in vivo pada tikus	72
Atg5, LC3-II	Mengatur pembentukan <i>autophagosome</i> dan pembersihan lipid melalui degradasi lisosomal.	Positif - Mengurangi produksi LDL, IL-6, dan TNF- α , serta menurunkan ekspresi ApoB. Melindungi terhadap inflamasi dan akumulasi LDL pada sel makrofag.	Studi in vitro menggunakan makrofag dari darah pasien CVD yang diisolasi dan dirawat dengan rapamisin sebagai penginduksi <i>autophagy</i> .	73
Atg5, LC3	Mengatur <i>autophagy</i> melalui pembentukan <i>autophagosome</i> , eliminasi organel rusak, dan degradasi lipid intraseluler.	Positif - Mempertahankan homeostasis seluler, mencegah akumulasi lipid, mengurangi inflamasi, dan mendukung stabilitas plak aterosklerosis.	Studi pada tikus apoE-/- dan sampel manusia; paparan stres kronis diinduksi untuk menilai hubungan antara <i>autophagy</i> , inflamasi, dan	74

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
			perkembangan n aterosklerosis.	
PINK1/Parkin	Mengatur mitofagi untuk menghilangkan mitokondria rusak, menstabilkan plak aterosklerosis	Positif - Mencegah progresi aterosklerosis melalui pengurangan inflamasi dan stres oksidatif	Model tikus aterosklerosis	75

Studi-studi ini menunjukkan bahwa *Beclin-1* dan *LC3* adalah penanda penting *autophagy* yang dapat menjaga stabilitas plak aterosklerotik pada model tikus *ApoE*^{-/-} ^{33,34,36,76} Sebanyak sepuluh penelitian mengukur rasio *LC3-II/LC3-I*, di mana enam studi ^{35,37–39,41,77} menunjukkan bahwa *autophagy* memiliki dampak protektif dengan meningkatkan rasio *LC3-II/LC3-I* pada sel endotel atau *foam cells*.

Selain itu, protein *AMPK* dan *TFEB* berperan dalam mengurangi akumulasi lipid di plak, yang dilaporkan oleh beberapa studi. ^{40,49–51,78} Aktivasi *AMPK* dan *TFEB* menghasilkan peningkatan efflux kolesterol, yang mengurangi risiko pembentukan plak baru. Namun, beberapa studi ^{45,46} menemukan bahwa ekspresi *autophagy* yang berlebihan dapat memperburuk kondisi aterosklerosis melalui peningkatan inflamasi endotelial.

Sebanyak delapan penelitian ^{48,53–58,79} melaporkan peran *Beclin1* dalam menjaga stabilitas plak dengan meningkatkan degradasi lipid. Namun, dua penelitian lainnya ^{37,60} menunjukkan penurunan ekspresi *Beclin1*, yang menyebabkan ketidakstabilan pada plak aterosklerotik.

Protein *autophagy* lainnya, seperti *p62* dan *FoxO3*, ditemukan memiliki efek signifikan pada inflamasi vaskular. Tujuh studi ^{32,37,61,62,64,80} melaporkan bahwa ekspresi *p62* menurun dalam beberapa model aterosklerosis, sedangkan ekspresi *FoxO3* meningkat, yang mendukung stabilitas plak dengan mengurangi

stres oksidatif. Intervensi pada jalur *mTOR* juga menunjukkan efek perlindungan terhadap jaringan vaskular pada kondisi aterosklerosis.^{43,61}

Dari 45 studi yang dianalisis, hampir semua melaporkan bahwa mekanisme *autophagy* dalam bentuk peningkatan ekspresi *Beclin-1*, *LC3*, *AMPK*, dan *FoxO1* berkorelasi positif dengan stabilitas plak dan pengurangan inflamasi. Namun, beberapa studi juga menyoroti bahwa *autophagy* berlebihan atau disfungsi dalam jalur *mTOR* dapat meningkatkan risiko pembentukan plak, terutama dalam kondisi inflamasi kronis.^{63,65}

4.2. Pembahasan

4.2.1. Mekanisme Protein *Autophagy* dalam Patogenesis Aterosklerosis

Autophagy adalah proses biologis yang berperan penting dalam homeostasis seluler, terutama dalam aterosklerosis. Proses ini melibatkan degradasi dan daur ulang komponen seluler, termasuk organel yang rusak, lipid, dan protein misfolded. Berdasarkan penelitian yang dirangkum dalam Tabel 1, *autophagy* menunjukkan efek dualistik dalam aterosklerosis, dengan potensi protektif dan patogenik tergantung pada protein yang terlibat, mekanisme spesifik, dan kondisi mikro lingkungan seluler. Protein seperti *Beclin-1* dan *LC3* berperan penting dalam *autophagy*. *Beclin-1* bersama *LC3* sering dilaporkan memiliki peran protektif dalam stabilitas plak aterosklerotik. Sebagai contoh, *Beclin-1* yang diinduksi oleh *FGF21* meningkatkan efflux kolesterol melalui upregulasi *RACK1*, mengurangi akumulasi kolesterol dalam foam cells. Hal serupa diamati pada studi naringenin yang menunjukkan pengurangan lipid pada plak aterosklerotik melalui aktivasi *LC3*. Studi in vivo menggunakan model *ApoE*^{-/-} mice dan in vitro pada foam cells memperkuat efek protektif ini, menunjukkan bahwa mekanisme yang melibatkan *LC3* dan *Beclin-1* dapat menstabilkan plak dengan cara yang signifikan.³⁸ Selain itu, *LC3B* yang diaktivasi bersama *Beclin-1* juga dilaporkan mendukung viabilitas sel promonositik dengan memitigasi stres oksidatif.⁴²

Autophagy juga dipengaruhi oleh jalur molekuler seperti *TFEB* dan *AMPK*. Aktivasi *TFEB*, terutama dalam kombinasi dengan modulasi epigenetik melalui sumbu *TFEB-P300-BRD4*, mengurangi inflamasi dan akumulasi lipid

dalam foam cells. Jalur ini memberikan efek positif yang penting pada integritas plak aterosklerotik.⁴⁵ *AMPK*, melalui aktivasi *autophagy*, membantu menjaga stabilitas plak dengan menurunkan akumulasi lipid dan meningkatkan degradasi kolesterol.³⁴ Studi yang menggunakan model *ApoE*^{-/-} *mice* menunjukkan bahwa *TFEB* dan *AMPK* berkontribusi pada efisiensi metabolisme lipid, sehingga mengurangi risiko progresi aterosklerosis. Di sisi lain, beberapa protein menunjukkan efek negatif pada patofisiologi aterosklerosis dengan menekan *autophagy*. Sebagai contoh, *ARG2* diketahui meningkatkan ekspresi *RPS6K1* dan menekan *PRKAA/AMPK*, yang berdampak pada penurunan *autophagy* endotel dan peningkatan lesi aterosklerotik.³⁹ Penelitian ini menyoroti pentingnya regulasi jalur molekuler yang tepat untuk memastikan bahwa *autophagy* berfungsi sebagai mekanisme protektif. Demikian pula, *miR-30* yang menekan translasi *ATG6* menunjukkan efek negatif dengan meningkatkan pembentukan plak, memperparah kondisi aterosklerosis.³⁵ Aktivasi jalur *PI3K/AKT/mTOR* yang diinduksi oleh kompleks *oxLDL/β2GPI* juga menyebabkan disfungsi endotel, yang merupakan faktor penting dalam progresi aterosklerosis.³²

Mitophagy, subtype *autophagy* yang secara selektif mendegradasi mitokondria yang rusak, juga berperan dalam aterosklerosis. Jalur *PINK1/Parkin* diketahui berfungsi menurunkan inflamasi dan stres oksidatif, yang mendukung stabilitas plak aterosklerotik.⁷⁵ Dalam model tikus aterosklerosis, mitophagy mengurangi akumulasi ROS (*reactive oxygen species*), mencegah disfungsi seluler, dan menghambat progresi penyakit. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa jalur *FUNDC1-mediated pathways* juga relevan dalam menjaga homeostasis mitokondria, memberikan perlindungan tambahan terhadap stres oksidatif. *Autophagy* tidak hanya memengaruhi integritas plak, tetapi juga memiliki implikasi pada inflamasi dan metabolisme lipid. Sebagai contoh, kompleks *ATG5-ATG12* menunjukkan kemampuan untuk mengurangi ekspresi sitokin inflamasi seperti *TNFα* dan *IL1β*, memberikan perlindungan terhadap inflamasi kronis yang sering menyertai aterosklerosis.⁶⁷ *ATG5* juga membantu dalam pengaturan stres oksidatif dan akumulasi lipid pada foam cells, sebagaimana ditunjukkan dalam studi in vivo menggunakan tikus *ApoE*^{-/-}.⁵⁵

Dengan demikian, protein-protein ini berperan dalam mengurangi risiko pembentukan plak aterosklerotik yang lebih lanjut.

Namun, efek patogenik *autophagy* juga perlu diperhatikan. Sebagai contoh, *ASK1* yang diaktifkan bersama *CD36* meningkatkan apoptosis dan *autophagy* yang berlebihan pada sel endotel senescent, memperburuk disfungsi vaskular.⁵¹ Demikian pula, glukosa tinggi yang meningkatkan transitisos LDL melalui interaksi *CAVI-LC3B* menyebabkan akumulasi lipid di ruang subendotel, memperburuk kondisi aterosklerotik.⁵⁷ Kondisi ini menunjukkan pentingnya pengendalian kadar glukosa dan regulasi *autophagy* untuk mencegah dampak negatif pada kesehatan vaskular. Penelitian lebih lanjut menyoroti bahwa *autophagy* memiliki potensi terapeutik yang besar dalam pengelolaan aterosklerosis. Pengembangan terapi berbasis *autophagy*, seperti penggunaan senyawa yang menginduksi jalur protektif atau menghambat mekanisme patogenik, dapat membantu mengurangi risiko penyakit. Sebagai contoh, modulasi ekspresi gen seperti *HULC* dan *DICER1-ASI* berpotensi menjadi biomarker untuk diagnosis dan diferensiasi pasien dengan penyakit arteri koroner.⁷¹ Selain itu, penggunaan senyawa seperti rapamisin untuk menginduksi *autophagy* telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam studi in vitro dengan mengurangi inflamasi dan akumulasi lipid.⁷³

Pemahaman yang lebih baik tentang jalur *autophagy* juga menawarkan peluang untuk strategi pencegahan. Aktivasi *TFEB*, *AMPK*, dan jalur *PINK1/Parkin* dapat digunakan untuk mengurangi inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memperlambat progresi aterosklerosis. Sebaliknya, penghambatan jalur patogenik seperti *ARG2/mTOR* dan *PI3K/AKT/mTOR* dapat mencegah disfungsi endotel dan pembentukan plak yang berlebihan. Pendekatan ini dapat diintegrasikan ke dalam terapi farmakologis yang ada atau dikembangkan sebagai intervensi baru.

