

HDL DAN ATEROSKLEROSIS

Erizon¹⁾, Yerizal Karani²⁾

^{1,2}Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,
email: erizondr@gmail.com

Submitted: 25-06-2020, Reviewer: 29-06-2020, Accepted: 06-11-2020

ABSTRACT

Atherosclerosis is a change that occurs in the arterial wall, which is characterized by the accumulation of extracellular lipids, recruitment and accumulation of leukocytes, foam cell formation, migration and proliferation of myocytes, extracellular matrix deposits (e.g. collagen, calcium), caused by a variety of pathogenesis that is chronic progressive, focal or diffuse and has acute or chronic manifestations that cause thickening and stiffness in arteries. Cardiovascular disease caused by atherosclerosis and thrombosis is a major cause of premature death and causes years of limitations in European countries and is also increasing in developing countries. Among many other independent risk factors for coronary heart disease (CHD) determined based on epidemiological studies, low HDL-C levels are one of the strongest. Based on the results obtained from the literature, HDL is an anti-atherogenic lipoprotein. HDL plays a role in preventing the process of atherosclerosis not only through the pathway of cholesterol transport but also through anti-inflammatory and antioxidant effects in the walls of blood vessels. This literature review focus on how is the role of HDL protection against atherosclerotic processes in the body

Kata Kunci: *atherosclerosis, coronary heart disease, HDL*

ABSTRAK

Aterosklerosis adalah suatu perubahan yang terjadi pada dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid ekstra sel, rekrutmen dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi miosit, deposit matrik ekstra sel (misalnya: kolagen, kalsium), yang diakibatkan oleh berbagai patogenesis yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus serta memiliki manifestasi akut ataupun kronik yang menimbulkan penebalan dan kekakuan pada pembuluh arteri. Penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh aterosklerosis dan trombosis merupakan penyebab utama kematian dini dan menyebabkan keterbatasan selama bertahun-tahun di negara Eropa dan juga meningkat di negara-negara berkembang. Diantara banyak faktor risiko independen lain penyakit jantung koroner (PJK) yang ditentukan berdasarkan studi epidemiologis, kadar HDL-C yang rendah merupakan salah satu yang terkuat. Berdasarkan hasil yang diperoleh dari literatur, HDL merupakan lipoprotein yang bersifat anti-aterogenik. HDL berperan dalam mencegah proses aterosklerosis tidak hanya melalui jalur balik transportasi kolesterol tetapi juga melalui efek anti inflamasi dan antioksidan di dalam dinding pembuluh darah. Tinjauan pustaka ini difokuskan pada peran proteksi HDL terhadap proses aterosklerosis di dalam tubuh.

Kata Kunci: *aterosklerosis, penyakit jantung koroner, HDL*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh aterosklerosis dinding arteri dan trombosis merupakan penyebab utama kematian dini dan menyebabkan keterbatasan selama bertahun-tahun di negara eropa dan juga meningkat di negara-negara yang sedang berkembang¹. Berdasarkan laporan WHO pada

tahun 2013, ditemukan sekitar 7,4 juta orang meninggal akibat kardiovaskular pada tahun 2012. Angka ini akan terus meningkat dan diprediksi oleh WHO akan mencapai 24,2 juta jiwa di seluruh dunia, dimana 14,9 % pada laki-laki dan 13,1 % pada wanita disebabkan oleh penyakit jantung koroner². Peningkatan terbesar dalam jumlah kematian akan terjadi di kawasan Asia Tenggara. Data di Indonesia berdasarkan

laporan Rikesdas bidang biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia berkisar 39,8%. Beberapa propinsi di Indonesia seperti Nagroe Aceh, Sumatera Barat, Bangka Belitung, dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia lebih dari 50%³.

Percobaan klinik dengan statin yang memfokuskan pada penurunan kolestrol-LDL (LDL-C) telah menghasilkan penurunan yang bermakna pada morbiditas maupun mortalitas penyakit jantung koroner (PJK). Namun ternyata kemudian diketahui bahwa penanggulangan PJK dengan statin hanya mencapai 30-35%, masih lebih banyak penderita PJK dengan kadar LDL-C yang sudah normal atau lebih rendah. Tantangan masa kini adalah mengevaluasi faktor-faktor resiko lain yang mungkin dapat menerangkan tentang sisa penderita PJK di luar penanggulangan dengan statin ini, yang jumlahnya masih cukup besar⁴.

