

EDITORIAL

Sejawat para pembaca yang terhormat, *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP)* di Amerika Serikat sejak awal (NCEP-ATP I dan II) telah memfokuskan pada kadar kolesterol total dan kolesterol LDL sebagai faktor risiko PKV dan menekankan pentingnya upaya menurunkan kadar kedua parameter tersebut untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas PKV di sana.^{1,2} Sedangkan di Eropa perhatian juga ditujukan kepada kadar kolesterol HDL dan trigliserida.³

Setelah terbukti bahwa penurunan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL dapat menurunkan kejadian PKV namun

belum sepenuhnya berhasil dan juga berdasarkan beberapa studi epidemiologis maka pada NCEP-ATP III juga dimasukkan parameter kolesterol HDL disertai anjuran tentang kadarnya. Diajukan pula sasaran kedua yaitu terhadap kolesterol-non-HDL yang berarti setelah mengukur kadar kolesterol-HDL.⁴

Lipid Update kali ini akan menyoroti mengenai pentingnya HDL (yang diukur sebagai kolesterol HDL) sebagai kolesterol "baik" dan juga pengetahuan baru mengenai adanya HDL yang "jahat".^{5,6}

Salam,

Prof. Dr. Marzuki Suryatmadja, SpPK (K)

Daftar Pustaka

1. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: the Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
2. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-445.
3. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59(14):9G-17G.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-373.
5. Ansell BJ; Fonarow GC; Fogelman AM. High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Current atherosclerosis reports* 2006; 8 (5): 405-11
6. Smith JD. Dysfunctional HDL as a Diagnostic and Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:151-5

Kolesterol HDL dan Pencegahan Penyakit Kardiovaskular (PKV)

Pendahuluan

Pada saat ini Indonesia mengalami beban ganda penyakit, yaitu penyakit menular yang masih menjadi masalah, sedangkan penyakit tidak menular (PTM) juga semakin meningkat. Hal tersebut ditunjukkan dengan data kematian akibat PTM yang tadinya 41,7 % pada tahun 1995 menjadi 59,5 % pada tahun 2007. Penyebab kematian tertinggi di Indonesia adalah stroke (15,4%) sedangkan sebelumnya pada Sensus Kesehatan Rumah tangga (SKRT) sejak tahun 1992 penyakit jantung merupakan penyebab kematian nomor satu, sehingga sampai saat ini PKV merupakan penyebab kematian nomor satu di Indonesia. Angka prevalensi PTM juga tinggi, seperti hipertensi, penyakit jantung, stroke, penyakit tulang dan otot (muskuloskeletal), serta kecelakaan lalu lintas. Selain itu prevalensi faktor risiko PTM juga tinggi seperti obesitas, makanan berisiko, kurang buah dan sayur, kurang aktivitas fisik, merokok dan masalah kejiwaan. "Kementerian

Kesehatan memberikan perhatian serius dalam pengendalian PTM dengan membentuk unit khusus PTM sejak tahun 2006 dengan program prioritas penyakit jantung, penyakit kanker, penyakit kronis dan generatif, diabetes melitus (DM) dan penyakit metabolik, serta kecelakaan dan cedera", ujar Menteri Kesehatan dalam sambutannya pada acara pertemuan Regional Meeting On Health and Development Challenges of Non Communicable Disease di Jakarta, suatu program kerjasama antara WHO dan Kementerian Kesehatan RI pada tanggal 1 Maret 2011.⁵ Di negara maju seperti Amerika Serikat, penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian penduduk. Pada tahun 2003 di Amerika Serikat 685.089 orang meninggal karena penyakit jantung atau sebanyak 28% dari total penyebab kematian.¹

Penyakit jantung, stroke, dan penyakit perifer arterial (semuanya termasuk kelompok penyakit kardiovaskular)

