

TESIS

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN DENGAN BANYAKNYA
ARTERI KORONER YANG MENGALAMI STENOSIS PADA
PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER**

***The Relationship between Adiponectin Content and
the Number of Coronary Artery with Stenosis in
Coronary Heart Disease Patient***



I MADE DUWI SUMOHADI

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2008**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR SINGKATAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
I. BAB I PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG.....	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	4
C. TUJUAN PENELITIAN.....	5
D. MANFAAT PENELITIAN.....	5
II. BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. 1. PENYAKIT KARDIOVASKULER DAN INFLAMASI.....	6
2. JARINGAN LEMAK DAN INFLAMASI.....	8
B. FAKTOR RISIKO TRADISIONAL ATHEROSKLEROSIS.....	12
C. 1. STRUKTUR ADIPONEKTIN.....	13
2. MEKANISME KERJA ADIPONEKTIN.....	14
III. BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
A. KERANGKA TEORI.....	19
B. KERANGKA KONSEP.....	20
C. VARIABEL PENELITIAN.....	20
D. HIPOTESIS PENELITIAN.....	20
IV. BAB IV METODE PENELITIAN	
A. JENIS PENELITIAN.....	21
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	21
C. TEKNIK PENGAMBILAN SAMPEL.....	21
D. SUBYEK PENELITIAN.....	21
E. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI.....	22
F. BAHAN DAN CARA PENELITIAN.....	22
G. DEFINISI OPERASIONAL.....	24
H. ANALISIS DATA.....	26
I. ALUR PENELITIAN.....	27

V. HASIL PENELITIAN	
A. KARAKTERISTIK VARIABEL SUBYEK.....	28
B. ANALISIS PERBEDAAN KADAR ADIPONEKTIN	30
C. ANALISIS PERBEDAAN FAKTOR RISIKO TRADISIONAL	33
VI. PEMBAHASAN	
A. ANALISIS PERBEDAAN KADAR ADIPONEKTIN.....	39
B. ANALISIS PERBEDAAN FAKTOR RISIKO TRADISIONAL.....	43
VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN.....	47
B. SARAN.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN 1. FORMULIR PENELITIAN	51
LAMPIRAN 2. SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN.....	52
LAMPIRAN 3. KETERANGAN KELAIKAN ETIK.....	53

DAFTAR SINGKATAN

1. MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1.
2. MCSF : macrophage colony stimulating factor.
3. MMP : matriks metaloproteinase.
4. apM1 : abundant gene transcript 1.
5. ACRP30 : adipocyte-related protein of 30 kDa.
6. GBP28 : gelatin-binding protein of 28 kDa.
7. fAd : full length adiponectin.
8. gAd : globular C terminal domain.
9. TNF- α : Tumor Nekrosis Faktor -Alfa.
10. PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1.
11. VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule-1.
12. SRA-1 : scavenger receptor class A-1.
13. ICAM-1 : intracellular adhesion molecule-1.
14. NF- κ B : fosforilasi nuclear factor κ B .
15. PDGF : platelet-derived growth factor .
16. HB-EGF : heparin-binding epidermal growth factor.
17. ACC : acyl coenzym A oxidase.
18. LAD : Left anterior descendens.
19. RCA : Right coronary artery.
20. LCX : Left Circumflexa.
21. CVCU : Cardiovascular Care Unit
22. PJK : Penyakit Jantung koroner
23. hs-CRP : high sensitive C-Reactive Protein
24. HMW : High molecular weight
25. LMW : Low molecular weight
26. JNC : Joint National Committee
27. AHA : American Heart Association
28. SHS : Strong Heart Study
29. TZD : Thiazolidinediones
30. NCEP-ATP III : National cholesterol education program adult treatment panel III

ABSTRAK

Made duwi S. Hubungan kadar adiponektin dengan banyaknya arteri koroner yang mengalami stenosis pada penderita penyakit jantung koroner. (Dibimbing oleh Ali Aspar Mappahya).

Latar belakang. Dasar terjadinya penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis yang merupakan suatu proses yang multifaktorial. Aterosklerosis juga dianggap sebagai penyakit inflamasi, dengan disfungsi endotel sebagai pemicunya. Dikenal faktor risiko tradisional dan faktor risiko non tradisional yang mendasari terjadinya aterosklerosis. Telah dibuktikan adanya peningkatan kadar mediator proinflamasi yang dihubungkan dengan kejadian penyakit kardiovaskuler, seperti TNF- α , hs-CRP, MMP-9, dan lain-lain. Sebaliknya telah dibuktikan juga adanya penurunan kadar adiponektin yang dihubungkan dengan kejadian penyakit kardiovaskuler. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan banyaknya arteri koroner yang mengalami stenosis pada penderita penyakit jantung koroner.

Subyek dan cara kerja. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Jumlah sampel adalah 43 orang yang berusia antara 30-70 tahun dengan PJK dan menjalani pemeriksaan angiografi koroner. Kriteria eksklusi adalah penderita dengan gangguan fungsi ginjal.

Hasil. Umur rerata subyek penelitian adalah 56,02 tahun, rerata kadar adiponektin 3,84 μ g/dl. Dari 43 subyek penelitian didapatkan sebanyak 13,9% tanpa stenosis arteri koroner, 18,6% masing-masing dengan satu dan dua stenosis arteri koroner, dan 48,8% dengan tiga stenosis arteri koroner. Kadar rerata adiponektin pada subyek dengan tanpa stenosis arteri koroner adalah $4,9 \pm 3,5 \mu$ g/dl, dengan satu stenosis adalah $4,1 \pm 3,1 \mu$ g/dl, dengan dua stenosis adalah $3,6 \pm 2,5 \mu$ g/dl, dan dengan tiga stenosis adalah $3,5 \pm 1,8 \mu$ g/dl. Terdapat perbedaan rerata kadar adiponektin pada kelompok stenosis arteri koroner, dimana rerata kadar adiponektin pada tanpa stenosis lebih tinggi dari satu, dua dan tiga stenosis arteri koroner yaitu $4,9 \pm 3,5 \mu$ g/dl vs $4,1 \pm 3,1 \mu$ g/dl, vs $3,6 \pm 2,5 \mu$ g/dl, dan vs $3,5 \pm 1,8 \mu$ g/dl. Rerata kadar adiponektin satu stenosis lebih tinggi dibanding pada dua dan tiga stenosis arteri koroner, yaitu $4,1 \pm 3,1 \mu$ g/dl vs $3,6 \pm 2,5 \mu$ g/dl, dan vs $3,5 \pm 1,8 \mu$ g/dl. Rerata kadar adiponektin dua stenosis lebih tinggi dibanding tiga stenosis, yaitu $3,6 \pm 2,5 \mu$ g/dl, dan vs $3,5 \pm 1,8 \mu$ g/dl, tetapi perbedaan pada masing-masing kelompok stenosis tersebut tidak bermakna secara statistik.

