

# Berat Badan Lahir Rendah Sebagai Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner

## *Low Birth Weight as The Risk factor of Coronary Heart Diseases*

Joko Wahyu Wibowo<sup>1\*</sup>

### **ABSTRACT**

*Low birth weight, a nutritional deficiency is related to the increased in the coronary heart disease incidence. Low birth weight is correlated with the hipotalamus-pituitary-adrenal responsible for the the concentration of cortisol in circulation, increased in homosistein, insuline resistance and increased C reactive protein playing role on the atherosclerosis process predispose the coronary disease. This paper will discuss the relationship between the low birth weight and the atherosclerosis process leading to coronary heart disease (Sains Medika, 3(2):185-200).*

**Key words** : low birth weight, atherosclerosis

### **ABSTRAK**

Berat badan lahir rendah (BBRL), yaitu kondisi berat badan lahir bayi < 2500 gram merupakan gambaran dari defisiensi nutrisi selama kehamilan berhubungan dengan peningkatan insiden penyakit jantung koroner. BBRL dihubungkan dengan kelainan aksis hipotalamus-pituitary-adrenal yang bertanggung jawab terhadap kadar kortisol darah, peningkatan kadar homosistein darah, resistensi insulin, peningkatan kadar C-reaktif protein yang berperan pada peningkatan proses aterosklerosis sebagai awal dari penyakit jantung koroner. Tulisan ini akan membahas hubungan antara berat badan lahir dengan proses aterosklerosis yang mendasari penyakit jantung koroner (Sains Medika, 3(2):185-200).

**Kata kunci** : berat badan lahir rendah, aterosklerosis

## **PENDAHULUAN**

Berat badan lahir rendah (BBLR) merupakan manifestasi dari gangguan nutrisi janin selama dalam kandungan, berhubungan dengan peningkatan insiden dari faktor risiko penyakit vaskuler seperti hipertensi, gangguan toleransi glukosa, diabetes, peningkatan kadar lemak darah, dan distribusi lemak tubuh pada saat dewasa. Observasi ini dikenal dengan *fetal origins of adult disease* atau hipotesis Barker, bahwa banyak penyakit utama pada kehidupan lanjut termasuk PJK, stroke, dan kematian karena penyakit jantung, diawali dari kegagalan tumbuh kembang dalam kandungan. Studi kohort oleh Barker di Inggris dan Finlandia, Rich-Edward dkk, Leon dkk dari Uppsala di Swedia menemukan hubungan yang terbalik antara berat badan lahir dengan penyakit jantung iskemik (Tanis *et al.*, 2005)

Bukti epidemiologi mendukung hubungan antara gangguan metabolik selama kehamilan dengan kondisi dismetabolik seperti resistensi insulin, DM tipe2, penyakit

---

1 Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA)

kardiovaskuler dan hipertensi. Faktor yang mendasari risiko tersebut belum sepenuhnya diketahui. Hiperinsulinemia pada janin merupakan risiko kegemukan dan metabolisme glukosa abnormal yang berperan pada proses patofisiologi aterosklerosis. Onset aterosklerosis dan manifestasi klinisnya membutuhkan waktu yang lama, lesi aterosklerosis stadium dini juga terjadi pada perkembangan janin. Malfungsi endotel arteri pada anak terjadi pada ibu yang kurang gizi maupun yang over nutrisi. *Fatty streaks* yang merupakan akumulasi dari lipid, produk dari peroksidasi dan monosit/makrofag terjadi pada aorta dan arteri koronaria pada janin manusia dan hiperlipidemia pada ibu hamil berhubungan dengan pembentukan lesi aterosklerotik pada janin. Lesi aterosklerotik akan memacu reaksi inflamasi dan rupture dari plak. Lesi pada janin sama dengan lesi pada remaja dan dewasa dengan ukuran yang berbeda. Keadaan ini akan berkurang apabila kadar kolesterol rendah (Mukherjee, 2009)

*Odd Ratio* infark miokard pada anak dengan berat lahir rendah kurang dari 2000g dibanding dengan berat lahir lebih dari 2000g adalah 2,4 ( 95% CI 1,0-5,8). Gambaran ini tidak berubah setelah dilakukan koreksi terhadap *confounding factor* seperti umur, tingkat pendidikan, BMI (*Body Mass Index*), ratio pinggang-panggul, hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia, rokok, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskuler (Tanis *et al.*, 2005). Penelitian meta analisis oleh Monfoort *et al.*, tentang hubungan antara berat lahir rendah dengan kadar kortisol dalam sirkulasi yang diterbitkan Pub Med 1998 menemukan hubungan yang tidak konsisten. Sebagian besar menemukan hubungan yang lemah, tetapi mendukung peran aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dalam hubungan berat lahir rendah dan kejadian penyakit kardiovaskuler secara epidemiologis.

Berat badan lahir rendah sering diikuti gangguan struktural permanen, hormonal, dan atau adaptasi metabolik individu terhadap hambatan spesifik pada periode kritis tumbuh kembang. Hambatan ini mungkin memberikan paparan pada gen yang menyebabkan keterlambatan tumbuh kembang dalam kandungan, sehingga akan terjadi penyakit kardiovaskuler, maupun diabetes mellitus tipe 2. Peningkatan aksis HPA seperti pada sindroma cushing berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan gangguan toleransi glukosa. Bukti kemungkinan hubungan programming dengan HPA aksis pada manusia ditunjukkan oleh Clark *et al.*, (1996) dimana ditemukan hubungan terbalik antara berat badan lahir dengan ekskresi metabolit glukokortikoid pada sampel urine 24 jam.