4.2.2. Dampak Overaktivasi Autophagy

Autophagy adalah proses degradasi intraseluler melalui jalur lisosomal yang berperan dalam menjaga homeostasis sel dengan mengeliminasi protein dan

organel yang rusak, serta menyediakan substrat metabolik yang dibutuhkan sel terutama dalam kondisi stres seperti kekurangan nutrisi. Pada kondisi normal atau tingkat *autophagy* yang moderat, proses ini berfungsi protektif dengan mencegah akumulasi komponen seluler yang berbahaya. Namun, bila *autophagy* teraktivasi secara berlebihan, mekanisme tersebut justru dapat memicu kematian sel melalui jalur yang dikenal sebagai autosis. Autosis ditandai dengan akumulasi autophagosom dan autolisosom, deformasi bentuk inti sel (misalnya, permukaan inti yang cekung), serta pembengkakan ruang perinuklear, yang berbeda secara morfologis dengan apoptosis atau nekrosis. Selain itu, proses autosis ini bergantung pada aktivitas Na^+/K^+ -ATPase, sehingga penghambatan enzim tersebut—misalnya melalui penggunaan cardiac glycosides—dapat mengurangi atau mencegah terjadinya autosis.⁸¹

Sementara itu, jalur sinyal *mTORC1* memiliki peran dalam regulasi *autophagy*. *Inhibitor mTORC1* seperti everolimus digunakan untuk menstimulasi *autophagy* dengan cara menghambat aktivitas *mTORC1*, sehingga menurunkan fosforilasi target-target sensitif seperti *S6 ribosomal protein* (S6rp) dan mendorong dephosphorylasi protein inisiator *autophagy*, misalnya *ULK1*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian everolimus secara jangka pendek selama tiga hari pada tikus transgenik *GFP-LC3* efektif menghambat *mTORC1* di hati, terbukti dari penurunan fosforilasi *mTOR* dan *S6rp* serta peningkatan rasio *LC3-II* terhadap *LC3-I* dan akumulasi puncta *LC3* yang mengindikasikan induksi *autophagy*. Namun, apabila pemberian everolimus dilakukan secara kontinu selama 28 hari, sel-sel mengalami adaptasi yang menghasilkan resistensi terhadap penghambatan *mTORC1*. Resistensi ini ditandai dengan hiperfosforilasi *Akt1*, kegagalan menurunkan fosforilasi *mTOR* dan *S6rp*, serta penurunan ekspresi marker-marker *autophagy* seperti rasio *LC3-II/LC3-I* dan tingkat *SQSTM1*. Bahkan, pemberian obat secara intermittent selama 56 hari hanya sebagian dapat memulihkan sensitivitas *mTORC1* pada target yang sangat sensitif seperti S6rp, tetapi tidak cukup untuk menginduksi *autophagy* secara signifikan karena substrate lain, seperti *ULK1*, tetap terfosforilasi.⁸²

Penelitian terdahulu menekankan pentingnya keseimbangan dalam regulasi *autophagy*. Di satu sisi, *autophagy* yang teraktivasi secara moderat mendukung perbaikan dan pemeliharaan fungsi seluler, sedangkan overaktivasi *autophagy* dapat berakibat pada autosis yang merusak. Di sisi lain, penghambatan *mTORC1* dengan obat seperti everolimus perlu dikelola dengan cermat karena pemberian yang terus-menerus dapat memicu mekanisme adaptasi seluler yang menyebabkan resistensi terhadap obat dan menurunkan kapasitas sel untuk menginduksi *autophagy*. Pemahaman mendalam mengenai dinamika ini sangat diperlukan untuk pengembangan strategi terapeutik, terutama dalam pengobatan kondisi kronis seperti aterosklerosis, di mana regulasi *autophagy* dan jalur *mTORC1* berperan dalam patogenesis dan respons pengobatan.^{81,82}

4.2.3. Implikasi Terapeutik

Implikasi terapeutik dari modulasi *autophagy* pada aterosklerosis berpotensi mendukung berbagai mekanisme protektif protein *autophagy* dalam patogenesis aterosklerosis. Sebagai contoh, penggunaan rapamycin sebagai penghambat *mTORC1* telah terbukti efektif dalam mengurangi beban aterosklerosis melalui peningkatan *autophagy*. Rapamycin menghambat *mTORC1*, yang pada kondisi normal menekan proses *autophagy*, sehingga penghambatan ini membebaskan dan mengaktifkan *autophagy*. Aktivasi *autophagy* meningkatkan peran protein seperti *Beclin-1* dan *LC3* yang mendukung pembentukan autophagosome untuk mendaur ulang komponen seluler, termasuk lipid berlebih dalam *foam cells*. Dengan demikian, *autophagy* membantu mengurangi akumulasi lipid dan membersihkan sel-sel yang rusak, yang berkontribusi pada stabilitas plak aterosklerotik dan mengurangi risiko pecahnya plak yang dapat memicu kejadian kardiovaskular akut.³³

Studi praklinis juga menunjukkan bahwa rapamycin meningkatkan ekspresi *LC3*, yang mendukung pembentukan *autophagosome* dan penghapusan lipid intraseluler pada plak aterosklerotik.⁵⁵ Rapamycin meningkatkan ekspresi *LC3* melalui penghambatan *mTORC1*, yang memfasilitasi pembentukan autophagosome dalam sel. Peningkatan *LC3* mendukung terbentuknya

autophagosome yang efektif untuk menyelubungi dan mengeliminasi lipid intraseluler, terutama lipid yang menumpuk di dalam *foam cells* pada plak aterosklerotik. Proses ini membantu mengurangi akumulasi lipid, memperbaiki homeostasis seluler, dan pada akhirnya meningkatkan stabilitas plak, sehingga berpotensi menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular.

Penggunaan pendekatan *mTORC-independen*, seperti trehalose dan spermidine, memberikan alternatif yang menjanjikan. Trehalose, yang meningkatkan *autophagy* melalui jalur non-mTORC, menunjukkan kemampuan untuk menurunkan akumulasi lipid dan inflamasi pada model tikus ApoE $\square/\square$.⁸³ Hal ini sejalan dengan peran *TFEB* dan *AMPK* dalam menginduksi degradasi lipid, yang mengurangi akumulasi lipid pada plak aterosklerotik.³⁴ Selain itu, spermidine telah terbukti menghambat inflamasi melalui regulasi epigenetik p300 dan mengurangi ukuran inti nekrotik dalam plak aterosklerotik, yang relevan dengan temuan bahwa *autophagy* yang diinduksi *TFEB-P300-BRD4* dapat menurunkan inflamasi dan akumulasi lipid pada *foam cells*.⁴⁵

Beberapa obat kardiovaskular konvensional juga memodulasi *autophagy*, seperti statin yang meningkatkan aliran *autophagy* pada makrofag untuk mencegah akumulasi *oxLDL*.⁸⁴ Efek ini mendukung pengamatan bahwa protein seperti *ATG7* dapat menjaga homeostasis lipid dalam pembuluh darah dengan mengurangi beban lipid.⁴³ Telmisartan, sebagai pemicu *autophagy* melalui *PPAR γ* , telah terbukti mengurangi lipid akumulasi pada VSMC, yang relevan dengan peran protein seperti *ATG2B* dalam menghambat proliferasi sel otot polos dan menjaga stabilitas plak.⁶⁴ Selain itu, metformin, yang diketahui meningkatkan *autophagy* pada sel endotel dan VSMC, sejalan dengan temuan bahwa *LC3* dan *Beclin-1* dapat mengurangi apoptosis pada sel endotel melalui respons terhadap stres oksidatif.⁵⁰ Namun, tantangan dalam modulasi *autophagy* mencakup risiko efek samping sistemik, terutama karena *autophagy* juga dapat memberikan keuntungan untuk sel neoplastik. Oleh karena itu, target spesifik seperti *ATG7* atau *ATG5* sedang dieksplorasi sebagai pendekatan yang lebih aman.^{85,86} Misalnya, *ATG5-ATG12* complex telah terbukti mengurangi sitokin inflamasi seperti *TNF α* dan *IL1 β* , yang secara langsung menghambat inflamasi dan

mendukung stabilitas plak.⁶⁷ Pendekatan ini konsisten dengan perlunya modulasi *autophagy* yang terkontrol untuk menghindari induksi berlebihan yang dapat memicu kematian sel *autophagy*.⁸⁷

4.3. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, sebagian besar data berasal dari studi cross-sectional dan in vitro, sehingga tidak menggambarkan perubahan jangka panjang *autophagy* dalam aterosklerosis. Kedua, variabilitas metodologi antar studi menciptakan hasil yang berbeda dan menyulitkan generalisasi penelitian. Ketiga, sebagian besar bukti berasal dari model hewan atau uji in vitro, sehingga perlu uji klinis lebih lanjut untuk validasi pada manusia.

Selain itu, belum ada rekomendasi pasti mengenai tingkat aktivitas *autophagy* yang optimal, karena aktivitas berlebih dapat mengganggu stabilitas plak. Penelitian ini juga kurang mengeksplorasi faktor eksternal lain yang mungkin berpengaruh, seperti genetik dan gaya hidup, serta efek samping dari stimulasi *autophagy* yang tidak terkontrol. Keterbatasan ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memperkuat dan memvalidasi penelitian.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Penelitian ini berhasil mencapai tujuan utamanya untuk memahami dan menguraikan dampak *autophagy* terhadap pembentukan dan perbaikan plak aterosklerosis. Berdasarkan hasil analisis sistematis terhadap 45 studi, *autophagy* menunjukkan peran dualistik—sebagai mekanisme protektif dan patogenik—tergantung pada protein yang terlibat, jalur molekuler, serta kondisi mikro lingkungan seluler. Secara khusus, tujuan penelitian dijawab sebagai berikut:

1. Protein *autophagy* dalam Pembentukan Aterosklerosis

Protein seperti Beclin-1, *LC3*, *TFEB*, *AMPK*, dan FoxO1 memiliki efek protektif dengan meningkatkan stabilitas plak, mengurangi akumulasi lipid, dan menurunkan inflamasi. Sebaliknya, protein seperti ARG2, miR-30, dan jalur *PI3K/AKT/mTOR* menunjukkan efek patogenik, memperburuk kondisi aterosklerosis melalui peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel.

2. Mekanisme protein *autophagy* dalam Patogenesis Aterosklerosis

Autophagy melibatkan jalur molekuler seperti *AMPK*, *TFEB*, dan *PINK1/Parkin* yang berkontribusi terhadap degradasi lipid, pengurangan stres oksidatif, serta perbaikan homeostasis mitokondria. Namun, disfungsi jalur *autophagy*, terutama yang diinduksi oleh inflamasi kronis atau regulasi yang tidak tepat, dapat mempercepat pembentukan plak dan memperburuk patogenesis aterosklerosis.

Penelitian ini juga menyoroti potensi terapeutik modulasi *autophagy*, seperti penggunaan rapamycin, *TFEB* activator, dan senyawa lain untuk mengurangi akumulasi lipid dan inflamasi. Namun, untuk menghindari risiko efek samping sistemik, pendekatan yang lebih terfokus dan terkontrol perlu dikembangkan.

5.2. Saran

1. Pengembangan Uji Klinis: Diperlukan uji klinis lebih lanjut untuk memvalidasi penelitian mengenai peran protektif *autophagy* dalam aterosklerosis pada manusia, guna memastikan efektivitas dan keamanan pendekatan terapi berbasis modulasi *autophagy*.
2. Penelitian Mendalam tentang Dosis Optimal: Studi lanjutan sebaiknya difokuskan pada penentuan dosis atau tingkat aktivitas *autophagy* yang optimal. Ini penting agar *autophagy* dapat dimanfaatkan sebagai mekanisme protektif tanpa menimbulkan risiko destabilitas plak akibat aktivitas berlebihan.
3. Eksplorasi Faktor Eksternal Lainnya: Selain faktor pemicu *autophagy* seperti *oxLDL* dan stres oksidatif, penelitian berikutnya dapat mengeksplorasi faktor eksternal lain seperti gaya hidup, genetik, dan pengaruh terapi farmakologis untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang bagaimana faktor-faktor ini berinteraksi dengan *autophagy* dalam patogenesis aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization. 2020;
2. Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–38.
5. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):692–702.
6. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. *Cell*. 2001 Feb;104(4):503–16.
7. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015 Mar;161(1):161–72.
8. Mizushima N, Levine B. *Autophagy* in Human Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 15;383(16):1564–76.
9. Levine B, Kroemer G. Biological Functions of *Autophagy* Genes: A Disease Perspective. *Cell*. 2019 Jan;176(1–2):11–42.
10. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*. 2011 Nov;147(4):728–41.
11. Choi AMK, Ryter SW, Levine B. *Autophagy* in Human Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Feb 14;368(7):651–62.
12. Schrijvers DM, De Meyer GRY, Kockx MM, Herman AG, Martinet W. Phagocytosis of Apoptotic Cells by Macrophages Is Impaired in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jun;25(6):1256–61.
13. Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating *autophagy* in normal brain aging and in Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Aug 10;107(32):14164–9.

