

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Peran Hiperhomosisteinemia dalam Aterosklerosis

**Denny Suwanto**

RS Bhayangkara, Tebing Tinggi, Indonesia

## ABSTRAK

Hiperhomosisteinemia adalah peningkatan kadar homosistein dalam darah di atas 15  $\mu\text{mol/L}$ . Di dalam siklus daur homosistein terdapat beberapa enzim yang memerlukan vitamin B12 dan asam folat sebagai kofaktor. Hiperhomosisteinemia dapat disebabkan oleh defek genetik bawaan seperti defisiensi enzim metilentetrahidrofolat reduktase, metionin sintase, dan sistationin  $\beta$  sintase, atau oleh faktor didapat seperti gagal ginjal, kanker, psoriasis, diabetes, paparan asap rokok, alkohol, kopi, usia tua, menopause, serta obat-obatan. Berbagai studi menunjukkan hiperhomosisteinemia berhubungan dengan disfungsi endotel, aktivasi *platelet*, dan pembentukan trombus yang dapat berujung pada aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.

**Kata kunci:** Aterosklerosis, hiperhomosisteinemia, vitamin B

## ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia is defined as plasma homocystein level above 15  $\mu\text{mol/L}$ . Several enzymes involved in homocysteine metabolism require vitamin B12 and folic acid as cofactor. Hyperhomocysteinemia could be caused by inherited genetic disease such as deficiency of Methylentetrahydrofolate reductase, methionin synthase, and cystathionine  $\beta$  synthase, or by acquired factors such as kidney failure, cancer, psoriasis, diabetes, smoking, alcohol, caffeine, elderly, menopause, and drugs. Prospective studies have shown that hyperhomocysteinemia is associated with endothelial injury and dysfunction, promoting platelet activation and thrombus formation, which could result in atherosclerosis and coronary artery disease. **Denny Suwanto. The Role of Hyperhomocysteinemia in Atherosclerosis**

**Keywords:** Atherosclerosis, hyperhomocysteinemia, vitamin B

## PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner berperan besar dalam mortalitas, morbiditas, disabilitas, dan biaya pelayanan kesehatan, di mana beban tersebut akan terus meningkat sesuai pertumbuhan penduduk dan meningkatnya angka harapan hidup. Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia (2013) sebesar 0,5%.<sup>1</sup> WHO memperkirakan kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 17,5% dari total kematian di Indonesia.<sup>1</sup>

Berbagai faktor risiko klasik penyakit jantung koroner seperti dislipidemia, hipertensi, diabetes melitus, dan merokok ternyata tidak ditemukan pada 50% individu yang mengalami serangan jantung.<sup>3</sup> Skor Framingham yang mencantumkan faktor risiko kardiovaskular klasik berupa usia, jenis kelamin, perokok, kadar kolesterol total, kadar HDL, dan hipertensi ternyata tidak dapat

memprediksi mortalitas akibat penyakit kardiovaskular terutama pada individu berusia tua, oleh karena itu penggunaan *biomarker* baru seperti homosistein, *C reactive protein*, interleukin 6, fibrinogen, *cystatin C*, troponin I, berbagai lipoprotein dan apolipoprotein diharapkan dapat menjadi indikator risiko kardiovaskular seseorang.<sup>2</sup>

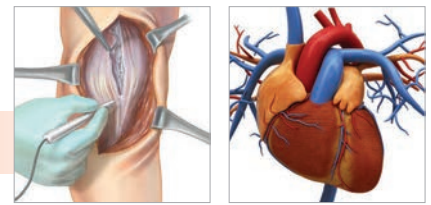
Homosistein menyebabkan perubahan endotel pembuluh darah, perubahan LDL, dan berbagai efek lain yang kemudian menyebabkan perubahan subklinis struktur dan fungsi pembuluh darah.<sup>3</sup> Kadar homosistein plasma di atas persentil 90 berhubungan dengan peningkatan risiko aterosklerosis di arteri koroner, serebral, dan pembuluh darah perifer. Lonjakan kadar homosistein plasma sebesar 5  $\mu\text{mol/L}$  berhubungan dengan peningkatan 60% risiko penyakit jantung koroner pada pria dan 80%

pada wanita.<sup>9</sup>

## Struktur dan Metabolisme Homosistein

Homosistein merupakan asam amino dengan gugus sulfhidril yang merupakan produk antara biosintesis asam amino metionin dan sistein. Di dalam plasma homosistein terbagi atas bentuk tereduksi dan teroksidasi. Homosistein dalam bentuk tereduksi atau dengan gugus sulfhidril disebut **homosistein**, dan homosistein dalam bentuk teroksidasi atau dengan ikatan *disulfide* disebut **homosistin**. Bentuk *disulfide* juga dapat berikatan dengan sistein atau dengan protein plasma. Sebanyak 98-99% homosistein dalam sirkulasi dalam bentuk teroksidasi, 80-90% terikat protein plasma. Istilah homosistein total dalam pengukuran homosistein adalah hasil penjumlahan semua bentuk homosistein dalam tubuh.<sup>4</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [suwanto.denny@yahoo.com](mailto:suwanto.denny@yahoo.com)



