

**PERBANDINGAN KADAR HORMON ADIPONEKTIN ANTARA
KALANGAN PEROKOK AKTIF DAN PASIF
DI WILAYAH LABUHAN RATU,
BANDARLAMPUNG**

(Skripsi)

Oleh :

PRAMASTHA CANDRA SASMITA



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2019**

**PERBANDINGAN KADAR HORMON ADIPONEKTIN ANTARA
KALANGAN PEROKOK AKTIF DAN PASIF
DI WILAYAH LABUHAN RATU,
BANDARLAMPUNG**

Oleh :

PRAMASTHA CANDRA SASMITA

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

ABSTRACT

COMPARISON OF ADOPONEKTIN HORMONE LEVEL BETWEEN ACTIVE AND PASSIVE SMOKERS IN LABUHAN RATU AREA, BANDAR LAMPUNG

By
PRAMASTHA CANDRA SASMITA

Background : Nicotine is a compound that has an inhibitory effect on adiponectin levels which can be found in plasma smokers. Adiponectin is the main adipocytokine that is closely related to the anti-atherogenic, anti-inflammatory, and insulin-centric processes. Adiponectin levels in active smokers have a lower number than non-smokers. This study tried to analyze the levels of adiponectin hormone between passive active smokers in the Labuhan Ratu area, Bandar Lampung.

Methods : This study uses an analytical method with Cross Sectional. A sample of 14 samples was obtained, which consisted of 7 samples of active smokers and 7 samples of passive smokers. The study was conducted using an anthropometric measurement questionnaire and ELISA kit as a tool. In this study using $\alpha = 0.05$. Data analysis using the Independent T-test.

Results : The average adiponectin level in active smoker samples was $8.33 \mu\text{g} / \text{ml}$, whereas in the passive smoker sample it had an adiponectin level of $4.77 \mu\text{g} / \text{ml}$ and the average adiponectin level for the sample was $6.55 \mu\text{g} / \text{ml}$. P value of 0.097 ($p > \alpha$). A total of 7 samples (50%) of passive smokers all has adiponectin levels which were lower than the normal values. Whereas 5 active smokers (35.7%) has adiponectin levels which were lower than the reference values. And 2 samples (14.3%) in passive smokers had higher adiponectin levels than the reference value.

Conclusion : Thus there was no significant difference between the levels of adiponectin in active smokers and passive smokers. Both active smokers and passive smokers has lower adiponectin levels than normal values ($<8.04 \mu\text{g} / \text{mL}$) except for 2 (14.3%) samples in active smokers who has adiponectin levels higher than the normal value.

Keywords: Adiponectin, Nicotine, Passive smoker

ABSTRAK

PERBANDINGAN KADAR HORMON ADIPONEKTIN ANTARA KALANGAN PEROKOK AKTIF DAN PASIF DI WILAYAH LABUHAN RATU, BANDARLAMPUNG

Oleh
PRAMASTHA CANDRA SASMITA

Latar Belakang : Nikotin merupakan senyawa yang memiliki efek inhibisi terhadap kadar adiponektin yang dapat dijumpai dalam plasma perokok. Adiponektin adalah adipositokin utama yang erat kaitannya dengan proses anti aterogenik, anti-inflamasi, dan sentisiasi insulin. Kadar adiponektin pada perokok aktif memiliki jumlah yang lebih rendah dibanding yang bukan perokok. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan kadar hormon adiponektin antara perokok aktif dengan pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandar Lampung.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode analitik komparatif dengan pendekatan *Cross Sectional*. Terdapat sampel sebanyak 14 sampel, dimana terdiri atas 7 sampel perokok aktif dan 7 sampel perokok pasif. Penelitian dilakukan dengan menggunakan kuesioner pengukuran antropometri dan *ELISA kit* sebagai alat. Pada penelitian ini menggunakan $\alpha = 0.05$. Analisis data menggunakan uji *Independent T-test*.

Hasil : Rerata kadar adiponektin pada sampel perokok aktif sebesar $8,33 \mu\text{g} / \text{ml}$, sedangkan pada sampel perokok pasif memiliki rerata kadar adiponektin sebesar $4,77 \mu\text{g} / \text{ml}$ dan nilai rerata kadar adiponektin seluruh sampel sebesar $6,55 \mu\text{g} / \text{ml}$. Nilai $p = 0,097$ ($p > 0,05$). Sebanyak 7 sampel (50 %) dari perokok pasif seluruhnya memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dari nilai rujukan. Sedangkan dari perokok aktif sebanyak 5 sampel (35,7 %) memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dari nilai rujukan. Dan 2 sampel (14,3%) pada perokok pasif memiliki kadar adiponektin yang lebih tinggi dari nilai rujukan.

Kesimpulan : Dengan demikian tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar adiponektin perokok aktif dengan perokok pasif. Baik perokok aktif maupun perokok pasif memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dari nilai normal ($<8.04 \mu\text{g/mL}$) kecuali 2 (14,3 %) sampel pada perokok aktif yang memiliki kadar adiponektin lebih tinggi dari nilai rujukan.

Kata kunci : Adiponektin, Nikotin, Perokok pasif

Judul Skripsi : **PERBANDINGAN KADAR HORMON ADIPONEKTIN
ANTARA KALANGAN PEROKOK AKTIF DAN PASIF
DI WILAYAH LABUHAN RATU, BANDAR LAMPUNG**

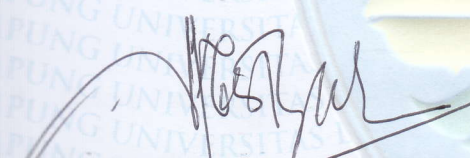
Nama Mahasiswa : **Pramastha Candra Sasmita**

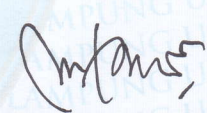
No. Pokok Mahasiswa : **1518011046**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK
NIP 19720829 200212 2 001


dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK
NIP 19801222 200812 2 002

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

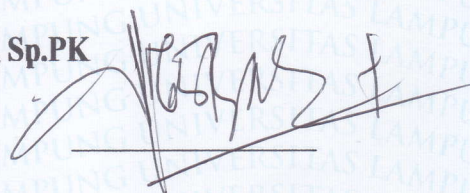


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

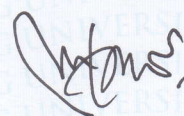
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK**

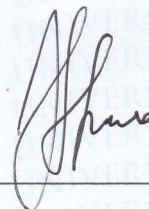


Sekretaris : **dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, S.Ked., M.Kes., AIFO**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

NIP. 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **04 April 2019**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

Skripsi dengan judul: “ **Perbandingan Kadar Hormon Adiponektin antara Kalangan Perokok Aktif dan Pasif di Wilayah Labuhan Ratu, Bandar Lampung**” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, April 2019
Pembuat Pernyataan



Pramastha Candra Sasmita

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandarlampung, Lampung pada tanggal 20 September 1997. Penulis merupakan anak terakhir dari tiga bersaudara, buah hati dari pasangan Drs. Bambang Supra Noto , M.pd dan Drs. Tri Wahyu Utami, S.pd.

Riwayat pendidikan penulis yaitu di SD AL-AZHAR 2, Bandarlampung pada tahun 2003 hingga tahun 2009, SMP NEGERI 2 Bandarlampung pada tahun 2009 hingga tahun 2012, dan SMA Yayasan Pembina Universitas Lampung (YP-UNILA) pada tahun 2012 hingga tahun 2015.

Penulis menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung pada tahun 2015 melalui jalur masuk Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis terdaftar menjadi EA BEM FK Unila kabinet Azlam Periode 2015-2016, menjadi staff biro Kesekretariatan Informasi Komunikasi (KIK) badan eksekutif mahasiswa fakultas kedokteran universitas lampung (BEM – FK UNILA) dan Organisasi BEM FK Unila kabinet Aksata periode 2016-2016, dan menjadi Staff Ahli Biro Kesekretariatan Informasi Komunikasi dan organisasi BEM FK Unila kabinet Aksata periode 2016-2017.

*Je t'aime malgré la distance qui nous sépare et le temps
ne fera que consolider notre amour. J'attendrai, bats toi
pour moi, tes rêves et ne l'oublie jamais”*

P&J

☁Sebuah motivasi mengejar cita dan angan☁

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Skripsi ini yang berjudul “Perbandingan Kadar Hormon Adiponektin antara Kalangan Perokok Aktif dan Pasif di Wilayah Labuhan Ratu, Bandar Lampung” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini Penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked, M.Kes., Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK selaku Pembimbing Utama penulis, yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terimakasih arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK selaku Pembimbing Kedua yang bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta selalu memberikan dorongan kepada penulis. Terimakasih arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;

5. Dr. dr. Khairun Nisa, S.Ked., M.Kes., AIFO selaku Pembahas Skripsi penulis yang bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
6. Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, S.Ked., M.Kes selaku pembimbing akademik, terimakasih banyak dokter Jhons yang selalu membimbing dan memberikan motivasi serta saran kepada penulis sejak awal semester hingga saat ini, dan terimakasih sudah meluangkan waktunya untuk mendengarkan keluhan kami anak PA dokter;
7. Kedua orang tua, Bapak Bambang Supranoto dan Ibu Tri Wahyu Utami atas segala cinta dan kasih sayang. Tidak ada hentinya bapak dan ibu selalu mengajarkan, membimbing, memberikan saran, arahan dan nasihat untuk penulis menjadi lebih baik, serta terimakasih banyak untuk semua yang bapak dan ibu berikan hingga harus bekerja seharian dan tidak pernah mengeluh karena lelah. Kalian adalah alasan utama penulis untuk tidak menyerah dalam menyelesaikan pendidikan ini. Terimakasih sekali lagi, untuk doa yang selalu bapak dan ibu panjatkan demi kelancaran disetiap ujian yang penulis lalui dalam pendidikan di Fakultas Kedokteran Unila ini, terimakasih untuk setiap keringat yang bapak dan ibu teteskan demi penulis;
8. Kakak-kakak tersayang, Kakak Pranandi Purwa Sasmita dan kakak Praditya Yuda Sasmita. Kak Nandi dan kak Adit adalah dua sosok yang penulis andalkan, yang selalu mengajarkan banyak hal bagaimana cara belajar dan mengerjakan apapun dalam menempuh pendidikan ini. Kakak yang selalu menjaga, menemani, menolong tanpa mengeluh dan menjadi teman penulis disetiap harinya;

9. Kakek tersayang Kamil Hadi dan seluruh keluarga besar lainnya yang mungkin tidak bisa penulis ucapkan satu persatu, terimakasih selalu mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis selama masa studi;
10. Kesepuluh sahabatku di Fakultas Kedokteran Unila, Mustofa, M. Irfan Adi Shulhan, Nyoman Mupu Murtane, Hendro Sihalohe, Zhafran Lumban Tobing, M. Rizki Faturrohim, Bagas Adji Prasetyo, Leonardo Arwin, M. Prido Gaziansyah, Alvin Widya Ananda dan kelompok belajar 'ELITE TEAM' yang selalu menjadi sahabat penulis dalam senang maupun sedih. Terimakasih untuk semua dukungan, doa, waktu, cerita dan air mata yang sudah kita lewati di setiap semester menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran ini. Banyak cerita yang akan selalu teringat dan tak mungkin terlupakan, bersama kalian terasa indah dan lebih mudah untuk dilalui walaupun terkadang sulit, kalian adalah sahabat sejawatku;
11. Sahabatku di Sekolah Menengah Atas, Taufiq Ricky, Gilang Fajriansyah, Dary Rizky Almani, dan Gulsyaniraz yang selalu mendukung, menemani, saling bercerita dan berkirim doa dari jauh. Terimakasih sudah menjadi bagian dari cerita penulis, meskipun berada di tempat yang berbeda semoga kita tetap seperti ini seterusnya, merasa tetap dekat;
12. Kepada Julie Rouch terimakasih selalu memberikan dukungan, menjadi tempat cerita, dan berkeluh kesah penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini, Semangat!;
13. Ketiga Sepupuku Nanda Sakti Gilang Prakasa dan Prathama Sakti P yang sudah menjadi teman liburan penulis dan memberikan dukungan dalam menulis skripsi ini;
14. Terimakasih kepada kepala Prodia Widya Husada cabang Lampung dan direktur Prodia Widya Husada pusat;

15. Seluruh satu angkatan, ENDOM15IUM, terimakasih untuk setiap semester sulit yang sudah kita lewati bersama, untuk setiap acara angkatan yang kita lalui dengan penuh kenangan. Semoga senang dan sulit yang kita lewati kemarin menjadi memori indah yang membuat kita tidak pernah berhenti bersyukur. Sukses dan kompak selalu, ENDOM15IUM;
16. Mas Darman, Mas Aci, Mas Dodi, Pak Udin, Mas Dedi, Mba Qori, Mba Novi, pak pangat, kiyay satpam terimakasih telah bersedia membantu penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
17. Segenap jajaran dosen dan *civitas* FK Unila atas segala bantuan yang telah diberikan selama penulis menjalani proses perkuliahan;
18. Mas Danang rocket makasi ya mas selalu siap ngeprintin skripsi penulis;

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Akan tetapi, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua. Aamiin.