14. Kroemer G, Mariño G, Levine B. *Autophagy* and the Integrated Stress Response. *Mol Cell*. 2010 Oct;40(2):280–93.
15. Kumar N, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Professional Edition. Canada: Elsevier health sciences; 2014.
16. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty. 7th ed. Philadelphia: PA: Wolters Kluwer; 2020.
17. Sillen M, Weeks SD, Strelkov S V., Declerck PJ. Structural Insights into the Mechanism of a Nanobody That Stabilizes PAI-1 and Modulates Its Activity. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 15;21(16):5859.
18. Johnson JL, Newby AC. Macrophage heterogeneity in atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Oct;20(5):370–8.
19. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 21;352(16):1685–95.
20. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 16;5(1):56.
21. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620–36.
22. Stary HC. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1177–8.
23. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):732–49.
24. Anlamlert W, Lenbury Y, Bell J. Modeling fibrous cap formation in atherosclerotic plaque development: stability and oscillatory behavior. *Adv Differ Equ*. 2017 Dec 10;2017(1):195.
25. Handayani A, Kaban K, Nasri M, Mukhtar Z, Siregar AA. Shock Index as Simple Clinical Independent Predictor of In-hospital MACEs in NSTEMI Patients Presenting with Heart Failure. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2017 Jun 30;81–8.

26. Mayfa RK, Handayani A, Batubara HJS, Putri SD. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tingkat Kepatuhan Menghentikan Kebiasaan Merokok Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Kedokteran Anatomica/ Anatomica Medical Journal (AMJ)*. 2024;7(2):45–52.
27. Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, Kondo H, Kawada H, Moriyama N, et al. Gd³⁺EOB-DTPA-enhanced MR imaging: Prediction of hepatic fibrosis stages using liver contrast enhancement index and liver-to-spleen volumetric ratio. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Nov 30;36(5):1148–53.
28. Settembre C, Di Malta C, Polito VA, Arencibia MG, Vetrini F, Erdin S, et al. *TFEB* Links *Autophagy* to Lysosomal Biogenesis. *Science* (1979). 2011 Jun 17;332(6036):1429–33.
29. Okamoto K. Organellophagy: Eliminating cellular building blocks via selective autophagy. *Journal of Cell Biology*. 2014 May 26;205(4):435–45.
30. Hansen M, Rubinsztein DC, Walker DW. *Autophagy* as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Sep 13;19(9):579–93.
31. Michiels CF, Schrijvers DM, De Meyer GRY, Martinet W. The Role of *Autophagy* in Atherosclerosis. In: *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging*. Elsevier; 2014. p. 79–90.
32. Zhang K, Wang Q, Zhong B, Gong Z. LUCAT1 as an oncogene in tongue squamous cell carcinoma by targeting miR-375 expression. *J Cell Mol Med*. 2021 May 30;25(10):4543–50.
33. Zhu YN, Fan WJ, Zhang C, Guo F, Li W, Wang YF, et al. Role of *autophagy* in advanced atherosclerosis. *Mol Med Rep*. 2017 May;15(5):2903–8.
34. Yan S. Role of *TFEB* in *Autophagy* and the Pathogenesis of Liver Diseases. *Biomolecules*. 2022 May 6;12(5):672.
35. Zhang T, Tian F, Wang J, Jing J, Zhou SS, Chen YD. Endothelial Cell *Autophagy* in Atherosclerosis is Regulated by miR-30-Mediated

- Translational Control of ATG6. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(4):1369–78.
36. Zhao R, Xiao H, Jin T, Xu F, Li Y, Li H, et al. Naringenin promotes cell *autophagy* to improve high-fat-diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2021;54(4).
 37. Xiaolong L, Dongmin G, Liu M, Zuo W, Huijun H, Qiufen T, et al. *FGF21* induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via *RACK1* up-regulation. *J Cell Mol Med*. 2020 May 30;24(9):4992–5006.
 38. Xiong Y, Yepuri G, Forbitech M, Yu Y, Montani JP, Yang Z, et al. *ARG2* impairs endothelial *autophagy* through regulation of MTOR and *PRKAA/AMPK* signaling in advanced atherosclerosis. *Autophagy*. 2014 Dec 2;10(12):2223–38.
 39. Wu Q, Hu Y, Jiang M, Wang F, Gong G. Effect of *Autophagy* Regulated by Sirt1/FoxO1 Pathway on the Release of Factors Promoting Thrombosis from Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 24;20(17):4132.
 40. Vurusaner B, Gargiulo S, Testa G, Gamba P, Leonarduzzi G, Poli G, et al. The role of *autophagy* in survival response induced by 27-hydroxycholesterol in human promonocytic cells. *Redox Biol*. 2018 Jul;17:400–10.
 41. Torisu K, Singh KK, Torisu T, Lovren F, Liu J, Pan Y, et al. Intact endothelial *autophagy* is required to maintain vascular lipid homeostasis. *Aging Cell*. 2016 Feb 24;15(1):187–91.
 42. Kim S, Lee W, Cho K. P62 Links the *Autophagy* Pathway and the Ubiquitin-Proteasome System in Endothelial Cells during Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 21;22(15):7791.
 43. Li X, Zhu R, Jiang H, Yin Q, Gu J, Chen J, et al. *Autophagy* enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the *TFEB*–P300–BRD4 axis. *Acta Pharm Sin B*. 2022 May;12(5):2280–99.
 44. Ma C, Lu T, He Y, Guo D, Duan L, Jia R, et al. Comprehensive analysis of autophagy-related gene expression profiles identified five gene biomarkers

- associated with immune infiltration and advanced plaques in carotid atherosclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Mar 23;18(1):66.
45. García-Miguel M, Riquelme JA, Norambuena-Soto I, Morales PE, Sanhueza-Olivares F, Nuñez-Soto C, et al. *Autophagy* mediates tumor necrosis factor- α -induced phenotype switching in vascular smooth muscle A7r5 cell line. *PLoS One*. 2018 May 11;13(5):e0197210.
 46. Gao J, Chen X, Shan C, Wang Y, Li P, Shao K. *Autophagy* in cardiovascular diseases: role of noncoding RNAs. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Mar;23:101–18.
 47. He K, Sun H, Zhang J, Zheng R, Gu J, Luo M, et al. Rab7-mediated *autophagy* regulates phenotypic transformation and behavior of smooth muscle cells via the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway in human aortic dissection. *Mol Med Rep*. 2019 Feb 14;
 48. Hassanpour M, Rahbarghazi R, Nouri M, Aghamohammadzadeh N, Safaei N, Ahmadi M. Role of *autophagy* in atherosclerosis: foe or friend? *J Inflamm*. 2019 Dec 2;16(1):8.
 49. Cho K, Choi SH. ASK1 Mediates Apoptosis and *Autophagy* during oxLDL-CD36 Signaling in Senescent Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Oct 22;2019:1–10.
 50. Clement M, Raffort J, Lareyre F, Tsiantoulas D, Newland S, Lu Y, et al. Impaired *Autophagy* in CD11b⁺ Dendritic Cells Expands CD4⁺ Regulatory T Cells and Limits Atherosclerosis in Mice. *Circ Res*. 2019 Nov 8;125(11):1019–34.
 51. Feng X, Yuan Y, Wang C, Feng J, Yuan Z, Zhang X, et al. *Autophagy* involved in lipopolysaccharide-induced foam cell formation is mediated by adipose differentiation-related protein. *Lipids Health Dis*. 2014 Dec 9;13(1):10.
 52. Fetterman JL, Holbrook M, Flint N, Feng B, Bretón-Romero R, Linder EA, et al. Restoration of *autophagy* in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling. *Atherosclerosis*. 2016 Apr;247:207–17.

53. Chen Y, Zeng A, He S, He S, Li C, Mei W, et al. Autophagy-Related Genes in Atherosclerosis. *J Healthc Eng.* 2021 Jul 2;2021:1–11.
54. Amersfoort J, Douna H, Schaftenaar FH, Foks AC, Kröner MJ, van Santbrink PJ, et al. Defective *Autophagy* in T Cells Impairs the Development of Diet-Induced Hepatic Steatosis and Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2018 Dec 12;9.
55. Bai X, Yang X, Jia X, Rong Y, Chen L, Zeng T, et al. CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated *autophagy* regulates high glucose-stimulated LDL transcytosis. *Autophagy.* 2020 Jun 2;16(6):1111–29.
56. Chen T, Li T, Wang J. p53 mediates PEDF-induced *autophagy* in human umbilical vein endothelial cells through sestrin2 signaling. *Mol Med Rep.* 2019 Jun 3;
57. Bu S, Singh KK. Epigenetic Regulation of *Autophagy* in Cardiovascular Pathobiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 18;22(12):6544.
58. Gu X, Hou J, Rao J, Weng R, Liu S. LncRNA MALAT1 suppresses monocyte-endothelial cell interactions by targeting miR-30b-5p and enhancing ATG5-mediated autophagy. *Heliyon.* 2024 Apr;10(7):e28882.
59. Qian Y, He Y, Qiong A, Zhang W. Tanshinone IIA Regulates MAPK/mTOR Signal-Mediated *Autophagy* to Alleviate Atherosclerosis through the miR-214-3p/ATG16L1 Axis. *Int Heart J.* 2023 Sep 30;64(5):23–087.
60. Suzuki K, Ohkuma M, Someya A, Mita T, Nagaoka I. Human Cathelicidin Peptide LL-37 Induces Cell Death in Autophagy-Dysfunctional Endothelial Cells. *The Journal of Immunology.* 2022 May 1;208(9):2163–72.
61. Chen Z, Ouyang C, Zhang H, Gu Y, Deng Y, Du C, et al. Vascular smooth muscle cell-derived hydrogen sulfide promotes atherosclerotic plaque stability via *TFEB* (transcription factor EB)-mediated autophagy. *Autophagy.* 2022 Oct 3;18(10):2270–87.
62. Zheng L, Wang Z, Li Z, Wang M, Wang W, Chang G. MicroRNA-130a inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells by suppressing *autophagy* via ATG2B. *J Cell Mol Med.* 2021 Apr 21;25(8):3829–39.

63. Zhang H, Ge S, Ni B, He K, Zhu P, Wu X, et al. Augmenting ATG14 alleviates atherosclerosis and inhibits inflammation via promotion of autophagosome-lysosome fusion in macrophages. *Autophagy*. 2021 Dec 2;17(12):4218–30.
64. Pi S, Mao L, Chen J, Shi H, Liu Y, Guo X, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting *autophagy* in advanced atherosclerosis. *Autophagy*. 2021 Apr 3;17(4):980–1000.
65. Zhang X, Ramírez CM, Aryal B, Madrigal-Matute J, Liu X, Diaz A, et al. Cav-1 (Caveolin-1) Deficiency Increases *Autophagy* in the Endothelium and Attenuates Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Jun;40(6):1510–22.
66. Gatica D, Chiong M, Lavandero S, Klionsky DJ. The role of *autophagy* in cardiovascular pathology. Vol. 118, *Cardiovascular Research*. Oxford University Press; 2022. p. 934–50.
67. Li A, Gao M, Liu B, Qin Y, chen L, Liu H, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. Vol. 13, *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2022.
68. Henderson JM, Weber C, Santovito D. Beyond self-recycling: Cell-specific role of *autophagy* in atherosclerosis. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021. p. 1–21.
69. Carresi C, Mollace R, Macri R, Scicchitano M, Bosco F, Scarano F, et al. Oxidative stress triggers defective *autophagy* in endothelial cells: Role in atherothrombosis development. Vol. 10, *Antioxidants*. MDPI; 2021. p. 1–27.
70. Li X, Zhu X, Wei Y. *Autophagy* in Atherosclerotic Plaque Cells: Targeting NLRP3 Inflammasome for Self-Rescue. Vol. 13, *Biomolecules*. MDPI; 2023.
71. Ebadi N, Ghafouri-Fard S, Taheri M, Arsang-Jang S, Parsa SA, Omrani MD. Dysregulation of autophagy-related lncRNAs in peripheral blood of coronary artery disease patients. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 15;867.