Diantara banyak faktor resiko independen lain Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang ditentukan berdasarkan studi epidemiologis, kadar HDL-C yang rendah merupakan salah satu yang terkuat. Framingham Heart Study dan studi prospektif besar yang lain menunjukkan bahwa HDL-C merupakan faktor resiko independen yang bebas dari kolesterol total maupun LDL-C. Suatu review dari 19 studi prospektif untuk resiko PJK oleh panel konsensus dari Institute of Health pada tahun 1992 menyatakan bahwa 15 dari studi tersebut menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar HDL-C yang rendah dengan PJK, dan hanya 3 studi yang kurang menunjukkan adanya hubungan yang bermakna^{5,6}.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas peran proteksi HDL terhadap proses aterosklerosis di dalam tubuh.

LITERATURE REVIEW

1. Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu perubahan yang terjadi pada dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid ekstra sel, rekrutmen dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan

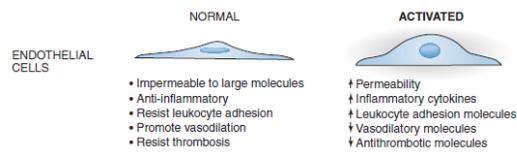
proliferasi miosit, deposit matrik ekstra sel (misalnya: kolagen, kalsium), yang diakibatkan oleh multifaktor berbagai patogenesis yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus serta memiliki manifestasi akut ataupun kronik yang menimbulkan penebalan dan kekakuan pada pembuluh arteri. Aterosklerosis dapat menyebabkan iskemia dan infark jantung, stroke, hipertensi renovaskular, dan penyakit oklusi tungkai bawah tergantung pembuluh darah yang terkena^{7,8}.

2. Patogenesis Aterosklerosis

2.1 Disfungsi Endotel

Dalam arteri yang sehat, strukur sel endotel tersusun secara rapat dan berfungsi membatasi masuknya molekul besar dari sirkulasi ke ruang subendotel. Disfungsi endotel dapat disebabkan stres fisik. Stres fisik pada sel endotel terjadi antara lain bila ada gangguan pada hidrodinamik sirkulasi darah seperti hipertensi. Stres fisik ini terutama lebih mudah terjadi pada daerah percabangan arteri.

Disfungsi endotel juga dapat disebabkan iritasi oleh zat kimia yang terdapat di dalam darah seperti zat-zat yang terdapat di dalam asap rokok, peningkatan kadar kolesterol yang tinggi di dalam darah, peningkatan kadar gula darah pada penyakit diabetes, serta infeksi mikroorganisme yang menyebabkan kerusakan sel-sel endotel pembuluh darah. Ketika stres fisik dan kimia mengganggu homeostasis normal sel endotel, sel endotel akan teraktivasi, diwujudkan dengan terjadi peningkatan permeabilitas sel endotel, pelepasan sitokin inflamasi, peningkatan produksi molekul adhesi permukaan yang akan menarik leukosit, perubahan pelepasan zat vasoaktif (prostasiklin dan NO), dan gangguan fungsi antitrombotik yang normal. Semua efek yang tidak diinginkan dari disfungsi endotel ini merupakan dasar untuk proses berikutnya dalam perkembangan aterosklerosis^{7,8}.

Gambar 1. Perubahan Sel Endotel Teraktivasi⁸

2.2 Masuknya Lipoprotein dan Modifikasi

Disfungsi endotel menyebabkan terjadi peningkatan permeabilitas pada lapisan intima, mengakibatkan LDL dapat masuk ke dalam ruang subendotel. Hal ini semakin dipermudah bila terdapat peningkatan kadar LDL yang tinggi di dalam darah. LDL akan menumpuk di ruang subendotel dan berikatan dengan komponen matriks ekstraseluler yang disebut proteoglikan. Ikatan ini membuat LDL terperangkap di dalam dinding pembuluh darah. LDL akan mengalami modifikasi secara kimia, yaitu akan teroksidasi di dalam ruang subendotel^{7,8}.

2.3 Migrasi Leukosit

LDL yang teroksidasi akan merangsang sel endotel mengeluarkan Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Protein ini akan menarik monosit yang beredar di dalam darah untuk bermigrasi ke dalam lapisan intima. Protein ini juga merangsang monosit untuk berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam lapisan intima^{7,8}.

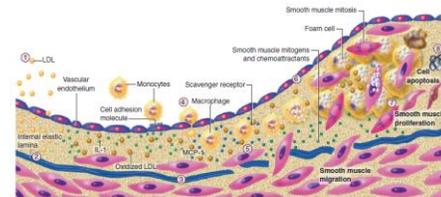
2.4 Terbentuknya Sel Busa (*Foam Cell*)

Setelah masuk ke dalam lapisan intima, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel makrofag akan menghasilkan sitokin diantaranya yaitu *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), yang akan mengaktifasi produksi molekul adhesi (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) oleh sel endotel. Terbentuknya Molekul adhesi ini memudahkan monosit untuk menempel lebih banyak pada dinding pembuluh darah, sehingga monosit akan bertambah banyak masuk ruang sub endotel. Selanjutnya monosit yang telah berdiferensiasi menjadi

makrofag melalui reseptor scavenger akan memakan LDL yang telah mengalami modifikasi dalam jumlah yang banyak membentuk sel busa^{7,8}.