Kesimpulan. Terdapat perbedaan dan kecendrungan penurunan kadar rerata adiponektin pada arteri koroner tanpa stenosis, dengan satu stenosis, dua stenosis, dan tiga stenosis.

Kata kunci: Stenosis arteri koroner, inflamasi, adiponektin.

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN DENGAN BANYAKNYA
ARTERI KORONER YANG MENGALAMI STENOSIS PADA
PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER**

*The Relationship between Adiponectin Content and
the Number of Coronary Artery with Stenosis in
Coronary Heart Disease Patient*

TESIS

**Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
Dokter Spesialis Penyakit Dalam**

Program studi Pendidikan Dokter Spesialis I

Disusun dan diajukan oleh :

I MADE DUWI SUMOHADI

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2008**

ABSTRACT

MADE DUWI S. *The Relationship between Adiponectin Content and the Number of Coronary Artery with Stenosis in Coronary Heart Disease Patient* (supervised **Ali Aspar Mappahya**)

Background. The reason for cardiovascular disease is atherosclerosis, a multifactorial process. It is also regarded as an inflammatory disease with endothelial dysfunction as the trigger. Traditional and non-traditional risk-factors are known to underline the occurrence of atherosclerosis. An increase of pro-inflammation mediator content such as TNF- α , hs-CRP, MMP-9 and others is proven to be related to the incidence of cardiovascular disease. On the contrary, a decrease of adiponectin content is proven to be related to cardiovascular disease occurrence. The objective of the study is therefore to describe the relationship between the adiponectin content and the number of coronary artery with stenosis in coronary heart disease patient.

Subject and Procedure . This is an observational study with cross-sectional approach on 43 persons aged between 30 and 70 years old with coronary heart disease. They go through coronary angiography examination. The excluding criteria is the subjects with renal disorder.

Result. The mean age of the subjects is 56.02 years, the mean adiponectin content is 3.84 μ g/dl. Out of 43 subjects, 13.9% is without coronary artery stenosis, 18.6% is with one or two and 48.8% is with three coronary artery stenosis. The average adiponectin content in subjects without coronary artery stenosis is $4.9 \pm 3.5 \mu$ g/dl, with one stenosis $4.1 \pm 3.1 \mu$ g/dl, with two stenosis $3.6 \pm 2.5 \mu$ g/dl, and with three stenosis $3.5 \pm 1.8 \mu$ g/dl. There is a difference in the average content of adiponectin in the coronary artery stenosis in which the average adiponectin content in the subject without stenosis is higher than with one, two or three coronary artery stenosis i.e. $4.9 \pm 3.5 \mu$ g/dl vs $4.1 \pm 3.1 \mu$ g/dl, vs $3.6 \pm 2.5 \mu$ g/dl, and vs $3.5 \pm 1.8 \mu$ g/dl. The average content of adiponectin of one stenosis is higher than two or three coronary artery stenosis that is $4.1 \pm 3.1 \mu$ g/dl, vs $3.6 \pm 2.5 \mu$ g/dl, and vs $3.5 \pm 1.8 \mu$ g/dl. The average content of adiponectin of two stenosis is higher than that of three stenosis, i.e. $3.6 \pm 2.5 \mu$ g/dl and vs $3.5 \pm 1.8 \mu$ g/dl, but the difference in each stenosis group is statistically insignificant.

Conclusion. There is a difference and a tendency in the decrease of the average adiponectin content in the coronary artery without stenosis, with one, two and three stenosis.

Keywords: Coronary artery stenosis, inflammation, adiponectin.

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua konsorsium Ilmu Kesehatan di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpBO, FICS dan Prof. Dr. Ir. H. Radi A. Gani, Rektor dan mantan Rektor Universitas Hasanudin, serta Prof Dr dr A.Razak Thaha, MSc, SpGK serta Prof. Dr. H. Andi Husni Tanra, SpAn (K), PhD dan Prof Dr. Ir. Natsir Nessa, MS, Direktur dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof.Dr.dr.Irawan Yusuf, PhD serta Prof. dr. Muh. Farid, SpA(K) almarhum dan Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpBO, FICS, Dekan dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH dan Prof.dr.A.Rifai Amirudin, SpPD-KGEH dan Prof. Dr. dr. H.A. Halim Mubin, MSc, SpPD-KPTI, Ketua dan mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing, dan memberi nasihat-nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
5. Seluruh Guru Besar/Staf Pengajar dan Konsultan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Santa

Jota, SpPD, SpJP-(K), FIHA(alm), Prof. dr. H. Junus Alkatiri, SpPD, SpJP-(K), FIHA, Prof. dr. H.A.M. Akil, SpPD-KGEH, Prof. dr. Agus Tessa, SpPD-KGH, Prof. dr. John M.F. Adam, SpPD-KEMD, Prof.Dr. dr. Edu S. Tehupeior, SpPD-KR, Prof.dr. H.A. Rifai Amiruddin, SpPD-KGEH, Prof. dr. Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD, Prof. dr. Amir Abdullah, SpP, SpPD-KP, Prof. Dr. dr. Halim Mubin, MSc. SpPD-KTI, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Prof. dr. H. Hamid Tahir, PhD. SpPD, dr. H. Muh. Junus Patau, SpP, SpPD-KP, Dr. dr. H. Ali Aspar M, SpPD, SpJP-(K), FIHA, Prof. Dr. dr. H. Syamsu, SpPD-KAI, Dr. dr. H. Andi Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM, juga kepada Prof. dr Peter Kabo, PhD, SpJP, FIHA, SPFK, dr. Handoko Tjandrasusilo, SpP, dr. Pendrik Tandean, SpPD, dr. Khalid Saleh, SpPD, dr. A. Makbul Aman, , SpPD-KEMD, dr. Bambang Budiono, SpJP, FIHA, dr. Faridin HP, SpPD-KR, dr. Irawati, SpP, dr. Hasyim Kasim, SpPD, dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, SpP, dr. Wasis Udaya, SpPD, dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP, dr.Fardah Akil, SpPD-KGEH, dr. Tutik Hardjianti, SpPD, dr. Ramadhan Tjindi, SpPD, dr. Marwati, SpPD, dr. Rasyidi Dj, SpPD, dr. Rachmat Latief, SpPD, dr. Husaini Umar, SpPD, dr. M. Ilyas SpPD, dr. Zaenab Djafar SpPD dan dr.Haerani Rasyid,SpPD, yang telah mendidik dan membimbing kami dengan penuh perhatian selama mengikuti pendidikan spesialisasi ini.