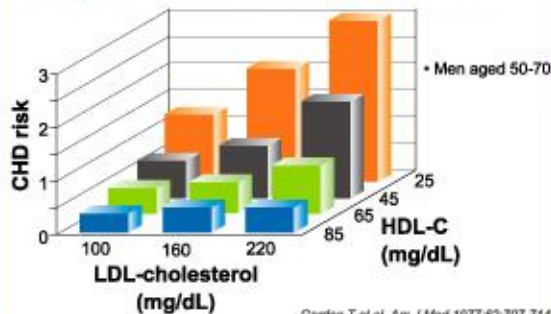
merupakan penyakit yang mematikan. Di seluruh dunia, jumlah penderita penyakit ini terus bertambah. Ketiga kategori penyakit ini tidak lepas dari gaya hidup yang kurang sehat yang banyak dilakukan seiring dengan berubahnya pola hidup.

Telah menjadi pengetahuan umum bahwa salah satu faktor risiko utama PJK adalah rendahnya kadar kolesterol HDL. Studi skala besar Framingham menunjukkan bahwa setiap peningkatan kadar kolesterol HDL sebesar 10 mg/dL menurunkan angka risiko relatif sebesar 19% pada laki-laki dan 28% pada perempuan.²

Studi Cohort oleh Barter dkk menemukan bahwa kolesterol HDL merupakan prediktor yang bermakna untuk kejadian utama PJK termasuk pada pasien dengan kadar kolesterol LDL < 70 mg/dL. Disimpulkan bahwa kolesterol HDL juga merupakan faktor risiko PJK pada era pengobatan statin saat ini.³

(Lihat gambar 1)

FRAMINGHAM: LDL, HDL AND CHD RISK Independent risk associated with low HDL-C



Gordon T et al. Am J Med 1977;62:707-714

Gambar 1. Kadar kolesterol HDL rendah merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner bahkan pada kadar kolesterol LDL rendah. (Studi Framingham)

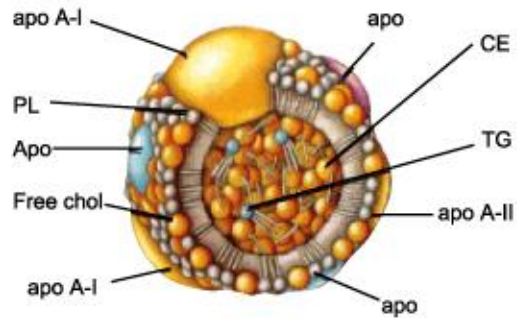


Fig. 1. Composition of high-density lipoprotein (HDL). Apo = apoprotein; PL = Phospholipids; Chol = Cholesterol; CE = esterified cholesterol; TG = Triglycerides

Gambar 2. Susunan molekul HDL.³

Sisi Terang High Density Lipoprotein (HDL)

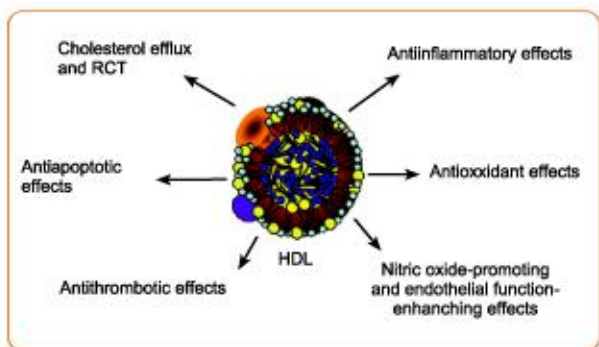
HDL adalah lipoprotein yang berfungsi dalam proses jalur angkuta balik kolesterol (*reverse cholesterol transport*) dan beberapa fungsi antiaterogenik yang lain. Oleh karena itu kolesterol HDL dikategorikan sebagai "kolesterol baik". **National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel (ATP) III** tahun 2001 menempatkan kolesterol HDL sebagai salah satu faktor risiko PKV. Semakin rendah kadar kolesterol HDL maka risiko PKV semakin meningkat. Kadar kolesterol HDL yang disarankan adalah > 40 mg/dL pada pria dan > 50 mg/dL pada wanita.²

HDL memberikan perlindungan terhadap PKV. HDL mengangkut kelebihan kolesterol dari sel perifer ke hati (*reverse cholesterol transport*) untuk di metabolisis. HDL juga melindungi LDL dari oksidasi dan menghambat ekspresi molekul adhesi dalam sel endotel, mencegah pergerakan monosit ke dalam dinding pembuluh darah.

