

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindroma Metabolik

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (NCEP ATP III) menggunakan istilah sindroma metabolik untuk menyatakan kumpulan beberapa kelainan yang terdiri dari hipertensi, intoleransi glukosa, tingginya kadar trigliserida (TG), dan LDL (*low density lipoprotein*) serta rendahnya kadar HDL (*high density lipoprotein*) di dalam darah yang didasari oleh resistensi terhadap insulin dengan disertai beberapa kelainan metabolik lain, yakni obesitas abdominal, tingginya kadar apolipoprotein B, *small dense* LDL, dan kelainan dalam proses fibrinolisis dan koagulasi. ATP III mengidentifikasi komponen sindroma metabolik yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, antara lain: obesitas abdominal, dislipidemia, peningkatan tekanan darah, resistensi insulin, kondisi proinflamasi, dan kondisi protrombotik (Grundy *et al.*, 2004).

Berdasarkan kriteria NCEP ATP III, prevalensi sindroma metabolik diperkirakan sekitar 22% pada populasi orang dewasa di US dan mencapai 45% pada usia di atas 60 tahun baik pada pria maupun wanita (Ford, 2004). Di Indonesia, data mengenai prevalensi sindroma metabolik masih belum tersedia namun dari data yang didapatkan Depkes tahun 2007 menyatakan komplikasi dari sindroma metabolik, yakni Diabetes Melitus tipe II dan penyakit kardiovaskular termasuk dalam 10 penyebab morbiditas dan mortalitas yang tertinggi.

2.2 Patogenesis Sindroma Metabolik

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) bekerja sama dengan *American Heart Association* (AHA), mengidentifikasi tiga macam etiologi yang potensial untuk terjadinya sindroma metabolik, antara lain: obesitas dan gangguan jaringan adiposa, resistensi insulin, dan gabungan dari faktor-faktor independen (hepatik, vaskular, dan sistem imun) (Grundy *et al.*, 2004). Obesitas merupakan ketidakseimbangan antara kalori yang diterima dan kalori yang dibuang sehingga mengakibatkan penumpukan lemak yang berlebihan di dalam tubuh sebagai jaringan adiposit. Hiperplasia dan hipertrofi adiposit yang terjadi pada obesitas menyebabkan peningkatan produksi leptin, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-6, resistin, dan banyak protein lain, serta penurunan produksi adiponektin. Perubahan tingkat produksi protein-protein tersebut akan berakibat pada timbulnya sindroma metabolik (Qatanani, 2007).

Kondisi inflamasi kronis pada obesitas yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi di dalam darah mampu menurunkan sensitivitas insulin dengan cara menurunkan produksi adiponektin dari adiposit. Adiponektin merupakan suatu protein yang dihasilkan oleh adiposa dan memiliki berbagai macam efek protektif terhadap sindroma metabolik, antara lain: meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan kadar HDL di dalam darah, dan menurunkan penumpukan TG pada jaringan adiposa (Wang *et al.*, 2004).

Kondisi lain yang terjadi pada sindroma metabolik adalah terjadinya dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan kadar LDL dan TG serta penurunan kadar HDL di dalam darah. LDL yang tertumpuk di dalam darah akan menginfiltrasi tunika intima pembuluh darah dan mengalami proses oksidasi menjadi *oxidized LDL* (Ox-LDL). Oksidasi LDL ini mengakibatkan LDL mengalami

peroksidasi lipid yang berawal dari modifikasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), bagian dari fosfolipid LDL, menjadi *lipid hydroperoxide*. *Lipid hydroperoxide* ini mengalami degradasi menjadi *malondialdehyde* (MDA) dan *1-palmytoyl-2-(5-oxovaleroyl)-sn-3-phosphorylcholine* (POVPC) yang lebih dikenal dengan nama *phosphorylcholine* (PC). PC merupakan komponen dari Ox-LDL yang mengakibatkan Ox-LDL dikenali oleh *scavenger receptor* (SR) pada makrofag sehingga terjadi proses fagositosis terhadap Ox-LDL. Proses ini nantinya akan menghasilkan *foam cell* yang akan menjadi *lipid core* pada plak aterosklerosis (Tsimikas *et al.*, 2005).