Bandarlampung, April 2019
Penulis,

Pramastha Candra Sasmita

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Bagi Masyarakat.....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hormon Adiponektin	6
2.2 Rokok.....	24
2.3 Perokok aktif.....	26
2.4 Perokok pasif	28
2.5 Pemeriksaan Adiponektin	29
2.6 Kerangka Teori	31
2.7 Kerangka Konsep.....	32
2.8 Hipotesis	32
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Desain penelitian.....	33
3.2 Tempat dan Waktu	33
3.2.1 Tempat.....	33
3.2.2 Waktu	33
3.3 Populasi dan Sampel	33
3.3.1 Sampel penelitian	34
3.4 Alat dan Bahan.....	36
3.4.1 Alat	36

3.4.2 Bahan.....	36
3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel.....	37
3.5.1 Identifikasi Variabel	37
3.5.2 Definisi Operasional Variabel	37
3.6 Prosedur Pemeriksaan Adiponektin.....	38
3.7 Pengolahan dan analisis data	40
3.7.1 Pengolahan data.....	40
3.7.2 Analisis Statistik.....	41
3.7.2.1 Analisa Univariat.....	41
3.7.2.2 Analisa Bivariat.....	41
3.8 Alur Penelitian	41
3.9 Etika Penelitian	43

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil	44
4.1.1 Gambaran Umum Tempat Penelitian	44
4.1.2 Karakteristik Sampel	45
4.1.3 Analisis Univariat.....	46
4.1.3.1 Rerata Usia, BMI Responden dan Lingkar Pinggang	46
4.1.3.2 Distribusi Nilai Adiponektin Berdasarkan Jenis Perokok.....	47
4.1.4 Analisis Bivariat	47
4.1.4.1 Rerata BMI Berdasarkan Jenis Perokok.....	47
4.1.4.2 Rerata Nilai Adiponektin pada Sampel Perokok Aktif dan Pasif.....	48
4.1.4.3 Analisis Perbandingan antara Kadar Adiponektin Perokok Aktif dan Perokok Pasif	49
4.2 Pembahasan.....	49
4.2.1 Analisis Univariat.....	50
4.2.1.1 Rerata Usia Responden, BMI, Lingkar Pinggang dan Kadar Adiponektin	50
4.2.2 Analisis Bivariat	51
4.2.2.1 Rerata BMI Berdasarkan Jenis Perokok.....	51
4.2.2.2 Rerata Kadar Adiponektin pada Sampel Perokok Aktif dan Pasif.....	52
4.2.2.3 Analisis Perbandingan antara Kadar Adiponektin Perokok Aktif dan Perokok Pasif	52

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	57
5.2 Kelemahan Penelitian	57
5.3 Saran	58

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	38
2. Karakteristik Variabel Penelitian	45
3. Perbandingan Kadar Adiponektin Dengan Nilai Rujukan	45
4. Rerata Usia, BMI Responden, dan lingkaran pinggang.....	46
5. Distribusi nilai adiponektin berdasarkan jenis perokok	47
6. Rerata BMI berdasarkan Jenis Perokok	47
7. Rerata nilai adiponektin pada sampel perokok aktif dan pasif	48
8. Analisis Perbandingan antara Kadar Adiponektin Perokok Aktif dan Perokok Pasif	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Domain dan struktur adiponectin	8
2. Skema interaksi antar reseptor	12
3. Kerangka Teori.....	31
4. Kerangka Konsep	32
5. Alur Penelitian	42

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2010, WHO memperkirakan bahwa sekitar 36% populasi Indonesia merokok (sekitar 60.270.600 orang). Jika usaha pengendalian tembakau dilakukan terus pada intensitas yang sama, WHO memproyeksikan bahwa pada tahun 2025 sekitar 45% populasi (sekitar 96.776.800 orang) akan menjadi perokok. WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2010 sekitar 68% pria dan sekitar 4% wanita di Indonesia merokok (WHO, 2015).

Data yang ada di Indonesia, jika dilihat berdasarkan provinsi maka proporsi tertinggi perokok setiap hari terdapat di Provinsi Kepulauan Riau (27,2%) dan terendah di Provinsi Papua (16,2%). Sedangkan proporsi perokok berusia diatas 10 tahun di Provinsi Lampung memiliki besar proporsi (26,5%) dimana Provinsi Lampung menjadi peringkat ke tujuh tertinggi proporsi perokoknya setelah Provinsi Gorontalo dan Provinsi Kepulauan Bangka Belitung (Kementerian Kesehatan, 2014).

Kabupaten Lampung Timur merupakan produsen tembakau terbesar di provinsi Lampung dengan luas areal dan produksi yang cukup besar. Luas area dan produksi tembakau di Kabupaten Lampung Timur pada tahun 2012 cenderung mengalami peningkatan hingga 112 persen (159 ha) apabila

dibandingkan dengan tahun 2009 seluas 75 ha. Namun produktivitas yang dihasilkan masih tergolong rendah yaitu 0,91 ton/ha apabila dibandingkan dengan sasaran kebijakan pemerintah mengenai intensifikasi tembakau yaitu 1,2 ton/ha (Estariza *et al.*, 2013).

Tembakau adalah barang legal yang membunuh banyak penggunanya. WHO memperkirakan bahwa penggunaan tembakau (merokok dan tanpa asap) saat ini mendasari kematian sekitar enam juta orang di seluruh dunia setiap tahun. Jumlah ini mencakup sekitar 600.000 orang yang juga diperkirakan mati dari efek bekas asap (WHO, 2015).

Kandungan dalam rokok terdapat banyak zat berbahaya seperti asam asetik (seperti pada pembersih lantai), naptalin (pada bola-bola pewangi pakaian), asetanisol (zat kimia pada parfum), hidrogen sianida (racun tikus), aseton (cairan penghilang kuteks), kadimium (pada baterai), metanol (bahan bakar), polonium-210 (zat radioaktif), urea (pupuk), *cinnamaldehyde* (racun anjing dan kucing), *toluene* (bensin), hidrazin (pesawat bermesin roket), geranol (pestisida), formalin (bahan pengawet), dan sodium hidroksida (penghilang bulu ketiak) (Kementerian Kesehatan, 2014).

Rokok melepaskan nikotin dan karbon monoksida dalam proses pembakaran. Bahan tersebut mengganggu metabolisme lipid. Beberapa bahan dari rokok juga merangsang, mendorong peroksidasi lipid radikal bebas, dan berperan dalam pengembangan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). (Zhang *et al.*, 2016).

Adiponektin adalah adipositokin utama yang erat kaitannya dengan proses anti aterogenik, anti-inflamasi, dan sentisasi insulin. Kadar adiponektin pada perokok aktif memiliki jumlah yang lebih rendah dibanding yang bukan perokok. Beberapa studi yang dilakukan kepada 52 laki-laki perokok berumur 20 sampai 74 tahun, didapatkan kadar adiponektin sebesar 4,0 $\mu\text{g/mL}$. Sedangkan kadar adiponektin pada yang bukan perokok adalah 12,03 $\mu\text{g/mL}$ (Thamer *et al.*, 2005; Inoue *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai hubungan rokok dengan adiponektin telah menarik perhatian minat penelitian ilmiah dalam beberapa tahun terakhir dan telah banyak dipelajari di Indonesia baik model manusia maupun hewan. Perlunya penelitian terhadap perbedaan kadar adiponektin pada perokok aktif dan pasif adalah karena belum dilakukan hingga saat ini sehingga perlu dilakukan penelitian tersebut (Zhang *et al.*, 2016)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas penulis merasa perlu dilakukannya penelitian tersebut agar diperoleh fakta yang benar dan jelas. Sehingga didapatkan rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat perbedaan kadar adiponektin antara perokok aktif dengan pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung. Lalu apakah terdapat perbedaan kadar adiponektin antara perokok aktif dan pasif tersebut dengan nilai rujukan adiponektin.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan :

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar hormon adiponektin antara perokok aktif dengan pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui perbandingan kadar hormon adiponektin antara perokok aktif dan pasif dengan nilai rujukan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan secara ilmiah tentang perbandingan kadar hormon adiponektin antara perokok aktif dengan pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung.

1.4.1 Manfaat Bagi Masyarakat

Dapat memberikan informasi bagi masyarakat umum tentang perbandingan kadar hormon adiponektin antara perokok aktif dengan pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti

Dapat mengembangkan kemampuan dalam bidang penelitian serta mengasah kemampuan analisis peneliti.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Hasil data penelitian ini dapat menambah informasi dan referensi bagi institusi dalam usaha meningkatkan kualitas pendidikan terutama pada mahasiswa yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian di atas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

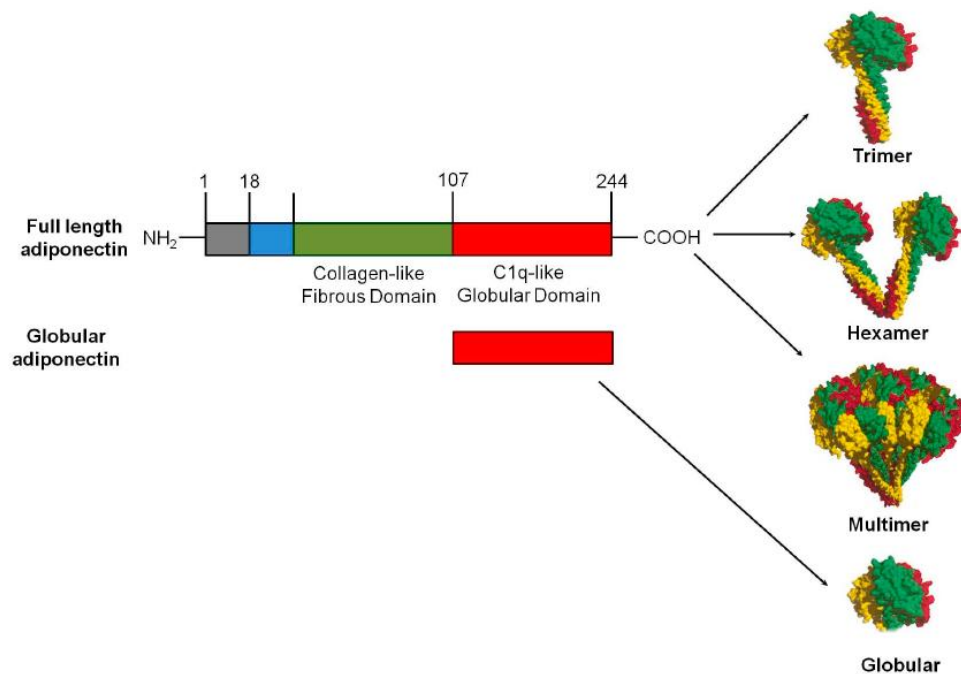
2.1 Hormon Adiponektin

Adiponektin adalah hormon jaringan adiposa putih dan coklat, juga dikenal sebagai protein pengikat gelatin-28 (GBP28), AdipoQ, protein terkait pelengkap *adipocyte* (ACRP30), atau apM1. Adiponektin bersirkulasi dalam aliran darah pada spesies trimerik, heksamerik, dan molekul tinggi, sementara berbagai bentuk adiponektin telah ditemukan memainkan peran berbeda dalam keseimbangan energi homeostasis. Adiponektin merupakan hormon sensitisasi insulin yang memberikan aksinya melalui reseptornya yaitu AdipoR1, AdipoR2, dan *T-cadherin*. AdipoR1 diekspresikan melimpah di otot, sedangkan AdipoR2 didominasi dan diekspresikan di hati. Adiponektin (dikenal sebagai Acrp30, AdipoQ, GBP-28, dan apM1) adalah suatu gugus asam 244-amino yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Selain itu, adiponektin juga diekspresikan di jaringan osteoblast, sel parenkim hepar, miosit, sel epitel, dan jaringan plasenta. Adiponektin manusia dikodekan oleh gen Adipo Q, yang membentang 17 kb pada lokus kromosom 3q27. Gen adiponektin manusia mengandung tiga ekson, dengan kodon awal pada ekson 2 dan *stop* kodon pada ekson 3. Kromosom manusia 3q27 ini telah diidentifikasi sebagai gen kerentanan untuk diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik (Adeeb, 2012; Arunkumar and Sushil, 2017).

