

## Hiperhomosisteinemia dan Faktor Risiko Kelainan Vaskuler

### *Hyperhomocysteinemia and Vascular Disease Risk Factor*

Adang Muhammad Gugun

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah  
Yogyakarta

#### **Abstract**

*Homocysteine is a sulfhydryl-containing amino acid derived from the essential amino acid methionine, which is abundant in animal sources of protein. Raised plasma homocysteine (tHcY) concentrations are caused by genetic mutations, vitamin deficiencies, renal and ather diseases, numerous drugs and increasing age. Raised tHcY concentrations are associated with laboratory evidence of atherothrombotic. In experimental studies, homocysteine causes oxidative stress, damages endothelium, and enhances thrombogenicity. Epidemiological studies have shown that too much homocysteine in the blood (plasma) is related to a higher risk of coronary heart disease, stroke and peripheral vascular disease. Supplementation of folic acid with vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> combination can be lowering homocysteine. There is currently insufficient evidence to recommend routine screening and treatment of high tHcY concentrations with folic acid and other vitamins to prevent atherothrombotic vascular disease. There is the discordance between the epidemiology of homocysteine and the results of the clinical trials.*

*Key words: homocystein, Risk Factor, Vascular Disease*

#### **Abstrak**

Homosistein adalah asam amino sulfhidril, merupakan senyawa antara yang terbentuk dalam metabolisme asam amino esensial metionin, banyak berasal dari protein hewani. Peningkatan homosistein disebabkan oleh mutasi genetik, defisiensi vitamin, penyakit ginjal dan penyakit lain, obat-obatan dan peningkatan usia. Peningkatan kadar homosistein menyebabkan aterotrombosis. Homosistein menyebabkan stress oksidatif, kerusakan endotel (disfungsi endotel) dan memacu trombosis. Studi epidemiologi memperlihatkan peningkatan homosistein plasma berhubungan dengan kejadian penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer. Pemberian suplemen asam folat dengan kombinasi vitamin B<sub>6</sub> dan vitamin B<sub>12</sub> menurunkan kadar homosistein. Bukti yang kuat untuk memberikan asam folat atau vitamin lainnya secara rutin maupun dalam terapi untuk pencegahan penyakit aterotrombosis belum didapatkan. Terdapat ketidaksesuaian antara studi epidemiologi dan *clinical trial*.

Kata Kunci: faktor risiko, homosistein, kelainan vaskular

#### **Pendahuluan**

Aterosklerosis telah dialami oleh manusia sejak beberapa ribu tahun yang lalu, terbukti dengan teridentifikasinya lesi aterosklerosis pada mummy Mesir sekitar abad ke 15 Masehi<sup>1</sup>. Aterosklerosis

merupakan pemicu proses patogenesis terjadinya *infark myocard*, penyakit serebral dan penyakit vaskular perifer<sup>2</sup>.

Aterosklerosis terjadi melalui suatu proses yang kompleks dan multifaktorial. Proses tersebut melibatkan peran yang

saling mempengaruhi antara faktor genetik, lingkungan dan beberapa macam tipe sel. Berdasarkan studi epidemiologis yang telah banyak dilakukan pada tiga dekade terakhir ini menetapkan faktor-faktor risiko yang penting seperti merokok, hipertensi, diabetes mellitus, dan riwayat keluarga. Pada kenyataannya banyak penderita terkena serangan jantung maupun stroke tanpa riwayat konvensional ini<sup>2</sup>. Para peneliti mulai mendalami beberapa faktor risiko lain yang menyebabkan aterosklerosis. Salah satu faktor risiko baru yang belum sepenuhnya diketahui adalah homosistein<sup>3</sup>.

Vincent du Vigneaud untuk pertama kalinya memberi deskripsi homosistein pada tahun 1932. Homosistein berhasil diidentifikasi dalam urin dua penderita retardasi mental pada tahun 1962. Pada tahun 1964 defek genetik berat penderita *cystathionine beta sintase* (CBS) yang menyebabkan homosisteinuria dan peningkatan homosistein plasma teridentifikasi, selanjutnya mereka mengalami arteriosklerosis dini dan mengalami kejadian tromboembolik<sup>4</sup>.