Metabolisme homosistein melibatkan enzim utama seperti *S-adenosyl-L-methionine (SAM) synthetase/L-methionine adenosyltransferase, methyltransferase (MT)*, dan *S-adenosyl-L-homocysteine (SAH) hydrolase* yang terdapat di berbagai jaringan. Terdapat tiga jalur utama metabolisme homosistein, yaitu: (i) resintesis ke bentuk SAH melalui aktivitas *SAH hydrolase*; (ii) remetilasi ke metionin oleh jalur yang bergantung folat/B12, (iii) transulfurasi ke sistationin.<sup>5</sup>

Dalam kondisi normal, hampir 50% homosistein mengalami remetilasi ke bentuk metionin. Daur homosistein ini dapat melalui dua jalur. Jalur pertama membutuhkan kofaktor vitamin B12 dan folat. Folat sebagai kofaktor *N-5-methyl tetrahydrofolate (THF)* berperan sebagai donor gugus metil ke homosistein dalam reaksi yang dikatalisir enzim *N-5-methyl tetrahydrofolate (THF)* dan memerlukan kofaktor vitamin B12. Jalur kedua menggunakan *betaine* sebagai

donor gugus metil, disintesis dari kolin oleh *betaine-homosistein metiltransferase (BHMT)*. Remetilasi oleh enzim BHMT ini terutama terjadi di hepar, ginjal, dan lensa mata, sedangkan jalur pertama terjadi hampir di semua jaringan.<sup>5</sup> Jalur metabolisme homosistein yang terakhir adalah reaksi transulfurasi ke bentuk sistein. Reaksi ini merupakan kondensasi antara homosistein dan serin menghasilkan sistationin, sistationin kemudian dihidrolisis ke bentuk sistationin dan  $\alpha$ -ketobutyrate. Kedua reaksi ini dikatalisir oleh enzim sistationin  $\beta$ -sintase dengan kofaktor vitamin B6 dan sistationin  $\gamma$ -lyase.  $\alpha$ -Ketobutirat kemudian mengalami dekarboksilasi oksidatif menjadi propionil CoA, kemudian dikonversi menjadi suksinil CoA, yang merupakan produk tengah dalam siklus Krebs. Jalur transulfurasi ini berperan dalam: (i) metabolisme metionin; (ii) transfer gugus sulfur dari metionin ke serin.<sup>4</sup>

Homosistein dibentuk di semua jaringan,

namun proses detoksifikasi melalui jalur transulfurasi hanya terjadi di hepar, ginjal, usus halus, pankreas, dan lensa. Otak dan jaringan adiposa memiliki enzim sistationin  $\beta$ -sintase, namun tidak memiliki enzim sistationin  $\gamma$ -lyase, sedangkan sistem saraf pusat tidak memiliki enzim BHMT, sehingga hanya bergantung pada jalur yang memerlukan kofaktor asam folat dan vitamin B12 untuk konversi homosistein ke metionin. Hal ini menyebabkan sistem saraf pusat cenderung lebih rentan terhadap paparan homosistein kadar tinggi.<sup>5</sup>

Homosistein disintesis dengan cara demetilasi asam amino metionin. Sebagai produk antara, homosistein berperan penting dalam keseluruhan siklus metilasi. Homosistein dimetilasi menjadi metionin, yang kemudian mengalami S-adenosilasi dan membentuk S-Adenosilmetionin (SAM). Seluruh gugus metil dalam siklus metilasi didonor oleh homosistein. Proses demetilasi selanjutnya membentuk S-Adenosilhomosistein (SAH). Rasio SAM terhadap SAH dapat menjadi parameter potensi demetilasi sel. Hidrolisis SAH kemudian akan kembali menghasilkan adenosin dan homosistein.<sup>6</sup>

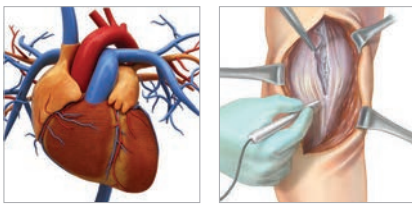
Di dalam plasma metionin bersirkulasi dalam 4 bentuk: sebanyak 1% dalam bentuk bebas sebagai *gugus thiol*, 70-80% berikatan dengan protein plasma dengan ikatan *disulfide*, terutama albumin, 20-30% kembali membentuk ikatan dengan homosistein, dan sisanya berikatan dengan *thiol*. Ada dua jalur yang dapat ditempuh oleh homosistein, yaitu:

1. Jika terjadi defisiensi metionin, homosistein akan diremetilasi untuk membentuk metionin dengan bantuan enzim N5,N10 metilentetrahidrofolatreduktase dan menggunakan vitamin B12 sebagai kofaktor
2. Jika jumlah metionin dalam tubuh cukup, homosistein akan bergabung dengan serin membentuk sistationin dengan bantuan sistationin-  $\beta$ -sintase yang menggunakan vitamin B6 sebagai kofaktor. Sistationin kemudian dihidrolisis menjadi sistein dan alfa-ketobutirat dalam reaksi yang dikatalisir oleh gamma sistationase, menggunakan pirdoksal fosfat sebagai kofaktor.<sup>6</sup>

