

Artikel asli

HUBUNGAN ANTARA KADAR LEPTIN DAN ADIPONEKTIN PLASMA PADA PASIEN DENGAN DIALISIS RUTIN

I Gde Raka Widiana, Yenny Kandarini, Ketut Suwitra

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RS Sanglah, Denpasar

e-mail: rakawidiana@yahoo.com

ABSTRACT

RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM LEPTIN AND ADIPONECTIN IN PATIENTS WITH ROUTINE DIALYSIS

Leptin and adiponectin (ADPN) are adipokines with respective pro-atherogenic and anti atherogenic properties. In non-renal patients, both hyperleptinemia and hypo adiponectinemia are associated with cardiovascular complication. Relationships between serum leptin and ADPN in patients with dialysis is not consistently reported.

Objective of this study is evaluate relationships between serum ADPN and leptin in patients with dialysis. A cross sectional study was performed in and 54 HD and 22 CAPD patients.

Seventy six patients were enrolled this study, M/F 41/76, aged 48.4 ± 11.4 year, BMI 21.4 ± 2.7 kg/m², haemoglobin (Hb) 7.9 ± 1.5 mg/dL, blood sugar 94.8 ± 33.5 mg/dL, albumin 4.1 ± 0.4 g/dL, total-cholesterol 177.9 ± 46.3 mg/dL, triglyserida 164.4 ± 104.8 mg/dL, SC 14.3 ± 3.8 mg/dL, TNF α 14.40 ± 7.43 pg/mL, ADPN 17.6 ± 7.6 μ g/mL, leptin 13068 ± 23589 μ g/mL (log leptin 3.7 ± 0.59 μ g/ml). Using Spearman's rho analysis there were negative correlation between log-leptin and ADPN ($r = -0.39$, $p = 0.00$), and positive correlation between log leptin and Hb ($r = 0.25$, $p = 0.04$), insulin ($r = 0.44$, $p = 0.00$), total-cholesterol ($r = 0.34$, $p = 0.003$), triglyserida ($r = 0.41$, $p = 0.00$), and BMI ($r = 0.41$, $p = 0.00$), but there was no correlation between log-leptin and albumin, blood sugar, SC and TNF alfa. Using multiple regression to analyze relationship between ADPN and leptin, insulin, Hb, and dialysis modality, we found log leptin independently correlated with ADPN ($B = -0.402$, $p = 0.01$, 95%CI B: -1.24 to -0.32). Using multiple regression to analyzed relationship between ADPN with log-leptin, BMI, total cholesterol, and triglyserida, we found log leptin ($\beta = -0.3$, $p = 0.01$, 95%CI B: -0.98 to -0.13) and triglyserida independently correlated with ADPN ($\beta = -0.5$, $p = 0.00$, 95%CI B: -0.008 to -0.003).

Serum leptin and triglyseride relate with ADPN. Some metabolic parameters such as insulin resistance, anemia, dialysis modality, nutritional status (BMI and total cholesterol) have indirect relationship with ADPN may be through leptin secretion.

Keywords: leptin, adiponectin, dialysis

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan masalah utama yang sering ditemukan pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Kematian dini akibat penyakit kardiovaskuler menyumbang kepada lebih dari 50% kematian pasien dengan penyakit ginjal terminal. Angka kematian pasien gagal ginjal kronik dengan dialisis mencapai sekitar lebih dari 20% pertahun dan lebih dari

setengah angka kematian tersebut berhubungan dengan penyakit kardiovaskular.^{1,2} Data epidemiologi pada pasien dengan terapi dialisis, 40-75% pasien telah memiliki manifestasi kardiovaskular.² Penyakit ginjal kronik telah diklarifikasi berhubungan dengan peningkatan risiko terhadap angka kesakitan dan kematian penyakit kardiovaskular.³ dan merupakan *independent* dari faktor risiko kardiovaskular tradisional

seperti halnya hipertensi, hiperlipidemia, diabetes melitus, menopause, aktivitas fisik dan merokok. Walaupun faktor risiko tradisional mungkin bertanggung jawab pada sebagian kematian kardiovaskular dini, namun tidak sepenuhnya dapat menjelaskan angka kematian kardiovaskular yang tinggi pada pasien dengan gagal ginjal kronik. Sehingga akhir-akhir ini banyak perhatian difokuskan pada faktor risiko non-tradisional seperti inflamasi, malnutrisi dan aterosklerosis (sindroma MIA) yang menunjukkan bahwa inflamasi dan stres oksidasi secara bersama-sama berperan pada disfungsi endotel yang akhirnya menyebabkan atherosklerosis dini pada pasien penyakit ginjal tahap akhir.^{4,5}