Gangguan perkembangan janin dipengaruhi oleh periode malnutrisi maternal dan lingkungan saat kehidupan perinatal yang ditandai dengan *catch up growth* dini. Kegemukan pada usia dewasa dapat disebabkan karena malnutrisi pada periode perkembangan janin dini, karena terjadinya disregulasi kontrol nafsu makan, hormon yang berperan pada perkembangan kegemukan seperti hipersekresi kortikosteroid, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, dan kelainan *aksis insulin-growth factor* (IGF). Jaringan adipose mensekresi faktor inflamasi, tekanan darah, koagulasi, dan fibrinolisis. Kegemukan ini akan meningkatkan prevalensi hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Remacle *et al.*, 2004).

Kegemukan akan berpengaruh pada berbagai hormon: leptin, resistin, adiponectin maupun sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1b, IL-6, IL-8, dan MCP-1, yang diproduksi oleh jaringan adipose berhubungan langsung dengan resistensi insulin dan dihubungkan dengan penyakit kardiovaskuler. Pada kegemukan terjadi penurunan adiponektin yang merupakan anti aterogenik dengan menghambat proliferasi sel otot polos dan pembentukan jaringan tunika intima baru. Kegemukan juga meningkatkan koaguabilitas dengan peningkatan Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) yang menghambat fibrinolisis akibatnya akan memudahkan terjadinya aterotrombosis (Remacle *et al.*, 2004).

Tulisan ini mencoba untuk menjelaskan hubungan antara berat badan lahir rendah dengan kejadian aterosklerosis yang merupakan awal terjadinya penyakit jantung koroner. Dengan pengetahuan tersebut diharapkan ada peningkatan upaya untuk menurunkan kejadian berat badan lahir rendah untuk meningkatkan kualitas hidup pada tahap kehidupan selanjutnya, menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penyakit jantung koroner dan pada akhirnya derajat kesehatan akan meningkat. Upaya tersebut akan berimbas pada perbaikan kualitas hidup dimulai dari awal kehidupan, sejak dalam kandungan dengan pemberian nutrisi yang adekuat.

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **BERAT BADAN LAHIR RENDAH**

Bayi yang lahir dengan berat kurang dari 1500 g disebut dengan berat lahir sangat rendah (VLBW), sedangkan yang kurang dari 2500 g disebut berat lahir rendah (BBLR). Angka kejadian BBLR di Amerika pada tahun 2006 adalah 8,3%, sedangkan berat

badan lahir sangat rendah 1,48% dari semua kelahiran. Pada tahun 2002 usia harapan hidup pada tahun pertama untuk bayi dengan berat badan (BB) kurang dari 500 gram sebanyak 13,8 %, BB antara 500-749 g sebanyak 51%, sedang BB 750-1000 g sebanyak 84,5% (Subramanian, 2012).

### **Faktor risiko terjadi infeksi**

Berat Badan Lahir Rendah biasanya disebabkan karena gangguan pertumbuhan janin intrauterine atau karena hambatan nutrisi selama kehamilannya. Pemaparan pada kehidupan awal akan berpengaruh jangka panjang yang dapat berimplikasi pada status imun, dimana akan terjadi imunokompeten maupun peningkatan kerentanan terhadap penyakit infeksi. Penelitian yang dilakukan oleh Raqib dkk di Bangladesh menunjukkan bahwa pada BBLR terjadi peningkatan reseptor sel T pada darah tepi, kadar CRP (*Cell Reactive Protein*), dan aktivitas bakterisidal serum darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan berat badan normal. Konsentrasi IL-7, dan persentase CD3 sel T lebih sedikit pada BBLR dibandingkan dengan berat badan normal (Li *et al.*, 1998).

### **Faktor risiko kerusakan endotel pembuluh darah**

Berat badan lahir rendah merupakan faktor risiko penyakit Diabetes Melitus tipe 2, jantung koroner, obesitas, karena beberapa faktor antara lain terjadinya resistensi insulin yang dapat berpengaruh pada faktor risiko lain misalnya: hipertensi, dislipidemia, hiperglikemia yang berperan pada proses jejas pada endotel pembuluh darah baik secara mekanik, maupun dengan peningkatan stres oksidatif (Cleland *et al.*, 2004).

### **Resistensi Insulin**

Insulin merupakan hormon golongan peptide yang disintesis oleh sel  $\beta$ -pankreas kedalam sirkulasi sebagai respon terhadap berbagai stimuli yang terdiri dari glukosa, asam lemak bebas dan asam amino. Peran utama insulin adalah memfasilitasi masuknya bahan untuk membentuk cadangan glikogen, trigliserida dan protein. Organ yang membutuhkan sebagian besar glukosa adalah otot serat lintang dan jaringan adipose. Stimulasi pada reseptor insulin pada jaringan otot serat lintang dan jaringan adipose akan menghasilkan peristiwa yang kompleks di dalam sel, akan terjadi transformasi dari

glukose transporter protein (GLUT-4) ke permukaan sel dan akan terjadi pengambilan glukosa. Insulin juga berperan penting pada organ hati yang akan menghambat glukoneogenesis dan akan merangsang proses lipogenesis.

