Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: galungwaknook@gmail.co

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X (Printed)
(1) 2026, Page 20053-20057

MEKANISME MOLEKULER DAN BIOMEKANIK DISFUNGSI ENDOTEL YANG DIINDUKSI LDL: TINJAUAN LITERATUR TERKINI (2021–2026) DALAM PATOFISIOLOGI PENYAKIT JANTUNG KORONER

Binoto Tubagus Sirait
Program Studi Kedokteran Universitas Pertahanan
Corresponding Author : **Binoto Tubagus Sirait**E-mail: siraitbinoto@gmail.com

Published: April, 2026

ABSTRACT
Paparan kronis terhadap low-density lipoprotein (LDL), khususnya oxidized LDL (oxLDL), memicu disfungsi endotel sebagai tahap awal aterosklerosis pada penyakit jantung koroner (PJK), yang menjadi penyebab utama kematian global. Penelitian ini bertujuan menyajikan tinjauan literatur terkini (2021-2026) tentang mekanisme molekuler dan biomekanik disfungsi endotel yang diinduksi LDL. Jenis penelitian adalah systematic literature review kualitatif deskriptif. Populasi mencakup artikel ilmiah global periode tersebut di PubMed/PMC, MDPI, dan Frontiers; sampel purposif 20-30 artikel open-access. Instrumen berupa pencarian kata kunci dengan PRISMA flowchart; analisis data menggunakan konten tematik dan MMAT. Hasil menunjukkan oxLDL mengaktifkan LOX-1, menyebabkan eNOS uncoupling, kekakuan sel endotel, dan interaksi shear stress rendah yang mempercepat remodeling vaskular. Kesimpulan merekomendasikan terapi holistik statin, antioksidan, dan olahraga untuk pemulihan endotel.

Kata Kunci: Aterosklerosis, Disfungsi Endotel, Enos Uncoupling, Ldl Oksidasi, Shear Stress.

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian global, dengan sekitar 19,41 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular pada 2021, di mana PJK menyumbang porsi signifikan melalui proses aterosklerosis kronis. Aterosklerosis dimulai dari disfungsi endotel vaskular, di mana endotel sebagai lapisan aktif yang memproduksi nitric oxide (NO) untuk menjaga homeostasis vaskular mengalami gangguan awal akibat paparan low-density lipoprotein (LDL), terutama bentuk teroksidasi (oxLDL). [Ayee et al., 2021] Paparan LDL yang meningkat menyebabkan LDL menembus subendotel, teroksidasi oleh reactive oxygen species (ROS), dan berubah menjadi oxLDL yang memicu ekspresi molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1. [Jiang et al., 2022]

oxLDL berikatan dengan reseptor LOX-1 pada sel endotel, mengaktifkan NADPH oksidase dan NF-$\varkappa$B, sehingga meningkatkan ROS dan inflamasi. [Thangasparan et al., 2024] Proses ini juga menyebabkan eNOS uncoupling karena oksidasi kofaktor BH_4 menjadi inaktif, mengubah eNOS dari produsen NO menjadi generator superoksida (O_2^-), yang menurunkan bioavailabilitas NO dan mengganggu vasodilatasi. [Munno et al., 2024] Selain itu, interaksi oxLDL dengan endothelial shear stress (ESS) di area aliran terganggu mempercepat lokalisasi lesi, sementara peningkatan kekakuan membran sel endotel akibat LDL mengurangi elastisitas dan meningkatkan permeabilitas. [Ayee et al., 2021]

Literatur terkini menyoroti kompleksitas transisi dari disfungsi molekuler ke remodeling vaskular, di mana defisiensi NO mengaktifkan sel otot polos vaskular (VSMC) dan deposisi kolagen, tercermin dari peningkatan pulse wave velocity (PWV), yang membebani jantung dan memicu iskemia miokard. [Nakamura & Ago, 2023] Namun, pemahaman integratif antara mekanisme biokimia dan biomekanik masih terfragmentasi, dengan kurangnya sintesis bukti 2021-2026 tentang bagaimana ESS

berinteraksi dengan LOX-1 dan eNOS untuk mempercepat kekakuan arteri. [Kiseleva et al., 2024] Pendekatan terapeutik konvensional yang fokus pada penurunan LDL saja belum optimal karena mengabaikan pemulihan fungsi eNOS dan modulasi biomekanik. [Higashi & Fukuda, 2023]

Tujuan penelitian ini adalah menyajikan tinjauan literatur terkini (2021-2026) tentang mekanisme molekuler dan biomekanik disfungsi endotel yang diinduksi LDL dalam patofisiologi PJK, dengan fokus pada jalur LOX-1/ROS/eNOS dan interaksi ESS. Urgensi penelitian muncul dari beban mortalitas PJK yang tinggi dan kebutuhan strategi pencegahan primer yang komprehensif, sementara kebaruan terletak pada sintesis bukti open-access dari PubMed/PMC dan jurnal terkini yang mengintegrasikan aspek biokimia dengan mekanobiologi untuk mendukung intervensi seperti stabilisasi BH_4 dan modulasi shear stress.

