

**MEKANISME KALSIFIKASI ARTERI KORONER  
PADA SUBYEK PRIA OBESITAS SENTRAL NON-DIABETES**  
*Kajian Interaksi Leptin, Free Leptin Index, Adiponektin, hs-C Reactive  
Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 dan Matrix Gla Protein*

**THE MECHANISM OF CORONARY ARTERY  
CALCIFICATION IN CENTRAL OBESITY NON-DIABETIC  
MEN**

*Study on The Interaction of Leptin, Free Leptin Index, Adiponectin,  
hs-C Reactive Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 and Matrix Gla  
Protein*

**ANTONIA ANNA LUKITO**

**P0200308029**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

**MEKANISME KALSIFIKASI ARTERI KORONER PADA  
SUBYEK PRIA OBESITAS SENTRAL NON-DIABETES**

*Kajian Interaksi Leptin, Free Leptin Index, Adiponektin, hs-C Reactive  
Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 dan Matrix Gla Protein*

**DISERTASI  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor**

**Program Studi  
Ilmu Kedokteran**

**Disusun dan diajukan oleh**

**ANTONIA ANNA LUKITO**

**Kepada**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

**PENGESAHAN UJIAN PROMOSI**

**Mekanisme Kalsifikasi arteri koroner pada Subyek Pria  
Obesitas Sentral Non-diabetes**

*Kajian Interaksi Leptin, Free Leptin Index, Adiponektin,  
hs-C Reactive Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 dan  
Matrix Gla Protein*

Diajukan oleh

**Antonia Anna Lukito**  
P0200308029

Menyetujui  
Tim Promotor,

**Prof.Dr.dr.Syakib Bakri**  
Promotor

Tanggal.....

**Prof.dr.Peter Kabo, Ph.D.**  
Ko-Promotor

Tanggal .....

**Drs.Andi Wijaya, Ph.D.**  
Ko-Promotor

Tanggal.....

Ketua Program Studi  
Ilmu Kedokteran.

**Prof.Dr.dr. Suryani As'ad. M.Sc.**

## DAFTAR TIM PENGUJI

<b>Promotor</b>	: Prof.Dr.dr.Syakib Bakri
<b>Ko-Promotor</b>	: Prof.dr.Peter Kabo,PhD Drs. Andi Wijaya, PhD
<b>Anggota</b>	: Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, MSc Prof.Dr.dr.FX.Budhianto Suhadi, MM Dr.dr.Muhammad Munawar dr. Mansyur Arif, PhD Dr.dr.Ilhamjaya Patellongi, M.Kes Dr.dr.Gatot Susilo Lawrence MSc

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Antonia Anna Lukito

Nomor mahasiswa : P 0200308029

Program studi : S3 Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana  
UNHAS

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Mei 2012

Yang menyatakan

Antonia Anna Lukito

## PRAKATA

Doa puji syukur saya panjatkan kepada Allah Bapa, berkat karuniaNya maka penulisan disertasi ini dapat saya selesaikan.

Kalsifikasi arteri koroner merupakan kondisi yang meningkatkan risiko tindakan revaskularisasi perkutan dan risiko restenosis pasca pemasangan stent intrakoroner, dahulu dianggap sebagai proses pasif karena penuaan, namun belakangan ternyata banyak dijumpai pada individu dengan usia relatif muda. Kalsifikasi arteri koroner juga merupakan prediktor untuk kejadian kardiovaskuler, bahkan pada individu asimtomatik. Kenyataan ini menggelitik saya untuk meneliti mekanisme terjadinya kalsifikasi arteri koroner pada individu obesitas sentral asimtomatik.

Pertama-tama, saya menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya, Ibu Jindrawati (alm) dan Bapak Sujono Lukito (alm) yang telah membesarkan dan mendidik saya.

Dalam kesempatan ini pula, saya mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, di tengah kesibukannya sebagai Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam Universitas Hasanuddin, telah bersedia menjadi promotor dengan memberi bimbingan dan pengarahan terus-menerus hingga akhir penulisan disertasi ini.

Prof.dr. Peter Kabo, PhD, atas kesediaan beliau menjadi ko-promotor dengan tak henti-hentinya memberi dorongan semangat.

Drs. Andi Wijaya, PhD, atas kesediaan beliau menjadi ko-promotor di tengah kesibukannya yang luar biasa, telah memberikan bimbingan pemikiran dan koreksi yang sangat bermanfaat.

Dr.dr. Ilhamjaya Patellongi, MKes, selain sebagai penguji, juga sebagai pembimbing metodologi dan statistik, telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing, terutama dalam mengatasi kepanikan analisis statistik dalam penelitian ini.

Dr.dr. Gatot Susilo Lawrence MSc, sebagai penguji, telah banyak memberi bimbingan, dorongan semangat dan saran yang bermanfaat.

dr. Mansyur Arif, PhD, sebagai penguji, telah memberi saran dan koreksi yang bermanfaat.

Dr.dr. Muhammad Munawar, di tengah kesibukannya, telah bersedia menjadi penguji eksternal dan banyak memberi bimbingan dan saran yang bermanfaat.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan juga rasa terima kasih kepada: Prof.DR.dr. Idrus A. Paturusi, Rektor Universitas Hasanuddin, Prof.dr. Irawan Yusuf, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, MSc, Ketua Program Studi S3 Pascasarjana Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, sebagai guru yang telah memberi banyak bimbingan dan semangat. Prof.Dr.dr. FX. Budhianto Suhadi, MM, selain sebagai penguji, beliau telah memprakarsai terbukanya jalan bagi dokter RS Siloam dan Universitas Pelita Harapan untuk mengikuti program Doktor di Universitas Hasanuddin.

Perkenankanlah juga pada kesempatan ini saya menyampaikan rasa terima kasih kepada DR.Mochtar Riady dan DR.James Riady sebagai pemilik Siloam Hospital Group dan Universitas Pelita Harapan dan Prof.Dr.dr. Eka Julianta Wahjoepramono, sebagai dekan Universitas Pelita Harapan, menjadi pelopor program Doktoral di Universitas Pelita Harapan bekerja sama dengan Universitas Hasanuddin. Juga kepada dr. Gershu Paul, dr. Grace Frelita,MM, Dr.dr. Andry, MM, MHKes, dr. Anastina Tahjoo, MARS, dr. Herlien, dr. Jeanne Leman, serta seluruh staf dan karyawan Heart center , Radiologi dan Laboratorium RS Siloam Lippo Village, juga kepada direksi dan staf Laboratorium Riset Prodia Kramat dan Serpong yang telah banyak membantu dan memberikan fasilitas penelitian sehingga disertasi ini bisa selesai.

Perkenankanlah saya pada kesempatan ini menyampaikan juga rasa terima kasih kepada : Prof.dra. Arini Setiawati, PhD, telah memberi saran dan masukan pada awal penelitian dan Dr. Ann Arieska Soenarta, telah mendorong saya untuk mulai meneliti.

Dalam kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang kepada keluarga tercinta, terutama putra saya Agung Cartenzius PK, atas segala pengertian, kesabaran, dorongan semangat, cinta kasih, dan pengorbanan yang tak ternilai yang diberikan kepada saya.

Kepada Yuri Risyah dan Supinaryo Susantio yang banyak membantu teknis pelaksanaan penelitian dan teman seperjuangan dalam penelitian ini, Trilis Yulianti, Allen Widysanto dan Rusli Muljadi serta sahabat-sahabat saya yang telah membantu saya menyelesaikan disertasi ini



yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Dengan ketulusan hati, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Akhir kata semoga disertasi ini dapat membawa manfaat bagi kita semua, bagi kemajuan ilmu kedokteran dan kepentingan masyarakat Indonesia. Tak lupa saya mohon maaf sebesar-besarnya bila ada kesalahan dan hal hal yang kurang berkenan. Kiranya hanya Tuhan Yang Maha Esa yang bisa mencurahkan berkat dan karuniaNya kepada semua pihak yang telah membantu saya menyelesaikan disertasi Doktor ini.

Makassar, Mei 2012

Antonia Anna Lukito

## ABSTRAK

ANTONIA ANNA LUKITO. Mekanisme Kalsifikasi arteri koroner pada Subyek Pria Obesitas Sentral Non-diabetes: Kajian Interaksi Leptin, Free Leptin Index, Adiponektin, hs-C Reactive Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 dan Matrix Gla Protein (dibimbing oleh Syakib Bakri, Peter Kabo dan Andi Wijaya)

Kalsifikasi vaskuler terjadi akibat disregulasi keseimbangan promotor dengan inhibitor kalsifikasi. Obesitas merupakan kondisi inflamasi derajat rendah akibat disfungsi adiposit dan makrofag. Disfungsi adiposit merupakan kondisi hipersekresi adipokin pro-inflamasi disertai hiposekresi adipokin anti-inflamasi. Adiposit dan makrofag dalam jaringan lemak mensekresi sejumlah sitokin ke sirkulasi, merangsang produksi *C-Reactive Protein* (CRP) hepatic (penanda inflamasi sistemik). Inflamasi menginduksi *Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP-2) endotelial (promotor kalsifikasi), sedangkan *Matrix Gla Protein* (MGP) adalah BMP-2 inhibitor. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui mekanisme kalsifikasi koroner dengan mengkaji interaksi disfungsi adipokin (*leptin, free leptin index, adiponektin*), inflamasi (*hs-CRP*) dan regulator tulang (BMP-2 dan MGP) terhadap Kalsium Arteri Koroner (KAK). Penelitian desain potong lintang pada 60 pria obesitas sentral non-diabetes, usia 45-70 tahun. Didapatkan korelasi bermakna antara rasio *free leptin index/adiponektin* dengan hs-CRP dengan mengendalikan resistensi insulin, usia, hipertensi dan dislipidemia ( $r = 0,318$ ;  $p < 0,05$ ), korelasi bermakna antara hs-CRP dengan disregulasi keseimbangan relatif kadar BMP2 dan MGP [kategori gabungan: (1)BMP rendah-MGP tinggi, (2)BMP sama dengan MGP, dan (3)BMP tinggi-MGP rendah] ( $r = 0,221$ ;  $p < 0,05$ ) dengan mengendalikan resistensi insulin, usia, hipertensi dan dislipidemia. Namun tak didapatkan korelasi disregulasi protein tulang dengan derajat KAK. Selanjutnya didapatkan korelasi bermakna antara disfungsi adipokin dengan derajat KAK ( $r = 0,297$ ;  $p < 0,05$ ). Penelitian ini menunjukkan disregulasi adipokin berupa peningkatan leptin bebas dan penurunan adiponektin plasma pada pria obes sentral non-diabetes meningkatkan derajat inflamasi, yang selanjutnya mengakibatkan disregulasi keseimbangan regulator tulang, namun selanjutnya tak terbukti berhubungan dengan peningkatan derajat kalsifikasi arteri koroner. Didapatkan juga disfungsi adipokin secara langsung meningkatkan derajat kalsifikasi arteri.

