

# Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) sebagai Petanda Penyakit Jantung Koroner

Suzanna Immanuel, Agustyas Tjiptaningrum

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

**Abstrak:** Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan penyempitan lumen arteri koroner akibat aterosklerosis, sehingga terjadi penurunan aliran darah dan gangguan suplai oksigen ke miokardium. Pada perjalanan penyakitnya, PJK dapat progresif dan sering terjadi perubahan secara mendadak dari keadaan stabil menjadi keadaan akut yang dikenal sebagai sindrom koroner akut (SKA). Mekanisme perubahan mendadak tersebut dikaitkan dengan terjadinya trombosis akut pada plak aterosklerotik yang mengalami erosi, retak atau ruptur. Rupturnya plak aterosklerotik dikaitkan dengan perubahan plak aterosklerotik yang stabil menjadi labil dan mudah koyak. Pemeriksaan laboratorium kini ditujukan pula untuk mendeteksi dini fase perubahan plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) merupakan kandidat baru penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri, iskemik, infark atau nekrosis miokard. Lp-PLA2 juga dibuktikan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis dan berperan pada stratifikasi risiko pada SKA. Lp-PLA2 adalah enzim yang dihasilkan oleh makrofag, limfosit, dan sel mast. Lp-PLA2 akan menghidrolisis oxLDL dan menghasilkan **lysophosphatidylcholine (lysoPC)** dan asam lemak teroksidasi (oxFA). LysoPC dan oxFA akan menyebabkan disfungsi endotel, menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag yang menyebabkan perluasan inti nekrotik pada plak aterosklerotik, penipisan kapsul fibrosa, dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak arteri. Pemeriksaan Lp-PLA2 dapat dilakukan dengan mengukur massa atau aktivitasnya. Pengukuran massa Lp-PLA2 menggunakan ELISA, sedangkan pemeriksaan aktivitas Lp-PLA2 menggunakan metode fotometrik atau radioimmunoassay. Berdasarkan penelitian, pemeriksaan massa Lp-PLA2 lebih teliti dan akurat sebagai penanda risiko PJK dibandingkan aktivitas Lp-PLA2.

**Kata kunci:** Penyakit Jantung Koroner, aterosklerosis, Lp-PLA2, LysoPC.

## Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a Marker of Coronary Heart Disease

Suzanna Immanuel, Agustyas Tjiptaningrum

Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine University of Indonesia Jakarta

**Abstract:** Coronary heart disease (CHD) is caused by a narrowing of coronary artery's lumen as a result of atherosclerosis process on the vessel wall that cause diminished blood flow and oxygen supply to myocardium. On its course, CHD can be progressive and sudden changes from stable to acute condition known as acute coronary syndrome (ACS) often occurred. The sudden changes were associated with acute thrombosis on the eroded, cracked or ruptured atherosclerotic plaque. Plaque rupture is associated with the change a stable plaque to labile and vulnerable plaque. Current laboratory studies also aimed for an early detection of plaque changes before the rupture of atherosclerotic plaque. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a novel plaque destabilization marker that can be detected before the rupture of plaque, ischemia, infarct or necrosis myocardium. Lp-PLA2 also reported as an endothelial dysfunction marker which is the early phase of atherosclerosis and used in risk stratification of ACS. Lp-PLA2 is produced by macrophages, lymphocytes and mast cells. The enzyme hydrolyzes oxLDL and produces lysophosphatidylcholine (lysoPC) and oxidized fatty acid (oxFA). LysoPC and oxFA cause endothelial dysfunction and induce white muscle cells and macrophages apoptosis which in turn lead to necrotic core broadening in the atherosclerotic plaque, thinning of fibrous cap, and plaque destabilization which then can cause plaque rupture. Laboratory tests for Lp-PLA2 can be performed by means of mass or enzyme activity measurement i.e. ELISA for Lp-PLA2 mass measurement as well as photometric or radioimmunoassay for activity measurement. Lp-PLA2 mass measurement reported to be more precise and accurate as a marker of CHD risk compared to the enzyme activity measurement.

**Keywords:** Coronary heart disease, atherosclerosis, Lp-PLA2, LysoPC.

### Pendahuluan

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan penyempitan lumen arteri koroner akibat aterosklerosis pada dinding arteri koroner sehingga terjadi penurunan aliran darah dan gangguan suplai oksigen ke miokardium.<sup>1-4</sup> Pada perjalanan penyakitnya, PJK dapat progresif dan sering terjadi perubahan secara mendadak dari keadaan stabil menjadi keadaan akut yang dikenal sebagai sindrom koroner akut (SKA). Sindrom ini terdiri dari angina pektoris tidak stabil, *non-ST segment elevation myocardial infarction* (NSTEMI), serta *ST-segment elevation myocardial infarction* (STEMI). Diagnosis SKA ditegakkan berdasarkan gejala klinis (berupa nyeri dada yang dijalarakan ke leher, bahu dan lengan, sesak nafas dan berkeringat), adanya riwayat PJK, gambaran elektrokardiografi (EKG), dan penanda biokimia jantung.<sup>5,6</sup>