5. Migrasi Otot Polos

Sel Busa memproduksi *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) yang dapat merangsang sel-sel otot polos di tunika media berpindah ke tunika intima. PDGF juga merangsang pertumbuhan sel-sel otot polos di dalam lapisan intima. Sel busa juga menghasilkan faktor pertumbuhan dan *citokine* seperti TNF- α , IL-1, *fibroblast growth factor*, dan transforming growth factor β (TGF- β) yang akan merangsang proliferasi sel-sel otot polos di tunika intima^{7,8}.

Gambar 2. Evolusi Plak Aterosklerotik⁷

3. Metabolisme Lipoprotein

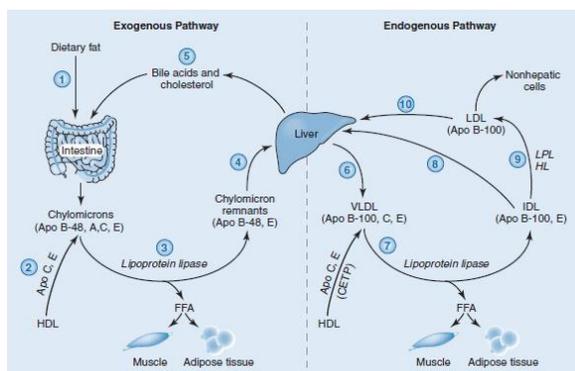
Metabolisme lipoprotein dapat dibagi menjadi jalur eksogen dan jalur endogen. Jalur eksogen bermula dari usus halus. Makanan berlemak yang dimakan mengandung trigliserida dan kolesterol. Trigliserida dan kolesterol di dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida diserap dalam bentuk asam lemak bebas sedangkan kolesterol diserap tetap dalam bentuk kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester, dan keduanya akan diangkut oleh kilomikron. Kilomikron akan masuk ke saluran limfe, dan melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserida di dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi

asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini akan digunakan untuk menghasilkan energi oleh sel-sel otot tubuh atau disimpan oleh jaringan adiposa^{8,9}.

Sementara itu jalur endogen dimulai dari hati. Triglicerida dan kolesterol yang disintesis di hati akan disekresikan ke dalam sirkulasi darah sebagai VLDL. Apolipoprotein utama yang terkandung di dalam VLDL adalah Apo B-100. Di dalam sirkulasi, triglicerida yang berada di dalam VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase, dan kemudian VLDL akan berubah menjadi IDL. Kira-kira 50 % dari IDL akan dibawa kembali ke hati untuk metabolisme lebih lanjut, sedangkan sebagian lagi akan berinteraksi dengan enzim lipoprotein lipase dan enzim hepatic lipase membentuk LDL. LDL merupakan lipoprotein yang kaya kolesterol dan akan membawanya ke jaringan perifer dan hati^{8,9}.

4. High Density Lipoprotein (HDL)

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan salah satu lipoprotein yang ada di dalam tubuh yang memiliki ukuran dan komposisi yang heterogen. Lipoprotein ini memiliki densitas terbesar dibanding lipoprotein lainnya karena mengandung proporsi protein dan lipid terbesar, namun berdasarkan ukuran merupakan lipoprotein yang terkecil. *High Density Lipoprotein* memiliki peran penting dalam transportasi balik kolesterol yang bertindak sebagai pembawa kolesterol kembali ke hati. Mereka secara efektif berfungsi dalam homeostasis dan metabolisme lipid^{9,10}.



Gambar 3. Metabolisme Lipoprotein⁸

4.1 Klasifikasi HDL

Nomenklatur HDL bisa sangat membingungkan. Berdasarkan densitasnya *High Density Lipoprotein* dapat diklasifikasikan menjadi 2 sub tipe yaitu HDL2 dengan densitas $1.063 \text{ g/ml} < d < 1.125 \text{ g/ml}$ dan HDL3 dengan densitas $1.125 \text{ g/ml} < d < 1.210 \text{ g/ml}$. Selain itu juga dapat diklasifikasikan berdasarkan elektroforesis yaitu pra-βHDL terdiri dari pra-β1HDL ($d = 5,6 \text{ nm}$) dan pra-β2HDL ($d = 12,0-14,0 \text{ nm}$); αHDL terdiri dari α1HDL ($d = 11,0 \text{ nm}$), α2HDL ($d = 9,2 \text{ nm}$), α3HDL ($d = 8,0 \text{ nm}$) dan α4HDL ($d = 7,4 \text{ nm}$)¹⁰.