Kata kunci: Kalsifikasi arteri koroner; obesitas sentral; disfungsi adipokin; inflamasi; protein regulator tulang

## ABSTRACT

ANTONIA ANNA LUKITO. Mechanism of Coronary Artery Calcification in Central Obesity Non-Diabetic Men: Study on The Interaction of Leptin, Free Leptin Index, Adiponektin, hs-C Reactive Protein, Bone Morphogenetic Protein-2 and Matrix Gla Protein (supervised by Syakib Bakri, Peter Kabo and Andi Wijaya)

Vascular calcification occurs due to calcification promoters and inhibitors dysregulation. Obesity is a chronic low-grade inflammatory status due to adipocytes and macrophages dysfunction. Adipocytes dysfunction is a hypersecretion condition of pro-inflammatory adipokines accompanied by hyposecretion of anti-inflammatory adipokines. Adipocytes and macrophages in fat tissue secrete cytokines which released into circulation, stimulate hepatic production of C-Reactive Protein (CRP), a systemic inflammation marker. Inflammation induces Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2), a calcification promoter, whereas Matrix Gla Protein (MGP) is an BMP-2 inhibitor. This study aims to determine the coronary calcification mechanism in central obese non-diabetic men based on the interaction between adipokines dysfunction (leptin, free leptin index, adiponectin), inflammation (hs-CRP), bone regulators (BMP-2, MGP) and Coronary Artery Calcium (CAC) score. This was a cross-sectional study of 45-70 year-old. 60 central obese non-diabetic men, There were significant correlations between free leptin index/adiponectin ratio with hs-CRP ( $r = 0.318, p < 0.05$ ), between hs-CRP with imbalance level of BMP2 and MGP [combined categories: (1) low BMP-high MGP, (2) same level of BMP and MGP, and (3) high BMP-low MGP] ( $r = 0.221, p < 0.05$ ) after insulin resistance, age, hypertension and dyslipidemia being controlled, Furthermore, a significant correlation was obtained between adipokines dysfunction with CAC ( $r = 0.297, p < 0.05$ ). We concluded that adipokines dysfunction (increase free leptin index and decrease plasma adiponectin level) in central obese non-diabetes men increase systemic inflammation, and then lead to imbalance of bone promoter and inhibitor, while bone regulator imbalance did not reach statistical significance to increase coronary artery calcification. We also found that adipokine dysfunction directly increase coronary artery calcification.

Key words: coronary artery calcification; central obesity; adipokines dysfunction; inflammation; bone regulator protein

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN UJIAN PROMOSI.....	ii
DAFTAR TIM PENGUJI.....	iii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xvi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH .....	1
B. RUMUSAN MASALAH .....	7
C. TUJUAN PENELITIAN .....	8
D. MANFAAT PENELITIAN .....	9
BAB II.....	10
TINJAUAN PUSTAKA .....	10
A. KALSIFIKASI VASKULER .....	10
B. KALSIMUM ARTERI KORONER (KAK) .....	12
C. OBESITAS SENTRAL .....	14
D. ADIPOKIN.....	17
E. INFLAMASI.....	23
F. PROTEIN REGULATOR TULANG.....	27
G. DUGAAN MEKANISME KALSIFIKASI VASKULER .....	32
PADA OBESITAS SENTRAL.....	32
H. KERANGKA TEORI .....	37
I. KERANGKA KONSEP .....	38
J. HIPOTESIS PENELITIAN .....	39
K. VARIABEL PENELITIAN.....	39
BAB III.....	40
METODE PENELITIAN .....	40
A. RANCANGAN PENELITIAN .....	40

B. POPULASI PENELITIAN.....	40
C. SUBYEK PENELITIAN.....	40
D. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	41
E. PERKIRAAN BESAR SAMPEL .....	41
F. METODE PENGAMBILAN SAMPEL .....	42
G. METODE PENGUMPULAN DATA.....	43
H. PERSETUJUAN ETIKA PENELITIAN .....	43
I. PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIK .....	44
J. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBYEKTIF .....	44
K. METODE ANALISIS DATA .....	50
L. ALUR PENELITIAN.....	51
BAB IV .....	52
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	52
A. HASIL .....	52
B. PEMBAHASAN .....	60
BAB V .....	72
RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
A. RINGKASAN .....	72
2. KESIMPULAN .....	73
3. SARAN .....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	75

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian	53
Tabel 2. Korelasi parsial adipokin, Inflamasi, disregulasi protein tulang dengan KAK	55
Tabel 3. Korelasi parsial disfungsi adipokin dan status Inflamasi dengan Regulator Tulang	55
Tabel 4. Korelasi parsial disfungsi adipokin dengan kadar hs-CRP Plasma	56
Tabel 5. Korelasi hs-CRP dengan KAK pada populasi non-hipertensi dan hipertensi	57
Tabel 6. Korelasi adipokin dengan MGP pada populasi non-hipertensi dan hipertensi	58
Tabel 7. Korelasi riwayat konsumsi statin dengan KAK pada populasi usia < 55 tahun & ≥ 55 tahun	59
Tabel 8. Korelasi disregulasi keseimbangan BMP2 dan MGP dengan KAK ≤ 400 dan > 400 pada populasi usia < 55 tahun dan ≥ 55 tahun	59
Tabel 9. Korelasi Usia dengan KAK pada populasi usia < 55 tahun dan ≥ 55 tahun	60

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Sel adiposit dengan dan tanpa cincin makrofag	24
Gambar 2.	Sitokin-sitokin yang disekresi oleh adiposit dan/atau makrofag pada jaringan lemak manusia	25
Gambar 3.	Patogenesis obesitas, leptin dan adiponektin	33
Gambar 4.	Peranan leptin dalam aterogenesis dan kalsifikasi Vaskuler	34
Gambar 5.	Peranan Bone morphogenetic protein (BMP) dalam kalsifikasi vaskuler	35
Gambar 6.	Bagan korelasi antar variabel-variabel penelitisan	60

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>NOMOR</b>	<b>HALAMAN</b>
1. Lampiran hasil	86
2. Rekomendasi persetujuan etik	92
3. Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	93
4. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat Penjelasan	96
5. Kuisisioner penelitian	98
6. Formulir permintaan pemeriksaan laboratorium	99
7. Biodata	101
8. Pernyataan Publikasi	106



## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AdipoR-1	: Adiponectin receptor-1
ALK-1	: Activin-like kinase receptor 1
AMPK	: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase
BMI	: Body mass index
BMP-2	: Bone Morphogenetic Protein-2
BMP-7	: Bone Morphogenetic Protein-7
CAC	: Coronary Artery calcification
Ca-45	: Radioaktif calcium-45 isotop, beta-emitter dengan waktu paruh 162.7 hari, digunakan sebagai tracer
Cbfa1	: Core-binding factor $\alpha$ 1= Runx2=Runt-related transcription factor-2
CCL-2	: Chemokine (C-C motif) ligand 2=MCP-1
CKD	: Chronic kidney Disease
CVC	: Calcifying Vascular Cell
DM	: Diabetes mellitus
DMT1	: Diabetes mellitus Tipe-1
DMT2	: Diabetes mellitus Tipe-2
DSCT	: Dual Source-64 slice Computed Tomography
EBCT	: Electron Beam Computed Tomography
FLI	: Free Leptin Index = Total Leptin plasma/SLR
F2-isoP	: F2-isoprostan
GCSF	: granulocyte colony-stimulating factor
GGK	: Gagal Ginjal Kronik
HO	: Heterotopic ossification
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HMW	: High Molecular Weight
Hs-CRP	: High sensitive-C reactive protein
IMT	: Intima media thickness
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
KAK	: Kalsium arteri koroner
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MESA	: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MGP	: Matrix gamma-carboxylated glutamate (GLA) protein
MSX	: Homeobox MSX gene
Ox-LDL	: Oxydized Low Density Lipoprotein
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PPAR- $\gamma$	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Gamma
Rasio FLI:A	: Ratio Free Leptin Index: Adiponektin
Rasio L:A	: Ratio Leptin:Adiponektin
ROS	: Reactive Oxygen Species
SLR	: Soluble Leptin Receptor = sOb-R
TGF- $\beta$	: Tranforming Growth Factor-Beta

TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor-alpha
VEGF	: Vacular Endothelial Growth Factor
VSMC	: Vascular smooth muscle cell
WHR	: Waist-to-hip ratio
Wnt	: merupakan hibrid dari gen Int(Integration 1) dan gen Wg(wingless)

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG MASALAH**

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Salah satu patomekanisme penting yang mendasari penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis. Patogenesis aterosklerosis melibatkan jejas vaskuler lokal, inflamasi, stres oksidatif dan kalsifikasi vaskuler (Mazzini & Schulze, 2006).

Kalsifikasi vaskuler sebelumnya dianggap sebagai suatu proses degeneratif pasif yang mengakibatkan deposisi mineral pada dinding vaskuler, terjadi pada tahap lanjut aterosklerosis. Namun, studi-studi terbaru mengidentifikasi kalsifikasi vaskuler terjadi pada tahap dini aterosklerosis dan timbulnya berkaitan dengan kejadian kardiovaskuler. Derajat kalsifikasi berkaitan dengan inflamasi vaskuler lokal serta progresifitas aterosklerosis (Mazzini & Schulze, 2006; Belovici & Pandeale, 2008).

Kalsifikasi vaskuler meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler (Giachelli, 2004; Raggi dkk., 2002), namun penyebab kalsifikasi arteri koroner masih belum jelas. Keadaan yang dikaitkan

dengan kalsifikasi vaskuler, selain umur tua antara lain adalah gender, hipertensi, penyakit ginjal kronik, resistensi insulin (Qasim dkk., 2008), diabetes, obesitas dan merokok (Zoccali, 2000). Faktor-faktor risiko konvensional ini, bagaimanapun, belum dapat menerangkan secara jelas penyebab tingginya angka mortalitas kardiovaskuler.

Obesitas merupakan suatu kondisi akumulasi berlebih lemak tubuh yang menimbulkan efek pada kesehatan serta merupakan penyebab kematian yang dapat dicegah, dengan prevalensi kian meningkat dan telah ditetapkan sebagai salah satu problem kesehatan masyarakat serius di abad 21 (Barness dkk., 2007). Salah satu konsekuensi obesitas paling awal dikenal adalah penyakit jantung koroner, dilaporkan obesitas berkaitan dengan peningkatan kejadian kardiovaskuler fatal dan non-fatal, serta peningkatan frekuensi rawat inap rumah sakit (Murphy dkk., 2006).

Obesitas merupakan kondisi inflamasi kronis derajat rendah akibat perubahan fungsi adiposit dan makrofag. Disfungsi adiposit merupakan suatu kondisi hipersekresi adipokin yang bersifat pro-aterogenik, pro-inflamasi dan pro-diabetik yang disertai penurunan produksi adiponektin yang bersifat anti-inflamasi. Saling keterkaitan antara makrofag dan adiposit dengan efek parakrin diduga mencetuskan dan mempertahankan disfungsi adiposit (Hajer dkk. 2008).