72. Hua Y, Zhang J, Liu Q, Su J, Zhao Y, Zheng G, et al. The Induction of Endothelial *Autophagy* and Its Role in the Development of Atherosclerosis. Vol. 9, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media S.A.; 2022.
73. Khalil H, Abd El Maksoud AI, Alian A, El-Hamady WA, Daif AA, Awad AM, et al. Interruption of Autophagosome Formation in Cardiovascular Disease, an Evidence for Protective Response of Autophagy. *Immunol Invest*. 2020 Apr 2;49(3):249–63.
74. Li N, Zhang RX, Xie XJ, Gu HF. *Autophagy* in chronic stress induced atherosclerosis. Vol. 503, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2020. p. 70–5.
75. Poznyak A V., Nikiforov NG, Wu WK, Kirichenko T V., Orekhov AN. *Autophagy* and mitophagy as essential components of atherosclerosis. Vol. 10, Cells. MDPI; 2021. p. 1–18.
76. Zhang W, Xu W, Chen W, Zhou Q. Interplay of *Autophagy* Inducer Rapamycin and Proteasome Inhibitor MG132 in Reduction of Foam Cell Formation and Inflammatory Cytokine Expression. *Cell Transplant*. 2018 Aug 12;27(8):1235–48.
77. Wang S, Robinet P, Smith JD, Gulshan K. Free-cholesterol-mediated *autophagy* of ORMDL1 stimulates sphingomyelin biosynthesis. *Autophagy*. 2015 Jul 3;11(7):1207–8.
78. Kim Y, Lee JS, Cho WK. Factors Associated with Successful Smoking Cessation According to Age Group: Findings of an 11-Year Korea National Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 7;18(4):1576.
79. He K, Sun H, Zhang J, Zheng R, Gu J, Luo M, et al. Rab7-mediated *autophagy* regulates phenotypic transformation and behavior of smooth muscle cells via the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway in human aortic dissection. *Mol Med Rep*. 2019 Feb 14;
80. Qian Y, He Y, Qiong A, Zhang W. Tanshinone IIA Regulates MAPK/mTOR Signal-Mediated *Autophagy* to Alleviate Atherosclerosis through the miR-214-3p/ATG16L1 Axis. *Int Heart J*. 2023 Sep 30;64(5):23–087.

81. Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter RM, Wei Y, Ginet V, Zhang L, et al. Autosis is a Na^+/K^+ -ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Dec 17;110(51):20364–71.
82. Kurdi A, De Doncker M, Leloup A, Neels H, Timmermans J, Lemmens K, et al. Continuous administration of the mTORC1 inhibitor everolimus induces tolerance and decreases *autophagy* in mice. *Br J Pharmacol*. 2016 Dec 23;173(23):3359–71.
83. Sergin I, Evans TD, Zhang X, Bhattacharya S, Stokes CJ, Song E, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis. *Nat Commun*. 2017 Jun 7;8.
84. Peng S, Xu LW, Che XY, Xiao QQ, Pu J, Shao Q, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory response, attenuates lipid deposition, and improves the stability of vulnerable atherosclerotic plaques by modulating autophagy. *Front Pharmacol*. 2018 May 3;9(MAY).
85. Ren J, Zhang Y. Targeting *Autophagy* in Aging and Aging-Related Cardiovascular Diseases. Vol. 39, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1064–76.
86. Scrivo A, Bourdenx M, Pampliega O, Cuervo AM. Selective *autophagy* as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 802–15.
87. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: The interplay of *autophagy* and apoptosis. Vol. 15, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014. p. 81–94.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Proses Seleksi Artikel

The image shows two screenshots related to article selection. The top screenshot is a PubMed search results page for the query "autophagy and atherosclerosis". It displays 1,323 results. Two results are visible:

- Autophagy, Hyperlipidemia, and Atherosclerosis.** Miao J, Zang X, Cui X, Zhang J. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:237-264. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_18. PMID: 32671753 Review. Hyperlipidemia is considered to be a very dangerous factor leading to cardiovascular and cerebrovascular diseases, especially **atherosclerosis**. This chapter mainly introduces the key role of **autophagy** in hyperlipidemia and **atherosclerosis**, that is, impaired li ...
- Apoptosis, autophagy and atherosclerosis: Relationships and the role of Hsp27.** Shan R, Liu N, Yan Y, Liu B. *Pharmacol Res.* 2021 Apr;166:105169. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105169. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053445 Review. Endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and macrophages play important roles in the

The bottom screenshot shows the Rayyan review interface for the same search results. It displays 2,051 documents found. The interface includes a search bar, filters, and a table of results. The table has columns for Document title, Authors, Source, Year, and Citations. The interface also shows a "Data Summary" section with a table of document counts:

Imported Data	Detected Duplicates	Unresolved Duplicates	Resolved Duplicates
3,374	0	0	0

Identification

Resolve Duplicates

Comparing 1 and 2 out of 2 Articles

Depletion of β -arrestin-1 in macrophages enhances atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice.

Authors: Shao BZ, Liu MZ, Zhu DN, Yan H, Ke P, Wei W, Han T, Liu C

Date: 2023-12-01

Journal: International Immunopharmacology - Volume 125, Issue 0, pp. 111085 - published 2023-12-01

DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111085

Publication Types:

Similarity: 88% [Keep Left Article](#)

Depletion of β -arrestin-1 in macrophages enhances atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice

Authors: Shao, B-Z, Liu, M-Z, Zhu, D-N, Yan, H, Ke, P, Wei, W, Han, T, Liu, C.

Date: 2023-01-01

Journal: International Immunopharmacology - Volume 125, Issue 0, pp. - published 2023-01-01

DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111085

Publication Types:

Similarity: 88% [Keep Right Article](#)

2358 Done | 52 Articles Left to Resolve

Un-matched information Extra information

Screening

Detected Duplicates

2,410

Detect Duplicates

Autophagy in atherosclerosis

Overview Review Data **Screening** Full Text Screening

Showing 2,154 Undecided Articles

Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease.

Abstract: Autophagy contributes to the maintenance of intracellular homeostasis in most **cells** of cardiovascular origin, including cardiomyocytes, endothelial **cells**, and arterial smooth muscle **cells**. Mitophagy is an autophagic response that specifically targets damaged, and hence potentially cytotoxic, mitochondria. As these organelles occupy a critical position in the bioenergetics of the cardiovascular system, mitophagy is particularly important for cardiovascular homeostasis in health and disease. Consistent with this notion, genetic defects in autophagy or mitophagy have been shown to exacerbate the propensity of **laboratory animals** to spontaneously develop cardiodegenerative disorders. Moreover, pharmacological or genetic maneuvers that alter the autophagic or mitophagic flux have been shown to influence disease outcome in **rodent** models of several cardiovascular conditions, such as myocardial infarction, various types of cardiomyopathy, and atherosclerosis. In **this review**, we discuss the intimate connection between autophagy, mitophagy, and cardiovascular disorders.

Publication Types: Journal Article, Review

Topics: **Animals**, Autophagy/*physiology, Cardiovascular Diseases/metabolism/*pathology, Humans, Mitochondria/metabolism/*pathology, Mitophagy/*physiology

Authors:

[Include](#) [Maybe](#) [Exclude](#) [Exclude with Reasons](#) [Start typing to add labels](#)

[Add note](#)

Filters

Keywords for include

- Select All
- compared with 105
- randomly 30
- randomized 15
- trial 12
- control groups 8
- assigned to 7
- placebo 5
- RCT 4
- randomly assigned 4
- controlled trial 2

Keywords for exclude

- Select All
- cells 1124
- in vivo review 534
- in vivo 428
- in vitro 256

Autophagy in atherosclerosis

Overview | Review Data | Screening | Full Text Screening

Showing 255 / 565 Undecided Articles

Filters: ☐ Undecided AND ☒ in vitro

Clear

Filters

Select All

- ☐ cells
- ☐ this review
- ☐ mice
- ☒ in vitro
- ☐ mouse
- ☐ animal
- ☐ trials
- ☐ reviews
- ☐ rat
- ☐ murine

Min member Decisions

At least 1: 0

At least 2: 0

Max member Decisions

At most 0: 565

Title	Publication Date
microRNA-125b-1-3p mediates autophagy via the RAGE/mtor/ULK1 signaling pathway and mitigates atherosclerosis progression	2024-01-01
Molecular Mechanism of Calyculin Inhibited Vascular Calcification	2024-01-01
TFEB SUMOylation in macrophages accelerates atherosclerosis by promoting the formation of foam cells through inhibiting lysosomal activity	2023-01-01
Identification and validation of three diagnostic autophagy-related genes associated with advanced plaques and immune cell infiltration in carotid atherosclerosis based on integrated bioinformatics analyses	2024-01-01
Depletion of β -arrestin-1 in macrophages enhances atherosclerosis in ApoE-deficient mice	2023-01-01
Study on the Anti-Atherosclerotic Mechanisms of Xin-Tong-Tai Granule Through Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Validation	2024-01-01
Potential therapeutic effects of baicalin and baicalein	2024-01-01

Include Maybe Exclude Exclude with Reasons Start typing to add labels Upload Full text Remove Articles

Eligibility

Included

Title	Publication Date
Luteolin Protects against Vascular Calcification by Modulating SIRT1/CXCR4 Signaling Pathway and Promoting Autophagy	2024-01-01
Taoren Honghua Decoction alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and inhibiting the PI3K-AKT signaling pathway to regulate cholesterol efflux and inflammatory responses	2025-01-01
TAT-beclin1 treatment accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice	2024-01-01
Mechanism of chrysophanol in inhibiting ox-LDL-induced macrophage foaminess through NF- κ B/HMGB1-PI3K/Akt/mTOR pathway	2024-01-01
Dipsacoside B Attenuates Atherosclerosis by Promoting Autophagy to Inhibit Macrophage Lipid Accumulation	2024-01-01

Upload

Included

Lampuran 2. Artikel Publikasi

DAMPAK *Autophagy* PADA PEMBENTUKAN DAN PERBAIKAN ATEROSKLEROSIS SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Dimas Fujiansyah¹, Tegar Adriansyah Putra Siregar²

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter-UMSU

²Dosen Program Studi Pendidikan Dokter-UMSU

Abstrak

Aterosklerosis merupakan gangguan inflamasi kronis yang ditandai dengan akumulasi plak di dalam arteri, khususnya pada pembuluh darah berukuran sedang hingga besar. Penyakit ini menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular, seperti myocardial infarction dan stroke. Bukti yang terus berkembang telah menunjukkan adanya hubungan yang erat antara Autophagy dan perkembangan aterosklerosis. Autophagy adalah jalur katabolik yang sangat teratur dan penting untuk menjaga kesehatan serta homeostasis seluler. Proses ini melibatkan degradasi dan daur ulang komponen seluler yang berperan dalam mencegah berbagai penyakit, seperti kanker, neurodegenerasi, kardiomiopati, diabetes, penyakit hati, gangguan autoimun, dan infeksi. Autophagy dalam aterosklerosis berkaitan erat dengan berbagai proses seluler, seperti menghambat inflamasi, menghindari pembentukan foam cell yang berkontribusi terhadap kolesterol efflux, serta menghambat proliferasi sel otot polos vaskular dan apoptosis. Penelitian ini menggunakan desain studi literatur sistematis dengan pencarian artikel melalui basis data PubMed dan Scopus dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014–2024). Penelitian ini mengidentifikasi 3.076 artikel untuk dinilai kelayakan literaturnya secara sistematis. Terdapat 45 artikel yang menjelaskan keterlibatan Autophagy dalam perkembangan aterosklerosis, dan 33 di antaranya menyatakan bahwa Autophagy memiliki dampak menguntungkan terhadap kondisi tersebut. Memahami hubungan antara Autophagy, disfungsi Autophagy, dan aterosklerosis sangat penting dalam mengidentifikasi target terapi baru. Dengan menjelaskan mekanisme bagaimana Autophagy memengaruhi patogenesis aterosklerosis, target terapeutik baru dapat ditemukan untuk mengatasi penyakit kardiovaskular yang umum ini.