Aterosklerosis merupakan penyebab PJK dengan angka kematian dan kecacatan terbanyak di negara maju. Beberapa faktor risiko seperti merokok, dislipidemia dan hipertensi menjadi predisposisi aterosklerosis.<sup>7</sup> Proses aterosklerosis dimulai dengan adanya disfungsi endotel. Endotel berfungsi

untuk menjaga keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, inhibisi dan stimulasi, proliferasi dan migrasi sel otot polos, serta antara trombogenesis dan fibrinolisis. Inflamasi berperan dalam disfungsi endotel.<sup>8</sup>

Disfungsi endotel akan meningkatkan permeabilitas endotel sehingga *low density lipoprotein* (LDL) dapat masuk ke tunika intima arteri. *Low density lipoprotein* akan teroksidasi menjadi oxLDL. Pembentukan oxLDL akan memicu respon inflamasi dan menghasilkan sitokin proinflamasi yang menyebabkan ekspresi molekul adhesi. Molekul adhesi sel tersebut akan menarik monosit dan limfosit T ke dalam tunika intima. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan berikatan dengan oxLDL sehingga terbentuk sel busa. Proses selanjutnya adalah pembentukan matriks ekstraseluler dengan migrasi dan proliferasi sel otot polos yang distimulasi oleh *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor-2*, dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) serta sintesis kolagen oleh otot polos yang menyebabkan pembentukan kerak lemak.<sup>9</sup> Proses ini terus berlanjut dan berkembang menjadi plak fibrosa dengan pembentukan kapsul fibrosa yang membatasi lesi dengan lumen. Kapsul fibrosa

ini menutup inti nekrotik yang merupakan campuran dari lekosit, lipid, dan debris. Plak fibrosa ini akan melebarkan bahunya dan melanjutkan adhesi dan migrasi lekosit.<sup>1</sup>

Pada tahap ini dapat terjadi perubahan plak aterosklerosis yang stabil menjadi labil dan ruptur. Hal itu disebabkan oxLDL mempunyai efek sitotoksik pada sel busa makrofag dan sel otot polos yang menyebabkan terbentuknya inti nekrotik, Lp-PLA2 yang berperan pada toksisitas oxLDL. Kematian sel busa dan sel otot polos akan mengurangi sintesis kolagen dan menunjang penipisan plak fibrosa. Penipisan kapsul fibrosa menyebabkan kerusakan plak dan terbukanya inti nekrotik yang akan mengaktifasi trombosit dan faktor-faktor koagulasi sehingga terbentuklah trombus. Pembentukan trombus inilah yang menimbulkan gejala klinis SKA.<sup>9</sup>

Mekanisme terjadinya SKA dikaitkan dengan terjadinya trombusis akut pada plak aterosklerotik yang mengalami erosi, retak atau ruptur. Rupturnya plak arteri dikaitkan dengan perubahan plak aterosklerotik yang stabil menjadi labil dan mudah koyak. Saat ini penanda SKA yang banyak dipakai untuk mendeteksi nekrosis otot jantung adalah keratin kinase (CK), CK isoenzym MB (CK-MB) dan troponin T (cTnT) atau troponin I (cTnI) serta mioglobin.<sup>6,10,11</sup> Akhir-akhir ini menjadi semakin penting dengan ditemukannya penanda biokimia jantung baru yang dapat mengidentifikasi perkembangan dan aktivitas plak aterosklerosis sebelum terjadinya iskemik dan nekrosis otot jantung. Perhatian tidak hanya ditujukan pada plak yang menjadi penyebab serangan jantung saja, tetapi juga pada plak lain yang potensial untuk menimbulkan serangan jantung di masa yang akan datang.<sup>12</sup> Sesuai dengan fase perubahan plak maka dapat diperiksa penanda inflamasi, penanda disfungsi endotel, penanda destabilisasi plak, penanda ruptur plak, penanda iskemik miokard dan penanda infark miokard.

Salah satu penanda PJK sebagai penanda destabilisasi plak arteri sebelum terjadinya ruptur plak, iskemik atau infark miokard adalah *Lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2).<sup>13,14</sup> Lp-PLA2 juga dibuktikan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis dan berperan pada stratifikasi risiko pada sindroma koroner akut (SKA).

Makalah ini akan membahas mengenai sintesis dan mekanisme kerja Lp-PLA2, Lp-PLA2 sebagai penanda disfungsi endotel dan penanda PJK, serta pemeriksaan laboratorium Lp-PLA2.

## Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

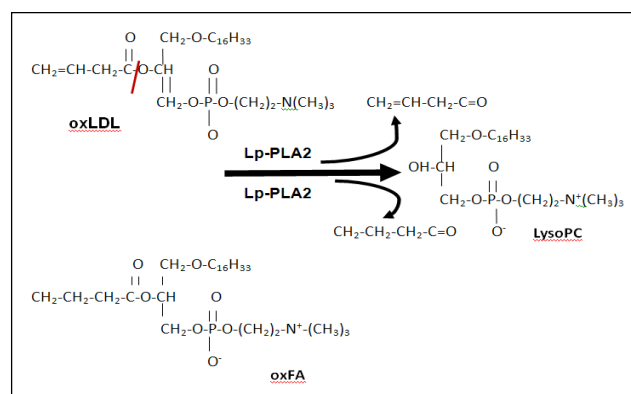
### Sintesis Lp-PLA2

*Lipoprotein-Associated phospholipase A2* yang dikenal juga dengan *plasma platelet-activating factor acetylhydrolase* (*plasma PAF-AH*) adalah suatu enzim  $Ca^{2+}$ -independent phospholipase dengan berat molekul 50 kD. Enzim ini terutama dihasilkan oleh makrofag, limfosit, dan sel mast serta merupakan sub tipe dari superfamili fosfolipase

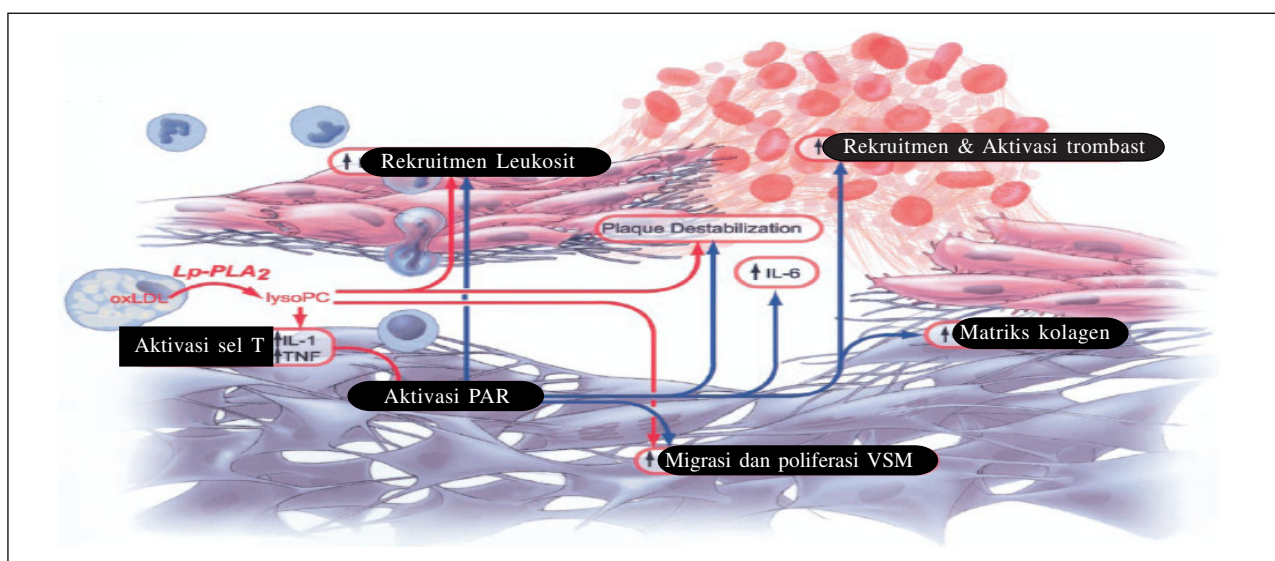
A2 yaitu kelompok enzim yang menghidrolisis fosfolipid.<sup>15-17</sup> Plak aterosklerotik terutama inti lipid (*lipid core*) dan makrofag dalam kapsul fibrosa lesi yang akan ruptur (*rupture prone lesion*) mengekspresikan Lp-PLA2.<sup>15,17-19</sup> Oleh karena itu Lp-PLA2 dapat dipakai sebagai penanda destabilisasi plak sebelum terjadi ruptur plak arteri. Sekitar 80% Lp-PLA2 berikatan dengan apo-B dari LDL dan aktivitas enzim ini terutama terdapat pada *small dense LDL* (sdLDL).<sup>13,15,18,20</sup> Sedangkan sisanya berikatan dengan *high density lipoprotein* (HDL) dan VLDL.<sup>13,17,20,21</sup> Penelitian Gazi *et al*<sup>20</sup> mendapatkan bahwa aktivitas Lp-PLA2 total dalam plasma lebih tinggi pada sdLDL dibandingkan LDL.

