

Artikel asli

## KADAR ADIPONEKTIN PLASMA PADA PASIEN YANG MENJALANI HEMODIALISIS DI RUMAH SAKIT SANGLAH DENPASAR

Surya Sanjaya, Ketut Suwitra

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar

Email: SuryaSanjaya46@yahoo.com

### ABSTRACT

Adiponectin, a cytokine with anti-inflammatory properties that is secreted from adipose tissue. Adiponectin has been shown to be a predictor of cardiovascular events in the general population and patients who undergoing hemodialysis. The aim of this study is to evaluate serum adiponectin in patient undergoing regular hemodialysis.

A cross sectional study involved 53 reguler hemodialysis patient at Sanglah hospital. Inclusion criteria was patient undergoing regular hemodialysis more than three month and twice a week. We exclude severe infections, abnormality of liver functions test, malignancies and diabetes mellitus.

The mean of age and abdominal circumference was  $48.01 \pm 12.3$  years old and  $79.5 \pm 9.99$  cm. Systolic and diastolic blood pressure pre hemodyalisis was  $140 \pm 20.7$  mmHg and  $83.3 \pm 10.7$  mmHg. Systolic and diastolic blood pressure post hemodialysis was  $148.6 \pm 23.6$  mmHg and  $85.6 \pm 11.5$  mmHg, respectively. We found serum level of calcium  $9.5 \pm .97$  mmol/l, inorganic phospat  $6.4 \pm 2.1$  mmol/l, BUN  $84.8 \pm 19.9$  mg/dl, serum creatinin  $16.1 \pm 3.9$  mg/dl, hemoglobine levels  $7.7 \pm 1.4$  g/dl and blood glucose levels  $92.9 \pm 1.4$  mg/dl. Serum levels of adiponectin was  $15.4 \pm 5.98$  mg/l compare with normal levels 5.52 mg/l. Levels of serum adiponectin in regular hemodialysis patients is three fold higher than normal population.

Keywords: hemodialysis, adiponectin

### PENDAHULUAN

Adiponektin merupakan sebuah *collagen like protein* yang ditemukan dan diproduksi oleh sel lemak. Adiponektin plasma sering berhubungan dengan penurunan risiko kardiovaskular pada pasien yang tidak menderita penyakit ginjal. Beberapa laporan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar adiponektin pada pasien hemodialisis reguler, *peritoneal dialysis* dan gagal ginjal terminal.<sup>1,2</sup> Jaringan lemak (*adiposa*) adalah kumpulan sel yang terdapat pada organ setiap individu dan berperan sebagai tempat penyimpanan trigliserida yang dapat dilepaskan melalui proses lipolisis. Peningkatan simpanan lipid

akan mengakibatkan peningkatan ukuran sel lemak hingga berdiameter 25 – 200  $\mu$ m. Sel adiposit memiliki peranan yang sangat penting melalui jalur sekresi aktif yang tidak hanya melepaskan produk konvensional (*housekeeping genes*), tetapi juga melepaskan faktor-faktor endokrin dan parakrin yang biasanya disebut adipokin. Bukti-bukti menunjukkan bahwa jaringan lemak mengeluarkan sejumlah substansi metabolik aktif yang melibatkan sitokin proinflamasi. Substansi ini adalah leptin, adipsin, resistin, angiotensinogen, *tumor nekrosis factor* (TNF), *plasminogen-activator inhibitor type-1* dan interleukin-6 (IL-6). Selanjutnya pada pasien dengan obesitas dan pasien yang mengalami gangguan kliren kreatinin, seperti pada pasien gagal

ginjal kronik akan mudah mengalami resistensi insulin dan aterosklerosis.<sup>2,3</sup>