Kata kunci: *Atherosclerosis, Autophagy, Autophagosome, Lysosome*

THE IMPACT OF *Autophagy* ON THE FORMATION AND REPAIR OF ATHEROSCLEROSIS AS A PATHOPHYSIOLOGICAL FACTOR IN CORONARY HEART DISEASE

Abstract

Atherosclerosis is a persistent inflammatory disorder characterised by means of the accumulation of plaques within the arteries, specifically in medium- and big-sized vessels, which is the primary cause of cardiovascular disease consisting of myocardial infarction and stroke. Emerging evidence has set up a great link between Autophagy and the improvement of atherosclerosis. Autophagy is an extraordinarily regulated catabolic pathway critical for retaining cellular health and homeostasis. It involves the degradation and recycling of cellular elements crucial for preventing diseases together with cancer, neurodegeneration, cardiomyopathy, diabetes, liver disorder, autoimmune disorders, and infections. The Autophagy in atherosclerosis is closely related to numerous cellular processes, inhibit inflammation, evading foam cell formation contributes to cholesterol efflux, inhibiting proliferation in vascular smooth muscle cells and apoptosis. A systematic literature review was conducted using articles obtained from PubMed and Scopus databases, covering the last 10 years (2014–2024). A total of 3,076 articles were identified for systematic assessment of eligibility. Among them, 45 articles provided insights into the role of Autophagy in atherosclerosis development, with 33 studies highlighting its beneficial effects. Understanding the relationship between Autophagy, its dysfunction, and atherosclerosis is crucial for identifying new therapeutic targets. By elucidating the mechanisms through which Autophagy influences atherosclerosis pathogenesis, potential therapeutic strategies can be developed to combat this prevalent cardiovascular disease.

Key words: *Atherosclerosis, Autophagy, Autophagosome, Lysosome*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular, termasuk serangan jantung, merupakan penyebab utama kematian di dunia, dengan kontribusi sebesar 38% dari 17 juta kematian dini akibat penyakit tidak menular pada tahun 2019.¹ Serangan jantung terjadi akibat terhambatnya aliran darah ke jantung, menyebabkan kerusakan otot jantung. Tiga perempat dari kematian ini terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah yang memiliki keterbatasan akses layanan kesehatan.¹ Faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dan dislipidemia meningkatkan risiko serangan jantung, terutama di Indonesia, di mana penyakit kardiovaskular menyumbang 35% dari 1,8 juta kematian pada tahun 2016.² Faktor risiko seperti merokok, pola makan buruk, kurang aktivitas fisik, dan obesitas menjadi penyebab utama kondisi ini.²

Aterosklerosis merupakan kondisi inflamasi kronis yang menjadi dasar terjadinya penyakit jantung koroner.³ Proses ini dimulai dari akumulasi fatty streaks lipoprotein kaya kolesterol pada dinding arteri, memicu respons imun dan perekrutan makrofag yang berubah menjadi foam cells.³ Kematian foam cells menyebabkan pelepasan kolesterol dan memperparah inflamasi.□ Peningkatan kadar LDL merupakan pemicu utama pembentukan plak aterosklerotik,□ bahkan pada kadar LDL normal, faktor risiko lainnya tetap memengaruhi perkembangan aterosklerosis.□

Autophagy adalah mekanisme biologis yang menjaga homeostasis seluler melalui degradasi dan daur ulang komponen seluler yang usang atau rusak.□ Proses ini melibatkan pembentukan autophagosome yang berfusi dengan lisosom untuk mendaur ulang komponen seluler menjadi energi dan bahan bangunan sel.□ *Autophagy* dapat bersifat nonselektif, seperti saat kekurangan nutrisi, atau selektif, misalnya mitophagy yang menargetkan mitokondria rusak.□

Dalam aterosklerosis, *Autophagy* memainkan peran ganda. Pada tahap awal, *Autophagy* berfungsi melawan stres

oksidatif dan akumulasi lipid di dinding arteri dengan meningkatkan kolesterol efflux dan mengurangi pembentukan foam cells.□ Selain itu, *Autophagy* menghambat inflamasi kronis dan apoptosis sel dinding arteri, menjaga stabilitas plak.¹□ Namun, pada tahap lanjut, *Autophagy* yang berlebihan dapat memicu kematian sel secara autophagic, memperburuk kerusakan jaringan.¹¹

Studi sebelumnya telah menyoroti potensi protektif *Autophagy* dalam aterosklerosis, tetapi pemahaman mengenai mekanisme spesifik dan protein terkait masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara sistematis dampak *Autophagy* terhadap pembentukan dan perbaikan plak aterosklerotik, guna mengidentifikasi potensi target terapi baru dalam mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional dengan pendekatan systematic literature review untuk memahami dampak *Autophagy* terhadap pembentukan plak aterosklerosis pada dinding arteri. Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) dari bulan Juni hingga November 2024. Populasi penelitian mencakup artikel-artikel yang dipublikasikan dalam jurnal ilmiah terindeks di database Scopus dan PubMed, yang secara spesifik membahas mekanisme *Autophagy* dan pengaruhnya terhadap pembentukan plak aterosklerosis. Sampel penelitian dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan untuk memastikan relevansi dan kualitas data.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi artikel penelitian asli yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024), ditulis dalam bahasa Inggris, serta membahas hasil positif atau negatif *Autophagy* terhadap pembentukan atau progresi aterosklerosis. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang hanya

berupa abstrak, artikel duplikasi, dan artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap. Pemilihan literatur dilakukan dengan metode purposive sampling untuk menjawab pertanyaan penelitian berbasis PICO: [P: aterosklerosis, I: *Autophagy*, C: tanpa *Autophagy*, O: pembentukan dan perbaikan aterosklerosis]. Proses ini melibatkan penelusuran artikel relevan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan, dilanjutkan dengan seleksi artikel melalui eliminasi yang tidak sesuai dengan kriteria penelitian.

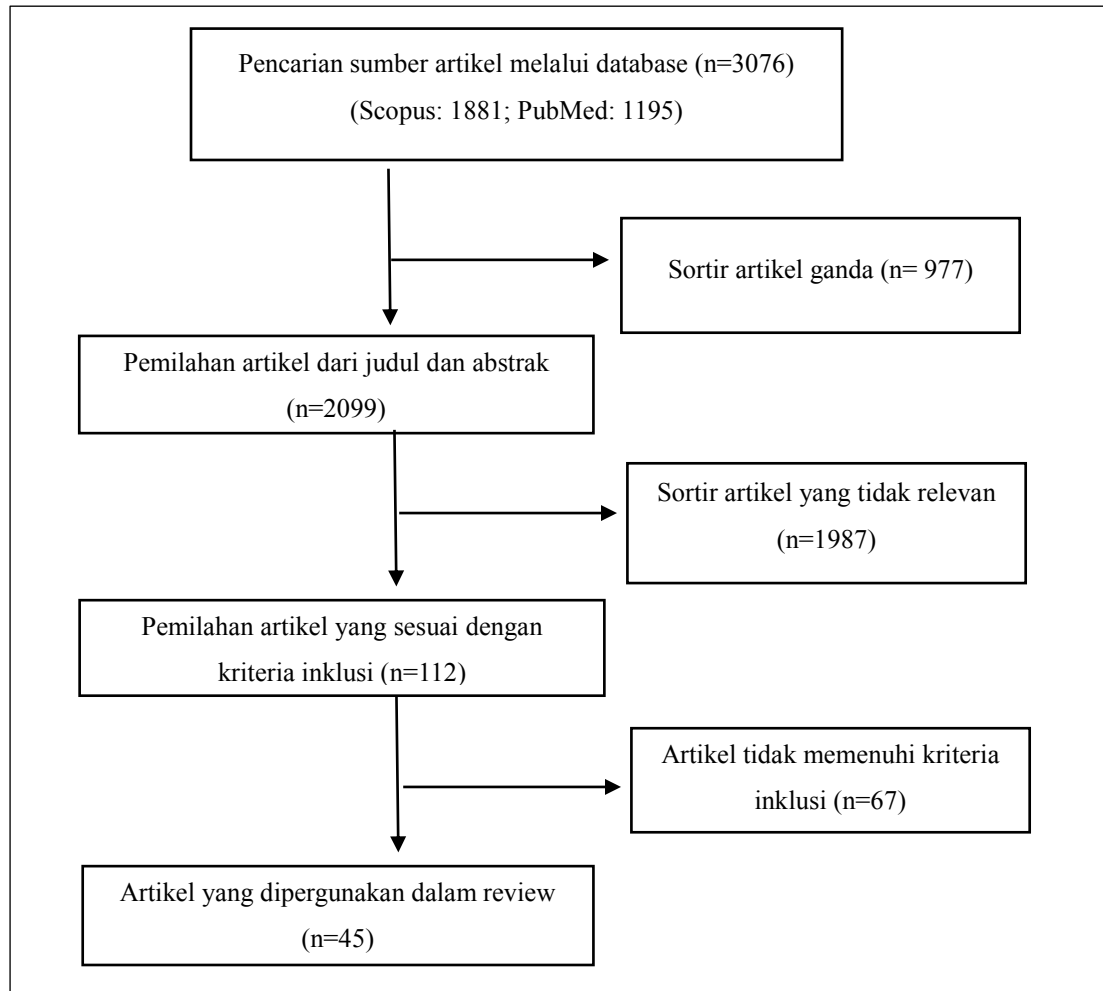
Pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran artikel ilmiah di database Scopus dan PubMed yang memenuhi kriteria inklusi. Proses ini menggunakan perangkat lunak manajemen referensi seperti EndNote untuk mengorganisir dan menyimpan artikel. Pengumpulan data mengikuti kerangka kerja PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) melalui tahapan identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan inklusi. Pada tahap identifikasi, dilakukan pencarian literatur yang relevan dengan topik penelitian. Selanjutnya, pada tahap penyaringan, artikel diseleksi berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai relevansinya. Artikel yang lolos kemudian dievaluasi lebih lanjut pada tahap kelayakan dengan meninjau teks lengkap sebelum akhirnya dimasukkan ke dalam tahap inklusi untuk dianalisis.

Data yang telah terkumpul diekstraksi dengan mencatat informasi terkait regulasi *Autophagy* terhadap pembentukan plak aterosklerosis, model penelitian yang digunakan, serta sitasi yang relevan. Data tersebut kemudian disusun dalam tabel untuk memudahkan analisis perbandingan. Analisis data dilakukan secara deskriptif kualitatif dengan mengidentifikasi pola, kesamaan, dan perbedaan hasil penelitian. Visualisasi hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan gambar untuk mempermudah pemahaman terhadap temuan penelitian. Dengan metode ini, penelitian diharapkan mampu memberikan gambaran komprehensif

mengenai peran *Autophagy* dalam patogenesis aterosklerosis serta potensi pemanfaatannya dalam pengembangan terapi di masa depan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah-istilah Medical Subject Heading (MeSH) yang digunakan untuk pencarian awal mencakup "*Autophagy*", "atherosclerosis", "*Autophagy* protein", "*Autophagy* mechanism", dan kombinasi-kombinasinya. Sebanyak 3.076 artikel diidentifikasi dan dievaluasi. Proses seleksi dilakukan dengan mengecualikan artikel duplikat, mengeliminasi studi berdasarkan tahun, desain penelitian, bahasa, judul dan abstrak yang tidak relevan, serta menelaah teks lengkap artikel. Dari proses ini, sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan akhirnya dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Artikel-artikel yang terpilih berasal dari jurnal akademik bereputasi tinggi yang relevan dengan topik penelitian ini. Prisma flow diagram dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Prisma flow diagram

Studi dalam tinjauan sistematis ini menganalisis berbagai penanda protein terkait *Autophagy*, yaitu *Beclin-1*, *LC3*, *TFEB*, *AMPK*, *ATG6* dan protein lainnya (lihat Tabel 1). Secara keseluruhan, 45 studi telah diidentifikasi dan dianalisis untuk mengevaluasi efek *Autophagy* pada stabilitas plak, pembentukan foam cells, apoptosis, akumulasi lipid dan inflamasi pada aterosklerosis.

Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
<i>LC3B, Beclin 1</i>	Naringenin menginduksi <i>Autophagy</i> untuk mengurangi lipid pada plak	Positif - Mengurangi plak aterosklerotik	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i>	36
<i>Beclin-1, LC3</i>	FGF21-induced <i>Autophagy</i> meningkatkan efflux kolesterol melalui upregulasi <i>RACK1</i>	Positif - Mengurangi akumulasi kolesterol dalam <i>foam cells</i>	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i> , In vitro pada <i>foam cells</i>	37
<i>Beclin-1, LC3</i>	Menginduksi <i>Autophagy</i> dalam plak aterosklerotik lanjut	Positif - Menjaga stabilitas-plak	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i> , In vitro pada <i>foam cells</i>	33
<i>TFEB, AMPK</i>	Menginduksi degradasi lipid dan menjaga stabilitas plak	Positif - Mengurangi akumulasi lipid di plak (<i>Cholesterol Efflux</i>)	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i> , In vitro pada <i>foam cells</i>	34
miR-30, <i>ATG6</i>	Menekan <i>Autophagy</i> endotelial melalui translasi <i>ATG6</i>	Negatif - Meningkatkan pembentukan plak	In vitro pada <i>HAECs</i> , In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i>	35
<i>Beclin-1, LC3</i>	Inhibisi <i>Autophagy</i> yang diinduksi oleh kompleks <i>oxLDL/β2GPI</i> melalui <i>PI3K/AKT/mTOR</i>	Negatif - Menyebabkan disfungsi endotel	In vitro pada <i>HUVECs</i>	32
	Menekan <i>Autophagy</i> endotel dengan meningkatkan <i>RPS6KB1</i> dan menghambat <i>PRKAA/AMPK</i>	Negatif - Meningkatkan lesi aterosklerotik	In vitro pada <i>HUVECs</i> , In vivo pada <i>ApoE^{-/-} Arg2^{-/-} mice</i>	38
<i>Sirt1, FoxO1</i>	Mengatur <i>Autophagy</i> melalui jalur <i>Sirt1/FoxO1</i> untuk mengurangi pelepasan vWF dan P-selectin	Positif - Mengurangi risiko trombotis pada endotel vaskular	In vitro pada <i>HUVECs</i>	39
<i>Beclin 1, LC3</i>	Induksi <i>Autophagy</i> oleh 27-hidroksikolesterol sebagai respons terhadap stres oksidatif	Positif - Mempertahankan viabilitas sel promositik	In vitro pada sel U937	40

Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi	Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
ATG7	Menjaga homeostasis lipid pada endotelium vaskular melalui degradasi LDL teroksidasi	Positif - Mengurangi beban lipid dalam pembuluh darah	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i> , in vitro pada <i>HUVECs</i>	41	ULK1, <i>mTOR</i>	Regulasi <i>Autophagy</i> melalui jalur non-coding RNA	Positif - Menjaga keseimbangan metabolisme dan kelangsungan hidup sel jantung	In vitro pada kultur kardiomiosit	46
p62/SQSTM1	Memediasi <i>Autophagy</i> selektif pada agregat protein dan lipid dalam-sel endotel	Positif - Mengurangi akumulasi lipid pada kondisi aterosklerosis	In vitro pada <i>HUVECs</i>	42	ATG7, Rab7	Transformasi fenotipik SMC melalui <i>Autophagy</i> yang dimediasi Rab7	Negatif - Meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos	In vitro pada <i>HASMC</i>	47
TFEB	Mengaktifkan <i>Autophagy</i> dengan mengurangi inflamasi melalui sumbu epigenetik <i>TFEB-P300-BRD4</i>	Positif - Menurunkan inflamasi dan akumulasi lipid pada <i>foam cells</i>	In vivo pada <i>ApoE^{-/-} mice</i> , In vitro pada THP-1	43	LC3, <i>Beclin-1</i>	Pengaruh pada respons stres oksidatif di ECs	Positif - Mengurangi apoptosis pada sel endotel	In vitro pada ECs	48
MAP1LC3B, Atg5	Berperan dalam homeostasis lipid dan inflamasi	Positif - Menjaga integritas plak	In vivo pada sampel plak CAS, In vitro pada <i>VSMCs</i>	44	ASK1, CD36	Apoptosis dan peningkatan <i>Autophagy</i> pada sel endotel senescent	Negatif - Meningkatkan apoptosis sel endotel	In vitro pada HAECs	49
<i>Beclin-1, LC3</i>	Diferensiasi fenotip sel otot polos vaskular yang diinduksi oleh TNF- α	Negatif - Meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos	In vitro pada sel A7r5	45	ATG16L1	Diferensiasi T-reguler CD4 ⁺ yang diinduksi oleh <i>Autophagy</i>	Positif - Mengurangi perkembangan aterosklerosis	In vivo pada <i>Ldlr^{-/-} mice</i>	50
					<i>Beclin-1, LC3</i>	Pembentukan <i>foam cells</i> yang diinduksi LPS pada makrofag	Positif - Mengurangi akumulasi kolesterol	In vitro pada sel makrofag	51

Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi	Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
		Positif				<i>mTOR</i>	seluler	<i>s</i>	
<i>LC3, p62</i>	Menjaga homeostasis oksidasi nitrat di sel endotel	Positif - Mengurangi disfungsi endotel pada pasien diabetes	In vitro pada sel endotel pasien diabetes	52					
<i>ATG5, LC3, Beclin-1</i>	Pengaturan stres oksidatif dan akumulasi lipid	Positif - Mengurangi pembentukan <i>foam cells</i>	In vivo on <i>ApoE-/- mice</i> , In vitro on THP-1 cells	53	<i>ATG5</i>	Menekan jalur sinyal NF-κB dan ekspresi molekul adhesi	Positif - Melindungi dari inflamasi	In Vivo pada <i>ApoE-/- C57BL/6 mice</i> , 6–8 minggu	58
<i>ATG7</i>	Penghambatan pada sel T mengurangi aterosklerosis	Positif - Mengurangi ukuran plak	In vivo on <i>T cell-specific ATG7 knockout mice</i>	54	<i>MAPK/mTOR</i>	Regulasi pembentukan <i>foam cells</i>	Positif - Mengurangi pembentukan <i>foam cells</i>	In Vivo pada <i>ApoE-/- mice</i> dengan diet tinggi lipid; In Vitro pada sel RAW264.7	59
<i>CAV1, LC3B</i>	Glukosa tinggi meningkatkan transisi LDL	Negatif - Meningkatkan akumulasi lipid di ruang subendotel	In vitro on <i>HUVECs</i>	55	<i>ATG7</i>	Meningkatkan kematian sel dan stress oksidatif	Negatif - Merusak jaringan	In Vitro pada <i>HUVECs</i> dan <i>HCAECs</i>	60
<i>p53, Sestrin2</i>	p53 menginduksi <i>Autophagy</i> melalui jalur Sestrin2	Positif - Meningkatkan kelangsungan hidup sel endotel	In vitro on <i>HUVECs</i>	56	<i>ATG9</i>	Menjaga stabilitas plak	Positif - Protektif untuk stabilitas plak	In Vivo pada spesimen plak manusia dan <i>VSMCs</i> tikus	61
<i>ULK1, ATG13</i>	Pengaturan epigenetik melalui jalur miRNA dan	Positif - Meningkatkan homeostasis	In vivo on <i>cardiovascular tissue sample</i>	57	<i>ATG2B</i>	Menghambat proliferasi pada <i>VSMCs</i>	Positif - Mengurangi pertumbuhan sel-otot polos	In Vivo pada <i>VSMCs</i> dari donor sehat; In	62

Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
			Vitro menggunakan miR-130a	
ATG14	Mengurangi inflamasi dan pembentukan plak	Positif - Mengurangi pembentukan plak	In Vivo pada arteri manusia dan <i>ApoE</i> ^{-/-} mice; In Vitro pada sel Raw264.7	63
PI3K-AKT-mTOR, ATG5	Kolesterol efflux, formasi <i>foam cell</i> dan metabolisme lipid	Positif - Menjaga metabolisme lipid	In Vivo pada arteri karotis manusia dan <i>ApoE</i> ^{-/-} mice; In Vitro pada <i>VSMCs</i> tikus	64
ATG5-ATG12 Complex	Mengurangi sitokin inflamasi (TNF α , IL1 β)	Positif - Menghambat inflamasi	In Vivo pada <i>Cav-1</i> ^{-/-} dan <i>Ldlr</i> ^{-/-} mice; In Vitro pada <i>endothelial cells</i>	65
Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
<i>LC3</i> dan <i>Beclin-1</i> ; ATG5	Mengatur metabolisme kolesterol pada <i>foam cells</i>	Positif - Mengurangi akumulasi kolesterol	In Vivo pada <i>ApoE</i> ^{-/-} mice; In Vitro pada <i>THP-1 macrophage-derived foam cells</i>	37
<i>LC3</i> , <i>BECN1</i> , ATG5, ATG7, <i>TFEB</i> , <i>AMPK</i> , <i>ULK1</i> , <i>PINK1</i>	Aktivasi Autophagy melalui <i>BECN1</i> , <i>LC3</i> , <i>AMPK-mTORC1</i> , <i>TFEB</i> , dan mitofagi <i>ULK1-PINK1</i> - Mengelimi minasi mitokondria rusak	Positif - Stabilitas plak aterosklerosis - Mengurangi inflamasi - Memperbaiki fungsi mitokondria	Model tikus pada <i>VSMC</i> , hipertrofi ventrikel, dan aneurisma aorta	66
Mitophagy	Selektif mendegradasi mitokondria rusak melalui <i>PINK1/Parakin</i> pathway dan <i>FUNDC1-mediated pathways</i> untuk menjaga homeostasis mitokondria	Positif - Mengurangi stres oksidatif, inflamasi, dan mencegah disfungsi seluler; relevan pada aterosklerosis, kardiomiopati, dan hipertrofi miokardium	Studi eksperimental pada model hewan dan kultur sel	67

Protein Autophagy	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
ATG5, ATG7, Beclin-1, LC3	Memediasi Autophagy melalui penghapusan organel disfungsi, pengendalian ROS, dan regulasi fungsi seluler	Positif - Mencegah disfungsi endotel, apoptosis, dan inflamasi, memperbaiki stabilitas plak aterosklerotik	In vivo (model tikus ApoE ^{-/-} dengan knock-out ATG) dan in vitro (sel endotel, VSMC, dan makrofag)	68
LC3, Beclin-1, Atg Proteins	Regulasi Autophagy melalui jalur mTOR, AMPK, ROS, JNK	Positif - Melindungi sel endotel dari stres oksidatif, mencegah apoptosis, dan mendukung fungsi endotel	In vitro (sel endotel manusia) dan in vivo (model tikus aterosklerosis)	69
NLRP3 inflammasome	Aktivasi inflammasome melalui kerusakan mitokondria dan pelepasan cathepsin, ROS, serta ekskresi K ⁺	Negatif - Meningkatkan inflamasi, memicu apoptosis makrofag, dan pembentukan foam cells dalam aterosklerosis	Model tikus (ApoE ^{-/-} , Ldlr ^{-/-}), kultur sel endotel, dan makrofag manusia	70
Protein Autophagy		Ekspresi menurun pada pasien Coronary Artery Disease (CAD), berperan dalam regulasi Autophagy dan berkorelasi dengan parameter biokimia (FBS, TG, usia, rasio TG/HDL)		
ATG5, lncRNA (Chast, HULC, DICE R1-AS1)		Positif - Gangguan Autophagy; HULC dan DICER1-AS1 potensial sebagai biomarker diferensial CAD.	Analisis ekspresi gen dan ROC pada darah perifer pasien CAD vs subjek sehat.	71
Beclin-1, LC3-II	Mengatur degradasi lipid dan stres oksidatif melalui Autophagy untuk mencegah disfungsi endotel	Positif - Mengurangi akumulasi lipid, stres oksidatif, dan peradangan, melindungi sel endotel	Studi in vitro pada sel endotel dan in vivo pada tikus	72
Atg5, LC3-II	Mengatur pembentukan autophagosome dan pembersihan lipid melalui degradasi lisosomal	Positif - Mengurangi produksi LDL, IL-6, dan TNF- α , serta menurunkan	Studi in vitro menggunakan makrofag dari darah pasien CVD yang diisolasi dan	73