Inflamasi diduga merupakan patomekanisme kejadian kardiovaskuler akibat obesitas. Baik adiposit maupun makrofag dalam jaringan lemak mensekresi sejumlah sitokin yang berkontribusi terhadap karakteristik

perubahan patofisiologis (Wang & Nakayama, 2010), sitokin-sitokin tersebut dilepas ke dalam sirkulasi, merangsang produksi CRP hepatik (Rajala & Scherer, 2003).

Sinyal sitokin inflamasi bersama dengan sinyal stres oksidatif memberikan stimuli penting, membentuk tema elaborasi arterial dari proses mineralisasi osteogenik (Shao dkk., 2010).

C-reactive protein (CRP), sering disebut sebagai penanda aterosklerosis subklinis, merupakan indikator risiko kardiovaskuler (Libby & Ridker, 2004). CRP diduga merupakan molekul kunci dalam hubungan inflamasi dengan kalsifikasi arteri koroner (Tieu dkk., 2009).

Pada dekade terakhir, telah banyak dikemukakan kaskade sinyal molekular teregulasi dan kompleks yang mengendalikan kalsifikasi vaskuler (Mazzini & Schulze, 2006; Belovici & Pande 2008). Kalsifikasi vaskuler merupakan akibat disregulasi keseimbangan antara faktor-faktor promotor kalsifikasi dan faktor-faktor inhibitor mineralisasi (Johnson dkk., 2006). Faktor-faktor promotor kalsifikasi vaskuler antara lain *bone morphogenetic protein* (BMP), leptin, stres oksidatif, hiperfosfatemia, hiperparatiroidisme dan vitamin D, sedangkan faktor-faktor inhibitor antara lain *matrix-carboxyglutamic acid Gla protein* (MGP), fetuin, adiponektin dan osteopontin (Johnson dkk. 2006).

Adiponektin yang merupakan adipokin anti-inflamsi dan anti-aterogenik, sintesis dan sekresinya menurun pada obesitas (Hattori dkk., 2008). Adiponektin memiliki fungsi protektif kardiovaskuler pada semua

fase, namun pada beberapa studi, adiponektin hanya merupakan prediktor lemah terhadap risiko penyakit kardiovaskuler (Wang & Nakayama, 2010). Kadar adiponektin plasma berkaitan dengan progresifitas skor kalsium arteri koroner pada subyek DM tipe-1 maupun non-DM, diluar pengaruh faktor-faktor risiko kardiovaskuler (Maahs dkk., 2005), namun studi lain melaporkan adiponektin tak berkaitan dengan skor kalsium arteri koroner (KAK), dan justru leptin dilaporkan berhubungan kuat dengan KAK (Qasim dkk., 2008).

Dilaporkan pula kadar leptin plasma berhubungan dengan skor kalsium arteri koroner pada subyek DM tipe-2 (Reilly dkk., 2004), namun studi lain menyatakan, peran leptin atas kalsifikasi vaskuler hanya pada subyek perempuan tua, dan dipengaruhi faktor risiko kardiovaskuler lain (Iribarren dkk., 2007).

Leptin beraksi melalui *membrane-bound leptin receptor*. Salah satu isoform reseptor leptin yang mengikat leptin dan beredar dalam bentuk *soluble* di sirkulasi. Bentuk *soluble leptin receptor* (SLR) ini diduga sebagai regulator aktivitas leptin. Rasio kadar leptin dan *soluble leptin receptor* (SLR) adalah *free leptin index* (FLI) (Thomopoulos dkk., 2009). Peningkatan kadar leptin di sirkulasi, sebagai suatu penanda resisten leptin, umum terjadi pada obesitas (Martin dkk. 2008). FLI diduga merupakan determinan fungsi leptin yang lebih akurat, dilaporkan peningkatan kadar leptin bersama dengan penurunan kadar SLR pada

individu obes merupakan modulator utama kerja leptin dalam sirkulasi (Thomopoulos dkk., 2009).

Kadar rasio leptin:adiponektin plasma (rasio L:A) dianggap sebagai indeks aterosklerosis pada penderita DM tipe-2 dan merupakan parameter berguna untuk menilai resistensi insulin pada penderita dengan atau tanpa DM (Inoue dkk., 2005; Inoue dkk., 2006). Rasio L:A merupakan prediktor independen kuat dari IMT (*intima media thickness*) karotis dibandingkan dengan kadar masing-masing leptin atau adiponektin (Norata dkk. 2007), namun belum banyak data tentang peranan rasio FLI/adiponektin (FLI/A) plasma.

Skor kalsium arteri koroner atau derajat kalsifikasi arteri koroner merupakan prediktor independen untuk penyakit jantung koroner (Schmermund dkk., 1999). Analisa dari studi MESA (*Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*) menunjukkan bahwa skor KAK merupakan prediktor lebih baik untuk kejadian kardiovaskuler kelak dibanding IMT karotis (Folsom dkk. 2008).

*Bone Morphogenetic Protein-2* (BMP2) dikenal sebagai promotor kalsifikasi, karena merupakan protein osteogenik kuat yang diperlukan untuk diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang serta berperan penting dalam kalsifikasi vaskuler (Li dkk., 2008).

*Matrix Gla Protein* (MGP) dikenal sebagai inhibitor kalsifikasi pada kartilago dan vaskuler. Efek ini sebagian karena pengaruhnya atas aktivitas osteoinduktif dari BMP-2. Ikatan antara MGP dan BMP-2 berupa

ko-presipitasi, dan efek MGP atas aktifitas BMP-2 bersifat *dose-dependent*. MGP menghambat BMP-2 sebagian melalui asosiasi matriks. Hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa MGP merupakan protein regulator dari BMP-2 (Zebboudj dkk., 2002).

Data-data tentang interaksi antara protein regulator tulang dan adipokin plasma dengan skor KAK belum konsisten, dan mekanisme kalsifikasi vaskuler pada individu obesitas sentral non-diabetes hingga saat ini masih belum jelas. Diduga terdapat keseimbangan antara faktor-faktor inhibitor dan promotor kalsifikasi pada vaskuler yang sehat, namun belum didapatkan data disregulasi MGP dan BMP-2 pada kondisi obes sentral.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme kalsifikasi arteri koroner berdasarkan hasil kajian interaksi disfungsi adipokin (*leptin*, *free leptin index*, *adiponektin*), inflamasi (*hs C-Reactive Protein*), dan protein regulator tulang (BMP-2 dan MGP) terhadap skor KAK.

Prevalensi kalsifikasi arteri koroner lebih rendah pada perempuan dan skor kalsium arteri koroner juga lebih rendah dari pria ( $p < 0.0001$ ) (Raggi dkk., 2004). Selain itu, kadar leptin lebih tinggi pada perempuan (Guerra dkk. 2008), sedangkan *soluble leptin receptor* dilaporkan lebih rendah pada perempuan obes dan *overweight* dibandingkan dengan pria obes dan *overweight* (Ogier dkk. 2002), juga dilaporkan kadar adiponektin lebih tinggi pada perempuan (Kaser dkk. 2008). Sehingga, dalam penelitian ini, hanya akan diteliti subyek pria yang berisiko lebih tinggi



serta untuk menghindari bias gender dari parameter-parameter yang akan diteliti.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan di atas, maka diajukan rumusan masalah mengenai bagaimana mekanisme kalsifikasi arteri koroner pada subyek pria obesitas sentral non-diabetes, apakah melibatkan disregulasi adipokin pro-inflamasi (leptin, FLI) dan anti-inflamasi (adiponektin), status pro-inflamasi (hs- CRP) dan disregulasi protein promotor kalsifikasi (BMP2) dan inhibitor kalsifikasi (MGP), dengan pertanyaan-pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan antara peningkatan rasio FLI/A, peningkatan hs-CRP serta disregulasi MGP dan BMP-2 plasma dengan skor KAK pada pria obes sentral non-diabetes?
2. Bagaimana hubungan antara peningkatan rasio FLI/A dan peningkatan hs-CRP dengan disregulasi MGP dan BMP-2 plasma pada pria obes sentral non-diabetes?
3. Bagaimana hubungan antara peningkatan rasio FLI/A dengan peningkatan hs-CRP pada pria obes sentral non-diabetes?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. TUJUAN UMUM**

Mengetahui salah satu mekanisme kalsifikasi arteri koroner pada subyek pria obesitas sentral non-diabetes melalui kajian terhadap disregulasi adipokin proinflamasi (leptin, FLI) dan anti-inflamasi (adiponektin), status pro-inflamasi (hs-CRP) serta disregulasi protein pro-kalsifikasi (BMP2) dan inhibitor kalsifikasi (MGP)

### **2. TUJUAN KHUSUS**

- 1) Membuktikan peningkatan rasio FLI/A plasma, peningkatan kadar hs-CRP serta disregulasi BMP2 dan MGP plasma pada laki-laki obes sentral non-diabetes berkorelasi dengan skor KAK
- 2) Membuktikan peningkatan rasio FLI/A plasma dan peningkatan kadar hs-CRP berkorelasi dengan disregulasi MGP dan BMP-2 plasma pada laki-laki obes sentral non-diabetes
- 3) Membuktikan peningkatan rasio FLI/A plasma berkorelasi dengan peningkatan kadar hs-CRP plasma pada laki-laki obes sentral non-diabetes

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bahwa dengan memeriksa kadar leptin, FLI dan adiponektin dalam plasma pada subyek laki-laki obes sentral non-diabetes, dapat diperkirakan adanya kalsifikasi arteri koroner, dan selanjutnya dapat diperkirakan adanya risiko penyakit jantung koroner dan kemungkinan kejadian kardiovaskuler pada masa akan datang pada subyek tersebut.

### **1. Aspek pengembangan ilmu/teori**

Diharapkan hasil penelitian ini akan dapat memberikan kontribusi tentang sebagian dari mekanisme-mekanisme kalsifikasi arteri koroner, yang nantinya, digabung bersama penelitian-penelitian lainnya, akan dapat meningkatkan pemahaman dan pengendalian proses kalsifikasi arteri koroner.

### **2. Aspek aplikasi**

Diharapkan hasil penelitian ini bisa dijadikan sebagai prediktor dan evaluasi progresifitas kalsifikasi arteri koroner yang dapat diperiksa dengan mudah, cepat, akurat, aman dan murah, sehingga terhindar dari risiko efek radiasi dari pemeriksaan kalsifikasi koroner dengan CT-scan serta dapat diaplikasikan secara luas sebagai upaya deteksi dini penyakit arteri koroner di masyarakat dalam usaha promosi kesehatan masyarakat pada umumnya dan pada populasi obes sentral pada khususnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. KALSIFIKASI VASKULER

Ahli Patologi sudah lama mengenal kalsifikasi arterial, namun baru belakangan ini timbul peningkatan perhatian terhadap kalsifikasi plak aterosklerosis, karena : 1) mudah dideteksi secara non-invasif; 2) berkaitan erat dengan besarnya plak aterosklerosis; 3) merupakan parameter *surrogate* untuk aterosklerosis, sehingga dapat digunakan sebagai deteksi dini prelinik dari penyakit kardiovaskuler; dan 4) berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler (Doherty dkk. 2004).

