

**RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER AKIBAT PAJANAN KADMIUM
MELALUI PENGUKURAN KADAR KOLESTEROL DAN *CIRCULATING
ENDOTHELIAL CELLS* DARAH TIKUS PUTIH**

Anindya¹, Ruslan Muhyi², Eko Suhartono³

¹Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

³Bagian Kimia/Biokimia Fakultas Kedokteran
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

Email korespondensi: anindyamuchlich@gmail.com

Abstract: *Coronary Heart Disease (CHD) is a disease caused by narrowing of the coronary arteries of heart due to the process of arteriosclerosis. Broadly speaking CHD triggered by two factors, ie factors that can be modified and controlled. One factor that can be controlled are environmental factors, including exposure to heavy metals, such as cadmium (Cd). Patomekanisme Cd in the trigger CHD until now has not known for certain, but suspected by his activity in the trigger endothelial dysfunction and interfere with cholesterol metabolism. This study aimed to assess the effect of Cd exposure to an increased risk of CHD, by measuring the levels of circulating endothelial cell (CEC) and blood cholesterol the liver of mice. This study was purely experimental design with Post Test Only with Control Group Design. The subjects used were 15 rats (*Rattus novergicus*) male, Sprague-Dawley, normal activities, aged 3-4 months, weighing 300 ± 10 grams. The research subjects were divided into three groups with the number of each of 5 mice per group, which consists of one control group (P0), and the 2 treatment groups (P1 and P2). Group P0, that rats fed a commercial feed only, P1, namely rats fed a commercial feed + Cd at a concentration of 3 mg / l in drinking water for 1 day (acute), and P2, the mice were fed a commercial + Cd with concentration 3 mg / l in drinking water for 4 weeks (subacute). Each end of the exposure period, rats from each group will do the surgery, to take blood samples. Furthermore, the CEC will be measured and blood cholesterol levels. Data were analyzed statistically using One Way ANOVA and Tukey HSD Post Hoc. The results showed that Cd exposure may affect kada CEC and kolseterol significantly ($P < 0.05$). The results also showed that there were significant differences between the levels of blood CEC each treatment group ($P < 0.05$). Based on the results of this study concluded that Cd exposure may increase the risk of developing CHD by elevated levels of CEC and blood cholesterol.*

Keywords: *Cadmium, Circulating Endhotelial Cells, Blood Cholesterol*

Abstrak: *Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan oleh penyempitan arteri koronaria jantung akibat proses ateriosklerosis. Secara garis besar PJK dipicu oleh dua faktor, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan dikendalikan. Salah satu faktor yang dapat dikendalikan adalah faktor lingkungan, termasuk pajanan logam berat,*

seperti kadmium (Cd). Patomekanisme Cd dalam memicu PJK sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun diduga melalui aktivitasnya dalam memicu disfungsi endotel dan mengganggu metabolisme kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh pajanan Cd terhadap peningkatan risiko PJK, melalui pengukuran kadar *Circulating Endothelial Cell* (CEC) dan kolesterol darah hati tikus putih. Penelitian ini bersifat eksperimental murni dengan rancangan *Post Test Only with Control Group Design*. Subyek yang digunakan adalah 15 tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, galur *Sprague-Dawley*, beraktivitas normal, berumur 3-4 bulan, dengan berat 300 ± 10 gram. Subyek penelitian kemudian dibagi menjadi 3 kelompok dengan jumlah masing-masing 5 tikus per kelompok, yang terdiri dari 1 kelompok kontrol (P0), dan 2 kelompok perlakuan (P1 dan P2). Kelompok P0, yakni tikus yang diberi pakan komersial saja, P1, yakni tikus yang diberi pakan komersial+Cd dengan konsentrasi 3 mg/l dalam air minum selama 1 hari (akut), dan P2, yakni tikus yang diberi pakan komersial+Cd dengan konsentrasi 3 mg/l dalam air minum selama 4 minggu (subakut). Setiap akhir periode pemajanan, tikus dari masing-masing kelompok akan dilakukan pembedahan, untuk mengambil sampel darah. Selanjutnya, akan dilakukan pengukuran kadar CEC dan kolesterol darah. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc Tukey HSD*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pajanan Cd dapat mempengaruhi kadar CEC dan kolesterol secara bermakna ($P < 0,05$). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar CEC darah antar masing-masing kelompok perlakuan ($P < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pajanan Cd dapat meningkatkan risiko terjadinya PJK melalui peningkatan kadar CEC dan kolesterol darah.

