

PERBEDAAN KADAR RESISTIN ANTARA PENDERITA  
DENGAN DAN TANPA PENYAKIT JANTUNG  
KORONER

THE DIFFERENCE OF RESISTIN LEVELS BETWEEN PATIENT  
WITH AND WITHOUT CORONARY HEART DISEASE



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2  
dan memperoleh keahlian dalam bidang Patologi Klinik

Tjhi Megawati

PROGRAM PASCASARJANA  
MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PATOLOGI KLINIK  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2008

# TESIS

## PERBEDAAN KADAR RESISTIN ANTARA PENDERITA DENGAN DAN TANPA PENYAKIT JANTUNG KORONER

disusun oleh  
Tjhi Megawati

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 19 September 2008  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Purwanto AP, Sp.PK (K)  
NIP. 131 252 963

dr. Nyoman Suci W, MKes, Sp.PK  
NIP. 132 163 891

Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana UNDIP

dr. Purwanto AP, Sp.PK (K)  
NIP. 131 252 963

Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA (K)  
NIP. 130 352 249

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, September

2008

Penulis

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : dr. Tjhi Megawati  
NIM Magister Biomedik : G4A004028  
NIM PPDS I Patologi Klinik : G3R004111  
Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta, 2 Oktober 1976  
Agama : Buddha  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. Lulus SD Buddhis Silaparamita Tahun 1988
2. Lulus SMP Buddhis Silaparamita Tahun 1991
3. Lulus SMA St. Agustinus Tahun 1994
4. Lulus Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti Jakarta Tahun 2002
5. PPDS I Patologi Klinik Universitas Diponegoro Semarang
6. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang

### C. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua : Ayah : T. Budi Suyanto  
Ibu : Oei Lam Keet
2. Nama Suami : dr. Albert Susanto, SpKK
3. Nama Anak : Maio Alois Susanto

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas anugerah dan kemurahanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "Perbedaan kadar resistin antara penderita dengan dan tanpa penyakit jantung koroner". Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana S2 dan PPDS I Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian utama dan paling ditakuti dimana interaksi antara proses inflamasi dan faktor risiko metabolik berperan penting dalam perkembangan dan progresivitas PJK serta manifestasi lain aterosklerosis. Resistin sebagai petanda biologi yang menggabungkan tanda inflamasi dan metabolik merupakan petanda yang menjanjikan untuk menentukan risiko penyakit kardiovaskuler aterosklerotik. Studi klinis tentang pengukuran kadar resistin pada manusia masih terbatas dan juga memberikan hasil yang tidak konsisten. Sampai dengan dewasa ini, pemeriksaan kadar resistin masih terus berkembang dalam keterlibatannya pada penyakit jantung dan penggunaannya masih dalam tahap penelitian dan belum dipergunakan dalam pelayanan kesehatan rutin ataupun indikasi. Di Indonesia, informasi yang tersedia dalam literatur tentang peran resistin dalam perkembangan PJK masih sedikit dan penelitian mengenai kadar resistin antara penderita PJK dan tanpa PJK belum ada., oleh karena itu peneliti tertarik untuk menelitinya.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada dr. Purwanto Adhipireno, SpPK (K) selaku pembimbing utama dan Ketua Program Studi Patologi Klinik FK UNDIP, serta dr.Nyoman Suci W, MKes, SpPK selaku pembimbing kedua atas semua doa, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih dengan tulus

atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS.Med, Sp.And, Rektor Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
2. Prof. drs. Y. Warella, M.PA, PhD, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
3. Prof. dr. H. Soebowo, SpPA (K), Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
4. Prof. dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K), Ketua Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
5. dr. Soejoto, PAK, SpKK (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
6. dr. Budi Riyanto, Msc, SpPD, KPTI, Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
7. Seluruh staf pengajar PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP, para guru kami : dr. MI. Tjahjati, SpPK; dr. Imam Budiwijono, SpPK (K) ; dr. Banundari RH, SpPK (K) ; dr. Indranila KS, SpPK ; dr. Herniah AW, SpPK ; dr. Ria Triwardhani, SpPK ; dr. Nyoman Suci, MKes, SpPK yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
8. Seluruh tim penguji, Prof. dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K); dr. Sodikur Rifqy, SpJP ; dr. Niken Puruhita, M.Sc, SpGK; Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA

(K) FIAC, yang telah berkenan memberikan masukan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.

9. Ayah, Ibu dan mertua tercinta, yang telah membesarkan, memberikan perhatian dan mendidik dengan penuh kasih sayang dan mendoakan, mengarahkan, memberikan semangat, dorongan serta nasihat yang berharga selama menempuh pendidikan maupun dalam kehidupan.
10. Suami tercinta, Albert, dan putra kami, Maio, serta kakak dan adik ipar tercinta, atas segala kasih, doa, dukungan, semangat, bantuan serta pengertian sampai selesainya pendidikan ini.
11. Teman sejawat Residen Patologi Klinik : dr. Juwairiyah; dr. Yekti; dr. Agus; dr. Rachmania; dr. Ima; dr. Andreas; dr. Birhasani; dr. Widiastuti; dr. Emmy; dr. Kristiawan; dr. Muji; dr. Benny; dr. Ina, dr. Rini, dr. Dian; dr. Meita; dr. Emma; dr. Laily; dr. Kaban; dr. Ety; dr. Lia; dr. Leni; dr. Rosyid, yang selalu memberi bantuan, dukungan dan semangat selama pendidikan ini.
12. Para Sejawat Alumni Patologi Klinik FK UNDIP : dr. Suryani Trismiasih, SpPK ; dr. Nyoman Suci MKes, SpPK ; dr. Anna Martiana, SpPK ; dr. Erma Lestari, SpPK ; dr. Harun Nurrachmat, SpPK ; dr. Junaedi Wibawa, SpPK ; dr. Wahyu Siswandari, SpPK dan dr. Indrayani Padmosoedarso, SpPK, dr. Edy Purwanto, SpPK; dr. Prima A, SpPK; dr. Lily Vincencia, SpPK serta dr. Danis Pertiwi, SpPK, yang banyak mendukung dan mendoakan selama pendidikan ini.
13. Seluruh staf laboratorium RS. Dr. Kariadi dan khususnya sub divisi Patologi Klinik RS Dr. Kariadi yang telah banyak membantu, membimbing dan bekerja sama selama kami menempuh program pendidikan ini.
14. Pasien-pasien UPJ RS Dr. Kariadi dan staf Ruang Kateterisasi UPJ yang telah membantu dan berpartisipasi dalam penelitian ini, serta mendukung dan membantu dalam doa.
15. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangannya, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta

pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu. Tak lupa kami memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua.Amin.

Semarang, September 2008

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Penelitian-penelitian Sebelumnya	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Penyakit Jantung Koroner ( PJK )	8
2.1.1. Definisi	8
2.1.2. Patofisiologi	8
2.1.3. Aterosklerosis	9
2.1.3.1. Aspek Molekuler Aterosklerosis	10
2.1.3.2. Aspek Seluler Aterosklerosis	15

2.1.4.	Faktor-faktor risiko PJK	16
2.1.5.	Gambaran Klinis PJK	17
2.1.6.	Diagnosis PJK	18
2.1.7.	Pemeriksaan Laboratorium	19
2.2.	Resistin	20
2.2.1.	Definisi	20
2.2.2.	Struktur dan Sintesis	21
2.2.3.	Genetika	23
2.2.4.	Peran Metabolik Resistin	25
2.2.4.1.	Resistin dan Obesitas	25
2.2.4.2.	Resistin Dalam Homeostasis Glukosa	27
2.2.5.	Peran Potensial Resistin Dalam Inflamasi	29
2.2.6.	Hubungan Antara Resistin Dengan PJK	31
2.2.7.	Metode Pemeriksaan Resistin	33
2.3.	Kerangka Teori	36
2.4.	Kerangka Konsep	37
2.5.	Hipotesis	37
2.6.	Keterbatasan Penelitian	37
<b>BAB 3</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	<b>38</b>
3.1.	Disain Penelitian	38
3.2.	Ruang Lingkup Penelitian	38
3.2.1.	Lingkup Wilayah	38
3.2.2.	Lingkup Waktu	38
3.2.3.	Lingkup Ilmu	38
3.3.	Populasi dan Sampel	38
3.3.1.	Populasi	38
3.3.2.	Sampel Penelitian	39
3.3.2.1.	Kriteria Inklusi	39
3.3.2.2.	Kriteria Eksklusi	39
3.3.3.	Besar Sampel	40
3.4.	Alur Kerja	41

3.5.	Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional Variabel	41
3.5.1.	Variabel Bebas	41
3.5.2.	Variabel Tergantung	42
3.5.3.	Definisi Operasional Variabel	42
3.6.	Cara Kerja	42
3.7.	Prosedur Pemeriksaan Resistin	43
3.8.	Analisis Data	44
3.9.	Etika Penelitian	45
BAB 4	HASIL	46
BAB 5	PEMBAHASAN	49
BAB 6	SIMPULAN DAN SARAN	53
6.1.	Simpulan	53
6.2.	Saran	53
	DAFTAR PUSTAKA	54

## DAFTAR SINGKATAN

ADSF	Adipose Tissue Specific Secretory Factor
Akt / PI 3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
CAC	Coronary Artery Calcification
CK	Creatine Kinase
CRP	C-Reactive Protein
ECG	Electrocardiography
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
ET-1	Endothelin-1
FIZZ	Found In Inflammatory Zones
HMM	High Molecular Mass
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IL-6	Interleukin-6
IMT	Indeks Massa Tubuh
LDH	Lactat Dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LMM	Low Molecular Mass
LpPLA2	Lipoprotein-associated Phospholipase A2
LPS	Lipopolysaccharide
MCP-1	Monocyte Chemmoattractant Protein-1
MCSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MMP	Matrix Mettaloproteinase
mo-LDL	modified-LDL
NACB	National Academic Clinical Biochemistry
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor Kappa B
NO	Nitrit Oksida

NSTEMI	Non ST Elevasi Miokard Infark
ox-LDL	oxidized-LDL
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCR	Polymerase Chain Reaction
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PTX3	Pentraxin 3
RELM	Resistin-Like Molecule
RETN	Gen Resistin
RETNLA	Resistin Like $\alpha$
RETNLB	Resistin Like $\beta$
RETNLG	Resistin Like $\gamma$
SKA	Sindroma Koroner Akut
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SOCS-3	Suppressor Of Cytokine Signalling-3
STEMI	ST Elevasi Miokard Infark
sTNF-R2	soluble TNF- $\alpha$ Receptor2
Th	<i>T-helper</i>
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
TRAF-3	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor-3
UAP	Unstable Angina Pectoris
UPJ	Unit Perawatan Jantung
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptors

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Fagosit mononuklear pada aterogenesis	12
Gambar 2. Peran limfosit T dalam aterogenesis	13
Gambar 3. Gambar skematik pembentukkan ateroma	14
Gambar 4. Efek aktivasi dari infiltrasi LDL pada inflamasi di arteri	15
Gambar 5. Formasi homodimer dan heterodimer mungkin memberi spesifisitas fungsi dari hormon keluarga resistin	22

## DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel	Karakteristik dasar penderita PJK dan tanpa PJK	46
1.		
Tabel	Median kadar resistin	47
2.		
Tabel	Jumlah <i>vessel disease</i> pada penderita PJK	48
3.		

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical clearance
- Lampiran 2. Lembar dan informed consent
- Lampiran 3. Kuesioner penelitian
- Lampiran 4. SPSS hasil penelitian



## ABSTRAK

Latar Belakang : Resistin, suatu protein plasma baru, termasuk dalam keluarga polipeptida yang mensekresi sistein dan diproduksi oleh monosit/makrofag pada manusia. Resistin berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas pada tikus, juga didapatkan di atheroma pada manusia, menunjukkan resistin berperan potensial dalam aterosklerosis. Kadar resistin telah dilaporkan meningkat pada penyakit jantung koroner (PJK), sementara data mengenai resistin pada orang Indonesia masih kurang. Penelitian ini membandingkan kadar resistin antara penderita PJK dan tanpa PJK.

Tujuan Penelitian : Membuktikan bahwa kadar serum resistin pada pasien PJK lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK.

Disain dan Metoda : Pendekatan belah lintang dengan 40 spesimen darah dari 40 pasien, berdasarkan adanya stenosis arteri koroner dibagi menjadi 2 kelompok, PJK dan tanpa PJK. Kadar serum resistin diukur dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Data dianalisis dengan uji Mann-Whitney.

Hasil : Kadar serum resistin lebih tinggi pada penderita PJK dibandingkan tanpa PJK (14,00 dan 9,82 ng/ml, secara berurutan);  $p < 0,05$ . Kadar serum resistin juga berbeda bermakna antara penderita PJK [Median resistin,  $n=20$  : 14,00 (5,70-40,08) ng/ml] dan tanpa PJK, [ $n=20$  : 9,82 (4,12-15,9) ng/ml ];  $p=0,02$ .

Kesimpulan : Kadar serum resistin pada penderita PJK lebih tinggi secara bermakna dibandingkan tanpa PJK.

Saran : Perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah resistin dapat mencerminkan beratnya aterosklerosis koroner dan peran resistin dalam perkembangan PJK.

