

PENGARUH AKUT DIET ATEROGENIK TERHADAP PROFIL LIPID DAN LIPOPROTEIN-PHOSPHOLIPASE A2

Retno Susilowati

Dosen Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

Abstract

*Atherosclerosis is the primary cause of vascular disease is often fatal as coronary heart disease and stroke. The disease is common in chronic and critical stage, this is due partly because the method of early detection of atherosclerotic disease is less effective and clinical symptoms emerged after at this stage even more critical. Atherosclerosis is a chronic disease and occurs in old age, this causes most of atherosclerosis research conducted only on the chronic exposure for 3 months. Therefore needs to be an early marker of atherosclerosis through the observation of the major risk factors of atherosclerosis (lipid profile) in the early exposure (≤ 1 month or less) at a young age. The enzyme Lp-PLA2 is a non-conventional risk factors found in the latest, the activity produces sdLDL with the result also need to be assessed in the presence acute exposure of diet hypercholesterolemic. The research is an experimental research using mice (*Mus musculus*) aged 2 months with weight on average 200g, divided into two groups namely the control and treatment group of atherogenic diet. Diet treatment was given 4 weeks. At the end of the study, total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL and apoB levels to be measured. To find the difference of these parameters, the data are tested using the test T. In addition, related atherogenic diet influence on plasma Lp-PLA2 conducted literature review and descriptive analysis of Lp-PLA2.*

The results showed that diet affects lipoprotein metabolism characterized by very significance effects ($p < 0.01$) increased levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and significantly ($p < 0.05$) lower HDL cholesterol in the blood of mice at exposure for 4 weeks. Atherogenic diet has not shown its impact on apoB levels, which allegedly also had influence on levels of Lp-PLA2 in plasma 4 weeks, but based on literature studies, and levels of Lp-PLA2 activity has increased the exposure of cholesterol and diabetes for a month.

Key words: atherogenic diet, lipid profile, Lp-PLA2

Pendahuluan

Aterosklerosis merupakan etiologi primer dari penyakit vaskuler seperti *coronary heart disease* (CHD), *cerebral vascular disease* (CVD), *peripheral artery disease* (PAD) dan *an aneurysm abdominal aorta* (AAA) (Gotto, 2004). Sebagian besar CHD dalam bentuk serangan jantung dan banyak kasus *ischemia* yang terjadi di otak (stroke) merupakan efek sekunder dari aterosklerosis. Data WHO (2002) menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler menjadi penyebab kematian terbesar hampir disemua negara melebihi angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker. Angka kematian per 100.000 penduduk karena jantung iskemia di Indonesia jauh lebih tinggi dibandingkan dengan Amerika yaitu 167 sedangkan di Amerika hanya sebesar 106, dan angka kematian karena CVD di Indonesia sebesar 100 sedangkan di Amerika hanya sebesar 32. Hal ini disebabkan karena sekitar 50% penderita *coronary arterial disease* (CAD) ditemukan pada kondisi lanjut (Shah, 2007) sehingga tidak dapat ditangani secara optimal. Jika tidak ada perbaikan penanganan, aterosklerosis diduga akan menjadi penyebab kematian global pada tahun 2025 (Syah, 2007) dan aterosklerosis tetap menjadi penyebab kematian nomor satu dinegara industri maupun negara berkembang.

Perkembangan aterosklerosis dari tahap pembentukan sel busa dan fatty streak serta pembentukan plak ateroma memerlukan waktu sangat lama dan asalkan belum menyebabkan terjadinya oklusi maka seringkali tanpa menunjukkan gejala klinis. Namun demikian, dengan sedikit perkembangan akan mencapai tahap lebih lanjut hingga menyebabkan oklusi, rupture hingga terbentuk thrombus dan pada kondisi ini baru akan menimbulkan gejala klinis dan menimbulkan komplikasi sehingga seringkali menyebabkan kematian mendadak (Plutzky dan Libby, 2003). Dengan demikian penyakit aterosklerosis dikenal juga

Created with

 **nitro**PDF[®] professional

download the free trial online at nitropdf.com/professional

sebagai *silent killer*. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit global yang serius, oleh karena itu jika diketahui marker dini aterosklerosis akan sangat membantu penanganan penyakit ini.

Hiperkolesterol merupakan faktor risiko klasik utama aterosklerosis (Ballantyne, O'keefe dan Gotto, 2007) karena 30-40% bagian dari plak aterosklerosis tersusun oleh kristal kolesterol bebas, ester kolesterol dan lipid teroksidasi (Howlett and Moore, 2006; Shah, 2007). Namun, akhir-akhir ini terjadi kontroversi terkait hiperkolesterol sebagai faktor risiko utama aterosklerosis karena data dilapangan menunjukkan bahwa sebanyak 50% penderita komplikasi aterosklerosis seperti *myocardial infarction* tidak memiliki faktor risiko klasik tersebut (Miyamoto *et al.*, 2006; Anand *et al.* 2003) dan sebanyak 35-40% dari seluruh kasus CHD ternyata pasien memiliki kadar total kolesterol normal (Ballantyne *et al.*, 2007; Ferri *et al.*, 2006). *Oxydized low density lipoproteine* (oxLDL) bukan *native low density lipoproteine* (nLDL) menjadi pemeran utama perkembangan aterosklerosis mulai tahap awal sampai tahap lanjut dan menetapkan oxLDL plasma sebagai biomarker yang dapat digunakan dalam menetapkan diagnosis aterosklerosis (Ishigaki *et al.*, 2009).

Selama metabolisme lipoprotein, LDL berperan sebagai transporter lipid dan kolesterol dari hepar ke jaringan, sedangkan transport balik dari jaringan ke hepar (*reverse cholesterol transport*=RCT) diperankan oleh HDL. Dengan demikian besarnya LDLc dan HDLc berfungsi mengatur keseimbangan lipid dalam jaringan termasuk jaringan intima pembuluh darah. Selain itu oxLDL sangat ditentukan oleh tingginya kadar LDL- kolesterol (LDLc) dan rendahnya HDLc, sehingga menjadi petanda penting perubahan kualitas LDL dan kolesterol dalam tubuh.