Konsekuensi klinis dari kalsifikasi arteri koroner berkaitan erat dengan berat plak aterosklerotik (Rumberger dkk. 1995), peningkatan risiko infark miokard dan instabilitas plak (Fitzgerald dkk. 1992). Kalsifikasi arteri koroner diduga berperan pada inisiasi atau progresifitas penyakit kardiovaskuler (Giachelli 2004).

Kalsifikasi vaskuler dulu dianggap sebagai suatu proses degeneratif pasif tak terelakkan yang mengakibatkan deposisi mineral pada dinding vaskuler terjadi pada tahap lanjut aterosklerosis. Namun, studi-studi terbaru mengidentifikasi kalsifikasi vaskuler terjadi pada tahap dini

aterosklerosis dan timbulnya berkaitan dengan kejadian kardiovaskuler. Derajat kalsifikasi berkaitan dengan inflamasi vaskuler lokal serta progresifitas aterosklerosis, Pada dekade terakhir, telah banyak dikemukakan kaskade sinyal molekuler yang sangat teregulasi dan kompleks yang mengendalikan kalsifikasi vaskuler (Mazzini dan Schulze 2006; Belovici dan Pandeale 2008).

Kalsifikasi vaskuler diawali dengan pembentukan vesikel matriks dan mineralisasi mirip proses serupa pada tulang. Banyak faktor regulasi tulang juga ditemukan di dalam lesi aterosklerosis berkalsifikasi (Tintut dan Demer 2001).

Deposit kalsium didapatkan pada berat kering dari kebanyakan lesi aterosklerosis. Dahulu dianggap sebagai sesuatu yang jinak, sekarang semakin dikenal sebagai faktor risiko utama bagi kejadian kardiovaskuler dan merupakan kontributor utama untuk hipertensi sistolik, gagal jantung, stenosis koroner dan ruptur plak. Pemahaman mekanisme regulasi kalsifikasi vaskuler akan memungkinkan pendekatan pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskuler beserta konsekuensi klinisnya (Parhami dkk. 1996).

Kalsifikasi vaskuler merupakan akibat disregulasi keseimbangan antara faktor-faktor promotor kalsifikasi dan faktor-faktor inhibitor mineralisasi :

Promotor Kalsifikasi	Inhibitor Kalsifikasi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMP-2</li> <li>• BMP-4</li> <li>• Faktor transkripsi osteogenik (MSX2, Cbfa1, Osterix)</li> <li>• Konsentrasi tinggi Fosfat inorganik</li> <li>• Leptin</li> <li>• Osteocalcin (BPG=Bone Gla Protein)</li> <li>• Glu-MGP (undercarboxylated MGP=ucMGP)</li> <li>• Warfarin (Vit K antagonis)</li> <li>• Fragmen hormon paratiroid</li> <li>• Vit D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MGP (Matrix gamma-carboxyglutamic acid Gla Protein)</li> <li>• Fetuin A</li> <li>• Osteopontin (OPN)</li> <li>• BMP-7</li> <li>• Vit K</li> </ul>

*(Johnson dkk. 2006; Farzaneh-Far and Shanahan 2005; Hruska dkk. 2005; Browner dkk. 2001; Cornish dkk. 2002; Maahs dkk. 2005)*

Dalam studi kohort 321 subyek Framingham tanpa klinis penyakit kardiovaskuler dari populasi, didapatkan kadar CRP berhubungan dengan KAK pada pria dan perempuan, bahkan pasca penyesuaian untuk usia, faktor-faktor risiko individual dan skor risiko Framingham (Wang dkk. 2002), namun dari studi MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis) hanya didapatkan korelasi lemah antara CRP dan KAK (Jenny dkk. 2010).

## B. KALSIMUM ARTERI KORONER (KAK)

Kalsium arteri koroner (KAK) dilaporkan berhubungan dengan plak aterosklerosis dan kejadian koroner, sehingga, identifikasi prediktor progresifitas KAK akan memberi pemahaman baru tentang intervensi dini faktor risiko yang selanjutnya diharapkan mengurangi laju aterosklerosis (Costacou dkk. 2007).

Dengan kemajuan teknologi, kini KAK dapat diukur dengan mudah dan non-invasif menggunakan *CT-scan*, menggunakan skor Agatston (Dr. Arthur Agatston, kardiologis pantai selatan Miami, Florida) (Detrano dkk. 2008). Bahkan Folsom dkk membuktikan KAK (skor Agatston) merupakan prediktor kejadian kardiovaskuler akan datang yang lebih baik dari IMT (Intima Media Thickness) karotis (Folsom dkk. 2008). Lebih lanjut, kuantifikasi KAK ditemukan sebanding dengan angiografi koroner selektif dalam pengukuran efek dari faktor-faktor risiko kardiovaskuler pada aterosklerosis koroner (Schmermund dkk. 1998).

Data dari banyak studi observasional, subyek dengan peningkatan KAK berisiko sekitar sepuluh kali lebih tinggi untuk mengalami kejadian kardiak dalam 3-5 tahun berikutnya, skor kalsium arteri koroner mengungguli faktor-faktor risiko konvensional, *high sensitive-CRP* dan IMT (Intima Media Thickness) karotis sebagai prediktor kejadian kardiovaskuler (Budoff dan Gul 2008).

Skor risiko Framingham sering direkomendasikan sebagai skrining awal penyakit jantung koroner. Namun Johnson dkk melaporkan, jika subyek-subyek dalam kategori risiko rendah menurut skor Framingham kemudian dieksklusikan untuk skrining lanjutan, maka akan didapatkan hampir dua-pertiga subyek perempuan dan seperempat subyek pria dengan aterosklerosis bermakna akan terlewatkan, sedangkan observasi sederhana keberadaan kalsium arteri koroner mempunyai nilai sensitifitas

tinggi dan spesifisitas sedang, akan mempertajam skrining risiko kardiovaskuler (Johnson dan Dowe, 2010).

Pada suatu studi kohort dari 10.377 subyek dewasa sehat yang dilakukan evaluasi KAK, didapatkan distribusi frekuensi skor KAK  $\leq 10$ , 11-100, 101-400, 401-1000 dan  $>1000$  adalah sebesar 57%, 20%, 14%, 6% dan 3%. Selama follow-up 5 tahun, ditemukan bahwa KAK merupakan prediktor independen untuk mortalitas ( $p < 0.001$ ), risiko relatif *risk-adjusted* adalah 1.64, 1.74, 2.54 dan 4.03 untuk skor 11-100, 101-400, 401-1000 dan  $> 1000$  dibanding dengan skor  $\leq 10$  ( $p < 0.001$ ) (Shaw dkk. 2003).

### C. OBESITAS SENTRAL

Obesitas sentral atau obesitas abdominal atau obesitas visceral adalah penimbunan lemak abdominal yang mengakibatkan peningkatan lingkar pinggang. Dilaporkan obesitas sentral berkorelasi erat dengan penyakit kardiovaskuler (Yusuf dkk. 2004).

Prevalensi nasional obesitas sentral di Indonesia adalah 18.8% (Risikesdas 2007). Obesitas dan penyakit-penyakit yang berkaitan dengan obesitas merupakan masalah kesehatan utama. Banyak studi menunjukkan jaringan lemak tidak hanya merupakan organ penyimpan energi, namun juga berfungsi sebagai organ endokrin dan imun, dengan



cara terutama pelepasan adipositokin, meliputi beberapa molekul aktif dan novel yang dilepaskan berlimpah seperti leptin, adiponektin, resistin dan visfatin, serta sejumlah sitokin klasik yang diduga dilepaskan oleh sel radang yang menginfiltrasi lemak, seperti TNF-alfa, IL-6, MCP-1 (CCL-2), IL-1. Semua molekul-molekul ini diduga bekerja pada sel imun mengakibatkan inflamasi lokal dan umum dan mempengaruhi fungsi endotel vaskuler dengan memodulasi pelepasan NO (Nitric Oxide) dan superoksida vaskuler serta memediasi penyakit vaskuler yang berkaitan dengan obesitas (termasuk hipertensi, diabetes, sterosklerosis dan resistensi insulin) (Guzik dkk. 2006).

Pengukuran obesitas sentral lebih baik menggunakan lingkaran pinggang dibandingkan dengan indeks masa tubuh (IMT) atau rasio pinggang-pinggul. Definisi obesitas sentral pada populasi asia-pasifik adalah bila lingkaran pinggang  $\geq 90$  cm pada laki-laki dan  $\geq 80$  cm pada perempuan (WHO. The Asia-Pacific Perspective: Redefining obesity and its treatment.2000).

Fox dkk meneliti hubungan distribusi lemak tubuh dengan penyakit kardiovaskuler subklinis (kalsifikasi arteri koroner), dan melaporkan bahwa pada populasi 3.130 orang Framingham Heart Study; lemak viseral berhubungan bermakna dengan kalsium arteri koroner pada model penyesuaian umur dan gender (*age- and gender-adjusted*) ( $p < 0.008$ ), namun melemah pada model penyesuaian-multivariat (*multivariate-adjusted*) ( $p > 0.14$ ), hal ini mungkin karena terdapat faktor-faktor risiko

kardiovaskuler yang memediasi antara obesitas sentral dengan penyakit kardiovaskuler subklinis (Fox dkk. 2009).

Terdapat beberapa mekanisme anatomis, fisiologis dan molekuler yang mendasari kejadian kardiovaskuler pada keadaan penimbunan berlebihan jaringan lemak pada regio viseral; 1) anatomi vaskuler unik pada obesitas sentral yang terhubung via sistem vena portal ke liver, mengakibatkan terjadinya aliran asam lemak bebas langsung menuju liver. Peningkatan asam lemak mengakibatkan penekanan produksi glukosa hepatic, hiperinsulinemia, akselerasi sintesis dan sekresi partikel trigliserida, serta peningkatan aktivitas lipase hepatic. 2) terdapat perbedaan metabolisme antara adiposit viseral dan subkutan, sel viseral berkaitan dengan peningkatan kecepatan lipolisis yang distimulasi oleh katekolamin, karena peningkatan fungsi reseptor adrenergik-beta dan penurunan fungsi reseptor anti-lipolitik. Perbedaan ini mengakibatkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas sistemik dan portal pada individu dengan jumlah jaringan lemak viseral yang lebih besar. 3) adiposit viseral berbeda dengan adiposit subkutan dalam pelepasan protein-protein sekretoris yang dikenal sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. Lemak viseral, dibandingkan dengan lemak subkutan, mengekspresikan dan melepaskan lebih banyak plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1), suatu inhibitor fibrinolisis. Ekspresi angiotensinogen, suatu regulator potensial tekanan darah, juga lebih tinggi pada jaringan lemak viseral. Lebih lanjut, protein-protein potensial protektif untuk

diabetes dan PJK (adiponektin, leptin, sintase glikogen, dan PPAR- $\gamma$ ) menunjukkan kadar ekspresi lebih rendah di adiposit visceral (Nicklas dkk. 2004).