Kata kunci : resistin, penyakit jantung koroner, angiografi koroner

## ABSTRACT

*Background : Resistin, a novel plasma protein, belongs to a family of cysteine-rich secreted polypeptides that are mainly produced by monocytes/macrophages in human. Resistin linked to insulin resistance and obesity in rodents which is identified in atheromas in human, has been shown to play a potential role in atherosclerosis. Resistin levels were reported to increase in coronary heart disease (CHD), while data concerning resistin in Indonesian people are lacking. This study examined the difference of resistin levels between CHD and without CHD patients.*

*Aims of Study : To prove that serum resistin levels in CHD patients were higher than in the non CHD patients.*

*Design and Methods : Cross sectional study of 40 blood specimens from 40 patients based on the presence of coronary artery stenosis were enrolled and divided into two groups, CHD and non CHD patients. Serum resistin levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. Data were analyzed with Mann-Whitney test.*

*Results : Serum resistin levels were higher in patients with CHD than in those without CHD patients (14.00 and 9.82 ng/ml, respectively);  $p < 0.05$ . Serum resistin levels were also significantly different between CHD [ Median resistin,  $n=20$  : 14.00 (5.70-40.08) ng/ml ] and non CHD patients, [  $n=20$  : 9.82 (4.12-15.90) ng/ml ];  $p=0.02$ .*

*Conclusions : Serum resistin levels were significantly higher in patients with CHD than in those without CHD patients.*

*Suggestions : Further studies are needed to define whether resistin can reflect the severity of coronary atherosclerosis and the role of resistin in development of CHD.*

*Key words : resistin, coronary heart disease, coronary angiography*

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar belakang

Penyakit Jantung Koroner ( PJK ) sebagai salah satu penyakit yang kini banyak mengancam kesehatan masyarakat dan menjadi penyebab kematian utama dan paling ditakuti.<sup>1</sup> *American Heart Association* memperkirakan prevalensi PJK pada tahun 2004 sekitar 13.200.000 di Amerika Serikat. Di seluruh dunia didapatkan 50 juta kematian tiap tahun karena PJK, 39 juta terdapat di negara sedang berkembang.<sup>2</sup> Pada tahun 2002 WHO memperkirakan 3,8 juta pria dan 3,4 juta wanita di seluruh dunia setiap tahun meninggal karena PJK.<sup>3</sup>

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyakit jantung yang disebabkan oleh proses aterosklerosis. Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa inflamasi memegang peran penting dalam perkembangan dan progresivitas PJK serta manifestasi lain aterosklerosis.<sup>3,4</sup> Aterosklerosis sebagai penyebab utama PJK merupakan penyakit inflamasi di mana mekanisme sistem imun berinteraksi dengan faktor-faktor risiko metabolik ( seperti obesitas, diabetes melitus, hipertensi ) untuk inisiasi, progresivitas dan mengaktifasi lesi pada pembuluh darah arteri jantung.<sup>3-</sup>

5

Penyakit vaskuler aterosklerotik merupakan inflamasi multipel yang melibatkan sel, molekul dan bermacam substansi. Tes umum yang telah digunakan bertahun-tahun untuk mendeteksi adanya inflamasi adalah laju endap darah dan serum *C-reactive protein* ( CRP ), namun apakah CRP secara langsung terlibat dalam perkembangan aterosklerosis masih belum jelas.<sup>4</sup>

Dewasa ini diketahui bahwa jaringan adiposa memproduksi berbagai peptida bioaktif yang disebut adipokin. Adipokin bekerja lokal maupun jauh melalui efek autokrin, parakrin dan endokrin, yang mempunyai relevansi dengan penyakit kardiovaskuler.<sup>6</sup> Di antaranya adalah sitokin pro inflamasi seperti *tumor necrosis factor  $\alpha$*  ( TNF  $\alpha$  ), interleukin-6 ( IL-6 ), faktor-faktor yang mempengaruhi hemostasis seperti *plasminogen activator inhibitor-1* ( PAI-1 ), hormon yang terlibat dalam metabolisme energi seperti adiponektin dan leptin, dan hormon yang terlibat dalam inflamasi serta resistensi insulin seperti resistin.<sup>6,7</sup>

Resistin termasuk dalam keluarga protein kaya sistein juga dikenal sebagai *adipose tissue specific secretory factor* ( ADFS ) atau protein yang ditemukan pada area inflamasi ( *found in inflammatory zones* = FIZZ ) merupakan suatu adipokin baru dari jaringan adiposa yang berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas pada tikus.<sup>8,9</sup> Pada manusia, peran resistin terhadap obesitas dan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas masih belum jelas.<sup>10</sup> Berbeda dengan tikus, resistin manusia diekspresikan pada kadar yang rendah di jaringan adiposa. Resistin pada manusia terutama diekspresikan oleh sel-sel inflamasi, kadar yang tinggi pada monosit di sirkulasi darah dan juga disekresi oleh makrofag pada ateroma.<sup>10,11</sup>

CRP merupakan petanda untuk memprediksi risiko penyakit kardiovaskuler aterosklerotik namun dalam hubungan antara penyakit arteri koroner dan sindrom metabolik, terdapat peningkatan kadar plasma resistin, sedangkan kadar CRP tidak, sehingga resistin dapat dipakai sebagai petanda biologi yang menggabungkan tanda inflamasi dan metabolik.<sup>8</sup> Resistin merupakan petanda yang menjanjikan untuk menentukan risiko penyakit kardiovaskuler aterosklerotik. Resistin relatif stabil, sehingga pengukuran resistin tunggal adalah cukup untuk penilaian risiko pada penelitian epidemiologik, sedangkan CRP perlu paling tidak 2x pengukuran oleh karena adanya variasi individual.<sup>4,12</sup>

Sejak pertama kali resistin ditemukan pada tahun 2001, studi klinis tentang pengukuran kadar resistin pada manusia masih terbatas dan juga memberikan hasil yang tidak konsisten.<sup>13</sup> Hubungan antara resistin dan aterosklerosis masih kontroversial. Diez tidak dapat menunjukkan adanya perbedaan kadar serum resistin antara pasien-pasien dengan *end-stage renal disease* dengan atau tanpa penyakit vaskuler.<sup>14</sup> Shetty menemukan korelasi positif signifikan antara kadar serum resistin dan CRP, dan korelasi negatif yang signifikan antara kadar serum resistin dan HDL, meskipun tidak dapat dikonfirmasi dengan analisis bivarian maupun multivarian.<sup>15</sup> Reilly menunjukkan peningkatan skor kalsifikasi arteri koronaria dengan meningkatnya kadar serum resistin pada pria.<sup>8</sup> Pilz melaporkan bahwa konsentrasi plasma resistin berhubungan dengan proses inflamasi dan fungsi ginjal tetapi penelitian ini tidak mendukung hipotesis resistin sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskuler.<sup>16</sup>

Sampai dengan dewasa ini, pemeriksaan kadar resistin masih terus berkembang dalam keterlibatannya pada penyakit jantung. Pemeriksaan kadar resistin pada manusia menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* ( ELISA ) *sandwich*. Studi mengenai kisaran normal dengan spesimen serum dari orang normal menggunakan human resistin ELISA didapatkan kisaran  $8,1 \pm 4,0$  ng/ml.<sup>17</sup> Penggunaan pemeriksaan resistin masih dalam tahap penelitian dan belum digunakan dalam pelayanan kesehatan rutin ataupun indikasi. Di Indonesia, informasi yang tersedia dalam literatur tentang peran resistin dalam perkembangan PJK masih sedikit dan penelitian mengenai kadar resistin antara penderita PJK dan tanpa PJK belum ada.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka melalui penelitian ini dibandingkan antara kadar resistin pada penderita PJK dengan tanpa PJK.

## 1.2. Perumusan masalah

Dengan memperhatikan latar belakang tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah kadar resistin penderita PJK lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK?

## 1.3. Tujuan penelitian

### 1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan bahwa kadar resistin pada penderita PJK lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendeskripsikan kadar resistin penderita PJK.
2. Mendeskripsikan kadar resistin penderita tanpa PJK.
3. Menganalisis perbedaan kadar resistin penderita PJK dibandingkan tanpa PJK.

## 1.4. Manfaat penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Dapat memberi masukan mengenai kadar resistin pada penderita PJK dan tanpa PJK.

2. Apabila penelitian ini terbukti, maka dapat memberikan alternatif pemeriksaan untuk memprediksi terjadinya PJK sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan lebih dini.
3. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.

1.5. Penelitian-penelitian sebelumnya

No	Peneliti Dan Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Tujuan dan Hasil Penelitian
1	Hu WL, et al. <sup>18</sup> Plasma resistin is increased in patients with unstable angina (Chinese Medical Journal 2007,120(10): 871-875)	114 (46 UAP, 37 SA, 31 kontrol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi untuk mengetahui perbedaan kon-sentrasi resistin plasma antara penderita angina pektoris stabil (SAP) dan tidak stabil (UAP)</li> <li>- Plasma resistin berkorelasi positif dengan jumlah leukosit, HsCRP, dan endotelin-1</li> <li>- Konsentrasi plasma resistin meningkat signifikan pada kelompok UAP dibandingkan dengan SAP dan kontrol dan tidak ada perbedaan antara pasien SAP dan kontrol</li> <li>- Resistin berperan pada perkembangan PJK dengan mempengaruhi inflamasi sistemik dan aktivasi endotelial</li> </ul>
2	Burnett MS, et al. <sup>19</sup> Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance (J Clin Endocrinol Metab 2006,91: 64-68)	200 orang Indian Amerika (100 orang pernah menderita infark miokard sebelumnya, 100 orang kontrol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi belah lintang untuk menilai hubungan resistin dengan PJK</li> <li>- Resistin tidak berhubungan dengan penyakit jantung koroner</li> <li>- Resistin meningkat pada penderita dengan riwayat infark miokard</li> </ul>
3	Reilly MP, et al. <sup>8</sup> Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans (Circulation 2005,111: 932-939)	879 (Asimtomatis subjek & keluarganya)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi menilai apakah kadar plasma resistin berhubungan dengan petanda inflamasi dan metabolik, dan juga CAC(indeks kuantitatif aterosklerosis)</li> <li>- Kadar resistin plasma berkorelasi positif dengan petanda inflamasi (soluble TNF-<math>\alpha</math> reseptor-2, IL-6 dan lipoprotein-fosfolipase A2)</li> <li>- Pada subjek sindrom metabolik, kadar resistin memprediksi CAC sedangkan kadar CRP tidak dapat memprediksikannya</li> <li>- Resistin dapat mewakili hubungan baru antara petanda metabolik, inflamasi dan aterosklerosis</li> </ul>
4	Diez JJ, et al. <sup>14</sup> Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship	111 pasien dialisa dengan PD (44) atau HD (38),	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi untuk mengukur kadar serum leptin, adiponektin dan resistin pada pasien uremik yang diPD dan HD dibandingkan dengan pasien yang</li> </ul>

	with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. (Clin Endocrinol.2005, 62: 242-249)	kontrol (19 pasien uremia dan yang diterapi konservatif)	diterapi konservatif serta untuk mengetahui hubungan antara kadar adipositokin dan penyakit vaskuler aterosklerotik sebelumnya
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pasien PD dan HD memiliki kadar resistin lebih tinggi dibandingkan kontrol</li> <li>- Tidak terdapat perbedaan signifikan kadar leptin, adiponektin dan resistin pada pasien-pasien dengan dan tanpa penyakit vaskuler aterosklerosis sebelumnya</li> </ul>
5	Pischon T, et al. <sup>10</sup> Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women (Obes Res. 2005,13: 1764-1771)	412 (185 wanita PJK yang dikonfirmasi dengan angiografi, 227 kontrol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi untuk menguji apakah ada hubungan antara kadar plasma resistin dan adanya PJK pada wanita</li> <li>- Kadar plasma resistin berhubungan signifikan dengan adanya PJK pada wanita</li> </ul>
6	Daghri NA, et al. <sup>20</sup> Serum resistin is associated with c-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population (Cardiovascular Diabetology 2005,4:10)	107 (32 pasien DM tipe 2, 22 pasien PJK, 50 kontrol sehat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi belah lintang untuk menilai hubungan antara serum resistin manusia, DM tipe 2 dan PJK</li> <li>- Kadar serum resistin lebih tinggi pada DM tipe 2 dan CHD daripada kontrol</li> <li>- CRP meningkat signifikan pada DM tipe 2 dan pasien PJK</li> <li>- Serum resistin berkorelasi positif dengan kadar CRP</li> <li>- Resistin sebagai protein sirkulasi berhubungan dengan DM tipe 2 dan PJK</li> </ul>
7	Shetty GK, et al. <sup>15</sup> Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes (Diabetes Care 2004, 27: 2450-2457)	77 (40 pasien diabetes, 37 pasien berisiko menderita DM tipe 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Studi belah lintang untuk menginvestigasi hubungan adiponektin dan resistin dengan petanda inflamasi, hiperlipidemia dan reaktivitas vaskular</li> <li>- Studi intervensi untuk melihat apakah atorvastatin dapat mengubah kadar adiponektin atau resistin</li> <li>- Adiponektin berkorelasi positif dengan HDL dan berkorelasi negatif dengan BMI, trigliserid, CRP, PAI-1 dan aktivator plasminogen jaringan</li> <li>- Resistin berkorelasi negatif dengan HDL dan berkorelasi positif dengan CRP</li> <li>- Resistin dan adiponektin tidak berhubungan dengan semua aspek reaktivitas vaskuler</li> <li>- Atorvastatin menurunkan kadar lipid dan CRP tetapi tidak mengubah kadar adiponektin dan resistin</li> </ul>

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Penyakit jantung koroner ( PJK )

##### 2.1.1. Definisi

Penyakit jantung koroner ( PJK ) atau penyakit jantung iskemik adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh proses deposisi *plaque* ateroma dan penyempitan progresif dari arteri yang menyuplai darah ke otot jantung, sehingga aliran darah dalam pembuluh koroner tidak adekuat lagi, dengan demikian, dinding otot jantung mengalami iskemia ( dan mungkin sampai infark ) di mana oksigen bagi otot jantung sangat tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel-selnya.<sup>1,21</sup>

Penyakit jantung koroner disebabkan karena ateroma dan komplikasinya. Aterosklerosis merupakan 99% penyebab PJK, sedangkan penyebab PJK lainnya antara lain adalah emboli arteri koronaria, kelainan jaringan ikat pada arteri koronaria ( penyakit kolagen ), dan spasme arteri koronaria oleh karena peninggian tonus dinding vaskuler.<sup>22,23</sup>

##### 2.1.2. Patofisiologi

Aterosklerosis merupakan suatu keadaan di mana *fatty plaque* terbentuk pada arteri berukuran besar dan sedang termasuk pembuluh darah jantung sebagai akibat dari deposisi kolesterol, lipid dan sisa sel. *Plaque* dalam arteri jantung akhirnya menjadi demikian padat sehingga aliran darah ke jantung terbatas. Aliran darah ke jantung yang terbatas menyebabkan sel miokardium mengalami iskemia. Kematian sel miokardium akibat iskemia disebut infark miokard, di mana terjadi kerusakan, kematian otot jantung, dan selanjutnya terbentuk jaringan parut tanpa adanya pertumbuhan kembali dari otot jantung.