Data epidemiologi menunjukkan bahwa Lp-PLA₂ terlibat dengan *cardiovascular disease* (CVD) baik pada individu hiperkolesterol maupun tidak (Ballantyne dan Nambi, 2005; Winkler *et al.*, 2007; Davidson *et al.*, 2008). Lp-PLA₂ berkorelasi positif dengan hiperkolesterol (Moriarty dan Gibbon, 2005), diabetes (Yang *et al.*, 2006; Noto *et al.*, 2006), hipertensi (Gorelick, 2008) dan sindrom metabolik (Noto *et al.*, 2006; Filippatos *et al.*, 2006). Hal ini menunjukkan bahwa Lp-PLA₂ berkorelasi dengan hampir semua faktor risiko aterosklerosis maupun penyakit kardiovaskuler sehingga merupakan faktor risiko aterosklerosis non konvensional.

Lp-PLA₂ terlibat dalam patogenesis aterosklerosis dan banyak ditemukan dalam lesi aterosklerotik (Davidson, 2008). Lp-PLA₂ dalam lesi aterosklerotik kemungkinan berasal dari sirkulasi yang terikat LDL (terikat apoB100) yang berinfiltrasi yang kemudian mengalami internalisasi di makrofag dan jumlahnya ditingkatkan oleh hasil sintesis Lp-PLA₂ secara *de novo* oleh makrofag, sel T dan mast cell dalam lesi aterosklerotik (Shi *et al.*, 2007; Zalewski dan Macphee, 2005; Iribaren, 2006). oxLDL dapat menstimulasi ekspresi dan sekresi Lp-PLA₂ (Shi *et al.* 2006) sehingga Lp-PLA₂ juga digolongkan sebagai marker stress oksidasi (Paramo *et al.*, 2006). Berdasarkan pustaka tersebut diatas, terdapat hubungan erat antara perkembangan aterosklerosis dan kadar Lp-PLA₂ disekitar makrofag sel busa dengan kadarnya dalam plasma. Namun demikian besarnya kontribusi makrofag sel busa terhadap peningkatan Lp-PLA₂ di dalam plasma sampai saat ini belum diteliti.

Berdasarkan uraian tersebut diatas, tujuan dari penelitian ini adalah untuk: Mengetahui pengaruh akut diet aterogenik terhadap profil lipid dalam darah mencit (*Mus musculus*) dan pengaruhnya terhadap keberadaan Lp-PLA₂

Metode

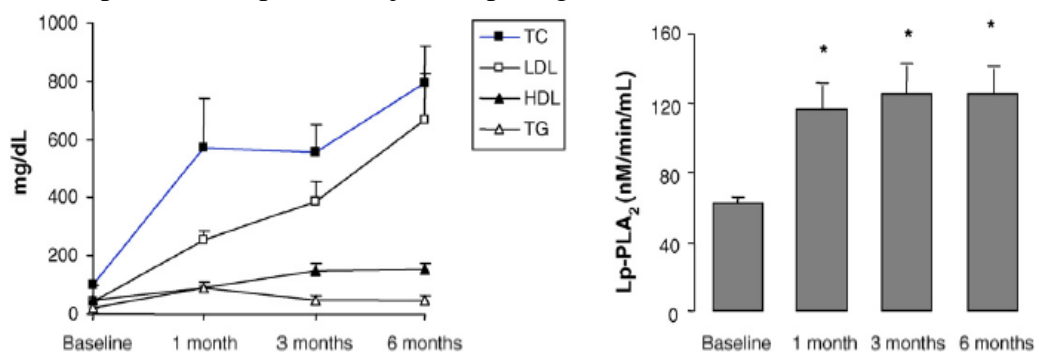
Penelitian ini dirancang menggunakan metode penelitian eksperimental dengan mengikuti kaidah rancangan acak lengkap yang terdiri dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diet aterogenik dengan waktu pengamatan 2 dan 4 minggu terhadap kadar profil lipid (total kolesterol, Trigliserida, LDL, HDL dan apoB) dalam plasma darah mencit yang dilengkapi dengan kajian kepustakaan keberadaan enzim Lp-PLA₂ pada paparan dini diet aterogenik. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji T dan analisis dan deskriptif.

Diskusi Dan Temuan

Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh akut yang sangat nyata dari diet aterogenik terhadap peningkatan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL dan menurunkan HDL seperti tertera pada tabel berikut ini.

| No. | Parameter | Kontrol | Perlakuan | Hasil uji T |
|-----|--------------------------------|---------|-----------|-------------|
| 1 | Kadar total kolesterol (mg/dl) | 77 | 205 | P<0,01 |
| 2 | Kadar trigliserida (mg/dl) | 69 | 79 | P<0,01 |
| 3 | Kadar LDL (mg/dl) | 40 | 156 | P<0,01 |
| 4 | Kadar HDL (mg/dl) | 26 | 23 | P<0,05 |

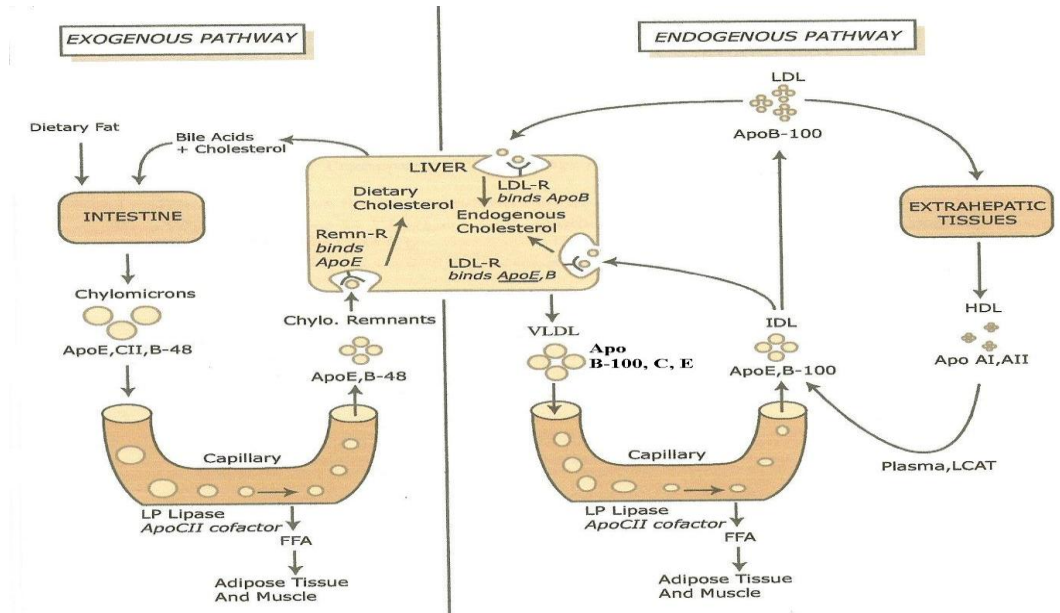
Hasil pengamatan pada paparan diet aterogenik secara akut pada mencit menunjukkan belum adanya pengaruh nyata pada parameter apoB plasma, namun demikian berdasarkan kajian pustaka menunjukkan telah adanya peningkatan aktivitas enzim Lp-PLA₂ meskipun pada paparan akut diet aterogenik dan diabetes pada babi seperti ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 1. Profil lipid dan aktivitas Lp-PLA₂ pada babi DM/HC. Sampel plasma dikoleksi sebelum induksi (base line), 1,3,6 bulan setelah induksi dengan DM/HC. Kadar total kolesterol plasma dan LDL meningkat secara signifikan setelah induksi. Level LDL plasma terus meningkat sampai akhir penelitian. Aktivitas Lp-PLA₂ plasma meningkat mulai 1 bulan induksi dan terus meningkat selama penelitian. *p<0,05 vs baseline (Shi, *et al.*, 2007).