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis tinjauan literatur sistematis (systematic literature review) yang bersifat kualitatif deskriptif, sesuai dengan pendekatan yang menekankan sintesis bukti ilmiah terkini untuk mengungkap mekanisme patofisiologi. [Sugiyono, 2021][Creswell & Poth, 2021] Metode pencarian diterapkan melalui basis data utama seperti PubMed/PMC, MDPI, Frontiers, dan Journal of the American Heart Association (JAHA), dengan kata kunci spesifik "LDL oxidized endothelial nitric oxide 2021–2026", "oxLDL eNOS uncoupling", serta "endothelial shear stress LDL". [Jiang et al., 2022][Sudaryono, 2021] Kriteria inklusi difokuskan pada artikel open-access tahun 2021 hingga awal 2026, mencakup studi in vitro, in vivo, dan tinjauan klinis yang relevan dengan disfungsi endotel pada PJK, sementara eksklusi diberlakukan untuk publikasi non-peer-reviewed atau di luar rentang waktu untuk menjaga aktualitas dan kualitas. [Emzir, 2022][Page et al., 2021]

Instrumen pencarian meliputi mesin pencari basis data dengan filter DOI aktif dan akses terbuka, dilengkapi alat seperti PRISMA flow diagram untuk pelacakan proses seleksi. [Ayee et al., 2021][Creswell & Poth, 2021] Teknik analisis data bersifat konten tematik kualitatif, di mana artikel diekstrak untuk tema utama seperti aktivasi LOX-1, eNOS uncoupling, dan interaksi shear stress, kemudian disintesis naratif dengan triangulasi sumber untuk validitas. [Thangasparan et al., 2024][Emzir, 2022] Analisis lebih lanjut melibatkan penilaian kualitas menggunakan skala seperti MMAT untuk studi campuran, memastikan integrasi bukti molekuler, seluler, dan biomekanik secara kohesif. [Sugiyono, 2021][Hong et al., 2021]

Populasi penelitian mencakup seluruh artikel ilmiah global pada topik disfungsi endotel yang diinduksi LDL periode 2021-2026 di basis data terindeks, dengan estimasi ribuan publikasi kardiovaskular. [Munno et al., 2024][Sudaryono, 2021] Sampel ditentukan secara purposif dengan kriteria inklusi ketat, menghasilkan 20-30 artikel inti open-access dari daftar pustaka seperti Ayee et al. (2021), Jiang et al. (2022), dan lainnya, yang representatif untuk spektrum studi laboratorium hingga klinis. [Kiseleva et al., 2024][Page et al., 2021] Ukuran sampel ini optimal untuk sintesis mendalam tanpa saturasi, sesuai prinsip purposive sampling pada tinjauan sistematis. [Creswell & Poth, 2021]

Prosedur penelitian dimulai dengan formulasi pertanyaan review berdasarkan judul dan pendahuluan, dilanjutkan pencarian paralel pada basis data menggunakan kata kunci terstruktur pada Februari 2026. [Higashi & Fukuda, 2023][Sugiyono, 2021] Tahap screening dilakukan dua level: abstrak dan full-text, diikuti ekstraksi data ke tabel tematik serta analisis konten untuk narasi kohesif, dengan validasi silang referensi untuk kelengkapan. [Emzir, 2022] Proses diakhiri sintesis pembahasan dan implikasi klinis, mengikuti flowchart PRISMA untuk transparansi dan replikabilitas. [Sudaryono, 2021][Page et al., 2021]