### Mekanisme Kerja Lp-PLA2

*Lipoprotein-Associated phospholipase A2* akan berikatan dengan apo-B dari LDL dan sdLDL. Lp-PLA2 bersama dengan LDL dan sdLDL, masuk tunika intima arteri yang mengalami disfungsi endotel. *Low density lipoprotein* akan mengalami oksidasi menjadi oxLDL. Reseptor Lp-PLA2 ditemukan dalam oxLDL dan Lp-PLA2 akan berikatan dengan reseptornya dan menghidrolisis gugusan asil pendek pada posisi *sn-2* fosfolipid dari oxLDL membentuk 2 mediator lipid yang bioaktif yaitu *lysophosphatidylcholine* (LysoPC) dan asam lemak teroksidasi (oxFA) yang berperan penting dalam proses aterosklerosis. Proses ini dapat dilihat pada Gambar 1. Kedua produk tersebut memiliki efek proinflamasi yaitu berperan dalam inisiasi dan perkembangan ateroma.<sup>13,15,18,22</sup> LysoPC merupakan faktor kemotaktik yang kuat dan menyebabkan penarikan monosit-makrofag ke dalam endotel dan menginduksi ekspresi molekul adhesi mononuklear di sel endotel yang berakibat inisiasi lesi meningkat. LysoPC juga menyebabkan disfungsi endotel dengan menghambat kerja *endothelial nitric oxide synthase* (eNOs) sehingga menu-runkan kadar *nitric oxide* (NO) dan menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag (Gambar 2).<sup>12,15,23</sup> OxFA juga dapat menyebabkan penarikan dan aktivasi monosit-makrofag dan apoptosis makrofag. Apoptosis ini menyebabkan perluasan inti nekrotik lesi aterosklerosis, penipisan kapsul fibrosa, dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak aterosklerotik.<sup>13</sup>



Gambar 1. Hidrolisis oxLDL oleh Lp-PLA2<sup>22</sup>



Gambar 2. LysoPC dan Plak Aterosklerotik<sup>23</sup>

Aktivitas Lp-PLA2 lebih tinggi pada substrat yang memiliki rantai karbon pendek atau memiliki struktur lebih pendek seperti diasilgliserol atau triasilgliserol.<sup>22</sup>

Sintesis Lp-PLA2 oleh makrofag juga terjadi secara *de novo* dalam plak aterosklerotik dan menghasilkan Lp-PLA2 bebas. Lp-PLA2 bebas ini menyebabkan pelepasan plak ke sirkulasi sistemik dan berakibat plak menjadi tidak stabil dan mudah koyak. Oleh karena itu Lp-PLA2 dapat dipakai sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis dan penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur pada plak arteri.<sup>13,15</sup>

#### Fungsi Lp-PLA2 Sebagai Penanda Disfungsi Endotel

Lp-PLA2 berhubungan dengan disfungsi endotel arteri koroner dan merupakan penanda independen dari disfungsi endotel. Disfungsi endotel disebabkan oleh LysoPC yang dihasilkan oleh Lp-PLA2 akan menghambat kerja eNOs dan menurunkan kadar NO yang berakibat terjadinya disfungsi endotel.<sup>12</sup>

Yang *et al.*<sup>21</sup> meneliti 172 subyek umur lebih dari 18 tahun. Sebelum pemeriksaan disfungsi endotel, dilakukan angiografi untuk menyingkirkan adanya stenosis arteri koroner  $\geq 30\%$ , *coronary artery bridging*, dan fraksi ejeksi  $< 40\%$ . Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fungsi endotel arteri koroner dengan memberikan asetilkolin intrakoroner dan dilihat efek keseimbangan endotel berupa vasodilatasi akibat pelepasan nitrit oksida (NO) dari endotel. Disfungsi endotel ditetapkan bila ada disfungsi mikrovaskuler dan disfungsi endotel epikardial. Disfungsi mikrovaskuler adalah bila peningkatan aliran darah koroner  $\leq 50\%$  sedangkan disfungsi endotel epikardial adalah perubahan diameter arteri koroner epikardial, sebagai respons terhadap dosis maksimal asetilkolin  $\leq 20\%$ . Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar

Lp-PLA2 lebih tinggi secara bermakna ( $246,2 \pm 71,6$  ng/mL) pada disfungsi endotel arteri koroner dibandingkan dengan endotel arteri koroner normal ( $209 \pm 56,7$  ng/mL) dengan  $p = 0,001$ .<sup>21</sup>

Lavi *et al*<sup>12</sup> juga meneliti hubungan Lp-PLA2 dan lysoPC dengan disfungsi endotel. Peneliti mendapatkan bahwa lysoPC (yang merupakan hasil hidrolisis oxLDL oleh Lp-PLA2) berkorelasi dengan perubahan diameter arteri koroner terhadap asetilkolin ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,005$ ).<sup>14</sup> Produksi lysoPC adalah produksi bersih (*net production*) lysoPC di arteri koroner anterior kiri. Produksi bersih adalah gradien dikalikan aliran darah koroner. Gradien lysoPC dihitung dari pengurangan konsentrasinya di sinus koroner dengan konsentrasinya di aorta. Sedangkan  $\Delta$  CAD adalah selisih diameter arteri koroner sebelum dan sesudah pemberian asetilkolin. Semakin banyak lysoPC yang dihasilkan semakin kecil  $\Delta$  CAD. Kecilnya perubahan diameter sebagai respon pemberian asetilkolin menunjukkan adanya disfungsi endotel.<sup>12</sup> Penelitian telah membuktikan peranan Lp-PLA2 pada terjadinya disfungsi endotel yang merupakan tahap awal terjadinya lesi aterosklerotik. Oleh karena itu Lp-PLA2 dapat dipakai sebagai penanda dini risiko PJK.