Kata - Kata Kunci: Kadmium, CEC, Kolesterol Darah

PENDAHULUAN

Peningkatan laju pembangunan dan peningkatan upaya kesehatan di Indonesia telah menimbulkan dampak kesehatan yang nyata, seperti terjadinya pergeseran pada pola penyakit. Dominasi penyakit menular dan infeksi mulai digeser oleh penyakit-penyakit degeneratif termasuk penyakit jantung koroner (PJK). PJK merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di beberapa negara maju dan berkembang.¹ Data WHO tahun 2011 menunjukkan bahwa penyakit jantung merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia dan 60 % dari seluruh penyebab kematian penyakit jantung adalah penyakit jantung iskemik.² Selain itu, data tersebut juga menunjukkan bahwa sedikitnya 17,5 juta atau setara dengan 30,0 % kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit jantung. Diperkirakan pada tahun 2030 bahwa 23,6 juta orang di dunia akan meninggal karena penyakit kardiovaskular.²⁻³

Sampai saat ini, Indonesia belum mempunyai data akurat mengenai epidemiologi penyakit kardiovaskular. Data dari rumah sakit jantung dan pembuluh darah nasional Harapan Kita tahun 2011 menunjukkan bahwa rata-rata hampir sekitar 15-20 pasien dirawat tiap harinya dan sekitar 350-400 pasien dengan penyakit jantung yang berobat ke poliklinik.⁴ Data Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa prevalensi nasional PJK adalah 1,5%. Selain itu, data tersebut juga menunjukkan bahwa salah satu provinsi yang mempunyai prevalensi PJK diatas prevalensi Nasional yaitu Kalimantan Selatan.⁴

PJK adalah penyakit kardiovaskular yang disebabkan penyempitan arteri koroner akibat proses aterosklerosis. Sampai saat ini penyebab PJK secara pasti belum diketahui. Beberapa faktor diketahui berperan penting dalam proses terjadinya PJK.⁵ Faktor-faktor tersebut diklasifikasikan menjadi dua, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan dikendalikan.⁶ Salah satu faktor resiko PJK yang dapat dikendalikan adalah faktor lingkungan termasuk paparan terhadap logam berat. Logam berat yang diketahui berperan dalam proses terjadinya PJK adalah kadmium (Cd).⁷

Kadmium merupakan logam berat yang lama dimanfaatkan oleh manusia untuk kepentingan berbagai macam bahan industri. Misalnya: senyawa CdS dan CdSeS banyak digunakan sebagai zat warna, CdSO₄ digunakan dalam industri baterai yang berfungsi untuk pembuatan sel Weston, CdBr₂ dan CdI₂ secara terbatas digunakan dalam dunia fotografi, (C₂H₅)₂Cd digunakan dalam proses pembuatan tetraetil-Pb, dan masih banyak lagi. Selain bermanfaat, buangan industri yang mengandung Cd dapat masuk ke dalam perairan dan akan mengalami transformasi menjadi senyawa Cd yang persisten dan sangat toksik. Cd tersebut selanjutnya mengalami bioakumulasi dalam organisme lalu dibiomagnifikasikan dalam rantai makanan dan akhirnya mengakibatkan berbagai keracunan yang mengancam kesehatan manusia.⁸

Peranan Cd dalam memicu PJK telah dibuktikan pada sebuah studi kohort yang dilakukan oleh Tellez-Plaza *et al*⁹ pada 3348 pasien di Amerika. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa peningkatan kadar

Cd dalam urin berkorelasi positif dengan insidensi dan angka kematian akibat penyakit jantung koroner (PJK). Beberapa penelitian lain juga telah menyatakan bahwa kadar Cd berkorelasi positif dengan kejadian PJK, stroke dan penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease*).⁷