S-Adenosil metionin (SAM) memegang peran penting dalam mengatur daur homosistein

|                            |                                                                                                                                                              |         |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Reduced:</b>            |                                                                                                                                                              |         |
| Homocysteine               | $\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-SH} \end{array}$                                                                   | 1 %     |
| <b>Oxidized:</b>           |                                                                                                                                                              |         |
| Homocystine                | $\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$ | 5-10 %  |
| <b>Mixed-disulfides:</b>   |                                                                                                                                                              |         |
| Protein-bound Homocysteine | $\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{Protein-S} \end{array}$                                           | 80-90 % |
| Cysteine-Homocysteine      | $\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\   \\ \text{OOCCHCH}_2\text{-S} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$            | 5-10 %  |

Tabel 1. Konstituen homosistein plasma<sup>4</sup>



dalam tubuh. Peningkatan kadar SAM dapat mengaktifasi enzim sistationin-β-sintase dan menginhibisi fungsi enzim N5-metilentetrahidrofolatreduktase. Dengan demikian, secara tidak langsung peningkatan kadar metionin yang disertai peningkatan kadar SAM akan menyebabkan aktivasi jalur transulfurasi dan menekan jalur remetilasi dan akan menyebabkan kadar homosistein kembali ke basal.<sup>7</sup>

**Hiperhomosisteinemia dan Penyebabnya**

Pada dasarnya terdapat dua penyebab peningkatan kadar homosistein antara lain: (1) Hiperhomosisteinemia disebabkan oleh mutasi genetik enzim yang terlibat dalam metabolisme homosistein; (2) Hiperhomosisteinemia disebabkan oleh faktor lingkungan dan diet.

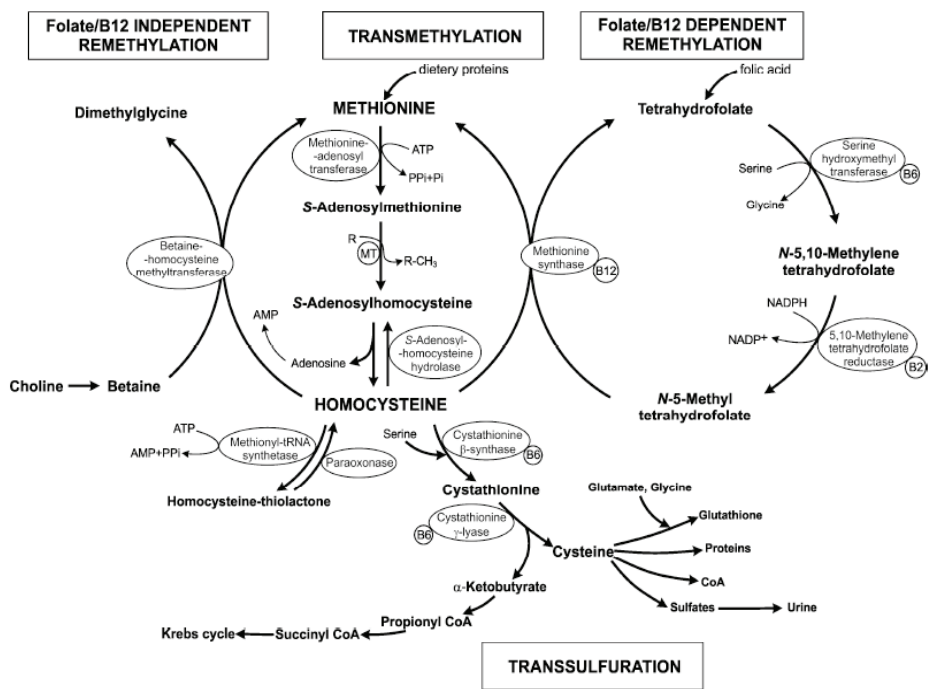
Defek genetik pada gen yang mengkode sintesis enzim 5,10-metilentetrahidrofolat reduktase (MTHFR), metionin sintase, dan sistationin β sintase yang merupakan enzim kunci metabolisme homosistein akan menyebabkan lonjakan kadar homosistein dalam darah. Salah satu defek genetik yang paling sering adalah *point mutation* berupa substitusi basa C menjadi T di nukleotida 677, sehingga terjadi substitusi asam amino *alanine* menjadi *valin* pada regio pengkode gen untuk MTHFR, defek ini menghasilkan enzim MTHFR yang lebih termolabil dengan waktu paruh separuh enzim normal. Sebanyak 12% ras Kaukasian adalah homozigot (genotip TT), individu ini memiliki kadar homosistein 35% lebih tinggi dari subjek normal (genotip CC). Polimorfisme enzim MTHFR akan mengakibatkan hiperhomosisteinemia ringan dan sedang.<sup>6</sup>