Obesitas pertama kali dikenal sebagai kondisi inflamasi derajat rendah lebih dari satu dekade yang lalu. Namun, baru belakangan ini diketahui adanya peningkatan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposit individu obes. Diduga makrofag ini merupakan sumber utama dari molekul-molekul inflamasi di sirkulasi yang terdeteksi pada kondisi obesitas dan diduga merupakan penyebab terjadinya resistensi insulin maupun progresifitas ke diabetes tipe-2. Juga didapatkan bukti baru bahwa makrofag tersebut menghambat diferensiasi adiposit, berpotensi mengakibatkan hipertrofi adiposit, mengubah sekresi adipokin dan penyimpanan lemak ektopik dalam liver, otot dan jaringan non-adiposa lainnya (Heilbronn dan Campbell 2008).

#### **D. ADIPOKIN**

Adipokin merupakan biomolekul yang disekresi oleh lemak dengan efek sinyal beragam yang memodulasi resistensi insulin, produksi lipoprotein hepatic, dan inflamasi vaskuler. Dua diantaranya, adiponektin dan leptin, adalah produk paling eksklusif dan memiliki efek berlawanan

dalam sinyal vaskuler dan resistensi insulin (Mohamed-Ali dkk. 1998; Qasim dkk. 2008).

Adiponektin, disekresi berlimpah oleh adiposit, mengandung 247 asam amino, meliputi satu domain *collagen-like fibrous* pada terminal NH<sub>2</sub> dan satu regio globuler terminal-COOH (Hu dkk. 1996). Adiponektin pada manusia bersirkulasi pada konsentrasi antara 3-30 µg/ml, meliputi 0.01% dari protein plasma total, jauh melebihi adipokin lain, seperti leptin (2–8µg/L) (Arita dkk. 1999; Arita dkk. 2002). Adiponektin meningkat sesuai umur dan berkadar lebih tinggi pada perempuan dari laki-laki (Pajvani dkk. 2003), diduga akibat efek langsung androgen atas sintesis adiponektin. Adiponektin serum lebih rendah pada individu obes (Arita dkk. 1999) dan DM tipe-2, serta meningkat dengan penurunan berat badan (Yang dkk. 2001; Gable dkk. 2006).

Adiponektin merupakan protein spesifik-adiposit yang memperkuat sensitivitas insulin dan mempromosi metabolisme lemak (Hattori dkk. 2008). Selain mengatur metabolisme glukosa dan resistensi insulin, adiponektin dianggap mempunyai efek protektif terhadap aterosklerosis. Dilaporkan penurunan kadar adiponektin plasma berkaitan dengan progresifitas angiografis penyakit jantung koroner (PJK) pada penderita angina pectoris (Liang dkk. 2007), selain itu penurunan kadar adiponektin plasma juga dilaporkan berkaitan dengan progresifitas KAK pada penderita DM tipe-1 dan non-DM terlepas dari pengaruh faktor-faktor risiko kardiovaskuler lainnya (Maahs dkk. 2005).

Adiponektin mencetuskan program anti-aterogenik dan anti-inflamasi dari ekspresi dan fungsi gen dalam dinding pembuluh darah. Adiponektin *downregulate* ekspresi molekul adesi pada sel endotel dan meningkatkan fungsi endotel secara langsung (Deng dkk. 2010). Adiponektin juga menurunkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah dengan cara *receptor-independent* (Pena dkk. 2010). Pada satu studi baru, dilaporkan adiponektin mengurangi penimbunan lemak, *downregulate* ekspresi reseptor scavenger pada makrofag, dan mempromosi polarisasi makrofag, yang kesemuanya berperan sebagai aktivitas anti-inflamasi (Ohashi dkk. 2010). Selain itu, pada anak-anak obes, penurunan kadar adiponektin lebih berperan sebagai status inflamasi yang berkaitan dengan aterosklerosis dini daripada faktor-faktor risiko konvensional (Beauloye dkk. 2007). Namun, pada satu studi prospektif besar, dilaporkan kadar adiponektin merupakan prediktor sedikit lemah untuk risiko penyakit kardiovaskuler (Sattar dkk. 2006; Wang dan Nakayama 2010).

Defisiensi adiponektin pada mencit menginduksi stres oksidatif, proses fusi kaki podosit dalam glomerulus ginjal dan eksresi urin albumin, kemungkinan melalui aktivasi AMPK, via AdipoR1 (Adiponectin Receptor-1). Pemberian adiponektin memulihkan kondisi abnormal tersebut. Keuntungan pemberian adiponektin tampak pada mencit diabetes maupun non-diabetes (Ahima 2008).

Leptin adalah suatu hormon peptida yang diproduksi oleh adiposit. Mayoritas individu obes memiliki kadar plasma leptin tinggi. Leptin mengatur asupan makanan dan mempunyai efek metabolik. Dahulu dikenal sebagai faktor pengatur rasa kenyang, leptin merupakan molekul pleiotropik. Selain memiliki efek metabolik, leptin juga mengatur produksi beberapa sitokin pro- dan anti-inflamasi dengan mengaktifkan sel-sel imun. Leptin berkaitan dengan peningkatan konsentrasi CRP plasma, proliferasi vaskuler, kalsifikasi vaskuler dan penurunan distensibilitas arterial, juga meningkatkan stres oksidatif. Selain itu, leptin juga berperan dalam peningkatan tekanan darah, sehingga berperan penting dalam inisiasi dan laju aterosklerosis (Dubey dan Hesong 2006).

Kadar serum leptin pada perempuan dua hingga tiga kali lebih tinggi dari laki-laki (Thomas dan Burguera 2002).

Kadar leptin plasma dilaporkan berkaitan dengan KAK pada penderita DM tipe-2 diluar pengaruh adipositas dan CRP (Reilly dkk. 2004). Lebih lanjut, Qasim juga melaporkan leptin berhubungan erat dan independen dengan KAK (Qasim dkk. 2008), sedangkan studi lain mendukung peran leptin atas kalsifikasi vaskuler hanya pada subyek perempuan tua, dan hubungan ini tak lepas dari pengaruh faktor risiko kardiovaskuler lain (Iribarren dkk. 2007).

Leptin ditemukan di sirkulasi dalam bentuk bebas dan terikat. Salah satu isoform reseptor leptin berada dalam bentuk solubel di sirkulasi dapat mengikat leptin. Ogier dkk melaporkan konsentrasi SLR (soluble leptin

receptor = sOb-R) dalam plasma manusia berkisar 10-100 ng/ml. Kadar SLR lebih rendah pada subyek obes dan berat badan berlebih (overweight) dibandingkan dengan subyek ramping, dan berkorelasi negatif terhadap kadar leptin dan persentasi lemak tubuh. Rasio leptin:SLR (Free Leptin Index=FLI) berkorelasi kuat terhadap persentase lemak tubuh. Terdapat perbedaan gender untuk kadar SLR, yang lebih tinggi pada laki-laki obes dan berat badan berlebih (overweight) dibanding dengan perempuan obes dan berat badan berlebih (overweight). Pada subyek obes pasca diet rendah kalori 3 bulan, kadar SLR meningkat secara proporsional sesuai penurunan massa lemak. Pada profil filtrasi gel, Ko-elusi SLR tepat sama dengan fraksi leptin yang terikat (Ogier dkk. 2002).

Peningkatan kadar leptin di sirkulasi, sebagai suatu penanda resistensi leptin, umum dijumpai pada obesitas dan berhubungan secara independen dengan resistensi insulin dan penyakit kardiovaskuler pada manusia. Mekanisme resistensi leptin meliputi mutasi genetik, autoregulasi leptin, akses jaringan terbatas dan regulasi molekul sirkuler. Resistensi leptin mengakibatkan obesitas dan jejas pada organ terkait seperti liver, pankreas, platelet, vaskulatur dan miokardium. Hal ini akibat dari resistensi terhadap leptin dari jaringan tersebut, atau efek dari hiperleptinemia sendiri (Martin dkk. 2008). Leptin bekerja pada *membrane-bound leptin receptor*. Salah satu isoform reseptor leptin yang dapat mengikat leptin beredar dalam bentuk soluble di sirkulasi . Bentuk *soluble*

*leptin receptor* ini diduga sebagai regulator aktivitas leptin. Rasio kadar leptin dan *soluble leptin receptor* (SLR) adalah *free leptin index* (FLI), FLI diduga merupakan determinan fungsi leptin yang lebih akurat, juga dilaporkan peningkatan kadar leptin bersama dengan penurunan kadar SLR pada individu obes merupakan modulator utama kerja leptin dalam sirkulasi (Thomopoulos dkk. 2009).

Dilaporkan resistensi insulin dan obesitas abdominal berkaitan dengan kadar rendah sOb-R (*soluble leptin receptor*) dan rasio rendah leptin terikat-bebas diluar pengaruh massa lemak, sehingga diduga kadar rendah sOb-R dan kadar rendah rasio leptin terikat:bebas merupakan penanda resistensi leptin (Sandhofer dkk. 2003).

Diduga leptin dapat mempercepat perkembangan jejas vaskuler (Schäfer K 2004; Stephenson K 2004). Sebaliknya, pada studi tikus defisiensi-adiponektin, didapatkan adiponektin mempunyai peranan proktetik dalam perkembangan aterosklerosis (Matsuda M 2002; Kubota N 2002). Leptin dan adiponektin dalam jaringan lemak, bekerja langsung pada sel-sel vaskuler, masing-masing berperan sebagai faktor pro-aterogenik dan anti-aterogenik (Ouchi N 1999; Yamagishi SI 2001), membuktikan leptin dan adiponektin merupakan mediator penting antara adiposit dan aterosklerosis dalam aksis adipovaskuler (Matsuda M 2002). Dari rangkaian observasi tersebut, Satoh menyarankan rasio leptin:adiponektin berperan sebagai indeks aterogenik potensial pada penderita DM tipe-2 obesitas (Satoh dkk. 2004).



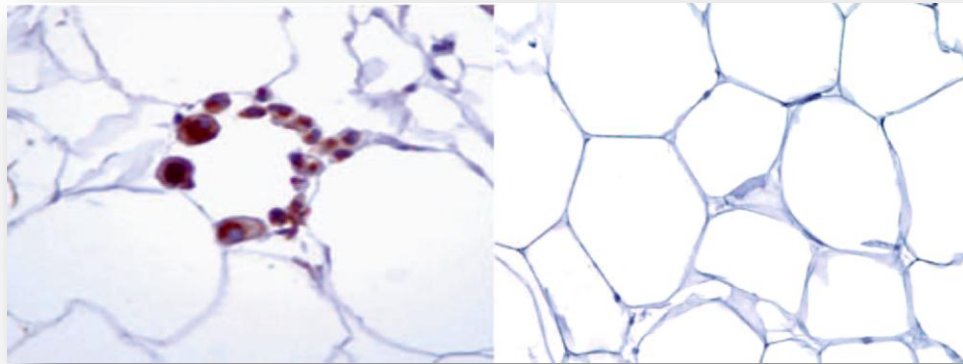
Dilaporkan rasio Adiponektin-Leptin (A-L) efektif sebagai parameter resistensi insulin dan penanda yang lebih akurat dan sensitif dibandingkan dengan HOMA-IR pada penderita DM tipe-2 dengan kadar gula darah puasa tinggi (Inoue dkk. 2005), juga diduga rasio A-L lebih berguna daripada HOMA-IR untuk menilai secara akurat resistensi insulin pada subyek non-DM (Inoue dkk. 2006).