Peningkatan insiden PJK akibat pajanan Cd diduga akibat aktivitas logam tersebut dalam memicu terjadinya disfungsi endotel.¹⁰ Disfungsi endotel dapat menyebabkan sel endotel tersebut mengalami kehilangan integritas, sehingga ikatan antar endotel menjadi longgar. Hal ini selanjutnya menyebabkan lepasnya endotel ke dalam pembuluh darah. Endotel yang terlepas ke dalam aliran darah tersebut disebut dengan *Circulating Endothelial Cell* (CEC).¹¹ Hal ini didasarkan oleh hasil penelitian terdahulu yang mengungkapkan bahwa pajanan akut Cd dapat menyebabkan perubahan integritas dan permeabilitas endotel.¹²

Pajanan Cd juga dapat meningkatkan insiden PJK melalui aktivitasnya dalam mengganggu proses metabolisme kolesterol dan lipoprotein. Pajanan Cd diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol sehingga memicu terjadinya disfungsi endotel. Peningkatan kadar kolesterol tersebut diduga dapat mengganggu aktivitas beberapa enzim yang berperan dalam proses metabolisme kolesterol dan lipoprotein, seperti lipoprotein lipase dan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase).¹³ Hal ini didasarkan atas penelitian Prabu *et al* (2013) yang mengemukakan bahwa pemberian Cd dengan dosis 5 mg/kgBB/hari selama empat minggu

pada tikus dapat meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), serta menurunkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dalam darah secara signifikan ($p < 0,05$). Penelitian tersebut juga diperkuat dengan hasil penelitian Chatterjee *et al*¹³ yang mengungkapkan bahwa pemberian CdCl₂ secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar kolesterol, trigliserida, LDL, VLDL, serta menurunkan kadar HDL secara bermakna pada serum tikus ($p < 0,0001$). Meski demikian, pada penelitian tersebut belum mengungkap keterkaitan antara peningkatan kadar kolesterol dengan kerusakan endotel melalui pengukuran CEC. Dengan demikian, pada penelitian ini akan mengkaji dampak pajanan Cd terhadap peningkatan risiko PJK melalui pengukuran kadar kolesterol dan CEC.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan eksperimental murni (*true experimental*) dengan rancangan *Post Test with Control Group Design*. Sedangkan desain penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan tiga kelompok antara lain :P₀:Kelompok kontrol negatif, yakni tikus yang diberi pakan komersial tanpa tambahan Cd dalam air minum; P₁:Kelompok perlakuan, yakni tikus yang diberi pakan komersial dan Cd dalam air minum dengan konsentrasi 3 mg/l dengan periode pemajanan akut (< 24 jam); P₂: Kelompok perlakuan, yakni tikus yang diberi pakan komersial dan Cd dalam air minum dengan konsentrasi 3 mg/l dengan periode

pemajanan subakut (4 minggu). Pengamatan dilakukan pada setiap akhir periode pemajanan, dan pada setiap pengamatan akan diukur kadar kolesterol dan *Circulating Endothelial Circulation* (CEC) pada darah tikus putih.

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan, galur *Sprague-Dawley*, sehat dan mempunyai aktivitas normal, berumur sekitar 3-4 bulan dengan berat badan 300 ± 10 gram. Tikus ini diperoleh di Balai Penelitian dan Penyelidikan Veteriner (BPPV) Banjarbaru. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 5 sampel per kelompok, sehingga jumlah keseluruhan sampel penelitian adalah 15 sampel.

Sampel darah tikus diambil melalui jantung. Tikus tikus yang teranastesi ditambat pada papan bedah pada ke empat anggota gerakanya. Rongga dada dibedah dan darah dalam jantung sebanyak 2 ml diambil menggunakan spuit 3 cc. Darah yang keluar ditampung pada dua tabung eppendorf. Tabung pertama digunakan untuk pengukuran kadar kolesterol darah, dan untuk tabung kedua yang berisi EDTA digunakan untuk pengukuran CEC.