Adiponektin merupakan produk dari gen transkrip-1 (apM1), yang secara berlebihan diekspresikan pada jaringan lemak, terdiri dari struktur protein asam amino 244 yang homolog dengan kolagen VII, kolagen X, dan fraksi komponen C1q. Adiponektin dilaporkan terdapat pada plasma manusia dalam ug/ml dan meliputi 0,01 % dari total protein plasma. Adiponektin serum menurun pada obesitas, menandakan adanya gangguan regulasi adiponektin yang mungkin berhubungan dengan obesitas. Kadar adiponektin juga menurun pada diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung koroner dan dislipidemia.<sup>4</sup>

Beberapa studi *in vitro* menunjukkan bahwa adiponektin mempunyai peranan penting dalam penghambatan respon inflamasi dan respon anti aterogenik. Kadar glukosa, insulin dan metabolisme lipoprotein abnormal sering ditemukan pada pasien gagal ginjal terminal dan hal ini juga merupakan kondisi yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (koroner) dan respon proinflamasi. Kadar adiponektin plasma juga dilaporkan meningkat pada pasien gagal ginjal terminal yang belum melakukan dialisis dan pada pasien yang mengalami dialisis (hemodialisis dan peritoneal) teratur. Zoccali, *et al.*<sup>4</sup> menemukan bahwa proteinuria juga mempunyai hubungan yang kuat terhadap sirkulasi adiponektin.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui karakteristik pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis dan hubungan antara kadar adiponektin plasma dengan durasi menjalani hemodialisis di unit hemodialisis RSUP Sanglah.

#### BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di unit hemodialisis RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian adalah 53 orang pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis teratur selama lebih dari tiga bulan dengan frekuensi dua kali

seminggu. Pengumpulan data dilakukan dari bulan Januari sampai April 2007, semua sampel adalah orang Indonesia dan berumur diatas 20 tahun. Hemodialisis dilakukan dengan menggunakan *dialiser diacetat cellulose*, aliran darah 200 ml/menit, dan dialisat *flow* 400 ml/menit. Pengobatan rutin seperti obat anti hipertensi, kalsium karbonat, asam folat tetap diberikan secara rutin. Tujuan penelitian ini dijelaskan kepada pasien dan keluarga sebelum pasien setuju untuk diikutsertakan pada penelitian. Komite etika fakultas kedokteran Universitas Udayana dan direktur RSUP Sanglah telah mengizinkan penelitian ini.

Pemeriksaan fisik meliputi pengukuran berat badan sebelum dan setelah hemodialisis, pengukuran tekanan darah sebelum dan setelah hemodialisis, pengukuran lingkaran lengan atas, lingkaran pinggang dan lingkaran perut. Pengambilan darah dilakukan untuk pemeriksaan hemoglobin, gula darah, kadar *blood urea nitrogen*, albumin, kadar kalsium, fosfat anorganik dan pengukuran kadar adiponektin serum. Darah vena diambil dari pasien hemodialisis pada saat dialisis pagi hari dan pemeriksaan adiponektin plasma dilakukan pada keadaan penderita puasa sedikitnya 8 jam dengan alat *microplate reader 530* serta menggunakan metode ELISA (*human adiponektin ELISA kit-cat 376405*).

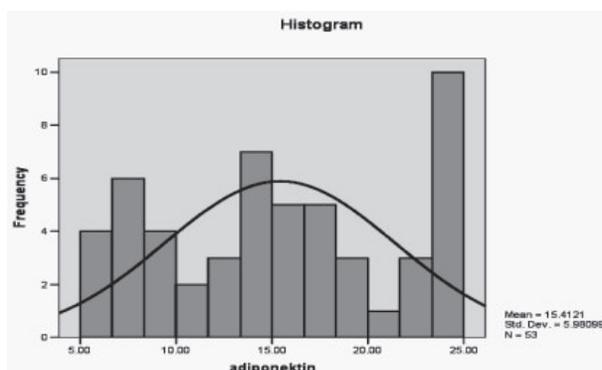
Hasil penelitian disajikan dalam bentuk rerata  $\pm$  SD dan median (minimum – maksimum). Data dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer dan data yang didapatkan akan diuji dengan menggunakan tes Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui distribusi data.