Mencit yang diberi diet aterogenik secara akut telah menunjukkan pengaruhnya pada metabolisme lipoprotein (Gambar 1). Hal ini ditunjukkan oleh

terjadnya peningkatan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL dan penurunan HDL. Tambahan minyak babi sebesar 4% dan kolesterol dan asam kolat menyebabkan kelebihan energi dibandingkan diet kontrol. Kelebihan energi ini akan meningkatkan metabolisme lipid baik melalui jalur endogenous maupun eksogenous, sehingga kelebihan energi ini disimpan dalam bentuk lipid yang disimpan dalam sel adiposit.



Gambar 2. Metabolisme lipoprotein.

Dua jalur transport lipid: *exogenous pathway*, lipid hasil absorpsi dikemas dalam bentuk kilomikron masuk kedalam sirkulasi dan mentransport trigliserida ke jaringan adipose untuk disimpan dan ke otot untuk oksidasi menghasilkan energi. Kilomikron remnant mengandung kolesterol ester dilepas dari sirkulasi masuk ke hepar. Dalam hepar kolesterol dapat mengalami metabolisme atau dapat dipacking lagi menjadi lipoprotein sebagai lipoprotein ekstra hepatic untuk diedarkan lagi ke jaringan diluar hepar yang membutuhkan. *Endogenous pathway*, hepar mensekresi VLDL ke sistem sirkulasi. Inti dari VLDL banyak mengandung trigliserida hasil sintesis dari liver, sedikit kolesterol ester hasil sintesis di liver maupun sisa kilomikron. Ketika mencapai pembuluh darah jaringan lemak dan otot, trigliserida diekstrak sehingga menghasilkan IDL atau VLDL remnant dengan ukuran yang lebih kecil dan kaya kolesterol ester (Lees, 2005).

Dari gambar tersebut terlihat bahwa hepar sangat berperan dalam metabolisme lipid dan menjadi tempat awal pendistribusian lipid kesemua jaringan tubuh lainnya yang memerlukan yang diawali dengan pengambilan kilomikron dari usus dilanjutkan dengan pembentukan VLDL dalam hepar dilanjutkan dengan pembentukan LDL dan HDL dalam sirkulasi.

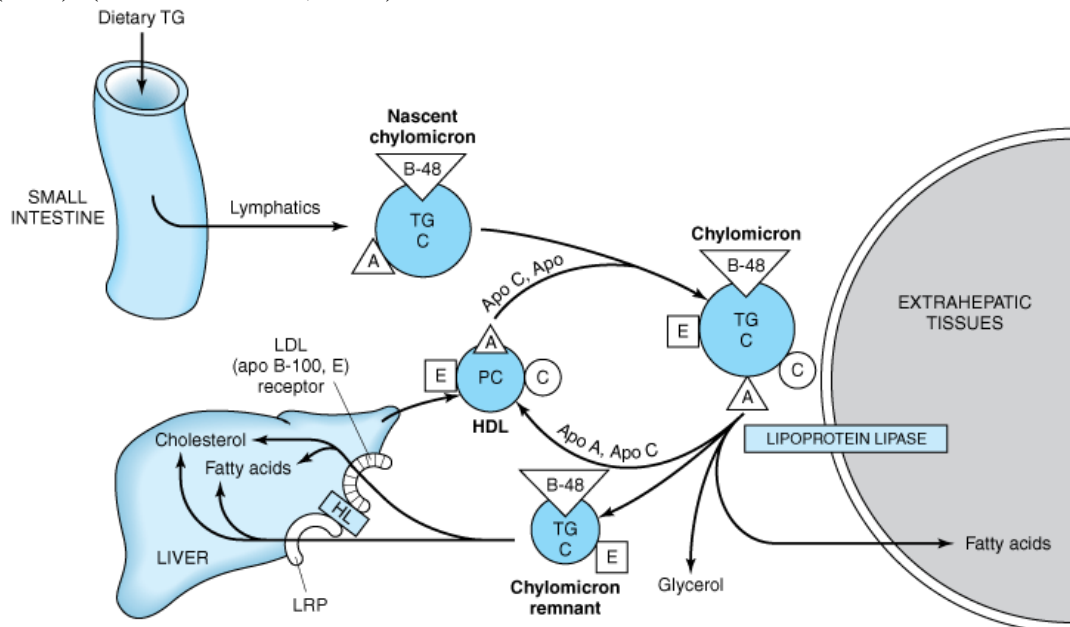
Metabolisme kilomikron

Trigliserida dari diet dalam lumen usus mengalami hidrolisis dengan bantuan lipase pankreas membentuk monogliserida dan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA), sedangkan kolesterol ester dan fosfolipid diurai menjadi asam lemak, kolesterol bebas dan fosfolipid (Walter, 2007) sebagai produk lipolisis. Produk lipolisis dan lipid lain (kolesterol) diabsorpsi masuk kedalam lapisan

mukosa usus membentuk trigliserida kembali dan dengan sedikit kolesterol. Dalam retikulum endoplasma sel dinding usus, disintesis apoB-48 untuk ditambahkan ke lipid hasil absorpsi membentuk kilomikron. Apo yang penting dalam sintesis kilomikron adalah ApoB-48 yang hanya disintesis di usus. Dalam sirkulasi kilomikron mengakumulasi apo E, apoC-I, apoC-II dan apoC-III yang berasal dari HDL (Stone dan Blum, 2006; Durrington and Sniderman, 2005; Murray, 2006) (Gambar 3). Kilomikron disekresi ke sistem limfatik usus kemudian masuk duktus toracikus dan secara bertahap kilomikron disekresi ke vena.