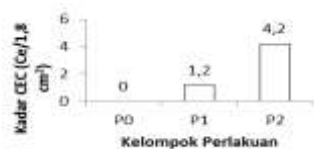
Pengukuran kadar kolesterol darah dilakukan dengan alat pengukur koelsterol digital Nesco®. Pertama-tama alat dikalibrasi terlebih dahulu dengan nomor kode yang disesuaikan dengan test strip yang akan digunakan. Test strip di selipkan pada tempat khusus pada alat tersebut, kemudian pada layar akan muncul gambar “tetesan darah” yang menandakan alat siap digunakan. Kemudian ambil sampel darah dan teteskan pada test

strip yang terselip pada alat. Sejumlah tertentu darah akan terserap sesuai dengan kapasitas serap test strip sampai terdengar bunyi bip. Hasil pengukuran kadar kolesterol kemudian akan terlihat pada layar dalam waktu 150 detik. Kadar kolesesterol yang terukur dinyatakan dalam satuan mg/dL.¹⁴

Pengukuran jumlah CEC dilakukan berdasarkan metode yang dilakukan Suhartono *et al* (15). Darah yang telah ditampung dan ditambahkan 0,2 mL Natrium sitrat 3,8 %, kemudian dibuat Platelet Rich Plasma (PRP) dengan cara disentrifuge 395 rpm selama 20 menit pada suhu 0°C. Lalu diambil 1 mL PRP dan ditambahkan 2 mL adrenalin 1 mg/mL sebagai agregator. Disentrifuge 395 rpm lagi selama 20 menit pada suhu 0 °C untuk memisahkan supernatan (yang mengandung endotel). Supernatan yang mengandung endotel disentrifuge 395 rpm selama 20 menit pada suhu 0 °C. Didapatkan endapan yang kemudian ditambahkan 0,1 ml NaCl 0,9 % lalu diaduk. Kemudian diteteskan ke kamar hitung untuk diperiksa dengan mikroskop. Perhitungan dilakukan pada dua kamar hitung (masing-masing 9 area/kotak dinyatakan dalam $CE/1,8 \text{ cm}^2$) (16).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pajanan Cd terhadap peningkatan risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK), dengan mengukur kadar kolesterol dan CEC darah tikus putih. Rerata kadar CEC darah pada tiap kelompok perlakuan dinyatakan dalam $CE/1,8 \text{ cm}^2$ dan disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Rerata kadar CEC darah tikus putih pada beberapa kelompok perlakuan

Hasil penelitian pada gambar 19 menunjukkan bahwa rerata CEC darah pada kelompok P0, P1 dan P2 masing-masing sebesar 0, 1,2 dan 4,2 CE/1,8 cm². Rerata kadar CEC darah tertinggi terdapat pada kelompok P2 dan terendah pada kelompok P0.

Data hasil pengukuran kadar CEC darah pada masing-masing kelompok perlakuan kemudian dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Hasil uji tersebut didapatkan $P < 0,05$ ($P = 0,000$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa data hasil pengukuran rerata kadar CEC darah tidak berdistribusi normal. Selanjutnya data hasil pengukuran rerata kadar glukosa darah pada masing-masing periode pemaparan dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil uji tersebut didapatkan $P < 0,05$ ($P = 0,000$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa data hasil pengukuran rerata kadar CEC darah tidak bersifat homogen.

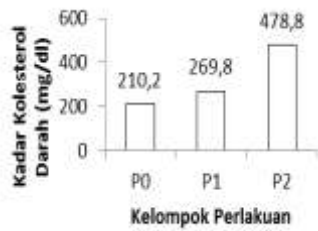
Hasil uji normalitas dan homogenitas rerata kadar CEC darah menunjukkan bahwa data tersebut bersifat tidak normal dan tidak homogen. Dikarenakan data bersifat tidak normal dan tidak homogen, maka untuk mengetahui pengaruh pajanan Cd terhadap kadar CEC dilakukan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil analisis

menunjukkan bahwa pajanan Cd mempengaruhi kadar CEC secara bermakna ($P = 0,01$; $P < 0,05$). Selanjutnya, untuk mengetahui perbedaan antar masing-masing kelompok perlakuan dilakukan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar CEC darah antar masing-masing kelompok perlakuan. Hasil analisis disajikan pada tabel 1.

Tabel 1 Kesimpulan uji *Mann-Whitney* rerata kadar CEC darah tikus putih antar kelompok perlakuan

Kelompok	Nilai P	Kesimpulan
P0 – P1	0,000	Berbeda bermakna
P0 – P2	0,000	Berbeda bermakna
P1 – P2	0,000	Berbeda bermakna

Penelitian ini juga mengkaji pengaruh pajanan Cd terhadap kadar kolesterol darah tikus putih. Hasil pengukuran kadar kolesterol darah pada beberapa kelompok perlakuan disajikan gambar 2. Hasil penelitian pada gambar 2 menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol darah pada kelompok P0, P1 dan P2 masing-masing sebesar 210,2, 269,8 dan 478,8 mg/dl. Rerata kadar kolesterol darah tertinggi terdapat pada kelompok P2 dan terendah pada kelompok P0. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol darah pada dua kelompok perlakuan (P1 dan P2) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (P0).