Metionin sintase, salah satu enzim yang menggunakan vitamin B12 sebagai kofaktornya. Enzim ini berperan mengkatalisir remetilasi homosistein ke metionin dan demetilasi 5-metilentetrahidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Defisiensi vitamin B12 akibat turunnya asupan vitamin, anemia pernisiiosa, dapat mengganggu proses ini, sehingga menyebabkan kenaikan homosistein beserta gangguan sintesis DNA yang dapat menyebabkan anemia megaloblastik.<sup>6</sup>

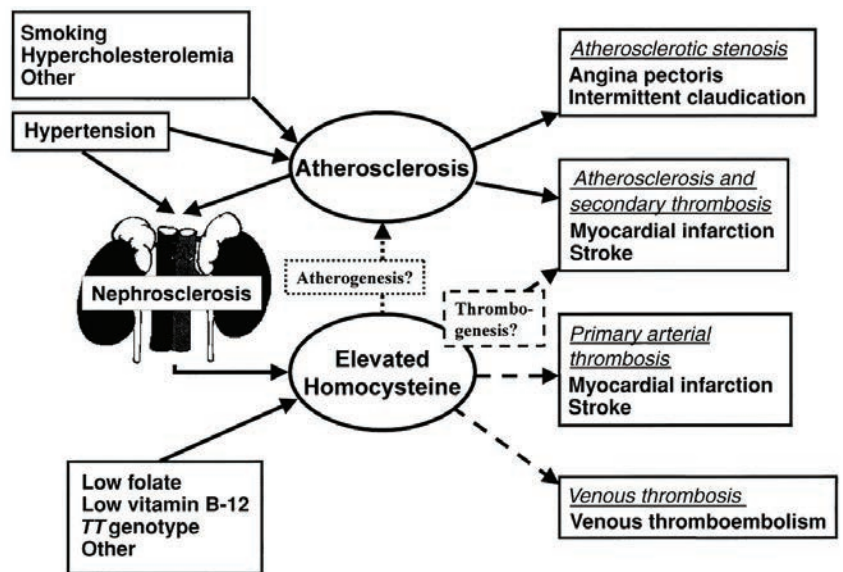
Defek genetik yang dapat menyebabkan hiperhomosisteinemia berat dan homosistinuria adalah defek homozigot

pada gen yang mengkode enzim sistationin β-sintase. Defek ini dapat meningkatkan kadar homosistein puasa hingga 40 kali lipat. Penyebab hiperhomosisteinemia berat yang lebih jarang antara lain defek homozigot enzim MTHFR, defisiensi metionin sintase, serta defek genetik pada kemampuan metabolisme vitamin B12. Defek genetik ini dapat bermanifestasi sebagai homosisteinuria yang umumnya mempunyai tampilan klinis retardasi mental, malformasi skeletal, ektopia lentis, penyakit aterosklerotik prematur.<sup>8</sup>

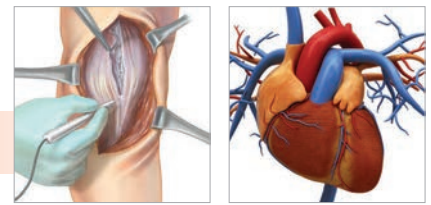
Hiperhomosisteinemia juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan, obat, dan asupan nutrisi. Kadar vitamin B6, B12, dan asam folat berbanding terbalik dengan kadar homosistein dalam darah. Ketiga vitamin ini banyak dikaji sebagai terapi untuk menurunkan kadar homosistein. Beberapa penyakit seperti gagal ginjal, kanker, psoriasis, diabetes, paparan asap rokok, alkohol, kopi, usia tua, menopause, serta metotreksat diketahui dapat meningkatkan kadar homosistein.<sup>9</sup>



Gambar 1. Skema metabolisme homosistein<sup>4</sup>



Gambar 2. Etiologi hiperhomosisteinemia dan efeknya dalam penyakit aterosklerotik



Sebanyak 70% total produksi harian homosistein diekskresi melalui ginjal; kadar homosistein meningkat signifikan pada pasien gagal ginjal. Belum diketahui secara pasti apakah peningkatan ini merupakan akibat dari penurunan ekskresi homosistein dari ginjal atau secara tidak langsung dari perubahan metabolisme. Menurunnya fungsi ginjal akibat hipertensi dan proses aterosklerosis berperan penting dalam peningkatan kadar homosistein.<sup>9</sup>

Kombinasi hal tersebut mungkin meningkatkan kejadian kardiovaskular pada pasien gagal ginjal. Hingga saat ini masih sulit ditentukan, apakah hiperhomosisteinemia menyebabkan hipertensi dan nefrosklerosis, atau sebaliknya. Suplementasi asam folat pada gagal ginjal kronis mempunyai efek menurunkan kadar homosistein, namun dengan suplementasi optimal, hanya 21,4% individu gagal ginjal kronis yang dapat mencapai kadar homosistein normal.<sup>9</sup>

Kadar homosistein dalam tubuh dapat diukur dengan metode *high performance liquid chromatography* dan *enzyme immunoassay* menggunakan sampel serum atau plasma. Sampel darah untuk pengukuran homosistein tidak boleh disimpan dalam suhu ruang karena dapat memicu pelepasan homosistein dari sel darah merah, sehingga menimbulkan lonjakan palsu.<sup>10,11</sup> Sampel darah harus segera disimpan dalam wadah dingin, disentrifugasi, kemudian plasma darah segera dibekukan, proses ini harus dikerjakan dalam waktu kurang dari 30 menit.<sup>12</sup>