Pengaturan sekresi apoB terjadi setelah terjadi translasi (posttranslasi), kelebihan sintesis apoB mengalami degradasi dalam sel. Penambahan trigliserida (TG) ke apoB (dikatalisis oleh *Microsomal triglyceride transfer protein, MTP*) mencegah degradasi apoB. Pada penyakit disbetalipoproteinemia, individu tidak mampu mensintesis MTP. Pada individu ini tidak mampu mensekresi lipoprotein dengan apoB (kilomikron, VLDL dan LDL) ke sistem sirkulasi (Stone dan Blum, 2006).

Trigliserida dalam kilomikron cepat mengalami hidrolisis dengan bantuan lipoprotein lipase (LPL) yang dihasilkan oleh endotelium kapiler pembuluh darah dengan kofaktor apoC-II. Gliserol dan FFA yang dihasilkan berada di permukaan endotel kapiler (Stone dan Blum, 2006) dan bisa berdifusi ke jaringan khususnya jaringan adiposit. Ukuran kilomikron menjadi lebih kecil dan secara proporsional kandungan kolesterol meningkat (disebut kilomikron remnant). Kilomikron remnant segera dilepas ke hepar dengan melibatkan ikatan apoE dengan *heparan sulfate proteoglikan* pada reseptor LDL (LDLr) ataupun *LDL-receptor like protein* (LRP) (Stone dan Blum, 2006).



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 3. Metabolisme kilomikron. A, apoA; B-48, apoB-48; C, apoC; E, apoE; TG, trigliserida; C, kolesterol dan kolesterol ester; P, fosfolipid; LRP, LDL receptoe-related protein, HL, hepatic lipase (Murray, 2005).

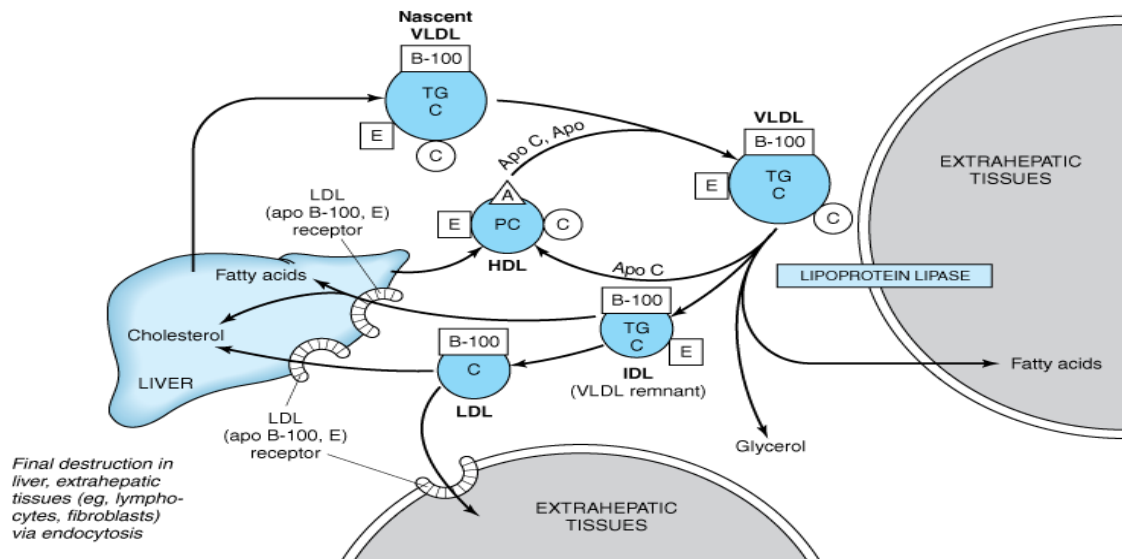
Metabolisme VLDL

Meskipun sebagian besar lipid dalam tubuh berasal dari diet, kelebihan karbohidrat (kelebihan kalori) akan dikonversi menjadi lipid didalam hepar. VLDL merupakan lipoprotein transport terbesar dalam jalur *endogenous pathway*. VLDL disintesis di aparatus golgi di hepar dari TG, kolesterol dan protein yang kemudian disekresi ke sirkulasi. Sintesis TG distimulasi oleh *sterol regulatory binding proteins* (SREBPs). SREBPs ini menstimulasi transkripsi gen pengkode enzim sintesis asam lemak, kolesterol (*methyl glutaryl coenzyme A/ HMG CoA*), serta menstimulasi transkripsi gen reseptor terkait uptake TG dan kolesterol (Stone dan Blum, 2006). Peningkatan kadar kolesterol dalam sel akan menghambat pelepasan SREBP, menyebabkan *downregulates* sintesis kolesterol dan menghambat sintesis LDLr

Sekresi apoB-100 sebagian besar diregulasi oleh ketersediaan lipid. VLDL dilengkapi dengan apoB-100, apoC dan apoE disekresi ke sirkulasi. VLDL mengirimkan trigliserida ke jaringan adipose dengan cara yang sama dengan kilomikron. Komponen permukaan lipoprotein, selain apoB ditransfer ke HDL sehingga dihasilkan VLDL yang lebih kecil dan lebih banyak kandungan kolesterol yang disebut VLDL remnant. VLDL remnant disebut juga *intermediate density lipoprotein* (IDL) (Gambar 4). Pada manusia sekitar 10%-30% VLDL remnant dilepas dari sirkulasi ke hepar dan jaringan non hepatic dengan cara pelepasan yang sama dengan kilomikron remnant. Sekitar 70%-90% VLDL remnant (dengan apoB-100) mengalami konversi lebih lanjut menjadi LDL (Murray, 2006; Stone dan Blum, 2006).

Metabolisme LDL

Hampir 50% dari LDL dilepas dari plasma, dan sekitar 66% LDL ditransport melalui reseptor LDL (LDLr) dengan perantara pengenalan apoB-100. Aktivitas LDL dipengaruhi oleh faktor nutrisi, hormonal dan faktor genetik sesuai dengan kebutuhan kolesterol dalam sel. Aksi respon terhadap sterol didaerah promoter gen LDLr menyebabkan terjadinya feedback aktivitas LDLr. Aktivitas LDLr juga distimulasi oleh hormon insulin dan tiroid (Stone dan Blum, 2006).