Apolipoprotein (apo) AI adalah protein struktural utama dan merupakan kerangka HDL dalam mengangkut fosfolipid dan kolesterol. Selain apoAI, beberapa apolipoprotein lainnya (misalnya, apoAII, apoAIV, apoB, apoCI dan apoCII) juga berkontribusi pada komposisi HDL meskipun dalam jumlah kecil. Jumlah apoAII jauh lebih rendah dari apoAI di dalam HDL. *High Density Lipoprotein* dapat dibagi menjadi dua sub-tipe berdasarkan apakah mereka mengandung apoAII atau tidak. *High Density Lipoprotein* kategori LPAI memiliki apoAI namun tidak memiliki apoAII, sedangkan HDL LPA1:AII berisi apoAI serta apoAII^{10,11}.

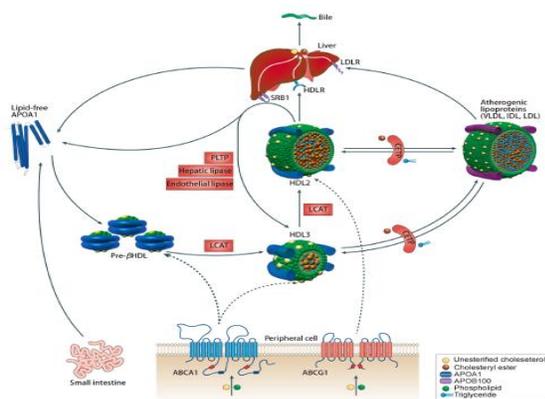
4.2 Sintesis HDL dan Metabolisme

Biosintesis HDL dimulai dengan produksi ApoA1 di dalam hati atau usus halus. ApoA1 memiliki peran penting dalam proses perakitan HDL. ApoA1 adalah protein struktural HDL yang merupakan kerangka HDL dan menyumbang 70% dari HDL. ApoA1 merupakan pembawa utama HDL dan yang penting bertindak sebagai akseptor kolesterol dari sel. Molekul apoA1 adalah polipeptida rantai tunggal dari 243 asam amino, yang terdiri dari serangkaian fragmen asam amino yang berpasangan mengandung 22 polimer atau 11 polimer dari asam amino, dan memiliki struktur α-helix ganda. Struktur α-helix ganda ini memiliki afinitas tinggi terhadap lipid^{10,11}.

ApoA1 yang baru dibentuk dapat berikatan dengan lipid (fosfolipid dan

kolesterol) yang berasal dari sel perifer membentuk *nascent* HDL. Kolesterol bebas yang terdapat pada *nascent* HDL diubah menjadi kolesterol ester oleh bantuan enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Kolesterol ester yang bersifat lebih hidrofobik dapat masuk ke dalam inti HDL membentuk HDL yang berbentuk sferis, disebut HDL3. Esterifikasi kolesterol bebas diduga membentuk gradien kolesterol yang memungkinkan lebih banyak kolesterol terikat pada HDL. Dengan bertambah banyaknya kolesterol yang terikat dengan HDL3 akan terbentuk suatu HDL sferis yang lebih besar dan lebih *mature* disebut HDL2. Kolesterol yang terdapat pada *mature* HDL dapat bertukar tempat dengan trigliserida yang berasal dari LDL dengan bantuan *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). *Mature HDL* yang biasanya terdiri dari inti hidrofobik dengan ester kolesterol dan trigliserida dan permukaan hidrofilik yang mengandung lipid dan ApoA1 bergerak menuju sel hati untuk metabolisme lebih lanjut^{10,11,12}.

4.3 Katabolisme HDL



Gambar 4. Metabolisme HDL

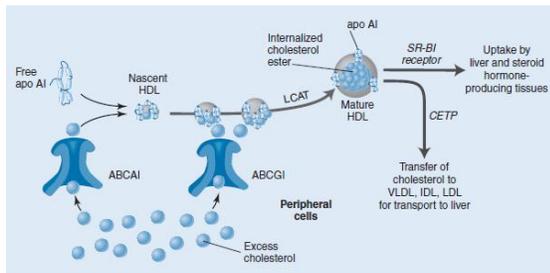
ApoA1 mengalami katabolisme di hati dan ginjal, dengan proporsi 2/3 di hati dan 1/3 di ginjal. Saat ini mekanisme penyerapan dan degradasi apoA1 dalam hati belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Dalam sirkulasi darah, *mature HDL* dimetabolisme menjadi lipid miskin apoA1 oleh lipase (misalnya, HL atau lipase endotel). ApoA1 difiltrasi oleh glomerulus dan kemudian

mengalami degradasi pada sel epitel tubulus ginjal. Cubulin disintesis oleh sel tubulus distal ginjal dan terletak pada permukaan apikal. Cubulin memiliki afinitas tinggi untuk apoA1 dan memediasi penyerapan dan degradasi apoA1 oleh megalin^{10,14}.