McCully pada tahun 1969 melaporkan adanya aterosklerosis disertai trombosis arteri ditemukan pada otopsi dua anak yang memiliki kadar homosistein yang tinggi dalam darah dan urin. Dalam suatu studi meta-analisis Mallinow menyatakan *Odds Ratio* (OR) penyakit arteri koroner pada hiperhomosisteinemia sebesar 1,7 (95% CI: 1,5-1,9), OR stroke sebesar 2,5 (95% CI: 2-3), OR penyakit vaskuler perifer sebesar 6,8 (95% CI: 2,9-15,8), sehingga dapat disimpulkan bahwa hiperhomosisteinemia berhubungan dengan penyakit aterosklerosis koroner, arteri serebral dan perifer<sup>5</sup>. Peningkatan kadar homosistein merupakan faktor risiko terhadap penyakit *occlusive arteri* yang terjadi 13% pada penderita jantung koroner, 35% pada pasien stroke dan 47% pada penyakit arteri perifer<sup>6</sup>.

Peningkatan kadar homocysteine lebih dari 15 µmol/L berkaitan secara bermakna dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular bila dibandingkan dengan kadar homosistein yang rendah<sup>7</sup>.

Homosistein adalah asam amino sulfhidril yang berasal dari proses demetilasi metabolik methionine diit yang banyak terdapat pada protein hewani. Mekanisme hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan aterosklerosis maupun bukti epidemiologis mengenai hubungan antara keduanya telah diketahui namun upaya pencegahannya masih menjadi perdebatan.

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk memberikan gambaran mengenai peran dan mekanisme hiperhomosisteinemia terhadap risiko kelainan vaskuler serta upaya pencegahannya.

## Diskusi

### Metabolisme homosistein

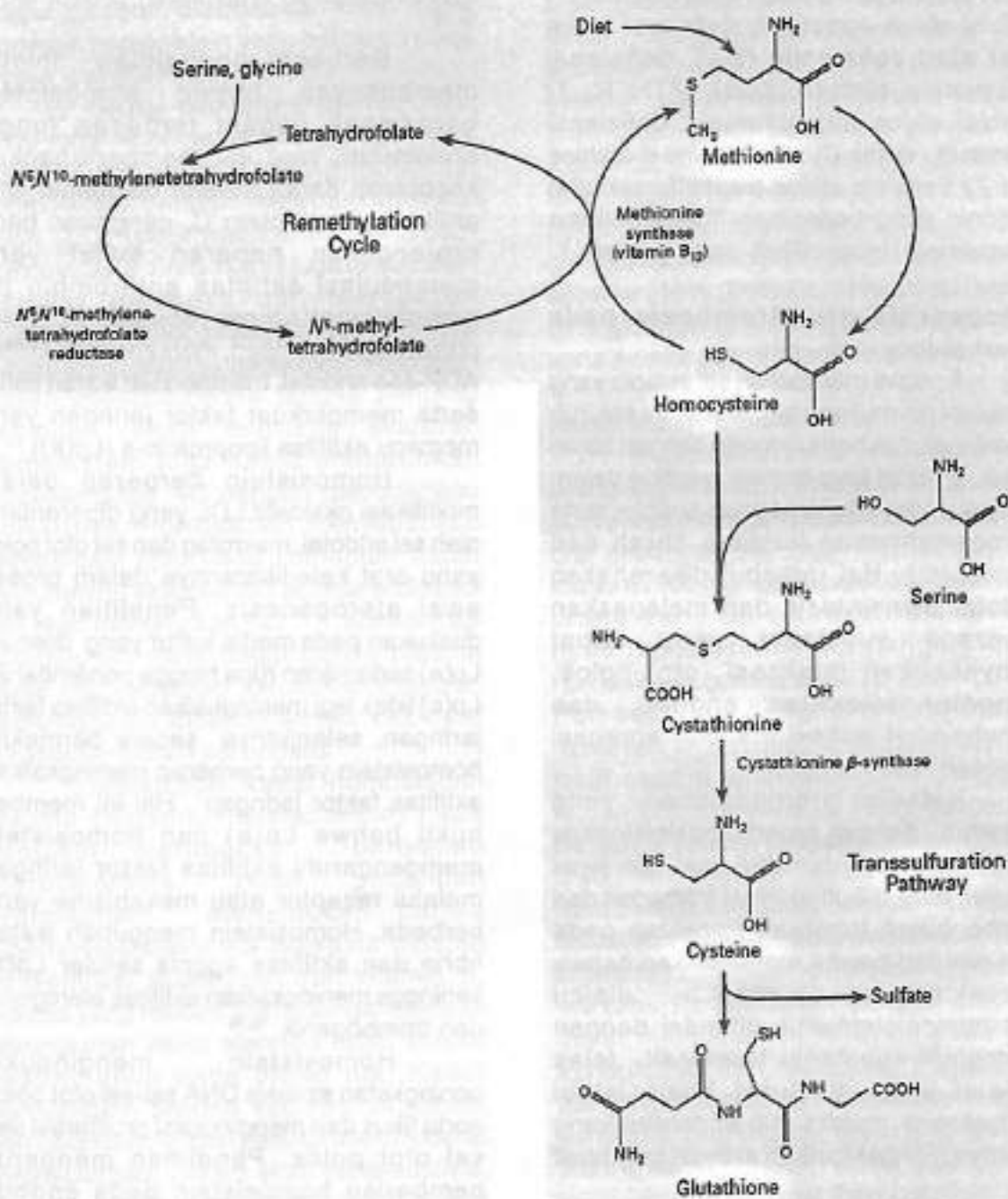
Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur, merupakan senyawa antara yang terbentuk pada metabolisme metionin. Metionin adalah suatu asam amino esensial mengandung sulfur yang didapat dari protein makanan. Protein alami mengandung 0,3-5% metionin<sup>4,8</sup>.