Kadar homosistein dapat diukur baik pada fase puasa maupun setelah asupan metionin sebagai metode untuk membedakan peningkatan homosistein disebabkan defisiensi enzim dan/atau disebabkan defisiensi kofaktornya. Kadar normal homosistein dalam darah berkisar antara 5-15  $\mu\text{mol/L}$ . Hiperhomosisteinemia didefinisikan sebagai kadar homosistein dalam darah di atas 15  $\mu\text{mol/L}$ . Kadar 16-30  $\mu\text{mol/L}$  dikategorikan *moderate*, kadar 31-100  $\mu\text{mol/L}$  dikategorikan *intermediate*, dan kadar di atas 100  $\mu\text{mol/L}$  dikategorikan *severe*.<sup>9,13</sup>

**Hiperhomosisteinemia dan Aterosklerosis**

Penyakit kardiovaskular merupakan hasil interaksi kompleks berbagai faktor risiko, sehingga sulit mengkaji faktor risiko tunggal

sebagai penyebab.<sup>14</sup> Sejak tahun 1990, hiperhomosisteinemia telah dihipotesiskan sebagai salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular.<sup>14</sup> Individu dengan mutasi homozigot gen pengkode enzim sistationin  $\beta$ -sintase atau MTHFR yang berakibat kenaikan kadar homosistein hingga 40 kali lipat, umumnya mengalami penyakit kardiovaskular prematur. Peningkatan kadar homosistein darah telah diketahui meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan merupakan prediktor mortalitas pasien penyakit jantung koroner.<sup>6</sup>

Sel miokardium dan vaskular secara fenotipik memiliki kadar enzim sistationin  $\beta$ -sintase plasma yang lebih rendah dibandingkan dengan jaringan tubuh lain, sehingga sel kardiovaskular tidak mampu menstabilisasi kadar homosistein melalui jalur transsulfurasi. Hal ini menyebabkan organ kardiovaskular relatif lebih rentan terhadap paparan homosistein.<sup>7</sup>

Homosistein menyebabkan disfungsi endotel melalui 3 cara, yaitu:

- 1. Peningkatan produksi radikal bebas.**  
Homosistein diketahui mengandung gugus sulfhidril yang reaktif, dan cenderung membentuk ikatan *disulfide* dan melepaskan radikal bebas sebagai produk sisanya. Homosistein juga meningkatkan ekspresi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase yang banyak menghasilkan produk sisa berupa radikal bebas superoksida

anion melalui reaksi:

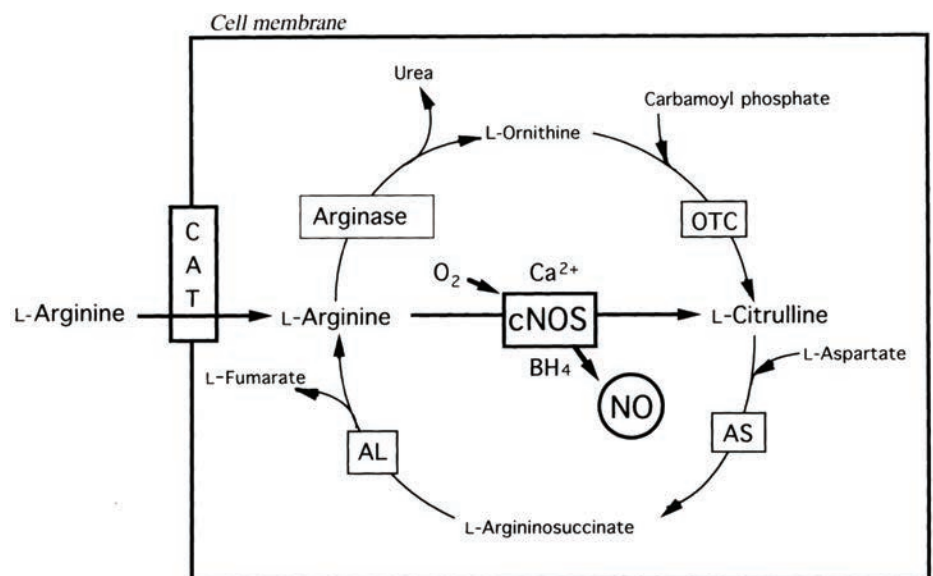


L-Arginin merupakan substrat utama dalam sintesis *nitric oxide* yang diperantari enzim eNOS. Reaksi antara L-Arginin dengan oksigen radikal direduksi oleh NADPH menghasilkan NO dan L-Sitrulin. Homosistein dapat mengganggu fungsi  $\gamma$ -*cationic amino acid transporter* (CAT) yang berperan untuk transpor L-Arginin ke intrasel melalui radikal bebas yang dihasilkannya. Hal ini menurunkan produksi NO dan terjadi kecenderungan vasokonstriksi pembuluh darah.<sup>7</sup>