Telah ditunjukkan pula bahwa rasio L:A (Leptin: Adiponektin) adalah prediktor independen kuat yang lebih baik untuk IMT (*intima media thickness*) pada subyek sehat dan berkaitan dengan beberapa parameter antropometrik, metabolik, dan klinik dari pada masing-masing adipokin (Norata dkk. 2007).

## **E. INFLAMASI**

Jaringan lemak berperan atas terjadinya proses inflamasi pada subyek obes baik pada jaringan vaskuler maupun non-vaskuler, kadar metabolit-metabolit abnormal dari jaringan lemak seperti lipid, asam lemak dan sitokin-sitokin, akan mengaktifasi monosit dan meningkatkan sekresi sitokin inflamasi. Jaringan lemak pada individu obes mengandung makrofag yang teraktivasi, bersama dengan adiposit, menghasilkan berbagai sitokin. Sitokin-sitokin yang dihasilkan meliputi adipokin yang berkaitan dengan inflamasi seperti leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6), substansi

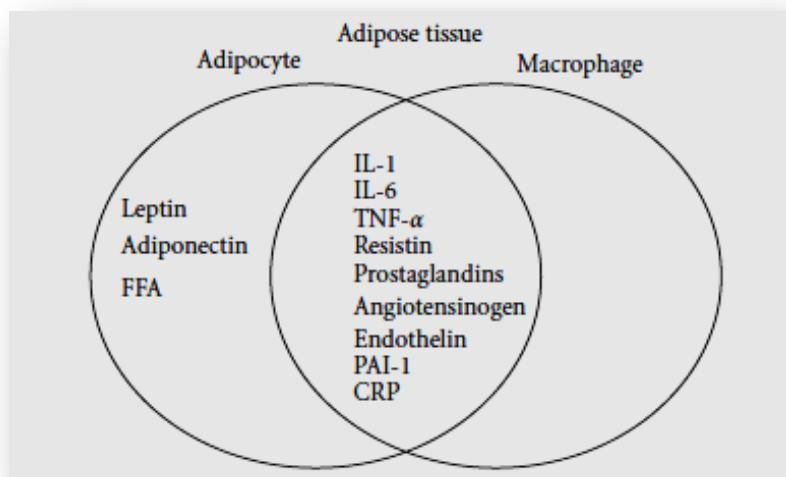
pro-koagulan seperti PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), substansi vasoaktif seperti leptin, angiotensinogen dan endotelin, serta molekul-molekul yang berperan atas resistensi insulin seperti asam lemak bebas, TNF-alfa dan resistin. Pada obesitas, sitokin-sitokin dilepaskan oleh jaringan lemak kedalam sirkulasi, merangsang produksi CRP hepatic (Rajala dan Scherer 2003).



**Gambar 1.**

**Kiri.** Gambaran histologi abnormal jaringan lemak subkutan manusia. Agregasi makrofag imunoreaktif CD68 (warna coklat) tersusun dalam struktur mahkota mengelilingi sebuah sel adiposit sebagai karakteristik khas dari inflamasi kronis dalam jaringan lemak.

**Kanan.** Jaringan lemak tanpa cincin makrofag. (Apovian dkk. 2008)



**Gambar2.** Sitokin-sitokin yang disekresi oleh adiposit dan/atau makrofag pada jaringan lemak manusia (Wang and Nakayama 2010)

C-reactive protein (CRP), sering disebut sebagai penanda aterosklerosis subklinis, merupakan suatu protein fase akut dan indikator risiko kardiovaskuler (Libby dan Ridker 2004), CRP juga dianggap sebagai salah satu marker inflamasi kronis yang paling kuat (Momiya dkk. 2010). *High-sensitivity* CRP merupakan prediktor independen untuk terjadinya infark miokard, stroke, penyakit pembuluh darah perifer serta kematian mendadak, bahkan pada individu yang tampak sehat (Kaptoge dkk. 2010).

CRP yang berlokasi di lesi aterosklerosis (Kobayashi dkk. 2003; Sun dkk. 2005) dan perannya dalam aktivasi komplemen, adesi sel, dan trombosis menguatkan posisinya sebagai mediator penting dalam perkembangan dan progresi lesi aterosklerosis (Verma dkk. 2006).

Inflamasi berkaitan dengan status redoks abnormal dalam vaskulatur. Berbagai sel inflamasi seperti makrofag dan limfosit memiliki

potensi untuk menghasilkan ROS (Russwurm dkk. 1994). Peningkatan stres oksidatif dalam respon inflamatoris mungkin berkontribusi terhadap patogenesis aterosklerosis. Respon sistemik terhadap inflamasi meningkatkan kadar lipid teroksidasi serum dan peningkatan modifikasi oksidatif dari LDL (Memon dkk. 2000). Mengingat pentingnya peranan dalam penyakit kardiovaskuler, CRP diduga merupakan molekul kunci dalam hubungan inflamasi dengan kalsifikasi arteri koroner.

Pada bulan Januari 2003, *joint guideline* dari *the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* dan *the American Heart Association (AHA)* menetapkan hs-CRP sebagai penanda inflamasi terpilih untuk menilai risiko kardiovaskuler. *Guideline* ini mendukung penggunaan hs-CRP dalam pencegahan primer dan menetapkan nilai *cut-off* berdasarkan kategori risiko relatif: risiko rendah ( $< 1.0$  mg/L), risiko sedang (1.0 - 3.0 mg/L), dan risiko tinggi ( $> 3.0$  mg/L). Nilai titik *cut-off* ini mendekati *tertile* hs-CRP pada populasi dewasa. Lebih lanjut, *guideline* ini juga menganjurkan penggunaan optimal hs-CRP sebagai panduan evaluasi dan terapi bagi pencegahan PJK untuk penderita dengan risiko sedang (intermediate), sesuai definisi NCEP ATP III (10%-20% risiko PJK dalam 10 tahun). Penggunaan hs-CRP juga direkomendasikan sebagai tambahan atas pemeriksaan skrining lipid, misalnya individu dengan LDL rendah ( $< 130$ mg/dL) namun memiliki kadar CRP tinggi ( $> 3$ mg/dL), merupakan kelompok risiko tinggi yang sering terlewatkan dalam

pemeriksaan skrining rutin yang sepatutnya mendapat terapi statin (Pearson dkk. 2004; Clearfield 2005).

## F. PROTEIN REGULATOR TULANG

Telah disadari kalsifikasi vaskuler merupakan fenomena biologis teregulasi yang mirip dengan pembentukan tulang. Tulang ektopik telah terdokumentasi pada kalsifikasi vaskuler, membuktikan perubahan diferensiasi sel-sel vaskuler secara ekstensif atau terlokalisir, adalah bagian terintegrasi dari kalsifikasi vaskuler (Bostrom 2001).

BMP (Bone Morphogenetic Protein) merupakan kelompok besar protein (sedikitnya 30 protein) dalam superfamili TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ), dinamakan demikian karena berkemampuan osteoinduktif yang berperan penting dalam organogenesis dalam beragam jaringan. BMP bekerja dengan mengikat suatu kompleks heterodimerik dari transmembran (BMP reseptor I dan II) yang menjadi trimer sebelum memberikan signal. Ikatan BMP pada reseptor spesifik tipe II mengakibatkan aktivasi reseptor tipe I. Sinyal dari transkripsi gen distimulasi melalui fosforilasi dan translokasi inti sel dari faktor transkripsi Smad regulatoris. BMP-2 dan BMP-7 adalah BMP yang paling banyak dipelajari dalam perannya terhadap kalsifikasi vaskuler. BMP-2 merupakan dasar penyebab yang kuat dalam kalsifikasi vaskuler,

sebaliknya, BMP-7, menghambat kalsifikasi vaskuler. BMP-2 diekspresikan oleh sel-sel pada lesi aterosklerotik, dalam miofibroblast periadvential dan sel tunika media. Induksi BMP-2 dalam vaskuler diduga berkaitan dengan stres oksidatif, inflamasi dan hiperglikemia. BMP-2 merupakan morfogen tulang yang kuat dan ekspresinya mengawali elaborasi program regulasi transkripsi osteogenik dalam pohon arteri. BMP-2 menginduksi Msx-2 dan Runx/Cbfa1 dalam sel otot polos vaskuler (VSMCs = vascular smooth muscle cells). Msx-2 dibutuhkan dalam pembentukan tulang intramembranous, dan Cbfa1 sangat penting dalam diferensiasi osteoblast, pembentukan tulang endokondral, dan neovaskularisasi (Hruska dkk. 2005).

Peranan BMP-2 dalam kalsifikasi vaskuler sebagian dimodulasi oleh efek dari matrix Gla protein (MGP), suatu inhibitor kalsifikasi (Hruska dkk. 2005).

Tikus defisiensi-MGP (Matrix gamma-carboxylated glutamate-GLA protein) mengalami kalsifikasi vaskuler ekstensif dengan penggantian media dengan kartilago berkalsifikasi secara progresif. Mekanisme potensial yang dapat menjelaskan penemuan ini adalah interferensi MGP dengan induktor poten BMP (Bone Morphogenic Protein) dari tulang dan kartilago (Bostrom 2001).

MGP, pada awalnya diisolasi dari tulang, adalah suatu protein yang tergantung pada vitamin K dan diekspresikan oleh sel otot polos vaskuler. MGP, telah dikenal sebagai inhibitor kalsifikasi dalam berbagai studi,

namun mekanisme kerjanya belum dipahami sepenuhnya. MGP diduga bekerja dengan beberapa cara dalam meregulasi deposisi kalsium, meliputi: 1) mengikat ion dan kristal kalsium; 2) meng-antagonisir BMP dan mengubah diferensiasi sel; 3) terikat pada komponen matriks ekstraseluler; dan 4) meregulasi apoptosis. Ekspresi MGP diatur oleh beberapa faktor meliputi asam retinoik, vitamin D, ion kalsium ekstraseluler dan vitamin K (KH<sub>2</sub>) sangat penting dalam mempertahankan MGP dalam bentuk aktif (Proudfoot dan Shanahan 2006).

MGP adalah protein matriks ekstraseluler dengan distribusi luas dalam jaringan. Telah ditunjukkan bahwa ekspresi MGP terdeteksi tak hanya di vaskuler normal, namun juga ditemukan di dalam plak aterosklerosis berkalsifikasi, dan tikus defisiensi-MGP akan mengalami kalsifikasi arteri ekstensif. MGP diduga merupakan regulator kalsifikasi vaskuler. Sebuah studi klinis menunjukkan hubungan antara polimorfisme gen MGP dengan peningkatan risiko infark miokard. Ditemukan kadar MGP plasma berbanding terbalik dengan berat derajat KAK. Data-data tersebut mendukung kemungkinan peranan MGP dalam perkembangan kalsifikasi vaskuler (Jono dkk. 2004).