Mekanisme resistensi insulin masih belum sepenuhnya diketahui, ada beberapa sindroma yang diturunkan dan terutama mengenai reseptor insulin. Pada sindroma resistensi insulin tipe A, defek reseptor insulin tidak dapat dirangsang oleh cascade intrasel, yang akan meningkatkan uptake dan metabolisme glukosa. Akibatnya akan terjadi hiperinsulin, karena terjadi defek reseptor maka akan terjadi hiperglikemia. Sebagian besar kasus resistensi insulin dihubungkan dengan diabetes tipe 2 atau hipertensi. Banyak faktor yang menjadi penyebab resistensi insulin, diantaranya adalah faktor yang menyangkut genetik dan lingkungan.

Pada populasi yang normal resistensi insulin sering dikompensasi dengan kadar insulin yang tinggi dalam darah sehingga tetap menghasilkan kadar gula darah yang normal. Kegagalan kompensasi oleh pankreas akan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (Cleland *et al.*, 2004).

### **Gangguan metabolisme PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*)**

Bayi dengan berat lahir rendah (BBLR) merupakan faktor risiko terjadinya berbagai kelainan misalnya defek enzim  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases yang dapat menjadikan faktor inisiasi dan progresifitas dari resistensi insulin, sindroma metabolik dan penyakit jantung iskemi, karena defek enzim  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases akan memberikan konsekuensi rendahnya konsentrasi *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) seperti *Gamma Linolenic Acid* (GLA), *Dihomo Gamma Linolenic Acid* (DGLA), *Eicosapentaenoic Acid* (EPA), dan *Docosahexaenoic acid* (DHA) dan produk anti inflamasi seperti Prostagandin E1, prostasiklin, PGI3, lipoksin, marescin, dan nitrolipid, yang merupakan molekul endogen yang dapat melindungi agregasi trombosit, vasokonstriksi, pembentukan thrombus, aktivasi leukosit, dan menghambat proses inflamasi selanjutnya. Kecukupan PUFA dapat mencegah perkembangan resistensi insulin, aterosklerosis, hipertensi, DM tipe 2 dan Penyakit jantung iskemi (Das UN, 2010).

## Aterosklerosis

Proses aterosklerosis dimulai sejak masa anak-anak, bila tidak ada faktor yang mempercepat proses akan berlangsung secara lambat dan prosesnya akan berkembang cepat pada usia tua. Kerusakan endotel pembuluh darah yang mengawali proses terjadinya aterosklerosis dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain: resistensi insulin, hiperkolesterolemia, hiperglikemia, hipertensi, dan hiperhomosisteinemia.

Lesi aterosklerosis berkembang dari *fatty streak* pada daerah intima yang menebal sebagai respon adanya sel radang, deposisi lemak dan sel busa yang merupakan makrofag intima yang memfagosit lipid. Lesi awal dapat terjadi pada usia dewasa muda yaitu kurang dari 30 tahun dan bersifat asimtomatik. Perkembangan *fatty streak* menjadi bentuk yang lebih lanjut dan timbulnya plak tergantung proses inflamasi selanjutnya termasuk infiltrasi monosit pada lesi, yang kemudian akan berdeferensiasi menjadi makrofag dan berkembang menjadi sel busa. Migrasi dari sel otot polos dari tunika media membentuk kolagen untuk mengeliminasi sel busa dengan *fibrous cap*. Bagian luar akan *fibrous cap* terus berkembang bertambah besar sedangkan bagian sentral akan mengalami nekrosis dan plak akan mengarah ke dalam lumen dan akan mengurangi aliran darah menyebabkan iskemia (Tabas, 2004).

Plak dengan selubung lipid yang besar terdiri dari sel nekrotik, sel apoptotik dan sel debris memiliki *fibrous cap* yang tipis akan mudah ruptur. Tempat terjadinya ruptur pada lokasi dimana banyak terdapat makrofag akan mengakibatkan kontak dari lipid core dan faktor pembekuan darah sehingga timbul trombus. Trombus akan mengikuti aliran darah dan dapat menyumbat vaskuler di tempat lain yang dapat menyebabkan iskemi otot jantung maupun stroke (Tabas, 2004).