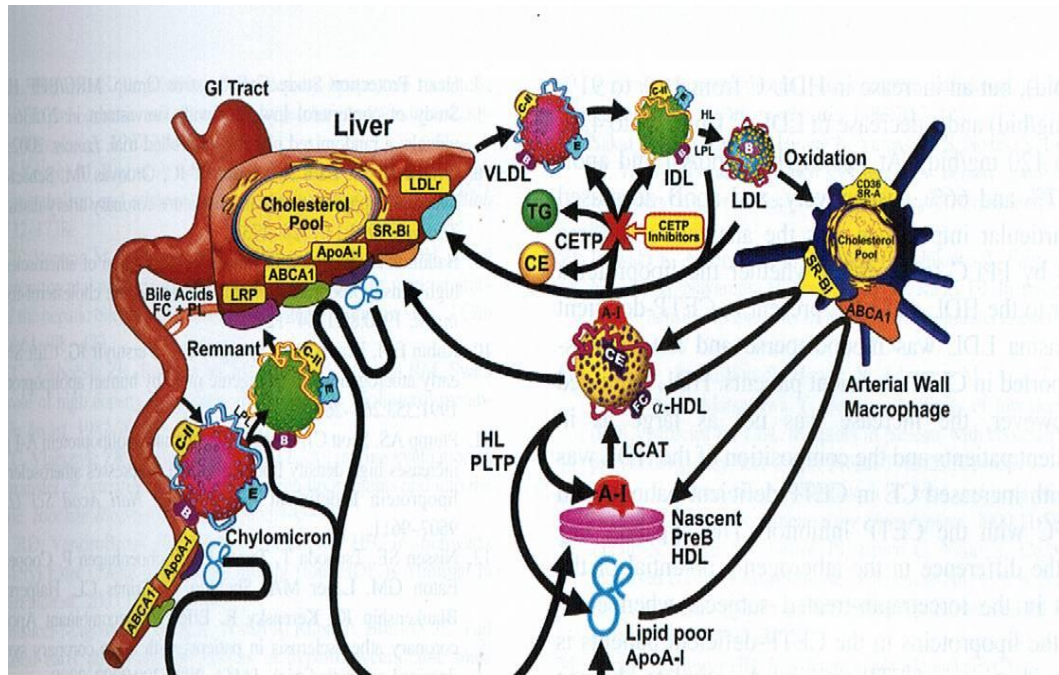


Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Gambar 4. Metabolisme VLDL dan LDL. A, apoA; B-100, apoB-100; C, apoC; E, apoE; TG, trigliserida; C, kolesterol dan kolesterol ester; P, fosfolipid; LRP, LDL receptoe-related protein; HL, hepatic lipase; VLDL, very low density lipoprotein; IDL, intermediate dendity lipoprotein ; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein (Murray, 2005).

LDL ditransport keluar plasma melalui dua cara yaitu dengan perantara reseptor dan melalui endositosis. Setiap hari, sebanyak 15% LDL ditansport melalui endositosis dan *scavenger receptor A-type* (SRA) (Gambar 2.11). SRA ini sangat penting dalam pembentukan *foam cell* (FC) dan aterogenesis. SR mengenali dan dapat berikatan dengan LDL yang telah mengalami modifikasi secara kimia (misal: oksidasi) tetapi tidak mengenali native LDL. Kolesterol ester dari LDL dapat juga diuptake oleh hepar dengan perantara *scavenger receptor B1-type* (SRB1). (Stone dan Blum, 2006).

Berdasarkan ukurannya LDL dapat dibedakan menjadi dua yaitu LDL berukuran besar (*large LDL*) atau subklas A dengan diameter >25,5 nm sedangkan LDL ukuran kecil (*small LDL*) atau subklas B memiliki diameter ≤ 25,5nm (Kamigaki et.al., 2001). Secara proporsional, LDL B memiliki kandungan protein lebih tinggi dibandingkan dengan LDL A sehingga LDL B memiliki densitas yang lebih besar sehingga LDL B disebut juga *small dense LDL* (sdLDL). sdLDL dapat terbentuk dari HDL dengan bantuan enzim *cholesteryl ester transport protein* (CETP) mempertukarkan kolesterol dari HDL dengan trigliserida dari VLDL maupun LDL menghasilkan HDL, dengan bantuan *hepatik lipase* akan terbentuk *small dense LDL*(Gambar 5) (Durrington dan Sniderman, 2005).



Gambar 5. Peranan *scavenger receptor* pada metabolisme LDL dan HDL. LDL dan HDL padat diuptake oleh hepar melalui SRB-1 dan LDLr. *Scavenger receptor A* (SRA) atau dikenal sebagai CD36 pada makrofag menjadi prantara uptake oxLDLc pada jaringan non hepatic, proses ini tidak terjadi down regulasi sehingga menjadi awal pembentukan *foam cell*. *Scavenger receptor B-1* (SRB-1) seperti halnya ABCA1 juga berperanan pada efluks kolesteril ester dari jaringan non hepatic ditranfer ke nascent HDL, proses ini sangat penting pada reverse cholesterol transport (RCT) (Stone dan Blum, 2006).

sdLDL ditemukan pada *familial combine hyperlipidemia* (FCHL) dan *familial hypoalphalipoproteinemia* (Brunzel, 2007). Individu FCHL mengalami overproduksi apoB (Gotto, 2004). sLDL juga dihasilkan pada individu yang mengalami overekspresi apoB yang sering dialami pada penderita obesitas abdominal (Despress *et al.*, 2001). sdLDL lebih bersifat aterogenik dibandingkan dengan LDL normal.

Varian lain dari LDL adalah yang dikenal dengan Lp(a). Lp(a) memiliki apo(a) yang terikat pada apoB dari LDL dengan perantara jembatan sulfida. Produksi Lp(a) disebabkan karena genetik pada lengan pendek kromosom nomor 9 mengalami mutasi. Lp(a) memiliki sekuen asam amino sebagai sub unit utama mirip *kringle*, sebuah struktur yang banyak ditemukan pada protein jalur fibrinolisis seperti plasminogen. Lp(a) memiliki afinitas yang rendah terhadap LDLr dibandingkan dengan LDL normal. Lp(a) kadar tinggi beresiko aterosklerosis (Stone dan Blum, 2006). Lp(a) dapat digunakan marker pada tahap awal aterosklerosis (Pour *et al.*, 1998).