5. Peranan HDL dalam Jalur Balik Transportasi Kolesterol

Kadar kolesterol di dalam sel dipengaruhi oleh asupan kolesterol yang masuk ke dalam sel serta yang keluar. Sintesis kolesterol di dalam tubuh diatur oleh enzim HMG-CoA reduktase. Ketika kadar kolesterol di dalam sel rendah, *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) dilepaskan dari retikulum endoplasma. *Sterol Regulatory Element Binding Protein* akan masuk ke dalam inti sel, meningkatkan transkripsi enzim HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL. Peningkatan enzim HMG-CoA reduktase dan reseptor LDL ini akan meningkatkan suplai kolesterol ke dalam sel^{7,8,12}.

Pada keadaan dimana kadar kolesterol di dalam sel berlebih, sel-sel perifer akan meningkatkan sintesis *ATP-binding cassette A1* dan *G1* (ABCA1 dan ABCG1). *ATP-binding cassette A1* dan *G1* akan meningkatkan pengeluaran kolesterol dari dalam sel-sel di jaringan perifer ataupun kolesterol di dalam makrofag untuk berikatan dengan partikel HDL yang mengandung Apo A1. Kolesterol bebas di dalam HDL akan diubah menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Kolesterol ester yang terbentuk akan bergerak dan berkumpul ke bagian tengah dari struktur HDL membentuk HDL *mature*. Pada tahap selanjutnya kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan melalui dua jalur. Jalur pertama yaitu HDL akan membawa kolesterol ester kembali ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor B tipe 1* (SRB1). Jalur pertama ini disebut juga dengan jalur langsung. Jalur kedua kolesterol ester akan ditransfer ke VLDL, IDL, dan LDL dengan bantuan enzim kolesterol ester transfer protein (CETP), dan selanjutnya juga akan dibawa ke hati. Jalur kedua ini disebut juga jalur tidak langsung^{7,8,12,13}.

Gambar 5. Jalur Balik Transportasi Kolesterol⁸

6. HDL Sebagai Penghambat Migrasi Monosit

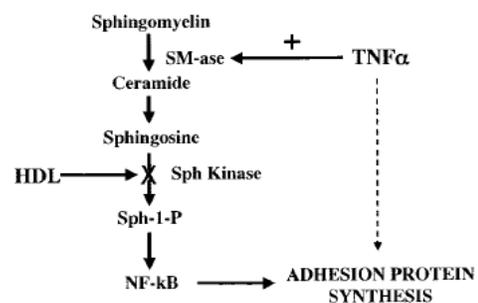
LDL teroksidasi akan merangsang sel endotel pembuluh darah memproduksi Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Zat ini berfungsi menarik monosit untuk masuk ke dalam dinding pembuluh darah, tempat dimana LDL teroksidasi berada. HDL mengandung enzim paraoxonase 1 (PON1) yang dapat memberikan perlindungan terhadap proses oksidasi LDL di dinding pembuluh darah. Dengan dihambatnya oksidasi LDL di dalam dinding pembuluh darah menyebabkan terbentuknya LDL teroksidasi juga terhambat sehingga mencegah produksi MCP-1 yang berfungsi menarik monosit ke dalam dinding pembuluh darah. Dari beberapa hasil penelitian diketahui bahwa PON1 mengkatalisis pemecahan fosfolipid yang telah teroksidasi di dalam LDL, yaitu seperti 1-palmitoil-2(5-oxovaleroyl)-sn-glycero-3-phosphocholine (POVPC) dan 1-palmitoyl-2-glutaroyl-sn-glycero-3-phosphocholine (PGPC). Kedua senyawa ini berperan merangsang sel endotel memproduksi MCP-1 dan beberapa *citokine* lainnya^{16,18,20}.

7. HDL Sebagai Penghambat Ekspresi Molekul Adhesi

Sel makrofag di dalam dinding pembuluh darah akan menghasilkan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), yang akan mengaktivasi produksi molekul adhesi

(VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) oleh sel endotel. TNF- α akan mengaktifkan sphingomyelinase (SM-ase), merupakan enzim yang mengkatalisis perubahan *sphingomyelin* menjadi *ceramide*. Pada tahap selanjutnya *ceramide* akan berubah menjadi sphingosine. Dengan bantuan enzim sphingosine kinase, sphingosine akan diubah menjadi sphingosine-1-phosphate. Pada tahap akhir sphingosine-1-phosphate diubah menjadi nuclear factor kappa B (NF- κ B), yang akan merangsang sel endotel memproduksi molekul adhesi. HDL diketahui dapat menghambat pembentukan molekul adhesi ini dengan menghambat kerja dari enzim sphingosine kinase sehingga perubahan sphingosine menjadi sphingosine-1-phosphate tidak terjadi. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa HDL menghambat sphingosine kinase, enzim yang mengkatalisis langkah kunci dalam jalur TNF- α merangsang ekspresi molekul adhesi sel endotel. Penghambatan sphingosine kinase ini memiliki efek hilir dengan menghambat translokasi nuklir NF- κ B^{17,18,20}.