(Lihat gambar 2 dan 3)

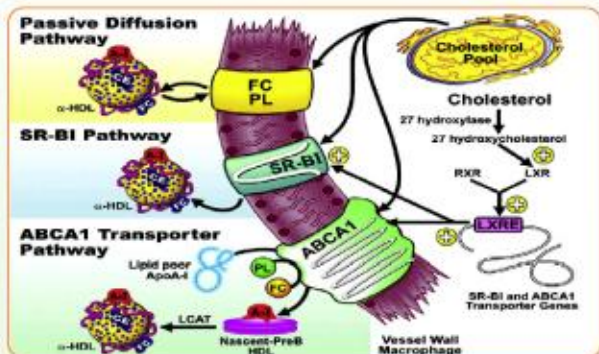
ABCA1 transporter mengatur kadar kolesterol intraselular di dalam hati dan di dalam sel perifer dengan melakukan *efflux* kelebihan kolesterol ke dalam *lipid poor Apo A1* untuk membentuk *nascent HDL*, yang selanjutnya akan menjadi *mature* - HDL dengan mengesterifikasi kolesterol menjadi kolesterol ester (CE) oleh *lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT)*. *ABCA1 hepatic transporter* dan Apo A1 merupakan determinan utama kadar plasma - HDL seperti halnya *lipid poor Apo A1*, yang berinteraksi dengan *ABCA1 transporter* di sel perifer dalam proses *reverse cholesterol transport*. Kolesterol dalam HDL dibawa secara langsung ke dalam hati oleh HDL dan juga secara tidak langsung oleh lipoprotein yang mengandung Apo B setelah transfer CE oleh *cholesteryl ester transfer protein (CETP)*.⁴

(Lihat gambar 4)



Gambar 3. Beberapa sifat antiaterogenik HDL.³

Gambar 4. Peran HDL dalam jalur angkuta balik kolesterol.¹



ABCA1, adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1; FC, free cholesterol; LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase; LXR, liver x-receptor; LXRE, LXR response element; PL, phospholipid; SR-BI, the scavenger receptor class B type I.