#### HASIL

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis reguler dan nilai rata-rata adiponektin. Selain itu juga dicari korelasi antara tekanan darah sistolik dan diastolik serta durasi menjalani hemodialisis dengan adiponektin plasma.

Tabel 1. Karakteristik pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis reguler

Karakteristik pasien (n = 53)	Rerata (± SD)
Usia (tahun)	48,01 ± 12,3
Berat badan pre hemodialisis (kg)	58,36 ± 11,2
Berat badan post hemodialisis (kg)	56,1 ± 11,0
Tekanan darah sistolik pre hemodialisis (mmHg)	140,37 ± 20,75
Tekanan darah diastolik pre hemodialisis (mmHg)	83,39 ± 10,73
Tekanan darah sistolik post hemodialisis (mmHg)	148,67 ± 23,61
Tekanan darah diastolik post hemodialisis (mmHg)	85,66 ± 11,52
Lingkar lengan atas (cm)	25,52 ± 3,44
Lingkar pinggang (cm)	87,77 ± 9,65
Lingkar perut (cm)	79,50 ± 9,99
Kalsium plasma (mmol/l)	9,58 ± 0,97
Phospat anorganik plasma (mmol/l)	6,45 ± 2,15
Albumin plasma (g/dl)	3,72 ± 0,48
BUN (mg/dl)	84,87 ± 19,99
Kreatinin plasma (mg / dl)	16,12 ± 3,90
Hemoglobin (g/dl)	7,76 ± 1,44
Glukosa darah (mg/dl)	92,94 ± 14,73



Gambar 1. Kadar adiponektin plasma pada gagal ginjal kronik dengan hemodialisis teratur

Dari tabel histogram di atas dapat dilihat bahwa kadar rerata adiponektin plasma pada pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis adalah 15,41 ug/ml (SD ± 5,98).

Tabel 2. Nilai rerata adiponektin pada pasien gagal ginjal dengan hemodialisis reguler

	N	Mean	SD	Minimum	Maximum
Adiponektin(ug/ml)	53	15,41	5,98	5,83	23,69

Tabel 3. Analisis multivariat antara tekanan darah sistolik dan diastolik dengan adiponektin

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
( constant )	-1,569	6,158		-,255	,800
TD sistolik pre HD	,088	,058	,309	1,525	,134
TD diastolik pre HD	,057	,111	,104	,515	,609

#### a. Variabel dependen: adiponektin

Tabel 4. Korelasi antara durasi hemodialisis (bulan) dengan kadar adiponektin plasma

		Adiponektin lamahd	
Spearman's rho adiponektin	correlation coefficient	1,000	-,036
	Sig.(2-tailed)		,796
	N	53	53
Lamahd	correlation coefficient	-,036	1,000
	Sig.(2-tailed)	,796	
	N	53	53

Kadar rerata adiponektin plasma pada pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis reguler adalah 15,41 ug/ml (SD ± 5,98), nilai terendah 5,83 ug/ml dan nilai tertinggi 23,69 ug/ml. Dengan menggunakan analisis regresi linier multipel didapatkan korelasi antara tekanan darah sistolik dan diastolik dengan kadar adiponektin plasma yang tidak bermakna (B = 0,08; p < 0,13 dan B = 0,05; p < 0,60). Pada penelitian ini ditemukan korelasi negatif antara durasi menjalani hemodialisis dengan kadar adiponektin plasma (r = -0,36; p = 0,79).

## PEMBAHASAN

Adiponektin manusia terdiri dari 244 asam amino (28 kDa) dan termasuk protein faktor komplemen C1q. Adiponektin terdiri dari peptida amino, rantai pendek *non helical*, 22 kolagen G-X-Y atau G-X-X berulang yang membentuk formasi kolagen *triple helix* dan *globular head* pada gugus karboksil terminus homolog dengan subunit C1q, globular kolagen tipe VIII dan tipe X.<sup>4,7</sup> Analisis biokimia terhadap

adiponektin dilakukan dengan berbagai metode yang melibatkan teknik kromatografi, analisis kecepatan pengendapan, denaturasi *sodium dodecylsulfate-polyacrylamide* elektroforesis yang menghasilkan beberapa bentuk esensial adiponektin homotrimer, yang selanjutnya membentuk kompleks multimer yang lebih besar. Adiponektin dalam plasma ditemukan dalam bentuk trimer dan *hexamer*. secara kolektif akan disebut *oligomer low molecular weight* (LMW) dan *multimer high molecular weight* (HMW).<sup>6,7</sup>