#### Lp-PLA2 Sebagai Penanda Penyakit Jantung Koroner

Akhir-akhir ini banyak dibahas Lp-PLA2 dapat mencerminkan ketidakstabilan plak aterosklerosis. Lp-PLA2 merupakan kandidat baru penanda destabilisasi plak sebelum terjadi ruptur plak, iskemik, infark atau nekrosis miokard.<sup>12</sup>

Packard *et al*<sup>14</sup> meneliti tentang Lp-PLA2 sebagai penanda independen PJK. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa kadar Lp-PLA2 mempunyai hubungan positif kuat dengan risiko PJK dan berperan langsung pada atherogenesis. *Lipoprotein-associated phospholipase A2*



merupakan penanda independen PJK yang lebih baik bila dibandingkan dengan kadar CRP dan jumlah leukosit karena *risk ratio* (RR) PJK pada Lp-PLA2 lebih tinggi dibandingkan CRP dan jumlah leukosit.<sup>16</sup> Penelitian Packard yang lain mendapatkan bahwa kadar Lp-PLA2 pada pasien dengan diagnosis PJK secara angiografi lebih tinggi dibandingkan kontrol, walaupun kadar LDL tidak berbeda bermakna.<sup>24</sup>

Pada tahun 2005 Brilakis *et al.*<sup>25</sup> mengadakan penelitian tentang hubungan kadar Lp-PLA2 dengan faktor risiko PJK dan PJK angiografik. Hasil yang didapatkan berbeda dengan penelitian Packard *et al.*<sup>14</sup> yaitu Lp-PLA2 mempunyai hubungan dengan berbagai faktor risiko PJK. Kadar Lp-PLA2 tinggi berhubungan dengan PJK yang berat secara angiografi pada analisis univariat, tetapi hubungan itu menjadi tidak ada bila dilakukan analisis multivariat. Kadar yang tinggi juga berhubungan dengan tingginya insiden dari *major adverse event* (terdiri dari kematian, infark miokard akut, revaskularisasi koroner, dan stroke) pada pasien PJK.<sup>25</sup>

Penelitian pada *the Atherosclerosis Risk in Community* (ARIC) tahun 2004 oleh Ballantyne *et al.*<sup>26</sup> mendapatkan adanya hubungan antara kadar Lp-PLA2, hsCRP, dan Hazard Ratio (HR) PJK. Pada individu dengan kadar LDL-C <130 mg/dL, semakin tinggi kadar Lp-PLA2 dan hs-CRP maka HR PJK juga semakin tinggi (HR = 2,95; 95% CI 1,47-5,94; p=0,002).<sup>26</sup>

Penelitian postmortem pada pasien yang meninggal mendadak akibat PJK mendapatkan bahwa Lp-PLA2 diekspresikan di berbagai plak aterosklerosis di arteri koroner seperti penebalan tunika intima patologik, fibroateroma, fibroateroma dengan *thin-cap*, dan plak yang ruptur. Pewarnaan Lp-PLA2 yang paling jelas ditemukan dalam inti nekrotik dan bergabung dengan area yang kaya makrofag pada plak. Selain itu juga Lp-PLA2 diekspresikan paling