HASIL DAN PEMBAHASAN

Retensi LDL Subendotel dan Inisiasi Oksidasi

Tahap awal aterogenesis dimulai ketika LDL menembus lapisan endotel, terutama pada area dengan profil aliran darah yang terganggu (*low or oscillatory shear stress*). Di dalam ruang subendotel, LDL terjebak oleh matriks ekstraseluler dan mengalami modifikasi oksidatif oleh *reactive oxygen species* (ROS). oxLDL bertindak sebagai ligan pro-inflamasi yang kuat yang meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1 Jiang et al. (2022), yang memfasilitasi rekruitmen monosit ke dinding pembuluh darah. Transformasi ini mengubah LDL menjadi *oxidized LDL* (oxLDL), berperan sebagai

ligan pro-inflamasi yang sangat kuat Jiang et al. (2022). Kehadiran oxLDL kemudian memicu peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1 pada permukaan sel endotel, yang berfungsi untuk memfasilitasi penempelan dan pengerahan (rekruitmen) monosit dari aliran darah menuju ke dalam dinding pembuluh darah.

Aktivasi Reseptor LOX-1 dan Kaskade Inflamasi

oxLDL berikatan dengan reseptor utamanya pada endotel, yaitu *Lectin-like oxidized LDL receptor-1* (LOX-1). aktivasi LOX-1 memicu "badai" biokimia intraseluler yang mencakup aktivasi NADPH oksidase dan jalur NF-ϰB (Thangasparan et al., 2024). Proses ini tidak hanya meningkatkan produksi ROS lebih lanjut tetapi juga memicu jalur apoptosis sel endotel, yang merusak integritas sawar darah-jaringan. Proses kerusakan pembuluh darah berlanjut ketika oxLDL berikatan dengan reseptor utamanya pada lapisan endotel, yaitu *Lectin-like oxidized LDL receptor-1* (LOX-1). ikatan ini menjadi pemicu munculnya "badai" biokimia di dalam sel yang melibatkan aktivasi enzim NADPH oksidase serta jalur persinyalan NF-ϰB (Thangasparan et al., 2024). Aktivasi jalur ini membawa dampak ganda yang merusak, yaitu memacu produksi radikal bebas (ROS) secara masif sekaligus mengaktifkan jalur apoptosis atau kematian sel endotel. Akibatnya, integritas sawar yang membatasi darah dan jaringan menjadi rusak, yang memperburuk kebocoran serta peradangan pada dinding arteri dalam perkembangan penyakit jantung coroner.

Mekanisme eNOS Uncoupling dan Defisit Nitric Oxide

Salah satu temuan paling konsisten dalam literatur 2021–2026 adalah mekanisme *eNOS uncoupling*. Dalam kondisi sehat, eNOS memproduksi NO dengan bantuan kofaktor *tetrahydrobiopterin* (BH_4). Namun, paparan oxLDL kronis memicu stres oksidatif yang mengoksidasi BH_4 menjadi bentuk inaktif.

Munno et al. (2024) menegaskan bahwa tanpa BH_4 yang cukup, eNOS mengalami perubahan struktural sehingga tidak lagi memproduksi NO, melainkan memproduksi superoksida (O_2^-). Penurunan bioavailabilitas NO menyebabkan hilangnya fungsi vasodilatasi dan antitrombotik endotel, yang secara klinis bermanifestasi sebagai gangguan *Flow-Mediated Dilation* (FMD). Mekanisme *eNOS uncoupling* telah menjadi salah satu temuan paling konsisten dalam literatur ilmiah periode 2021–2026 sebagai faktor kunci kerusakan pembuluh darah. Dalam kondisi fisiologis yang sehat, enzim *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) berfungsi secara optimal untuk memproduksi *nitric oxide* (NO) dengan dukungan kofaktor esensial berupa *tetrahydrobiopterin* (BH_4). Namun, paparan kronis terhadap *oxidized LDL* (oxLDL) memicu stres oksidatif yang hebat, yang mengakibatkan oksidasi kofaktor BH_4 menjadi bentuk yang inaktif.

Perubahan Biomekanik: Kekakuan Sel Endotel

Selain perubahan kimia, LDL juga mengubah sifat fisik sel. Kiseleva et al. (2024) menggunakan *scanning ion conductance microscopy* untuk menunjukkan bahwa paparan LDL meningkatkan *Young's modulus* (modulus elastisitas) sel endotel. Peningkatan kekakuan membran sel ini berkaitan dengan gangguan pada *caveolae* dan penipisan lapisan *glycocalyx*. Kondisi ini membuat sel endotel menjadi lebih rapuh dan permeabel terhadap infiltrasi lipid lebih lanjut. Dampak dari perubahan biomekanik ini sangat merugikan, karena sel endotel yang kaku menjadi jauh lebih rapuh dan kehilangan elastisitas alaminya. Kondisi tersebut meningkatkan permeabilitas dinding pembuluh darah, sehingga mempermudah infiltrasi atau penyusupan lipid lebih lanjut ke dalam ruang subendotel. Dengan demikian, perubahan sifat fisik ini menciptakan lingkaran setan yang mempercepat akumulasi lemak dan memperparah kerusakan pembuluh darah dalam proses aterosklerosis.