Gambar 2. Rerata kadar kolesterol darah tikus putih pada beberapa kelompok perlakuan

Data hasil pengukuran kolesterol darah kemudian dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Hasil uji tersebut didapatkan $P > 0,05$ ($P = 0,415$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa data hasil pengukuran rerata kadar kolesterol darah berdistribusi normal. Selanjutnya data hasil pengukuran rerata kadar kolesterol darah dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil uji tersebut didapatkan $P > 0,05$ ($P = 0,788$). Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa data hasil

pengukuran rerata kadar kolesterol darah bersifat homogen.

Hasil uji normalitas dan homogenitas rerata kadar kolesterol darah menunjukkan bahwa data tersebut bersifat normal dan homogen. Selanjutnya, untuk mengetahui pengaruh pajanan Cd terhadap kadar kolesterol darah dilakukan uji *One Way Anova*. Hasil analisis menunjukkan bahwa pajanan Cd mempengaruhi kadar kolesterol darah secara bermakna ($P = 0,000$; $p < 0,05$). Dikarenakan hasil analisis uji *Anova* menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka pada data tersebut dilakukan uji lanjutan menggunakan uji *Post Hoc Tukey HSD*. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar kolesterol darah antar tiap-tiap kelompok perlakuan. Hasil analisis disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Kesimpulan uji *Post Hoc Tukey HSD* rerata kadar kolesterol darah tikus putih antar kelompok perlakuan

Kelompok	Nilai P	Kesimpulan
P0 – P1	0,004	Berbeda bermakna
P0 – P2	0,000	Berbeda bermakna
P1 – P2	0,002	Berbeda bermakna

Keterangan : nilai $P < 0,05$ berarti terdapat perbedaan bermakna

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pajanan Cd dapat meningkatkan kadar CEC. Perubahan kadar CEC bergantung pada lama pajanan Cd. Hal tersebut berarti semakin lama pajanan Cd, maka kadar CEC akan semakin meningkat. CEC merupakan penanda dari kerusakan atau disfungsi endotel dan kerusakan pembuluh darah.¹⁶ Hal ini didasarkan oleh beberapa penelitian

terdahulu yang menyebutkan bahwa pada pasien-pasien yang mengalami penyakit jantung dan pembuluh darah, seperti infark miokard akut, *unstable angina*, dan gagal jantung kongestif mengalami peningkatan kadar CEC secara bermakna dibandingkan orang sehat.¹⁷

Patomekasime Cd dalam menyebabkan kerusakan endotel diduga melalui beberapa mekanisme,

antara lain yaitu pajanan Cd yang dapat memicu pembentukan senyawa oksigen reaktif (SOR) dan penurunan

aktivitas antioksidan, sehingga mengakibatkan terjadinya stres oksidatif pada pembuluh darah. Hal ini didasarkan oleh penelitian Kanter *et al*¹⁸ yang menyebutkan bahwa pajanan Cd secara subkutan dengan dosis 0,49 mg Cd/kgBB/hari selama 20 hari dapat meningkatkan kadar malondialdehid (MDA) pada plasma tikus secara bermakna ($P < 0,01$). Penelitian Olayinka *et al*¹⁹ juga menyebutkan bahwa pajanan Cd dengan konsentrasi 8 mg/kgBB melalui air minum dapat menurunkan aktivitas enzim superoksid dismutase (SOD) dan katalase plasma secara bermakna ($P < 0,05$). Peningkatan SOR tersebut selanjutnya dapat mengakibatkan penurunan produksi dan bioavailabilitas nitrit oksida (NO), sehingga memicu terjadinya vasokonstriksi, agregasi platelet, adhesi neutrophil yang berakhir pada disfungsi endotel.¹⁷