Homosistein berada dalam berbagai bentuk di dalam plasma, yaitu 1% dalam bentuk *thiol* bebas, 70-80% dalam bentuk disulfida terikat dengan albumin, 20-30% saling berikatan sendiri membentuk homosistein dimer atau ikatan dengan *thiol* lain misalnya *cystein* yang akan membentuk disulfida menjadi *homocysteine-cysteine*. Total homosistein merupakan jumlah dari semua bentuk homosistein yang terdapat dalam plasma<sup>8</sup>.

Homosistein terbentuk dari metabolisme asam amino esensial metionin melalui siklus metilasi yang merupakan satu-satunya sumber homosistein. Homosistein berada pada persilangan dua jalur metabolik yaitu jalur remetilasi dan transulfurasi. Melalui siklus remetilasi, homosistein memperoleh donor metil dari *N-5-methyltetrahydrofolate* (MTHF) melalui *methionine sintase* atau dari *betaine* menjadi metionin. Reaksi dengan MTHF terjadi di seluruh jaringan dan bergantung pada vitamin B<sub>12</sub>, sedangkan reaksi dengan betain terjadi di hepar dan

tidak bergantung vitamin B<sub>12</sub>. Metionin diubah menjadi homosistein melalui dua perantara yaitu *S-adenosyl-methionine* (SAM) dan *S-adenosyl-homocysteine* (SAH). Jalur transulfurasi terjadi dimana homosistein berkondensasi dengan serin untuk membentuk *cystathionin* dan

dikatalisasi oleh enzim *Cystathionine β-sintase* (CBS) dengan bantuan vitamin B<sub>6</sub> sebagai ko-faktor. *Cystathionine* kemudian dihidrolisis membentuk *glutathione* serta dimetabolisasi lebih lanjut menjadi *cysteine* dan *α-ketobutirat*. Kelebihan *cysteine* akan dioksidasi menjadi *taurin* dan sulfat inorganik atau diekskresi ke dalam urin<sup>9</sup>.



Gambar 1. Metabolisme Homosistein<sup>14</sup>

Siklus remetilasi aktif terjadi pada keadaan puasa sedangkan jalur transulfurasi aktif terutama setelah pembebanan metionin seperti mengkonsumsi makanan tinggi protein. Enzim untuk metabolisme homosistein ada di dalam sel endotel dan metabolisme homosistein terjadi aktif di dalam sel endotelial<sup>10,11</sup>.