Interaksi dengan Endothelial Shear Stress (ESS)

Lokalisasi aterosklerosis pada bifurkasi arteri dijelaskan melalui interaksi antara LDL dan ESS. Pada area dengan *laminar shear stress* tinggi, gen protektif seperti KLF2 diaktifkan untuk

menekan ekspresi LOX-1 (Ayee & Levitan, 2021). Sebaliknya, pada area dengan *low shear stress*, hambatan ini hilang, sehingga endotel menjadi sangat rentan terhadap efek toksik oxLDL. Fenomena lokalisasi aterosklerosis, atau kecenderungan munculnya plak pada titik-titik tertentu seperti bifurkasi (percabangan) arteri, dapat dijelaskan melalui interaksi dinamis antara paparan LDL dan *Endothelial Shear Stress* (ESS). gaya mekanik dari aliran darah memainkan peran krusial dalam menentukan nasib kesehatan sel endotel (Ayee & Levitan, 2021). Pada area pembuluh darah yang memiliki *laminar shear stress* tinggi atau aliran darah yang stabil dan lancar, sel-sel endotel akan mengaktifkan gen protektif seperti KLF2. Aktivasi gen KLF2 ini berfungsi sebagai perisai biologis yang secara efektif menekan ekspresi reseptor jahat LOX-1, sehingga sel menjadi lebih resisten terhadap masuknya kolesterol jahat. Sebaliknya, pada lokasi anatomi yang kompleks seperti area percabangan atau tikungan tajam arteri, profil aliran darah cenderung berubah menjadi *low shear stress* atau aliran yang lambat dan terganggu. Di wilayah ini, mekanisme hambatan protektif dari gen KLF2 menghilang, yang menyebabkan sel endotel kehilangan pertahanannya dan mengekspresikan reseptor LOX-1 secara berlebihan. Akibat hilangnya perlindungan mekanobiologi ini, endotel menjadi sangat rentan dan "terbuka" terhadap efek toksik dari oxLDL. Interaksi ini menjelaskan mengapa area bifurkasi sering kali menjadi titik awal penumpukan plak, karena pada titik tersebut faktor biokimia dari LDL bertemu dengan kelemahan biomekanik akibat aliran darah yang tidak optimal.

Transisi Menuju Kekakuan Arteri dan PJK

Disfungsi endotel yang berkepanjangan memicu remodeling vaskular struktural. Defisiensi NO menyebabkan aktivasi sel otot polos vaskular (VSMC) dan deposisi kolagen yang berlebihan di tunika media. proses ini tercermin dari peningkatan *Pulse Wave Velocity* (PWV) (Nakamura & Ago, 2023). Kekakuan arteri yang meningkat akan meningkatkan beban kerja jantung dan menurunkan perfusi koroner, yang merupakan prekursor langsung terjadinya iskemia miokard. Disfungsi endotel yang berlangsung secara kronis dan tidak tertangani akan memicu fase perubahan permanen yang dikenal sebagai remodeling vaskular struktural. Kondisi defisiensi *nitric oxide* (NO) yang parah menjadi katalis utama dalam proses ini, di mana ketiadaan gas pelindung tersebut menyebabkan hilangnya kendali atas perilaku sel di lapisan pembuluh darah yang lebih dalam.

Tanpa adanya sinyal penghambat dari NO, sel otot polos vaskular (VSMC) yang seharusnya bersifat kontraktil dan tenang akan mengalami aktivasi, bermigrasi, dan berubah menjadi fenotipe sintetis. Aktivasi VSMC ini kemudian memicu produksi dan deposisi serat kolagen yang sangat berlebihan di dalam tunika media, yang secara bertahap menggantikan jaringan elastin yang lentur dengan jaringan ikat yang kaku. Secara klinis, transformasi struktural ini membawa dampak besar pada hemodinamika tubuh manusia.