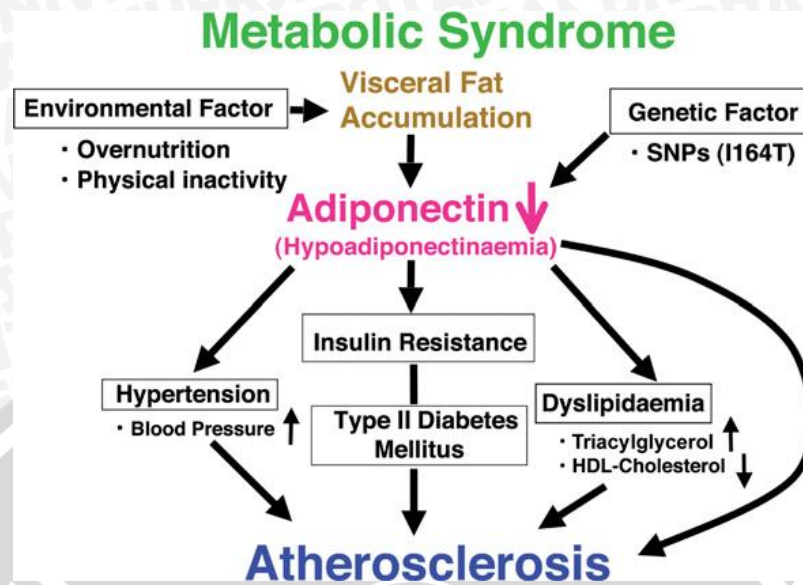
Ox-LDL dapat mengakibatkan penumpukan jaringan adiposa. Hal tersebut dikarenakan Ox-LDL mampu bekerja pada beberapa jalur: (1) menginduksi proliferasi dari sel adiposit melalui peningkatan infiltrasi dari monosit / makrofag; (2) menginduksi ekspresi mRNA Pref-1 (*pre adipocyte factor*); (3) menginduksi ekspresi lipoprotein lipase dan menginduksi akumulasi asam lemak; (4) menginduksi akumulasi *ceramide*; (5) menurunkan ekspresi adiponektin. Ox-LDL juga berhubungan dengan terjadinya kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin dengan menurunkan *insulin signaling* dan menurunkan *uptake* glukosa. Selain itu, Ox-LDL dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan pada sel islet pada pankreas (Holvoet *et al.*, 2008).

Sistem imun memiliki peranan penting dalam patogenesis sindroma metabolik. Antibodi *humoral immunity* akan mengikat Ox-LDL dan membentuk imun kompleks. Proses pengikatan ini mencegah *uptake* Ox-LDL oleh reseptor CD36 pada membran sel adiposit. Hambatan *uptake* Ox-LDL pada reseptor CD36 akan menghambat Pref-1 mRNA sehingga terjadi hambatan proliferasi

adiposit sebagai sistem protektif terhadap aterosklerosis. (Guilherme *et al.*, 2008).