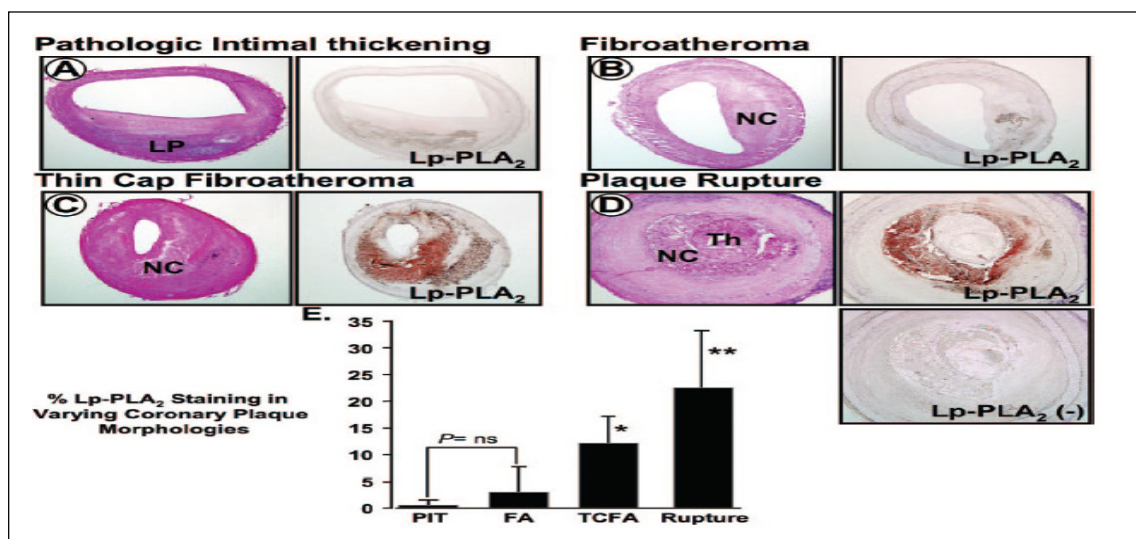
banyak di fibroateroma dengan *thin-cap* dan plak yang ruptur.<sup>19</sup> Berdasarkan hal tersebut, kadar Lp-PLA2 dapat digunakan untuk prediksi terjadinya destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak, iskemik, infark atau nekrosis miokard pada sindroma koroner akut (SKA). Ekspresi Lp-PLA2 dalam plak aterosklerosis dapat dilihat pada gambar 3.

Kadar Lp-PLA2 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan aktivitas inflamasi dinding vaskuler dan prediksi *major adverse cardiac event* (MACE) pada SKA dalam suatu panel pemeriksaan multi-penanda. Penelitian Mockel *et al.*<sup>27</sup> menggunakan pemeriksaan kadar Lp-PLA2 bersama NT-proBNP, *cardiac troponin I* (cTI), dan hsCRP untuk pemeriksaan penanda jantung pada penanganan pasien dengan nyeri dada akut di unit gawat darurat. Pada penelitian ini ditemukan pasien dengan PJK angiografik dengan NT-proBNP positif (*cut-off point* 140 ng/L), cTI negative (*cut-off point* 0,14 µg/L), tetapi Lp-PLA2 positif (*cut-off point* 210 µg/L). Berdasarkan hal tersebut kadar Lp-PLA2 dapat digunakan untuk stratifikasi risiko pasien suspek SKA dalam pendekatan multi-penanda bersama dengan NT-proBNP dan cTI. Kadar Lp-PLA2 merupakan penanda MACE yang lebih baik dibandingkan hsCRP pada pasien suspek SKA.<sup>27</sup>

Penelitian-penelitian di atas mendukung pendapat bahwa peningkatan kadar Lp-PLA2 tidak hanya terbatas sebagai penanda SKA tetapi juga sebagai penanda dini risiko PJK karena mencerminkan fase awal lesi aterosklerotik yaitu disfungsi endotel.<sup>12,13,19,27</sup>

### Pemeriksaan Laboratorium Lp-PLA2

Pengukuran Lp-PLA2 dapat dilakukan dengan dua cara yaitu pengukuran massa Lp-PLA2 dan pengukuran aktivitas Lp-PLA2.<sup>28-30</sup>



Gambar 3. Ekspresi Lp-PLA2 dalam Plak Aterosklerosis Arteri Koroner dengan *Cryostat Sections*<sup>19</sup>

Keterangan: PIT = *pathologic intimal thickening*, FA = *fibroatheroma*, TCFA = *thin cap fibroatheroma*, NC = *necrotic core*, LP = *lipid pool*, Th = *thrombus*

### Pengukuran Massa Lp-PLA2

Pengukuran kadar Lp-PLA2 secara kuantitatif dapat dilakukan dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).<sup>15,25,26,29</sup> Prinsip uji yang digunakan adalah metode sandwich menggunakan 2 jenis antibodi monoklonal spesifik. Antibodi tersebut adalah antibodi monoklonal anti-Lp-PLA2 dan antibodi monoklonal anti Lp-PLA2 berlabel enzim. Antibodi pertama dilekatkan pada *microwell* dan akan berikatan dengan Lp-PLA2 yang ada dalam sampel. Konjugat berupa anti Lp-PLA2 berlabel enzim ditambahkan dalam *well* juga. Substrat ditambahkan dan diinkubasi sehingga terbentuk perubahan warna. Warna yang dihasilkan diukur serapannya dengan spektrofotometer. Besar serapan yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi Lp-PLA2.<sup>29</sup>

Sampel yang digunakan adalah serum, plasma EDTA, atau plasma heparin. Transpor sampel memerlukan kotak es bersuhu 2-8°C. Penentuan kadar Lp-PLA2 didasarkan pada kurva kalibrasi standar. Kadar Lp-PLA2 ditentukan berdasarkan kurva tersebut dengan menggunakan nilai serapan. Nilai rujukan kadar Lp-PLA2 adalah 120-342 ng/mL pada wanita dan 131-376 ng/mL pada pria. Sensitivitasnya 90-897 ng/mL.<sup>29</sup>