Bentuk teroksidasi dari HDL dapat mengaktifkan NF- κ B dan mempromosikan translokasi nuklirnya dalam proses yang terkait dengan peningkatan spesies oksigen reaktif intraseluler. Penurunan aktivasi NF- κ B mungkin sekunder dari pengurangan stres oksidatif. NF- κ B diaktifkan oleh spesies oksigen reaktif dan dipelihara dalam keadaan tidak aktif oleh kadar NO yang rendah. Kemampuan HDL untuk menghambat reaktif generasi spesies oksigen dan mempromosikan sintesis NO, secara tidak langsung akan menghambat aktivasi NF- κ B.



Gambar 6. HDL menghambat ekspresi molekul adhesi

Oleh karena itu mungkin juga berkontribusi terhadap penghambatan ekspresi molekul adhesi^{20,21}.

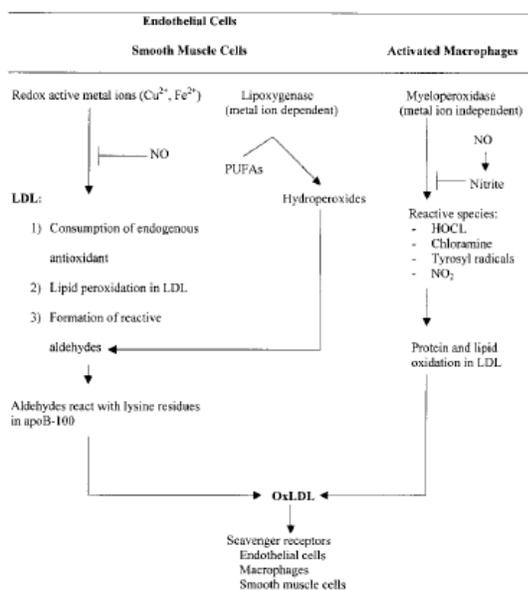
8. HDL Sebagai Penghambat Proses Oksidasi LDL

LDL di dalam dinding arteri dapat teroksidasi oleh ion metal, lipoxigenase, myeloperoksidase. Oksidasi oleh ion metal (Cu^{2+} , Fe^{2+}) menyebabkan terbentuknya lipid hidroperoksida di dalam LDL. Lipid Hidroperoksida akan membentuk aldehid reaktif, yang akan bereaksi dengan lysine didalam LDL membentuk LDL teroksidasi. Lipoxigenase yang diproduksi oleh sel endotel juga memiliki mekanisme yang sama. Lipoxigenase akan mengubah asam lemak tidak jenuh di dalam LDL menjadi lipid hidroperoksida, yang kemudian juga akan bereaksi dengan lysine membentuk LDL teroksidasi. Sedangkan myeloperoksidase disekresikan oleh makrofag yang teraktivasi membentuk zat reaktif seperti asam hipoklorus (HOCl), chloramine, tyrosil radical, dan nitrogen dioksida. Zat reaktif tersebut juga akan bereaksi dengan protein dan lipid di dalam LDL membentuk LDL teroksidasi^{12,15,18}.

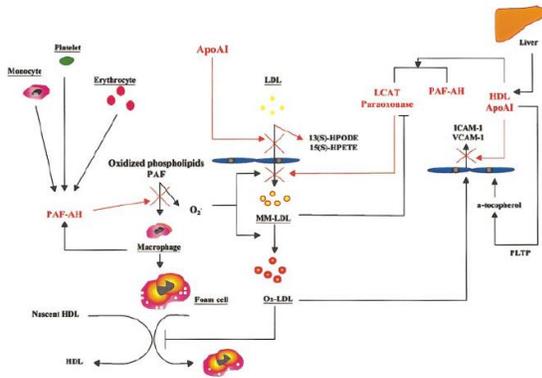
HDL yang memiliki Apolipoprotein A1 (apoA1) dapat menghambat proses oksidasi LDL menjadi LDL teroksidasi minimal (MM-LDL). ApoA1 menyebabkan LDL tahan terhadap proses oksidasi dan mengurangi aktivitas kemotaktik dari LDL. ApoA1 akan membuang 13(S)-Asam hydroxyperoxyoctadecadienoat (13(S)-HPODE) dan 15(S)-Asam hydroxyperoxyeicosatetraenoat (15(S)-HPETE) yang terdapat pada LDL. Senyawa 13(S)-HPODE dan 15(S)-HPETE ini meningkatkan oksidasi nonenzimatik dari 1-palmitoil-2-arachidonoyl-sn-glisero-3-fosfokolin dan kolesterol linoleat yang menyebabkan terbentuknya 3 jenis posfolipid teroksidasi yang aktif yaitu POVPC, PGPC, dan PEIPC^{18,23}.