Belakangan ini jaringan adiposa diketahui berfungsi sebagai sistem hormonal yang secara aktif mensekresikan berbagai protein yang diketahui sebagai adipositokin, adiponektin yang memiliki sifat antiinflamasi dan antiaterosklerosis, karena memiliki efek modulasi pada sel endotel.⁶ Adiponektin dilaporkan memiliki aktivitas meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa oleh otot rangka; menstimulasi oksidasi lemak pada otot rangka dan hati; meningkatkan signaling otot rangka, dan supresi glukoneogenesis di hati.⁷

Adiponektin adalah protein dengan 244 asam amino spesifik terhadap jaringan adiposa. Fungsi protein ini tidak sepenuhnya diketahui, namun efek antiaterogeniknya disebabkan oleh kemampuannya untuk menekan adesi monosit pada sel endotel dan makrofag yang kemudian berkembang menjadi sel busa (*foam cells*). Dengan demikian adiponektin dapat memodulasi respon inflamasi dari sel endotel pada cedera vaskuler.⁸ Selain itu, adiponektin dilaporkan dapat menekan aktivasi TNF- α yang diinduksi oleh nuclear factor (NF)- κ B sel endotel aorta manusia.⁸ Adiponektin beredar dalam sirkulasi dengan kadar berkisar 2-20 mg/L, merupakan 0,01% dari protein plasma total. Gen yang mengkode adiponektin, ApM1 berada pada kromosom 3q27 dari pasien yang rentan

terhadap diabete mellitus.⁷ Studi yang dilakukan oleh Anwar-Santoso, melaporkan pada 40 subyek kontrol (individu normal) median kadar adiponektin plasma 5,52 μ /dl.⁹ Zoccali *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa pada pasien dengan hemodialisis kadar adiponektin plasma sekitar 3 kali lebih tinggi daripada individu sehat.

Adiponektin sangat erat kaitannya dengan masa lemak tubuh, pada wanita sehat, dan pasien gemuk dilaporkan terdapat hubungan yang terbalik antara leptin dan adiponektin.^{10,11} Inflamasi berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas KV pada pasien PGK fase dialitik. Hung *et al.*¹² melaporkan hal serupa pada pasien HD etnik China. Peneliti ini melaporkan bahwa SGA (*subjective global assessment*), suatu petanda status nutrisi dan CRP merupakan prediktor independen terhadap kematian pada pasien yang menjalani HD. Pada PGK fase pre-dialitik dan fase dialitik, dilaporkan adanya kaitan yang erat antara penyakit aterosklerosis dan malnutrisi.

Leptin merupakan protein dengan berat molekul 17-kDa yang sekresi oleh adiposit, yang dikode oleh gen *ob*.^{13,14} Pada percobaan binatang didapatkan leptin menembus sawar darah otak dan menekan intake makanan melalui beberapa mekanisme. Leptin beredar dalam sirkulasi dalam bentuk bebas atau terikat dengan protein.¹⁵ Leptin serum ditemukan meningkat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Meningkatnya kadar leptin pada PGK berbeda dengan pada orang obese. Leptin diekskresikan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus dan degradasi pada tubulus renalis. Kadar leptin berkorelasi dengan kadar *C reactive protein* (CRP), diperkirakan inflamasi merupakan faktor yang penting pada terjadinya hiperleptinemia pada pasien PGK. Hiperleptinemia mungkin penting pada patogenesis inflamasi yang dihubungkan dengan kaheksia pada pasien PGK.¹³

Leptin serum merupakan adipokin yang bersifat pro-atherogenik sedangkan adiponektin serum merupakan adipokin yang bersifat anti-atherogenik. Pada pasien tanpa kelainan ginjal hiperleptinemia dan hipoadiponektinemia dihubungkan dengan terjadinya

komplikasi kardiovaskular.¹⁶ Pada pasien PGK terjadi peningkatan kadar adiponektin dan leptin serum. Masih belum jelas apakah tingginya kadar adiponektin pada pasien dengan penyakit ginjal memberikan proteksi terhadap kejadian kardiovaskular.¹⁰ Belum banyak laporan mengenai hubungan antara kadar adiponektin dan kadar leptin serum pada pasien dengan gagal ginjal kronik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar adiponektin serum dan kadar leptin serum pada pasien gagal ginjal kronik dengan dialisis rutin.