6. Prof.Dr.dr.Syamsu, SpPD-KAI dan Prof.dr. Farid Nur Mantu, SpBA (K) dan Prof. Dr. dr. H. Syarifuddin Rauf, SpA (K), Koordinator dan mantan Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
7. Dr.dr.A.Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM dan Prof. Dr. dr. H. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Ketua Program Studi dan mantan Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, mengatur, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. dr. A. Makbul Aman, SpPD-KEMD, dr Pendrik Tandean, SpPD, Prof.dr.A.Rifai Amirudin, SpPD-KGEH, Prof.DR.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr.dr.A.Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM berurut sebagai

pembimbing referat pertama sampai ke empat dan laporan kasus demi kelancaran pendidikan spesialis yang kami tempuh.

9. Dr.dr.H. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP-(K) FIHA selaku pembimbing karya akhir atas kesediaan membimbing saya sejak dari perencanaan hingga selesainya penulisan karya akhir ini, yang senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengkoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran demi perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. DR.dr.Burhanuddin, MS dan dr. Luthfi Parewangi, SpPD selaku konsultan statistik dan konsultan penelitian serta membantu dalam penelitian, atas segala bantuan, bimbingan, arahan dan diskusi dalam perhitungan analisis statistik pada penelitian ini.
11. Kepada Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH atas kesediaan meluangkan waktu membimbing dan memberikan tambahan referensi kepada kami selama menjalani pendidikan demi kelancaran tugas-tugas kami.
12. Kepada Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM , Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH dan Prof.dr. JMF Adam, SpPD-KEMD yang memberikan motivasi untuk terus maju dan belajar agar berhasil menjalani pendidikan spesialis ini.
13. Khususnya kepada bapak Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM, selain memberikan motivasi untuk terus belajar dan hidup pantang menyerah, serta kesediaannya meluangkan waktu untuk membimbing baik dirumah sakit maupun di lapangan hijau. (Lap. Armed dan Mattoangin)
14. Para Direktur dan Staf RS dimana saya telah mengikuti pendidikan yaitu RS. Wahidin Sudirohusodo, RSUD Labuang Baji, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina, dan RS Wamena Papua, atas segala bantuan fasilitas dan kerja samanya selama ini.
15. Para pegawai Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Paramedis, Pekarya pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasama selama ini.
16. Para partisipan dengan penuh kesadaran dan keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.

17. Seluruh teman sejawat peserta program PPDS-I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas jalinan persaudaraan selama ini.
18. Kedua orang tua saya Ayahanda I Nengah Wiadi dan Ibunda Ni Nyoman Sukahatini yang sangat saya cintai, yang dengan tulus membimbing dan selalu mendoakan saya agar menjadi manusia yang berguna, juga kepada ayahanda mertua Ferdinan Pangandaheng (alm) dan Ibunda mertua Deice Kotambunan, yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya.
19. Kepada saudara-saudara saya, kakak Drh I Putu Hadi Irianto dan adik dr. I nyoman Teri Atmaja dan segenap keluarga yang lain, atas segala dukungan, bantuan, kerjasama, dan doanya selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi ini.
20. Akhirnya kepada istri saya tercinta Sherly Pangandaheng dan kedua buah hati kami Ni Putu Pradnya Nirmala Putri dan I Kadek Agus Surya Darma yang sangat saya sayangi dan cintai, atas segala dukungan, pengertian, ketabahan, dan kesabarannya selama saya mengikuti pendidikan dari awal hingga akhir penyelesaian karya akhir ini.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat, petunjuk, dan hidayah-Nya kepada kita semua, Amin.

Makassar, Desember 2008

Penulis

I Made Duwi Sumohadi

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

TABEL

Tabel 1 :	Karakteristik subyek penelitian	28
Tabel 2 :	Sebaran subyek berdasarkan banyaknya arteri koroner stenosis.....	29
Tabel 3 :	Perbedaan kadar adiponektin pada kelompok stenosis.....	29
Tabel 4 :	Analisis perbedaan kadar adiponektin pada berbagai tingkat stenosis.....	31
Tabel 5 :	Sebaran subyek berdasarkan kuartil adiponektin.....	32
Tabel 6 :	Analisis perbedaan berdasarkan kuartil adiponektin.....	33
Tabel 7 :	Karakteristik perbedaan faktor risiko tradisional.....	34
Tabel 8 :	Sebaran perbedaan kelompok jumlah faktor risiko tradisional.....	35
Tabel 9 :	Analisis perbedaan kelompok faktor risiko tradisional.....	37
Tabel 10:	Analisis perbedaan kadar adiponektin terhadap.....	38

GAMBAR

Gambar 1 :	Mekanisme molekuler adiponektin sebagai anti-ate rosclerosis.....	17
Gambar 2 :	Mekanisme kerja adiponektin.....	18
Gambar 3 :	Perbedaan kadar adiponektin.....	30
Gambar 4 :	Perbedaan jumlah faktor risiko tradisional.....	36

LEMBARAN PENGESAHAN

Pembimbing:

Dr.dr. H. Ali Aspar Mappahya, SpPD,SpJP-(K) FIHA.....