Enzim Paraoxonase HDL mencegah oksidasi LDL dengan cara menghidrolisis posfolipid hidroperoksida (PLOOHs), kolesterol ester hidroperoksida (CEOOHs), dan hidrogen peroksida (H_2O_2), hasil pemecahan dari senyawa tersebut selanjutnya akan dibawa oleh HDL ke hati. Paraoxonase juga menjadikan HDL tahan terhadap oksidasi, dengan demikian mempertahankan kapasitas HDL untuk menginduksi transportasi kolesterol dari jaringan perifer. Pada penelitian Shih dkk, eliminasi enzim paraoxonase dan APOE memperlihatkan peningkatan kejadian oksidasi lipoprotein dan atherosklerosis dibandingkan dengan eliminasi ApoE saja^{18,21,22, 23, 25}.

Penelitian oleh Anatoli Klimov dkk menunjukkan bahwa enzim HDL lainnya yaitu lesitin acyltransferase kolesterol (LCAT) juga mencegah akumulasi lipid teroksidasi pada LDL. Pada penelitian tersebut terlihat bahwa enzim LCAT mencegah terbentuknya *malondialdehyde* yang merupakan produk awal dari proses oksidasi LDL oleh Fe^{2+} . Penelitian lainnya dengan melakukan inkubasi HDL dan enzim LCAT dengan LDL, lipoxigenase dan Cu^{2+} memperlihatkan hasil berkurangnya pembentukan kolesterol ester hidroksida. Mekanisme antioksidan yang pada enzim LCAT ini belum sepenuhnya diketahui namun diduga sama dengan enzim paraoxonase^{23, 24}.



Gambar 7. Mekanisme Pembentukan LDL teroksidasi²³

Gambar 8. HDL berperan sebagai antioksidan²³

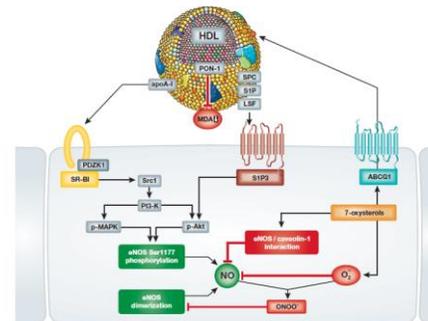
9. Efek Proteksi HDL Terhadap Endotel

Kadar HDL yang rendah erat kaitannya dengan proses oksidasi LDL dan disfungsi endotel. Salah satu bentuk antioksidan dari vitamin E yang paling kuat, α -Tocopherol, terikat dengan partikel HDL di dalam plasma. Zat ini apabila berkontak dengan dinding pembuluh darah akan mencegah terjadinya disfungsi endotel pada tahap awal proses aterosklerosis. Phospholipid *Transfer Protein* (PLTP) yang ada di dalam plasma akan memudahkan perpindahan α -Tocopherol dari HDL menuju sel endotel pembuluh darah (Gambar 8). Perpindahan α -Tocopherol menuju sel endotel memiliki arti penting dalam mencegah terjadinya kerusakan sel-sel endotel, serta mempertahankan fungsi normal relaksasi dari sel endotel pembuluh darah^{15,19}.

Pada jalur lainnya HDL dapat menstimulasi produksi NO yang berperan dalam mengatur tonus pembuluh darah, dan juga diduga memiliki fungsi anti inflamasi dalam mengambat adhesi leukosit ke endotel, mencegah migrasi dan proliferasi otot polos, serta menghambat agregasi trombosit. Dari penelitian Yuhanna dkk mekanisme stimulasi pembentukan NO dimulai dengan berikatannya ApoA1 dengan SR-B1 akan mengaktifasi tyrosine kinase (Src1). Selanjutnya tyrosine kinase akan mengaktifasi pembentukan phosphoinositide 3 kinase (PI3-K) yang kemudian akan mengaktifasi protein kinase p-MAPK dan p-Akt. Kedua jenis protein kinase tersebut akan

mengaktifkan enzim NO-synthase yang berperan dalam mengkatalisis pembentukan NO dari L-Arginin, sehingga kadar NO di sel endotel akan meningkat²⁶.