Kadowaki, *et al.*<sup>7</sup> mengidentifikasi reseptor adiponektin pada otot skletal manusia untuk gAd dan menemukan rantai DNA tunggal yang ditandai dengan protein yang dinamakan AdipoR1 dan homolog kedua yang dinamakan dengan AdipoR2. Dengan analisis blot diketahui bahwa AdipoR1 mRNA sebagian terdapat pada otot skletal. AdipoR2 diekspresikan terbatas pada liver dan terekspresi pada sel-sel hepatosit.<sup>9</sup>

Adiponektin terdapat dalam plasma dalam bentuk trimer, heksamer dan berat molekul tinggi. Pemecahan produk adiponektin dikenal sebagai adiponektin globular (gAd) yang juga ditemukan dalam plasma. Aktifitas biologi adiponektin masih kontroversi, tetapi adiponektin berat molekul tinggi mempunyai peranan yang menguntungkan. Globular adiponektin secara signifikan lebih poten dalam menghambat resistensi insulin dibandingkan adiponektin yang tidak dipecah. Globular adiponektin juga merupakan stimulator yang poten untuk aktifitas *nuclear factor kB* (NF-kB) yang menginduksi ekspresi proinflamasi dan adhesi molekul gen pada sel endotel vaskular. Kadowaki, *et al.*<sup>7</sup> juga melaporkan bahwa adiponektin dipecah oleh *leucocyte elastase* yang disekresi oleh aktifitas monosit atau neutrofil. Patofisiologi pemecahan adiponektin secara *invivo* dapat terjadi pada inflamasi yang dapat menyebabkan proses aterosclerosis.

Ekspresi adiponektin terjadi dari stadium intermedia dan ditemukan pada jaringan lemak putih dan coklat. Beberapa studi menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan sekresi adiponektin dari jaringan lemak visera atau subkutan, seperti penelitian

oleh Spiegelmen, *et al.*<sup>6</sup> yang menemukan ekspresi adiponektin mRNA menurun pada keadaan obesitas dan penelitian yang dilakukan oleh Matsuzawa, *et al.*<sup>10</sup> menemukan kadar adiponektin pada laki-laki lebih rendah dibandingkan perempuan dan meningkat pada keadaan kehilangan berat badan (*weight loss*). Faktor lain yang mempengaruhi kadar adiponektin adalah usia dan kehamilan. Adiponektin mRNA juga ditemukan pada sel parenkim hati penderita steatosis. Secara imunohistokimia, adiponektin ditemukan pada sel endotel pada pembuluh darah portal dan sinusoid hati. Ekspresi adiponektin juga ditemukan pada otot skletal dalam keadaan inflamasi dan pada osteoblast walaupun secara fisiologi masih belum jelas.

Investigasi secara *in vivo* menunjukkan bahwa adiponektin diregulasi secara akut (4 – 6 jam) pada keadaan puasa, dengan melibatkan reseptor nuklear. Pada orang sehat, sirkulasi adiponektin dipengaruhi faktor diurnal, yang ditandai dengan penurunan lebih dari 30% pada malam hari. Beberapa bukti menunjukkan bukti bahwa androgen dan estrogen mempunyai peranan negatif pada produksi adiponektin. Restriksi kalori lebih dari tiga bulan menyebabkan peningkatan adiponektin di sirkulasi dan sensitivitas insulin.<sup>6</sup>