Berdasar siklus metabolisme homosistein, terdapat 3 mekanisme utama untuk terjadinya hiperhomosistein yaitu :1) Inhibisi siklus remetilasi: defisiensi asam folat atau cobalamin ( $B_{12}$ ), defisiensi *methionine sintase*, defek MTHFR, 2) Inhibisi siklus transulfurasi : defisiensi vitamin  $B_6$ , defek *Cystathionine  $\beta$ -sintase* dan 3) Saturasi siklus transulfurasi: diet metionin yang berlebihan<sup>12</sup>. Metabolisme homosistein dapat dilihat pada gambar 1

### Patogenesis aterotrombosis pada hiperhomocysteinemia

Endotel merupakan sel selapis yang menutupi permukaan bagian dalam seluruh vasa darah dan berhubungan dengan aliran darah. Endotel berperan penting dalam mengatur tonus dan integritas endotel serta mempertahankan fluiditas darah dan hemostasis. Hal tersebut dikarenakan endotel mensintesis dan melepaskan beberapa substansi yang dapat menyebabkan relaksasi otot polos, mengatur integritas endotel, dan menghambat adhesi maupun agregasi trombosit<sup>13</sup>.

Kejadian aterotrombosis yang berkaitan dengan hiperhomosisteinemia merupakan hasil dari disfungsi dan jejas endotel yang diikuti aktivasi trombosit dan pembentukan trombus. Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa aterosklerosis yang dipicu hiperhomosisteinemia ditandai dengan akumulasi substansi trombosit. Jejas endotel yang diinduksi homosistein mengekspos matriks sub-endotelial yang akhirnya mengakibatkan aktivasi trombosit<sup>13</sup>.

Disfungsi endotel merupakan salah satu mekanisme aterotrombosis yang diduga berperan dalam

hiperhomosisteinemia. Disfungsi endotel yang diakibatkan homosistein terjadi pada beberapa tingkat. Homosistein mengubah fenotip antitrombotik normal dari endotel dengan memperkuat aktifitas faktor XII dan faktor V dan menekan aktivasi protein C. Homosistein juga memiliki peranan menghambat ekspresi trombomodulin, menginduksi ekspresi faktor jaringan dan menekan heparan sulfat oleh endotel. Keseluruhan efek ini memfasilitasi dan mengkondisikan lingkungan protrombotik<sup>14,15</sup>.

Berbagai penelitian invitro membuktikan bahwa homosistein berdampak negatif terhadap fungsi endotelium vaskuler mempertahankan keenceran darah melalui hambatan jalur antikoagulan protein C, gangguan pada proteoglikan heparan sulfat yang memodulasi aktifitas antitrombin III, menghambat fungsi reseptor aktivator plasminogen jaringan, menurunkan aktifitas ADP-ase endotel, memperkuat ikatan fibrin, serta memperkuat faktor jaringan yang memacu aktifitas lipoprotein-a (Lp(a))<sup>16</sup>.

Homosistein berperan dalam modifikasi oksidatif LDL yang diperantarai oleh sel endotel, makrofag dan sel otot polos yang erat keterlibatannya dalam proses awal aterogenesis. Penelitian yang dilakukan pada media kultur yang dijenuhi Lp(a) sedemikian rupa hingga penambahan Lp(a) tidak lagi meningkatkan aktifitas faktor jaringan, selanjutnya secara bermakna homosistein yang berperan meningkatkan aktifitas faktor jaringan. Hal ini memberi bukti bahwa Lp(a) dan homosistein mempengaruhi aktifitas faktor jaringan melalui reseptor atau mekanisme yang berbeda. Homosistein mengubah ikatan fibrin dan aktifitas agonis seluler Lp(a) sehingga meningkatkan aktifitas aterogenik dan trombogenik<sup>10,16</sup>.

Homosistein menginduksi peningkatan sintesis DNA sel-sel otot polos aorta tikus dan menginduksi proliferasi sel-sel otot polos. Penelitian mengenai pemberian homosistein pada endotel menyebabkan reduksi selektif tempat ikatan *tissue plasminogen activator* (t-PA) pada sel-sel endotel. Homosistein memiliki

kemampuan menurunkan aktifitas fibrinolitik yang berkaitan dengan endotelium. Hal tersebut menunjukkan adanya peran homosistein dalam proses aterosklerotik<sup>16</sup>.