Selain itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi faktor risiko konvensional yang terdiri dari jenis kelamin, profil lipid yang terdiri dari kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL, diabetes mellitus dan hipertensi pada pasien dengan dialisis rutin, mencari korelasi antara kadar leptin serum dengan inflamasi yang diukur dengan TNF- α serum pada pasien dengan dialisis rutin, mencari korelasi antara kadar leptin serum dengan indeks masa tubuh pada pasien dengan dialisis rutin.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang (*cross-sectional study*), dengan populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien gagal ginjal yang menjalani dialisis regular paling sedikit selama 3 bulan yaitu hemodialisis dua kali seminggu dan CAPD dengan siklus pertukaran 3 kali sehari, di unit hemodialisis Divisi Ginjal dan Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, di RSUP Sanglah Denpasar. Penderita dengan penyakit infeksi akut, infeksi kronis, sepsis, menderita sirosis hepatis, penyakit keganasan, sedang menjalani terapi radiasi dieksklusi dari penelitian ini.

Semua subyek penelitian dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik meliputi pengukuran berat badan, tinggi badan dan pengukuran tekanan darah. Selanjutnya

semua penderita diambil sampel darah setelah puasa 12 jam, 10 cc di arteri akses secara aseptik dengan spuit 10 ml sekali pakai. Pada pasien HD dilakukan pengambilan darah dilakukan pada saat penusukan akses HD sebelum penggunaan heparin, sedangkan pada pasien CAPD sampel darah diambil setelah puasa 12 jam, pemeriksaan yang dilakukan adalah darah lengkap (pengukuran Hb, HCT, MCV, MCH, hitung leukosit dan trombosit), pemeriksaan kadar adiponektin, leptin, TNF- α , gula darah puasa, insulin puasa, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida, urea nitrogen pre HD, kreatinin dan albumin.

Pemeriksaan adiponektin serum dilakukan dengan metode elisa dengan reagen human adiponektin elisa *kt-cat* 376405. Pemeriksaan leptin serum dilakukan dengan alat human Leptin Immunoassay (Quantikine[®]) dengan tehnik enzyme immunoassay.

Analisis statistik

Untuk data numerik dilakukan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov, apabila data tersebut tidak berdistribusi normal, maka untuk dapat dilakukan uji hipotesis dengan asumsi distribusi normal dapat dilakukan transformasi data menggunakan transformasi logistik. Untuk data karakteristik pasien yang masuk ke dalam penelitian dilakukan analisis deskriptif seperti rerata (simpangan baku), median (inter-kuartil). Uji korelasi dipakai untuk melakukan uji statistik, dimana analisis Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara dua variabel data penelitian yang berdistribusi normal dan analisis Sperman digunakan untuk menilai data penelitian yang tidak berdistribusi normal. Uji regresi sederhana dan ganda (multipel) dipakai untuk melihat seberapa besarnya perubahan variabel independen dapat menjelaskan variabel dependen (r^2). Tingkat signifikansi ditentukan pada p kurang dari 0,05 dan interval kepercayaan ditentukan pada tingkat 95%. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk rata-rata \pm sd atau median. Data dianalisis dengan menggunakan spss standar versi 15.

HASIL

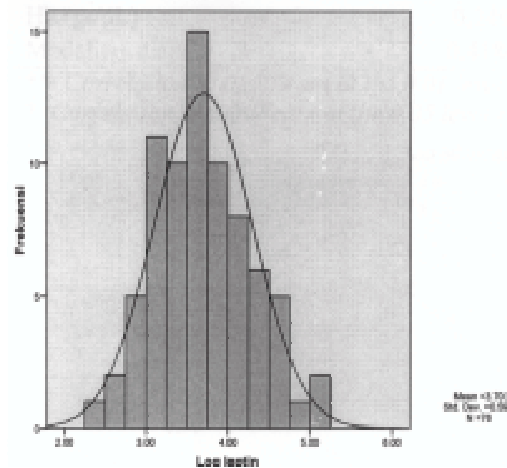
Karakteristik pasien yang ikut dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Dari 76 sampel penelitian 54 orang diantaranya menjalani hd dan 22 orang menjalani CAPD, dengan umur rata-rata $48,39 \pm 11,14$ tahun.