Adiponektin berbanding terbalik dengan obesitas, diabetes, dan keadaan tahan insulin lainnya. Adiponektin meningkatkan oksidasi asam lemak, yang menurunkan sirkulasi asam lemak bebas dan mencegah resistensi insulin. Adiponektin telah dilaporkan mengerahkan efek anti-aterosklerosis. Efek tersebut menghambat aktivasi makrofag dan akumulasi sel busa, sementara itu juga meningkatkan produksi oksida-oksida endotel dan melindungi pembuluh darah dengan mengurangi agregasi trombosit dan vasodilatasi. Selain menyebabkan disfungsi metabolik, kekurangan adiponektin juga dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, steatohepatitis, resistensi insulin, penyakit hati berlemak non alkohol, dan beragam jenis kanker (Adeeb *et al.*, 2012).

Kadar adiponektin dalam serum menurun seiring dengan obesitas dan berkorelasi positif dengan sensitivitas insulin. Adiponektin adalah protein multimerik 30 kDa dan disekresikan terutama oleh jaringan adiposa putih, walaupun jaringan lain juga mensekresikan adiponektin dalam jumlah sedikit. Adiponektin manusia terdiri dari 244 gugus asam amino dan asam amino 247 pada tikus. Terdiri dari NH₂-terminal *hyper-variable region* (asam amino 1–18), diikuti oleh bagian kolagen yang berisi pengulangan dari 22 Gly-XY, dan COOH-terminal *C1q-like globular domain* (asam amino dari 108–244). Adiponektin dikeluarkan dari adiposit ke dalam plasma darah sebagai tiga kompleks oligomer, termasuk trimer (67 kDa), hexamer (140 kDa), dan multimer berat molekul tinggi (300 kDa) yang terdiri dari setidaknya 18 monomer. Bentuk monomerik adiponektin tidak terdeteksi dalam kondisi asli. Homotrimer, juga dikenal sebagai berat molekul rendah (LMW), adalah komponen dasar pembangun adiponektin oligomer. Interaksi dengan kolagen

menghasilkan pembentukan trimer yang sangat teratur, yang selanjutnya distabilkan oleh ikatan disulfida intratrimer yang dimediasi oleh Cys39 (atau Cys22, jika peptida yang mensekresi asam amino N-terminal 17 ditiadakan). Pembentukan ikatan disulfida antara dua trimers yang dimediasi oleh Cys39 masing-masing memicu terbentuknya heksamerik adiponektin. Bentuk hexamerik ini berfungsi membentuk HMM, yang terdiri dari 12-18 hexamers yang membentuk struktur seperti buket. Setelah proses modifikasi pasca-translasi terutama hidroksilasi dan glikosilasi, beberapa residu lisin yang masih berada dalam kolagen sangat penting untuk pembentukan adiponektin oligomer HMW, yang merupakan isoform bioaktif penting terhadap kepekaan terhadap insulin dan efek perlindungan kardiovaskular. Selain itu, ada pula komponen bioaktif lain seperti C1q globular dari adiponektin yang dihasilkan dari *full-length protein* hasil proteolisis (Arunkumar and Sushil, 2017).



Gambar 1. Domain dan struktur adiponektin (Arunkumar and Sushil, 2017).

Biosintesis dan sekresi adiponektin dalam adiposit dikontrol oleh beberapa komponen molekuler dalam retikulum endoplasma, termasuk: protein retikulum endoplasma 44 (ERp44), ER oksidoreduktase 1-La (Ero1-La), dan *disulfide-bond an oxidoreductase-like protein* (DsbA-L). ERp44 mempertahankan oligomer adiponektin dalam retikulum endoplasma melalui mekanisme yang dimediasi tiol. ERp44 membentuk ikatan disulfida campuran dengan adiponektin melalui residu sistein (Cys36 pada manusia, dan Cys39 pada tikus). Berbeda dengan efek penghambatan ERp44, Ero1-La secara selektif meningkatkan sekresi adiponektin HMW. Ero1-La dapat menggantikan adiponektin HMW yang dihambat ERp44. DsbA-L berfungsi sebagai protein disulfida isomerase untuk mengatur pembentukan ikatan adiponektin disulfida, yang penting untuk multimerisasi. Asam sialat juga memodifikasi adiponektin melalui *O-linked glycosylation* yang terletak pada residu treonin, yang menentukan paruh waktu adiponektin dalam sirkulasi dengan memodulasi pembersihannya dari aliran darah. Selain itu, pengambilan residu sistein yang terus menerus (Cys36) dapat memblokir multimerisasi adiponektin, dan dapat berkontribusi pada penurunan plasma adiponektin pada diabetes. Oleh karena itu, modifikasi ekstensif pasca-translasi dari adiponektin sangat penting untuk pematangan, oligomerisasi, sekresi adiponektin, dan juga penting untuk menjaga stabilitasnya dalam sirkulasi (Arunkumar and Sushil, 2017).

Biosintesis dan sekresi adiponektin dalam adiposit dikontrol oleh beberapa komponen molekuler dalam retikulum endoplasma, termasuk: protein retikulum endoplasma 44 (ERp44), ER oksidoreduktase 1-La (Ero1-La), dan

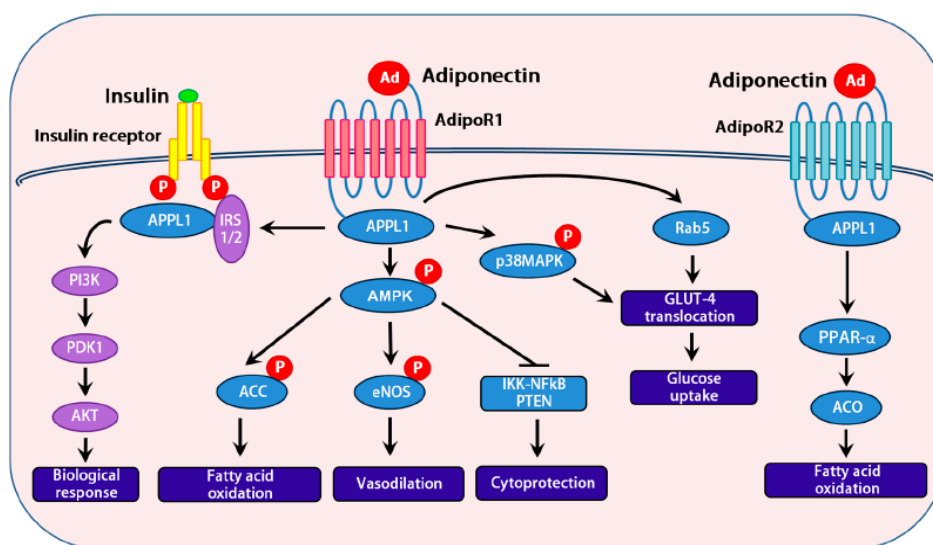
disulfide-bond an oxidoreductase-like protein (DsbA-L). ERp44 mempertahankan oligomer adiponektin dalam retikulum endoplasma melalui mekanisme yang dimediasi tiol. ERp44 membentuk ikatan disulfida campuran dengan adiponektin melalui residu sistein (Cys36 pada manusia, dan Cys39 pada tikus). Berbeda dengan efek penghambatan ERp44, Ero1-L α secara selektif meningkatkan sekresi adiponektin HMW. Ero1-L α dapat menggantikan adiponektin HMW yang dihambat ERp44. DsbA-L berfungsi sebagai protein disulfida isomerase untuk mengatur pembentukan ikatan adiponektin disulfida, yang penting untuk multimerisasi. Asam sialat juga memodifikasi adiponektin melalui *O-linked glycosylation* yang terletak pada residu treonin, yang menentukan paruh waktu adiponektin dalam sirkulasi dengan memodulasi pembersihannya dari aliran darah. Selain itu, pengambilan residu sistein yang terus menerus (Cys36) dapat memblokir multimerisasi adiponektin, dan dapat berkontribusi pada penurunan plasma adiponektin pada diabetes. Oleh karena itu, modifikasi ekstensif pasca-translasi dari adiponektin sangat penting untuk pematangan, oligomerisasi, sekresi adiponektin, dan juga penting untuk menjaga stabilitasnya dalam sirkulasi (Arunkumar and Sushil, 2017).

AdipoR1 dan AdipoR2, secara struktural memiliki tujuh reseptor transmembran dan teridentifikasi sebagai reseptor adiponektin. Secara struktural dan fungsional memiliki perbedaan dengan *G-protein coupled receptors* (GPCR) pada umumnya. Secara struktur, permukaan membran kedua reseptor tersebut tampak terbalik dengan ujung NH₂ sitoplasma yang pendek, pada ekstraseluler membentuk ikatan disulfida campuran dengan

adiponektin melalui residu sistein pada terminal COOH sekitar 25 asam amino. Kedua reseptor tersebut masing-masing dikodekan pada gen 1p36.13-q41 dan 12p13.31 *chromosomal region*. AdipoR1. Ini diekspresikan di mana-mana, tetapi paling banyak, pada otot rangka dan memiliki reseptor berafinitas tinggi terhadap adiponektin globular dan berafinitas rendah terhadap adiponektin tipe *full-length*. AdipoR2 paling banyak diekspresikan pada hepar dan berafinitas tinggi terhadap adiponektin full-length. Adapula *T-cadherin* berafinitas tinggi terhadap heksamerik dan HMW adiponektin, berbeda dengan AdipoR1 dan AdipoR2, reseptor ini unik karena tidak ada transmembran melainkan hanya permukaan membran dan menggunakan *glikosil fosfatidil inositol* (GPI). Kondisi kekurangan *T-cadherin* menunjukkan peningkatan kadar adiponektin plasma, terutama HMW-form (Arunkumar and Sushil, 2017).

Adaptor protein, Phosphotyrosine interaction, PH domain and Leucine zipper containing-1 (APPL1), merupakan protein adaptor yang berikatan dengan reseptor adiponektin dan terdapat pada mamalia. APPL1 memiliki tiga domain fungsional, yang memainkan peran penting dalam transduksi sinyal melalui jalur intraseluler reseptor adiponektin. Termasuk didalamnya *NH2-terminal Bin1-Amphiphysin-Rvs167* (BAR) dengan total asam amino 18-22, *pleckstrin homology* (PH) dengan total asam amino 278-377 dan *phosphotyrosine binding* (PTB) dengan 597-636 asam amino yang berdekatan terminal COOH. APPL1 bertindak sebagai penghubung AdipoR1 dan AdipoR2. Fungsi BAR dikaitkan dengan penginderaan, penginduksian kelengkungan membran, pengikatan GTPase, represi transkripsional,

apoptosis, dan fusi vesikel sekretori yang terletak dekat dengan terminal NH₂. Fungsi PH adalah meningkatkan spesifisitas lipid dari domain BAR. Fungsi PTB adalah untuk bertindak sebagai adaptor atau perancah untuk pengikatan protein. Domain PTB APPL1 terletak di dekat terminal COOH, jauh dari domain BAR-PH, menjadikannya struktur yang mudah diakses oleh mitra pengikatannya. APPL2 adalah isoform dari APPL1, dan dua protein ini menampilkan 54% kesamaan identitas gen pada urutan protein ke-43. Mirip dengan APPL1, APPL2 memiliki domain BAR N-terminal, domain PH pusat, dan domain PTB C-terminal. APPL2 melibatkan jalur transduksi sinyal hormon perangsang folikel dengan mengikat APPL1 melalui domain BAR masing-masing (Arunkumar and Sushil, 2017).



Gambar 2. Skema interaksi antar reseptor (Arunkumar and Sushil, 2017).

APPL1 bertindak sebagai jalur pensinyalan mediator antara adiponektin dan insulin, dan berinteraksi langsung dengan substrat reseptor insulin. Aktivasi protein substrat reseptor insulin sebagai subunit pengatur 85 (p85) yang

mengatur fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K), kemudian menghasilkan phosphatidylinositol 3,4,5-trifosfat pada membran plasma. Aktivasi jalur PI3K ini mengaktifkan Akt dan turunannya, yang pada gilirannya menunjukkan respons biologis. Laporan dari berbagai kelompok penelitian menunjukkan bahwa APPL1 terlibat dalam aktivasi AMP-kinase (AMPK). Setelah pengikatan adiponektin ke reseptornya, APPL1 mengikat dan mengaktifkan protein fosfatase-2A, menyebabkan dephosphorilasi dan inaktivasi protein kinase-C α (PKC α). Kemudian gilirannya mendeposforilasi *liver kinase-B1* (LKB1), memungkinkan LKB1 untuk mengaktifkan AMPK dan mentranslokasi dari inti ke sitoplasma (Arunkumar and Sushil, 2017).