Metabolisme dan klirens adiponektin sampai saat ini masih belum jelas. Adiponektin oligomer bersifat stabil dan tidak dipengaruhi oleh perubahan dari satu bentuk ke bentuk lainnya. Adiponektin HMW mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan adiponektin LMW (9 vs 4,5 jam), walaupun multimer HMW diklirens lebih cepat dibandingkan LMW. Kadar adiponektin pada urine ditemukan tiga kali lebih rendah dari pada di plasma, yang secara signifikan meningkat pada pasien dengan makroalbuminuria dan berkorelasi positif dengan albumin urine. Penemuan ini menunjukkan bahwa ginjal berperan pada klirens adiponektin dan mungkin terdapat mekanisme kompensasi yang meringankan kerusakan mikrovaskular pada stadium lanjut dari nefropati diabetik dengan peningkatan produksi adiponektin.<sup>6</sup> Kadar adiponektin plasma pada penyakit gagal ginjal

kronik ditemukan lebih tinggi diatas kadar fisiologi ( $30,6 \pm 14,1$  ug/ml) dan hal ini diduga berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal dimana diketahui bahwa ginjal mempunyai peranan pada biodegradasi dan eliminasi adiponektin.

Adiponektin dikenal sebagai suatu sitokin anti inflamasi yang berperan sebagai proteksi penyakit kardiovaskular pada sindroma metabolik dan pasien gagal ginjal kronik. Penelitian yang dilakukan Fruebis, *et al.*<sup>5</sup> bertujuan menguji fungsi adiponektin pada metabolisme lemak dan hubungannya dengan kematian kardiovaskular menggunakan berbagai jenis adiponektin rekombinan. Penelitian ini menggunakan adiponektin rekombinan melalui sistem ekspresi bakterial dan menghasilkan suatu bentuk adiponektin rantai panjang atau globular. Pemberian bentuk adiponektin yang diproduksi oleh bakteri ini akan menurunkan kadar glukosa, asam lemak bebas dan trigliserida serta meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak dalam otot.

Adiponektin yang dihasilkan oleh sistem ekspresi mamalia lebih menyerupai struktur dan fungsi dari adiponektin endogen yang bersirkulasi dalam plasma. Efek adiponektin pada hati ditemukan bahwa dengan pemberian adiponektin akan menghasilkan penurunan kadar glukosa plasma. Hal ini terjadi akibat penurunan keluaran glukosa hepatic dan supresi terhadap gen glukoneogenik. Dalam otak, pemberian adiponektin intraserebrovaskular mengakibatkan penurunan berat badan dan masa lemak. Perubahan ini berkaitan dengan peningkatan pengeluaran energi dan tidak diikuti dengan efek peningkatan makan. Di dalam jantung, adiponektin memiliki efek kardioprotektif poten dan menurunkan ukuran infark miokardial dalam suatu model reperfusi iskemik kardiak.<sup>7,8</sup>

Adiponektin berada dalam kuantitas mikrogram dan sangat cepat berganti. Karena itu penggunaan adiponektin sebagai terapi protein bersifat sangat terbatas, kecuali diaplikasikan pada kondisi akut seperti pada infark miokard akut. Meski demikian sangat jelas bahwa peningkatan kadar adiponektin memiliki

banyak efek menguntungkan dalam sensitifitas insulin, inflamasi dan profil lipid. Penemuan awal menunjukkan kadar adiponektin serum berkorelasi terbalik dengan obesitas. Penelitian yang dilakukan oleh Kadowaki, *et al.*<sup>9</sup> menemukan adanya hubungan antara adiponektin dengan semua gejala sindroma metabolik. Adiponektin berkorelasi terbalik dengan faktor risiko kardiovaskular seperti dislipidemia dan kadar adiponektin serum yang tinggi akan menurunkan risiko infark miokard.