Tabel 1. Karakteristik pasien dialisis (N=76)

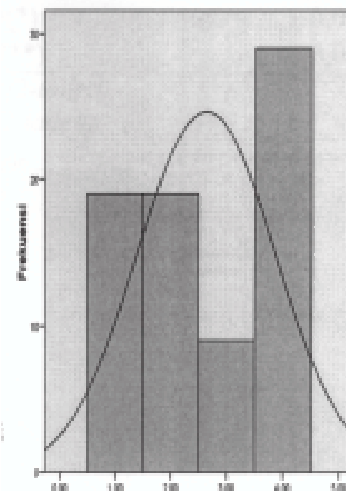
Parameter	Rerata \pm SB
Jenis kelamin (Laki/Perempuan)	41/35
Umur (tahun)	$48,39 \pm 11,14$
HD/CAPD	54/22
BMI (kg/m ²)	$21,35 \pm 2,68$
Hb (gr/dl)	$7,93 \pm 1,51$
Kreatinin (mg/dL)	$14,29 \pm 3,775$
BUN (mg/dL)	$65,51 \pm 36,08$
Kolesterol Total (mg/dL)	$177,90 \pm 46,30$
LDL (mg/dL)	$105,72 \pm 34,27$
HDL (mg/dL)	$42,38 \pm 13,17$
Trigliserida (mg/dL)	$164,35 \pm 104,82$
Albumin (g/dL)	$4,08 \pm 0,43$
Glukosa puasa (mg/dL)	$94,81 \pm 33,45$
TNF- _α (pg/mL)	$14,40 \pm 7,43$
Insulin (μU/mL)	$9,21 \pm 6,51$
Adiponektin (μg/mL)	$17,61 \pm 07,58$
Log adiponectin (μg/mL)	$1,18 \pm 0,25$
Leptin (pg/dL)	$13068,29 \pm 23589,71$
Log leptin (pg/mL)	$3,69 \pm 0,59$

Rerata kadar adiponektin serum $17,61 \pm 07,58$ μg/mL dengan nilai terendah $3,55$ μg/mL dan nilai tertinggi 25 μg/mL. Frekuensi distribusi menunjukkan bahwa serum adiponektin pada sample tidak berdistribusi normal (Z-KS= 1,88, p=0.02L). Setelah dilakukan transformasi logistik, didapatkan kadar adiponektin tetap

tidak berdistribusi normal (Z-KS=1,75, p=0,04). sehingga analisis dilakukan setelah adiponektin di ubah menjadi 4 kategori. Rerata kadar leptin serum $13068,29 \pm 23589,71$ μg/mL dengan nilai terendah 232 μg/mL dan nilai tertinggi 152500 μg/mL. Frekuensi distribusi menunjukkan bahwa leptin serum pada sample tidak berdistribusi normal (Z-KS=2,55, p=0,00). Setelah dilakukan transformasi logistik, didapatkan kadar leptin serum berdistribusi normal (Z-KS=0,538, p= 0,934). Lihat gambar 1, 2.



Gambar1. Frekuensi distribusi log Leptin serum pada pasien dialisis



Gambar 2. Frekuensi distribusi Adiponektin pada pasien dialisis

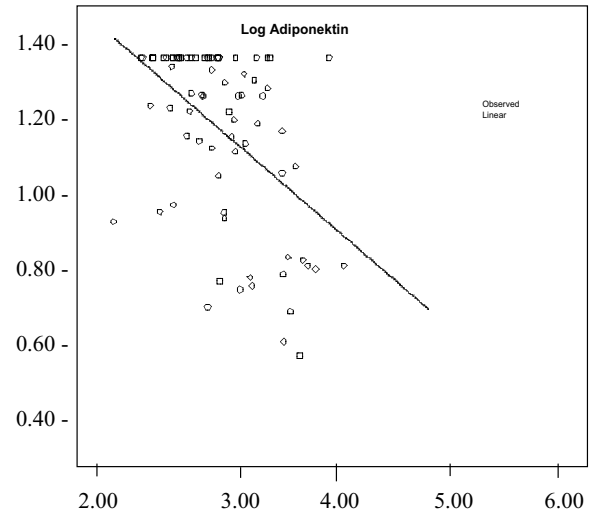
Setelah dilakukan analisis korelasi Spearman didapatkan hubungan yang bermakna antara log leptin dan beberapa variabel (tabel 2) yaitu: log adiponektin ($r = -0,39, p = 0,00$), IMT ($r = 0,41, p = 0,00$), trigliserida ($r = 0,41, p = 0,00$), kolesterol total ($r = 0,34, p = 0,003$), insulin ($r = 0,44, p = 0,00$), hemoglobin Hb ($r = 0,25, p = 0,04$), jenis kelamin ($r = 0,27, p = 0,02$), dan modalitas dialisis ($r = 0,42, p = 0,00$). Tidak didapatkan hubungan antara leptin dengan albumin, gula darah, SC dan TNF- α . Hubungan antara leptin dan adiponektin dapat dilihat pada gambar 3.