Metabolisme High Density Lipoproteine (HDL)

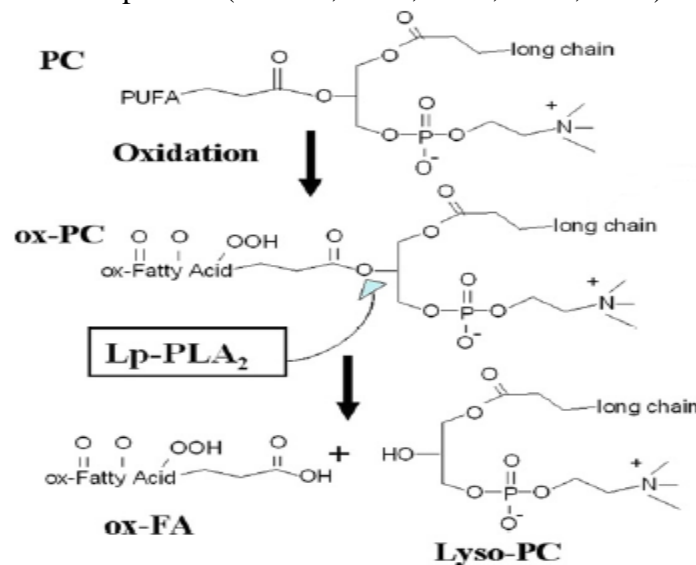
HDL dihasilkan dengan melibatkan 3 mekanisme yaitu 1) Hepar dan usus mensekresi partikel HDL bentuk diskoidal (nascent HDL) yang tersusun oleh apoA-I. Fosfolipid dari membran jaringan perifer ditransport ditambahkan ke apoA-I dengan bantuan *Adenosin triphosphat binding cassette A1* (ABCA1). Kompleks fosfolipid-apoA-I (pre β HDL) menstimulasi efluks kolesteril dari

dalam LDL dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dengan bantuan CETP. Dengan demikian akan menurunkan LDL dan HDLc. LPL menghidrolisis TG dalam LDL dan HDL. Aksi CETP dan LPL berefek menurunkan diameter LDL dan HDL serta meningkatkan densitasnya. Partikel HDL miskin kolesterol dengan diameter kecil dan densitas lebih tinggi mudah menghilang dari plasma. Perubahan struktur LDL pada individu hipertrigliseridemia mengakibatkan LDL tidak dikenali oleh reseptor sehingga terjadi kelainan metabolisme LDL (Stone dan Blum, 2006). Sedangkan HDL yang mengalami modifikasi lebih cepat dieliminasi dari plasma (Stone dan Blum, 2006), sehingga pada individu hipertrigliseridemia HDLc rendah. LDL ini dengan bantuan enzim hepatic lipase menghidrolisis TG yang ada sehingga terbentuk partikel LDL yang lebih kecil yang dikenal sebagai *small-dense LDL*. (Durrington dan Sniderman, 2005; Brenner dan Steven, 2000).

Kolesterol ester dalam inti HDL akan dilepas ke hepar dengan perantara scavenger receptor B1 (SRB1). SRB1 memiliki peranan sangat penting dalam RCT dan juga penting dalam penetapan kolesterol dalam jaringan steroidal. SRB1 juga memfasilitasi efluks kolesterol dari jaringan non hepatic ke HDL (Stone dan Blum, 2006; Durrington dan Sniderman, 2005; Brenner dan Steven, 2000). Meningkatnya rasio total kolesterol terhadap HDL menunjukkan penurunan RCT, penurunan ini berkaitan dengan resiko CHD (Poedne dan Rosolova, 2000).

Lipoprotein Associated-phospholipase A₂ (Lp-PLA₂)

Enzim phospholipase A₂ superfamili (PLA₂) adalah kelompok enzim penghidrolisis asam lemak pada posisi sn2 dari membran fosfolipid. Secara *in vivo*, posisi sn2 dari fosfolipid sering ditempati oleh PUFA dan dihidrolisis oleh PLA₂ menyebabkan lepasnya asam lemak bebas dan 2-lysophospholipid (Gambar 7) (Burke dan Dennis, 2008; Boilard, *et al.*, 2000). Produk ini dapat mengalami metabolisme lebih lanjut menjadi mediator bioaktif lipid seperti *platelet activating factor*, *lysophosphatidic acid*, leukotrin, prostaglandin, tromboksan dan lipoksin. (Boilard, *et al.*, 2000; Funk, 2001).



Gambar 7. Skematik hidrolisis lipid teroksidasi oleh Lp-PLA₂. Phosphatidylcholine (PC), *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), *oxidatively-*

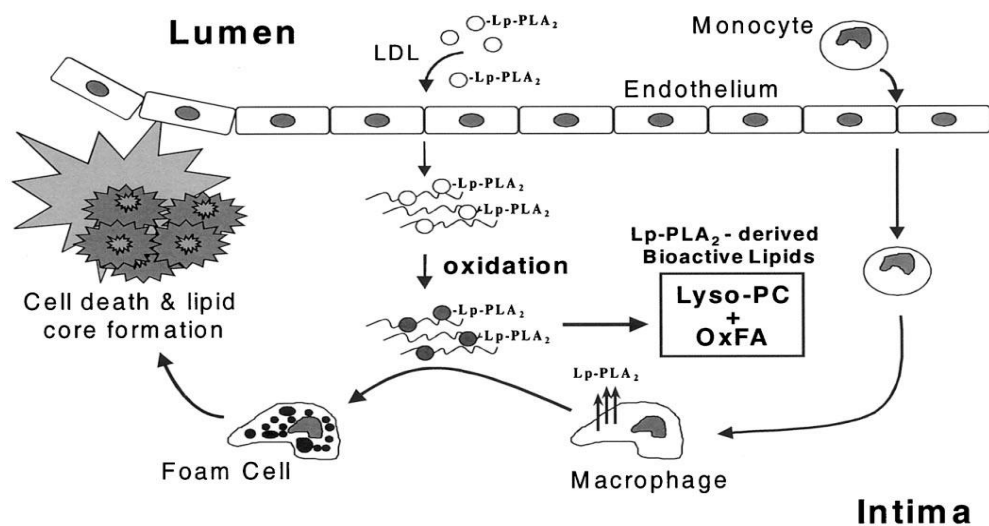
modified phosphatidylcholine (ox-PC), *oxidized fatty acid* (oxFA) dan *lysophosphatidylcholine* (lyso-PC) (Liao *et al.*, 2008).

Lp-PLA₂ lebih banyak bekerja pada oxLDL dibanding pada oxHDL. lysoPC meningkatkan ekspresi MCP, sehingga penghambatan terhadap aktivitas Lp-PLA₂ yang menyebabkan menurunkan Lp-PLA₂ yang terbentuk akhirnya menurunkan sintesis MCP (Macphee, *et al.*, 1999). Lp-PLA₂ berpengaruh meningkatkan lyso-PC dan MCP (Macphee, *et al.*, 1999), sehingga sangat potensial meningkatkan infiltrasi monosit ke sub endotel dan bersifat proinflamasi dan proaterosklerosis.