Aktivasi AMPK adalah kunci utama memediasi sebagian besar efek adiponektin pada tingkat sel. AMPK, adalah enzim sensitisasi bahan bakar yang merespon saat penurunan energi seluler dengan mengaktifkan jalur yang menghasilkan energi (mis., Oksidasi lemak), dan menghambat jalur konsumsi energi. Namun, AMPK tidak diperlukan untuk bertahan hidup (mis., asam lemak, trigliserida, dan sintesis protein). Adiponektin secara drastis meningkatkan ekspresi dan aktivitas PPAR- α , faktor transkripsi utama dalam regulasi metabolik yang meningkatkan *asetil Co-A oxidase* (ACO) dan *uncoupling proteins* (UCP) dalam oksidasi asam lemak dan pengeluaran energi. Menariknya, aksi adiponektin terhadap p38 MAPK dan Rab5 GTPase pada APPL1, meningkatkan metabolisme glukosa di berbagai jaringan metabolik. AMPK yang teraktivasi juga terlibat dalam produksi oksida nitrat melalui aktivasi eNOS yang kemudian mengawali proses vasodilasi. Selain

itu, AMPK teraktivasi oleh adiponektin menghambat IKK / NFkB / PTEN yang dipicu apoptosis (Arunkumar and Sushil, 2017).

Adiponektin memainkan peran sentral dalam homeostasis energi melalui aksinya di hipotalamus sebagai "gen kelaparan". Bagian berikut membahas transduksi sinyal adiponektin dalam jaringan yang berbeda dan peran APPL1 dalam memediasi efek adiponektin. Jaringan adiposa memainkan peran sentral dalam mengatur energi seluruh tubuh dan homeostasis glukosa melalui fungsinya pada tingkat organ dan sistemik. Jaringan adiposa, yang terutama terdiri dari adiposit dan juga pra-adiposit, makrofag, sel endotel, fibroblas, dan leukosit, telah semakin dikenal sebagai komponen utama regulasi metabolisme sistemik. Jaringan adiposa bertindak sebagai organ endokrin dan menghasilkan banyak faktor bioaktif seperti adipokin yang berkomunikasi dengan organ lain dan memodulasi berbagai jalur metabolisme. Di sisi lain, jaringan adiposa menyimpan energi dalam bentuk lipid dan mengendalikan mobilisasi dan distribusi lipid dalam tubuh (Arunkumar and Sushil, 2017).

Studi melaporkan bahwa adiposit 3T3L1 menunjukkan ekspresi adiponektin yang tinggi. Adiponektin melalui aktivitas autokrinnya, membantu diferensiasi sel adiposit. Dalam adiposit, C/EBP α , PPAR γ , dan *sterol regulatory element-binding protein-1c* (SREBP-1c) terlibat dalam mengawali proses adipogenesis, dan meningkatkan kadar lipid dan transportasi glukosa (diarahkan oleh insulin). Ekspresi adiponektin melalui *transgene-mediated* menyebabkan obesitas yang tidak wajar karena penurunan pengeluaran

energi. Namun, ada peningkatan dalam metabolisme glukosa, disertai dengan pengurangan jumlah makrofag dalam jaringan adiposa dan penurunan ekspresi TNF α . Selain itu, ekspresi adiponektin yang berlebihan menunjukkan peningkatan vaskularisasi dan ekspansi pada lemak subkutan. Secara kolektif, pengekspresian berlebihan adiponektin yang kronis menyebabkan peningkatan besar-besaran lemak subkutan, dan melindungi dari diet penginduksi resistensi insulin (Arunkumar and Sushil, 2017).

Ekspresi berlebihan adiponektin melindungi terhadap efek akut dan kronis akibat *high fat diet-induced lipotoxic* (HFD) dari akumulasi lipid, sedangkan pada tikus terjadi peningkatan metabolik dari jaringan adiposa. Kadar adiponektin dalam aliran darah, melalui pensinyalan reseptornya, juga terlibat dalam aksi metabolisme jaringan adiposit atau adiposa. Ada bukti yang menunjukkan bahwa reseptor adiponektin rendah diekspresikan dalam adiposit visceral dalam jaringan adiposa manusia dan tikus, dan penurunan ekspresi reseptor adiponektin terdeteksi pada jaringan adiposa hewan yang resisten insulin. Hasil ini menunjukkan adanya penurunan fungsi adiponektin karena aktivitas reseptor adiponektin yang rendah pada hewan yang resisten insulin. Selain itu, dilaporkan bahwa aktivasi PPAR α dengan agoinistanya pada tikus KKAY diabetes yang gemuk dapat merangsang potensi adiponektin melalui peningkatan regulasi adiponektin dan ekspresi reseptornya dalam jaringan adiposit atau adiposa, yang akhirnya menyelamatkan hewan-hewan ini dari resistensi insulin yang diinduksi obesitas (Arunkumar and Sushil, 2017).

Hepar memainkan peran utama dalam homeostasis glukosa darah dengan mempertahankan keseimbangan di antaranya pengambilan dan penyimpanan glukosa melalui glikogenesis, dan pelepasan glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Injeksi adiponektin rekombinan pada tikus yang diabetes menyebabkan penurunan glukosa serum mendekati tingkat normal. Suntikan intraperitoneal HMW dan LMW adiponektin menyebabkan penurunan glukosa plasma pada tikus sehat serta tikus dengan Diabetes Tipe 1 (DT1) dan Diabetes Tipe 2 (DT2). Selain itu, injeksi dosis tinggi adiponektin tidak menunjukkan episode hipoglikemik pada tikus, yang menyiratkan bahwa efek penurunan glukosa dari injeksi adiponektin berkaitan oleh penurunan glukoneogenesis atau glikogenolisis. Pemberian infus dalam jangka pendek dari led adiponektin akan menyebabkan terjadinya penekanan yang ditandai dari produksi glukosa endogen pada tikus sadar dengan menekan glukosa 6-fosfatase mRNA dan *phospho enol pyruvate carboxy kinase* mRNA di hepar. Efek sensitasi insulin dari adiponektin juga dapat dimediasi dengan mengatur PPAR α , dan gen targetnya termasuk CD36, ACO, dan UCP-2 di hepar. Selain itu, suplementasi adiponektin telah menekan keluaran glukosa pada hepatosit tikus. Obat-obatan thiazolidinedione mengembalikan status glikemik dengan meningkatkan jumlah adiponektin plasma pada pasien diabetes tipe 2 (Arunkumar and Sushil, 2017)

Adiponektin bukan "*insulin mimetic*". Adiponektin efektif dalam pengembalian fungsi hepar akibat alkohol dan obesitas, termasuk hepatomegali, steatosis, dan peningkatan kadar serum alanine amino-

transferase. Efek terapeutik ini disebabkan oleh kemampuan adiponektin untuk meningkatkan aktivitas karnitin palmitoyl-transferase-I, meningkatkan oksidasi asam lemak hepar dan menurunkan aktivitas dua enzim yang mensintesis asam lemak (asetil-KoA karboksilase dan asam lemak sintase). Suplementasi HMW dan LMW adiponektin menginduksi aktivasi AMPK di dalam sel hepatoma tikus. AMPK menurunkan regulasi gen lipogenik dan mengaktifkan proses oksidasi lemak. Menggunakan metode non-invasif, menunjukkan bahwa kadar adiponektin dalam sirkulasi berkorelasi terbalik dengan kadar lemak hepar. Hal tersebut dibuktikan dari pasien dengan steatohepatitis nonalkohol yang mengalami disregulasi glukosa postprandial dan homeostasis lipid, berhipotesis bahwa kadar adiponektin serum pada pasien dengan steatohepatitis nonalkohol akan merespons secara optimal terhadap makanan campuran dibandingkan dengan respons pada kontrol obesitas. Namun, penelitian lain melaporkan pewarnaan AdipoR2 yang lebih rendah pada biopsi pasien steatohepatitis non-alkohol jika dibandingkan dengan steatosis sederhana, yang mungkin dijelaskan dengan deregulasi pasca translasi (Arunkumar and Sushil, 2017).

Disfungsi mitokondria merupakan mekanisme sentral yang menghubungkan obesitas dengan masalah metabolisme. Pada steatohepatitis nonalkohol, mitokondria hepar menunjukkan lesi ultrastruktural dan aktivitas kompleks pernafasan yang rendah. Pelemahan dalam aktivitas pernafasan ini akan dihasilkan dari akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) yang mengoksidasi cadangan lemak untuk membentuk produk peroksidasi lipid, yang akhirnya mengarah pada steatohepatitis, nekrosis, peradangan, dan fibrosis. Studi pada

tikus yang kekurangan adiponektin mengakibatkan akumulasi lemak yang tinggi bahkan pada konsumsi lemak yang rendah. Faktanya, adiponektin sendiri telah dideskripsikan sebagai gen target PPAR- γ . Kondisi steatotik hepar ini mungkin menyebabkan kegagalan fungsi mitokondria. Suplementasi adiponektin dapat menyelamatkan fungsi mitokondria dengan menurunkan produk peroksidasi lipid mitokondria, yang mungkin merupakan mekanisme umum yang mendasari berbagai aktivitas menguntungkan hormon ini dalam berbagai patologi terkait obesitas (Arunkumar and Sushil, 2017).

Aterosklerosis adalah proses penebalan dan pengerasan dinding pembuluh darah, dan merupakan penyebab utama penyakit jantung koroner, stroke iskemik, dan penyakit arteri perifer. Sejumlah penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa defisiensi adiponektin (hipoadiponektinemia) berhubungan dengan penyakit arteri koroner dan hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, dan risiko infark miokard yang lebih besar. Studi eksperimental dengan kultur sel dan model hewan telah menunjukkan aksi kardioprotektif dari adiponektin dalam sel endotel vaskular, sel otot polos, dan miosit jantung. Sifat vaskulo-protektif dan angiogenik dari adiponektin pada tikus yang kekurangan adiponektin yaitu peningkatan revaskularisasi tungkai dari iskemik dan menyelamatkan dari iskemia serebral. Selain itu, suplementasi adiponektin mengurangi penebalan neointimal pada arteri yang mengalami cedera mekanis melalui aksi supresif adiponektin pada proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah. Pada diet tinggi garam, ketidakhadiran adiponektin mengembangkan tekanan darah yang parah pada tikus karena pengurangan aktivitas nitrat oksida sintase endotelial. Selain itu, penelitian

telah menunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari adiponektin melindungi arteri dari pembentukan plak aterosklerotik, sedangkan defisiensi adiponektin menyebabkan insiden aterosklerosis yang lebih tinggi (Arunkumar and Sushil, 2017).

Secara mekanis, manfaat adiponektin berhubungan dengan efek vaskuloprotektifnya melalui peningkatan produksi oksida nitrat melalui aktivasi eNOS dengan cara yang bergantung pada AMPK. Adiponektin juga bermanfaat mencegah apoptosis endotel melalui jalur mediasi AMPK. Suplementasi adiponektin dapat mengurangi pembentukan TNF- α dan interleukin-8 dengan menekan aktivasi faktor kappa-b dalam sel endotel. Lebih lanjut, ekspresi siklooksigenase-2 meningkat dengan pengobatan adiponektin dalam sel endotel yang dikultur, dan penghapusan siklooksigenase-2 menghambat pertumbuhan, migrasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Studi mendukung gagasan bahwa induksi ekspresi siklooksigenase-2 dimediasi oleh sphingosine kinase-1 dalam kardiomyosit oleh adiponektin. Berdasarkan penelitian sebelumnya, terbukti bahwa tekanan yang berlebihan atau hipertrofi jantung yang diinduksi angiotensin II, dapat dihambat melalui aktivasi AMPK dengan pengobatan adiponektin pada myosit dan pada model hewan, adiponektin telah terbukti melindungi dari disfungsi sistolik dan diastolik infark miokard. Dengan demikian, adiponektin dapat memanfaatkan jalur AMPK dan siklooksigenase-2 untuk meningkatkan fungsi endotel (Arunkumar and Sushil, 2017).