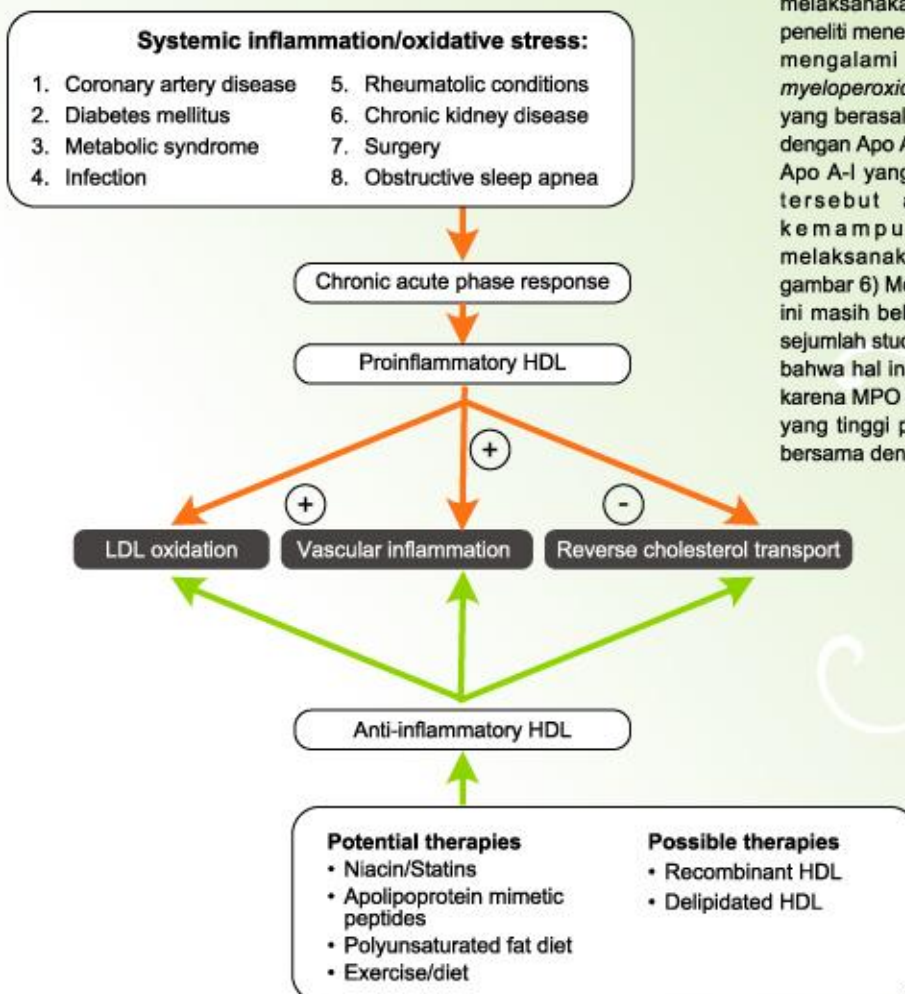
Sisi Gelap High Density Lipoprotein (HDL)

Tidak semua HDL memberikan perlindungan terhadap pembentukan plak dalam dinding arteri. Pada beberapa pasien PJK, HDL ditemukan dalam keadaan *ineffective* sebagai antioksidan, malah sebaliknya bersifat prooksidan.¹ Menurut Wysong P., yang disitasi oleh Kaniawati dan Wijaya, hal ini disebabkan HDL mengalami disfungsi atau malformasi, sehingga tidak bekerja sebagaimana mestinya..

Torcetrapib, suatu CETP *inhibitor* telah berhasil menaikkan kadar kolesterol HDL sebesar 50%-100% dan dengan berdasarkan pada fakta ini obat tersebut masuk ke dalam fase III uji obat. Namun akhirnya studi skala besar dengan nama *Investigation of Lipid Level Management to Understand its impact in Atherosclerotic Events* ini harus diakhiri pada masa-masa awal uji coba, karena ditemukan 72%

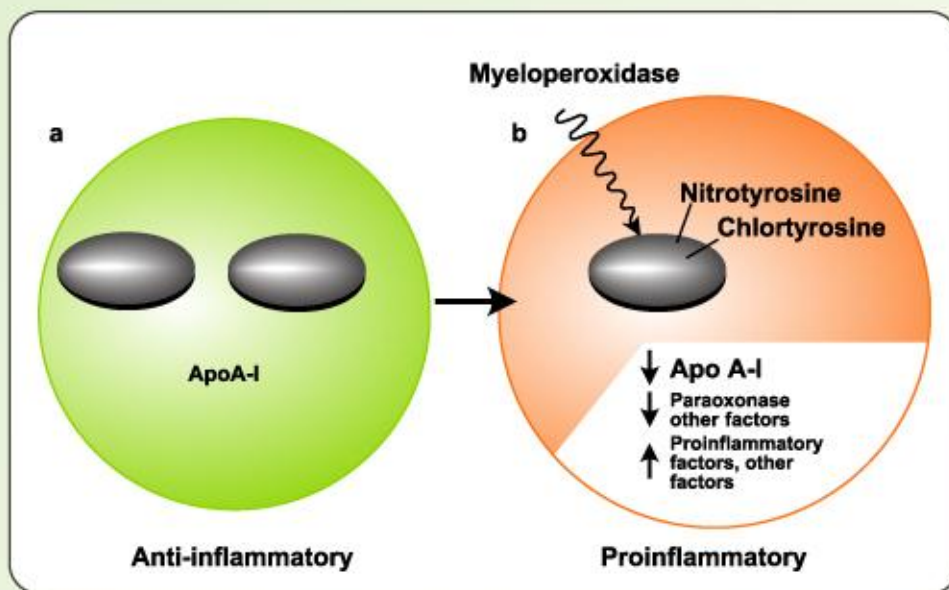
peningkatan morbiditas dan mortalitas PKV pada individu-individu yang mendapatkan pengobatan ini.³ Fakta bahwa HDL mungkin tidak bekerja secara baik menjelaskan mengapa pada beberapa orang dengan HDL tinggi namun tetap mendapat serangan jantung dan penyakit kardiovaskular lainnya.