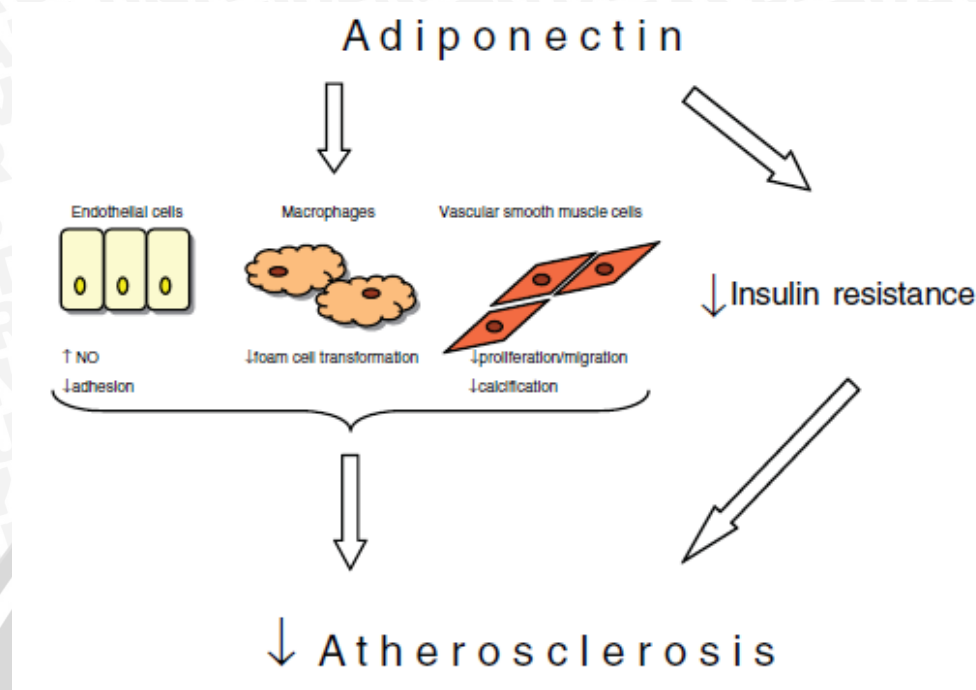
2.3 Adiponektin

Pada awalnya, jaringan adiposa diketahui memiliki fungsi sebagai tempat penyimpanan kelebihan energi dalam bentuk trigliserida (Fujimoto *et al.*, 2005). Ternyata, jaringan adiposa juga berfungsi mengeluarkan sejumlah besar peptida aktif fisiologis yang berhubungan dengan sitokin, oleh karena itu secara kolektif disebut sebagai adipositokin, misalnya leptin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) atau resistin. Beberapa molekul ini secara eksklusif disekresikan oleh jaringan adiposa. Hal ini juga memungkinkan bahwa beberapa adipositokin memediasi efek sistemik dari obesitas pada kesehatan. Adipositokin, adiponektin (Apn), juga disebut sebagai 30-kDa adiposit pelengkap yang berhubungan dengan protein (ACRP 30), gelatin-binding protein-28 dan Apn Q dikode oleh gen APM1, yang dipetakan ke kromosom 3 q 27. Adiponektin, terdiri dari 244 asam amino, disintesis dan disekresi oleh jaringan adiposa, memiliki homologi struktural dengan faktor komplemen C1q dan kolagen VIII dan X. Adiponektin beredar dalam plasma sebagai heksamer *Low Molecular Weight* (LMW) dan struktur *High Molecular weight* (HMW) dalam konsentrasi yang relatif tinggi (5 sampai 30 mg / ml, 0,01% dari total protein plasma), pada tingkat yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan laki-laki (Nedvidkova, 2005).



Gambar 2.1 Peranan Adiponektin dalam Sindroma Metabolik

Gambar 2.1 menunjukkan peranan adiponektin dalam terjadinya sindroma metabolik. Faktor lingkungan seperti nutrisi yang berlebih dan kondisi fisik yang tidak aktif, menginduksi akumulasi dari lemak visceral dan berakhir pada kondisi kadar adiponektin yang rendah di plasma, atau dikenal sebagai hipoadiponektinemia. Faktor genetik, seperti I164T SNP, juga berhubungan dengan hipoadiponektinemia. Hipoadiponektinemia meningkatkan angka terjadinya diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia, dan pada akhirnya menyebabkan aterosklerosis. Selain itu, hipoadiponektinemia meningkatkan angka terjadinya aterosklerosis dengan menurunkan interaksi preventif antara adiponektin dan arteri (Okamoto *et al*, 2006).



Gambar 2.2 Efek ateroprotektif dari adiponektin dalam tubuh (Karastergiou *et al*, 2009)

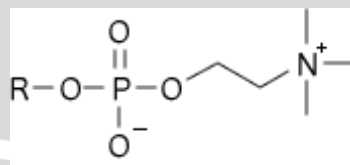
Adiponektin memiliki peran ateroprotektif dalam tubuh. Gambar 2.2 menunjukkan bahwa adiponektin dapat meningkatkan NO dan juga menurunkan adhesi dari sel endothel, serta berperan dalam menurunkan pembentukan sel busa. Adiponektin juga dapat menghambat proliferasi atau migrasi, serta kalsifikasi dari sel otot polos pembuluh darah. Hal tersebut dapat mencegah terjadinya aterosklerosis dalam tubuh sehingga berperan dalam menurunkan resiko terjadinya sindroma metabolik (Karastergiou *et al*, 2009).

Adiponektin dapat mempengaruhi homeostasis glukosa dan lipid serta sensitivitas insulin. Beberapa kelompok telah menunjukkan bahwa pemberian adiponektin meningkatkan oksidasi asam lemak dalam otot dan menurunkan produksi glukosa hepatic, mengakibatkan perbaikan resistensi insulin dan peningkatan metabolisme glukosa pada tikus diabetes. Selanjutnya, aktivasi

adenosin monofosfat kinase diikuti oleh penghambatan asetil koenzim A karboksilase, dan stimulasi proliferasi peroksisom, diduga merupakan mekanisme yang mendasari efek sensitisasi insulin dari adipositokin ini (Fujimoto *et al*, 2005).