Makassar, Desember 2008

Ketua Bagian
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Ketua Program Studi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,SpPD-KGEH
NIP. 130 682 293

Dr.dr.A.Fachruddin B,SpPD-KHOM
NIP. 140 682 293

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penyakit jantung koroner masih merupakan penyebab kematian utama baik di negara barat termasuk Amerika Serikat dan juga di Indonesia. Dilaporkan di AS setiap tahun 5 juta pasien yang mengunjungi gawat darurat karena sakit dada, sekitar 20% menderita infark jantung akut, 16% dengan angina tidak stabil, dan 6% menderita kematian mendadak. Saat ini di Indonesia penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama sebagai penyebab kematian. Survey kesehatan menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler memberikan kontribusi sebesar 19,8% dari seluruh sebab kematian pada tahun 1993 dan meningkat menjadi 24,4% pada tahun 1998.¹

Dasar terjadinya penyakit kardiovaskuler adalah aterosklerosis yang merupakan suatu proses yang multifaktorial. Pada proses aterosklerosis dikenal faktor-faktor risiko utama atau tradisional seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, obesitas, merokok, dan lain-lain, selain itu menurut *Braunwald* saat ini dikenal faktor risiko baru seperti; defisiensi estrogen, kadar homosistein, fibrinogen plasma, PAI-1, lipoprotein (a), D-Dimer, protein C-reaktif, adiponektin, dan faktor VII.²

Secara umum faktor-faktor risiko pada aterosklerosis dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu; 1. Faktor risiko kausal: faktor yang jelas secara independen dapat menyebabkan proses aterosklerosis seperti hipertensi, DM, merokok, LDL-C, dan adiponektin³. 2. Faktor risiko predisposisi seperti obesitas, inaktivitas fisik, sosial ekonomi, riwayat penyakit jantung koroner

(PJK) dalam keluarga. Faktor risiko ini sangat kompleks dan dapat sebagai pencetus PJK pada pasien yang mempunyai faktor risiko kausal. 3. Faktor risiko kondisional, faktor ini terkait dengan PJK, tetapi perannya belum jelas seperti trigliserida, lipoprotein (a), *small*-LDL, homositein, fibrinogen, dan PAI-1. 4. Faktor risiko akibat beban plak aterosklerosis. Adanya plak aterosklerosis merupakan beban atau ancaman tercetusnya keadaan klinik berupa sindrom koroner akut.²

Menurut Ross,⁴ saat ini aterosklerosis dianggap sebagai penyakit inflamasi, dengan disfungsi endotel sebagai pemicunya. Hampir semua faktor risiko PJK mampu menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan tetap terjadi pada aterosklerosis, selama proses tersebut belum diintervensi dengan pengobatan, seperti pengendalian hipertensi, DM, dislipidemia, berhenti merokok, dan lain-lain. Hipotesis "*response to injury*" pada kejadian aterosklerosis yang dikemukakan Ross pada tahun 1999, telah mendorong sejumlah peneliti memusatkan perhatian pada LDL teroksidasi dan interaksinya dengan lapisan endotel vaskuler, baik pada kejadian penyakit kardiovaskular maupun diabetes. Berbagai laporan penelitian mengindikasikan bahwa LDL teroksidasi bukan saja bersifat toksik terhadap endotel vaskuler, tetapi juga menginduksi produksi ROS, sehingga terlibat langsung dalam patobiologi gangguan vaskuler. Sel endotel, sel otot polos vaskuler, dan makrofag merupakan sumber oksidan untuk modifikasi oksidatif terhadap fosfolipid. LDL teroksidasi tersebut dapat merusak lapisan sel endotel dan menginduksi sejumlah molekul adhesi seperti; E-selektin, p-selektin, ICAM-1, VCAM-1, serta sejumlah faktor kemotaktik seperti *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), dan *macrophage colony stimulating*

factor (MCSF). Berbagai laporan mengindikasikan bahwa dislipidemia, hipertensi, merokok, hiperglikemi, infeksi, dan hiperhomosisteinemi dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel melalui beberapa mekanisme. Gangguan fungsi endotel tersebut terutama ditunjukkan dengan berkurangnya persediaan NO atau prostasiklin (PGI₂), kejadian tersebut akan mengakibatkan penempelan monosit dan limfosit T pada lapisan sel endotel dan kemudian mengalami transendotelisasi ke dalam tunika intima.⁵

Didalam tunika intima, monosit akan berubah peran menjadi makrofag oleh MCSF. Makrofag kemudian akan mencerna lipoprotein yang sudah mengalami modifikasi melalui sejumlah *scavenger receptor* (terutama CD36 dan SR-A), maka terbentuklah sel busa (*foam cell*) yang merupakan cikal bakal dari *Fatty streak*. Bilamana hal tersebut berlangsung dalam jangka waktu lama maka terjadi plak aterosklerosis. Makrofag yang mengandung banyak lipoprotein akan menghasilkan matriks metaloproteinase (MMP), yang dapat menghancurkan dinding dari plak, sehingga terjadi interaksi langsung antara kolagen empat (IV) dengan komplemen dalam sirkulasi, yang akhirnya akan mengakibatkan terbentuknya trombus yang mencetuskan kejadian sindrom koroner akut.⁵

Telah dibuktikan juga bahwa pada subyek dengan penyakit kardiovaskuler dan DM, kadar hs-CRP akan meningkat, adiponektin akan menurun. Kedua marker tersebut yaitu adiponektin dan hs-CRP saat ini banyak diteliti dan beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan erat dengan kejadian penyakit kardiovaskuler dan DM dikemudian hari. Berbagai penelitian melaporkan kadar adiponektin rendah dikaitkan dengan kejadian PJK, DM tipe 2 dan sindroma metabolik. Funahashi dkk,⁶ yang mendapatkan

kadar adiponektin pada pasien DM dengan CAD, secara bermakna lebih rendah dibanding pasien dengan DM tanpa CAD. Pischon dkk (2004)³ mendapatkan kadar adiponektin yang tinggi berhubungan dengan penurunan risiko infark miokard dikemudian hari. Penelitian Kumada dkk⁷ mendapatkan, laki-laki dengan hipoadiponektinemia (kadar adiponektin 4,0 µg/mL) secara signifikan berisiko dua kali mendapatkan PJK, independen terhadap faktor risiko PJK lainnya.^{3, 7}

Dari uraian diatas menunjukkan bahwa adiponektin memegang peranan penting pada kejadian kardiovaskuler, oleh karena itu kami ingin meneliti apakah ada hubungan antara kadar adiponektin dengan luasnya PJK .