Peningkatan kadar homosistein dapat terjadi akibat terbatasnya enzim dalam metabolisme homosistein. Peningkatan kadar homosistein tampaknya meracuni endotel dan menurunkan kapasitas endotel untuk membuat NO dan menyebabkan disfungsi endotel. Perubahan fungsi endotel disebabkan oleh agen termasuk homosistein yang berperan pada proses aterosclerosis<sup>1</sup>.

Produksi *endothelial-derived nitric oxide* juga dipengaruhi oleh homosistein. Sel endotel normal mendetoksikasi homosistein dengan melepaskan *nitric oxide* (NO) untuk membentuk *S-nitroso-homocysteine*. Senyawa ini juga merupakan inhibitor trombosit dan merupakan vasodilator. Efek protektif NO akhirnya menurun saat paparan dengan hiperhomosisteinemia jangka panjang sehingga akan merusak endotel. Homosistein juga dapat menurunkan bioavailabilitas NO dengan mengganggu sintesisnya. Homosistein menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian dapat menurunkan ekspresi *NO sintase endotelial* dan akan menurunkan NO<sup>13,15</sup>. Konsentrasi homosistein yang tinggi dalam plasma dapat menyebabkan kerusakan vaskuler, kemungkinan disertai stress oksidatif intraseluler dalam sel endotel<sup>17</sup>.

Peningkatan kadar homosistein plasma (hiperhomosisteinemia) pada populasi merupakan penyebab aterosclerosis. Hasil penelitian *Framingham* menemukan bahwa hiperhomosisteinemia bersama dengan konsentrasi asam folat dan vitamin B<sub>6</sub> plasma yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko stenosis arteri carotis ekstrakranial pada orang tua. Kadar homosistein plasma kira-kira 14 µmol/lit, berhubungan dengan peningkatan insidensi aterosclerosis. Dalam studi meta-analisis, Boushey et al. memperkirakan 10% dari risiko penyakit jantung koroner pada populasi umum akibat homosistein. Mereka melaporkan pula peningkatan konsentrasi

homosistein 5 mmol per liter plasma meningkatkan risiko penyakit arteri koroner sebesar peningkatan 20 mg/dl kolesterol<sup>14</sup>.

Dari suatu studi meta-analisis didapatkan hubungan yang bermakna antara homosistein dengan 3 penyakit vaskular. Odds rasio untuk peningkatan 5 µmol/l homosistein dalam serum terhadap kejadian penyakit jantung iskemik sebesar 1.42 (95% CI: 1,11 – 1,84) pada studi genetik dan sebesar 1.32 (1,19 – 1,45) pada studi prospektif. Untuk trombosis vena dalam dengan atau tanpa emboli paru sebesar 1.60 (1.15 - 2.22) pada studi genetik. Untuk stroke odds rasio sebesar 1.65 (0.66 - 4.13) pada studi genetik dan 1.59 (1.29 - 1.96) pada studi prospektif<sup>18</sup>. Studi lainnya menunjukkan bahwa penurunan homosistein 3 mmol/L akan mengurangi risiko penyakit jantung iskemik sebesar 16% (95% CI, 11%–20%), stroke 24% (95% CI, 15%–33%) dan tromboemboli vena sebesar (95% CI, 8%–38%)<sup>19</sup>.

#### Pengukuran homosistein

Pengukuran kadar homosistein total paling sering dilakukan pada keadaan puasa atau 4-6 jam setelah pembebanan metionin oral sebanyak 100 mg/kg BB. Dosis oral metionin 100 mg/kg BB dapat diberikan pada orang yang diperkirakan mengalami hiperhomosisteinemia dengan kadar homosistein normal pada keadaan puasa. Pembebanan dengan metionin akan menekan metabolisme homosistein dan lebih sensitif untuk mengukur gangguan ringan jalur transulfurasi yang disebabkan defisiensi vitamin B<sub>6</sub> atau defisiensi parsial CBS. Mula-mula diukur kadar total homosistein puasa dalam keadaan *baseline*, kemudian diberikan metionin oral, selanjutnya diukur total homosistein setelah 4-6 jam. Pembebanan dengan metionin dapat membedakan kelainan pada jalur transulfurasi dan remetilasi. Pengukuran dengan pembebanan tidak menyenangkan penderita dikarenakan rasa metionin yang tidak enak<sup>8</sup>.