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
		nkan ekspresi ApoB. Melindungi terhadap inflamasi dan akumulasi LDL pada sel makrofag.	dirawat dengan rapamisin sebagai penginduksi <i>Autophagy</i> .	
Atg5, LC3	Mengatur <i>Autophagy</i> melalui pembentukan <i>autophagosome</i> , eliminasi organel rusak, dan degradasi lipid intraseluler.	Positif - Memelihara homeostasis seluler, mencegah akumulasi lipid, mengurangi inflamasi, dan mendukung stabilitas plak aterosklerosis.	Studi pada tikus apoE ^{-/-} dan sampel manusia; paparan stres kronis diinduksi untuk menilai hubungan antara <i>Autophagy</i> , inflamasi, dan perkembangan aterosklerosis.	74
PINK1/Parkin	Mengatur mitofagi untuk menghilangkan mitokondria rusak, menstabilkan plak aterosklerosis	Positif - Mencegah progresi aterosklerosis melalui pengurangan	Model tikus aterosklerosis	75

Protein <i>Autophagy</i>	Mekanisme	Efek	Model Studi	Referensi
		inflamasi dan stres oksidatif		

Mekanisme Protein *Autophagy* dalam Patogenesis Aterosklerosis

Autophagy adalah proses biologis yang berperan penting dalam homeostasis seluler, terutama dalam aterosklerosis. Proses ini melibatkan degradasi dan daur ulang komponen seluler, termasuk organel yang rusak, lipid, dan protein misfolded. *Autophagy* menunjukkan efek dualistik dalam aterosklerosis, dengan potensi protektif dan patogenik tergantung pada protein yang terlibat, mekanisme spesifik, dan kondisi mikro lingkungan seluler. Protein seperti *Beclin-1* dan LC3 berperan penting dalam *Autophagy*. *Beclin-1* bersama LC3 sering dilaporkan memiliki peran protektif dalam stabilitas plak aterosklerotik. Sebagai contoh, *Beclin-1* yang diinduksi oleh FGF21 meningkatkan efflux kolesterol melalui upregulasi RACK1, mengurangi akumulasi kolesterol dalam foam cells. Hal serupa diamati pada studi naringenin yang menunjukkan pengurangan lipid pada plak aterosklerotik melalui aktivasi LC3. Studi in vivo menggunakan model ApoE^{0/0} mice dan in vitro pada foam cells memperkuat efek protektif ini, menunjukkan bahwa mekanisme yang melibatkan LC3 dan *Beclin-1* dapat menstabilkan plak dengan cara yang signifikan.¹² Selain itu, LC3B yang diaktivasi bersama *Beclin-1* juga dilaporkan mendukung

viabilitas sel promonositik dengan memitigasi stres oksidatif.

Autophagy juga dipengaruhi oleh jalur molekuler seperti *TFEB* dan *AMPK*. Aktivasi *TFEB*, terutama dalam kombinasi dengan modulasi epigenetik melalui sumbu *TFEB*-P300-BRD4, mengurangi inflamasi dan akumulasi lipid dalam foam cells. Jalur ini memberikan efek positif yang penting pada integritas plak aterosklerotik.¹⁴ *AMPK*, melalui aktivasi *Autophagy*, membantu menjaga stabilitas plak dengan menurunkan akumulasi lipid dan meningkatkan degradasi kolesterol.¹⁵ Studi yang menggunakan model ApoE $\square/\square$ mice menunjukkan bahwa *TFEB* dan *AMPK* berkontribusi pada efisiensi metabolisme lipid, sehingga mengurangi risiko progresi aterosklerosis. Di sisi lain, beberapa protein menunjukkan efek negatif pada patofisiologi aterosklerosis dengan menekan *Autophagy*. Sebagai contoh, ARG2 diketahui meningkatkan ekspresi RPS6KB1 dan menekan *PRKAA/AMPK*, yang berdampak pada penurunan *Autophagy* endotel dan peningkatan lesi aterosklerotik.¹⁶ Penelitian ini menyoroti pentingnya regulasi jalur molekuler yang tepat untuk memastikan bahwa *Autophagy* berfungsi sebagai mekanisme protektif. Demikian pula, miR-30 yang menekan translasi ATG6 menunjukkan efek negatif dengan meningkatkan pembentukan plak, memperparah kondisi aterosklerosis.¹⁷ Aktivasi jalur PI3K/AKT/*mTOR* yang diinduksi oleh kompleks oxLDL/ β 2GPI juga menyebabkan disfungsi endotel, yang merupakan faktor penting dalam progresi aterosklerosis.¹⁸

Mitophagy, subtype *Autophagy* yang secara selektif mendegradasi mitokondria yang rusak, juga berperan dalam aterosklerosis. Jalur *PINK1/Parkin* diketahui berfungsi menurunkan inflamasi dan stres oksidatif, yang mendukung stabilitas plak aterosklerotik.¹⁹ Dalam model tikus aterosklerosis, mitophagy mengurangi akumulasi ROS (*reactive oxygen species*), mencegah disfungsi seluler, dan menghambat progresi penyakit. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa jalur *FUNDC1-mediated pathways* juga relevan dalam menjaga homeostasis mitokondria, memberikan perlindungan tambahan terhadap stres oksidatif. *Autophagy* tidak hanya memengaruhi integritas plak, tetapi juga memiliki implikasi pada inflamasi dan metabolisme lipid. Sebagai contoh, kompleks *ATG5-ATG12* menunjukkan kemampuan untuk mengurangi ekspresi sitokin inflamasi seperti TNF α dan IL1 β , memberikan perlindungan terhadap inflamasi kronis yang sering menyertai aterosklerosis.²⁰ ATG5 juga membantu dalam pengaturan stres oksidatif dan akumulasi lipid pada foam cells, sebagaimana ditunjukkan dalam studi in vivo menggunakan tikus ApoE $\square/\square$.²¹ Dengan demikian, protein-protein ini berperan dalam mengurangi risiko pembentukan plak aterosklerotik yang lebih lanjut.

Namun, efek patogenik *Autophagy* juga perlu diperhatikan. Sebagai contoh, ASK1 yang diaktifkan bersama CD36 meningkatkan apoptosis dan *Autophagy* yang berlebihan pada sel endotel senescent, memperburuk disfungsi vaskular.²² Demikian pula, glukosa tinggi yang meningkatkan transitisasi LDL melalui interaksi *CAVI-LC3B* menyebabkan

akumulasi lipid di ruang subendotel, memperburuk kondisi aterosklerotik.²³ Kondisi ini menunjukkan pentingnya pengendalian kadar glukosa dan regulasi *Autophagy* untuk mencegah dampak negatif pada kesehatan vaskular. Penelitian lebih lanjut menyoroti bahwa *Autophagy* memiliki potensi terapeutik yang besar dalam pengelolaan aterosklerosis. Pengembangan terapi berbasis *Autophagy*, seperti penggunaan senyawa yang menginduksi jalur protektif atau menghambat mekanisme patogenik, dapat membantu mengurangi risiko penyakit. Sebagai contoh, modulasi ekspresi gen seperti HULC dan DICER1-AS1 berpotensi menjadi biomarker untuk diagnosis dan diferensiasi pasien dengan penyakit arteri koroner.²⁴ Selain itu, penggunaan senyawa seperti rapamisin untuk menginduksi *Autophagy* telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam studi in vitro dengan mengurangi inflamasi dan akumulasi lipid.²⁵

Pemahaman yang lebih baik tentang jalur *Autophagy* juga menawarkan peluang untuk strategi pencegahan. Aktivasi *TFEB*, *AMPK*, dan jalur *PINK1/Parkin* dapat digunakan untuk mengurangi inflamasi dan stres oksidatif, sehingga memperlambat progresi aterosklerosis. Sebaliknya, penghambatan jalur patogenik seperti *ARG2/mTOR* dan *PI3K/AKT/mTOR* dapat mencegah disfungsi endotel dan pembentukan plak yang berlebihan. Pendekatan ini dapat diintegrasikan ke dalam terapi farmakologis yang ada atau dikembangkan sebagai intervensi baru.

Dampak Overaktivasi *Autophagy*

Autophagy adalah proses degradasi intraseluler melalui jalur

lisosomal yang berperan dalam menjaga homeostasis sel dengan mengeliminasi protein dan organel yang rusak, serta menyediakan substrat metabolik yang dibutuhkan sel terutama dalam kondisi stres seperti kekurangan nutrisi. Pada kondisi normal atau tingkat *Autophagy* yang moderat, proses ini berfungsi protektif dengan mencegah akumulasi komponen seluler yang berbahaya. Namun, bila *Autophagy* teraktivasi secara berlebihan, mekanisme tersebut justru dapat memicu kematian sel melalui jalur yang dikenal sebagai autosis. Autosis ditandai dengan akumulasi autophagosom dan autolisosom, deformasi bentuk inti sel (misalnya, permukaan inti yang cekung), serta pembengkakan ruang perinuklear, yang berbeda secara morfologis dengan apoptosis atau nekrosis. Selain itu, proses autosis ini bergantung pada aktivitas Na^+/K^+ -ATPase, sehingga penghambatan enzim tersebut—misalnya melalui penggunaan cardiac glycosides—dapat mengurangi atau mencegah terjadinya autosis.²⁶

Sementara itu, jalur sinyal *mTORC1* memiliki peran dalam regulasi *Autophagy*. Inhibitor *mTORC1* seperti everolimus digunakan untuk menstimulasi *Autophagy* dengan cara menghambat aktivitas *mTORC1*, sehingga menurunkan fosforilasi target-target sensitif seperti S6 ribosomal protein (S6rp) dan mendorong dephosphorylasi protein inisiator *Autophagy*, misalnya ULK1. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian everolimus secara jangka pendek selama tiga hari pada tikus transgenik GFP-LC3 efektif menghambat *mTORC1* di hati, terbukti

dari penurunan fosforilasi *mTOR* dan S6rp serta peningkatan rasio LC3-II terhadap LC3-I dan akumulasi puncta LC3 yang mengindikasikan induksi *Autophagy*. Namun, apabila pemberian everolimus dilakukan secara kontinu selama 28 hari, sel-sel mengalami adaptasi yang menghasilkan resistensi terhadap penghambatan *mTORC1*. Resistensi ini ditandai dengan hiperfosforilasi Akt1, kegagalan menurunkan fosforilasi *mTOR* dan S6rp, serta penurunan ekspresi marker-marker *Autophagy* seperti rasio LC3-II/LC3-I dan tingkat SQSTM1. Bahkan, pemberian obat secara intermittent selama 56 hari hanya sebagian dapat memulihkan sensitivitas *mTORC1* pada target yang sangat sensitif seperti S6rp, tetapi tidak cukup untuk menginduksi *Autophagy* secara signifikan karena substrate lain, seperti ULK1, tetap terfosforilasi.²⁷

Penelitian terdahulu menekankan pentingnya keseimbangan dalam regulasi *Autophagy*. Di satu sisi, *Autophagy* yang teraktivasi secara moderat mendukung perbaikan dan pemeliharaan fungsi seluler, sedangkan overaktivasi *Autophagy* dapat berakibat pada autosis yang merusak. Di sisi lain, penghambatan *mTORC1* dengan obat seperti everolimus perlu dikelola dengan cermat karena pemberian yang terus-menerus dapat memicu mekanisme adaptasi seluler yang menyebabkan resistensi terhadap obat dan menurunkan kapasitas sel untuk menginduksi *Autophagy*. Pemahaman mendalam mengenai dinamika ini sangat diperlukan untuk pengembangan strategi terapeutik, terutama dalam pengobatan kondisi

kronis seperti aterosklerosis, di mana regulasi *Autophagy* dan jalur *mTORC1* berperan dalam patogenesis dan respons pengobatan.^{26,27}

Implikasi Terapeutik

Implikasi terapeutik dari modulasi *Autophagy* pada aterosklerosis berpotensi mendukung berbagai mekanisme protektif protein *Autophagy* dalam patogenesis aterosklerosis. Sebagai contoh, penggunaan rapamycin sebagai penghambat *mTORC1* telah terbukti efektif dalam mengurangi beban aterosklerosis melalui peningkatan *Autophagy*. Rapamycin menghambat *mTORC1*, yang pada kondisi normal menekan proses *Autophagy*, sehingga penghambatan ini membebaskan dan mengaktifkan *Autophagy*. Aktivasi *Autophagy* meningkatkan peran protein seperti *Beclin-1* dan LC3 yang mendukung pembentukan autophagosome untuk mendaur ulang komponen seluler, termasuk lipid berlebih dalam foam cells. Dengan demikian, *Autophagy* membantu mengurangi akumulasi lipid dan membersihkan sel-sel yang rusak, yang berkontribusi pada stabilitas plak aterosklerotik dan mengurangi risiko pecahnya plak yang dapat memicu kejadian kardiovaskular akut.²⁸

Studi praklinis juga menunjukkan bahwa rapamycin meningkatkan ekspresi LC3, yang mendukung pembentukan autophagosome dan penghapusan lipid intraseluler pada plak aterosklerotik.²¹ Rapamycin meningkatkan ekspresi LC3 melalui penghambatan *mTORC1*, yang memfasilitasi pembentukan autophagosome dalam sel. Peningkatan LC3 mendukung terbentuknya autophagosome yang efektif untuk menyelubungi dan

mengeliminasi lipid intraseluler, terutama lipid yang menumpuk di dalam *foam cells* pada plak aterosklerotik. Proses ini membantu mengurangi akumulasi lipid, memperbaiki homeostasis seluler, dan pada akhirnya meningkatkan stabilitas plak, sehingga berpotensi menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular.