Infark miokard biasanya disebabkan oklusi mendadak dari arteri koroner bila ada ruptur *plaque* yang kemudian akan mengaktivasi sistem pembekuan. Interaksi antara ateroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri, sehingga aliran darah mendadak tertutup. Infark miokard dapat



juga disebabkan karena spasme dinding arteri yang menyebabkan oklusi lumen pembuluh darah.<sup>22,24</sup>

Aterosklerosis berhubungan dengan banyak faktor-faktor risiko, seperti riwayat keluarga, hipertensi, obesitas, merokok, diabetes melitus, stres, serta kadar serum kolesterol dan trigliserid yang tinggi.

### 2.1.3. Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi karena terdapat proses inflamasi pada aterosklerosis sejak terjadinya lesi awal yang disebut *fatty streak*. *Fatty streak* berisi makrofag ( berasal dari monosit ) dan limfosit T.<sup>25,26</sup> *Fatty streak* sering terjadi pada orang-orang muda, tidak disertai gejala klinis dan dapat berkembang menjadi ateroma atau hilang dengan sendirinya.<sup>26,27</sup> Aterosklerosis dapat disebabkan karena faktor genetik, lingkungan maupun interaksi antara faktor genetik dan lingkungan.

Lesi aterosklerotik ( ateroma ) terdiri dari sel-sel, elemen-elemen jaringan ikat, lipid dan debris. Ateroma didahului oleh *fatty streak*, akumulasi sel-sel ( makrofag, bersama dengan beberapa sel T ) yang terbungkus lemak di bagian bawah endotelium.<sup>27</sup> Aterosklerosis umumnya terbentuk pada arteri-arteri dengan aliran dan tekanan yang tinggi, seperti jantung, otak, ginjal dan aorta, khususnya di titik percabangan arteri, yang merupakan area di mana terdapat gangguan aliran darah, sehingga mengurangi aktivitas molekul ateroprotektif endotel seperti nitrit oksida ( NO ) dan menyebabkan ekspresi *vascular cell adhesion molecule-1* ( VCAM-1 ).<sup>26,28</sup>

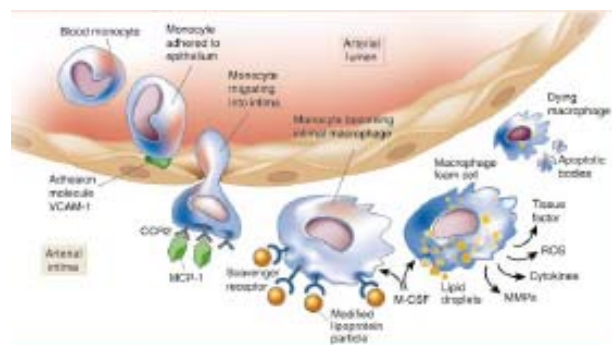
#### 2.1.3.1. Aspek molekuler aterosklerosis

Terdapat 2 teori aterosklerosis yang mendasari kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah, yaitu *response to injury* dan kelainan lemak darah.<sup>7</sup>

Menurut teori *response to injury*, permukaan sel endotel senantiasa akan mengalami mikrolesi yang berulang-ulang atau mungkin pula pada suatu saat terjadi makrolesi karena perubahan dinamik gaya gesek pulsatil atau proses stres oksidatif lainnya. Sel endotel akan meresponsnya berupa respons imunologik guna mengatasi secara dinamik dan berkesinambungan.<sup>1</sup>

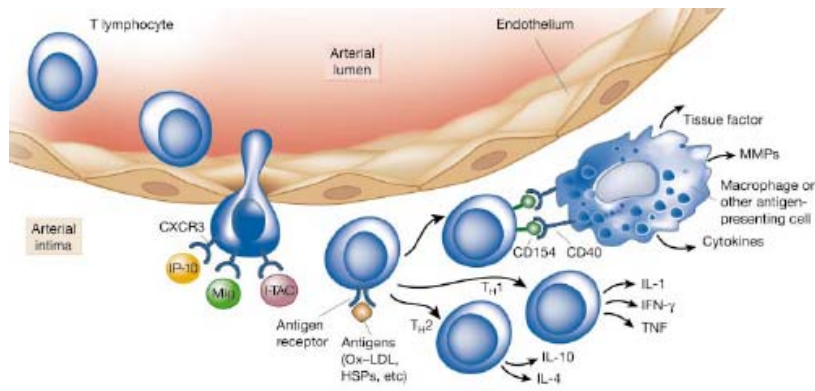
Sel endotel normal tidak mengikat leukosit.<sup>26</sup> Adanya rangsangan proinflamasi, termasuk diet tinggi lemak jenuh, hiperkolesterolemia, obesitas, hiperglikemi, resistensi insulin/diabetes melitus, hipertensi dan merokok, memicu ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1, *intercellular adhesion molecule-1* ( ICAM-1 ), *P-selectin* yang akan mengadhesi leukosit limfosit dan monosit sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel, yang merupakan kelainan sistemik dan proses awal terjadinya aterosklerosis.<sup>25,26,229</sup> Karakteristik disfungsi endotel adalah adanya ketidakseimbangan antara faktor-faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tergantung endotel sama halnya dengan faktor antitrombosis dan protrombosis. Nitrit oksida mempertahankan vasodilatasi endotel, berlawanan dengan efek vaso-konstriktor seperti *endothelin* ( ET )-1 dan agiotensin II.<sup>29</sup>

Setelah monosit melekat di endotel maka akan bermigrasi dan menembus ke dalam lapisan intima dengan bantuan *monocyte chemoattractant protein-1* ( MCP-1 ). Lapisan intima yang mengalami inflamasi mengekspresikan *macrophage colony stimulating factor* ( MCSF ) yang merubah monosit menjadi makrofag. MCSF juga meningkatkan ekspresi reseptor *scavenger* makrofag yang mencerna lipid. Akumulasi kolesterol ester dalam sitoplasma akan mengubah makrofag menjadi sel busa, yang merupakan karakteristik tanda awal aterosklerosis. Makrofag di dalam ateroma berproliferasi dan meningkatkan respons inflamasi dengan mensekresi berbagai *growth factors* dan sitokin, termasuk *tumor necrosis factor α* ( TNF α ) dan interleukin ( IL )-1β yang terlibat dalam progresi lesi dan komplikasi.



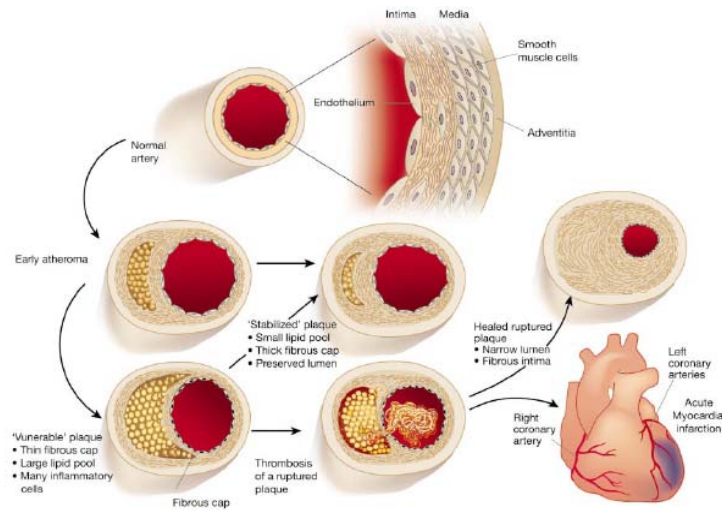
Gambar 1. Fagosit mononuklear pada aterosgenesis.  
( Dikutip sesuai aslinya dari Libby<sup>30</sup> )

Sel T masuk ke dalam lesi sebagai respons terhadap *chemokine-inducible protein-10* dan *monokine* yang diinduksi oleh interferon ( IFN )- $\gamma$  dan *IFN-inducible T cell chemmo-attractant* yang kemudian menyebabkan limfosit masuk ke dalam lapisan intima di mana sub tipe CD4+ mendominasi lesi. Lesi aterosklerotik mengandung sitokin yang memacu respons *T-helper* ( Th )-1, sehingga sel T teraktivasi terpicu untuk berdiferensiasi menjadi sel efektor ( Th-1 efektor ). Sel efektor Th-1 meningkatkan aktivitas inflamasi lokal dengan memproduksi sitokin proinflamasi seperti IFN- $\gamma$  dan *CD40 ligand*, yang berperan penting dalam progresifitas *plaque*.<sup>27,30</sup>



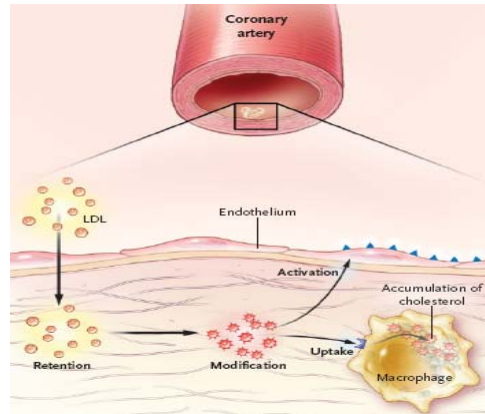
Gambar 2. Peran Limfosit T dalam aterosclerosis.  
( Dikutip sesuai aslinya dari Libby<sup>30</sup> )

Jika proses inflamasi berlanjut maka aktivasi leukosit dan *intrinsic arterial cells* akan melepaskan mediator fibrogenik termasuk faktor-faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan replikasi, migrasi dan proliferasi sel otot polos, sehingga dinding arteri menjadi menebal.<sup>25</sup> Migrasi dan proliferasi sel otot polos akan membentuk kapsula fibrosa yang menutupi lesi "*lipid rich core*" dan jaringan nekrosis. Kapsula fibrosa ini akan menonjol ke dalam lumen arteri sehingga mengganggu aliran darah dan menimbulkan manifestasi klinis dalam sirkulasi koroner, angina pectoris tak stabil atau infark miokard akut. Jika proses inflamasi berlanjut, makrofag dapat merusak matriks ekstra seluler dengan cara fagositosis atau mengeluarkan enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase* ( MMP ), sistein protease, dan serin protease akibatnya kapsula fibrosa menjadi lemah dan ruptur sehingga terbentuk trombus.<sup>25,30</sup>



Gambar 3. Gambar skematik pembentukan ateroma.  
( Dikutip sesuai aslinya dari Libby<sup>30</sup> )

Teori kelainan lemak darah didasarkan pada penelitian-penelitian hewan dan manusia yang menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia menyebabkan aktivasi fokal endotelium dalam arteri-arteri besar dan sedang. Infiltrasi dan retensi *low density lipoprotein* ( LDL ) dalam tunika intima arteri menginisiasi respons inflamasi dalam dinding arteri. Partikel LDL yang mengalami reaksi enzimatis dan oksidasi di intima berubah menjadi *modified*-LDL ( mo-LDL ) dan *oxidized*-LDL ( ox-LDL ).<sup>7,27</sup> Mo-LDL melepaskan fosfolipid yang mengaktifasi sel endotel. Sel endotel yang teraktivasi mengekspresikan berbagai molekul adhesi leukosit. VCAM-1 biasanya meningkat pada respons terhadap hiperkolesterolemia, sehingga sel-sel yang memiliki reseptor VCAM-1 ( monosit dan limfosit ) akan menempel di tempat adhesi dan selanjutnya mensekresi kemokin dan *growth factors* yang akan merangsang adanya proliferasi, migrasi mioisit dan fibroblas memasuki lapisan intima dan menimbulkan reaksi imun.<sup>7,27</sup> Ox-LDL bersifat sitotoksik terhadap monosit dan sel otot polos.<sup>7</sup> Adanya rangsangan MCSF yang diproduksi oleh tunika intima yang mengalami inflamasi menyebabkan monosit akan menempel dan bermigrasi ke subendotel dan berubah menjadi makrofag. Langkah ini merupakan langkah penting untuk pembentukan aterosklerosis. Makrofag akan memfagosit partikel ox-LDL menjadi sel busa ( sel prototipe aterosklerosis ), di mana hal ini merupakan inisial aterosklerosis.



Gambar 4. Efek aktivasi dari infiltrasi LDL pada inflamasi di arteri.  
( Dikutip sesuai aslinya dari Hansson<sup>27</sup> )

#### 2.1.3.2. Aspek seluler aterosklerosis

Pada dasarnya terdapat 3 tipe lesi aterosklerosis yang berbeda pada arteri koroner. Lesi pertama berbentuk seperti tumor pada permukaan dinding sebelah dalam pembuluh darah koroner, yang banyak mengandung fiber, lemak, kolesterol dan sel-sel otot halus serta menonjol ke dalam lumen sehingga menyebabkan stenosis pada arteri koroner. Lesi ini dikenal sebagai ateroma dan umumnya bersifat stabil.