Terdapat hubungan antara adiponektin plasma dengan fungsi ginjal yang diukur dengan laju filtrasi glomerulus pada individu yang sehat, hipertensi esensial, hipertensi renovaskular, gagal ginjal kronik non diabetik, diabetes melitus tipe 1 dengan nefropati, dan pasien dengan transplantasi ginjal. Kadar adiponektin dalam plasma manusia adalah sekitar 5 ug/mL.<sup>5</sup> Pada pasien hemodialisis, kadar adiponektin serum ditemukan hampir tiga kali lebih tinggi dibandingkan nilai normal pada populasi.<sup>2,5</sup> Pada penelitian kami, dari 53 pasien gagal ginjal dengan hemodialisis teratur ditemukan rerata mempunyai kadar adiponektin  $15,4 \pm 5,98$  ug/ mL dibandingkan populasi normal 5,0 ug/mL. Dengan menggunakan analisis regresi linier multipel kami mendapatkan korelasi positif antara tekanan darah sistolik dan diastolik dengan kadar adiponektin plasma yang tidak bermakna ( $B = 0,08$ ;  $p < 0,13$  dan  $B = 0,05$ ;  $p < 0,60$ ) dan terdapat korelasi negatif antara durasi menjalani hemodialisis (mulai melakukan hemodialisis sampai dilakukan penelitian) dengan kadar adiponektin plasma ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,79$ ).

Peningkatan kadar adiponektin plasma pada pasien gagal ginjal kronik tidak dapat dijelaskan dari adanya proses oversekresi oleh jaringan lemak. Ekspresi gen adiponektin (apM1) pada jaringan lemak berkurang pada pasien dengan gagal ginjal kronik. Ginjal adalah organ utama yang berperan pada biodegradasi dan eliminasi adiponektin dari sirkulasi. Ekspresi gen yang rendah pada pasien gagal ginjal kronis dapat dijelaskan dengan adanya mikroinflamasi yang sering terjadi pada pasien gagal ginjal kronik. Pada populasi umum sebagaimana halnya pada pasien

hemodialisis, terdapat hubungan yang ditemukan antara konsentrasi adiponektin plasma dan *high sensitivity C reactive protein* (hsCRP). Selain hal diatas juga dari studi eksperimental ditemukan bahwa TNF $\alpha$  dan IL6 menghambat ekspresi gen pada jaringan lemak. Ekspresi reseptor adiponektin pada pasien gagal ginjal kronik sampai saat ini belum banyak diteliti tetapi kadar adiponektin plasma ditemukan meningkat diatas nilai normal pada pasien hemodialisis rutin, dialisis peritoneal dan pasien gagal ginjal terminal.<sup>5, 13</sup>

Zoccali, *et al.*<sup>4</sup> menyatakan bahwa kadar adiponektin plasma yang rendah pada pasien gagal ginjal diketahui sebagai faktor risiko kardiovaskular. Penelitian ini melibatkan 227 pasien hemodialisis tanpa tanda gagal jantung. Dilakukan *follow up* selama 31 bulan, ditemukan 95 kejadian kardiovaskular yang fatal dan tidak fatal. Kadar adiponektin plasma pada pasien dengan kejadian kardiovaskular secara signifikan lebih rendah dari pada pasien lainnya (13,7 vs 15,8 ug/ml). Becker, *et al.*<sup>15</sup> mengamati pasien gagal ginjal kronik ringan sampai sedang dan bukan disebabkan diabetes (GFR 38 – 96 ml/mnt). Ditemukan bahwa pasien gagal ginjal kronik dengan riwayat kejadian kardiovaskular ditandai bahwa kadar adiponektin plasma yang rendah secara bermakna dibandingkan dengan pasien yang tanpa komplikasi kardiovaskular (4,1 vs 6,4 ug/ml).

Becker, *et al.*<sup>15</sup> juga menemukan hubungan antara kadar adiponektin dengan prevalensi penyakit kardiovaskular pada analisis potong lintang dan hubungan kadar adiponektin yang rendah dengan insiden penyakit kardiovaskular pada pasien gagal ginjal non diabetes. Hal sebaliknya ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Menon, *et al.*<sup>16</sup> yang mendapatkan bahwa kadar adiponektin plasma yang tinggi berhubungan dengan peningkatan angka kematian pada pasien gagal ginjal kronik stadium 3 dan 4. Adanya peningkatan 1 ug/ml adiponektin berhubungan dengan peningkatan angka kematian sebesar 3% akibat semua penyebab kematian dan peningkatan sebesar 6% akibat penyakit kardiovaskular.