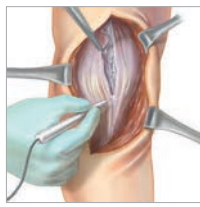
Homosistein juga menurunkan efek *nitric oxide* melalui molekul *asymmetric dimethylarginine* (ADMA). ADMA disintesis saat L-Arginin yang berikatan dengan protein mengalami metilasi oleh enzim protein-arginin metiltransferase pada fase modifikasi protein posttranslasiional. ADMA dapat bersifat *inhibitor* kompetitif terhadap eNOS, sehingga diperlukan enzim, yaitu *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH), yang berfungsi mengubah ADMA menjadi sitrulin, agar fungsi eNOS tetap maksimal.<sup>7</sup>

**2. Apoptosis sel**

Pada sampel hiperhomosisteinemia berat, diketahui terdapat deskumasi sel endotel yang mengalami apoptosis. Sitotoksitas yang diinduksi homosistein ini melibatkan dua gen apoptosis, yaitu aktivasi CHOP/



Gambar 3. Y-CAT Transporter yang berperan dalam transport *arginine* intrasel



GADD153 (*growth arrest- and DNA-damage inducible gene 153*) dan TDAG51 (*T-cell death associated gene 51*); ekspresi berlebihan gen ini akan menyebabkan siklus sel terhambat dan apoptosis sel. Homosistein menyebabkan over-ekspresi kedua gen ini sebagai respons terhadap paparan stres di retikulum endoplasma dalam mendaur ulang *misfolded protein*.<sup>7</sup>

Jika rasio homosistein intraseluler terhadap metionin tinggi, enzim yang mengkonjugasi metionin ke t-RNA, yaitu *methionyl-tRNA synthase* (MetRS), akan menyebabkan misaktivasi homosistein, sehingga terbentuk ikatan antara gugus thio dengan gugus karboksil membentuk derivat homosistein siklik yang disebut homosistein tiolakton. Homosistein tiolakton bersifat sitotoksik dan dapat menyebabkan apoptosis sel.<sup>7</sup> Gugus thioester dari homosistein tiolakton cenderung berikatan dengan gugus lisin pada protein dan membentuk ikatan amida, suatu proses yang disebut N-homosisteinilasi. Protein yang telah mengalami N-homosisteinilasi dapat memicu *protein folding* intraseluler dan berujung sebagai *stressor* retikulum endoplasma. *Stressor* berlebihan yang tidak teratasi kembali mengaktifkan jalur apoptosis sel yang diperantarai oleh homosistein.<sup>7</sup>

### 3. Induksi terbentuknya lingkungan protrombotik

Hiperhomosisteinemia diketahui membentuk lingkungan pro-trombotik melalui peningkatan agregasi *platelet*, inflamasi vaskular, peningkatan ekspresi reseptor *advanced glycation end product* (AGE), *vascular adhesion molecule 1* (VCAM-1), *tissue factor*, dan *matrix metalloproteinase -9* (MMP-9). Stres oksidatif yang dicetuskan hiperhomosisteinemia kemudian dapat memicu kaskade peradangan.<sup>7</sup>

Beberapa perubahan akibat paparan homosistein adalah disfungsi endotel, produksi radikal bebas, dan menurunkan sintesis *nitric oxide*. Homosistein juga dapat meningkatkan ekspresi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP 1) yang berperan dalam pergerakan monosit ke dalam neointima. Homosistein dapat bersifat mitogenik, sehingga dapat memicu proliferasi otot polos endotel, sintesis kolagen, perubahan komposisi matriks ekstrasel, sehingga elastisitas dinding arteri berkurang.<sup>6,13</sup>

Homosistein juga dapat menginisiasi proses inflamasi pada sel otot polos pembuluh darah dengan stimulasi produksi CRP melalui jalur NMDAR-ROS-ERK1/2/p38-NF-κB. Penebalan otot polos pembuluh darah kemudian dapat menjadi penanda subklinis pada aterosklerosis