HDL terbentuk dari protein dan lipid. Apoprotein A-I (Apo A-I) merupakan komponen utama yang menentukan bentuk HDL dan membantu HDL untuk melaksanakan fungsinya. Beberapa peneliti menemukan bukti bahwa HDL mengalami disfungsi pada saat *myeloperoxidase* (MPO), suatu enzim yang berasal dari leukosit, berikatan dengan Apo A-I dan memodifikasinya. Apo A-I yang mengalami modifikasi tersebut akan menghambat kemampuan HDL dalam melaksanakan fungsinya.⁴ (Lihat gambar 6) Mekanisme disfungsi HDL ini masih belum terlalu jelas namun sejumlah studi terakhir menduga kuat bahwa hal ini disebabkan oleh MPO karena MPO didapatkan dalam kadar yang tinggi pada lesi aterosklerosis bersama dengan makrofag.¹



* CAD=Coronary Artery Disease

Gambar 5. HDL fungsional dan disfungsional.¹



Gambar 6. Model perubahan HDL dari antiaterogenik ke proaterogenik.¹

KESIMPULAN

Penyakit kardiovaskular masih merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia dan kelainan lipid berperan sebagai salah satu faktor risiko utama. Sudah banyak sekali studi yang membuktikan bahwa penurunan kadar kolesterol LDL dengan terapi obat terutama statin mengurangi faktor risiko kelainan lipid. Sampai saat ini belum ada obat yang

terbukti untuk menaikkan kadar HDL atau kolesterol HDL secara bermakna. Namun bagaimanapun rendahnya kadar kolesterol HDL tetap merupakan prediktor utama PKV. Meskipun demikian pada kenyataannya ada individu dengan kadar HDL tinggi tetapi menyandang PKV. Beberapa studi terbaru menemukan bahwa HDL dapat mengalami disfungsi, menjadi

bersifat *proinflammatory* dan *proatherogenic*, sehingga tidak dapat berfungsi dengan baik. Riset-riset lanjutan masih terus diperlukan untuk mengatasi fenomena ini, sehingga didapatkan upaya baru untuk pencegahan terhadap PKV dengan lebih baik.

—summit—

Kantor Pusat :
Gading Bukit Indah H/3
Kelapa Gading Permai
Jakarta

Cabang :
Surabaya : Jl. Manyar Jaya XI/7
Semarang : Graha Padma B2/24
Yogyakarta : Ambarukmo no. 370

Daftar Pustaka:

1. Dodani S, Grice DG & Joshi S. Is HDL function as important as HDL quantity in the coronary artery disease risk assessment? *J Clin Lipidol*. 2009;3: 70-7.
2. Fazio S and Linton MF. High density lipoprotein therapeutics and cardiovascular prevention. *J Clin Lipidol* 2010;4: 411-9.
3. Movva R and Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:5: 788-800.
4. Kanliawaty M and Wijaya A. Kualitas HDL-C (bukan kuantitas) menentukan tingkat proteksi terhadap aterosklerosis. *Forum diagnosticum*. 2005 no 3. ISSN 0854-7173.
5. Press release Kementerian Kesehatan pada acara Regional Meeting On Health and Development Challenges of Non Communicable Disease (<http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1422>)