Lesi kedua berbentuk *plaque* yang lunak, tidak stabil, mudah ruptur dan merupakan awal dari proses trombosis. Hanya sekitar 30% trombus terbentuk pada bagian pembuluh darah arteri koroner yang stenosis ( pada puncak ateroma ) sedangkan 70% trombus sesungguhnya terbentuk pada bagian yang landai dari ateroma, yang tidak banyak ditemukan sel-sel otot polos ataupun kapsul fibrotik, tetapi penuh dengan invasi makrofag. Tipe lesi kedua ini mudah mengalami ruptur yang merupakan awal terjadinya proses trombosis dan secara klinis merupakan serangkaian sindrom koroner akut.

Tipe lesi ketiga umumnya hanya berupa sel busa atau pun garis lemak yang tipis, lebih bersifat reaktif, spasmodik, dengan lesi aterosklerotik yang kecil dan tidak luas. Lesi ketiga ini umumnya tidak memberikan keluhan klinis apapun ( asimtomatis ).<sup>1</sup>

#### 2.1.4. Faktor-faktor risiko PJK

Faktor-faktor risiko independen untuk PJK antara lain :<sup>22</sup>

1. Hiperkolesterolemia ( khususnya, kadar serum LDL )
2. Merokok
3. Hipertensi
4. Hiperglikemia ( karena diabetes melitus )
5. Faktor hemostatik: Kadar fibrinogen dan faktor VII koagulasi yang tinggi berhubungan dengan meningkatnya risiko PJK. Kadar faktor VII lebih tinggi pada individu dengan diet tinggi lemak.

Faktor risiko tidak langsung, tetapi bermakna :

1. Kurang berolahraga
2. Stres
3. Diet tinggi lemak jenuh
4. Diet rendah antioksidan
5. Obesitas

Faktor risiko PJK dapat diklasifikasikan menjadi :<sup>28</sup>

1. Faktor yang tidak dapat diubah ( *Fixed* ) : umur, jenis kelamin, riwayat keluarga
2. Faktor yang dapat diubah ( *Modifiable* ) : merokok, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, hiperkolesterolemia, diet tinggi lemak jenuh, faktor hemostatik.

#### 2.1.5. Gambaran klinis PJK

Penyakit jantung koroner ( PJK ) merupakan penyakit yang progresif dengan bermacam tampilan klinis, dari yang asimtomatis, angina stabil maupun sindroma koroner akut, sampai kematian mendadak. Sindroma koroner akut ( SKA ) adalah keadaan klinis yang meliputi angina tidak stabil, infark miokard akut ST elevasi ( STEMI ), infark miokard akut non ST elevasi ( NSTEMI ) dan mati mendadak koroner.<sup>21</sup>

#### 2.1.6. Diagnosis PJK

Evaluasi PJK yang penting ialah riwayat pasien, termasuk frekuensi dan lamanya angina dan adanya faktor-faktor risiko yang berhubungan. Selain itu diagnosis juga dapat ditegakkan dengan pemeriksaan diagnostik tambahan dan pemeriksaan laboratorium.

Pemeriksaan diagnostik tambahan PJK:<sup>31,32</sup>

1. *Electrocardiography* ( ECG ). *Electrocardiography* selama angina dapat menunjukkan adanya iskemi atau mungkin normal; dapat juga memperlihatkan aritmia, seperti kontraksi ventrikel prematur. Gambaran ECG menjadi normal kembali bila pasien bebas nyeri.
2. *Treadmill* atau *bicycle exercise test*. *Treadmill* dapat memicu nyeri dada dan ECG memperlihatkan tanda infark miokard ( *ST-segment depression* ).
3. Angiografi koroner ( *coronary angiography* ). Angiografi koroner memperlihatkan penyempitan atau oklusi arteri koroner, dengan kemungkinan adanya sirkulasi kolateral. Lokasi, morfologi dan beratnya lesi stenosis dapat dianalisis dengan lebih rinci, dan dapat memberikan informasi penting untuk rencana tindakan selanjutnya. Analisis biasanya dilakukan secara visual dengan memperkirakan prosentase dari diameter tiap lesi stenosis relatif terhadap segmen acuan di sebelahnya, di mana dengan stenosis >50% dianggap signifikan secara hemodinamik. Beratnya lesi stenosis dapat direpresentasikan sebagai jumlah pembuluh darah koroner yang mengalami stenosis >50% ( *vessel disease* ).
4. *Myocardial perfusion imaging* dengan *thallium-201* atau *cardiolite* selama latihan *treadmill*. *Myocardial perfusion imaging* untuk mendeteksi area iskemi dari miokardium.

#### 2.1.7. Pemeriksaan laboratorium

Parameter laboratorik standar untuk PJK yang direkomendasikan oleh *American College of Physicians* merekomendasikan pemeriksaan konservatif *creatine kinase* ( CK ) total dan CK-MB dan parameter isoensim *lactat dehydrogenase* ( LDH ). *National Academic Clinical*

*Biochemistry* ( NACB ) merekomendasikan pemeriksaan enzim, yaitu CK-MB, mioglobin, troponin T dan I.<sup>7</sup>

Parameter laboratorik yang baru telah menarik perhatian para ahli, mengingat berkembangnya patogenesis penyakit, sehingga dapat mendeteksi kejadian pada saat berlangsungnya inisiasi lesi aterosklerosis. Parameter tersebut yaitu penentuan terhadap adanya inflamasi, pembentukan trombus, agregasi trombosit dan iskemia reversibel. Petanda yang diperiksa untuk mengetahui proses tersebut adalah CRP, protein amiloid, protein prekursor trombus, *P-selectin* dan glikogen fosforilase isoensim BB.

Keseimbangan antara aktivitas inflamasi dan antiinflamasi mengendalikan progresifitas aterosklerosis. Faktor-faktor metabolik ( seperti obesitas, diabetes melitus, hipertensi ) mempengaruhi proses ini dalam berbagai cara. Faktor-faktor metabolik berkontribusi dalam deposisi lipid dalam arteri, menginisiasi babak baru dalam *recruitment* sel imun. Jaringan lemak pasien dengan sindrom metabolik dan obesitas memproduksi sitokin-sitokin inflamasi khususnya TNF dan IL-6. Adipokin yang merupakan sitokin jaringan lemak, termasuk leptin, adiponektin dan resistin juga dapat mempengaruhi respons-respons inflamasi dalam organisme.<sup>27</sup>

## 2.2. Resistin

### 2.2.1. Definisi

Resistin dikenal juga sebagai *adipose tissue specific secretory factor* ( ADSF ) dan RETN, merupakan suatu hormon yang disekresi jaringan adiposa yang menginduksi resistensi insulin di otot dan hati.<sup>28</sup> Resistin, salah satu adipokin ( sitokin jaringan lemak ), termasuk dalam keluarga protein kaya sistein yang disebut *found in inflammatory zones* ( FIZZ ).<sup>33</sup>

Resistin pertama kali ditemukan pada tahun 2001 oleh Lazar. Dinamakan "resistin" karena pada observasi yang dilakukan oleh Stepan ditemukan adanya resistensi insulin pada mencit yang diinjeksi dengan rekombinan resistin dan penurunan insulin dalam mentransport glukosa ke sel adiposa.<sup>32</sup> Penemuan dan fungsi penting resistin pertama kali dipublikasikan dalam Nature tahun 2001, di mana beberapa penelitian *follow-up* telah mengeksplorasi pentingnya peran



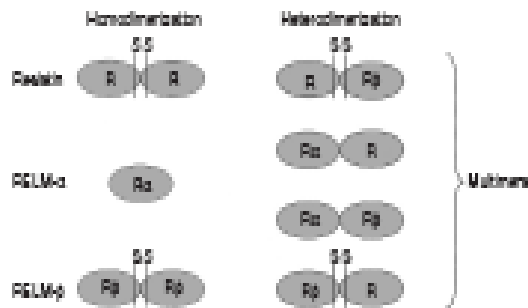
selular, fisiologis dan klinis dari resistin, tetapi jawaban-jawaban dasar masih belum jelas dan beberapa masih diperdebatkan.<sup>34</sup>

### 2.2.2. Struktur dan sintesis

Resistin merupakan 12.5 kDa peptida kaya sistein yang disekresi dari adiposa dan ditemukan dalam sirkulasi.<sup>35</sup> Panjang propeptida resistin manusia 108 asam amino.<sup>6</sup> Sebelum disekresi ke sirkulasi, resistin melepaskan signal peptida yang terdiri dari 16 asam amino hidrofobik.<sup>36</sup> Resistin kemudian bersirkulasi sebagai dimer terdiri dari 92 asam amino yang dihubungkan oleh jembatan disulfida.<sup>36</sup>

Resistin termasuk dalam salah satu keluarga protein sekresi, yang dikenal sebagai *resistin-like molecules* ( RELM ) dengan karakteristik 11 residu sistein pada akhir struktur C-terminal.<sup>34</sup> Pada mencit, terdiri dari 4 keluarga RELM yaitu RELM- $\alpha$  ( FIZZ-1 ), dan RELM- $\beta$  ( FIZZ-2 ), resistin ( FIZZ3 ), dan yang baru ditemukan RELM- $\gamma$ , masing-masing dengan distribusi jaringan yang berbeda.<sup>35,37</sup> RELM  $\alpha$  diekspresikan pada fraksi stroma adiposa dan paru-paru. RELM- $\beta$  diekspresikan secara spesifik dan banyak di intestinum dan kolon. RELM- $\beta$  juga menginduksi resistensi insulin hepatic.<sup>34</sup> Resistin diekspresikan di adiposa, plasenta, sedangkan RELM- $\gamma$  diekspresikan pada adiposa, gastrointestinal dan paru-paru.<sup>34</sup> Sampai dengan saat ini, hanya 2 RELM, yaitu resistin dan RELM- $\beta$  yang ditemukan pada manusia.<sup>34,35</sup>

Terdapat bukti bahwa struktur dan ikatan mempengaruhi aktivitas biologis keluarga RELM. Banerjee menunjukkan bahwa resistin dan RELM- $\beta$  tampak sebagai homodimer dengan ikatan disulfida, tetapi pada kondisi tertentu, homodimer ini bermigrasi menjadi monomer. Dimerisasi dari RELM sangat tergantung pada residu sistein N-terminal ( Cys 26 ), sehingga RELM- $\alpha$  ( yang kurang Cys 26 ) tampak sebagai monomer.<sup>38</sup> Ketiga protein dalam keluarga resistin dapat membentuk heterodimer baik tergantung atau tidak tergantung dengan ikatan disulfida ( Gambar 5 ). Protein resistin juga tampak lebih kompleks terdiri dari beberapa molekul protein.<sup>34</sup>



Gambar 5. Formasi homodimer dan heterodimer mungkin memberi spesifisitas fungsi dari hormon keluarga resistin.  
( Dikutip sesuai aslinya dari Rea<sup>34</sup> )

Penelitian resistin menggunakan *crystallographic X-ray* menunjukkan kompleks resistin dalam bentuk struktur heksamer. Resistin bersirkulasi dalam dua bentuk di mana bentuk yang lebih dominan *high molecular mass* ( HMM ) heksamer dan kompleks yang lebih aktif dalam bentuk *low molecular mass* ( LMM ), yang tidak dapat membentuk ikatan disulfida intertrimer. Hal ini menunjukkan bahwa proses regulasi melalui pelepasan disulfida dibutuhkan untuk inisiasi bioaktivitas bentuk LMM, dan memungkinkan *target site* yang potensial untuk interaksi reseptor selanjutnya.<sup>37</sup>

Berbeda dengan tikus, resistin manusia diekspresikan pada kadar yang rendah di jaringan adiposa. Pelacakan pada jaringan manusia dengan *real-time polymerase chain reaction* ( PCR ) menunjukkan bahwa resistin ditemukan pada sumsum tulang, paru-paru, jaringan plasenta ( terutama di sel trofoblas ) dan sel islet pankreas.<sup>39,40</sup> Resistin pada manusia terutama diekspresikan oleh sel-sel inflamasi, terutama pada monosit di sirkulasi dan juga disekresi oleh makrofag pada ateroma.<sup>10,11</sup>

Rong-Ze melaporkan resistin juga diekspresikan oleh sel leukosit yang berasal dari mieloblas dan limfoblas, dan sel-sel leukemia tetapi korelasi antara ekspresi, kadar dan tingkat penyakit atau asal sel ( darah tepi atau sumsum tulang ) masih belum jelas. Ekspresi kadar resistin yang tinggi pada leukosit semakin menguatkan kemungkinan keterlibatan resistin dalam proses inflamasi dan resistensi insulin yang juga berhubungan dengan inflamasi.<sup>35</sup>

Adanya perbedaan sumber resistin pada manusia dan tikus kemungkinan berimplikasi terhadap perbedaan peran fisiologis diantara spesies. Kapan dan bagaimana perbedaan ini berhubungan dengan fungsi biologi resistin pada manusia masih belum diketahui hingga saat ini.<sup>35</sup> Penemuan resistin, bersama-sama dengan hormon adiposa lainnya, mendorong dilakukannya penelitian intensif terhadap peranan mediator lemak pada obesitas yang menginduksi resistensi insulin dan diabetes tipe 2.<sup>34</sup>

### 2.2.3. Genetika

Empat gen mengkode resistin pada tikus yaitu gen resistin ( RETN ), *resistin like a* ( RETNLA ),  $\beta$  ( RETNLB ), dan  $\gamma$  ( RETNLG ).<sup>41</sup> Pada manusia terdapat hanya 2 gen yaitu gen resistin ( RETN ), dan gen *resistin like  $\beta$*  ( RETNLB ).<sup>41</sup> RETN mengkode 114 asam amino polipeptida, yang disekresi sebagai ikatan disulfida homodimer.<sup>38</sup> RETN terletak pada kromosom 19p13.3, sedangkan pada tikus terletak pada kromosom 8.<sup>35,39</sup> RETNLB pada manusia terletak di kromosom 3q13.1, tetapi tampaknya sekuens ini tidak mengkode ekspresi gen.<sup>35</sup> Resistin tikus dan manusia memiliki 64,4% sekuens homolog pada tingkat mRNA dan 59% pada tingkat asam amino.<sup>39</sup>

Resistin dipengaruhi oleh faktor-faktor genetik. Penelitian-penelitian yang meneliti variasi genetik pada gen resistin, termasuk *single nucleotide polymorphisms* ( SNP ) masih kontroversial. Beberapa penelitian genetik *case-control* menunjukkan variasi genetik dari gen resistin yang berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas pada manusia.<sup>6</sup> Penelitian lainnya menunjukkan ekspresi mRNA resistin yang sangat rendah pada isolasi adiposit manusia tidak berhubungan konsisten dengan resistensi insulin dan obesitas, sehingga peran resistin manusia pada resistensi insulin tidak jelas.<sup>6</sup>

Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Menzaghi menunjukkan adanya 1 SNP ( substitusi basa C ke G pada posisi -420 di regio sisi 5' dari gen ) mengubah aktivitas transkripsi dan berhubungan dengan peningkatan kadar mRNA resistin di lemak abdominal dan serum pada subyek Kaukasia dari Itali yang tidak menderita diabetes dan anggota keluarganya. Berdasarkan data tersebut, resistin dianggap sebagai salah satu mediator baru dari resistensi insulin pada

manusia.<sup>42</sup> Penelitian ini mendukung hipotesis bahwa resistin mempunyai peran patogenik dalam resistensi insulin dan abnormalitas yang berhubungan dengan resistensi insulin, termasuk diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler.<sup>42</sup>

#### 2.2.4. Peran metabolik resistin

Relevansi dan peran fisiologis resistin pada manusia masih belum dengan jelas diketahui. Adanya homolog inkomplit ( 59% ) antara resistin manusia dan tikus dan tidak adanya dua dari empat isoform resistin pada manusia, mungkin menyebabkan perbedaan peran fisiologis resistin antara manusia dan tikus.