yang dapat diukur melalui *carotid intima-media thickness* (IMT).<sup>7</sup>

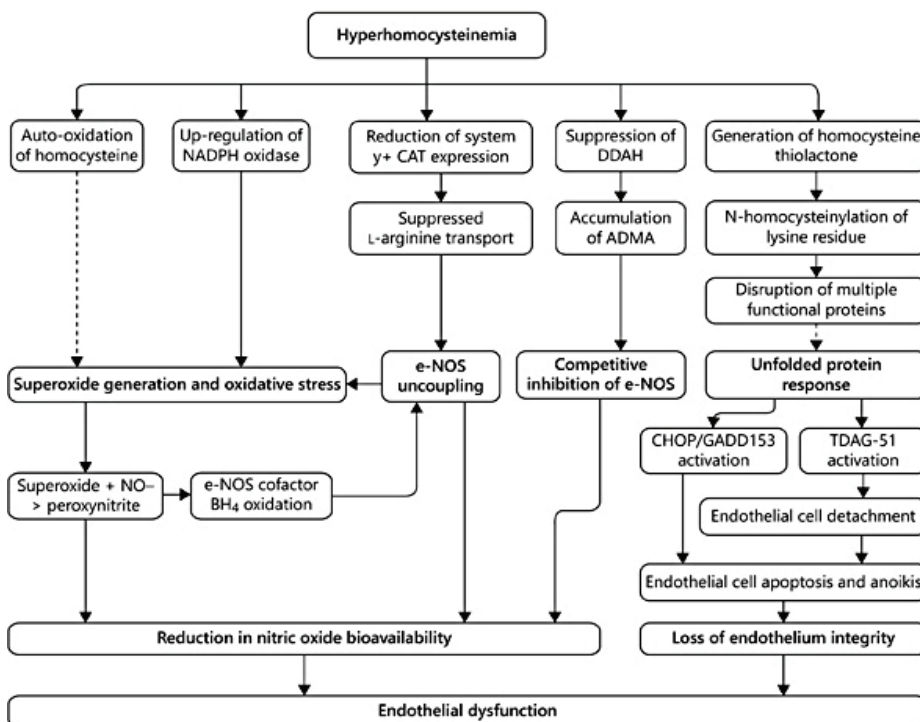
Hiperhomosisteinemia juga berhubungan dengan kejadian penyakit arteri perifer dan trombosis vena. Disfungsi endotel yang ditimbulkan disebabkan oleh stres oksidatif, inflamasi yang diperantarai aktivasi *nuclear factor-kb* (NF-kb), dan inhibisi enzim eNOS.<sup>7</sup> Menurunnya produksi *nitric oxide* dan *remodelling* dinding pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya elastisitas pembuluh darah adalah dua mekanisme yang menyebabkan hiperhomosisteinemia berhubungan dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik.<sup>9</sup> Peningkatan produksi faktor protrombotik seperti β tromboglobulin, *tissue plasminogen activator*, dan faktor V, faktor X, VII, dan faktor XII, inhibisi protein C, inhibisi ekspresi *tissue plasminogen activator* yang dapat memudahkan terbentuknya trombus pada individu dengan hiperhomosisteinemia.<sup>15</sup>

Konsentrasi HDL yang rendah berhubungan dengan terbentuknya plak aterosklerosis.<sup>16</sup> HDL mempunyai berbagai aktivitas antiaterogenik, antitrombotik, dan antiinflamasi seperti kemampuannya mengfluks kolesterol dari dalam sel, menghambat produksi sitokin, menurunkan ekspresi CRP pada permukaan sel endotel, menginduksi sintesis *nitric oxide*.<sup>16</sup> Homosistein dapat menurunkan konsentrasi HDL tubuh dengan cara menurunkan produksi ApoA1 di hati, sehingga dengan menurunnya konsentrasi HDL maka proses pembentukan plak aterosklerosis akan semakin cepat.<sup>16</sup>

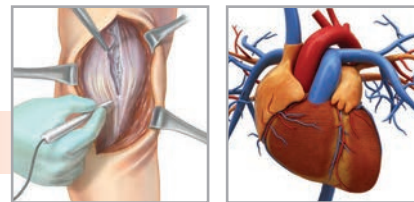
### Suplementasi Vitamin pada Hiperhomosisteinemia

Berbagai studi observasional telah menunjukkan bahwa kadar homosistein dalam tubuh berhubungan terbalik dengan kejadian penyakit kardiovaskular.<sup>3-5,9,17</sup> Berbagai studi,<sup>10,17-20</sup> telah menganalisis hubungan antara suplementasi vitamin B dan asam folat pada individu dengan risiko tinggi penyakit jantung koroner, gagal jantung kronis, ataupun pada pasien yang baru menjalani tindakan angiografi koroner sebagai usaha untuk menurunkan kadar homosistein.

Efek asam folat terhadap penurunan kadar homosistein lebih bermakna dibandingkan vitamin B12. Penambahan asam folat



Gambar 4. Mekanisme disfungsi endotel yang dicetuskan hiperhomosisteinemia



sebesar 0,5 mg/hari dapat menurunkan kadar homosistein sebesar 25%, sementara kombinasi asam folat 0,5 mg/hari dengan 0,5 mg vitamin B12 menghasilkan tambahan penurunan sebesar 7%.<sup>17</sup>

Di samping perannya sebagai sistem pertahanan antioksidan, beberapa vitamin juga berfungsi sebagai kofaktor enzim.<sup>4</sup> Vitamin B6, B12, dan asam folat berperan penting sebagai kofaktor metabolisme homosistein.<sup>5</sup> Oleh karena itu, kadar vitamin B dan asam folat<sup>4-6,20</sup> yang rendah menyebabkan gangguan remetilasi homosistein ke metionin dan berujung pada akumulasi homosistein. Peningkatan kadar homosistein ini dari berbagai studi<sup>16-17</sup> berhubungan dengan kejadian arteriosklerotik, peningkatan risiko *stroke*, dan merupakan risiko independen penyakit kardiovaskular.