Cd dapat berikatan secara kovalen dengan gugus -SH pada tapak aktif reseptor muskarinik, sehingga menurunkan reseptor tersebut terhadap asetilkolin. Hal ini dapat mengganggu aktivitas enzim nitrit oksida sintetase (eNOS) untuk menghasilkan NO, sehingga menyebabkan vasokonstriksi yang persisten dan berakhir pada disfungsi endotel. Hal ini didasarkan oleh hasil penelitian Yoopan *et al*²⁰, yang menyebutkan bahwa pajanan Cd secara subkronik melalui air minum dengan konsentrasi 5, 10, dan 50 ppm dapat menurunkan ekspresi reseptor asetilkolin dan enzim eNOS secara bermakna.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pajanan Cd dapat meningkatkan kadar kolesterol darah secara bermakna. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian John *et al*²¹ yang menyebutkan bahwa pemberian Cd secara intraperitoneum dengan dosis 6 mg/kgBB per hari selama 15 hari terbukti dapat meningkatkan kadar kolesterol serum secara bermakna ($P < 0,05$). Penelitian Ghosh dan Indra²² juga membuktikan bahwa pemberian Cd 5 mg/kgBB intragastrik selama 30 hari dapat meningkatkan kadar kolesterol total secara bermakna ($P < 0,05$).

Peningkatan kadar kolesterol ini diduga melalui beberapa mekanisme, antara lain pajanan Cd yang dapat meningkatkan aktivitas 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktase (HMG-CoA reduktase) yang berfungsi mengkatalisis perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat, yang merupakan prekursor awal kolesterol.¹⁸ Peningkatan aktivitas ini disebabkan oleh produksi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) dan interleukin-1 β (IL-1 β) yang dapat meningkatkan ekspresi gen HMG-CoA reduktase. Selain itu, produksi sitokin tersebut diketahui juga dapat menghambat ekspresi dari 7 α -hidroksilase yang berfungsi pada proses katabolisme kolesterol. Kedua hal tersebut dapat meningkatkan kadar kolesterol di dalam darah.²³⁻²⁴ Selain itu pajanan Cd dapat juga menurunkan aktivitas lesitin kolesterol asil transferase (LCAT). LCAT merupakan enzim yang berfungsi dalam proses esterifikasi dan transesterifikasi beberapa fraksi lipoprotein seperti *High Density Lipoprotein* (HDL), *Very Low Density*

Lipoprotein (VLDL), dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang berada pada sirkulasi darah. Penurunan aktivitas LCAT diketahui dapat meningkatkan kadar kolesterol di dalam darah. Hal ini didasarkan oleh beberapa penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa penurunan aktivitas LCAT berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol pada plasma tikus yang terpajan Cd.²⁵

Pajanan Cd juga diketahui dapat menurunkan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPO). Enzim ini berfungsi pada proses katabolisme trigliserid dan asam lemak bebas dari kilomikron dan VLDL. Hal ini juga dapat meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserid di dalam darah.²³

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa beberapa hal, antara lain: Paparan Cd dengan konsentrasi 3 mg/l melalui air minum dapat meningkatkan risiko Penyakit Jantung Koroner yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol darah dan peningkatan sirkulasi endotelial sel; paparan Cd dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah tikus putih; paparan Cd dapat mempengaruhi kadar CEC darah tikus putih; serta terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar kolesterol darah dan kadar CEC darah tikus putih yang terpajan dengan yang tidak terpajan Cd.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. (2009). Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 15 (1): 157-166.
2. Lau HLC, Kwong JSW, Yeung F, Chau PH, Woo J. (2012). Yoga for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Review*. 12 (CD009506). DOI: 10.1002/14651858.CD009506.pub 2.
3. Sumarti S. (2010). Faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner pada usia dewasa muda yang dirawat di instalasi jantung dan pembuluh darah Rumah Sakit Dokter Kariadi. *Tesis*. Semarang: Universitas Diponegoro.
4. Irnizarifka. (2011). *Buku Saku Jantung Dasar*. Bogor: Penerbit Ghalia Indonesia.
5. Bugajska J, Michalak JM, Jedryka-Goral A, Sagan A, Konarska M. (2009). Coronary heart disease risk factors and cardiovascular risk in physical workers and managers. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. 15 (1): 35-43.
6. Rosenlund M. (2005). Environmental factors in cardiovascular disease. *Doctoral Thesis*. Institute of Environmental Medicine Karolinska Institute Stockholm: Sweden.
7. Peguero JG, Arenas I, Lamas GA. (2014). Chelation therapy and cardiovascular disease: Connecting scientific silos to benefit cardiac patients. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 24: 232-240.
8. Kazantzis G. (2004). Cadmium, Osteoporosis and Calcium Metabolism, *BioMetals*, 17:493-498.

9. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu CM, Pastor-Barriuso R, Guallar E. (2012). Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environmental Health Perspective*. 120: 1017–1022.
10. Majumder S, Muley A, Kolluru GK, Saurabh S, Tamilarasan KP, Chandrasekhar S, Reddy HB, Purohit S, Chatterjee S. (2008). Cadmium reduces nitric oxide production by impairing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Biochemical Cellular Biology*. 86: 1–10.
11. Goon PKY, Boos CJ, Stonelake PS, Blann AD, Lip GYH. (2006). Detection and quantification of mature circulating endothelial cells using flow cytometry and immunomagnetic beads: A methodological comparison. *Thrombosis Haemostasis*. 96: 45–52.
12. Azou BL, Fernandez P, Bareille R, Beneteau M, Bourget C, Cambar J, Bordenave L. (2005). In vitro endothelial cell susceptibility to xenobiotics: Comparison of three cell types. *Cell Biology and Toxicology*. 21 (1): 127-137.
13. Chatterjee PK, Vinodini NA, Amemarsoofi A, Nayanatara AK, Pai SR, Suman VB. (2013). Hypolipidemic effect of *Moringa oleifera* leaf extract in cadmium exposed rats. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2 (9): 4718-4723.
14. Abam EO, Oladipo FY, Atasié VN, Obayomi AA. (2013). Effect of walnut (*Tetracarpidium conophorum*)-oil on cadmium-induced alterations in lipid metabolism in male albino rats. *Food and Public Health*. 3 (4): 169-175.
15. Suhartono E, Bakhriansyah M, Handayani R. (2010). Efek ekstrak *Stenochlaena palustris* terhadap jumlah circulating endothelial cells *Marmota caligata* setelah didemamkan. *Majalah Farmasi Indonesia*. 21 (3): 166-170.
16. Arifin H, Fahrefi M, Dharma S. (2013). Pengaruh frkasi air herba seledri (*Apium graveolens L.*) terhadap kadar kolesterol total mencit putih jantan hiperkolesterol. *Prosiding Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III* 2013.
17. Suhartono E, Iskandar, Hamidah S, Arifin YF, Phytochemical constituents and neuroprotective effect of leaves of gemor (*Nothaphoebe coriacea*) on cadmium-induced neurotoxicity in rats: An in vitro study. *Int J Toxicol Pharm Res* 2015; 7 (6): 297-302.
18. Kanter M, Aksu B, Akpolat M, Tarladacalisir YT, Aktas C, Uysal H. (2009). Vitamin E protects against oxidative damage caused by cadmium in the blood of rats. *European Journal of General Medicine*. 6 (3): 154-160.
19. Olayinka ET, Ore A, Akinnowo OO. (2011). Protective role of ethanolic extract of *Sorghum bicolor* leaf sheath against cadmium-induced oxidative stress in rats. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2 (4): 254-260.

20. Yoopan N, Watcharasit P, Wongsawatkul O, Piyachaturawat P, Satayavivad J. (2007). Attenuation of eNOS expression in cadmium-induced hypertensive rats. Elsevier Ireland Ltd. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.11.002.
21. John NAA, Shobana G, Keerthana K. (2014). Protective effect of Coriander sativum L. on cadmium induced toxicity in albino rats. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3 (8): 525-534.
22. Ghosh K, Indra N. (2015). Hypoglycemic and Hypolipidemic potential of Centella asiatica ethanolic extract on cadmium intoxicated albino rats. International Journal of Recent Scientific Research. 6 (7): 5327-5332.
23. Asicioglu E, Yavuz DG, Koc M, Ozben B, Yazici D, Deyneli O, Akalin S. (2010). Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*. 162: 711-717.
24. Martínez-Sales V, Sanchez-Lazaro I, Vila V, Almenar L, Contreras T, Reganon E. (2011). Circulating endothelial cells in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Disease Markers*. 31 (2):75-82.
25. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. (2009). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic Journal of Cardiology*. 50: 402-409.