Meskipun AdipoR1 dan AdipoR2 terutama terlibat dalam aksi metabolisme adiponektin, beberapa penelitian telah menyelidiki reseptor lain untuk adiponektin di hati. Penelitian telah menunjukkan bahwa T-cadherin adalah protein pengikat adiponektin yang terikat dengan GPI yang terlibat dalam aksi kardioprotektif adiponektin. T-cadherin sangat diekspresikan dalam pembuluh darah, termasuk sel endotel, sel otot polos, dan pericytes. Studi menunjukkan bahwa ablasi T-cadherin dapat menghilangkan adiponektin yang dimediasi efek kardioprotektif baik dalam hipertrofi jantung jangka pendek dan jangka panjang serta cedera iskemia-reperfusi miokard. Ini menunjukkan bahwa T-cadherin adalah reseptor pengikat adiponektin fisiologis yang memungkinkan asosiasi adiponektin di dalam jantung. T-cadherin juga penting untuk efek pro-vaskularisasi adiponektin pada tikus. Hipoadiponektinemia pada tikus yang kekurangan T-cadherin mendukung penurunan kadar adiponektin dalam jaringan kardiovaskular. Sebaliknya, ekspresi jaringan T-cadherin yang rendah diamati pada tikus yang kekurangan adiponektin, menunjukkan hubungan erat antara T-cadherin dan adiponektin (Arunkumar and Sushil, 2017).

Sudah jelas bahwa rokok merupakan risiko kuat sebagai faktor untuk beberapa penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes, kanker, dan infeksi saluran pernafasan. Laporan beredar bahwa adiponektin yang beredar lebih rendah pada perokok, sementara kadarnya cenderung meningkat pada orang yang pantang merokok, dimana menunjukkan kemungkinan adanya hubungan mekanistik antara merokok dan peningkatan risiko pengembangan penyakit kronis (Al-Daghri *et al.*, 2009).

Kadar adiponektin dari hasil observasi terhadap 52 orang laki-laki dengan rentang usia 20 sampai 74 tahun yang memiliki kebiasaan merokok hasil yang didapatkan yaitu 4,0 $\mu\text{g/mL}$. Sedangkan pada kalangan yang tidak merokok aktif terdapat perbedaan yang signifikan lebih tinggi dibanding dengan perokok aktif, yaitu sekitar 12,03 $\mu\text{g/mL}$ (Thamer *et al.*, 2005; Inoue *et al.*, 2011). Individu yang sehat secara metabolik memiliki kadar adiponektin total yang tinggi (Pada wanita 10,34 mg / L dan pada laki-laki 8,04 mg / L), hampir dua kali lipat lebih besar dibanding pasien diabetes (F 5,32 mg / L dan M 5,12 mg / L) dimana 1 mg / L sama dengan 1 $\mu\text{g/mL}$ (Horáková *et al.*, 2015)

Adiponektin yaitu sitokin yang berasal dari *adipocyte* yang paling banyak di plasma. Memodulasi homeostasis jantung melalui interaksinya dengan sejumlah jalur pensinyalan intraseluler. Tingkat plasma adiponektin biasanya berkisar antara 3 sampai 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$ pada orang sehat. Namun, kadar plasma adiponektin yang menurun atau hipo-adiponektinemia sering didapati pada pasien dengan peningkatan risiko kardiovaskular dan peradangan seperti diabetes, penyakit arteri koroner, obesitas dan resistensi insulin. Adiponektin diyakini menawarkan efek jantung yang bermanfaat melalui atenuasi atau mitigasi pro-inflamasi, menunjukkan keseimbangan antara protektif dan faktor-faktor berbahaya. Misalnya pengobatan dengan rekombinan adiponektin menghambat reagen kardial reaktif oksigen *induced* melalui pengaktifan *AMP-activated protein kinase*, serta menghambat kinase pengatur sinyal ekstraselular sinyal dan baru-baru ini juga menunjukkan

bahwa adiponektin dapat memodulasi *autophagy* di bawah berbagai kondisi stres baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Hu *et al.*, 2015).

Konsentrasi adiponektin plasma perokok aktif memiliki konsentrasi adiponektin plasma yang lebih rendah ($p = 0,002$) bersamaan dengan lingkar pinggang yang lebih tinggi ($p = 0,018$) dan lebih tinggi persentase lemak tubuh ($p = 0,029$) daripada perokok yang tidak pernah merokok lagi. Perokok aktif dan perokok pasif saat ini masih menunjukkan konsentrasi adiponektin yang lebih rendah daripada tidak pernah merokok ($p = 0,008$) setelah disesuaikan dengan usia, BMI, lingkar pinggang dan persentase lemak tubuh. Belum ditemukan perbedaan signifikan dalam konsentrasi adiponektin di kalangan perokok atau peminum. Perokok saat ini atau peminum saat ini dan kelompok kombinasi lainnya sebelum maupun setelah sesudah penyesuaian. Belum ditemukan perbedaan signifikan konsentrasi adiponektin plasma diantara peminum yang tidak pernah minum alkohol, peminum saat ini, dan mantan peminum baik sebelum dan sesudah penyesuaian parameter antropometrik. Lingkar pinggang yang berasal dari etnik asia memiliki angka yang lebih dari 90 cm pada pria dan lebih dari 80 cm pada wanita. Rasio lingkar pinggang panggul adalah hasil pembagian antara lingkar terkecil pada bagian pinggang dengan lingkar terbesar pada bagian panggul. Obesitas abdominal didefinisikan sebagai seseorang dengan rasio lingkar pinggang panggul lebih dari 0,90 pada pria, lebih dari 0,85 pada wanita dan *body mass index* (BMI) lebih dari 30,0 baik pria maupun wanita. (Kim *et al.*, 2006; World Health Organization, 2010).

Kadar adiponektin menurun secara berangsur seiring dengan peningkatan jumlah rokok baik batang-perhari maupun *pack*-pertahun. Perokok aktif kemudian diklasifikasikan berdasarkan jumlah rokok perhari (<20, 20-29, ≥ 30 rokok perhari) dan *pack* pertahun (dihitung dari jumlah rokok perhari dibagi dua puluh, dikali dengan lama merokok dalam tahun, <30, 30-49, ≥ 50). Terdapat kadar adiponektin masing-masing 8.15 $\mu\text{g/ml}$ (<20 rokok perhari), 7.25 $\mu\text{g/ml}$ (20-29 rokok perhari) dan 7.19 $\mu\text{g/ml}$ (≥ 30 rokok perhari). Kadar adiponektin masing-masing sebesar 8.20 $\mu\text{g/ml}$ (<30 *pack* pertahun), 7.31 $\mu\text{g/ml}$ (30-49 *pack* pertahun), 7.27 $\mu\text{g/ml}$ (≥ 50 *pack* rokok pertahun). Sedangkan pada yang bukan perokok atau *non-smoker* kadar adiponektin berada di kisaran 8.28-8.30 $\mu\text{g/ml}$ (Ohkuma *et al.*, 2015).

Nikotin memiliki efek inhibisi terhadap kadar adiponektin pada konsentrasi $\geq 10^{-7}$ mol/L yang dapat dijumpai dalam plasma perokok aktif. Penelitian lain bahkan mendapatkan hasil efek sitotoksisitas yang signifikan hanya dengan konsentrasi nikotin 10^{-6} mol/L. Efek akut dari merokok terhadap konsentrasi adiponektin di plasma, yang terhitung sebelum pemberian paparan yaitu 7.0 ± 1.5 $\mu\text{g/ml}$ mengalami penurunan yang begitu signifikan yaitu (-9.2 $\pm$ 0.7%) dalam 3 jam, (-13.1 $\pm$ 1.2%) dalam 6 jam, dan (-14.5 $\pm$ 0.6%) dalam 12 jam setelah merokok (Iwashima *et al.*, 2005).

Selama ini belum ada penelitian yang lebih spesifik antara perokok pasif (manusia) dengan kadar adiponektin. Namun sudah ada penelitian yang menjelaskan hubungan antara tikus yang terpajan rokok (*second hand smoker*) dengan kadar adiponektin dalam plasma. Karena *second hand*

smoker diluar kendali tikus tersebut, atau pajanan lewat lingkungan misalkan pada anak atau remaja yang orang tuanya perokok. Sehingga dosisnya disesuaikan dengan rata-rata pada manusia, yaitu $25 \pm 2 \text{ mg/m}^3$ *Total Particle Matter* (TPM) *Side Stream Whole* (SSW) yang kemudian diberikan kepada tikus selama 6 jam, dengan 5 menit istirahat setiap 10 menit (waktu yang dibutuhkan untuk menghabiskan 1 batang rokok). Totalnya 24 batang rokok perhari, yang merupakan rata-rata angka merokok *indoor* atau *typical smoker's home* (Rata-rata merokok 1.4 pack atau 28 batang rokok perhari). Hasil yang didapatkan, SSW menurunkan kadar monomer adiponektin pada plasma (Yuan *et al.*, 2007)

2.2 Rokok

Rokok secara independen sering dikaitkan dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 (DM). Meskipun rincian di balik mekanisme asosiasi ini belum sepenuhnya dipahami, obesitas sentral, hiper-kortisolemia, fungsi sel beta pankreas terganggu akibat kandungan nikotin pada rokok, dan peningkatan penanda inflamasi dan stres oksidatif yang disebabkan oleh merokok juga dicurigai menjadi faktor yang meningkatkan kejadian resistensi insulin (Hilawe *et al.*, 2015).

Paparan asap rokok pada tikus terbukti mengurangi kadar adiponektin tikus tersebut. Setelah paparan tersebut, total sekresi adiponektin dari pembiakan adiposit 3T3-L1 pada tikus tersebut mengalami penurunan yang disebabkan oleh penurunan sekresi *High Molecule Weight* (HMW) adiponektin dan disertai dengan peningkatan akumulasi intra-seluler HMW adiponektin.

HMW adiponektin merupakan bentuk *multimeric* adiponektin yang telah terbukti paling aktif secara biologis dalam menghasilkan *insulin-induced glucose* (Li *et al.*, 2015).

Telah diakui bahwa adiponektin berperan secara fisiologis dalam perkembangan resistensi insulin dan perubahan metabolisme lipid. Peran adiponektin tersebut bisa menjadi bukti adanya hubungan antara merokok dan aterosklerosis atau resistensi insulin. Hubungan tersebut telah terjadi dan didukung oleh beberapa studi tentang penyakit jantung koroner atau pasien penyakit kronis lainnya. Tapi keberadaan penyakit ini mungkin telah mempengaruhi perilaku merokok dan kadar adiponektin darah (Takefuji *et al.*, 2007).

Adiponektin memberikan efek sensitisasi insulin melalui pengikatan reseptor adiponektin, menyebabkan aktivasi adenosin *monofosfat-activated protein kinase*, *peroxisome proliferators activated receptor-α*, dan jalur molekuler lainnya. Peran adiponektin dalam meningkatkan sensitivitas insulin menjadi faktor penting dalam menghambat kejadian NAFLD. *Glutathione peroxidase-1* (GPx-1) memiliki fungsi mengumpulkan radikal bebas maupun turunannya, *phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase* berfungsi sebagai katalase, dan *glutathione-S-transferase* (*hydroperoxide* organik) berfungsi mengurangi pembentukan peroksida lipida serta meningkatkan resistensi terhadap kerusakan oksidasi yang menjadi faktor penting yang mengendalikan progresi NAFLD. Polimorfisme pada gen adiponektin atau GPx-1 dapat terjadi akibat pengaruh reaksi tubuh terhadap lingkungan luar (seperti merokok), yang

merupakan faktor penting untuk menghilangkan kerentanannya terhadap NAFLD (Zhang *et al.*, 2016).

Rokok menyebabkan gangguan gizi mengganggu fungsi *endoplasmic reticulum* (ER), dan berkurangnya berat badan. Menyebabkan akumulasi protein yang tidak dilipat di ER dan menunjukkan bahwa perokok lebih ramping daripada bukan perokok, tegangan ER tersebut memicu beberapa arus sinyal transduksi sinyal. Merokok diantara semua umur menyebabkan stres ER yang diinduksi pada sel epitel bronkial dan bisa menurunkan berat badan dengan menekan nafsu makan dan penekanan adiposit (Shimada *et al.*, 2009).

Pencegahan paparan rokok diluar ruangan atau *Outdoor Tobacco Smoke* (OTS), jarak yang direkomendasikan dari sumber merokok adalah 9 meter. Walaupun tingkat OTS menurun bergantung dengan jarak, tingkat OTS masih dapat terdeteksi pada jarak 9 meter di luar ruangan. Rata-rata tingkat OTS pada jarak 9 meter adalah sekitar $2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ketika arah angin pada kondisi 'downwind', rerata OTS pada jarak 9 meter adalah sekitar $3.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Meskipun tidak terdapat data pada dampak kesehatan dari tingkatan paparan OTS, perlu di catat bahwa kadar yang dapat terdeteksi bisa muncul pada jarak 9 meter (Smoking and Health Action Foundation, 2010).