##### 2.2.4.1. Resistin dan obesitas

Resistin merupakan adipositokin di mana peran fisiologisnya masih diperdebatkan terkait dengan keterlibatannya pada obesitas. Dalam kaitannya dengan obesitas, observasi terhadap peran resistin masih terus berkembang. Penelitian pada manusia telah melaporkan adanya peningkatan ekspresi resistin di jaringan adiposa, khususnya pada jaringan lemak abdominal dan terdapat korelasi positif antara serum resistin dengan isi lemak tubuh. Penelitian terbaru mengenai hubungan resistin manusia terhadap obesitas menunjukkan adanya peningkatan kadar serum resistin yang lebih tinggi pada subyek dengan obesitas dibandingkan dengan non obesitas, di mana berkorelasi positif dengan perubahan indeks masa tubuh ( IMT ) dan area lemak visceral.<sup>37</sup>

Implikasi pentingnya resistin pada jaringan adiposa manusia telah didukung oleh penelitian-penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan ekspresi protein pada obesitas, yang dikenal sebagai protein yang disekresi dari isolasi adiposit. Penelitian-penelitian ini bersama-sama dengan penelitian terbaru telah menunjukkan adanya peningkatan kadar serum resistin dan ekspresi gen pada jaringan lemak abdominal dengan peningkatan adiposit. Penelitian selanjutnya telah menunjukkan bahwa pada penurunan berat badan dan tindakan *post-gastric bypass* menyebabkan pengurangan kadar resistin di sirkulasi yang signifikan. Berdasarkan hasil-hasil penelitian-penelitian tersebut, resistin diduga dapat secara tidak langsung memiliki pengaruh terhadap regulasi nutrisi tubuh pada manusia.<sup>37</sup>

Penelitian-penelitian pada manusia yang memberikan hasil berlawanan mengenai peran resistin pada obesitas antara lain adalah penelitian yang dilakukan Lee di mana didapatkan tidak adanya korelasi kadar serum atau plasma resistin dengan petanda-petanda adiposit.<sup>43</sup> Heilbronn melaporkan tidak adanya hubungan antara kadar serum resistin dan prosentase lemak tubuh, lemak viseral dan IMT.<sup>44</sup> Hal ini diduga karena adanya variabel perancu di mana umur subyek yang tidak obesitas secara signifikan lebih muda dibandingkan subyek yang obesitas.<sup>44</sup> Penelitian lainnya menunjukkan ekspresi resistin dengan kadar yang hampir sama di depot *femoral gluteal* dan *subkutaneus abdominal* pada subyek yang tidak diabetes. Tetapi tidak ada indikasi yang diberikan mengenai jumlah subyek *gluteal* dibandingkan dengan *abdominal*.<sup>37</sup>

Meskipun masih terdapat ketidaksesuaian dari hasil-hasil penelitian mengenai hubungan resistin dengan obesitas dalam konteks kadar mRNA dan serum, sangat penting untuk mengembangkan metode yang akurat untuk menentukan konsentrasi serum resistin. Keterbatasan metodologi dapat menghasilkan variasi dalam konsentrasi serum, kadar mRNA dan protein, atau dapat mengindikasikan bahwa resistin tidak mempunyai peran dalam patofisiologi obesitas-resistensi insulin.<sup>37</sup>

#### 2.2.4.2. Resistin dalam homeostasis glukosa

Penelitian pada mencit menunjukkan bahwa resistin menyebabkan resistensi insulin dengan cara bekerja sebagai antagonis insulin dan memodulasi salah satu langkah pada jalur signal insulin.<sup>43</sup> Percobaan pada mencit juga menunjukkan bahwa resistin mungkin mengurangi kerja insulin dalam menstimulasi *uptake* glukosa oleh jaringan perifer sehingga mengurangi sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin ( resistin sebagai antagonis efek insulin ), terutama pada sel-sel otot lurik seperti hepatosit dan adiposit.<sup>37</sup>

Moon, melaporkan bahwa mencit transgenik yang mengekspresikan resistin secara berlebihan memperlihatkan gangguan pada insulin dalam mentransport glukosa. Perubahan metabolisme glukosa terjadi tanpa menyebabkan perubahan signal reseptor insulin, sehingga bekerja dengan cara mengurangi aktivitas instrinsik sel-transporter pada permukaan glukosa.<sup>37</sup>

Steppan menunjukkan resistin menginduksi ekspresi *suppressor of cytokine signalling* (

SOCS -3, suatu inhibitor signal insulin. Berkurangnya fungsi SOCS menunjukkan gangguan resistin dari kerja antagonis insulin di adiposit. Hal ini menunjukkan bahwa kerja resistin pada adiposa tidak tergantung insulin, sebagian dapat dimediasi oleh SOCS-3, yang dapat berpengaruh pada homeostasis glukosa normal.<sup>45</sup>

Rajala menunjukkan bahwa pemberian resistin atau RELM- $\beta$  pada tikus mengurangi sensitivitas insulin, khususnya pada hati. Perburukan homeostasis glukosa ditunjukkan dengan adanya gangguan berat pada insulin dalam mensupresi glukoneogenesis hepatic, dibandingkan dengan resistensi insulin di perifer. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa resistin dan RELM- $\beta$  yang berasal dari jaringan lemak dan usus mempunyai efek dalam menstimulasi produksi glukosa hepatic atau mempengaruhi sensitivitas insulin di perifer. Dalam hal ini, sekresi RELM- $\beta$  ke dalam sirkulasi vena porta tampaknya menghubungkan epitel intestinal-hati, sehingga meningkatkan perubahan metabolisme hepatic.<sup>46</sup> Rangwala melaporkan bahwa mencit dengan hiperresistinemia menunjukkan kadar gula darah lebih tinggi dan gangguan toleransi glukosa. Hal ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi enzim glukoneogenesis hepatic.<sup>47</sup>

Penelitian-penelitian pada manusia menunjukkan hasil yang berbeda terhadap hubungan antara resistin dan metabolisme glukosa. Penelitian pada orang Indian Pima melaporkan kadar resistin tidak berhubungan dengan kadar glukosa puasa dan insulin, meskipun berhubungan dengan adiposit.<sup>48</sup> Sebaliknya, Heilbronn mengindikasikan kadar serum resistin berhubungan dengan metabolisme glukosa. McTernan menunjukkan adanya efek resistin pada *uptake* glukosa *in vitro*.<sup>49</sup>

Penelitian-penelitian pada hewan coba telah membuktikan bahwa resistin mempunyai peran fisiologis di hepar dengan berkontribusi dalam regulasi kadar glukosa darah puasa, hal ini mempunyai implikasi penting pada manusia tetapi memerlukan penelitian lebih lanjut.

#### 2.2.5. Peran potensial resistin dalam inflamasi

Resistin di sirkulasi berasal dari leukosit mononuklear dan sel-sel sumsum tulang, sehingga resistin juga turut berperan dalam kaskade inflamasi, mengaktivasi sel-sel endotel vaskuler, ekspresi molekul adhesi dan MCP.<sup>9,50,51</sup> Resistin juga menstimulasi proliferasi sel otot

polos, angiogenesis serta akumulasi kolesterol dan trigliserid pada makrofag, yang menunjukkan resistin berperan dalam aterosklerosis. Ekspresi resistin juga telah diidentifikasi pada plak aterosklerotik manusia, di mana hal ini didukung oleh fakta bahwa kadar resistin di sirkulasi meningkat pada pasien dengan penyakit arteri koronaria dan merupakan suatu petanda inflamasi dari aterosklerosis pada manusia.<sup>8,52</sup>

Berbeda dengan tikus, resistin manusia diekspresikan pada kadar yang rendah di jaringan adiposa. Resistin pada manusia terutama diekspresikan oleh sel-sel inflamasi, kadar yang tinggi pada monosit di sirkulasi darah.<sup>10</sup> Ekspresi resistin pada monosit manusia meningkat dengan terapi pemberian endotoksin dan sitokin proinflamasi.<sup>8</sup> Resistin juga diekspresikan di makrofag dan mungkin merupakan sebuah mata rantai baru yang menghubungkan inflamasi dan resistensi insulin.

Beberapa agen proinflamasi seperti *lipopolysaccharide* ( LPS ), TNF- $\alpha$ , dan IL-6 dapat meregulasi ekspresi gen resistin. Peran resistin sebagai faktor inflamasi ditunjukkan dengan adanya peningkatan regulasi ekspresi resistin di jaringan adiposa putih tikus, 3T3-L1 adiposit dan monosit manusia oleh LPS.<sup>38,39</sup> Sebaliknya, Rajala melaporkan bahwa LPS tidak mempunyai efek terhadap ekspresi resistin pada 3T3-L1 adiposit dan menurunkan regulasi ekspresi resistin di jaringan adiposa mencit. Perbedaan ini dapat disebabkan karena perbedaan dalam metodologi, jenis sel dan hewan coba yang digunakan.<sup>39</sup> TNF- $\alpha$  meningkatkan mRNA resistin di *peripheral blood mononuclear cell* ( PBMC ) manusia. IL-6 juga meningkatkan ekspresi resistin di PBMC, tetapi tidak mempunyai efek pada 3T3-L1 adiposit.<sup>39</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Bokarewa menunjukkan bahwa resistin meregulasi ekspresi sitokin proinflamasi. Resistin meningkatkan regulasi TNF- $\alpha$ , IL-6 di PBMC manusia melalui jalur *nuclear factor kappa B* ( NF- $\kappa$ B ).<sup>50</sup> Penambahan rekombinan protein resistin manusia pada makrofag baik dari tikus ataupun manusia, menghasilkan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, TNF- $\alpha$  dan IL-12. Lehrke melaporkan LPS juga menginduksi ekspresi gen resistin pada makrofag manusia melalui *cascade* yang melibatkan sekresi sitokin inflamasi.<sup>53</sup>

Bukti lain yang menghubungkan resistin dengan inflamasi adalah ditemukannya hubungan kadar plasma resistin dengan banyak petanda inflamasi pada kondisi-kondisi

patofisiologis. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kunnari menemukan pasien dengan tanda klinis inflamasi berat memperlihatkan konsentrasi resistin lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan individu sehat atau subyek dengan diabetes tipe 2.<sup>54</sup> Pasien dengan inflamasi berat, ditemukan korelasi positif yang signifikan antara resistin dengan petanda inflamasi.<sup>39</sup> IL-6 dan ICAM-1 juga berhubungan signifikan dengan resistin pada pasien dengan *obstructive sleep apnoe syndrome*.<sup>39</sup> Reilly menunjukkan adanya hubungan positif antara kadar resistin dengan kadar petanda inflamasi, termasuk *soluble TNF- $\alpha$  receptor2* ( sTNF-R2 ), IL-6 dan *lipoprotein-associated phospholipase A2* ( LpPLA<sub>2</sub> ) pada pasien aterosklerosis.<sup>8</sup>

Petanda inflamasi secara independen berhubungan dengan kadar resistin di sirkulasi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik.<sup>14</sup> Shetty melaporkan CRP, suatu petanda inflamasi, berkorelasi positif dengan kadar resistin pada pasien diabetes dan pasien yang berisiko menderita diabetes.<sup>15</sup> Al-Daghri juga melaporkan hubungan serum resistin dengan CRP dan kolesterol LDL pada pasien diabetes tipe 2 dan PJK.<sup>20</sup>

#### 2.2.6. Hubungan antara resistin dengan PJK

Proses inflamasi akhir-akhir ini telah dihubungkan dengan patogenesis aterosklerosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa resistin merupakan faktor risiko kardiovaskuler dan kontributor potensial dalam disregulasi endotel dan pembentukan lesi aterosklerotik. Resistin memacu stadium inisiasi atau mempertahankan proses aterosklerosis dengan mengaktifasi sel-sel endotelial pembuluh darah. Verma menunjukkan bahwa resistin meningkatkan aktivitas sel endotel dengan memicu pelepasan ET-1, dengan menginduksi aktivitas promotor ET-1. Resistin juga meningkatkan regulasi VCAM-1 dan MCP-1, proses kunci pada pembentukan lesi aterosklerotik dini.<sup>29,51</sup> Produksi MCP-1 diinduksi oleh signal *ligand* CD40.<sup>13</sup> Resistin juga menurunkan *tumor necrosis factor receptor-associated factor* ( TRAF )-3, yaitu suatu inhibitor signal *ligand* CD40.<sup>51</sup>