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi. Faktor yang memicu terjadinya inflamasi sangat banyak baik yang berasal dari lingkungan internal maupun eksternal termasuk konsumsi yang berlebih minyak yang terhidrogenasi, kadar insulin yang tinggi, obesitas, radikal bebas oksidasi partikel LDL, infeksi bakterial, infeksi viral, sphirokheta, infeksi *Borrelia*, infeksi penyakit periodontal, *helicobacter*, homosistein, sitokin dalam sirkulasi termasuk IL-6 dan TNF- $\infty$  yang berperan sebagai mediator proses inflamasi. TNF- $\infty$  juga dikenal dapat menginduksi resistensi insulin pada otot skelet dan disfungsi endotel. IL-6 merangsang hepar untuk memproduksi fibrinogen yang merupakan faktor

prokoagulan. CRP yang merupakan marker inflamasi berhubungan dengan resistensi insulin obesitas dan produksi NO oleh endotel (Azzouzi *et al.*, 2009)

### **Proinflamasi dan disfungsi endotel.**

Makrofag merupakan sel yang berperan penting pada proses terjadinya lesi aterosklerosis dan sebagian dari sel ini akan mengalami apoptosis, khususnya pada fase akhir dari lesi. Salah satu pemicu apoptosis adalah akumulasi dari sejumlah besar kolesterol yang tidak teresterifikasi atau kolesterol bebas. Sebagian dari akumulasi kolesterol bebas pada membran retikulum endoplasma, yang pada keadaan normal mengandung sedikit kolesterol, dan lebih banyak cairan. Keadaan ini mungkin disebabkan karena perubahan fungsi dari protein integral membran retikulum endoplasma, menyebabkan stress pada retikulum endoplasma melalui jalur *unfolded protein respon* (UPR). UPR meningkat pada proses apoptosis makrofag. Apoptosis yang terjadi melalui jalur Fas dan mitokondria. Penelitian *in vivo* mendukung pendapat bahwa UPR merupakan pemicu destabilisasi dari plaque aterosklerosis pada lesi aterosklerosis tingkat lanjut, yang akan menyebabkan aterotrombotik akut dan sumbatan pada vaskuler yang lebih lanjut akan terjadi kematian jaringan (Cleland *et al.*, 2004).

### **Hubungan disfungsi endotel vaskuler dengan resistensi insulin**

Insulin secara langsung merangsang aktivitas eNOS dalam sel endotel vaskuler. Penelitian yang dilakukan pada manusia menunjukkan adanya hubungan yang positif antara aktifitas vasodilator insulin yang tidak tergantung NO dan fungsi sel endotel pada pasien sehat atau pada pasien dengan hipertensi atau diabetes tipe 2. Efek insulin pada endotel diperantarai oleh jalur signaling yang melibatkan aktivasi dari PI-3-kinase melalui fosforilasi dari substrat reseptor insulin. Mekanisme ini juga terjadi pada transport dan metabolisme glukosa pada otot skelet. Defek primer pada signaling proksimal insulin mungkin bereaksi terhadap resistensi insulin ataupun disfungsi metabolik seperti halnya disfungsi endotel. Hipotesis ini didukung dengan penelitian pada binatang dengan metode defek vasorelaksasi dependent endotelium pada mencit yang tidak memiliki substrat reseptor insulin-1 dan adanya defek multipel komponen insulin signaling partway. Resistensi insulin vaskuler mungkin merupakan mekanisme

antara yang menghubungkan disfungsi metabolik dan disfungsi vaskuler (Cleland *et al.*, 2004)

Disfungsi endotel dapat menyebabkan resistensi insulin karena penurunan substrat yang melewati pembuluh darah akan mempengaruhi uptake glukosa yang diperantarai insulin, pendapat ini masih dipertanyakan oleh banyak ahli. Penelitian terbaru memperlihatkan bahwa resistensi insulin pada eNOS mencit yang “knockout” dapat diketahui penurunan aliran darah pada otot skelet yang dapat menyebabkan pengurangan uptake glukosa. Keadaan ini juga konsisten dengan penjelasan adanya interaksi antara NO dan insulin signaling pada sel otot skelet, membuktikan bahwa NO berperan pada pengaturan metabolisme pada otot terutama pada saat aktivitas. Penjelasan tentang peranan NO pada metabolisme otot mendukung bukti bahwa ekspresi eNOS berperan penting pada otot skelet dan memungkinkan bahwa disfungsi endotel vaskular pada keadaan resistensi insulin menggambarkan disfungsi yang lebih luas pada jalur NO jaringan yang sensitif terhadap insulin (Luo and Xia, 2005).

### **Hiperglikemia dan disfungsi endotel**

Kegagalan fungsi endotel vaskuler merupakan gambaran yang sering terjadi pada DM tipe 2, meskipun keadaan ini lebih karena merupakan akibat dari obesitas ataupun resistensi insulin dibandingkan karena hiperglikemia sendiri. Terdapat perbedaan yang signifikan disfungsi endotel pada pasien DM tipe 2 dibandingkan kontrol setelah disamakan umur dan BMI. Fungsi endotel arteri koronaria mengalami gangguan pada penderita DM tipe 2. Ukuran LDL kolesterol berhubungan dengan derajat kerusakan endotel pada DM. Hiperglikemia berperan dalam disfungsi endotel secara independen dan perubahan fungsi vaskuler terdapat pada resistensi insulin walaupun normoglikemia. Diketahui ada beberapa mekanisme disfungsi endotel dan proses aterotrombotik pada keadaan hiperglikemi. Proses utama terjadinya keracunan glukosa pada endotel adalah terbentuknya superoksida, upregulasi PKC, dan terbentuknya *Advanced glycosylation End Product (AGE)*. Ratio NAD(P)H:NAD<sup>+</sup> meningkat dengan adanya hiperglikemia melalui peningkatan glikolisis dan peningkatan kadar sorbitol (melalui *aldose reductase partway*), keadaan ini akan meningkatkan produksi diacyl glycerol dan superoxyde, keduanya akan meningkatkan PKC. Pada tingkat sel vaskuler terjadi

perubahan ekspresi gen, potensial membran, produksi matriks ekstra sel dan pertumbuhan sel. Superoksida juga akan memacu oksidasi LDL, reaksi dengan NO untuk membentuk peroksinitrit yang akan menyebabkan kerusakan enzim oksidatif, mempengaruhi faktor inti yang akan memacu ekspresi molekul adesi dan mengaktifkan cascade koagulasi. Pembentukan AGEs menyebabkan aktivasi endotel, aktivasi koagulasi, peningkatan kadar sitokin, dan molekul adesi, dan meningkatkan kemampuan oksidasi lipoprotein (Cleland *et al.*, 2004).