2.3 Perokok aktif

Perokok aktif atau *current smoker* menurut terminologi National Health Interview Survey (NHIS), adalah seseorang yang sudah merokok 100 batang rokok di hidupnya, dan masih merokok dalam beberapa hari ataupun hari ini

juga. Sedangkan menurut the National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), adalah seseorang yang punya kebiasaan merokok lebih dari atau sama dengan 100 batang rokok dan dilakukan dalam jangka waktu kurang dari sebulan diukur saat hari dilakukan kuesioner terhadap orang tersebut (Ryan, Trosclair, & Gfroerer, 2012).

Informasi tentang status merokok diperoleh melalui kuesioner yang dikelola sendiri. Subjek awalnya menanggapi kuesioner tersebut sehingga dapat mengklasifikasikan mereka sebagai bukan perokok, mantan perokok, atau perokok saat ini. Para perokok didefinisikan sebagai mereka yang saat ini merokok atau tidak merokok tapi sebelumnya sudah merokok setidaknya selama setahun. Orang yang saat ini merokok dan mantan perokok diminta untuk melaporkan rata-rata jumlah rokok yang mereka konsumsi per-hari dan usia di mana mereka mulai merokok. Perokok juga diminta menentukan usia di mana mereka berhenti merokok. Durasi merokok untuk mantan perokok dihitung sejak awal mulai merokok sampai berhenti merokok dengan mengurangi usia saat berhenti dengan usia awal merokok. Jika mereka telah berhenti lebih dari satu kali, subjek diminta untuk menentukan durasi terpanjang yang telah mereka lalui diantara episode berhenti merokok yang lain. Adapun beberapa kategori perokok saat ini yaitu ringan (1-19 batang rokok per hari), sedang (20-29 batang rokok per hari), dan perokok berat (≥ 30 batang rokok per hari). Dengan mengasumsikan 20 batang rokok per bungkus, kemasan rokok per tahun diperkirakan menggunakan rumus, $(\text{rokok per hari} / 20) \times \text{tahun merokok}$ (Hilawe *et al.*, 2015).

Status merokok juga terkait dengan konsentrasi serum adiponektin yang lebih rendah, terutama adiponektin dengan berat molekul tinggi. Sebuah studi baru-baru ini telah menunjukkan lebih jauh penambahan berat badan menurunkan peningkatan konsentrasi adiponektin selama penghentian merokok (Tsai *et al.*, 2012).

Selain itu, merokok dikaitkan dengan resistansi insulin, dan pengamatan baru-baru ini pada remaja menunjukkan adanya hubungan berupa respon yang signifikan antara paparan asap tembakau dengan kejadian sindrom metabolik. Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan menunjukkan bahwa kebiasaan merokok memiliki kaitan dengan kadar adiponektin dalam plasma yang rendah. Namun, pengaruh penghentian merokok terhadap kadar adiponektin plasma masih harus dilakukan (Otsuka *et al.*, 2009).

2.4 Perokok pasif

Perokok pasif atau '*passive smoker*' atau '*involuntary smoker*' merupakan istilah yang membingungkan. Menurut WHO, istilah yang cocok adalah '*Second Hand Smoker*' (SHS), yaitu seseorang yang menghisap asap hasil pembakaran rokok di lingkungan sekitarnya. Pada perokok pasif '*side stream*' memiliki komponen yang tiga kali lebih toksik dibandingkan '*main stream*' pada perokok aktif. *Side stream* memiliki jumlah nikotin dan karbon monoksida dua kali lebih banyak dan formaldehid lima belas kali lebih banyak dibanding *main stream* (Öberg, *et al*, 2010).

Mirip dengan merokok tembakau, merokok secara pasif juga ditemukan sama-sama berbahaya dalam berbagai gangguan kesehatan. Laporan baru

yang beredar bahwa arteri koroner penyakit lebih banyak terjadi pada pasien dengan *hypo-adiponectemia* (kurang dari 4 $\mu\text{g/mL}$) terlepas dari faktor risiko lain yang diketahui seperti diabetes melitus, dislipidemia, hipertensi, kebiasaan merokok, dan IMT pada subyek pria. Signifikansi tekanan darah sistolik dan diastolik yang meningkat diamati pada populasi laki-laki muda pengguna rokok dibandingkan dengan bukan pengguna. Laporan tentang kandungan rokok yang dihirup perokok pasif yaitu nikotin tembakau, katekolamin akan dilepaskan dari medula adrenal yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah (Ahmad *et al.*, 2015).

2.5 Pemeriksaan Adiponektin

Konsentrasi adiponektin dengan berat molekul rendah ditentukan dengan metode kit *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) dengan menggunakan peralatan dikembangkan oleh *Glory Science Co., Ltd. Research* (DelRio, TX 78840, USA). Kit menggunakan antibodi ganda *sandwich* ELISA untuk menilai kadar adiponektin manusia dalam sampel serum (Ahmad *et al.*, 2015).

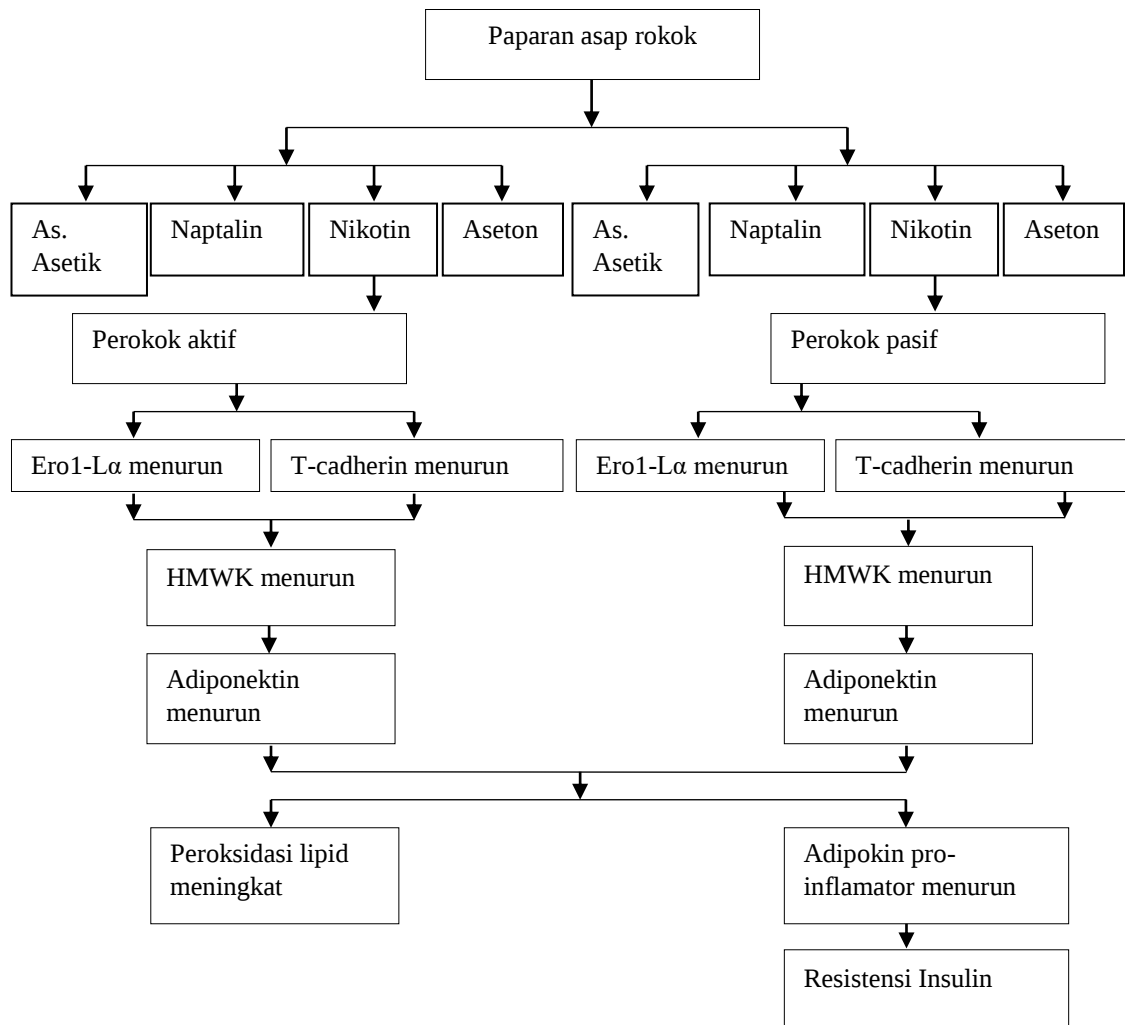
Tingkat adiponektin plasma ditentukan dengan menggunakan alat imunosorben *en-zy-me-linked* yang tersedia secara komersial (*Human Adipokine Panel Kit Immunoassay Multiplex-cat SATU PLEX No. HADK1-61K-A01*) (Wang *et al.*, 2014). Konsentrasi adiponektin plasma ditentukan dengan menggunakan ELISA (R & D Systems). Adiponektin plasma puasa (*Linco Research*, St. Charles, Mo., USA), leptin (Laboratorium Sistem Diagnostik, Webster, Tex., USA), dan reseptor leptin terlarut (sOb-R;

BioVendor, Brno, Ceko Republik) diukur dengan menggunakan kit *enzyme-linked immunoassay* (ELISA) yang tersedia secara komersial. *Free leptin index* (FLI) itu ditentukan dengan menghitung rasio antara tingkat leptin dan *soluble leptin receptor* (sOb-R) (Wannamethee *et al.*, 2007; Al Mutairi *et al.*, 2008).

Tingkat adiponektin plasma dan insulin diimbangi dengan menggunakan alat uji multipleks yang menggunakan fluorescent teknologi *microbead*, yang memungkinkan konsentrat simultan beberapa protein target dalam plasma tunggal sampel 50-100 μL . Ini termasuk pra-campuran dan panel yang disesuaikan sepenuhnya yang memanfaatkan Luminex xMAP Platform teknologi (Luminex Corp., Austin, TX, AMERIKA SERIKAT). Resistensi insulin dinilai dengan homeostasis. Penilaian model-resistensi insulin (HOMA-IR) dihitung dengan rumus: $\text{insulin } (\mu\text{U} / \text{mL}) \times \text{glukosa } (\text{mmol} / \text{L}) / 22.519$ (Al-Daghri *et al.*, 2009).

Tingkat adiponektin serum terdeteksi menggunakan adiponektin Kit ELISA sesuai petunjuk pabriknya (Abcam). Secara singkat, sampel serum diencerkan pada 1: 400 menjadi larutan diluent. Sampel serum ditambahkan ke piring 96-well dan diinkubasi selama dua jam sebelum dibilas dengan *wash buffer* yang disertakan dalam kit. Lalu antibodi adiponektin yang diberi bio-otilasi ditambahkan dan dibekukan selama satu jam sebelum dibilas kembali dengan *wash buffer*. Kromogen ditambahkan secara berurutan dan diinkubasi selama 30 menit dan 10 menit. *Stop solusio* ditambahkan untuk menghentikan reaksinya sebelum pengukuran absorbansi menggunakan *microplate reader* di panjang gelombang 450 nm (Hu *et al.*, 2015).

2.6 Kerangka Teori

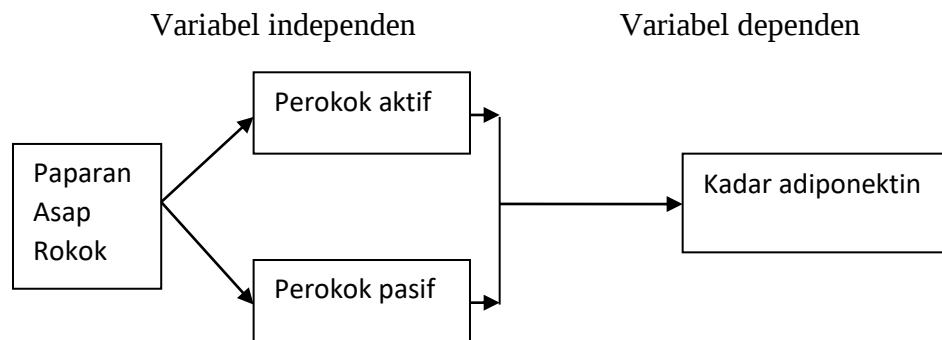


Gambar 3. Kerangka Teori

Sumber : (Kemenkes, 2014; Ahmad *et al.*, 2015; Hilawe *et al.*, 2015; Adeeb *et al.*, 2012; Arunkumar and Sushil, 2017)

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep ini terdiri dari variabel dependen dan variabel independen yang mengacu pada kerangka teori yang telah disebutkan sebelumnya.