Observasi yang dilakukan oleh Kawanami juga menunjukkan resistin dapat menginduksi VCAM-1, ICAM-1, dan log pentraxin 3 ( PTX3 ), suatu petanda inflamasi di sel endotel pembuluh darah. PTX3 sebagai molekul adhesi dapat mewakili lesi inisial aterosklerosis dan ekspresi PTX3 meningkat pada lesi aterosklerosis, resistin mungkin menggunakan efek proinflamasi pada sel



endotel vaskuler, menyebabkan *onset* aterosklerosis.<sup>55</sup> Selain sel-sel endotel, resistin juga menginduksi proliferasi sel otot polos aorta manusia melalui jalur *extracellular signal-regulated kinase* ( ERK )1/2 dan *phosphatidylinositol 3-kinase* ( Akt ), di mana hal ini menunjukkan bahwa resistin meningkatkan migrasi sel otot polos vaskuler, yang merupakan komponen sintesis *plaque* ateromatosa.<sup>11,52,56</sup> Resistin secara signifikan meningkatkan ekspresi mRNA *vascular endothelial growth factor receptors* ( VEGFR-1 dan VEGFR 2 ) dan MMP-1 serta MMP-2 pada tingkat mRNA dan protein.<sup>57</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Burnett menemukan adanya protein resistin pada lesi aterosklerotik baik pada tikus ataupun manusia, dan kadar mRNA resistin meningkat secara progresif pada aorta mencit dengan aterosklerosis.<sup>56</sup> Jung menemukan bahwa resistin disekresi oleh monosit/makrofag yang menginfiltrasi dinding arteri, menginduksi disfungsi endotel dan migrasi sel otot polos *in vitro*.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan bahwa resistin mungkin merupakan faktor monosit/makrofag yang berhubungan dengan aterosklerosis.<sup>11</sup>

Reilly melaporkan pada subyek diabetes dan tidak diabetes, kadar plasma resistin berhubungan dengan petanda metabolik dan inflamasi, termasuk sTNF-R2, IL-6, dan LpPLA<sub>2</sub>. Resistin juga berhubungan dengan peningkatan kalsifikasi arteri koroner ( *coronary artery calcification* = CAC ), suatu pengukuran kuantitatif aterosklerosis koroner. Data ini mengindikasikan peran penting resistin dalam perkembangan aterosklerosis, tetapi mekanisme yang mendasari masih belum jelas.<sup>8</sup> Reilly menyatakan resistin sebagai mata rantai metabolik antara inflamasi dan aterosklerosis.<sup>8</sup> Pada subyek dengan sindrom metabolik, kadar resistin selanjutnya memprediksi CAC, sedangkan kadar CRP tidak.<sup>8,13</sup> Burnett mendukung konsep bahwa resistin mungkin merupakan molekul efektor yang penting tidak hanya dalam proses aterosklerosis, tetapi juga dalam interaksi antara sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskuler.<sup>56</sup> Hasil-hasil penelitian ini menyiratkan resistin dapat menjadi suatu petanda aterosklerosis independen pada manusia.<sup>37</sup>

### 2.2.7. Metode pemeriksaan resistin

Metode pemeriksaan untuk mengukur kadar resistin pada manusia dengan ELISA *sandwich*.<sup>58</sup> Penelitian mengenai kisaran normal dengan spesimen serum dari orang normal menggunakan human resistin ELISA didapatkan kisaran  $8,1 \pm 4,0$  ng/ml.<sup>17</sup>

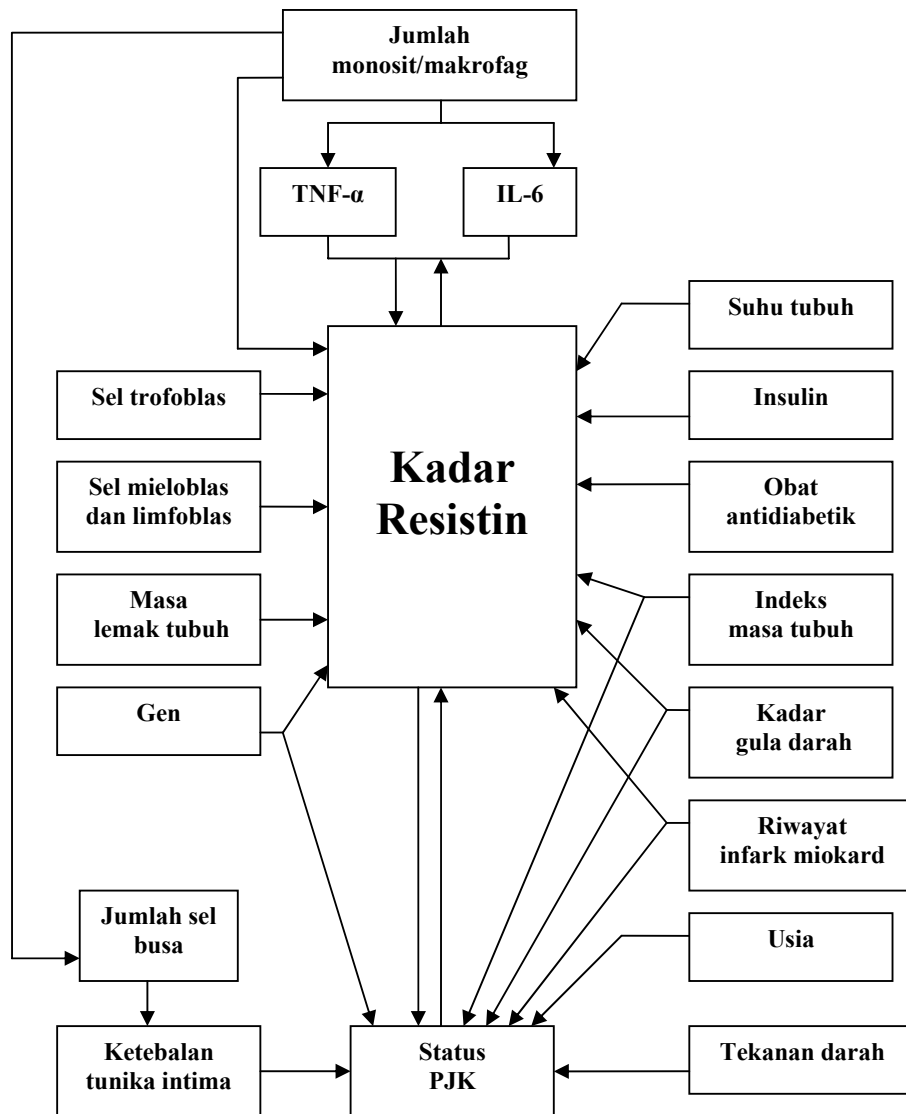
Spesimen yang diperiksa dapat berupa serum, plasma dengan antikoagulan dan dalam bentuk supernatan untuk kepentingan kultur sel. Spesimen dalam bentuk *whole blood* dibiarkan menjendal selama kurang lebih 30 menit, kemudian dipusing selama 15 menit dengan kecepatan 1000g untuk mendapatkan serum. Spesimen plasma diperoleh dengan mengumpulkan *whole blood* pada tabung berisi antikoagulan heparin atau EDTA kemudian disentrifugasi selama 15 menit pada 1000g dalam waktu 30 menit sejak pengambilan. Spesimen serum dan plasma harus segera diperiksa atau segera disimpan pada suhu  $\leq -20^\circ$  C. Pada penyimpanan  $4^\circ$ C selama 10 hari, tidak didapatkan perubahan konsentrasi resistin manusia pada spesimen serum dan plasma. Spesimen dalam bentuk supernatan untuk keperluan kultur sel, harus segera disentrifugasi dan diperiksa segera atau segera disimpan pada suhu  $\leq -20^\circ$  C. Siklus pembekuan dan pencairan berulang harus dihindari untuk semua spesimen. Penyimpanan *reagen kit* juga harus diperhatikan, yaitu untuk *reagen kit* yang belum dibuka disimpan pada suhu  $2 - 8^\circ$  C dengan memperhatikan tanggal kadaluwarsa, sedangkan *reagen kit* yang telah terbuka disimpan pada suhu  $2 - 8^\circ$  C dan dapat bertahan selama 1 bulan.<sup>17,58</sup>

Weikert menilai keandalan dari kadar resistin manusia pada 63 orang pria dan 51 wanita berumur 35-67 tahun dengan pengukuran resistin berulang selama periode lebih 1 tahun. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa konsentrasi resistin tidak berbeda secara signifikan pada lebih dari periode 1 tahun, tetapi menunjukkan suatu derajat tinggi keandalan, sehingga pengukuran resistin tunggal adalah cukup untuk penilaian risiko pada penelitian epidemiologik.<sup>12</sup>

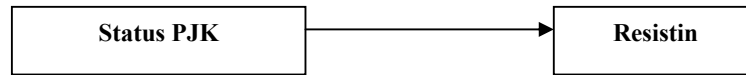
Kadar resistin dapat dipengaruhi oleh umur, dengan nilai yang lebih tinggi pada masa kanak-kanak dan remaja dibandingkan anak umur pertengahan sedangkan pada orang dewasa, umur tidak mempengaruhi konsentrasi resistin di sirkulasi, seperti yang telah ditunjukkan dalam penelitian dengan jumlah sampel besar yang dilakukan pada subyek sehat dan diabetes umur 18-86 tahun.<sup>59</sup>

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar resistin yaitu keadaan inflamasi berat, keganasan darah, pasien dengan riwayat penyakit infark miokard sebelumnya, kehamilan, pemakaian insulin dan obat antidiabetik.<sup>12,14,16,60,61</sup> Kadar Resistin tidak berhubungan dengan usia, rasio lingkaran pinggang-panggul, jenis kelamin, tekanan darah dan status puasa.<sup>12</sup>

### 2.3. Kerangka teori



2.4. Kerangka konsep



2.5. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah kadar resistin lebih tinggi pada penderita PJK dibandingkan tanpa PJK.

2.6. Keterbatasan penelitian

Resistin dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi namun karena masa paruh sitokin sangat singkat dan resistin juga mewakili petanda inflamasi, maka pengaruh tersebut diabaikan. Resistin pada manusia diekspresikan di jaringan adiposa namun karena kadarnya yang rendah dan hampir tidak terdeteksi, maka pengaruh masa lemak tubuh tersebut diabaikan.

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Disain penelitian

Disain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan belah lintang ( *cross sectional* ).

#### 3.2. Ruang lingkup penelitian

##### 3.2.1. Lingkup wilayah

Wilayah penelitian ini adalah Unit Perawatan Jantung ( UPJ ) RSUP Dr. Kariadi Semarang dan pemeriksaan resistin dilakukan di Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

##### 3.2.2. Lingkup waktu

Lingkup waktu penelitian dikerjakan pada bulan Juli-Agustus 2008.

##### 3.2.3. Lingkup ilmu

Bidang ilmu yang diteliti adalah Patologi Klinik sub bagian Kardiologi.

#### 3.3. Populasi dan sampel

##### 3.3.1. Populasi

Populasi target adalah pasien yang datang ke poliklinik dan bangsal rawat inap bagian UPJ.

Populasi terjangkau adalah penderita PJK dan tanpa PJK yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis jantung melalui angiografi koroner di UPJ RS. Dr. Kariadi.

##### 3.3.2. Sampel penelitian

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Sampel penelitian adalah penderita PJK dan tanpa PJK

yang memenuhi kriteria inklusi. PJK ditegakkan dengan angiografi koroner oleh dokter spesialis jantung.