Paparan hiperglikemia akut dan kronik tidak memberikan efek yang sama terhadap endotel, penelitian yang memberikan paparan hiperglikemia selama 6 hari memberikan gangguan pada fungsi endotel, paparan hiperglikemia menyebabkan vasodilatasi yang tergantung dosis. Glukosa akan merangsang aktivitas endotel pada keadaan akut dan menghambat aktivitas endotel pada paparan kronis. Keadaan ini memberikan konsekuensi terjadinya peningkatan aliran mikrovaskuler dan filtrasi glomerulus pada keadaan awal dari DM tipe 1, dan akan terjadi penurunan parameter pada penyakit yang berlanjut (Cleland *et al.*, 2004).

### **Resistensi insulin, Diabetes dan penyakit kardiovaskuler**

Lebih 70 tahun yang lalu, Jostin mencatat bahwa aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian pasien diabetes. Obesitas juga berhubungan dengan aterosklerosis maupun DM. Dua puluh tahun Vague mengamati obesitas sentral merupakan factor risiko aterosklerosis dan DM, jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibanding wanita. Pada tahun 1966 Welborn dkk menemukan pasien dengan hipertensi essensial memiliki kadar insulin yang tinggi. Pada tahun 1970 kelompok Reaven menunjukkan bahwa DM tipe 2 ditandai penurunan kemampuan insulin untuk menstimulasi uptake glukosa (terjadi resistensi insulin), penelitian selanjutnya mendukung peran resistensi insulin pada kejadian penyakit kardiovaskuler (Cleland *et al.*, 2004)

### **Resistensi insulin dan produksi asam lemak bebas**

Ada dua hipotesis yang berkaitan dengan peningkatan asam lemak bebas pada resistensi insulin, hipotesis Reaven, metabolisme asam lemak bebas sangat sensitif

terhadap perubahan kadar insulin dalam sirkulasi. Sekresi insulin yang tidak adekuat sebagai respon terhadap resistensi insulin akan meningkatkan asam lemak bebas dalam sirkulasi. Glukoneogenesis dalam hati akan meningkat dan menyebabkan hiperglikemia, selain itu pada otot serat lintang penggunaan glukosa akan menurun. Hasil akhir dari proses dihati dan otot serat lintang akan meningkatkan kadar glukosa dalam darah sebagai akibat dari produksi glukosa yang meningkat sedangkan penggunaannya berkurang. Konsep ini menjadi dasar penelitian terbaru bahwa asam lemak bebas yang dilepaskan dari cadangan lemak sentral tidak hanya memacu terjadinya disfungsi metabolik tetapi juga proses disfungsi endotel pembuluh darah dan aterosklerosis (Cleland *et al.*, 2004).

Perubahan komposisi lemak diduga berperan pada proses disfungsi sel  $\beta$ -pankreas. Peningkatan timbunan trigliserida di sitoplasma pada sel  $\beta$ -pankreas akan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen melaluir espirasi mitokondria. Sel  $\beta$ -pankreas hanya memiliki sedikit antioksidan sebagai penangkap radikal bebas sehingga mudah terjadi kerusakan dan terjadi kematian sel. Hiperglikemia juga akan meningkatkan oksidatif stress dan toksisitas yang lain sehingga merupakan inisiasi dari *feedback* positif yang akan mempercepat kerusakan pankreas. Faktor lain yang memudahkan kerusakan sel  $\beta$ -*pankreas* terdiri dari ekspresi gen insulin dan akumulasi dari sel amiloid yang akan meningkatkan resistensi insulin dan berkembang menjadi DM tipe 2 (Das UN, 2010).

### **Resistensi insulin dan hipertensi**

Peningkatan konsentrasi insulin dapat terjadi pada pasien dengan hipertensi essential. Secara epidemiologis didapatkan hubungan antara kadar insulin dengan tekanan darah, tetapi penjelasan mengenai hubungan ini kompleks dan tidak langsung karena pada penelitian prospektif belum membuktikan bahwa individu dengan hiperinsulinemia memiliki risiko yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi hipertensi dan gangguan pada koroner. Penelitian pada hiperinsulinemia dengan kadar glukosa normal menggunakan teknik *clamp* menunjukkan bahwa hiperinsulinemia terjadi pada hipertensi sebagai kompensasi terjadinya penurunan uptake glukosa yang distimulasi insulin pada otot skelet. Resistensi insulin tidak didapatkan pada hipertensi sekunder

tetapi ada pada anak dari penderita hipertensi esensial yang normotensi, keadaan ini memungkinkan untuk berkembang menjadi hipertensi. Obesitas berhubungan erat dengan hipertensi dan resistensi insulin, sehingga memungkinkan menjadi perancu hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi. Analisis pada 333 subyek dari berbagai lokasi di Eropa menunjukkan bahwa tekanan darah baik sistole maupun diastole mempunyai hubungan negatif dengan sensitivitas insulin, setelah dilakukan kontrol pada umur, jenis kelamin, BMI, dan konsentrasi insulin serum pada keadaan puasa. Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan antara BMI dan tekanan darah diperantarai oleh sensitivitas insulin (Cleland *et al.*, 2004)