Shi, *et al.*, (2007) membuktikan bahwa produksi Lp-PLA₂ meningkat sesuai dengan keberadaan substrat reaksinya yaitu oxLDL. Hal ini ditunjukkan oleh pengaruhnya pada meningkatnya mRNA dari sitokin inflamasi dan protein sitokin inflamasi IL-1 β , IL-6 dan TNF- α . Dengan demikian hadirnya inhibitor Lp-PLA₂ akan menurunkan produksi sitokin inflamasi IL-1 β , IL-6 dan TNF- α . Data ini menunjukkan bahwa Lp-PLA₂ menghidrolisis fosfolipid khususnya yang memiliki PUFA PC pada posisi sn-2 menghasilkan oxFA dan lysoPC. Ternyata LysoPC sebagai produk reaksi Lp-PLA₂ mampu menginduksi respon inflamasi yang ditunjukkan oleh peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α sebanding dengan konsentrasi lyso-PC pada media kultur *Peripheral Blood Monocyte Cells* (PBMC) (Shi, *et al.*, 2007).

Minyak babi, kolesterol dan asam lemak merupakan sumber PUFA yang sangat diperlukan dalam metabolisme lipid. PUFA biasanya terletak pada posisi sn-2 dari fosfolipid. (Clark, *et al.*, 1991). Phosphatidylcholine, sebuah fosfolipid utama penyusun membran sel dan LDL (Karabina *et al.*, 2006) memiliki PUFA pada posisi sn-2 (Clark, *et al.*, 1991). LDL yang berinfiltrasi ke sub endotel pembuluh darah dan mengalami stress oksidasi, pada saat menjadi oxLDL enzim Lp-PLA₂ dapat bekerja pada oxLDL. oxLDL dapat mengalami modifikasi lebih lanjut melalui proses enzimatik oleh phospholipase A2 (PLA₂) (Karabina *et al.*, 2006). Lp-PLA₂ menghidrolisis fosfolipid perifer LDL yang memiliki PUFA teroksidasi menghasilkan oxFA dan lysoPC yang lepas dari partikel oxLDL sehingga ukuran partikel oxLDL lebih kecil, oxLDL ini disebut small-dense LDL (sdLDL) (Feistein, 2008).

LysoPC mengaktivasi sel endotel mengekspresi senyawa sitokin dan molekul adesi. Stimulasi oleh lysoPC ini dibuktikan oleh meningkatnya sintesis mRNA dan protein sitokin inflamasi dan mRNA molekul adesi sehingga terjadi disfungsi endotel. Selain itu lysoPC juga meningkatkan protein MCP dan terbukti meningkatkan kemotaksis monosit ke subendotel. Di sub endotel monosit mengalami diferensiasi, ekspresi scavenger reseptor (SR) meningkat sehingga terbentuk makrofag. Makrofag dengan SR menfagositosis oxsdLDL sehingga terbentuk makrofag sel busa, dan terbentuk *fattystreak* dan lebih lanjut terbentuk plak aterosklerotik (Gambar 8) (Feistein, 2008; Leach, 2001).



Gambar 8. Postulat peran Lp-PLA₂ dalam aterogenesis (Leach *et al.*, 2001)

Sebagian besar literatur memberikan dugaan yang sangat kuat terhadap makrofag sebagai sumber Lp-PLA₂ (Zalewski dan Macphee, 2005), Howard dan Oslon, 2000) sehingga wajar bahwa Lp-PLA₂ banyak ditemukan di makrofag sel busa. Terdeteksinya Lp-PLA₂ dalam sirkulasi, diduga dari LP-PLA₂ yang dihasilkan oleh makrofag, dilepas ke sirkulasi berikatan dengan lipoprotein, 80% terikat partikel LDL dan 20% terikat partikel HDL (Iribarren, 2006; Caslake *et al.* 2000). Pada penelitian ini Lp-PLA₂ teramati pada paparan akut hiperkolesterol yang mungkin saja belum terbentuk makrofag sel busa. Oleh karena itu perlu kajian lebih lanjut untuk mengetahui dari mana sumber LP-PLA₂ yang ditemukan dalam plasma pada paparan akut hiperkolesterol tersebut, apakah makrofag telah terbentuk pada masa itu ataukah ada sumber lain selain makrofag sel busa.

Penutup

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian akut diet aterogenik berpengaruh sangat nyata terhadap metabolisme lipoprotein yang ditunjukkan oleh meningkatkan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL dan Lp-PLA₂ dan menurunkan HDL plasma. Namun belum menunjukkan pengaruh pada pembentukan sdLDL.

Pada penelitian ini Lp-PLA₂ teramati pada paparan akut diet aterogenik yang mungkin saja belum terbentuk makrofag sel busa. Oleh karena itu perlu kajian lebih lanjut untuk mengetahui dari mana sumber LP-PLA₂ yang ditemukan dalam plasma pada paparan akut diet etrogenik tersebut, apakah makrofag telah terbentuk pada masa itu ataukah ada sumber lain selain makrofag sel busa