### Pengukuran Aktivitas Enzim Lp-PLA2

Aktivitas enzim Lp-PLA2 dapat diukur secara fotometrik atau radioimunoasai.<sup>29,30</sup>

#### Fotometrik

Alat uji secara fotometrik dengan prinsip pemeriksaan adalah Lp-PLA2 akan menghidrolisis substrat dan menghasilkan senyawa. Senyawa ini akan didegradasi sehingga terbentuk perubahan warna. Warna yang dihasilkan diukur serapannya dan aktivitas enzim diukur berdasarkan perubahan serapan.<sup>30</sup> Bahan pemeriksaan adalah serum. Nilai rujukan <800 IU/L. Rentang nilai yang dapat diukur adalah 10-1500 IU/L.<sup>30</sup>

### Radioimunoasai

Aktivitas enzim diukur dengan mengukur aktivitas radiometrik. Prinsip pemeriksaan adalah Lp-PLA2 yang telah dilabel radioaktif akan dihidrolisis oleh Lp-PLA2-AH. Aktivitas radioaktif yang dihasilkan diukur menggunakan scintilasi. Hasil aktivitas radioaktif dinyatakan dalam cpm (*count per minute*) dan dikonversi sehingga aktivitas enzim dinyatakan dalam nmol/min/mL. Bahan pemeriksaan adalah serum atau plasma.<sup>31</sup>

Koenig *W et al*<sup>17</sup> melakukan penelitian kohort untuk membandingkan pengukuran massa Lp-PLA2 dengan aktivitas Lp-PLA2 sebagai penanda PJK pada pasien dengan manifestasi PJK. Penelitian ini mendapatkan bahwa sebagai penanda risiko PJK lebih baik berdasarkan massa Lp-PLA2 dibandingkan dengan aktivitas Lp-PLA2. *Food and Drug Administration* (FDA) juga menetapkan bahwa untuk penanda risiko PJK digunakan pengukuran massa Lp-PLA2.<sup>17</sup> Kadar Lp-PLA2 meningkat pada pasien PJK yang setelah *follow-up* mengalami manifestasi klinis akut PJK, kematian yang disebabkan PJK, atau strok iskemik.<sup>17</sup> Perbandingan antara pengukuran massa Lp-PLA2 dengan aktivitas Lp-PLA2 dapat dilihat pada tabel 1.

### Penutup

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan penyempitan lumen arteri koroner akibat aterosklerosis pada dinding arteri koroner sehingga terjadi penurunan aliran darah dan gangguan suplai oksigen ke miokardium. Pada perjalanan penyakitnya, PJK dapat progresif dan sering terjadi perubahan secara mendadak dari keadaan stabil menjadi keadaan akut yang dikenal sebagai SKA. Mekanisme perubahan mendadak tersebut dikaitkan dengan terjadinya trombosis akut pada plak aterosklerotik yang mengalami erosi, retak atau ruptur. Rupturnya plak aterosklerotik dikaitkan dengan perubahan plak aterosklerotik yang stabil menjadi labil dan mudah koyak. Lp-PLA2

Tabel 1. Perbandingan Antara Massa Lp-PLA2 dengan Aktivitasnya<sup>17</sup>

	Hasil Analisis Multivariat		
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)**	HR (95% CI)***
Massa Lp-PLA2 (ng/mL)			
• Tertile terbawah	Rujukan	Rujukan	Rujukan
• Tertile tengah	1,92 (1,12-3,32)	2,48 (1,4-4,4)	2,16 (1,2-3,9)
• Tertile teratas	1,79 (1,04-3,08)	2,65 (1,47-4,76)	2,09 (1,10-3,96)
	p<0,05	p<0,002	p<0,004
Aktivitas Lp-PLA2 (nmol/mnt/mL)			
• Tertile terbawah	Rujukan	Rujukan	Rujukan
• Tertile tengah	1,87 (1,06-3,30)	2,02 (1,14-3,60)	1,79 (0,99-3,22)
• Tertile teratas	2,25 (1,29-3,92)	2,40 (1,35-4,29)	1,81 (0,94-3,49)
	p=0,005	p=0,004	p=0,10

#### Keterangan:

\*Disesuaikan terhadap umur dan jenis kelamin

\*\*Disesuaikan terhadap umur, jenis kelamin, merokok, riwayat infark miokard, riwayat DM, HDL-C, pengobatan dengan obat penurunan lipid, asupan ACE-inhibitor, cystatin C, dan NT-proBNP.

\*\*\*Disesuaikan terhadap \*\*dan LDL-C

merupakan kandidat baru penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri, iskemik, infark atau nekrosis miokard. Lp-PLA2 juga dibuktikan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis dan berperan pada stratifikasi risiko pada SKA.