Gambar 4. Kerangka Konsep

Sumber : (Ahmad *et al.*, 2015; Hilawe *et al.*, 2015; Adeeb *et al.*, 2012)

2.8 Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesa bahwa tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin antara perokok aktif dengan perokok pasif.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan metode analitik komparatif dengan pendekatan *Cross Sectional*, dimana data mengenai kadar adiponektin antara kalangan perokok aktif dengan kalangan perokok pasif di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung akan diperiksa di waktu yang bersamaan.

3.2 Tempat dan Waktu

3.2.1 Tempat

Penelitian dilakukan di wilayah Labuhan Ratu, Bandarlampung dan Laboratorium Klinik Prodia Widyahusada Bandarlampung.

3.2.2 Waktu

Penelitian ini dilakukan dengan waktu dari bulan November 2018 sampai Maret 2019.

3.3 Populasi dan Sampel

Populasi yang akan digunakan dalam penelitian adalah perokok yang berusia lebih dari 10 tahun dan orang yang tidak aktif merokok namun lingkungan ia berada, terdapat paparan asap rokok. Selama penelitian tidak dilakukan perlakuan khusus pada sampel. Sebelumnya diberikan quisioner dan

dilakukan pemeriksaan fisik untuk mengetahui paparan rokok dan keadaan tubuh sampel.

3.3.1 Sampel penelitian

Penentuan besar sampel untuk penelitian dapat ditentukan dengan menggunakan rumus uji hipotesis terhadap dua populasi tidak berpasangan yaitu :

$$N = \frac{2\sigma^2[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan :

- N = Jumlah sampel
- α = Tingkat signifikansi
- $1-\beta$ = Kekuatan dari test
- δ^2 = Parameter popualsi sebagai ukuran sebaran varians
- μ_1 = Parameter populasi sebagai ukuran tengah rerata kadar adiponektin pada populasi yang bukan perokok aktif yaitu sebesar 12,03 $\mu\text{g/mL}$.
- μ_2 = Parameter populasi sebagai ukuran tengah rerata kadar adiponektin pada perokok aktif yaitu sebesar 4,0 $\mu\text{g/mL}$.

Dengan asumsi ukuran sampel sama, varian yang digunakan adalah rata-rata kedua kelompok populasi :

$$\delta^2 = \frac{(\mu_1 \times \mu_1) + (\mu_2 \times \mu_2)}{2}$$

$$\delta^2 = \frac{(12,03 \times 12,03) + (4,0 \times 4,0)}{2}$$

$$\delta^2 = \frac{(144,7209) + (16,0)}{2}$$

$$\delta^2 = \frac{(160,7209)}{2}$$

$$\delta^2 = 80,36045$$

Berdasarkan rumus diatas maka dapat diperoleh estimasi besar sampel sebanyak :

$$N = \frac{2 \times 80,36045 \left[\left(1 - \frac{5}{100} \times \frac{1}{2}\right) + \frac{80}{100} \right]^2}{(12,03 - 4,0)^2}$$

$$N = \frac{160,7209 \left[\frac{200 - 5 + 160}{200} \right]^2}{(8,03)^2}$$

$$N = \frac{160,7209 \left[\frac{355}{200} \right]^2}{64,4809}$$

$$N = \frac{160,7209 [1,775]^2}{64,4809}$$

$$N = \frac{160,7209 \times 3,150625}{64,4809}$$

$$N = \frac{506,37129}{64,4809}$$

$$N = 7,8530431$$

$N = 7,85$ orang dibulatkan menjadi 7 orang.

Demikian, besar sampel minimal adalah 7 orang. Untuk menggenapi jumlah sampel, maka peneliti akan mengambil jumlah sampel sebanyak 14 sampel, dimana terdiri atas 7 sampel perokok aktif dan 7 sampel perokok pasif. Jumlah sampel dibuat seimbang agar tidak terjadi bias akibat jumlah sampel kalangan perokok aktif yang lebih banyak daripada yang perokok pasif.

1. Kriteria Inklusi :

- a. Laki-laki;
- b. Berumur lebih dari 10 tahun;

- c. Perokok aktif;
 - d. Hanya terpapar asap rokok;
 - e. Bersedia mengikuti penelitian;
 - f. Mengisi *informed consent*;
2. Kriteria Eksklusi :
- a. Pola makan sehari-hari;
 - b. Konsumsi alkohol;
 - c. Riwayat penyakit diabetes melitus;
 - d. Obesitas

3.4 Alat dan Bahan

3.4.1 Alat

- a. Tabung *microfuge* (1 ml);
- b. Pipet presisi 10 ml, 100 ml, 500 ml;
- c. Mengulangi atau pipet *multi-channel*;
- d. Kontainer volumetrik;
- e. Pipet volumetrik;
- f. Suling (deionisasi) air;
- g. Inkubator atau *water bath* (37 ° C);
- h. *Microplate washer* atau *wash bottle*;
- i. *Microplate reader* dengan 492 dan filter opsional 600-700 nm;

3.4.2 Bahan

- a. *Wash Buffer Concentrate* (*Phosphate buffer* (pH 7.2));
- b. *Sample Pretreatment Buffer* (*Citrate buffer* (pH 3.0) berisi SDS);

- c. *Buffer* pembilas (*Phosphate buffer* (pH 7.2) berisi BSA);
- d. *Monoclonal Ab Coated Plate*;
- e. Kalibrator (serum manusia pada *Sample Pre-treatment Buffer*);
- f. *Biotin Labeled Monoclonal Ab*;
- g. *Enzyme Labeled Streptavidin* (*Horseradish peroxidase* (HRP) diberi label *streptavidin*);
- h. Substrat (*O-phenylenediamine* (OPD));
- i. *Substrate Buffer* (*Citrate buffer* (pH 5.0) berisikan H_2O_2);
- j. *Stop Reagent* (7.7% H_2SO_4);
- k. *Buffer Solution* (*Tris buffer* (pH 8.0));
- l. *High and Low Controls* (*Phosphate buffer* berisikan serum sampel yang diteliti);
- m. Serum kontrol (Serum sampel yang diteliti);
- n. *Plate Sealers*;

3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.5.1 Identifikasi Variabel

- a. Variabel dependen adalah kadar adiponektin antara perokok aktif dan perokok pasif;
- b. Variabel Independen adalah merokok dan hanya terpapar asap rokok;

3.5.2 Definisi Operasional Variabel

Untuk menjelaskan variabel yang terlibat dalam penelitian ini maka diberikan konsep dan operasional sesuai konteks penelitian.

Tabel 1. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
1.	Adiponektin	Adiponektin adalah hormon jaringan adiposa putih dan coklat, juga dikenal sebagai protein pengikat gelatin-28 (GBP28).	ELISA	µg / ml	Interval
2.	Perilaku merokok	Perokok aktif adalah seseorang yang punya kebiasaan merokok lebih dari atau sama dengan 100 batang rokok dan dilakukan dalam jangka waktu kurang dari sebulan diukur saat hari dilakukan kuesioner terhadap orang tersebut (Ryan <i>et al.</i> , 2012). Sedangkan perokok pasif yaitu seseorang yang menghisap asap hasil pembakaran rokok di lingkungan sekitarnya (Öberg <i>et al.</i> , 2010).	Kuesioner	0 : perokok pasif 1: perokok aktif	Nominal

3.6 Prosedur Pemeriksaan Adiponektin

1. *Pre-treatment* spesimen (serum manusia dan plasma),
 - a. Untuk 10 uL serum, plasma, atau *Control* Serum tambahkan 100 uL larutan *Buffer* dan 400 uL;

- b. penyangga *pre-treatment sample* dan aduk secara menyeluruh (*Pre-treated sample* stabil pada suhu 4 atau 25 ° C sampai 2 hari;
2. Dilusi *pre-treated* specimen, digunakan untuk 1,0 mL pengenceran penyangga tambahkan 10 uL *pre-treated* spesimen diperoleh (dilusi 1: 101 pengenceran, dengan pengenceran terakhir: 1: 5151) sampel harus digunakan dalam waktu 2 jam sejak pengenceran (pada suhu kamar);
3. Metode Assay,
 - a. Ambil jumlah strip yang diperlukan keluar dari kantong laminasi, tambahkan 50 mL masing-masing kalibrator. Kalibrator yang bekerja, mengencerkan sampel, dan lakukan kontrol untuk setiap tes dengan baik, dan meninkubasi dalam *covered plate* selama 60 menit pada 20-30 ° C;
 - b. Setelah mengangkat seluruh *solution* dari tabung, tambahkan 350-400 uL *wash buffer* dengan baik, dan mengangkat seluruh *droplets*. Ulangi siklus ini sebanyak dua kali;
 - c. Tambahkan 50 uL *Biotin labeled-MoAb* untuk masing-masing agar terbilas dengan baik dan inkubasi di *covered plate* selama 60 menit pada 20-30 ° C;
 - d. Ulangi langkah ke-(b);
 - e. Menambahkan 50 uL dari Enzim berlabel streptavidin untuk masing-masing dibilas dengan baik dan inkubasi di *covered plate* selama 30 menit pada 20-30 ° C;

- f. Ulangi langkah ke-(b);
 - g. Menambahkan 50 uL Substrat *solution* untuk masing-masing dibilas dengan baik, dan inkubasi di *covered plate* selama 10 menit pada 20-30 ° C. Kemudian tambahkan 50 uL *stop reagent* untuk setiap tes dengan baik;
 - h. Menentukan absorbansi masing-masing dengan baik dengan *plate reader* atur pada panjang gelombang 492 nm dalam waktu 30 menit setelah penambahan *Stop reagent*. (Mengatur sub-panjang gelombang di 600-700 nm jika diperlukan);
4. Setelah didapatkan dan dikumpulkan hasil dari absorbansi, kemudian baru dapat digunakan untuk selanjutnya tahap pengolahan dan analisis data.

3.7 Pengolahan dan analisis data

3.7.1 Pengolahan data

Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data akan diubah dalam bentuk tabel-tabel. Kemudian data diolah menggunakan komputer dengan nilai $\alpha = 0,05$.

Kemudian, proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri dari beberapa langkah :

- a. *Coding*, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis;
- b. *Data entry*, memasukkan data kedalam komputer;

- c. Verifikasi, memasukkan data pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer;
- d. *Output* komputer, hasil yang telah dianalisis oleh komputer kemudian dicetak;

3.7.2 Analisis Statistik

Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program Software Statistik pada komputer dimana akan dilakukan 2 macam analisa data, yaitu analisa univariat dan analisa bivariat.

3.7.2.1 Analisa Univariat

Analisa ini digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi variabel bebas dan variabel terikat, yaitu untuk mengetahui rerata kadar adiponektin darah pada sampel.