Tabel 2. Korelasi log leptin dan beberapa parameter metabolik (N=76)

Parameter	r	Nilai p
Log adiponektin ($\mu\text{g/mL}$)	-0,476(**)	0,000
Log TNF- α (pg/mL)	-0,098	0,398
IMT (kg/m^2)	0,408(**)	0,000
Kreatinin (mg/dL)	-0,035	0,761
LDL (mg/dL)	0,146	0,207
HDL (mg/dL)	0,024	0,835
Trigliserida (mg/dL)	0,405(**)	0,000
Kolesterol Total (mg/dL)	0,336(**)	0,003
Insulin ($\mu\text{U/mL}$)	0,439(**)	0,000
Glukosa puasa (mg/dL)	0,105	0,367
Albumin (g/dL)	0,133	0,251
Urea N praHD	-0,177	0,127
Hb (gr/dL)	0,249(*)	0,030
Modalitas dialisis	0,418(**)	0,000

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)



Gambar 3. Diagram pencar hubungan antara log leptin serum ($\mu\text{g/mL}$) dan log adiponektin ($\mu\text{g/mL}$) ($r = -0,476; p = 0,000$)

Untuk menilai pengaruh variabel tersebut terhadap hubungan antar leptin dan adiponektin dilakukan analisis regresi multipel dan didapatkan hubungan sbb (table 3). Pada analisis dengan regresi multipel antara ADPN dengan log leptin, insulin, Hb dan modalitas dialisis didapatkan hubungan yang bermakna antara ADPN dan leptin ($\text{beta} = -0,402, p = 0,01, 95\% \text{CI } -1,24 \text{ s.d } -0,32$), tetapi tidak didapatkan hubungan antara ADPN dengan insulin, Hb dan modalitas dialisis.

Tabel 3. Regresi multipel antara adiponektin (dependen) dan beberapa parameter

	Beta	p	Interval kepercayaan 95% untuk B	
			Batas bawah	Batas atas
Log leptin	-0,402	0,001	-1,242	-0,324
Insulin	-0,157	0,167	-0,068	0,012
Hb	-0,122	0,294	-0,270	0,083
Modalitas dialisis	0,020	0,871	-0,565	0,666

Pada analisis dengan regresi multiple antara ADPN dengan log leptin, IMT, kolesterol total, trigliserida didapatkan hubungan yang bermakna antara ADPN dan leptin (beta= -0,3, p= 0,01, 95% CI -0,98 -- 0,13) dan ADPN dengan trigliserida (beta= -0,5, p= 0,00, 95%CI-0,008 – -0,003).

Tabel 4. Regresi multiple antara adiponektin (dependen) dan beberapa parameter

	Beta	p	Interval kepercayaan	
			95% untuk B	
			Batas bawah	Batas bawah
Log leptin	-0,287	0,011	-0,982	-0,134
BMI	-0,069	0,495	-0,117	0,057
Kolesterol total	0,079	0,441	-0,003	0,007
Trigliserida	-0,496	0,000	-0,008	-0,003

PEMBAHASAN

Adiponektin merupakan sitokin antiinflamasi dan antiatherogenik yang dihasilkan oleh jaringan adipose dan terlibat dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa. Kadar adiponektin yang rendah berhubungan kuat dengan faktor risiko kardiovaskular yang sudah diketahui seperti dislipidemia, resistensi insulin dan inflamasi.¹⁰