Insulin memiliki aktivitas sebagai vasodilator perifer pada otot skelet vasculer beds, mungkin dengan mekanisme endotel. Insulin juga memiliki efek meningkatkan konstiksi pembuluh darah melalui stimulasi dari sistem saraf simpatik dan meningkatkan absorpsi dari sodium, akibatnya terjadi keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi sehingga akan mempertahankan tekanan darah dalam keadaan normal. Pada keadaan patofisiologis, misalnya pada obesitas, keseimbangan akan terganggu dengan peningkatan efek simpatis sebagai respon hiperinsulinemia bersama dengan vasodilatasi yang diperantarai insulin (*vascular insulin resistance*). Terdapat korelasi negatif antara vasodilatasi yang diinduksi insulin dan tekanan darah. Mekanisme kerja vasodilatasi yang diinduksi insulin masih belum jelas dalam berperan menjadikan hipertensi pada resistensi insulin. Hubungan antara resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan hipertensi kemungkinan bukan bersifat kausatif tetapi berhubungan dengan kelainan patofisiologi (Cleland *et al.*, 2004).

### **Hubungan dislipidemia, dengan resistensi insulin, dan hipertensi**

Metabolisme karbohidrat dan lipoprotein yang abnormal terjadi pada pasien dengan hipertensi. Terdapat hubungan yang signifikan antara berbagai variabel metabolik. Abnormalitas dari kadar lemak dan profil lipoprotein yang merupakan ciri khas dari resistensi insulin kemungkinan berperan pada proses terjadinya penyakit aterotrombotic, melalui peningkatan stress oksidatif. Perubahan lemak yang terutama terjadi pada penderita resistensi insulin dan DM tipe 2 adalah hipertrigliseridemia dan penurunan kadar HDL kolesterol. Pada sindrom X dapat diidentifikasi abnormalitas

kadar trigliserida dan kadar HDL bersama dengan resistensi insulin, intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, dan hipertensi. Proses patofisiologi yang penting dari kombinasi tingginya kadar trigliserida dan rendahnya kadar HDL kolesterol mungkin sebagai akibat dari peningkatan kadar LDL kecil padat (*small dense LDL cholesterol*) yang akan menyebabkan kerusakan pada sel endotel melalui pembentukan radikal bebas oksigen. Hipotesis tentang resistensi insulin yang mengakibatkan peningkatan profil lemak aterogenik adalah terjadinya disfungsi metabolisme lipid dalam hati (Cleland *et al.*, 2004).

Obesitas sentral berhubungan dengan resistensi insulin, penurunan aktivitas lipoprotein lipase dan peningkatan aksi dari parakrin dari sitokin seperti tumor nekrosis faktor  $\infty$  (TNF- $\infty$ ) pada sel adiposa akan meningkatkan aliran asam lemak bebas kehati melalui sirkulasi portal, konsekuensinya akan terjadi peningkatan sekresi dari VLDL yang kaya trigliserida dan apolipoprotein B. Aktivitas dari lipase hati juga meningkat akibatnya akan terjadi peningkatan pertukaran cholesteryl ester dari HDL/LDL ke VLDL dan diikuti trigliserida dari VLDL ke HDL/LDL. Terjadi dua efek perubahan yang pertama produksi dari partikel sisa yang bersifat aterogenik akan meningkat dan kedua terjadi hidrolisis dari akumulasi trigliserida dalam LDL dan HDL menghasilkan partikel yang kecil padat yang bersifat toksik untuk endotel pembuluh darah (Choi *et al.*, 2008).

Oksidasi LDL merupakan kunci dari proses inflamasi dan aterogenesis, mekanisme *in vivo* oksidasi LDL terjadi melalui oksidasi oleh oksidan yang diproduksi oleh dinding pembuluh darah seperti reaktif nitrogen spesies, reaktif klorin spesies, radikal hidroksil, radikal bebas yang terlarut dalam lemak. Dosis yang normal dari antioksidan seperti vitamin E dan vitamin C tidak cukup untuk melindungi oksidasi LDL. Dislipidemia aterogenik ditandai dengan peningkatan trigliserida, peningkatan LDL kolesterol, dengan konsentrasi HDL kolesterol yang rendah (Choi *et al.*, 2008).