MGP dikenal sebagai inhibitor kalsifikasi pada kartilago dan vaskuler (Galicka-Latala dkk. 2006). Efek ini sebagian karena pengaruhnya atas aktivitas osteoinduktif dari BMP-2. Ikatan antara MGP dan BMP-2 berupa ko-presipitasi, dan efek MGP atas aktifitas BMP-2 bersifat *dose-dependent*. MGP menghambat BMP-2 sebagian melalui

asosiasi matriks. Hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa MGP merupakan protein regulator dari BMP-2 (Zebboudj dkk. 2002).

Ekspresi MGP meningkat pada arteri yang berkalsifikasi. Zebboudj, Shin dkk. 2003 menggunakan *calcifying vascular cells (CVC)* yang membentuk nodul kalsifikasi in-vitro untuk menerangkan peran penting MGP di dalam kalsifikasi dan diferensiasi sel vaskuler serta menunjukkan BMP-2 kadar tinggi secara bermakna meningkatkan efek stimulasi dari MGP kadar rendah. Jadi, penambahan MGP bisa mempercepat atau menghambat kalsifikasi, tergantung pada jumlah relatif dari BMP-2 dan MGP. Baik MGP maupun BMP-2 mempercepat pembentukan nodul, namun mempunyai efek berbeda untuk ukuran nodul. Efek BMP-2 sebagian disebabkan oleh adanya penurunan ekspresi MGP karena terinduksi BMP-2. Maka dapat disimpulkan bahwa efek MGP atas kalsifikasi dan diferensiasi osteogenik ditentukan oleh tersedia tidaknya BMP-2 (Zebboudj dkk. 2003).

Bukti lain menunjukkan bahwa regio Gla dari MGP yang *Vitamin K-dependent* diinduksi oleh konformer yang diinduksi oleh  $Ca^{2+}$ , terlibat dalam pengikatan BMP-2. BMP-2 rekombinan berikatan dengan regio Gla dari MGP dengan tersedianya  $Ca^{2+}$ . Pemeriksaan Imunohistokimia menunjukkan lesi kalsifikasi di dinding aorta tikus tua mengandung MGP konsentrasi tinggi yang *poorly gamma-carboxylated*, tidak berikatan dengan BMP-2. Sebaliknya, dengan ditemukannya kompleks BMP-2/MGP in-vivo, konsisten dengan peran MGP sebagai inhibitor BMP-2. Kalsifikasi



arteri karena faktor usia merupakan konsekuensi dari MGP yang *under-gamma-carboxylation*, sehingga aktifitas BMP-2 tak terhambat (Sweatt dkk. 2003).

Kalsifikasi vaskuler adalah proses sangat teregulasi, serupa dengan mineralisasi tulang. Endotel mengatur banyak proses selama aterogenesis, bila endotel terpapar stimulus aterogenik, atau khususnya LDL-teroksidasi, akan mengatur proses kalsifikasi dengan memperkuat ekspresi inhibitor tulang MGP, sedangkan upregulasi BMP-2 merupakan respon *feedback* terhadap peningkatan MGP (Cola dkk. 2004).

Terdapat keseimbangan antara kerja BMP-2 dan MGP dalam inisiasi dari kondensasi sel mesenkimal vaskuler dan diferensiasi sel otot polos, serta mentargetkan *Activin-like kinase receptor 1* (ALK1), BMP-2 dan/atau MGP dalam konsep baru pengobatan aterosklerosis (Yao dkk. 2007).

Peptida Gla-, namun tidak Glu-, menghambat transformasi sehingga membuktikan regio Gla dalam MGP terlibat langsung dalam interaksi BMP-2/MGP dan menekankan pentingnya modifikasi Vitamin K-dependen dari MGP (Wallin dkk. 2008). Lebih lanjut, MGP telah dipastikan sebagai suatu adipokin baru oleh Mutch dkk, ditemukan MGP matrix gla protein ter-upregulasi ~30x lipat selama adipogenesis, dibandingkan dengan leptin yang ter-upregulasi ~50x lipat (Mutch dkk. 2009).

## **G. DUGAAN MEKANISME KALSIFIKASI VASKULER PADA OBESITAS SENTRAL**

Obesitas mengubah fungsi metabolik dan endokrin dari jaringan adiposa, mengakibatkan peningkatan pelepasan asam lemak, hormon, dan molekul-molekul pro-inflamasi yang berkontribusi pada komplikasi yang berkaitan dengan obesitas (Weisberg dkk. 2003).

Adiposit visceral berbeda dengan adiposit subkutan dalam pelepasan protein-protein sekretoris yang dikenal sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner (Nicklas, Penninx dkk. 2004).

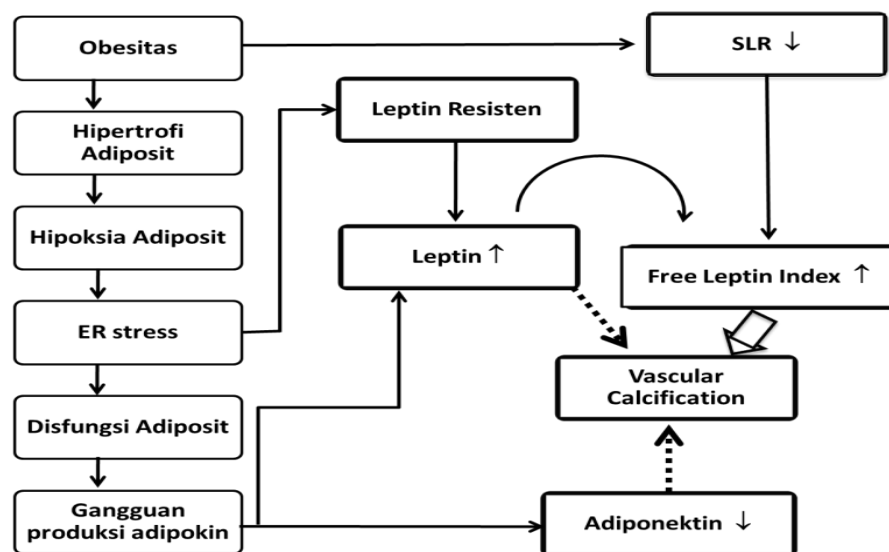
Adiposit melepaskan adipokin, terutama leptin dan adiponektin, yang memiliki efek berlawanan, leptin meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif (Dubey dan Hesong 2006) sebaliknya adiponektin menghambat terjadinya inflamasi dan stres oksidatif (Ahima 2008).

Pada individu dewasa dengan obesitas sentral, didapatkan hipertrofi adiposit yang kemudian terjadi hipoksia adiposit, mengakibatkan stres retikulum endoplasma, yang merupakan penyebab dari leptin resisten (Hosoi dkk. 2008) dan disfungsi adiposit (de Ferranti dan Mozaffarian 2008).

Terjadi perubahan sekresi adipokin pada adiposit yang mengalami disfungsi, sehingga mengakibatkan peningkatan produksi leptin dan berkurangnya produksi adiponektin (Hosogai dkk. 2007).

Perubahan pola sekresi adipokin ini akan meningkatkan derajat inflamasi. Inflamasi menginduksi BMP2 dalam sel endotelium (Johnson dkk. 2006).

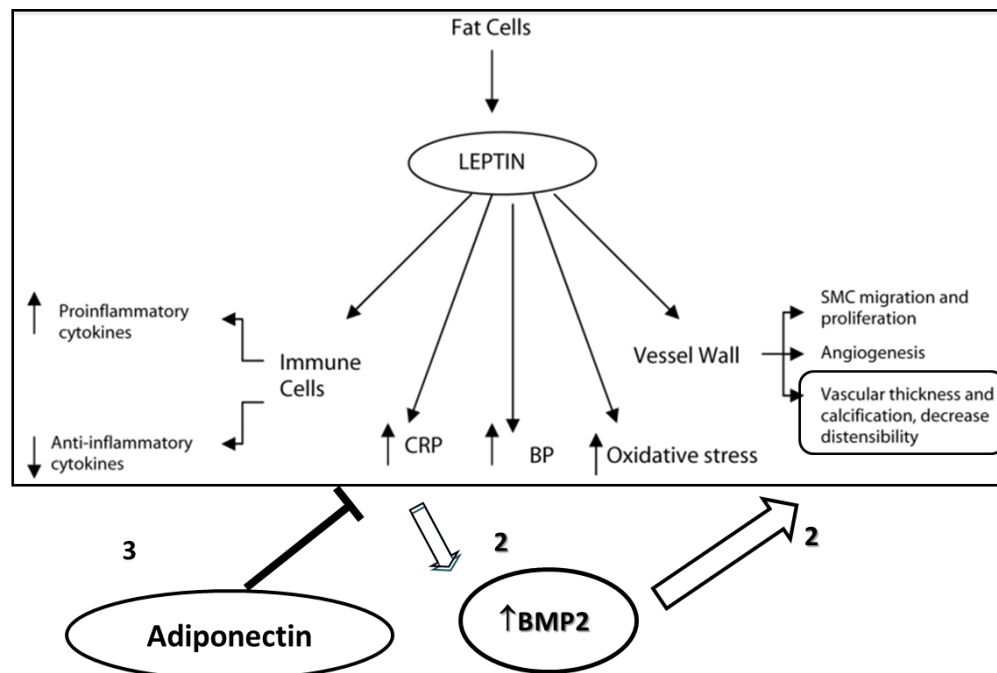
Diketahui ROS (Reactive Oxygen Species) dapat meningkatkan ekspresi BMP-2 dalam sel endotel (Hruska dkk. 2005).