Kadar normal homosistein total plasma adalah 5-15 µmol/lit pada keadaan puasa. Hiperhomosisteinemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar total

homosistein lebih dari 15µmol/l. Klasifikasi hiperhomosistein dibagi tiga yaitu hiperhomosisteinemia ringan (15-30 µmol/l), sedang (30-100 µmol/l) dan berat (> 100µmol/l)<sup>7</sup>.

Pengukuran kadar homosistein dapat dilakukan dengan berbagai metode antara lain:

1. Metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Metode ini memisahkan homosistein dari *thiol* dengan berat molekul rendah lain yaitu *cysteine*, *cysteinylglycine* dan *glutathione* dengan cara deteksi elektrokimia dan deteksi fluoresensi<sup>20</sup>.
2. Metode *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). Metode ini merupakan referensi pengukuran homosistein dengan menggunakan pengenceran isotop yang stabil<sup>21</sup>.
3. Metode *Immunoassay*. Metode pemeriksaan homosistein total ini meliputi metode *Fluorescence Polarization Immunoassay* (FPIA) dan *Enzyme-linked Immunoassay* (EIA). FPIA ini menggabungkan reaksi antigen antibodi dengan teknologi "*competitive binding*" dan polarisasi. EIA merupakan *microtiter assay* yang lebih sederhana, murah dan berkorelasi baik dengan pemeriksaan HPLC<sup>8,22</sup>.

### Etiologi hiperhomosisteinemia

Beberapa penyebab atau etiologi hiperhomosisteinemia adalah sebagai berikut:

#### a. Defek genetik

Penyebab paling sering hiperhomosisteinemia adalah defisiensi *cystathionine beta sintase* (CBS). Bentuk homozigot penyakit ini memiliki kadar homosistein plasma dalam keadaan puasa sampai dengan 400 µmol/L. Kejadian tromboembolik merupakan komplikasi fatal pada populasi ini yang tidak mendapat terapi. Penderita heterozygot biasanya dengan homosistein basal normal, tidak jelas keterkaitannya dengan risiko kelainan vaskular<sup>5</sup>.

Meskipun jarang hiperhomosisteinemia berat juga dapat disebabkan oleh karena defisiensi/defek dari *metilen tetra hidrosulfat*, defek *metionin sintase*, defek transpor vitamin B<sub>12</sub>, defek *sintase ko-enzym* vitamin B<sub>12</sub><sup>8</sup>.

#### b. Penyebab yang didapat

Terdapat beberapa kondisi didapat yang mempengaruhi peningkatan kadar homosistein. Defisiensi nutrisi pengatur metabolisme homosistein akan menyebabkan tingginya kadar homosistein dalam darah. Defisiensi nutrisi yang menyebabkan rendahnya konsentrasi asam folat, Vitamin B<sub>6</sub> dan Vitamin B<sub>12</sub> akan memiliki risiko tinggi hiperhomosisteinemia. Obat-obatan seperti metotreksat, fenitoin, carbamazepin, teofilin dan metformin dapat mempengaruhi peningkatan homocystein. Pada kondisi fisiologis, jenis kelamin laki-laki dan pertambahan usia kadar homosistein akan meningkat. Peningkatan kadar homosistein total terjadi pada penderita gagal ginjal kronis, hipogonadisme, hipotiroid, psoriasis, leukemia limfoblastik akut dan penyakit keganasan lain seperti carcinoma mammae, carcinoma ovarium, carcinoma pankreas<sup>8,10</sup>.

Terapi pilihan pada hiperhomosistenemia yang disebabkan defisiensi nutrisi adalah suplementasi nutrisi. Penurunan kadar homosistein terjadi pada penderita jantung koroner yang diberi suplemen asam folat melalui konsumsi cereal<sup>23</sup>. Kombinasi asam folat, vitamin B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> yang ditujukan untuk menurunkan kadar homosistein plasma dapat menekan progresifitas dari plak karotis pada penderita hiperhomosistein ringan sampai sedang<sup>23</sup>. Upaya-upaya yang dilakukan untuk mempertahankan kadar asam folat, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub> dan kolin di atas batas normal bawah cukup adekuat untuk terapi defek genetik minor<sup>7</sup>.

