

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sirosis Hati

Sirosis hati (SH) adalah suatu keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatic yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi dari arsitektur hepar dan pembentukan nodulus regeneratif.^{1,2}

Kejadian di Indonesia menunjukkan bahwa pria lebih banyak dari wanita (2,4-5:1), dimana kelompok terbanyak didapati pada dekade kelima. Sedangkan angka kejadian sirosis hati dari hasil otopsi sekitar 2,4% di negara Barat.^{1,2}

Lebih dari 40% pasien Sirosis hati asimtomatik, pada keadaan ini sirosis ditemukan waktu pemeriksaan rutin kesehatan atau pada waktu autopsi. Keseluruhan insiden sirosis di Amerika diperkirakan 360 per 100.000 penduduk dan menimbulkan sekitar 35.000 kematian pertahun. Sirosis merupakan penyebab kematian kesembilan di AS dan bertanggungjawab terhadap 1,2% dari seluruh kematian di AS. Belum ada data resmi nasional tentang sirosis hati di Indonesia, namun dari beberapa laporan rumah sakit umum pemerintah di Indonesia secara keseluruhan prevalensi sirosis adalah 3,5% seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat. Di Medan dalam kurun waktu 4 tahun dijumpai pasien sirosis hati sebanyak 819 (4%) dari seluruh pasien di bagian penyakit dalam.^{1,2}

Penyebab utama sirosis di Amerika adalah hepatitis C (26%), penyakit hati alkoholik (21%), hepatitis C plus penyakit hati alkoholik (15%), kriptogenik (18%),

hepatitis B, yang bersamaan dengan hepatitis D (15%), dan penyebab lain (5%)
 Sedangkan di Indonesia terutama akibat infeksi virus hepatitis B dan C. Hasil penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa virus hepatitis B menyebabkan sirosis sebesar 40-50% dan virus hepatitis C 30-40%, sedangkan 10-20% penyebabnya tidak diketahui, alkohol sebagai penyebab sirosis hati di Indonesia mungkin frekuensinya kecil sekali karena belum ada datanya. ^{1,2}

Tabel 1. Sebab-sebab sirosis dan atau hepatitis kronis. ¹

Penyakit Infeksi
Bruselosis
Ekinokokus
Skistosomiasis
Toksoplasmosis
Hepatitis virus (hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, sitomegalovirus)
Penyakit Keturunan dan Metabolik
Defisiensi α_1 -antitripsin
Sindrom Fanconi
Galaktosemia
Penyakit Gaucher
Penyakit simpanan glikogen
Hemokromatosis
Intoleransi fluktosa herediter
Tirosinemia herediter
Penyakit Wilson
Obat dan Toksin
Alkohol
Amiodaron
Arsenik
Obstruksi bilier
Penyakit perlemakan hati non alkoholik
Sirosis bilier primer
Kolangitis sklerosis primer
Penyebab Lain atau Tidak Terbukti
Penyakit usus inflamasi kronik
Fibrosis kistik
Pintas jejunoileal
Sarkoidosis

Gambaran patologi hati biasanya mengkerut, berbentuk tidak teratur, dan terdiri dari nodulus sel hati yang dipisahkan oleh pita fibrosis yang padat dan lebar. Gambaran mikroskopik konsisten dengan gambaran makroskopik. Ukuran nodulus sangat bervariasi, dengan sejumlah besar jaringan ikat memisahkan pulau parenkim regenerasi yang susunannya tidak teratur.¹

Patogenesis sirosis menurut penelitian terakhir, memperlihatkan adanya peranan sel stelata (*stellate cell*), yang berperan dalam keseimbangan matriks ekstraseluler dan proses degradasi, jika terpapar faktor tertentu secara terus menerus (misal hepatitis virus, bahan-bahan hepatotoksik) maka sel stelata akan menjadi sel yang membentuk kolagen dan jika terus berlangsung maka jaringan hati normal akan diganti oleh jaringan ikat.¹

Penegakan diagnosa sirosis hati saat ini terdiri atas pemeriksaan fisik, laboratorium dan USG. Pada kasus tertentu diperlukan pemeriksaan biopsi hati karena sulit membedakan hepatitis kronik aktif yang berat dengan sirosis hati.¹

2.2. Skor Child Pugh

Pada tahun 1964, *Child dan Turcotte* mempublikasikan tentang kriteria empiris yang mereka temukan untuk menilai cadangan fungsi hati pada penderita sirosis hati. Variabel penting yang mereka ajukan ada 5 jenis yaitu kadar serum bilirubin, serum albumin, ascites, gangguan neurologis dan status nutrisi. Kemudian pada tahun 1973, Pugh dkk memodifikasi kriteria Child, dimana variabel status nutrisi pada kriteria sebelumnya digantikan dengan waktu protrombin. Untuk kadar albumin, Pugh memberikan batasan terendah 2,8 mg/dL

dimana pada kriteria Child batasan terendahnya 3 mg/dL. Selanjutnya kriteria tersebut dikenal dengan modifikasi Child Pugh. Kelima variabel masing-masing dibagi menjadi 3 kelompok yaitu A, B dan C, yang diberi skor 1, 2 dan 3 secara berturut-turut, sehingga berdasarkan nilai total dari kriteria ini dapat diklasifikasikan dalam 3 tingkatan yakni tingkat Child Pugh A dengan skor 5-6, tingkat Child Pugh B dengan skor 7-9 dan Child Pugh C dengan skor total 10-15 (tabel 2).^{1,2}