Maeda, *et al.*<sup>12</sup> melakukan penelitian kohort pada pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis dan menemukan hubungan negatif yang signifikan antara kadar adiponektin serum dengan *left ventricular mass* dan hubungan positif yang signifikan antara adiponektin plasma dengan *diastolic function index*. Hal ini menunjukkan adanya konsentrasi adiponektin plasma yang rendah merupakan faktor risiko baru terhadap hipertropi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik pasien hemodialisis.

Adanya kekurangan adiponektin akan menyebabkan bertambahnya hipertropi jantung yang konsentris dan peningkatan angka mortalitas, hal ini menunjukkan bahwa adiponektin dapat menghambat hipertropi yang terjadi pada miokardium. Adanya globular adiponektin pada plasma akan menstimuli secara poten NF-kB pada fibroblast jantung. Faktor transkripsi NF-kB sangat penting untuk regulasi gen yang terlibat dalam proses inflamasi dan respon proliferasi. Globular adiponektin juga menginduksi ekspresi gen MCP1 dan IL6 pada fibroblast jantung, yang signifikan dihambat oleh penghambat NF-kB.<sup>7</sup> Tidak banyak studi yang meneliti mengenai hubungan adiponektin plasma dengan penyakit kardiovaskular pada pasien gagal ginjal. Saat ini terdapat studi yang tidak menemukan perbedaan kadar adiponektin antara pasien dengan atau tanpa riwayat penyakit kardiovaskular pada pasien hemodialisis tetapi ada yang menemukan kadar adiponektin yang tinggi dihubungkan dengan risiko penyakit kardiovaskular lebih besar pada pasien gagal ginjal.<sup>3</sup>

Perbedaan hasil antara beberapa studi diatas dengan Becker, *et al.* mungkin karena perbedaan pada studi populasi, perbedaan beratnya derajat gagal ginjal dan variasi dalam *multivariate adjusted analysis*. Beberapa hal yang dapat menjelaskan kenapa adiponektin plasma dapat digunakan sebagai penanda untuk peningkatan risiko penyakit kardiovaskular adalah akumulasi adiponektin pada pasien gagal ginjal kronik sekaligus menandakan adanya malnutrisi pada pasien gagal ginjal. Terdapat beberapa penjelasan yang menyatakan bahwa

adiponektin dihubungkan dengan kehilangan berat badan secara sekunder sebagai respon terhadap peningkatan kebutuhan energi dan ini ditunjukkan adanya korelasi adiponektin dengan indeks massa tubuh dan serum albumin. Kadar adiponektin yang tinggi pada pasien gagal ginjal serupa dengan pasien dengan gagal jantung, ini menunjukkan status nutrisi dan prognosis.<sup>4,7</sup> Gabriel, *et al.* menemukan bahwa adiponektin berhubungan terbalik dengan tekanan darah sistolik yang signifikan ( $p < 0,05$ ), lingkar pinggang ( $p < 0,001$ ), trigliserida ( $p < 0,001$ ), glukosa 2 jam setelah makan ( $p < 0,05$ ) dan kolesterol HDL ( $p < 0,001$ ).

Terdapat juga hubungan antara adiponektin dan angka kematian akibat komplikasi kardiovaskular dengan indeks massa tubuh, albumin dan terdapat korelasi yang bermakna dengan status nutrisi pada pasien gagal ginjal. Data ini menunjukkan bahwa pasien gagal ginjal tidak seperti pada populasi umum dan kadar adiponektin merefleksikan adanya proses patologi yang melibatkan malnutrisi.<sup>6</sup> Tohru I, *et al.*<sup>17</sup> menemukan bahwa kadar adiponektin plasma menurun setelah keberhasilan transplantasi ginjal.