Untuk mengkoreksi defek genetik diperlukan dua kondisi, yang pertama adanya material reaksi silang dan yang

kedua kofaktor harus merupakan bagian dari enzim mutan. *Pyridoksal phosphat* merupakan ko-faktor C&S, 50% C&S mutan diaktivasi oleh *pyridoksal phosphat*, sehingga suplementasi piridoksin merupakan terapi yang paling efektif. Pada kondisi inaktivasi MTHFR dapat disuplementasi riboflavin<sup>7</sup>.

Bila aktifitas enzim mutan tidak dapat diaktivasi oleh suplementasi kofaktor atau prekursor kofaktor, maka amplifikasi jalur alternatif perlu dipertimbangkan agar *turn over* homosistein menjadi lebih efisien. Dosis farmakologis betaine akan memperlancar remetilasi homosistein melalui *betaine-homocysteine methyl transferase*. Betaine tidak saja menginduksi enzim tersebut namun juga memberikan reaksi *zero order* pada *turn over* homosistein dengan cara memaksimumkan konsentrasi betaine. Pendekatan ini telah sukses dilakukan pada terapi hiperhomosistein berat karena defisiensi CBS dan MTHFR<sup>7</sup>.

Konsumsi diet yang mengandung asam folat, vitamin B<sub>6</sub> dan vitamin B<sub>12</sub> disarankan bila kadar homosistein basal > 10 µ mol/L. Target terapi tercapai bila kadar homocysteine basal <10 µ mol/L<sup>5</sup>. Pengobatan dengan 0,5-5 mg asam folat perhari dan vitamin B<sub>12</sub> 0,5 mg perhari akan menurunkan homosistein total serum 15-40% dalam 6 minggu<sup>25</sup>. Dianjurkan peningkatan konsumsi asam folat 200 mg per hari akan menurunkan homosistein kira-kira 4 mmol per liter. Penurunan ini secara potensial dapat bermakna menurunkan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular<sup>14</sup>.

Studi *randomized control trial* (RCT) yang dilakukan di Norwegia baru-baru menunjukkan suplemen kombinasi asam folat, vitamin B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> terbukti menurunkan homosistein, namun ternyata tidak secara bermakna mengurangi risiko kejadian miokard infark sebagai komplikasi penyakit jantung koroner<sup>26</sup>. Studi yang dilakukan *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) pada populasi yang memiliki risiko penyakit kardiovaskular juga menemukan bahwa suplemen asam folat, vitamin B<sub>6</sub> dan B<sub>12</sub> tidak bermakna

mengurangi kejadian serangan jantung maupun stroke<sup>27</sup>. Studi RCT *multicenter* yang dilakukan di Amerika juga menunjukkan bahwa dosis tinggi asam folat tidak memperlambat perkembangan atheroma maupun perubahan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien pasien gagal ginjal kronik<sup>28</sup>.

## Kesimpulan

Hiperhomosisteinemia berkaitan dengan kejadian kelainan vaskular seperti aterosklerosis dan aterotrombosis. Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen kelainan vaskular pada jantung, otak maupun arteri perifer. Semakin tinggi kadar homosistein semakin besar risiko kelainan aterotrombosis vaskular. Peningkatan kadar homosistein dapat disebabkan oleh faktor genetik, defisiensi nutrisi, dan penyakit-penyakit tertentu. Diet yang mengandung cukup asam folat vitamin atau suplementasi vitamin B<sub>6</sub> serta B<sub>12</sub> menurunkan kadar homosistein namun peran terhadap *event cardiovascular* perlu kajian lebih lanjut. Studi epidemiologi tentang homosistein belum seiring dengan hasil penelitian *randomized control trial*.

## Daftar Pustaka

1. Alexander, R. Wayne, 1994. *The Heart Arteries and Veins*. Volume 1. 8<sup>th</sup> edition. McGraw Hill Press. USA
2. Wijaya, Andi, 1998. Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular Perspektif Baru Dalam Forum Diagnosticum. No2/1998. Lab. Prodia Jakarta
3. <http://www.americanheart.org/>
4. Bolander-Gouaille, C. 2002. Focus on Homocysteine and the Vitamins: involved in its metabolism, second enlarged et revised edition, Spinger.
5. Mallinow, M.R., Bostom, A.G., Krauss, R.M., 1999. AHA Science Advisory: Homocysteine, Diet and Cardiovascular disease. *Circulation* 99:178-182.
6. Malinow MR., 1990. Hyperhomocystenemia: a common and easily reversible risk factor for