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas, maka pertanyaan pada penelitian ini adalah :

Apakah ada hubungan antara kadar adiponektin serum dengan banyaknya arteri koroner yang mengalami stenosis pada subyek yang menjalani pemeriksaan angiografi koroner?

C. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui hubungan antara kadar adiponektin serum dengan stenosis pada satu pembuluh darah koroner (*one-vessel disease*), stenosis pada dua pembuluh darah koroner (*two-vessel disease*), dan stenosis pada tiga pembuluh darah koroner (*three- vessel disease*).

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pemahaman mengenai hubungan antara kadar adiponektin serum dengan banyaknya pembuluh darah koroner yang mengalami stenosis pada subyek yang menjalani angiografi koroner.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memprediksi jumlah stenosis pembuluh darah koroner dengan melihat kadar adiponektin serum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PENYAKIT KARDIOVASKULER, JARINGAN LEMAK, DAN INFLAMASI.

1. PENYAKIT KARDIOVASKULER DAN INFLAMASI

Penyakit kardiovaskuler didasari oleh adanya aterosklerosis yang merupakan suatu proses yang multifaktorial. Pada proses aterosklerosis dikenal faktor-faktor risiko utama atau tradisional seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, obesitas, merokok, dan lain-lain, selain itu menurut Braunwald saat ini dikenal faktor risiko baru seperti; defisiensi estrogen, kadar homosistein, fibrinogen plasma, PAI-1, lipoprotein (a), D-Dimer, protein C-reaktif, dan faktor VII.²

Secara umum faktor-faktor risiko pada aterosklerosis dikelompokkan menjadi 4 kelompok yaitu; 1.Faktor risiko kausal, merupakan faktor yang jelas secara independen dapat menyebabkan proses aterosklerosis seperti hipertensi, DM, merokok, dan LDL-C. 2.Faktor risiko predisposisi seperti obesitas, inaktivitas fisik, sosial ekonomi, riwayat PJK dalam keluarga. Faktor risiko ini sangat kompleks dan dapat sebagai pencetus PJK pada pasien yang mempunyai faktor risiko kausal. 3. Faktor risiko kondisional, faktor ini terkait dengan PJK, tetapi perannya belum jelas seperti trigliserida, lipoprotein (a), *small-LDL*, homosistein, fibrinogen, PAI-1. 4.Faktor risiko akibat beban plak aterosklerosis. Adanya plak aterosklerosis merupakan beban atau ancaman terdeteksinya keadaan klinik berupa sindrom koroner akut.²

Menurut Ross⁴, saat ini aterosklerosis dianggap sebagai penyakit inflamasi, dengan disfungsi endotel sebagai pemicunya. Hampir semua

faktor risiko PJK mampu menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan tetap terjadi pada aterosklerosis, selama proses tersebut belum diintervensi dengan pengobatan, seperti pengendalian hipertensi, DM, dislipidemia, berhenti merokok, dan lain-lain. Hipotesis "*response to injury*" pada kejadian aterosklerosis yang dikemukakan Ross pada tahun 1999, telah mendorong sejumlah peneliti memusatkan perhatian pada LDL teroksidasi dan interaksinya dengan lapisan endotel vaskuler, baik pada kejadian penyakit kardiovaskular maupun diabetes. Berbagai laporan penelitian mengindikasikan bahwa LDL teroksidasi bukan saja bersifat toksik terhadap endotel vaskuler, tetapi juga menginduksi produksi ROS, sehingga terlibat langsung dalam patobiologi gangguan vaskuler. Sel endotel, sel otot polos vaskuler, dan makrofag merupakan sumber oksidan untuk modifikasi oksidatif terhadap fosfolipid. LDL teroksidasi tersebut dapat merusak lapisan sel endotel dan menginduksi sejumlah molekul adhesi seperti; E-selektin, p-selektin, ICAM-1, VCAM-1, serta sejumlah faktor kemotaktik seperti *monocyte chemotactic* protein-1 (MCP-1), dan *macrophage colony stimulating factor* (MCSF). Berbagai laporan mengindikasikan bahwa dislipidemia, hipertensi, merokok, hiperglikemi, infeksi, dan hiperhomosisteinemi dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel melalui beberapa mekanisme. Gangguan fungsi endotel tersebut terutama ditunjukkan dengan berkurangnya persediaan NO atau prostasiklin (PGI₂), kejadian tersebut akan mengakibatkan penempelan monosit dan limfosit T pada lapisan sel endotel dan kemudian mengalami transendotelisasi ke dalam tunika intima.⁵

Didalam tunika intima, monosit akan berubah peran menjadi makrofag oleh MSCF. Makrofag kemudian akan mencerna lipoprotein yang sudah mengalami modifikasi melalui sejumlah *scavenger receptor* (terutama CD36 dan SR-A), maka terbentuklah sel busa (foam cell) yang merupakan cikal bakal dari *Fatty streak*. Bilamana hal tersebut berlangsung dalam jangka waktu lama maka terjadi plak aterosklerosis. Makrofag yang mengandung banyak lipoprotein akan menghasilkan matriks metaloproteinase (MMP), yang dapat menghancurkan dinding dari plak, sehingga terjadi interaksi langsung antara kolagen IV dengan komplemen dalam sirkulasi, yang akhirnya akan mengakibatkan terbentuknya trombus yang mencetuskan kejadian sindrom koroner akut.⁵

2. JARINGAN LEMAK DAN INFLAMASI

Jaringan lemak yang dulu dianggap sebagai jaringan pasif, atau depot lemak, saat ini dikenal sebagai suatu organ endokrin yang aktif mensekresi beberapa hormon dan sitokin. Lebih dari satu dekade yang lalu, hubungan molekuler antara inflamasi dan obesitas yang pertama yaitu *Tumor necrosis factor- α* (*TNF- α*) telah ditemukan. Pada saat itu diketahui bahwa sitokin inflamasi ini mengalami ekspresi berlebihan pada jaringan lemak model tikus obes. Seperti juga pada tikus, *TNF- α* juga diproduksi dalam jumlah banyak di jaringan otot dan lemak pasien obese. Pemberian *TNF- α* rekombinan pada kultur sel dan hewan coba menyebabkan resistensi insulin. Tikus dengan *knock out* baik protein *TNF- α* maupun reseptornya mempunyai sensitivitas insulin yang lebih baik dibanding dengan kontrol.⁸