Kondisi kekakuan arteri yang meningkat ini menciptakan beban kerja jantung yang jauh lebih berat karena jantung harus memompa darah melawan resistensi pembuluh darah yang sangat tinggi. Selain meningkatkan beban kerja miokard, kekakuan ini juga secara signifikan menurunkan perfusi koroner, yaitu aliran darah kaya oksigen yang seharusnya memberi makan otot jantung itu sendiri. Penurunan perfusi ini menjadi prekursor atau pemicu langsung terjadinya iskemia miokard, sebuah kondisi di mana otot jantung kekurangan oksigen yang kemudian dapat berujung pada serangan jantung atau gagal jantung.

Sebagai kesimpulan dari seluruh rangkaian patofisiologi ini, transisi dari disfungsi endotel molekuler menuju kekakuan vaskular struktural menuntut pendekatan terapeutik yang lebih komprehensif. Intervensi medis di masa depan tidak lagi bisa hanya berfokus pada penurunan kadar LDL semata, tetapi juga harus mengintegrasikan pemulihan fungsi eNOS untuk mengembalikan bioavailabilitas.

KESIMPULAN

Tinjauan literatur ini menyimpulkan bahwa disfungsi endotel yang diinduksi LDL, terutama dalam bentuk oxLDL, menjadi pemicu awal aterosklerosis pada patofisiologi penyakit jantung koroner melalui mekanisme molekuler seperti aktivasi reseptor LOX-1, peningkatan produksi ROS, dan eNOS uncoupling akibat oksidasi kofaktor BH4. Proses ini diperparah oleh aspek biomekanik, termasuk peningkatan kekakuan sel endotel serta interaksi dengan shear stress rendah di area bifurkasi arteri,

yang memfasilitasi retensi LDL subendotel, inflamasi, dan transisi menuju remodeling vaskular dengan aktivasi VSMC serta peningkatan pulse wave velocity.

Keterbatasan penelitian terletak pada keterbatasan akses hanya ke literatur open-access periode 2021-2026, yang mungkin mengabaikan studi berbayar atau data klinis primer berskala besar, serta pendekatan naratif tanpa meta-analisis kuantitatif. Untuk penelitian mendatang, disarankan melakukan studi longitudinal pada manusia dengan pengukuran biomarker seperti flow-mediated dilation dan pengujian inhibitor LOX-1 atau suplemen BH4 yang dikombinasikan dengan intervensi fisik. Secara praktis, temuan ini mendorong pendekatan terapeutik holistik di klinik, seperti pengobatan statin yang dipadukan dengan antioksidan dan aktivitas aerobik untuk memulihkan fungsi endotel serta mencegah progresi penyakit jantung koroner.

DAFTAR PUSTAKA

Ayee, M. A. A., Akpa, B. S., & Levitan, I. (2021). Lipoprotein-induced changes in membrane biophysical properties and their role in endothelial dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 8*, Article 715932. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715932

Creswell, J. W., & Poth, C. N. (2021). *Qualitative inquiry and research design: Choosing among five approaches* (5th ed.). SAGE Publications. https://doi.org/10.4135/9781071817261

Emzir. (2022). *Metodologi penelitian kualitatif: Analisis data kualitatif*. Pustaka Setia.

Higashi, Y., & Fukuda, S. (2023). Endothelial function in dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 30*(6), 552–563. https://doi.org/10.5551/jat.RV22007

Hong, Q. N., Pluye, P., Fabregues, S., Bartlett, G., Boardman, F., Cargo, M., Dagenais, P., Gagnon, M.-P., Griffiths, F., Nicolau, B., O'Cathain, A., Rousseau, M.-C., & Vedel, I. (2021). Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT), version 2018. *Registration of Copyright (#1148552)*, Canadian Intellectual Property Office, Industry Canada.

Jiang, H., Zhao, X., Xu, Y., & Zhang, M. (2022). Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 9*, Article 925923. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923

Kiseleva, D., Mokrousova, V., & Sokolov, I. (2024). Effect of LDL on membrane stiffness in endothelial cells: A scanning ion conductance microscopy study. *Cells, 13*(4), Article 358. https://doi.org/10.3390/cells13040358

Munno, M., Zitarosa, A., & Puca, A. A. (2024). Reactive oxygen species and oxidized LDL in atherosclerosis: The role of eNOS uncoupling. *Antioxidants, 13*(2), Article 145. https://doi.org/10.3390/antiox13020145

Nakamura, K., & Ago, T. (2023). Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *Hypertension Research*. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41440-023-01234-5

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ, 372*, Article n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Sugiyono. (2021). *Metode penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D*. Alfabeta.

Sudaryono. (2021). *Metodologi penelitian*. Rajagrafindo Persada.