Pada penyakit ginjal kronik kadar adiponektin serum meningkat diluar tipikal fisiologis yaitu $30,6 \pm 14,1 \mu\text{g/mL}$.¹⁷ Adiponektin serum pada penelitian ini kadar rerata $17,76 \pm 7,6 \mu\text{g/mL}$. Penelitian yang dilakukan oleh Sudhana *et al.*¹⁸ menemukan kadar rerata adiponektin pada pasien yang menjalani hemodialisis regular adalah $15,4 \mu\text{g/mL}$. studi yang dilakukan oleh Anwar-Santosa,⁹ melaporkan pada 40 subyek kontrol (individu normal) median kadar adiponektin plasma $5,52 \mu\text{g/mL}$. kadar rerata adiponektin pada penelitian ini sekitar 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu

normal. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Zoccali *et al.*¹⁰ melaporkan bahwa pada pasien dengan hemodialisis kadar adiponektin plasma sekitar 3 kali lebih tinggi daripada individu sehat. Masih belum jelas apakah tingginya kadar adiponektin pada pasien dengan penyakit ginjal memberikan proteksi terhadap kejadian kardiovaskular.¹⁰ penelitian kohort yang dilakukan oleh Zoccali¹⁰ mendapatkan kadar adiponektin plasma merupakan prediktor yang berbanding terbalik dengan hasil akhir kejadian vaskuler diantara pasien dengan penyakit ginjal terminal, dimana setiap peningkatan adiponektin $1 \mu\text{g/mL}$ menurunkan risiko sebesar 3%. Risiko kejadian kardiovaskular menjadi 1,56 kali lebih tinggi pada kelompok dengan kadar adiponektin $\leq 11,1 \mu\text{g/mL}$ dibandingkan dengan kelompok dengan kadar adiponektin $\geq 16,4 \mu\text{g/mL}$.

Selain peningkatan kadar serum adiponektin, beberapa faktor metabolik juga didapatkan meningkat pada pasien dengan gagal ginjal kronik seperti kadar kolesterol total, trigliserida dan IMT, dan leptin. Penelitian kami mendapatkan kadar leptin yang meningkat pada pasien gagal ginjal kronik dengan dialisis. Peningkatan kadar adiponektin pada pasien dengan penyakit ginjal kronis tidak dapat dijelaskan dari oversekresi oleh jaringan lemak. Ekspresi gen adiponektin (apm1) pada jaringan lemak berkurang pada pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Ginjal adalah organ utama yang berperan pada biodegradasi dan eliminasi adiponektin dari sirkulasi.^{11,19,20} Zoccali *et al.*¹⁰ dan Loocker *et al.*²¹ menyimpulkan bahwa tingginya kadar adiponektin pada pasien dengan penyakit ginjal disebabkan oleh karena menurunnya kliren adiponektin oleh ginjal. Zoccali *et al.*¹⁰ juga melaporkan bahwa kadar adiponektin juga dipengaruhi lebih kuat oleh bun daripada hormon sex dan adiponektin meningkat dengan bertambahnya umur karena penurunan fungsi ginjal. konsentrasi adiponektin yang tinggi pada pasien dengan dialisis menunjukkan bahwa adiponektin terkait dengan memburuknya fungsi ginjal. Shen²² melaporkan

tingginya kadar adiponektin disebabkan oleh perubahan dari sensitivitas reseptor adiponektin. saat ini masih belum jelas apakah peningkatan adiponektin plasma pada pasien dengan PGK karena menurunnya kliren adiponektin oleh ginjal atau mekanisme umpan balik tubuh karena meningkatnya faktor risiko kardiovaskular pada PGK.

Pada penelitian ini kami menemukan hubungan yang bermakna antara leptin serum dan beberapa parameter metabolik, yaitu, adiponektin, IMT, trigliserida, kolesterol total, insulin, hemoglobin, jenis kelamin, dan modalitas dialisis. Hasil yang sama dilaporkan oleh Nakazoni H²³ yang menemukan hubungan yang bermakna antara leptin dan IMT, kolesterol total, LDL, TG. Kami juga menemukan adanya korelasi antara modalitas dialisis dan kadar leptin. Dimana pada pasien dengan CAPD kadar leptin serum lebih tinggi daripada pasien dengan HD rutin. Beberapa peneliti juga melaporkan hasil yang sama yaitu kadar leptin lebih tinggi pada pasien dengan CAPD dari pada hemodialisis.²⁴⁻²⁷ Peningkatan kadar leptin pada pasien dengan CAPD tidak disebabkan oleh meningkatnya sekresi leptin tetapi lebih disebabkan oleh karena menurunnya ekskresi leptin oleh ginjal.²⁸ Teta *et al.*¹⁶ melaporkan tingginya kadar leptin pada pasien CAPD disebabkan oleh faktor inflamasi oleh cairan dialisis yang mengandung glukosa. Beberapa peneliti juga melaporkan bahwa leptin berkorelasi dengan IMT. Selain dengan IMT, leptin juga berkorelasi dengan prosentase lemak tubuh sehingga kadar leptin juga dapat sebagai petanda klinis dari jumlah lemak tubuh. Stevenkel *et al.*²³ melaporkan bahwa leptin sangat meningkat pada pasien PGK dengan kadar insulin yang tinggi. Hal ini mungkin karena pada PGK insulin resisten dan hiperinsulinemia berperan pada meningkatnya kadar leptin serum.