*Lipoprotein-associated phospholipase A2* adalah enzim yang dihasilkan oleh makrofag, limfosit, dan sel mast. *Lipoprotein-associated phospholipase A2* akan menghidrolisis oxLDL dan menghasilkan *lysophosphatidylcholine* (lysoPC) dan asam lemak teroksidasi (oxFA). LysoPC dan oxFA akan menyebabkan disfungsi endotel dan menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag yang menyebabkan perluasan inti nekrotik pada plak aterosklerotik, penipisan kapsul fibrosa dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak arteri.

Pemeriksaan Lp-PLA2 dapat dilakukan dengan mengukur massa atau aktivitasnya. Pengukuran massa Lp-PLA2 menggunakan metode ELISA. Nilai rujukan untuk wanita adalah 120-342 ng/mL, sedangkan untuk pria 131-376 ng/mL, sensitivitasnya 90-897 ng/mL. Pengukuran aktivitas Lp-PLA2 menggunakan metode fotometrik atau radioimunoasai. Nilai rujukan Lp-PLA2 dengan metode fotometrik adalah <800 IU/L. Sensitivitasnya 10-1500 IU/L. Berdasarkan penelitian, massa Lp-PLA2 lebih teliti dan akurat sebagai penanda risiko PJK dibandingkan aktivitas Lp-PLA2.

#### Daftar Pustaka

- Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine* [e-Book]. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005.p.1434-44.
- Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* [e-book iSilol]. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.p.1272-98.
- Warnica JW. Coronary artery disease. 2007. Diunduh dari: URL: <http://en.wikipedia.org> Diakses tanggal 25 Juli 2008.
- Pearlman JD. Coronary artery disease. 2007. Diunduh dari: URL: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com) Diakses tanggal 25 Juli 2008.
- Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physician, the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:652-726.
- Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine* [e-Book]. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005.p.1425-9.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(III):27-32.
- Ross R. Mechanism of disease: atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2004;340(2):115-26.
- Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *American Family Physician*. 2005;72(1):119-26.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndrome: Anational clinical guidelines. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2007.p.1-3.
- Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, *et al.* Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in human. *Circulation*. 2007;115:2715-21.
- Jenny NS. Lipoprotein-associated phospholipase A2: novel biomarker and causal mediator of atherosclerosis. *Arterioscler, Thromb and Vasc Biol*. 2006;26:2417-8.
- Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2000;434(16):1148-55.
- Sudhir K. Clinical review: lipoprotein-associated phospholipase A2, A novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *The J of Clin Endocrinol & Metab*. 2005;90(5):3100-5.
- Sudhir K. Lipoprotein-associated phospholipase A2, vascular inflammation and cardiovascular risk prediction. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(2):153-6.
- Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predict future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler, Thromb and Vasc Biol*. 2006;26:1586-93.
- Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C. Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem*. 2006;52(9):1645-50.
- Kolodgie FD, Burke AP, Skoric KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler, Thromb and Vasc Biol*. 2006;26:2523-9.
- Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, Tsimihodimos V, Elisaf M, Tselepis AD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem*. 2005;51(12):2264-73.
- Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, Barsness GW, Pumper G, Hartman SJ, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in human. *Arterioscler, Thromb and Vasc Biol*. 2006;26:106-11.
- Neto HCCF, Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA. Regulating inflammation through the anti-inflammatory enzyme platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100:83-91.
- Szmitko PE, Wang C-H, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarker vascular disease linking inflammation to endothelial activation: part II. *Circulation*. 2003;108:2041-8.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, MacPhee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;150(2):413-9.
- Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 level with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow up. *Eur Heart J*. 2005;26:137-44.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-

- sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109:837-42.
27. Mockel M, Muller M, Vollert JO, Muller C, Danne O, Gareis R, *et al*. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patient with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:604-812.
28. diaDexus. PLAC: enzyme immunoassay for the quantitative determination of Lp-PLA2 in human plasma and serum. San Fransisco: diaDexus Inc; 2006.p.1-12.
29. Cosmos Bio Co LTD. Azwell auto PAF-AH: serum (plasma) platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase assay. 2007. Diunduh dari:URL: [www.cosmobio.co.jp](http://www.cosmobio.co.jp) Diakses tanggal 1 September 2008.
30. Cayman chemical. PAF-acetylhydrolase assay kit. 2008. Diunduh dari: URL: [www.caymanchem.com](http://www.caymanchem.com) . Diakses tanggal 1 September 2008.
31. World Intellectual Property Organization. Methods for detecting Lp-PLA2 activity and inhibition of Lp-PLA2 activity. 2005. Diunduh dari: URL: [www.wipo.int/pctdb/en.wo.jsp.wo=200511379781a=wo20051139&display=claim](http://www.wipo.int/pctdb/en.wo.jsp.wo=200511379781a=wo20051139&display=claim). Diakses tanggal 31 Agustus 2008.