Sejak itu dengan cepat telah diketahui bahwa obesitas berhubungan dengan respon inflamasi yang luas dengan penemuan beberapa mediator inflamasi selain TNF- α yang dikenal dengan adipokin seperti interleukin-6, leptin, adiponektin, resistin, PAI-1, IL-1, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, CRP, dan lain-lain. Mediator-mediator ini kemudian yang mempengaruhi signal insulin dan sistem kardiovaskuler.⁹

Hasil penelitian epidemiologi di negara maju menunjukkan peningkatan prevalensi obesitas sejalan dengan meningkatnya prevalensi sindroma metabolik, PJK dan DM tipe 2, dimana kaitan antara obesitas dan DM tipe 2 lebih jelas pada obesitas sentral.¹⁰ Banyak penelitian yang membuktikan obesitas, khususnya obesitas sentral dihubungkan dengan resistensi insulin (RI). Pada obesitas didapatkan penurunan kadar adiponektin, penurunan tersebut berakibat terhadap penurunan efek adiponektin dan selanjutnya akan menyebabkan RI. Pada obesitas juga terjadi penurunan ekspresi reseptor adiponektin, penurunan tersebut akan menyebabkan resistensi adiponektin dan selanjutnya akan terjadi RI. Sebaliknya pada keadaan RI terjadi hiperinsulinemia dan penurunan ekspresi reseptor adiponektin.^{11, 12} Ogawa dkk¹³ yang meneliti anak-anak obese di Jepang mendapatkan, hipoadiponektinemia berhubungan erat dengan akumulasi lemak visceral dan sindroma metabolik.

B. FAKTOR RISIKO TRADISIONAL ATEROSKLEROSIS

Pada proses aterosklerosis dikenal faktor-faktor risiko utama atau tradisional seperti hipertensi, diabetes militus, dislipidemia, obesitas, merokok, dan lain-lain. Kelompok faktor risiko tradisional aterosklerosis ini dikenal dalam 2 kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain usia, jenis kelamin, dan riwayat keluarga menderita PJK. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah merokok, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, dan hiperurikemia.²

Merokok

Merokok merupakan salah satu faktor risiko tradisional pada PJK. Rokok berperan dalam patogenesis PJK melalui berbagai mekanisme, di antaranya rokok dapat menyebabkan kerusakan endotel secara langsung, menurunkan kadar *nitric oxide* (NO) dan menyebabkan peningkatan proliferasi sel otot polos pada lesi aterosklerosis. Merokok juga dapat mencetuskan trombosis koroner dengan cara meningkatkan agregasi trombosit dan perlekatan trombosit pada endotel.^{4, 14}

Obesitas

Obesitas adalah penimbunan jaringan lemak tubuh yang berlebihan. Obesitas dapat diukur dengan mengukur IMT dan lingkar pinggang.¹² Indeks massa tubuh abnormal berbeda pada setiap bangsa/ras, oleh karena itu WHO pada tahun 2000 membuat kriteria IMT untuk orang Asia. Bila IMT <18,5 kg/m²; kurus, 18,5– 22,9 kg/m²; normal, = 23 kg/m²; kegemukan, 23 kg/m² - 24,9 kg/m²; pre-obes, 25 -29,9 kg/m²; obes I dan = 30 kg/m²; obes II.¹⁵

Lemak tubuh terdistribusi pada dua tempat yang berbeda yaitu di abdomen dan gluteus. Pemeriksaan obesitas dengan cara mengukur IMT tidak dapat membedakan berat badan oleh karena otot atau lemak dan distribusi jaringan lemak. Pada pria lemak tubuh lebih banyak terdistribusi di bagian perut (obesitas sentral) sebaliknya pada wanita lebih banyak pada bagian gluteofemoral. Pemeriksaan baku emas obesitas sentral adalah dengan pemeriksaan pencitraan dengan CT scan, MRI dan Densitometri. WHO dan NCEP-ATP III merekomendasikan menggunakan lingkaran pinggang untuk menentukan adanya obesitas sentral. Kesepakatan WHO, ukuran lingkaran pinggang abnormal sebagai batasan obesitas sentral untuk orang Asia adalah = 90 cm untuk pria dan = 80 cm untuk wanita.¹⁶ Penelitian prospektif menunjukkan obesitas merupakan faktor risiko independen PKV.

Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kadar kolesterol HDL.¹⁷

Kolesterol LDL yang teroksidasi akan menginduksi ekspresi molekul adhesi, kemokin, sitokin-sitokin proinflamasi, dan mediator inflamasi lainnya pada makrofag dan sel-sel vaskular yang akan memicu terbentuknya aterosklerosis.

Selain LDL, partikel lipoprotein lainnya seperti VLDL juga berpotensi aterogenik. Dalam sirkulasi, VLDL besar yang kaya TG akan dipertukarkan dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL dan HDL. Pertukaran ini menyebabkan terbentuknya kolesterol LDL dan HDL yang kaya akan TG

tetapi miskin kolesterol ester. Kolesterol LDL yang seperti itu disebut juga kolesterol LDL kecil padat (*small dense LDL*) yang bersifat aterogenik. Kolesterol HDL yang kaya TG lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga ditemukan penurunan kolesterol HDL dalam plasma. Penelitian-penelitian melaporkan bahwa kadar trigliserida (TG) dan LDL tinggi maupun HDL yang rendah merupakan risiko terhadap PKV.^{4, 5}

Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko penting aterosklerosis. Data Framingham membuktikan hiperglikemia sebagai salah satu faktor risiko independen penyakit kardiovaskular. Mekanisme pasti hiperglikemia meningkatkan risiko PKV masih belum jelas hingga saat ini. Hiperglikemia dapat menyebabkan modifikasi makromolekul dengan membentuk *advanced glycation end products* (AGE). *Advanced glycation end products* yang berikatan dengan reseptor (*Receptor for Advance Glycation Endproducts* = RAGE) akan memicu produksi sitokin-sitokin proinflamasi pada sel endotel vaskular yang selanjutnya akan menyebabkan aterogenesis. Hiperglikemia juga dapat menimbulkan terjadinya stress oksidatif dimana hal ini menyebabkan terjadinya disfungsi endotel yang selanjutnya mencetuskan terjadinya proses inflamasi.

Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit yang dikenal sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler, pada hipertensi kadar angiotensin II biasanya meningkat. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor poten yang selain menyebabkan hipertensi dapat pula berperan pada aterogenesis dengan cara menstimulasi pertumbuhan sel otot polos. Angiotensin II juga meningkatkan aktivitas

lipoxigenase dari otot polos yang dapat meningkatkan inflamasi dan oksidasi LDL. Hipertensi juga dapat meningkatkan pembentukan *hydrogen peroxide* dan radikal bebas, yang kemudian akan menurunkan pembentukan NO oleh endotel, meningkatkan adhesi leukosit, dan meningkatkan resistensi perifer.⁴ *The Joint National Committee reports* merekomendasikan tekanan darah sistolis < 140 mmHg dan tekanan darah diastolis < 90 mmHg.

C. ADIPONEKTIN

1. Struktur adiponektin

Adiponektin adalah suatu protein yang mengandung 247 asam amino, terdiri dari domain globuler dengan terminal karboksil dan domain berkolagen dengan terminal amino.^{8, 11} Pada tahun 2001, studi klinis pertama yang mempublikasikan tentang peranan adiponektin terhadap peningkatan aktifitas insulin.¹⁸

Adiponektin disebut juga sebagai *adipocyte-related protein of 30 kDa* (ACRP30), *adipoQ*, *adipose most abundant gene transcript 1* (apM1) dan *gelatin-binding protein of 28 kDa* (GBP28), merupakan protein spesifik yang diproduksi oleh sel adiposit dan berperan pada homeostasis glukosa dan lipid. Adiponektin beredar di sirkulasi dalam konsentrasi yang cukup tinggi, sekitar 0,01% dari protein plasma.¹⁵ Adiponektin termasuk dalam superfamili kolagen yang larut dan memiliki struktur molekul mirip dengan *Collagen VIII, X, complement C1q* dan famili *TNF- α* . Adiponektin berada dalam sirkulasi sebagai *full length adiponectin* (fAd) dan *fragment globuler C terminal domain* (gAd), dimana fAd ukurannya lebih kecil dan banyak ditemukan pada plasma. Struktur multimer adiponektin diduga

berhubungan dengan fungsi protektifnya pada resistensi insulin dan atherosklerosis. Adiponektin mempunyai dua reseptor yaitu *AdipoR1* yang diproduksi di otot rangka dan *AdipoR2* yang diproduksi di hati.^{19, 20}

2. Mekanisme kerja adiponektin

a. Adiponektin sebagai faktor anti inflamasi

Adiponektin meningkatkan aktivitas insulin telah dibuktikan dari beberapa studi klinis baik secara *in-vivo* maupun *in-vitro*. Disamping itu adiponektin diyakini memiliki efek lain yaitu sebagai anti inflamasi. Dasar terjadinya aterosklerosis adalah inflamasi melalui beberapa mekanisme, antara lain: pertama, pada fase awal proses aterosklerosis adanya akumulasi lipoprotein seperti LDL khususnya Ox-LDL pada tunika intima dinding pembuluh darah, akan meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi seperti VCAM-1, ICAM-1, dan E-selectin. Hal ini akan menginduksi mediator-mediator kemo-atraktan untuk menempel pada dinding pembuluh darah, dan merubah monosit menjadi makrofag yang kemudian menjadi sel busa. Proses tersebut yang menjadi cikal bakal terjadinya ateroma pada proses aterosklerosis.²¹ Yang kedua, Aterosklerosis disebabkan adanya disfungsi endotel, yang mana hal ini menurunkan produksi NO oleh e-NOS. Adiponektin adalah golongan adipokin baru yang mempunyai peranan penting dalam berbagai efek biologis endotel pembuluh darah dan jaringan adiposa. Adiponektin dapat menghambat ekspresi VCAM-1, ICAM-1, dan E-selectin yang diinduksi oleh TNF-a, baik pada manusia maupun binatang. Telah dibuktikan, adiponektin mengalami penurunan dalam

sirkulasi pada CAD (*Coronary Artery Disease*). Pada manusia, kadar adiponektin secara bermakna lebih rendah pada keadaan CAD, resistensi insulin, termasuk DM tipe 2.⁵

Kadar adiponektin plasma pada penderita DM yang disertai dengan PJK, lebih rendah daripada pasien DM tanpa PJK. Hal ini mengisyaratkan bahwa adiponektin mungkin mempunyai fungsi sebagai anti-aterogenik. Penelitian yang dilakukan pada sel endotel aorta manusia menunjukkan bahwa adiponektin mengalami penurunan sesuai dengan *dose-dependent*, dalam hal ekspresi permukaan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), yang diketahui dapat memodulasi respon inflamasi endotel. Hubungan kadar adiponektin yang rendah dengan obesitas, resistensi insulin, PJK, dan dislipidemia menunjukkan bahwa adiponektin sebagai petanda atau marker untuk sindrom metabolik dan PJK.^{5, 7}

b. Anti-aterosklerosis

Studi eksperimental mengindikasikan bahwa adiponektin memiliki sifat anti-aterogenik dan anti-inflamasi. Perlengketan monosit pada lapisan endotel vaskuler yang kemudian mengalami transendotelisasi ke dalam tunika intima, berubah menjadi makrofag dan selanjutnya menjadi sel busa, hal ini merupakan tahapan penting dalam kejadian aterosklerosis.⁵