- artery occlusive atherosclerosis. *Circulation* ;81:2004-6
7. Kang, SS, 1992. Hyperhomocysteinemia is as a risk Factor for Occlusive vascular disease. *Annual Review of Nutrition* 12:279-298
  8. Refsum, H., Smith, D., Ueland, P.M., Nexø, E., Clarke, R., McParthin, J., Johnston, C., Engbaek, F., Sneede, J., Scott, J.M., 2004. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations; An Expert Opinion. *Clinical Chemistry*. Vol: 50 No 1
  9. Heijer, M., Koster, T., Blom, H.J., Reitsma, P.H., Vandebroucke, J.P., Rosendall, F.R., 1996. Hyperhomocysteinemia as risk factor for Deep-Vein Thrombosis. *NEJM*. No 334:759-62
  10. Fonseca, V., Guba, S.C., Fink, L.M., 1999. Hyperhomocysteinemia and The Endocrine System: Implication for atherosclerosis an Thrombosis. *Endocr Rev* 49:147-52
  11. Solomon, B.P., Duda, C.T., 1998. Homocysteine Determination in Plasma Current Separation. 17: 1-7
  12. Alpert, M.A., 1999. Homocystein, Atherosclerosis an Thrombosis. *Southern Medical J* 92:858-865
  13. Graeme, G.J., Eikelboom, J.W., Wai, K.H., Bockxmeer, F.M., 2004. Clinical usefulness of Plasma Homocystein in Vascular disease. *MJA*. 181:314-318.
  14. Welch G.N., Loscalzo, J., 1998. Homocysteinemia and Atherothrombosis: Review Article . *NEJM* 338:1042-1050.
  15. Hankey, G., Eikelboom, J.W., 1999. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet*. 354: 407-413
  16. Harpel, P.C., Zhang, X., Borth, W., 1996. Homocysteine and Hemostasis; Pathogenetic Mechanism Predisposing to Thrombosis. *J. Nutr*. 126: 1285-9
  17. Topol, Eric, J., 2002. Text Book of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Lippincot & Wilkins Press. Philadelphia
  18. David, S.W., Malcom W., Joan, K.M. 2002. Homocysteine and Cardiovascular Disease: Evidence on Causality from a Meta-analysis. *British Medical Journal* 2002;325(7374):1202
  19. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1206.
  20. Ueland, PM, Refsum, H., Stabler, S.P. 1993. Total Homocysteine in Plasma or Serum Methods and clinical Application. *Clin Chem* 39: 1764-79
  21. The Centers for Disease Control and Prevention. 1999. Assesment of Laboratory Test for Plasma Homocysteine-Selected Laboratories, July-September 1998. *JAMA*. 282:2112-3
  22. Joubran, R., Asmi, M., Law, T., Spencer, A., 2000. Agreement among Four Homocysteine Assays and Results in Patients with Coronary Atherosclerosis and Controls. *Clinical Chemistry*: 46: 258-64
  23. Manuel R, Malinow, Paul B. Duell, David LD., 1998. Reduction of Plasma Homocysteine Levels by Breakfast Cereal Fortified with Folic Acid in Patients with Coronary Heart Disease. *N Engl J*, volume 338: 1009-15
  24. Petersen, JC., Spence, J.D., 1998. Vitamins and Progression of Atherosclerosis in Hyperhomocysteinemia. *Lancet* 351:263
  25. Brattstrom, L., Cuskelly, 1998. Homocysteine Lowering Trialist Collaboration Lowering Blood Homocysteine with Folic Acid based Supplements: Meta-analysis of Randomized Trial. *British Medical Journal* 316:984-898.
  26. Bønaa K.H., Njølstad I., Ueland P.M., Schirmer H., Tverdal A., Steigen T., Wang H., Nordrehaug J.E., Arnesen E., and Rasmussen K., 2006. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* ;354.



27. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), 2006. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med* ;354.
28. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, Atkins RC, Nicholls K, Fraenkel M, Hutchison BG, Walker R, McNeil JJ., 2006. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.*; 47(6):1108-16