Lysophospholipid yang terdapat di HDL dapat berikatan dengan reseptor lysophospholipid (S1P3) di endotel, juga akan mengaktifasi protein kinase p-Akt, sehingga mengaktifkan enzim NO-synthase yang akan meningkatkan produksi NO. Mekanisme antiinflamasi NO dalam melindungi dinding pembuluh darah masih belum diketahui dengan jelas, namun pada percobaan invitro pemberin L-Arginin sebagai substrat pembentukan NO dalam jangka waktu lama terbukti dapat menghambat proses aterosklerosis. Sebaliknya pemberian NO inhibitor menunjukkan progresivitas aterosklerosis yang lebih cepat²⁶.

Gambar 9. HDL meningkatkan kadar NO endotel vaskular²⁶

SIMPULAN

HDL merupakan lipoprotein yang bersifat anti-aterogenik. HDL berperan dalam mencegah proses aterosklerosis tidak hanya melalui jalur balik transportasi kolesterol tetapi juga melalui efek anti inflamasi dan antioksidan di dalam dinding pembuluh darah. Pemahaman lebih lanjut terhadap peranan HDL dalam mencegah aterosklerosis sangat diperlukan untuk meningkatkan strategi pencegahan dan pengobatan aterosklerosis.

REFERENCE

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R. European

- cardiovascular disease statistics. 2008;234-256.
2. World Health Organization. *The Top Ten Causes of Death*: fact sheet no.310. Diunduh dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/.2014>
 3. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. 2013:1-60
 4. Libby P. HDL-C and reducing the risk of atherosclerosis: a mechanistic review. *Clinician* 2000; 18: 3: 3-8
 5. Sacks F. Is HDL-C the missing link in the cholesterol hypotesis? *Clinician* 2000; 18: 3: 9-13
 6. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high density lipoprotein protects against the effect of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 383-388
 7. Libby Peter. The Vascular Biology of atherosclerosis. Dalam: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editor. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:897-913
 8. Lily L.S., Pathophysiology of Heart Disease, Wolter Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 2011: 113-134
 9. Sudoyo, W. A. 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Ed. V. Jakarta : InternaPublishing. Hal. 1948-54
 10. Ling Yan Zhou, Congcong Li, Ling Gao, et al. High Density Lipoprotein synthesis and metabolism. *Molecular Medicine Reports*. 2015: 12; 4015-21
 11. Rosales C, Davidson WS, Gillard B.K, et al. Speciated High-Density Lipoprotein Biogenesis and Functionality. *Current Atherosclerosis Report*. 2016; 25: 1-8
 12. Barter Philip. The Role of HDL in Preventing Atherosclerosis. *European Heart Journal Supplements*. 2005; 7: F4-F8
 13. Rosenson R.S, Brewer H.B, Ansell B.J, et al. Dysfunctional HDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Nature Review Cardiology*. 2015; p 1-13
 14. Vickers K.C and Remaley A.T. Functional Diversity of HDL Cargo. *Journal of Lipid Research*. 2013; p 1-26
 15. Larach D.B, deGoma E.M, Rader D.J. Targeting High Density Lipoproteins in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Report*. 2012; 14:684-91
 16. Ragbir S and Farmer J.A. Dysfunctional High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Report*. 2010; 12:343-48
 17. Vergeer M, Holleboom A.G, Kastelein J.J.P, et al. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? *Journal of Lipid Research*. 2010;5:2058-2073
 18. Tuteja S and Rader D.J. High-Density Lipoproteins in the Prevention of Cardiovascular Disease: Changing the Paradigm. *Journal of Clinical pharmacology and Therapeutics*. 2014;96:48-56
 19. Kaji Hidesuke. High-Density Lipoproteins and the Immune System. *Journal of Lipids*. 2013; p 1-8
 20. Barter P.J, Nicholls S, Rye K.A, et al. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circulation Research*. 2004;95:764-772
 21. Assmann G and Gotto A.M. HDL Cholesterol and Protective Factors in Atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III-8 – III-14
 22. Mackness Bharti, Hine D, Liu Y, et al. Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2004; p 680-683
 23. Mertens Ann and Holvoet Paul. Oxidized LDL and HDL : antagonist in atherotrombosis. *The FASEB journal*. 2001; 15: 2073-84
 24. Mackness M, Mackness B. The Antioxidant Properties of High Density Lipoprotein in Atherosclerosis. *Panminerva Medica*. 2012;54: 1-7
 25. Kontush A. HDL-Mediated Mechanism of Protection in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Research*. 2014;103:341-349
 26. Besler C, Luscher T.F, Landmesser U. Molecular Mechanism of Vascular Effect of High Density Lipoprotein. *EMBO Molecular Medicine*. 2012;4:251-268