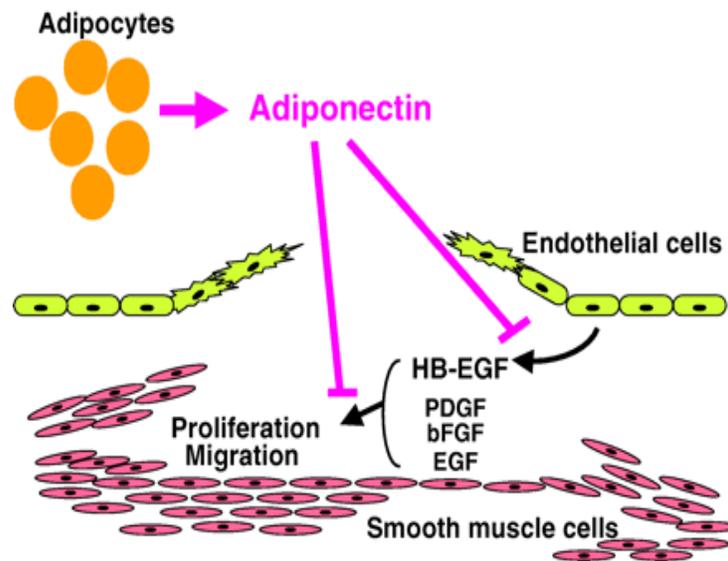
Kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan berbagai faktor risiko tradisional PJK seperti tekanan darah, kolesterol LDL, trigliserida dan berkorelasi positif dengan kolesterol HDL. Penelitian Pischon dkk³ pada studi kasus kontrol selama 6 tahun mendapatkan, kadar

adiponektin tinggi berhubungan dengan risiko kejadian infark miokard yang rendah pada laki-laki. Penelitian Kumada dkk⁷ mendapatkan, laki-laki dengan hipoadiponektinemia (kadar adiponektin 4,0 µg/mL) secara signifikan berisiko dua kali mendapatkan PJK, independen terhadap faktor risiko PJK lainnya.

Kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan petanda inflamasi seperti *hs-CRP* dan *TNF-α*.^{22, 23} Sebagai anti-inflamasi atau anti-aterogenik, adiponektin melindungi remodelling luka sel vaskuler melalui penghambatan mekanisme seluler pada proses atherosklerotik dengan mencegah melekatnya monosit pada sel endotel melalui penurunan ekspresi molekul adhesi, penurunan *uptake* LDL teroksidasi oleh makrofag melalui *scavenger receptor class A-1* serta menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos.²⁰

Adiponektin merupakan inhibitor sangat kuat terhadap ekspresi molekul adhesi seperti *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cellular adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *E-selectin*. Melalui penghambatan fosforilisasi *nuclear factor-κB* (NF-κB), adiponektin menghambat aktifitas *TNF-α* yang menginduksi NF-κB. Penghambatan NF-κB oleh adiponektin merupakan mekanisme molekuler utama dalam menghambat perlekatan monosit pada sel endotel. Adiponektin menghambat ekspresi reseptor makrofag *scavenger class A-1*, dimana akan terjadi penurunan *uptake* LDL teroksidasi oleh makrofag sehingga menghambat terbentuknya sel busa. Adiponektin melemahkan sintesis DNA yang diinduksi oleh *growth factor* termasuk *platelet-derived growth factor* (PDGF), *heparin-*

binding epidermal growth factor (HB-EGF), basic fibroblast growth factor dan mencegah proliferasi dan migrasi sel otot polos yang diinduksi oleh *HB-EGF*.^{8, 20} (Gambar 1)



Gambar 1. : Mekanisme molekuler adiponektin sebagai antiaterosklerosis
Dikutip dari: Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 31.²⁰

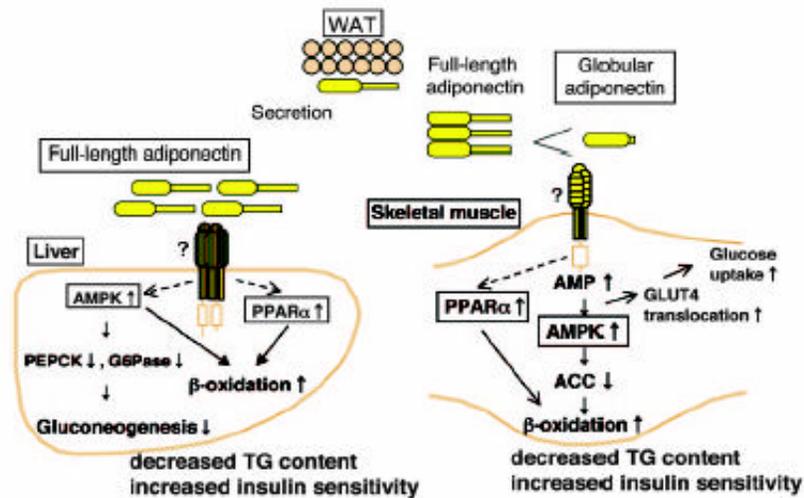
c. Meningkatkan sensitifitas insulin

Adiponektin di otot skeletal meningkatkan ekspresi molekul yang terlibat dalam transport asam lemak dan proses pembakaran asam lemak seperti *Acyl coenzym A oxidase (ACC)*. Perubahan-perubahan ini menyebabkan berkurangnya kadar trigliserida di otot, dimana penurunan kadar trigliserida akan menyebabkan perbaikan *insulin signal transductin*.⁸

Hasil penelitian pada tikus lipoatropik atau obese-diabetes yang diterapi dengan adiponektin rekombinan atau tikus *ob/ob* yang mengalami overekspresi adiponektin, terdapat peningkatan ekspresi

gen target *PPAR-α* seperti *ACC*, sehingga diduga adiponektin dapat meningkatkan pembakaran asam lemak dan pemanfaatan energi melalui aktivasi *PPAR-α* yang mengakibatkan penurunan trigliserida di hati dan otot, dimana hal tersebut akan meningkatkan sensitifitas insulin.^{8, 11}

Globular adiponektin dan *fAd* mempengaruhi kerja insulin melalui aktivasi *AMPK* sehingga terjadi oksidasi asam lemak dan peningkatan pengambilan glukosa di otot, sedangkan *fAd* membantu pengambilan glukosa di hati. Secara bersamaan adiponektin menstimulasi *ACC*, pembakaran asam lemak, pengambilan glukosa dan produksi asam laktat yang menyebabkan penurunan molekul-molekul yang terlibat pada proses glukoneogenesis di hati, dengan demikian adiponektin secara langsung mengatur metabolisme glukosa dan sensitifitas insulin.^{11, 15} (gambar 2)



Gambar 2 : Mekanisme kerja adiponektin melalui aktivasi *PPAR-α* dan *AMPK* di hati dan otot
 Dikutip dari: Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26:442.¹¹