3.3.2.1. Kriteria inklusi :

- Pasien yang menjalani program diagnostik penyakit jantung dengan angiografi koroner
- Tidak mempunyai riwayat diabetes
- Indeks masa tubuh ( IMT ) < 25
- Suhu tubuh 36,5-37,2°C
- Tidak sedang dalam keadaan hamil
- Tidak sedang minum obat antidiabetik oral atau memakai insulin
- Tidak mempunyai riwayat infark miokard sebelumnya
- Bersedia ikut serta dalam penelitian ini

3.3.2.2. Kriteria eksklusi :

- Hasil / pemeriksaan gambaran sedimen apus darah tepi menunjukkan abnormalitas / keganasan darah
- Riwayat penyakit jantung koroner dalam keluarga

3.3.3. Besar sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus : <sup>61</sup>

Di mana ditetapkan nilai :

$$n = 2 \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta) S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

$Z\alpha$  = 1,64 ( tingkat kemaknaan  $\alpha = 0,05$  )

$Z\beta$  = 0,84 ( power penelitian  $\beta = 80\%$  )

S = 0,56 ( simpang baku dari penelitian sebelumnya )<sup>62</sup>

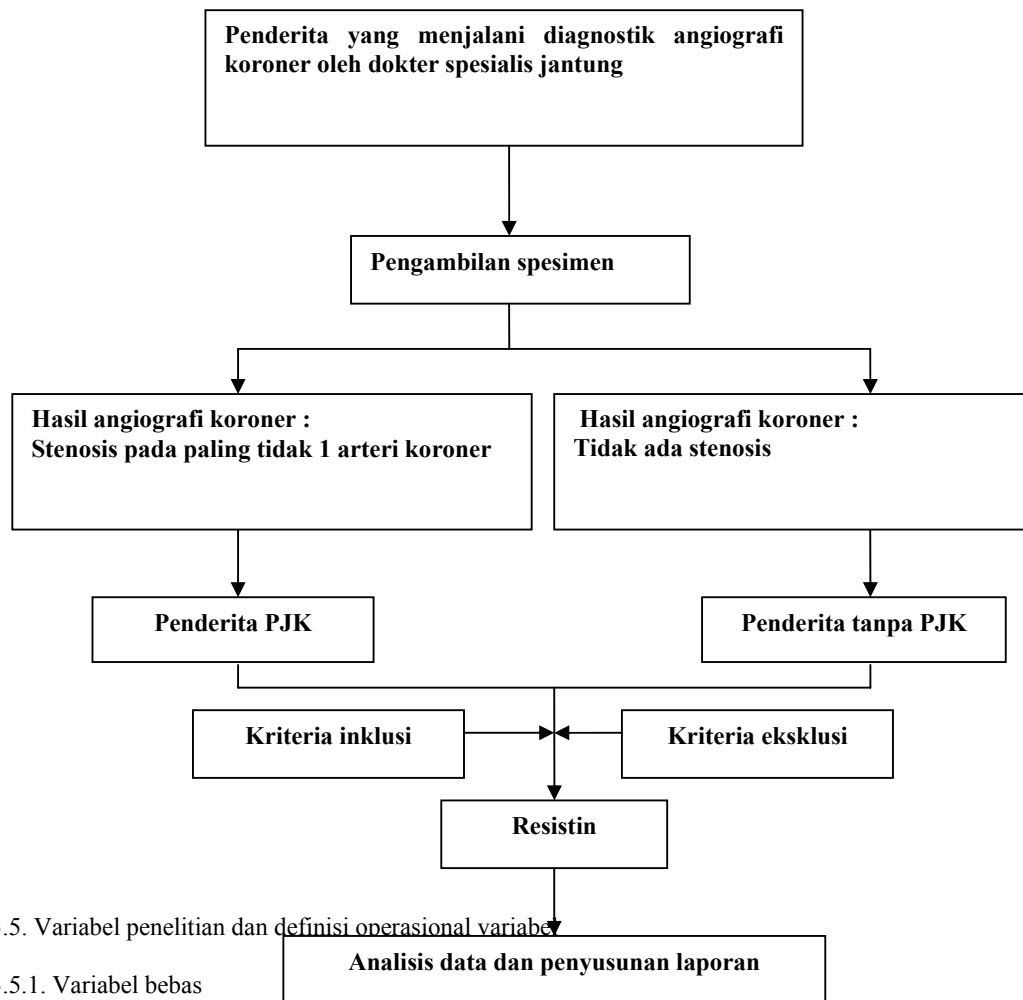
$X_1 - X_2$  = 0,5 ( selisih rata-rata minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan oleh peneliti )

Perhitungan yang diperoleh :

$$\begin{aligned} n &= 2 \left[ \frac{(1,64 + 0,84) 0,56}{0,5} \right]^2 \\ &= 2 (2,78)^2 \\ &= 15,5 \sim 16 \end{aligned}$$

Besar sampel 16 dengan memperhitungkan faktor koreksi *drop out* ( diperkirakan minimal 10 % )  
 maka besar sampel dibulatkan menjadi 20 untuk tiap kelompok ( penderita PJK dan non PJK ).

3.4. Alur kerja



3.5. Variabel penelitian dan definisi operasional variabel

3.5.1. Variabel bebas

Variabel bebas adalah status PJK

Skala : Nominal

### 3.5.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung adalah resistin.

Skala : Rasio

### 3.5.3. Definisi operasional variabel

Status PJK adalah kondisi dimana penderita dikatakan

- Dengan PJK : hasil angiografi koroner ditemukan adanya stenosis pada paling tidak satu arteri koroner.

- Tanpa PJK: hasil angiografi koroner tidak ditemukan adanya stenosis.

*Vessel disease* adalah jumlah pembuluh darah koroner yang mengalami stenosis >50% yang menggambarkan beratnya lesi stenosis.

Resistin adalah kadar resistin dalam serum yang diperiksa dengan metode ELISA, dinyatakan dengan satuan ng/ml.

### 3.6. Cara kerja

1. Data penderita dikumpulkan dari catatan medik, pemeriksaan laboratorik dan wawancara menggunakan kuesioner yang telah disiapkan.
2. Pengumpulan data dimulai dari pengumpulan data penderita yang memiliki indikasi dan sudah diprogram untuk menjalani angiografi koroner oleh dokter spesialis jantung.
3. Kemudian dilakukan wawancara, pengisian kuesioner, pemeriksaan fisik dan pengambilan sampel darah sebelum dilakukan angiografi koroner.
4. Darah diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 5 cc dan dimasukkan ke dalam tabung tanpa antikoagulan, dibiarkan menjendal selama 30 menit kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1000g selama 15 menit, serum yang diperoleh dipisahkan kemudian disimpan dalam suhu beku ( - 20°C ).
5. Sampel darah yang didapat diperiksa kadar resistin dengan tehnik ELISA dengan satuan ukuran ng/ml.



6. Bila hasil angiografi koroner didapatkan stenosis pada paling tidak 1 arteri koroner, maka dianggap menderita PJK, sedangkan bila hasil angiografi koroner tidak didapatkan stenosis, maka dianggap tanpa PJK.
7. Dilakukan analisis statistik pada kedua kelompok tersebut untuk mencari perbedaan kadar resistin.

### 3.7. Prosedur pemeriksaan resistin<sup>58</sup>

1. Tidak ada persiapan khusus untuk pemeriksaan resistin.
2. Spesimen yang digunakan adalah serum.
3. Siapkan seluruh reagen, standar kerja dan spesimen ( spesimen serum diencerkan 5x dengan komposisi 60µL spesimen + 240µL *calibrator diluent* RD5K ).
4. Tambahkan 100µL assay diluent RD1-19 ke dalam setiap sumur.
5. Tambahkan 100µL larutan standar, kontrol atau spesimen ke dalam setiap sumur. Tutup dengan *adhesive strip* yang tersedia. Inkubasi selama 2 jam pada suhu ruang.
6. Aspirasi setiap sumur dan cuci. Ulangi proses ini 3x sehingga total 4x pencucian. Cuci dengan memasukkan *wash buffer* ( 400µL ) ke setiap sumur. Pada pencucian terakhir, pastikan tidak ada sisa *wash buffer* pada setiap sumur dengan aspirasi atau penuangan.
7. Tambahkan 200µL *resistin conjugate* ke dalam setiap sumur. Tutup dengan *adhesive strip* yang baru. Inkubasi selama 2 jam dalam suhu ruang.
8. Ulangi proses aspirasi dan pencucian seperti pada langkah no 4.
9. Tambahkan 200µL *substrate solution* ke dalam setiap sumur. Inkubasi selama 30 menit pada suhu ruang. Lindungi dari cahaya.
10. Tambahkan 50µL *stop solution* ke dalam setiap sumur. Perubahan warna dari biru menjadi kuning akan terlihat di dalam sumur. Jika warna di dalam sumur hijau atau perubahan warna tidak tampak homogen, ketuk *plate* secara perlahan-lahan untuk memastikan percampuran telah terjadi secara saksama.
11. Baca dengan *microplate reader* pada 450 nm dalam waktu 30 menit.

### 3.8. Analisis data

Data dikumpulkan meliputi wawancara, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Data yang terkumpul dilakukan editing, koding, dan dimasukkan ke dalam program komputer menggunakan perangkat lunak SPSS 10.05. Data Masing-masing variabel diuji normalitas dengan menggunakan Shapiro-Wilk di mana didapatkan distribusi data tidak normal, maka dilakukan uji non parametrik dengan Mann-Whitney U.

### 3.9. Etika penelitian

Penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Undip / RS. Dr. Kariadi. Seluruh subyek penelitian diminta persetujuannya dengan *informed consent* tertulis. *Informed consent* diperoleh dari penderita dengan diketahui oleh keluarga yang bersangkutan. Identitas pasien dirahasiakan dan seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

## BAB 4

### HASIL

Sebanyak 40 sampel berasal dari penderita PJK dan tanpa PJK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil secara *consecutive sampling* diperiksa kadar resistinnya, terdiri dari 27 ( 67,5% ) laki-laki dan 13 ( 32,5% ) wanita dengan rerata usia responden  $55,13 \pm 9,55$  tahun. Hasil angiografi koroner didapatkan 17 ( 42,5% ) penderita PJK dengan stenosis  $\geq 50\%$  dan 3 ( 7,5% ) penderita PJK dengan stenosis  $< 50\%$ . Median IMT responden adalah  $24,27$  (  $17,93-24,99$  ). Responden yang menderita hipertensi sebanyak 23 ( 57,5% ) orang. Karakteristik dasar populasi studi seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar penderita PJK dan tanpa PJK

Karakteristik	PJK ( n=20 )	Tanpa PJK ( n=20 )	p
Umur ( tahun )	$59,55 \pm 9,16$	$50,70 \pm 7,88$	0,002
Jenis Kelamin			0,091
- Laki-laki	16 ( 80% )	11 ( 55% )	
- Wanita	4 ( 20% )	9 ( 45% )	
IMT ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24,50$ ( $18,37-24,99$ )	$23,34$ ( $17,93-24,95$ )	0,507
Status hipertensi			0,025
- Hipertensi	15 ( 75% )	8 ( 40% )	
- Tidak hipertensi	5 ( 25% )	12 ( 60% )	

Rerata usia responden penderita PJK  $59,5$  tahun  $\pm 9,16$  dan rerata usia penderita tanpa PJK  $50,7$  tahun  $\pm 7,88$ . Penderita PJK terdiri dari 16 ( 80% ) orang laki-laki, sedangkan penderita tanpa PJK terdiri dari 11 ( 55% ) orang laki-laki. Median IMT penderita PJK adalah  $24,50$  ( nilai minimum-maksimum  $18,37-24,99$  ) dan tanpa PJK  $23,34$  (  $17,93-24,95$  ). Dua puluh sampel dari kelompok penderita PJK yang menderita hipertensi 15 ( 75% ) orang. Kelompok tanpa PJK yang menderita hipertensi sebanyak 8 ( 40% ) orang.

Dari tabel 1 di atas, tampak bahwa terdapat perbedaan bermakna antara usia responden dan status hipertensi pada kedua grup (  $p=0,002$ ;  $p=0,025$  ) dan tidak ada perbedaan bermakna secara statistik pada jenis kelamin dan IMT karakteristik dasar dari kedua grup (  $p=0,091$ ;  $p=0,507$  ).

Kadar resistin pada penelitian ini memiliki distribusi data tidak normal sehingga data ditampilkan sebagai median ( nilai minimum-maksimum ). Pada penelitian ini didapatkan kadar resistin 12,29 ( 4,12 - 40,08 ) ng/ml. Median kadar resistin setiap kelompok seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Median kadar resistin

	Kadar resistin ( ng/ml )	p
Status PJK		0,02
• PJK	14 ( 5,70 - 40,08 )	
• Non PJK	9,82 ( 4,12 - 15,90 )	
Stenosis		0,186
• $\geq 50\%$	15,55 ( 6,72 - 40,08 )	
• $< 50\%$	13,07 ( 5,70 - 13,59 )	
Jumlah VD		0,884
• 1 VD	15,55 ( 6,86 - 28,73 )	
• 2 VD	13,50 ( 7,00 - 39,67 )	
• 3 VD	15,89 ( 6,72 - 40,08 )	

Dari uji antar kelompok dengan Mann-Whitney didapatkan hasil yang berbeda bermakna kadar resistin antara penderita PJK dan tanpa PJK (  $p=0,02$  ) di mana kadar resistin pada penderita PJK lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK.

Kami juga menganalisis apakah kadar resistin pada penderita PJK yang lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK dipengaruhi oleh usia dan status hipertensi pada kedua grup. Dari Uji Chi-Square (  $X^2$  ) didapatkan bahwa kadar resistin tidak dipengaruhi oleh usia dan status hipertensi (  $p=0,47$ ;  $p=0,34$ , secara berurutan ).

Sebanyak 20 sampel penderita PJK didapatkan 17 ( 42,5% ) penderita dengan stenosis  $\geq 50\%$  dan 3 ( 7,5% ) penderita PJK dengan stenosis  $< 50\%$ . Pada tabel 2 tampak tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik kadar resistin pada stenosis  $\geq 50\%$  dan  $< 50\%$  dari penderita PJK (  $p= 0,186$  ).

Berdasarkan hasil angiografi koroner dari 17 sampel penderita PJK dengan stenosis  $\geq 50\%$  dibedakan jumlah *vessel disease* ( VD ), seperti pada tabel 3.

Tabel 3. Jumlah *vessel disease* pada penderita PJK

Jumlah <i>vessel disease</i>	Jumlah	Persentase (%)
1 VD	5	29,41
2 VD	3	17,65
3 VD	9	52,94
Total	17	100

Pada penelitian ini juga dinilai kadar resistin dari 17 sampel penderita PJK dengan stenosis  $\geq 50\%$  yang dikelompokkan berdasarkan jumlah VD, seperti tampak pada tabel 2, di mana tampak tidak ada perbedaan bermakna secara statistik rerata kadar resistin dengan jumlah VD ( $p=0,884$ ).