Penelitian yang dilakukan oleh Maeda, *et al.*<sup>14</sup> menunjukkan bahwa pada angka kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular, adiponektin berperan sebagai faktor antiinflamasi dengan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi dan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B. Hambatan terhadap NF- $\kappa$ B yang dimediasi adiponektin pada sel endotelial dalam menurunkan ekspresi dari adesi vaskular molekuler seperti *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *intracellular adhesion molecular 1* (ICAM-1), menunjukkan bahwa adiponektin dapat mencegah aktifitas monosit. Selanjutnya, adiponektin akan menghambat formasi plak aterosklerosis melalui kemampuannya untuk menghambat formasi sel busa dan stimulasi proliferasi sel otot polos. Data *in vitro* juga mendukung penemuan dari penelitian *in vivo* pada tikus dan manusia dengan bukti yang kuat bahwa adiponektin protektif terhadap terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular.<sup>15</sup>

## KESIMPULAN

Kadar adiponektin dalam plasma manusia normal adalah sekitar 5 ug/ml. Pada pasien hemodialisis, kadar adiponektin serum ditemukan hampir tiga kali lebih tinggi dibandingkan nilai normal pada populasi dan penelitian kami yang melibatkan 53 pasien hemodialisis teratur ditemukan rerata mempunyai kadar adiponektin  $15,4 \pm 5,98$  ug/ml dibandingkan populasi normal 5,0 ug/ml. Terdapat juga korelasi yang tidak bermakna antara tekanan darah sistolik dan diastolik dengan kadar adiponektin plasma serta korelasi negatif antara durasi menjalani hemodialisis dengan kadar adiponektin plasma.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Rocco B, Annamaria B, Franco B, Annamaria S, Alessandra B, Maria M. Low fat adiponectin expression is associated with oxidative stress in non diabetic humans with chronic kidney disease-impact on plasma adiponectin concentration. *Am J Physiol* 2007;293:47-54.
2. Fitsum GE, Jacques B, Tohru F, Aoumeur HA, Denis F. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;20:1.
3. Vandana M, Lijun L, Xuelei W, Tom G, Vaidyanathapuram B, Magdalena M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2006;17: 2599-606.
4. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Nat Med* 2001;98:10.
5. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte secreted protein enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.

6. Andrzej W, Marcin A, Jerzy C. Adiponectin - an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;10:1093.
7. Poirier P, Alpert M. Heart disease. In: Eckel R, editor. *Obesity mechanisms and clinical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p.181-241.
8. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prints JB. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. In: Donnelly R, Garber A, Caterson I, editors. *Diabetes, obesity and metabolism*. Vol 8. Brisbane: Blackwell Publishing; 2006.p.264-80.
9. Hattori Y, Hattori S, Akinomoto K, Nishikimi T, Suzuki K, Matsuoka H, et al. Globular adiponectin activates nuclear factor-kB and activating protein-1 and enhances angiotensin II - induced proliferation in cardiac fibroblasts. *ADA* 2007;56:346-50.
10. Jolanta M, Jacek M, Slawomir W. Adiponectin, leptin and thyroid hormone in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy, are this related? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;2(1):145-52.
11. Robert H, Wai C. Adiponekines and gut hormones in end stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;27:298-302.
12. Nobert S, Barbara V, Tohru F, Yuji M, Eric R, Christian W. Plasma adiponectin level with fat oxidation in human. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;10:1016.
13. An W, Kim S, Kim K, Nam H, Bae H, Park Y, et al. Association between adiponectin levels, leptin levels and lipid profile in dialysis patients. *Peritoneal Dialysis* 2007;27(3 ):19.
14. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H et al. Diet induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;8:731-7.
15. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-4.
16. Menon V, Greene T, Balakrishnan VM, Pereira AA, Beck GJ, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Nephrol* 2006;17:1606-2599.
17. Iwahori T, Asishawa T, Kuzuoka K, Kihara Y, Konno O, Johjima J, et al. Serum concentrations of Adiponectin and serum amyloid A in patients with end-stage renal disease and following successful kidney transplantation. *Dialysis and Transplantation* 2006;55(11):693-700.