Pada tiga buah studi prospektif skala besar<sup>21-23</sup> (VISP, HOPE, dan NORVIT) yang bertujuan untuk menganalisis efek penurunan homosistein melalui pemberian suplemen

asam folat dan vitamin B menunjukkan hasil bahwa kadar homosistein pasca-suplementasi mengalami penurunan signifikan, namun tidak membuktikan adanya penurunan kematian akibat penyakit kardiovaskular.<sup>16-18</sup>

Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa suplementasi vitamin B dan asam folat tidak hanya menghasilkan efek penurunan homosistein plasma melalui kerjanya sebagai kofaktor enzim, namun memiliki efek kontradiktif yang dapat memicu proses aterosklerosis.<sup>16</sup>

Asam folat diketahui dapat memicu pertumbuhan sel serta proliferasi matriks dan sel otot polos endotel yang dapat meningkatkan risiko *in stent* restenosis.<sup>22</sup> Asam folat berperan dalam sintesis RNA dan DNA. Asam folat bekerja sebagai substrat dalam konversi homosistein menjadi metionin serta berperan penting dalam pembentukan S-Adenosilmetionin dependen metiltransferase. Oleh karena itu, penurunan kadar homosistein akan

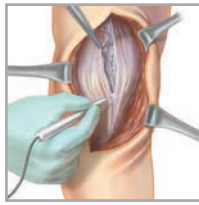
meningkatkan rasio S-Adenosilmetionin terhadap S-Adenosilhomosistein, sehingga meningkatkan availabilitas gugus metil untuk proses metilasi DNA.<sup>4,5</sup> Hal ini dapat memicu pertumbuhan sel neointima, otot polos, dan matriks yang dapat memicu proses restenosis.<sup>24</sup>

Vitamin B6 juga terlibat dalam beberapa reaksi enzimatik dan biologi, termasuk regulasi pertumbuhan sel, metabolisme kolesterol, menghambat angiogenesis, dan *remodelling* vaskular, yang dapat berujung pada peningkatan risiko komplikasi dan mortalitas penyakit kardiovaskular.<sup>22,25</sup>

Pemberian asam folat dan vitamin B tidak menurunkan risiko kejadian kardiovaskular berulang ataupun penurunan mortalitas pasca-infark miokard. Oleh karena itu, suplementasi vitamin B pada pasien penyakit kardiovaskular dengan hiperhomosisteinemia secara rutin tidak disarankan dan bahkan sebaliknya, dapat berbahaya pada pasien pasca-pemasangan *stent*.<sup>19,22,24</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar [Internet]. 2013. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/15021800003/situasi-kesehatan-jantung.html>
2. de Ruijter Wouter, Westendorp Rudi GJ, Assendelft Willem JJ, den Elzen Wendy PJ, de Craen Anton JM, le Cessie Saskia, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: Population based observational cohort study. *BMJ*. 2009; 38:1,4-8.
3. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal* 2015;14(6):4-5.
4. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 1998;44(8):1833-43.
5. Skovierova H, Vidomanova E, Mahmood S, Sopkova J, Drgova A, Cervenova T, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(10):1733-8.
6. Kanth VVR, Golla JP, Sastry BKS, Naik S, Kabra N, Sujatha M. Genetic interactions between MTHFR (C677T), methionine synthase (A2756G, C2758G) variants with vitamin B12 and folic acid determine susceptibility to premature coronary artery disease in Indian population. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2011;2(3):156-63.
7. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67:1-12.
8. Sukla KK, Raman R. Association of MTHFR and RFC1 gene polymorphism with hyperhomocysteinemia and its modulation by vitamin B12 and folic acid in Indian population. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012;66(1):111-8.
9. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(9):494-8
10. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins, and cardiovascular disease. *Circulation* 1998;(98):196-9.
11. Ueland PM, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clinical Chemistry* 1993;39(9):1764-77.
12. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Measurement and use of total plasma homocysteine. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1541-43.
13. Chen CW, Lin YL, Lin TK, Lin CT, Chen BC. Total cardiovascular risk profile of Taiwanese vegetarians. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62:138-44.
14. Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, et al. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factor. *J Atherosclerosis* 2004;177(2):375-81.
15. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: Cause or effect? *Am J Clin Nutr*. 2000;72:315-32.
16. Barter PJ, Rye KA. Homocysteine and cardiovascular disease. *Circulation* 2006;(99):565-6.
17. Van Oijen MGH, Vlemmix F, Laheij RJF, Paloheimo L, Jansen JBMJ, Verheugt FWA. Hyperhomocysteinemia and vitamin B12 deficiency: The long-term effects in cardiovascular disease. *Cardiology* 2007;107:57-62.
18. Lotto V, Choi SW, Friso S. Vitamin B6: A challenging link between nutrition and inflammation in CVD. *British Journal of Nutrition* 2011;106:183-95
19. Desmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, Ramdas LV, Bhat DS, Naik SS, et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64:495-502.



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

20. Genser P, Prachar H, Hauer R, Halbmayer WM, Mlczoch J, Elmadfa I. Homocysteine, folate and vitamin B 12 in patients with coronary heart disease. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:413-9.
21. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:576-621.
22. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;(354):1578-88.
23. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJO, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567-77.
24. Lange H, Suryapranata H, Luca GD, Börner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 2004;350:2673-81.
25. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Rev.* 2004;62:3-12.

**CME**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)