DAFTAR PUSTAKA

Created with

 **nitro**^{PDF} professional

download the free trial online at nitropdf.com/professional

- Anand, DV., Lahiri, A. and Lipkin, D. 2003. EBCT coronary calcium imaging for the early detection of coronary artery disease in asymptomatic individuals, *Br J Cardiol* 2003;10-17.
- Ballantyne, CM., O'Kee, JH., Gotto, AM. 2007. *Dyslipidemia Essentials*. Physician Press, New York.
- Ballantyne, CM. and Nambi, V. 2005. Marker of Inflammation and Their Clinical Significance, *Atherosclerosis Supplement* 6: 21-29.
- Boilard, E., Bourgoin, SG., Bernatchez, C., Poubelle, PE., and Surrete, ME. 2003. Interaction of Low Molecular Weight Group IIA Phospholipase A2 with Apoptotic Human T Cells: Role of Heparan Sulfate Proteoglycans, *The FASEB Journal*, June 2003: 1068- 1080
- Brenner, GM., Steven, CW. 2000. *Pharmacology* 2nd ed.. Saunders Elsevier. USA.
- Burke, JE., Dennis, EA. *Phospholipase A₂ Structure/Function, Mechanism and Signaling*, Department of Chemistry and Biochemistry and Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California, Sandiago, La Jolla, California 92093-0601: 1-7.
- Chapman, 2004, Are The Effects of Statin on HDL-cholesterol Clinically Relevant, *European Heart of Journal Suplemen C*, C58-C69, National Institute for Health and Medical Research (INSERM) France.
- Caslake, MJ., Packard, CJ., Sukling, KE., Dolmes, SD., Chameralin, P. and Macphee, CH. 2000. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease, *Atherosclerosis* (150): 413-419.
- Clark, JD., Lin, L., Kriz, RW., Ramesha, CS., Sultzman, LA., Lin, AY., Milona, N. and Knopf, JL. 1991. A novel arachidonic acid-selective cytosolic PLA2 contains a Ca(2+)-dependent translocation domain with homology to PKC and GAP. *Cell*.(65): 1043-1051.
- Davidson *et al.* 2008. Surrogate Markers in Atherosclerosis. Feisnteian (ed). Non-Invasive Surrogate Markers of AStherosclerosis. Informa Health Care USA: 97-109.
- Durrington, P., Sniderman, A. 2005. *Hyperlipidemia* 3rd, Health Press, Oxford, Amerika.
- Feinstein, SB., 2008, Vascular Imaging. Feinstein (ed). *Non Invasive Surrogate Marker of Atherosclerosis*, London: Informa Healthcare, Informa KU Ltd.
- Ferri, N., Paoletti, R. and Corsini, A. 2006. Biomarker for Atherosclerosis: Pathophysiological Role and Pharmacological Modulation, *Curent Opinion Lipidology* 17: 495-501.
- Filippatos TD., Gazi IF., Liberopoulos VG., Elisaf MS., Tselepis AD. And Kiortis DN. 2006. The Effect of Orsilat and Fenofibrate, alone or Combination, on Small dense LDL and Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ in Obese patients with Metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 193(2007): 428-437.
- Funk, CD. 2001. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology. *Science* (294): 1871-1875.
- Gotto, AM., 2004, *Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorder*, Handbooks in Health Care Co., Pennsylvanis, USA.

- Howard, KM. and Oslon, MS. 2000. The expression and localization of plasma-activating factor acetylhydrolase in endotoxemic rats. *The Journal of Biological Chemistry* **276** (26): 19891-19896.
- Howlett, GJ. and Moore, KJ. 2006. Untangling the Role of Amyloid in Atherosclerosis. *Current Opinion Lipidology* **17**: 541-547.
- Iribarren, C. 2006. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ and Cardiovascular Risk State of the evidence and Future Directions. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol.* (26): 5-6.
- Ishigaki Y., Oka Y., Katagiri H. 2009. Circulating Oxidized LDL: a Biomarker And a Pathogenic Factor. *Current Opinion in Lipidology*. October 2009; **20** (5): 363-369.
- Karabina, SA., Brocheiou, I., Naour, GL., Agrapart, M., Durand, H., Gelb, M., Lambeau, G and Ninio, E. 2006. Atherogenic Properties of LDL Particles Modified by Human Group X Secreted Phospholipase A2 on Human Endothelial Cell Function, *The FASEB Journal*. **20**, E1890-E1900.
- Lees RS., 2005, *Hyperlipidemia and Atherosclerosis*, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology HST, 151: Principles of Pharmacology.
- Liao, W., Liu, C., Wang, C. 2008. Detection of lipoprotein-associated phospholipase A2 using a nano-iridium particle catalyst-based biosensor, *Sensors and Actuators B* (134): 993-999.
- Miyamoto, T., Yumoto, H., Takakashi, Y., Davey, M., Gibson IIFC. And GencoCA. 2006. Pathogen-Accelerated Atherosclerosis Occurs Early After Exposure and Can Be Prevented by Immunization. *Infection and Immunity*. Feb: 1376-1380.
- Moriarty PM. And Gibson CA. 2005. Effect of Low-Density Lipoprotein Apheresis on Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂. *The American Journal of Cardiology* Vol. 95: 1246-1247.
- Murray, R., Granner, DK. And Rodwell, VW. 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry*. MC. Hill.
- Noto H., Chitkara P. and Raskin P. 2006. The Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ in the Metabolic Syndrome and Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*: 343-348.
- Paramo J., Rodriguez JA. And Orbe J. 2006. Integrating Soluble Biomarkers and Imaging Technologies in the Identification of Vulnerable Atherosclerotic Patients. *Biomarker Insights*: 165-173.
- Plutzky P. and Libby P. 2003. Pathophysiology of Atherosclerotic Heart Disease, Andrew M Topkin (ed). *Atherosclerosis and Heart Disease*. Martin Dunitz. 1-13.
- Pour AR., Noha MR. And Dolama MN. 1998. Relation Between Lipoprotein (a) and Extent of Coronary Atherosclerotic Lesion. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* **11**:3, 79-83.
- Poledne R and Rosolova H. 2000. Reverse Cholesterol Transport Substantially Influences the Individual Risk of Coronary Heart Disease in Hypercholesterolemic Patient. *European Heart Journal* (2001) **22**: 442-443.
- Shah, PK. 2007. Molecular Mechanisms of Plaque Instability. *Current Opinion in Lipidology* **2005**, **18**:492-499.

- Shi, Y., Zhang, P., Zhang, L., Osman, H., Mohler, ER., Macphee, C., Zalewski, A., Postle, A., Wilensky. 2007. Role of Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ in Leukocyte Activation and Inflammatory Responses. *Atherosclerosis* **191**: 54-
- Stone, NJ. and Blum, CB. 2006. *Management of Lipid in Clinical Practice*, 6th ed., A Medical Publishing Company. USA.
- Walter K. 2007. Fat and health Some aspect of Relationship of Serum Lipid to Health. *Departement of Biochesistry*. The Chinese of Honkong.
- Word Health Organization. 2002. <https://apps.who.int/infobase/compare.aspx?dm=10&countries=458%2c702%2c360%2c840&year=2002&sf1=mo.cg.104&sex=3>
- Yang C., Chen H., Huang MT., Raya JL., Yang J., Chen C., Gaubatz JW., Pownall HJ., Taylor AA., Ballatyne CM., Jenniskens FA. And Smith CV. 2007. Pro-apoptotic Low Density Lipoprotein Subfraction in TRype II Diabetes. *Atherosclerosis* **193**(2007): 283-291.
- Zalewski, A. and Macphee. 2005. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ in Atherosclerosis: Biology, Epidemiology, and Possible Thearpeutic Target. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. *Journal of The American Heart Assocoation***25**:923-931.