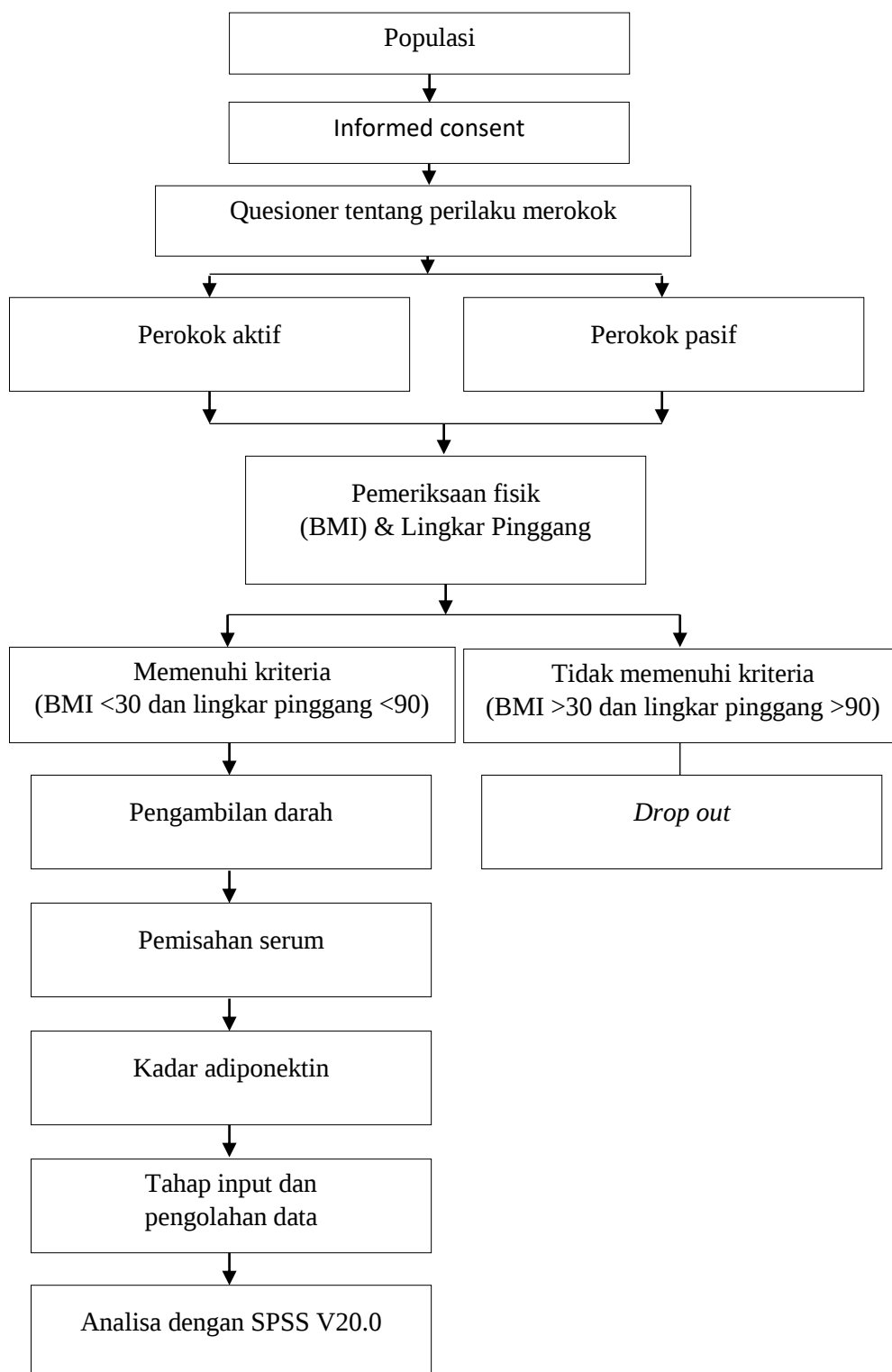
3.7.2.2 Analisa Bivariat

Analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji statistik.

3.8 Alur Penelitian

Tipe penelitian adalah studi observational laboratorium dalam bidang Ilmu Kedokteran Klinik. Untuk mengetahui perbandingan kadar hormon adiponektin antara kalangan perokok aktif dan pasif. Masing-masing kelompok terdiri dari 7

orang, dengan total sampel 14 orang. Setiap sampel yang sudah ditentukan akan diambil darah sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan.



Gambar 5. Alur Penelitian

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini mendapatkan persetujuan ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No. 172/UN26.18/PP.05.02.00/2019.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 14 orang sampel yang berdomisili di Labuhan Ratu, Bandarlampung, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar adiponektin perokok aktif dengan perokok pasif sehingga hipotesis dapat diterima. Kesimpulan berikutnya adalah semua perokok baik perokok aktif maupun perokok pasif memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dari nilai normal ($<8.04 \mu\text{g/mL}$) kecuali 2 (14,3 %) sampel pada perokok aktif yang memiliki kadar adiponektin lebih tinggi dari nilai rujukan.

5.2 Kelemahan Penelitian

1. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan lipid pada kelompok perokok aktif maupun perokok pasif.
2. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pada kelompok perokok aktif maupun perokok pasif.
3. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan tensi darah pada kelompok perokok aktif maupun perokok pasif.
4. Peneliti tidak melakukan pemeriksaan urin albumin pada kelompok perokok aktif maupun perokok pasif.

5.3 Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan kadar adiponektin antara perokok aktif dengan perokok pasif dengan cakupan wilayah yang lebih luas.
2. Bagi peneliti selanjutnya, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan paparan asap rokok dengan menggunakan cara penilaian dan skala parameter yang berbeda seperti asap rokok elektrik dan jenis rokok lainnya terhadap kadar adiponektin.
3. Bagi peneliti selanjutnya, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap sampel perokok pasif yang mengalami penurunan kadar adiponektin.
4. Bagi peneliti selanjutnya, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap sampel perokok pasif yang mengalami peningkatan kadar adiponektin.
5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai prediktor inflamasi yang lain selain adiponektin seperti homosistein, hsCRP, Apo A, Apo B terkait dengan status perokok.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeeb, S., Waqas, I., Omer, S., & Young, S. L. (2012). Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases, 13. Retrieved from [http://www.hormones.gr/pdf/HORMONES 2012, 8-20.pdf](http://www.hormones.gr/pdf/HORMONES%2012,8-20.pdf)
- Ahmad, S., Shah, M., Ahmed, J., Khan, A., Hussain, H., McVey, M., & Ali, A. (2015). Association of hypoadiponectemia with smokeless/dipping tobacco use in young men. *BMC Public Health*, 15(1), 1072.
- Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Hussain, T., Sabico, S., & Bamakhramah, A. (2009). Altered levels of adipocytokines in type 2 diabetic cigarette smokers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(2), e37–e39.
- Al Mutairi, S. S., Mojiminiyi, O. A., Shihab-Eldeen, A. A., Al Sharafi, A., & Abdella, N. (2008). Effect of Smoking Habit on Circulating Adipokines in Diabetic and Non-Diabetic Subjects. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(4), 329–334.
- Arunkumar and Sushil . (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321.
- Carney, R. M., & Goldberg, A. P. (1984). Weight Gain after Cessation of Cigarette Smoking. *New England Journal of Medicine*, 310(10), 614–616.
- Estariza, E., Erry Prasmatiw, F., Santoso Jurusan Agribisnis, H., Pertanian, F., Lampung, U., & Soemantri Brojonegoro No, J. (2013). EFISIENSI PRODUKSI DAN PENDAPATAN USAHATANI TEMBAKAU DI KABUPATEN LAMPUNG TIMUR. *JIIA*, 1(3). Retrieved from <https://media.neliti.com/media/publications/13254-ID-efisiensi-produksi-dan-pendapatan-usahatani-tembakau-di-kabupaten-lampung-timur.pdf>
- Havel, R. J., and Goldfien, A. 1959. Role of the sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids. *J. Lipid Ees*. 1: 102.
- Hilawe, E. H., Yatsuya, H., Li, Y., Uemura, M., Wang, C., Chiang, C., ... Aoyama, A. (2015). Smoking and Diabetes: Is the Association Mediated by Adiponectin, Leptin, or C-reactive Protein? *Journal of Epidemiology*, 25(2), 99–109.

- Horáková, D., Azeem, K., Benešová, R., Pastucha, D., Horák, V., Dumbrovská, L., ... Kollárová, H. (2015). Total and High Molecular Weight Adiponectin Levels and Prediction of Cardiovascular Risk in Diabetic Patients. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1–6.
- Houssay, B. A. 1955. *Human Physiology*. New York: McGraw-Hill Book Co.
- Hu, N., Yang, L., Dong, M., Ren, J., & Zhang, Y. (2015). Deficiency in adiponectin exaggerates cigarette smoking exposure-induced cardiac contractile dysfunction: Role of autophagy. *Pharmacological Research*, 100, 175–189.
- Inoue, K., Takeshima, F., Kadota, K., Yoda, A., Tatsuta, Y., Nagaura, Y., ... Ozono, Y. (2011). Early Effects of Smoking Cessation and Weight Gain on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance. *Early Effects of Smoking Cessation and Weight Gain on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance*.
- Iwashima, Y., Katsuya, T., Ishikawa, K., Kida, I., Ohishi, M., Horio, T., ... Ogihara, T. (2005). Association of Hypoadiponectinemia With Smoking Habit in Men. *Hypertension*, 45(6), 1094–1100.
- Kementerian Kesehatan. (2014). *Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia*, 12. Retrieved from <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hari-tanpa-tembakau-sedunia.pdf>
- Khosrowbeygi, A., & Ahmadvand, H. (2012). Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(3), 641–646.
- Kim, O. Y., Koh, S. J., Jang, Y., Chae, J. S., Kim, J. Y., Kim, H. J., ... Lee, J. H. (2006). Plasma adiponectin is related to other cardiovascular risk factors in nondiabetic Korean men with CAD, independent of adiposity and cigarette smoking: Cross-sectional analysis. *Clinica Chimica Acta*, 370(1–2), 63–71.
- Li, M., Li, C., Liu, Y., Chen, Y., Wu, X., Yu, D., ... Liu, M.-L. (2015). Decreased secretion of adiponectin through its intracellular accumulation in adipose tissue during tobacco smoke exposure. *Nutrition & Metabolism*, 12(1), 15.
- Matsuzawa, Y. (2004). Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(1), 29–33.
- Öberg, M., Jaakkola, M. S., Prüss-Üstün, A., Schweizer, C., & Woodward, A. (2010). *Public Health and the Environment*, Geneva European Centre for Environment and Health. Rome Tobacco Free Initiative. Retrieved from https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/SHS.pdf
- Ohkuma, T., Iwase, M., Fujii, H., Kaizu, S., Ide, H., Jodai, T., ... Kitazono, T. (2015). Dose- and Time-Dependent Association of Smoking and Its

- Cessation with Glycemic Control and Insulin Resistance in Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS ONE*, 10(3), 122023.
- Otsuka, F., Kojima, S., Maruyoshi, H., Kojima, S., Matsuzawa, Y., Funahashi, T., ... Ogawa, H. (2009). Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *Journal of Cardiology*, 53(2), 219–225.
- Pi-Sunyer F. X. 2000. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.*160:2847–2853.
- Reaven GM. 2011. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* 269(2):127–36
- Robinson, D. S. 1970. The function of the plasma triglycerides in fatty acid transport. *Comprehensiv~Biochem.* 18:51-116.
- Ryan, H., Trosclair, A., & Gfroerer, J. (2012). Adult Current Smoking: Differences in Definitions and Prevalence Estimates—NHIS and NSDUH, 2008. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 1–11.
- Shafiee, G., Ahadi, Z., Qorbani, M., Kelishadi, R., Ziauddin, H., Larijani, B., & Heshmat, R. (2015). Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14(1).
- Shimada, T., Hiramatsu, N., Hayakawa, K., Takahashi, S., Kasai, A., Tagawa, Y., ... Kitamura, M. (2009). Dual suppression of adipogenesis by cigarette smoke through activation of the aryl hydrocarbon receptor and induction of endoplasmic reticulum stress. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(4), E721–E730.
- Takefuji, S., Yatsuya, H., Tamakoshi, K., Otsuka, R., Wada, K., Matsushita, K., ... Toyoshima, H. (2007). Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Preventive Medicine*, 45(6), 471–475.
- Thamer, C., Stefan, N., Stumvoll, M., Häring, H., & Fritsche, A. (2005, April). Reduced adiponectin serum levels in smokers [2]. *Atherosclerosis*.
- Tsai, J.-S., Guo, F.-R., Chen, S.-C., Lue, B.-H., Lee, L.-T., Huang, K.-C., ... Chen, C.-Y. (2012). Changes of serum adiponectin and soluble intercellular adhesion molecule-1 concentrations after smoking cessation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(6).
- Von Frankenberg, A. D., do Nascimento, F. V., Gatelli, L., Nedel, B. L., Garcia, S. P., de Oliveira, C. S., ... Gerchman, F. (2014). Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: a cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 26.

- Wang-Youn Won, Chang-Uk Lee, Jeong-Ho Chae, Jung-Jin Kim, Chul Lee, and D.-J. K. (2014). Changes of Plasma Adiponectin Levels after Smoking Cessation.
- Wannamethee, S. G., Tchernova, J., Whincup, P., Lowe, G. D., Rumley, A., Brown, K., ... Sattar, N. (2007). Associations of adiponectin with metabolic and vascular risk parameters in the British Regional Heart Study reveal stronger links to insulin resistance-related than to coronary heart disease risk-related parameters. *International Journal of Obesity*, 31(7), 1089–1098.
- WHO. (2015). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. Retrieved from www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
- Yuan, H., Wong, L. S., Bhattacharya, M., Ma, C., Zafarani, M., Yao, M., ... Martins-Green, M. (2007). The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7(1), 1.
- Zhang, C.-X., Guo, L.-K., Qin, Y.-M., & Li, G.-Y. (2016). Association of polymorphisms of adiponectin gene promoter-11377C/G, glutathione peroxidase-1 gene C594T, and cigarette smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(4), 195–204.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 369(9579): 2059–61.