Produk dari peroksidasi lipid mengaktifkan apoptosis pada kultur limfosit manusia melalui stimulasi dari caspase 2 dan caspase 3. Peningkatan peroksidasi lipid dalam darah anak dengan BBLR diperoleh dari data penelitian dimana peningkatan aktivitas lipid peroksidasi pada anak BBLR dihubungkan dengan penurunan dari kadar kolesterol-HDL 3. HDL3 penting untuk pencegahan LDL non enzimatik, peroksidasi Haber-Weiss, peroksidasi lipid baik enzimatik maupun non enzimatik meningkat pada anak

BBLR, frekuensi apoptosis meningkat pada kultur limfosit dari darah vena anak BBLR (Barg *et al.*, 2008).

### **C-REACTIVE PROTEIN (CRP) pada Aterosklerosis**

CRP merupakan salah satu substansi yang terdapat pada lesi aterosklerotik terutama pada tunika intima. Sebagian besar CRP dalam plasma berasal dari hati, diatur oleh IL-6 dan akan berubah oleh adanya sitokin inflamasi yang lain seperti IL-1 dan TNF- $\beta$ , sebagian kecil CRP dapat juga disintesis lokal pada lesi aterosklerosis oleh sel otot polos dan sel monosit.

### **Efek CRP pada Aterosklerosis**

Mekanisme inflamasi merupakan proses utama pada semua fase aterosklerosis, dimulai dari pengambilan lekosit dari sirkulasi sampai dengan pecahnya dinding arteri pada plak yang tidak stabil. CRP dapat berperan langsung dengan mengaktifkan complement, apoptosis, aktivasi sel vascular, pengambilan monosit, akumulasi lipid dan trombosis. *American Heart Association (AHA)* dan *The Center for Disease Control (CDC)* merekomendasikan pemeriksaan CRP sebagai faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler pada penderita yang memiliki risiko tinggi penyakit kardiovaskuler seperti pada obesitas, merokok, kurang aktivitas, hipertensi, diabetes, pada pasien ini peningkatan CRP merupakan marker yang lebih sensitif dibandingkan dengan kadar kolesterol untuk memprediksi kelainan kardiovaskuler ( Fogoros RN. New guidelines on CRP testing). Kadar dibawah 1 mg/L dikategorikan rendah, 1-3 mg/L dikategorikan sedang, lebih dari 3mg/L dikategorikan tinggi.

CRP direkomendasikan sebagai marker utama untuk memonitor risiko penyakit kardiovaskuler, menjadi prediktor yang kuat untuk proses aterosklerosis daripada konsentrasi LDL plasma, karena proses inflamasi memegang peran penting pada proses aterosklerosis, sehingga peningkatan kadar CRP plasma dapat menjadi penanda proses yang mendasari terjadinya aterosklerosis (Paul *et al.*, 2004)

Aterosklerosis merupakan kelainan multifaktorial yang didasari oleh reaksi inflamasi, proses inflamasi juga berperan pada patogenesis dari aterotrombotik. CRP adalah protein fase akut dan konsentrasinya dalam serum menandakan adanya proses

inflamasi. Kadar CRP berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler dan memprediksikan infark miokard dan stroke. Apabila CRP terdapat pada lesi aterosklerosis, mungkin berperan pada progresifitas dan atau instabilitas plak aterosklerosis. Peran CRP pada inflamasi dan sebagai penyebab dari aterosklerosis masih terus dilakukan penelitian karena belum jelas benar sebagai penyebab dari aterosklerosis (Paffen and deMaat, 2006).

### **Peran Homocystein pada Proses Aterosklerosis**

Hiperhomocysteinemia dipercaya dapat menginduksi disfungsi endotel dan merangsang aterosklerosis tetapi mekanisme belum diketahui. Homosistein dapat menyebabkan apoptosis sel endotel melalui jalur caspase pada kultur sel endotel vena umbilicalis. Apoptosis berhubungan dengan produksi ROS, peroksidasi lipid, p53 dan ekspresi noxa, dan pelepasan sitokrom c mitokondria. Homosistein juga menginduksi p53 dan noxa ekspresi dan apoptosis pada tikus.

Homosistein adalah thiol yang mengandung asam amino yang dibentuk ketika methionin dirubah menjadi cystein. Defisiensi enzim yang berperan pada proses ini misalnya cystathionine syntase atau 5,10 methylenetetrahydrofolate reduktase atau kofaktornya: asam folat, vitamin B12, vitamin B6 yang dibutuhkan untuk metabolisme homosistein akan menyebabkan meningkatnya konsentrasi homosistein plasma, dan terjadi penurunan kadar cysteine plasma. Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko yang signifikan terjadinya penyakit kardiovaskuler. Penelitian terbaru pada kultur sel secara invitro memperlihatkan bahwa homosistein menyebabkan disfungsi endotel dengan cara apoptosis, kegagalan agregasi trombosit, ekspresi molekul prokoagulan, oksidasi LDL, menghambat aktivasi trombogenik protein kinase C, pembentukan ROS dan menurunkan pembentukan NO.