→ Pre-existing knowledge    ◻→ Yang akan diteliti    - - -> Inconsistent results

**Gambar 3.** Patogenesis obesitas, leptin dan adiponektin

***Proposed fat - "bone" axis*** : dugaan aksis adipokin dengan protein regulator tulang (hubungan leptin dan BMP2 melalui inflamasi)



1. Dubey, L. and Z. Hesong (2006). "Role of leptin in atherosclerosis. *Exp Clin Cardiol* 11(4): 269-75
2. Hruska KA. BMPs in Vascular Calcification. *Circulation Research*.2005;97:105
3. *AJP-Heart Circ Physiol* • VOL 292 • APRIL 2007 • [www.ajpheart.org](http://www.ajpheart.org)

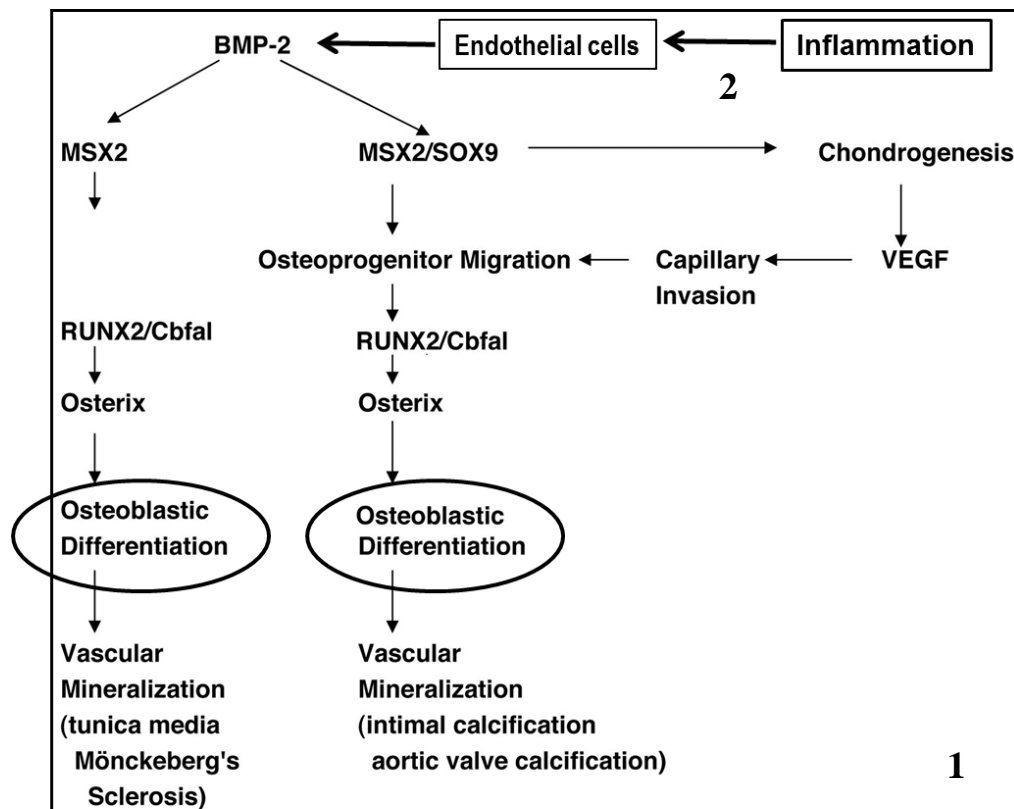
**Gambar 4.** Peranan leptin dalam aterosclerosis dan kalsifikasi vaskuler

Beberapa jenis sel dapat berdiferensiasi menjadi *osteoblast-type cells* di dalam dinding vaskuler (Hruska dkk. 2005).

Sel otot polos vaskuler terinduksi menjadi fenotipe osteoblastik oleh BMP-2 (diproduksi oleh sel endotel yang terpapar oleh hipoksia, ROS, aliran darah turbulen, tekanan tinggi dan inflamasi) (Hruska dkk. 2005).

*Osteoblast-type cells* ini ditandai dengan peningkatan ekspresi faktor transkripsi Cbfa1 dan osterix (Hruska dkk. 2005).

**Proposed "bone" - artery axis:** dugaan hubungan protein regulator tulang dengan kalsifikasi vaskuler melalui diferensiasi osteoblastik sel otot polos vaskuler.



1. Hruska KA. *Circulation Research*.2005;97:105
2. Johnson et al. *Circulation Research*.2006;99:1044

**Gambar 5.** Peranan Bone morphogenetic protein (BMP) dalam kalsifikasi vaskuler

Perisit yang terdapat di dinding vaskuler juga dapat teraktivasi secara in situ menjadi fenotipe osteokondrogenik, atau, neo-angiogenesis dalam pembuluh darah dapat memfasilitasi migrasi perisit, seperti halnya *calcifying vascular cell* (CVC), mempunyai kecenderungan berubah kearah fenotipe osteoblastik atau hanya selaku konduit pasif bagi sel progenitor sirkulasi (Johnson dkk. 2006).

BMP2 mengikat kompleks reseptor BMPR1/BMPR2, memfosforilasi kompleks Smad 1/5/8, yang bersama-sama dengan Smad 4, memediasi *downstream signaling* (Johnson dkk. 2006).

Hal ini akan meng-upregulasi ekspresi faktor transkripsi osteogenik utama, yaitu meliputi Cbfa1, osterix, dan Msx2 (Johnson dkk. 2006).

Eksresi Cbfa1 juga ter-upregulasi oleh stres oksidatif dan leptin (Johnson dkk. 2006).

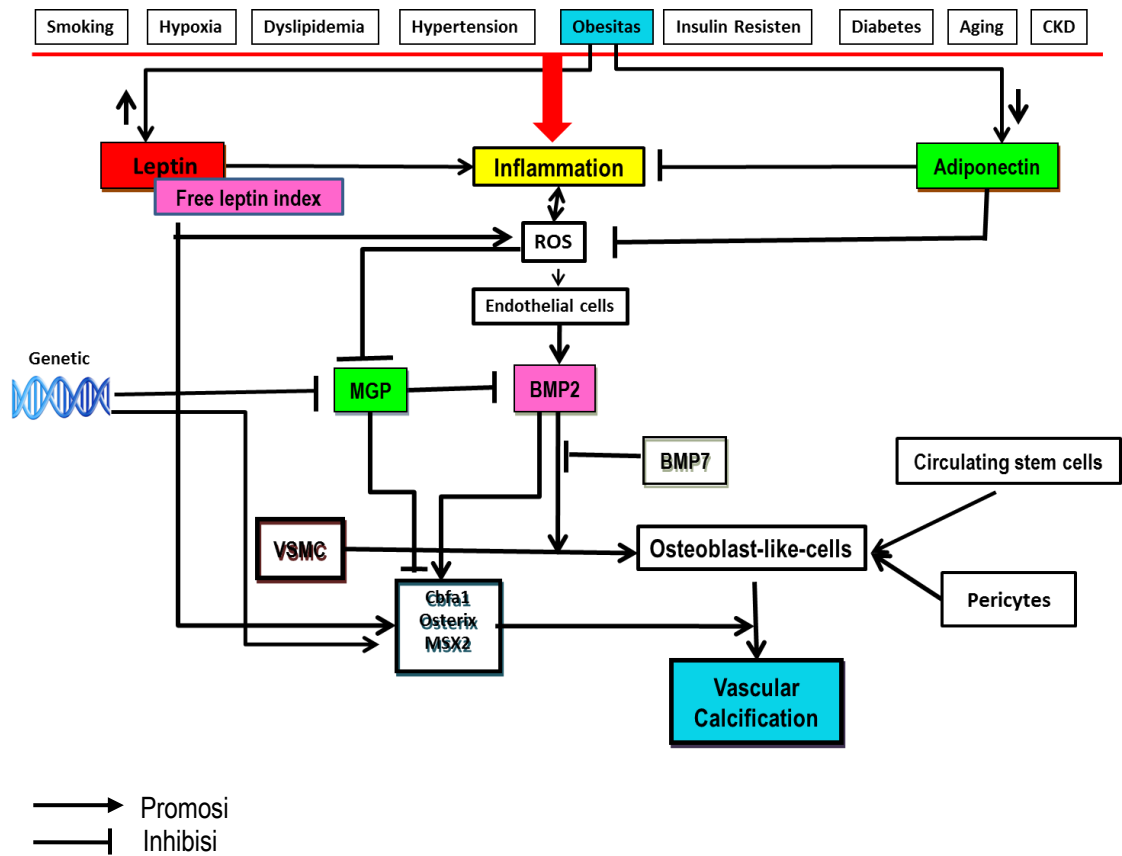
Hal ini mengakibatkan perubahan fenotipe sel otot polos vaskuler dari fenotipe kontraktil menjadi osteoblastik (Johnson dkk. 2006).

Begitu *osteoblast-like cells* meng-ekspresi ALP, mereka mensintesis kristal hidroksi-apatit (Johnson dkk. 2006).

Sementara itu, hilangnya inhibitor utama dapat berperan dalam kalsifikasi distropik (Johnson dkk. 2006).

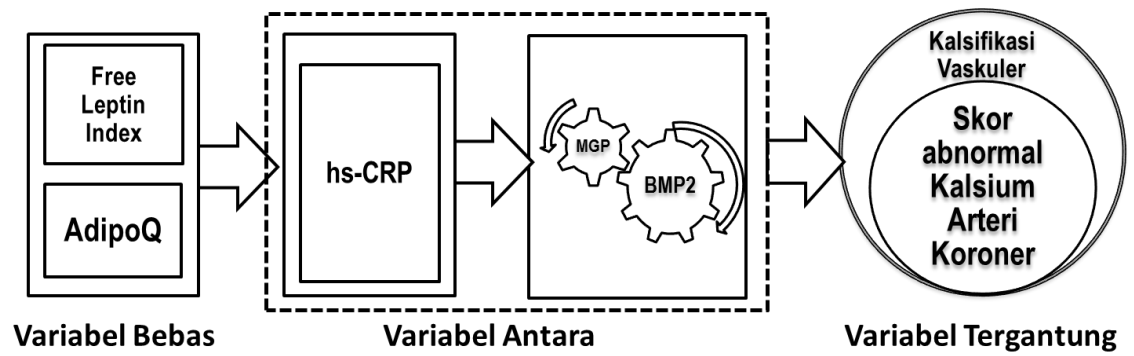
Inhibitor utama meliputi MGP, yang mencegah interaksi BMP2/BMPR2, serta BMP-7 dan Smad 6, keduanya merupakan antagonis sinyal osteogenik BMP-2/4 (Johnson dkk. 2006).

## H. KERANGKA TEORI



- 1) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1161
- 2) *Circulation Research*. 2006;99:1044
- 3) *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 1272
- 4) *Exp Clin Cardiol* 11(4): 269-75
- 5) *Circulation Research*.2005;97:105
- 6) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1739
- 7) *Circ J*. 2006 May;70(5):593-9
- 8) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1721-1728
- 9) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1423-1430
- 10) *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002 Jul;11(4):437-43
- 11) *Med Res Rev*.2001; 21(4): 274-301

## I. KERANGKA KONSEP



Variabel Kendali	Variabel Perancu	
DM CKD	Hipertensi Dislipidemia Usia Resistensi Insulin	Hipoksia Merokok



## **J. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terdapat korelasi antara peningkatan rasio FLI/A plasma, peningkatan kadar hs-CRP plasma serta disregulasi keseimbangan BMP-2 dan MGP plasma dengan peningkatan skor abnormal kalsium arteri koroner pada pria obes sentral non-diabetes
2. Terdapat korelasi antara peningkatan rasio FLI/A plasma dan peningkatan kadar hs-CRP plasma dengan disregulasi keseimbangan BMP-2 dan MGP plasma
3. Terdapat korelasi antara peningkatan rasio FLI/A plasma dengan peningkatan kadar hs-CRP plasma

## **K. VARIABEL PENELITIAN**

1. Variabel bebas : Rasio Free leptin index/ adiponektin (FLI/A) plasma
2. Variabel antara : - Kadar hs-CRP plasma  
- Keseimbangan relatif BMP-2 dan MGP plasma
3. Variabel tergantung : Skor abnormal kalsium arteri koroner