Penggunaan pendekatan *mTORC*-independen, seperti trehalose dan spermidine, memberikan alternatif yang menjanjikan. Trehalose, yang meningkatkan *Autophagy* melalui jalur non-*mTORC*, menunjukkan kemampuan untuk menurunkan akumulasi lipid dan inflamasi pada model tikus ApoE $\square/\square$.²⁹ Hal ini sejalan dengan peran *TFEB* dan *AMPK* dalam menginduksi degradasi lipid, yang mengurangi akumulasi lipid pada plak aterosklerotik.¹⁵ Selain itu, spermidine telah terbukti menghambat inflamasi melalui regulasi epigenetik p300 dan mengurangi ukuran inti nekrotik dalam plak aterosklerotik, yang relevan dengan temuan bahwa *Autophagy* yang diinduksi *TFEB*-P300-BRD4 dapat menurunkan inflamasi dan akumulasi lipid pada *foam cells*.¹⁴

Beberapa obat kardiovaskular konvensional juga memodulasi *Autophagy*, seperti statin yang meningkatkan aliran *Autophagy* pada makrofag untuk mencegah akumulasi oxLDL.³⁰ Efek ini mendukung pengamatan bahwa protein seperti ATG7 dapat menjaga homeostasis lipid dalam pembuluh darah dengan mengurangi beban lipid.³¹ Telmisartan, sebagai pemicu *Autophagy* melalui PPAR γ , telah terbukti mengurangi lipid akumulasi pada VSMC, yang relevan dengan peran protein seperti

ATG2B dalam menghambat proliferasi sel otot polos dan menjaga stabilitas plak.³² Selain itu, metformin, yang diketahui meningkatkan *Autophagy* pada sel endotel dan VSMC, sejalan dengan temuan bahwa LC3 dan *Beclin-1* dapat mengurangi apoptosis pada sel endotel melalui respons terhadap stres oksidatif.³³ Namun, tantangan dalam modulasi *Autophagy* mencakup risiko efek samping sistemik, terutama karena *Autophagy* juga dapat memberikan keuntungan untuk sel neoplastik. Oleh karena itu, target spesifik seperti ATG7 atau ATG5 sedang dieksplorasi sebagai pendekatan yang lebih aman.^{34,35} Misalnya, ATG5-ATG12 complex telah terbukti mengurangi sitokin inflamasi seperti TNF α dan IL1 β , yang secara langsung menghambat inflamasi dan mendukung stabilitas plak.²⁰ Pendekatan ini konsisten dengan perlunya modulasi *Autophagy* yang terkontrol untuk menghindari induksi berlebihan yang dapat memicu kematian sel *Autophagy*.³⁶

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil mencapai tujuan utama dalam memahami dampak *Autophagy* terhadap pembentukan dan perbaikan plak aterosklerosis. Berdasarkan analisis sistematis terhadap 45 studi, ditemukan bahwa *Autophagy* memiliki peran dualistik, yakni sebagai mekanisme protektif dan patogenik, tergantung pada Protein yang terlibat, jalur molekuler, dan kondisi mikro lingkungan seluler. Protein seperti *Beclin-1*, LC3, *TFEB*, *AMPK*, dan FoxO1 berperan dalam meningkatkan stabilitas plak, mengurangi akumulasi lipid, dan menurunkan inflamasi, sementara protein seperti ARG2, miR-30, dan

jalur PI3K/AKT/*mTOR* justru memperburuk aterosklerosis melalui peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel. Mekanisme *Autophagy* dalam patogenesis aterosklerosis melibatkan jalur molekuler *AMPK*, *TFEB*, dan *PINK1/Parkin* yang berkontribusi pada degradasi lipid, pengurangan stres oksidatif, dan perbaikan homeostasis mitokondria. Disfungsi *Autophagy*, terutama akibat inflamasi kronis atau regulasi yang tidak tepat, terbukti mempercepat pembentukan plak dan memperburuk patogenesis aterosklerosis. Temuan ini menegaskan potensi terapeutik modulasi *Autophagy* melalui penggunaan senyawa seperti rapamycin dan *TFEB* activator untuk mengurangi akumulasi lipid dan inflamasi. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan pendekatan terapi yang lebih terfokus guna meminimalkan risiko efek samping sistemik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, Amat Sogol dan Desi Muriati, atas doa, dukungan, dan motivasi tanpa henti yang menjadi kekuatan selama proses penelitian ini. Apresiasi yang sebesar-besarnya juga disampaikan kepada pembimbing, penguji, dan pembimbing akademik atas bimbingan, saran, dan ilmu yang berharga dalam penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih tak lupa diberikan kepada kekasih, sahabat, dan seluruh teman Fakultas Kedokteran 2019 atas dukungan moral, bantuan, dan semangat yang mendampingi hingga penelitian ini selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization. 2020;
2. Riset Kesehatan Dasar. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982–3021.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129–38.
5. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):692–702.
6. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. *Cell*. 2001 Feb;104(4):503–16.
7. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015 Mar;161(1):161–72.
8. Mizushima N, Levine B. Autophagy in Human Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 15;383(16):1564–76.
9. Levine B, Kroemer G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*. 2019 Jan;176(1–2):11–42.
10. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*. 2011 Nov;147(4):728–41.
11. Choi AMK, Ryter SW, Levine B. Autophagy in Human Health and

- Disease. *New England Journal of Medicine*. 2013 Feb 14;368(7):651–62.
12. Xiong Y, Yepuri G, Forbitech M, Yu Y, Montani JP, Yang Z, et al. ARG2 impairs endothelial autophagy through regulation of MTOR and PRKAA/AMPK signaling in advanced atherosclerosis. *Autophagy*. 2014 Dec 2;10(12):2223–38.
 13. Kim S, Lee W, Cho K. P62 Links the Autophagy Pathway and the Ubiquitin–Proteasome System in Endothelial Cells during Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 21;22(15):7791.
 14. García-Miguel M, Riquelme JA, Norambuena-Soto I, Morales PE, Sanhueza-Olivares F, Nuñez-Soto C, et al. Autophagy mediates tumor necrosis factor- α -induced phenotype switching in vascular smooth muscle A7r5 cell line. *PLoS One*. 2018 May 11;13(5):e0197210.
 15. Yan S. Role of TFEB in Autophagy and the Pathogenesis of Liver Diseases. *Biomolecules*. 2022 May 6;12(5):672.
 16. Wu Q, Hu Y, Jiang M, Wang F, Gong G. Effect of Autophagy Regulated by Sirt1/FoxO1 Pathway on the Release of Factors Promoting Thrombosis from Vascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 24;20(17):4132.
 17. Zhang T, Tian F, Wang J, Jing J, Zhou SS, Chen YD. Endothelial Cell Autophagy in Atherosclerosis is Regulated by miR-30-Mediated Translational Control of ATG6. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;37(4):1369–78.
 18. Zhang K, Wang Q, Zhong B, Gong Z. LUCAT1 as an oncogene in tongue squamous cell carcinoma by targeting miR-375 expression. *J Cell Mol Med*. 2021 May 30;25(10):4543–50.
 19. Poznyak A V., Nikiforov NG, Wu WK, Kirichenko T V., Orekhov AN. Autophagy and mitophagy as essential components of atherosclerosis. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021. p. 1–18.
 20. Li A, Gao M, Liu B, Qin Y, chen L, Liu H, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. Vol. 13, *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2022.
 21. Bai X, Yang X, Jia X, Rong Y, Chen L, Zeng T, et al. CAV1-CAVIN1-LC3B-mediated autophagy regulates high glucose-stimulated LDL transcytosis. *Autophagy*. 2020 Jun 2;16(6):1111–29.
 22. Feng X, Yuan Y, Wang C, Feng J, Yuan Z, Zhang X, et al. Autophagy involved in lipopolysaccharide-induced foam cell formation is mediated by adipose differentiation-related protein. *Lipids Health Dis*. 2014 Dec 9;13(1):10.
 23. Bu S, Singh KK. Epigenetic Regulation of Autophagy in Cardiovascular Pathobiology. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 18;22(12):6544.
 24. Ebadi N, Ghafouri-Fard S, Taheri M, Arsang-Jang S, Parsa SA, Omrani MD. Dysregulation of autophagy-related lncRNAs in peripheral blood of coronary artery disease patients. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 15;867.
 25. Khalil H, Abd El Maksoud AI, Alian A, El-Hamady WA, Daif AA, Awad AM, et al. Interruption of Autophagosome Formation in Cardiovascular Disease, an Evidence for Protective Response of Autophagy. *Immunol Invest*. 2020 Apr 2;49(3):249–63.

26. Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter RM, Wei Y, Ginet V, Zhang L, et al. Autosis is a Na⁺, K⁺-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Dec 17;110(51):20364–71.
27. Kurdi A, De Doncker M, Leloup A, Neels H, Timmermans J, Lemmens K, et al. Continuous administration of the mTORC1 inhibitor everolimus induces tolerance and decreases autophagy in mice. *Br J Pharmacol*. 2016 Dec 23;173(23):3359–71.
28. Zhu YN, Fan WJ, Zhang C, Guo F, Li W, Wang YF, et al. Role of autophagy in advanced atherosclerosis. *Mol Med Rep*. 2017 May;15(5):2903–8.
29. Sergin I, Evans TD, Zhang X, Bhattacharya S, Stokes CJ, Song E, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis. *Nat Commun*. 2017 Jun 7;8.
30. Peng S, Xu LW, Che XY, Xiao QQ, Pu J, Shao Q, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory response, attenuates lipid deposition, and improves the stability of vulnerable atherosclerotic plaques by modulating autophagy. *Front Pharmacol*. 2018 May 3;9(MAY).
31. Li X, Zhu R, Jiang H, Yin Q, Gu J, Chen J, et al. Autophagy enhanced by curcumin ameliorates inflammation in atherogenesis via the TFEB–P300–BRD4 axis. *Acta Pharm Sin B*. 2022 May;12(5):2280–99.
32. Pi S, Mao L, Chen J, Shi H, Liu Y, Guo X, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis. *Autophagy*. 2021 Apr 3;17(4):980–1000.
33. Clement M, Raffort J, Lareyre F, Tsiantoulas D, Newland S, Lu Y, et al. Impaired Autophagy in CD11b⁺ Dendritic Cells Expands CD4⁺ Regulatory T Cells and Limits Atherosclerosis in Mice. *Circ Res*. 2019 Nov 8;125(11):1019–34.
34. Ren J, Zhang Y. Targeting Autophagy in Aging and Aging-Related Cardiovascular Diseases. Vol. 39, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1064–76.
35. Scrivo A, Bourdenx M, Pampliega O, Cuervo AM. Selective autophagy as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders. Vol. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 802–15.
36. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis. Vol. 15, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014. p. 81–94.