Pada penelitian ini kami mendapatkan hubungan negatif yang bermakna antara leptin dan adiponektin serum. Hasil ini menyokong penelitian sebelumnya pada

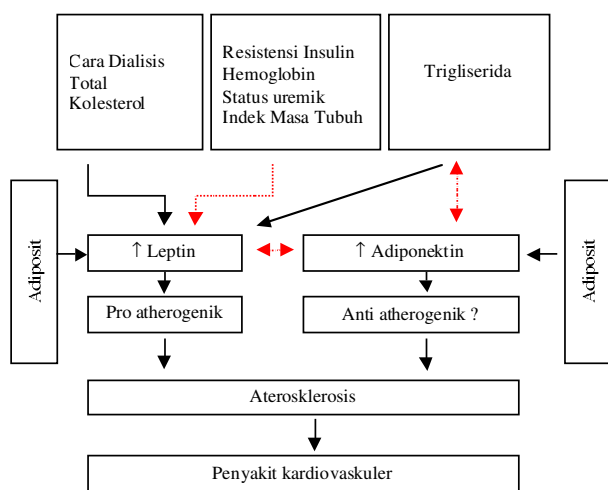
penelitian terhadap 353 wanita dewasa non diabetes dengan berat badan normal dan obese didapatkan adanya korelasi negatif antara adiponektin dan leptin, dan korelasi ini independen terhadap umur, BUN, tekanan darah, komposisi tubuh, lipid dan resistensi insulin.²⁹ Pada analisis dengan regresi multipel antara ADPN dengan log leptin, insulin, Hb dan modalitas dialisis didapatkan hubungan yang bermakna antara ADPN dan leptin, tetapi tidak didapatkan hubungan antara ADPN dengan insulin, Hb dan modalitas dialisis. Hal ini menunjukkan korelasi negatif antara leptin dan adiponektin independen terhadap resistensi insulin, hemoglobin, dan modalitas dialisis yaitu CAPD atau hemodialisis.

Pada analisis dengan regresi multiple antara ADPN dengan log leptin, IMT, kolesterol total, trigliserida didapatkan hubungan yang bermakna antara ADPN dan leptin dan ADPN dengan trigliserida. Tidak dijumpai hubungan antara adiponektin dan IMT dan kolesterol total. Hal ini menunjukkan bahwa korelasi negatif antara adiponektin dan leptin independen terhadap kolesterol total dan IMT, tetapi trigliserida mempunyai korelasi langsung dengan adiponektin atau melalui sekresi leptin. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa kadar leptin berhubungan dengan faktor-faktor atherogenik. Jorsal 2008 melaporkan bahwa kadar adiponektin yang tinggi merupakan prediktor terhadap mortalitas dan progresivitas dari PGK.³⁰ Hasil ini bertentangan dengan fungsi dari adiponektin yang merupakan adipokin yang bersifat anti inflamasi dan anti atherosklerosis. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Kolleritis yang menyatakan bahwa adiponektin pada laki-laki merupakan prediktor yang kuat terhadap progresivitas dari PGK.³¹

Pada pasien PGK terjadi peningkatan baik adiponektin maupun leptin, masih belum jelas apakah peningkatan leptin yang mengakibatkan respon peningkatan adiponektin. Apakah peningkatan adiponektin dan leptin keduanya yang menyebabkan

kematian prematur kardiovaskular pada pasien PGK masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Teta *et al.*¹⁶ melaporkan suatu marker yang baru untuk atherosklerosis yaitu ratio leptin/adiponektin. Ratio leptin/adiponektin meningkat pada pasien dengan peritoneal dialysis yang konsisten dengan peningkatan dari risiko kardiovaskular.

Dari hasil analisis diatas dibuat hubungan antara kadar leptin dan adiponektin serum pada pasien dengan dialisis rutin dapat kita lihat pada bagan di bawah ini:



Gambar 4. Hubungan antara kadar leptin serum dan adiponektin serum dan beberapa parameter metabolik pada pasien dengan diálisis rutin (garis hitam: hubungan langsung; garis putus-putus: hubungan terbalik)

KESIMPULAN

Dari analisis hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa: leptin serum dan trigliserida berkorelasi dengan adiponektin. Beberapa parameter metabolik seperti resistensi insulin, anemia, modalitas dialisis, status nutrisi (IMT dan kolesterol total) mempunyai hubungan tidak langsung dengan adiponektin, mungkin melalui sekresi leptin.