## BAB 5

### PEMBAHASAN

Terdapat perbedaan bermakna rerata umur antara penderita PJK dan tanpa PJK di mana umur penderita PJK lebih tua dibandingkan tanpa PJK. Umur merupakan salah satu faktor risiko PJK yang tidak dapat diubah (*fixed*). Proses atero-sklerosis sebagai penyebab utama PJK sudah dimulai sejak masa anak dan perjalanannya lambat dengan lesi dini yang disebut *fatty streak*. Fatty streak pada aorta sudah ada pada anak yang berumur kurang dari 3 tahun, pada arteri koronaria dimulai setelah 10 tahun dan berkembang cepat sehingga setelah 20 tahun atau lebih terdapat pada hampir semua orang dan cenderung menetap sampai usia 40 tahun. Dengan bertambahnya umur, risiko untuk terjadinya PJK semakin besar.<sup>23</sup>

Aterosklerosis ditandai dengan penebalan tunika intima. Terdapat berbagai hipotesis tentang kejadian aterosklerosis, antara lain teori infiltrasi lemak, kerusakan endotel, monoklonal, serta *clonal senescence*. Hipotesis *clonal senescence* didasarkan pada hubungan antara pertambahan umur dan berkurangnya aktivitas replikatif sel pada biakan. Diduga yang menjadi mekanisme dasar kejadian aterosklerosis tersebut adalah fungsi paradoksal dari aktivitas sel stem yang berkurang pada tunika media. Tunika intima dan media mengandung sel stem dalam jumlah yang relatif sedikit. Sel tersebut bereplikasi membentuk sel otot polos yang kemudian mensekresi *chalcones*. *Chalcones* akan menghambat replikasi sel stem lebih lanjut. Dengan bertambahnya umur, maka terjadilah pengurangan kadar *chalcones* pada tunika intima, sehingga menimbulkan akumulasi sel otot polos pada plak aterosklerotik. Berkurangnya kadar *chalcones* terjadi sebagai akibat berkurangnya replikasi sel-sel otot polos di dalam tunika media dan berkurangnya difusi *chalcones* ke tunika intima.<sup>23</sup>

Terdapat perbedaan bermakna antara penderita PJK dan tanpa PJK yang menderita hipertensi, di mana penderita PJK yang menderita hipertensi lebih banyak dibandingkan tanpa PJK. Salah satu faktor risiko PJK adalah hipertensi. Peningkatan tekanan darah perifer menyebabkan kontraksi jantung atau sistol tekanan intra-miokard meningkat. Hal ini akan menghambat aliran darah koroner oleh karena arteri koroner sebagian besar berada di miokard.<sup>63</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan bermakna kadar serum resistin antara penderita PJK dan tanpa PJK, di mana kadar serum resistin penderita PJK lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK yang sesuai dengan hipotesis penelitian ini. Kadar resistin pada penderita PJK yang lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK tidak dipengaruhi oleh usia ataupun status hipertensi responden. Hal ini sesuai dengan teori di mana usia dan status hipertensi bukan merupakan variabel perancu kadar resistin, tetapi adanya perbedaan bermakna usia dan status hipertensi dari kedua grup berpengaruh terhadap status PJK responden.<sup>12, 25</sup>

Kadar resistin pada penderita PJK yang lebih tinggi dibandingkan tanpa PJK pada penelitian ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya. Burnett melaporkan bahwa kadar serum resistin pada pasien penyakit arteri koroner prematur lebih tinggi dibandingkan kontrol normal.<sup>56</sup> Qiao X menemukan kadar resistin pada pasien infark miokard akut, UAP dan SAP lebih tinggi dibandingkan kontrol normal.<sup>62</sup> Akhir-akhir ini peran monosit sebagai awal lesi aterosklerosis telah diajukan.<sup>20</sup> Telah diketahui bahwa kadar resistin manusia lebih tinggi pada sel inflamasi dibandingkan adiposit.<sup>62</sup> Resistin di sirkulasi berasal dari leukosit mono-nuklear dan sel-sel sumsum tulang, sehingga resistin juga turut berperan dalam kaskade inflamasi, mengaktifkan sel-sel endotel vaskuler dengan memicu pelepasan ET-1. Resistin juga meningkatkan regulasi VCAM-1 dan MCP-1, proses kunci pada pembentukan lesi aterosklerotik dini, menyebabkan disfungsi endotel dan dengan demikian memicu jalur multipel pro-aterosklerosis.<sup>8-10,13,29,50,41,55,60</sup> Resistin juga memicu aktivitas promoter ET-1 dan menurunkan TRAF-3.<sup>51</sup>

Pada penelitian, stenosis arteri koroner pada penderita PJK selanjutnya dibedakan  $\geq 50\%$  dan  $< 50\%$  berdasarkan prosentase dari diameter tiap lesi stenosis oleh karena resistin dapat menggambarkan proses aterosklerosis dini sehingga peningkatan kadar resistin pada penderita PJK dapat mewakili adanya proses inflamasi, yang mendahului nekrosis miokardial.<sup>62</sup>

Reilly menemukan kadar sirkulasi resistin secara independen berhubungan dengan CAC, indeks kuantitatif aterosklerosis.<sup>8</sup> Ohmori melaporkan bahwa kadar serum resistin meningkat pada PJK dan berhubungan dengan beratnya PJK yang direpresentasikan sebagai jumlah pembuluh darah yang mengalami stenosis  $> 50\%$ .<sup>60</sup> Pada penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan bermakna median kadar resistin dari 17 penderita PJK dengan stenosis  $\geq 50\%$  yang memiliki IVD,

2VD dan 3VD. Hal ini dapat disebabkan oleh karena data yang kami peroleh dalam penelitian ini jumlah sampel penderita 1VD, 2VD dan 3VD tidak sama sedangkan penelitian yang dilakukan Ohmori dengan 230 subyek ( 73 tanpa PJK dengan 7 orang menderita DM dan 157 dengan PJK, 34 penderita DM ) dimana dari 157 penderita PJK, 67 pasien dengan 1 VD, 59 dengan 2 VD dan 31 dengan 3 VD. Selain itu, umur penderita PJK pada penelitian kami lebih muda dibandingkan dengan umur penderita PJK pada penelitian Ohmori (  $65 \pm 9$  ) tahun. Berdasarkan data tersebut, kami tidak dapat menyimpulkan apakah kadar resistin pada penderita PJK dapat mencerminkan beratnya aterosklerosis koroner sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menilai hubungan kadar resistin dengan beratnya aterosklerosis koroner dan peran resistin dalam perkembangan penyakit arteri koroner.



## BAB 6

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Simpulan

Kadar serum resistin penderita PJK lebih tinggi secara bermakna dibanding tanpa PJK.

#### 6.2. Saran

1. Perlunya pemeriksaan kadar resistin pada penderita PJK untuk melihat adanya proses inflamasi, yang mendahului nekrosis miokardial sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan lebih dini.
2. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat hubungan antara kadar resistin dengan beratnya aterosklerosis koroner pada penderita PJK.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Baraas F. Respons imunologi. Dalam : Kardiologi Molekuler. Jakarta : Bagian Kardiologi FKUI / RS Jantung Harapan Kita ; 2006 : 194-264.
2. Boedhi-Darmojo R. Epidemiology of atherosclerotic disease:Special focus on cardiovascular disease.Dalam:Taniwidjojo S, Rifqi S.eds. Atherosclerosis from Theory to Clinical Practice.Naskah Lengkap Semarang Cardiology-Update (Mini Cardiology-Update III). Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2003:1-11.
3. World Health Organization. Deaths from coronary heart disease. (cited 08/01/2008) Available from URL:  
[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_14\\_deathHD.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf)
4. Lisyani BS. C-Reactive Protein, petanda inflamasi untuk menilai risiko penyakit kardiovaskuler. Dalam : Tjahjati MI, Banundari RH, Vincencia L, Lestarini IA eds. Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskuler Sebagai Point of Care Test (POCT). Semarang:Balai Penerbit Universitas Diponegoro;2006:16-30.
5. Yip HK, Wu CJ, Hang CL, Chang HW, Yang CH, Hsieh YK, et al. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris. *Int Heart J* 2005; 46: 571-81.
6. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue:an update. *Clinical Endocrinology* 2006; 64:355-65.
7. Purwanto AP. Adiponektin sebagai marker penyakit jantung dan pembuluh darah. Dalam : Kumpulan Naskah Lengkap Kongres Nasional VI & Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Makassar: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo;2007:172-81.
8. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-9.
9. Proffitt JM. Genetics of Plasma Cytokine Variation in Healthy Baboons and Humans [Dissertation]. Austin : The University of Texas, 2005.
10. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.*2005; 13: 1764-71.
11. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2006; 69: 76-85.
12. Weikert C, Westphal S, Luley C, Willich SN, Boeing, H, Pischon T. Within- subject variation of plasma resistin levels over a 1-year period. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 2007; 45(7):899-902.
13. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *Journal of Internal Medicine* 2004; 255:439-47.
14. Diez JJ, Iglesias P, Fernandez-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 242-9.
15. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes.*Diabetes Care* 2004; 27: 2450-7.
16. Pilz S, Weihrauch G, Seelhorst U, Wellnitz B, Winkelmann BR, Boehm BO, et al. Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 380-6.
17. Biovendor.Human resistin elisa. (cited 19/09/2007) Available from URL:  
<http://www.biovendor.com>
18. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chinese Medical Journal* 2007; 120(10): 871-5.

19. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 64-8.
20. Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, Al-Rubean K, Al-Attas O, Jones AF, et al. Serum resistin is associated with c-reactive protein & ldl cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol*.2005;4:10.
21. Tanuwidjojo S. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndrome. Dalam: Sungkar MA, Rifqi S. eds. *Penanganan Sindroma Koroner Akut Secara Paripurna*. Semarang; Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI) Cabang Semarang, 2005:1-9.
22. Setianto B. Sindroma koroner akut : Patofisiologi. Dalam: Kaligis RWM, Kalim H, Yusak M, Ratnaningsih E, Soesanto AM, Hersunarti M, dkk.eds. *Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi, Sindrom Koroner Akut Dan Gagal Jantung*. Jakarta; Balai Penerbit Rumah Sakit Jantung Harapan Kita;2001: 59-66.
23. Pelupessi JMCH. Penyakit Jantung Koroner. Dalam : *Kardiologi Anak*. Jakarta ; IDAI 1994 : 404 – 15.
24. Springhouse. Coronary artery disease. ( cited 08/01/2008 ) Available from URL: [http://www.wrongdiagnosis.com/c/coronary\\_heart\\_disease/book-diseases-7a.htm](http://www.wrongdiagnosis.com/c/coronary_heart_disease/book-diseases-7a.htm)
25. Suhardjono. Role of infections, inflammations and immune factors in atherosclerosis. Dalam: Taniwidjojo S, Rifqi S.eds. *Atherosclerosis from Theory to Clinical Practice*. Naskah Lengkap Semarang Cardiology-Update (Mini Cardiology-Update III). Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro;2003:43-51.
26. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis:From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54(1):24-38.
27. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1685 – 95.
28. Boudi FB, Ahsan CH, Orford JL, Selwyn AP. Atherosclerosis. (cited 14/03/2008) Available from URL: <http://www.eMedicine.com/atherosclerosis>
29. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmilko PE, Verma S. Adipokines:molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H2031-41.
30. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-74.
31. Nishimura RA, Gibbons RJ, Glockner JF, Tajik AJ. Noninvasive cardiac imaging:Echocardiography, nuclear cardiology, and MRI/CT imaging. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL.eds. *Harrison's Principles Of Internal Medicine, Vol.2,16<sup>th</sup> ed*. New York: McGraw-Hill; 2005:1320-7.
32. Baim DS, Grossman W. Diagnostic cardiac catheterization and angiography. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL.eds. *Harrison's Principles Of Internal Medicine, Vol.2,16<sup>th</sup> ed*. New York: McGraw-Hill; 2005:1327-33.
33. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines:for better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30:13-9.
34. Rea R, Donnelly R. Resistin:an adipocyte-derived hormone.Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6:163-70.
35. Rong-Ze Y, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eison JA, Shuldner AR, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 310:927-35.
36. Stejskal D, Proskova J, Adamovska S, Jurakova R, Bartek J. Preliminary experience with resistin assessment in common population. *Biomed. Papers* 2002;146 (2) :47–9.
37. Kusminski CM, Mc Ternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *Clinical Science* 2005;109:243-56.
38. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J. Biol. Chem* 2001; 276: 25970–3.
39. Pang S, Le Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cellular & Molecular Immunology* 2006; 3 (1): 29-34.

40. Yura S, [Sagawa N](#), [Itoh H](#), [Kakui K](#), [Nuamah MA](#), [Korita D](#), et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (3):1394-7.
41. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. *Plos One* 2006; 1(1):e31.
42. Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, Thompson R, DeCosmo S, Doria A, et al. Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7): 2792-5.
43. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:4848-56.
44. Heilbronn L. K., Rood J., Janderoova L. et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1844-8.
45. Stepan CM., Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25:1569-75.
46. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- $\beta$  selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003; 111: 225-30.
47. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, et al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53:1937-41.
48. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA, Volarova deCourten B. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004; 53: 1279-84.
49. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 6098-6106.
50. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-95.
51. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-40.
52. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase  $\frac{1}{2}$  and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 2004; 110: 3335-40.
53. Lehrke M., Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Med.* 2004; 1:e45.
54. Kunnari A, Ukkola O, Paivansalo M, Kesaniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7): 2755-60.
55. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 314: 415-9.
56. Burnett MS, Lee CW, Kinnaid TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK. et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182:241-8.
57. Mu H, Ohashi R, Yan S, Chai H, Yang H, Lin P, et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial. *Cardiovasc Resc* 2006; 70(1):146-57.
58. Quantikine. Human resistin immunoassay. For the quantitative determination of human resistin concentrations in cell culture supernates, serum and plasma. (cited 19/09/2007) Available from URL:

<http://www.rndsystems.com/pdf/drsn00.pdf>

59. Kai-Dietrich N, Kratzch J, Wienholz V, Stohr W, Rascher W, Dotsch J. Circulating resistin concentrations in children depend on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:107-12.
60. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M, et al. Association between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 379-80.
61. Dahlan S. Menentukan rumus besar sampel. Dalam: *Besar Sampel Dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, seri 2. Jakarta : Arkans; 2005:14 –8.
62. Qiao X, Yang Y, Xu Z, Yang L Relationship between resistin level in serum and acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8 (12):875-80.
63. Kusmana D, Hanafi M. Patofisiologi penyakit jantung koroner. Dalam: *Buku Ajar Kardiologi*. Jakarta: FKUI; 1998: 159-65.