### **Pembahasan**

Bayi dengan berat badan lahir rendah sering disertai dengan keadaan yang memudahkan terjadinya aterosklerosis misalnya: terjadi defek pada enzim delta-6, dan delta-5 desaturase yang menyebabkan gangguan metabolisme PUFA yang berakibat terjadinya disfungsi endotel pembuluh darah. Kadar homosistein seringkali meningkat,

C- reactive protein yang tinggi juga akan menyebabkan jejas pada endotel pembuluh darah yang dapat berlanjut menjadi aterosklerosis. Kadar antioksidan pada BBLR lebih rendah bila dibandingkan dengan bayi dengan berat lahir yang normal, keadaan ini akan menyebabkan pertahanan terhadap radikal bebas berkurang yang akan mengakibatkan kerusakan pada sel, dapat memacu terjadinya proses apoptosis maupun penyakit degeneratif yang lain. BBLR juga memiliki jumlah sel beta *pankreas* yang lebih sedikit dibandingkan dengan bayi normal, keadaan ini akan memicu terjadinya hiperglikemi yang akan merusak endotel pembuluh darah secara langsung, maupun gangguan metabolisme lipid yang lain. Hal tersebut terjadi karena regulasi gula darah tidak normal dapat menimbulkan sindroma metabolik dengan meningkatnya kadar LDL kolesterol, kadar HDL rendah, kadar trigliserida tinggi kesemuanya dapat mempercepat proses terjadinya aterosklerosis. Dengan mencegah terjadinya BBLR diharapkan prevalensi penyakit degeneratif akan turun, morbiditas maupun mortalitas penyakit jantung koroner, serta penyakit infeksi bisa ditekan.

### **Kesimpulan**

Bayi dengan berat lahir rendah merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner, karena pada BBLR sering diikuti dengan rendahnya jumlah sel beta pankreas. Jumlah sel beta pankreas yang rendah dapat mengakibatkan hiperglikemia, resistensi insulin, maupun gangguan metabolisme lipid yang lain yang sudah diketahui sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. BBLR juga sering lebih mudah mengalami infeksi, meningkatkan kadar C-Reaktif Protein yang dapat menyebabkan disfungsi endotel. Kadar enzim delta-6 dan delta-5 desaturase pada BBLR yang rendah juga akan mengakibatkan gangguan metabolisme PUFA yang dapat memicu peningkatan kadar homosistein yang merupakan zat toksik bagi endotel pembuluh darah.

### **Daftar Pustaka**

- Azzouzi H, Bourajjaj B, Martin PAC, Windt LJD. Apoptosis in cardiovascular pathogenesis. Dalam: Yin MX, Dong Z. *Essensial Apoptosis. A Guide for Basic and Clinical research*. Second Edition. Humana Press. New York 2009:505-17.
- Barg E, Gasiorowski K, Wikiera B, Skoczynska A, Turcyn B, Wojcik E, Grabowski M., 2008, Lipid peroxidation as possible mechanism of apoptosis activation in low birth weight children, *Endocrine Abstracts* (2008) 16 P359

- Choi JS, Choi YJ, Shin SY, Li J, Kang SW, Bae JY *et al.*, 2008, Dietary Flavonoids Differentially Reduce Oxidized LDL-Induced Apoptosis in Human Endothelial Cells: Role of MAPK- and JAK/STAT-Signaling, *American Society for Nutrition J. Nutr.* 138:983-990, June 2008
- Cleland SJ, Petrie JR, Connell JMC., 2004, Insulin resistance, vascular endothelial dysfunction and cardiovascular risk in type 2 diabetes, *Heart Disease and Diabetes*. Ed. Fisher M. Taylor & Francis. London: 1-34
- Das UN., 2010, A defect in  $\Delta 6$  and  $\Delta 5$  desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, The metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians, *Lipid in Health and disease, Lipids in Health and Disease*, 9: 130.
- Li D, Yang B, Mehta, 1998, Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas, *American Journal Of Physiology*.
- Luo T, Xia ZX., 2005, A Small Dose of Hydrogen Peroxide Enhances Tumor Necrosis Factor-Alpha Toxicity in Inducing Human Vascular Endothelial Cell Apoptosis: Reversal with Propofol Presented, in part, at the 61<sup>st</sup> Annual Meeting of Canadian Anesthesiologist's Society, Vancouver, June 17–21.
- Montfoort NV, Finken MJJ, Cessie S, Dekker FW, Wit JM. Could cortisol explain the association between birth weight and cardiovascular disease in later life? A meta-analysis
- Mukherjee, S., 2009, Adult onset atherosclerosis may have its origin in the foetal state in utero, *Current Opinion in Lipidology*: April - Volume 20 - Issue 2 - p 155-156
- Paffen E, deMaat MPM., 2006, C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor?. *Cardiovascular Research* 71: 30-39
- Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, Mc Crory MA *et al.* 2004. C-Reactive Protein Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Deficient Mice, *Circulation* 2004, 109:647-65
- Remacle C, Bieswal F, Reusens B., 2004, Programming of obesity and cardiovascular disease, *International Journal of Obesity* 28, S46–S53. doi:10.1038/sj.ijo.0802800
- Subramanian S, MD; Chief Editor: Ted Rosenkrantz, MD Extremely low birth weight infant.
- Tabas I., 2004, Apoptosis and plaque destabilization in atherosclerosis: The role of macrophage apoptosis induced by cholesterol cell Death and Differentiation 11, S12–S16.
- Tanis BC, Kapiteijn K, Hage RM, Rosendaal, Helmerhorst FM., 2005, Dutch women with a low birth weight have an increased risk of myocardial infarction later in life: a case control study, *Reproductive Health*, 2:1doi:10.1186/1742-4755-2-1