SARAN

Perlu dilakukan pengendalian variabel-variabel inflamasi yang lain yang mempengaruhi produksi leptin maupun adiponektin dan penelitian dengan desain penelitian prospektif untuk melihat hubungan antara adiponektin dan leptin dan komplikasi kardiovaskular pada pasien dengan dialisis rutin..

UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan kepada: Ka. Divisi dan Staf Ginjal dan Hipertensi Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar, residen penyakit dalam Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar, perawat di unit hemodialisis RSUP Sanglah Denpasar, Lab Prodia Denpasar yang telah membantu terlaksananya penelitian ini. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi sampel penelitian ini

DAFTAR RUJUKAN

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004;351:1296-305.
2. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-38.
3. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005.p.1048-56.
4. Stenvikel P, et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1303-9.

5. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Linholm B, Pecoits-Filho R., et al. IL-10, IL-6 and TNF- α : central factors in altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1261-73.
6. Diez JJ, Iglesias P. The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;140:292-300.
7. Wiecek A, Adamczak M, Cudek J. Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties. Editorial comment. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:981-88.
8. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte derived protein inhibit endothelial nf-kappa b signaling through camp dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
9. Anwar Santoso. Hipoadiponektinemia sebagai faktor risiko infark miokard akut melalui peningkatan konsentrasi S-ICAM dan TNF- α plasma. Disertasi Program Pasca Sarjana Unud. 2005.
10. Zoocali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
11. Egziaber FG, Bernhard J, Funahashi T, et al. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2004;20:129-33.
12. Hung CY, et al. Nutritional and inflammatory markers in the prediction of mortality in Chinese hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005;100:20-6.
13. Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiecek A. The adipose tissue as a source of vasoactive hormones and cytokine with a potential role in the pathogenesis of cardiovascular and renal disease. *Rev Port Nefrol Hipert* 2006;20(2):81-91.
14. Norton PA. Affect of serum leptin on nutritional status in renal disease. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1119-25.
15. RH Mak1, W Cheung1, RD Cone. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney International* 2006;69:794-7.
16. Teta D, Mailard M, Halabi G, Burnier M. The leptin/adiponectin ratio: Potential implications for peritoneal dialysis. *Kid Int* 2008;73: S112-S118.
17. Mitsnefes M, Kartal J, Khoury P, et al. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:46-50.
18. IW Sudhana, K Suwitra, IG Widiana, et al . Relationship between dialysis modality and plasma adiponectin level. *Nephrology* 2007;12(2):1018.
19. Vandana M, Lijun L, Xuelei W, Tom G, Vaidyanathapuram B, Magdalena M, Arena AP, Geralg JB, Jhon W, Allan JC, Andrew S, Mark J. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:2599-606.
20. Andrezj W, Marcin A, Jerzy C. Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;10:1093.
21. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, et al. Adiponectin concentration are influenced by renal function and diabetes duration in pima Indians with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:4010-17.
22. Shen Y, Peake PW, Kelly JJ. Should we quantify insulin resistance in patients with renal disease? *Nephrology* 2005;10:599-605.
23. Nakazono H, Nagake Y, Ichikawa H, Makino H. Serum leptin concentration in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998;80:35-40.

24. Wan, et al. Association between adiponectin levels, leptin levels, and lipid profile in dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27(Supplement 3):7.
 25. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, et al. Plasma immunoreactive leptin concentration in endstage renal disease. *Clin Sci* 1997; 93:119-26.
 26. Heimbürger O, et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1423-30.
 27. Kokot F, et al. Does PTH influence leptin concentration in hemodialyzed uremic patients? *Nephron* 1999;82:372-3.
 28. Cumin F, Baum HP, Levens N. Mechanism of leptin removal from the circulation by the kidney. *J Endocrinol* 1997;155:577-85.
 29. Matsubara M, et al. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration in normal-weight and obese woman. *European Journal Endocrinology* 2002;147:173-80.
 30. Jorsal A, et al. Serum adiponectin predict all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney International* 2008;78:1794-7.
 31. Kollerits et al. Gender specific association as a predictor of progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *Kidney International* 2007;71:1279-86.
-