2.4 Phosphorylcholine (PC)

Phosphorylcholine (PC) dideteksi pertama kali tahun 1967 pada bakteri Gram positif *Streptococcus pneumoniae*, dimana PC merupakan komponen polisakarida yang ditemukan pada dinding sel bakteri. Selanjutnya, PC ditemukan pada berbagai bakteri gram positif seperti *Clostridium* spp., *Lactococcus* spp., *Bacillus* spp. PC berfungsi untuk mempertahankan bentuk, ukuran, dan fisiologi sel bakteri. PC juga berfungsi dalam pertumbuhan dan pembelahan sel bakteri. PC adalah bagian hidrofilik dari fosfolipid (Karp, 2009). PC merupakan bagian dari *platelet-activating factor*. Perlakuan pada dinding sel oleh enzim tertentu, seperti fosfolipase A2 membuat PC terekspos ke *external aqueous phase*, dan pada akhirnya dapat dikenali oleh sistem imun. Antibodi yang melawan PC adalah autoantibodi yang terbentuk secara alami oleh sel CD5+/B-1 B dan dikenal sebagai autoantibodi non-patogen (Hardy, 2008).



Gambar 2.3 Struktur Kimia dari Phosphorylcholine (PC)

Modifikasi oksidatif dari fosfolipid pada membran LDL menyebabkan perubahan yang nantinya membentuk PC pada membran LDL yang teroksidasi

(Ox-LDL). Mimikri molekuler terjadi ketika LDL yang mengalami oksidasi menjadi Ox-LDL mempresentasikan antigen PC seperti yang diekspresikan bakteri.. Mimikri molekuler antara PC dari Ox-LDL dan sel apoptosis dan juga PC yang terdapat pada bakteri dapat membentuk antibodi yang beraksi silang, dimana antibodi ini dapat menghambat *uptake* LDL oleh makrofag. Oleh karena itu, antibodi yang ditujukan pada PC dari bakteri dapat memberikan efek terhadap aterosklerosis karena sifat mimikri molekuler dari PC tersebut (Samson, 2012).

2.5 *Salmonella Typhimurium*

Salmonella merupakan bakteri batang gram negatif. Karena habitat aslinya yang berada di dalam usus manusia maupun binatang, bakteri ini dikelompokkan ke dalam enterobacteriaceae. Bakteri ini bersifat motil, mempunyai karakteristik memfermentasikan glukosa dan mannose tanpa memproduksi gas, tetapi tidak memfermentasikan laktosa atau sukrosa. Sebagian besar *Salmonella* memproduksi H₂S. Kelompok *Salmonella* bersifat patogen dalam tubuh manusia jika tertelan (Jawetz, 2005). Sejarah penamaan *Salmonella* pada awalnya berdasarkan tempat ditemukannya, seperti *Salmonella* London dan *Salmonella* Indiana. Sistem nomenklatur ini telah diganti dengan sistem klasifikasi berdasarkan isolasinya (Bhunia, 2008)

Klasifikasi *S. Typhimurium* :

- Kingdom : *Bacteria*
- Phylum : *Proteobacteria*
- Class : *Gamma Proteobacteria*
- Order : *Enterobacteriales*
- Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Salmonella*

Spesies : Typhimurium

Salmonella dapat berkembang biak dalam berbagai kondisi lingkungan diluar *host*. *Salmonella* tidak membutuhkan *sodium chloride* untuk tumbuh, tetapi dapat tumbuh dalam 0,4% sampai 4 %. Kebanyakan serotipe *Salmonella* tumbuh pada temperatur 5 sampai 47°C dengan temperatur optimal 35 sampai 37°C, tetapi beberapa dapat tumbuh pada temperatur rendah hingga 2-4°C atau tinggi hingga 54°C (Gray, 2002). Panjang *Salmonella* bervariasi. Sebagian besar yang telah di isolasi motil dengan *peritrichious flagella*. *Salmonella* tumbuh cepat pada medium yang sederhana. Mereka tahan hidup dalam air membeku pada periode yang lama. *Salmonella* tahan terhadap bahan kimia tertentu (misalnya *brilliant green*, *sodium tetrathionate*, *sodium deoxycholate*) yang menghambat bakteri enterik lain. Senyawa tersebut kemudian berguna untuk ditambahkan pada media untuk mengisolasi *Salmonella* dari tinja. Klasifikasi *Salmonella* sangat kompleks karena organisme ini biasanya lebih merupakan sebuah kesatuan rangkaian dibanding sebagai spesies tersendiri. Anggota jenis *Salmonella* biasanya diklasifikasikan menurut dasar epidemiologi, jenis inang, reaksi biokimia, dan struktur antigen O, H, dan V_i. Ada lebih dari 2400 serotipe *Salmonella* termasuk lebih dari 1400 dalam DNA hibridasi grup I yang dapat menginfeksi manusia (Jawetz, 2005).