Tabel 2. Skor Child Pugh ^{dikutip dari 1}

Skor	1	2	3
Serum bilirubin (mg/dL)	< 2	2 – 3	> 3
Serum albumin (mg/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Ascites	tidak ada	mudah dikontrol	sulit dikontrol
Gangguan neurologi	tidak ada	minimal	koma lanjut
Waktu protrombin (detik) [≠]	< 4	4 – 6	>6

[≠] : selisih waktu protrombin dengan kontrol (detik)

Sampai saat ini kriteria yang dipakai sebagai parameter dalam upaya menentukan prognostik sirosis hati adalah skor modifikasi Child Pugh. Kriteria ini juga dapat dipakai untuk menilai keberhasilan terapi konservatif.²

Prognosis sirosis hati berdasarkan skor kriteria Child Pugh yang dihubungkan dengan angka mortalitas terhadap tindakan operasi adalah Child Pugh A 10-15%, Child Pugh B ± 30% dan Child Pugh C > 60%.^{1,2}

2.2.1. Serum bilirubin

Bilirubin adalah suatu pigmen kuning dengan struktur tetrapireol yang tidak larut dalam air, berasal dari destruksi sel darah merah (75%), katabolisma protein hem (22%) dan inaktivasi eritropoesis sum-sum tulang (3%). Bilirubin yang tidak terkonyugasi, di hati akan mengalami konyugasi dengan enzim glukoronil transferase. Selanjutnya bilirubin terkonyugasi akan dikonversi menjadi urobilinogen di colon dan sebagian direabsorpsi dan diekskresikan ginjal dalam bentuk urobilinogen dan dikeluarkan bersama dengan feses sebagai sterkobilin.^{1,2}

Pemeriksaan bilirubin ini dapat dengan menggunakan metode *van den Bergh assay*, dimana dapat ditentukan tingkat bilirubin total dalam serum dan jumlah bilirubin terkonyugasi ataupun tak terkonyugasi. Pada sirosis hati akan dijumpai peningkatan produksi bilirubin.^{1,2}

2.2.2. Serum albumin

Albumin merupakan protein plasma terbanyak dalam tubuh manusia. Kadarnya berkisar antara 3,5-5,5 g/dL dan merupakan 60% dari seluruh protein plasma. Kadar albumin darah merupakan hasil kecepatan sintesis hati dikurangi kecepatan degradasi dan distribusi albumin kedalam ruang intra dan ekstra vaskuler.^{1,2}

Sintesa albumin terutama dihati yaitu sebanyak 9-12 g/hari pada orang dewasa normal dan merupakan 25% dari total protein hati setiap hari. Katabolisma albumin terjadi di sel hati, dimana sebanyak \pm 15% albumin yang sudah tua usianya akan diurai kembali menjadi berbagai komponen asam amino

yang kemudian siap digunakan untuk berbagai sintesis protein yang dibutuhkan tubuh. Sisanya sebanyak 40-60% di sel otot dan kulit. Distribusi albumin terjadi di dalam pembuluh darah maupun di luar pembuluh darah (cairan intertital). Pada sirosis hati akan dijumpai rendahnya produksi albumin.^{1,29}

2.2.3. Waktu protrombin

Protrombin (faktor II), faktor VII, IX dan X merupakan faktor koagulasi yang dihasilkan oleh hati dimana dalam pembentukannya memerlukan vitamin K. Vitamin K ini pun dihasilkan di hati. Adapun peranan vitamin K pada tahap karboksilasi gugus gamma glutamil.^{1,2}

Waktu protrombin pertama kali diperkenalkan oleh Quick tahun 1935 dimana prinsip pemeriksaan ini, mengukur lamanya waktu yang dibutuhkan dalam detik untuk pembentukan fibrin dari plasma sitrat, setelah penambahan tromboplastin jaringan dan ion kalsium dalam jumlah optimal. Hasil pemeriksaan waktu protrombin tergantung dari beberapa hal seperti pengambilan bahan, penanganan bahan pemeriksaan, macam reagen yang dipakai dan teknik pemeriksaan. Waktu protrombin merupakan ukuran sintesis sel hati dan pada sirosis hati akan dijumpai pemanjangan waktu protrombin.^{1,2}

2.3 *Hepatogenous diabetes*

Pada penyakit hati kronis, seperti Sirosis Hati dilaporkan terjadi gangguan sensitifitas insulin yang diikuti dengan perubahan metabolisme glukosa seperti tingginya prevalensi resistensi insulin dan intoleransi glukosa. Hampir semua

pasien sirosis hati mengalami resistensi insulin, 60-80% adalah intoleransi glukosa, dan kira-kira 20% berkembang menjadi Diabetes Melitus.³

Hubungan antara penyakit hati kronis dengan gangguan metabolisme glukosa telah diketahui dengan nama *hepatogenous diabetes*. Gangguan metabolisme glukosa menjadi lebih buruk sejalan dengan progresi hepatitis kronis menjadi SH. Patogenesis terjadinya DM yang terjadi pada pasien SH (*hepatogenous diabetes*) sangat kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti, tetapi diduga berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin yang ditandai dengan hiperglikemia dan hiperinsulinemia.⁸

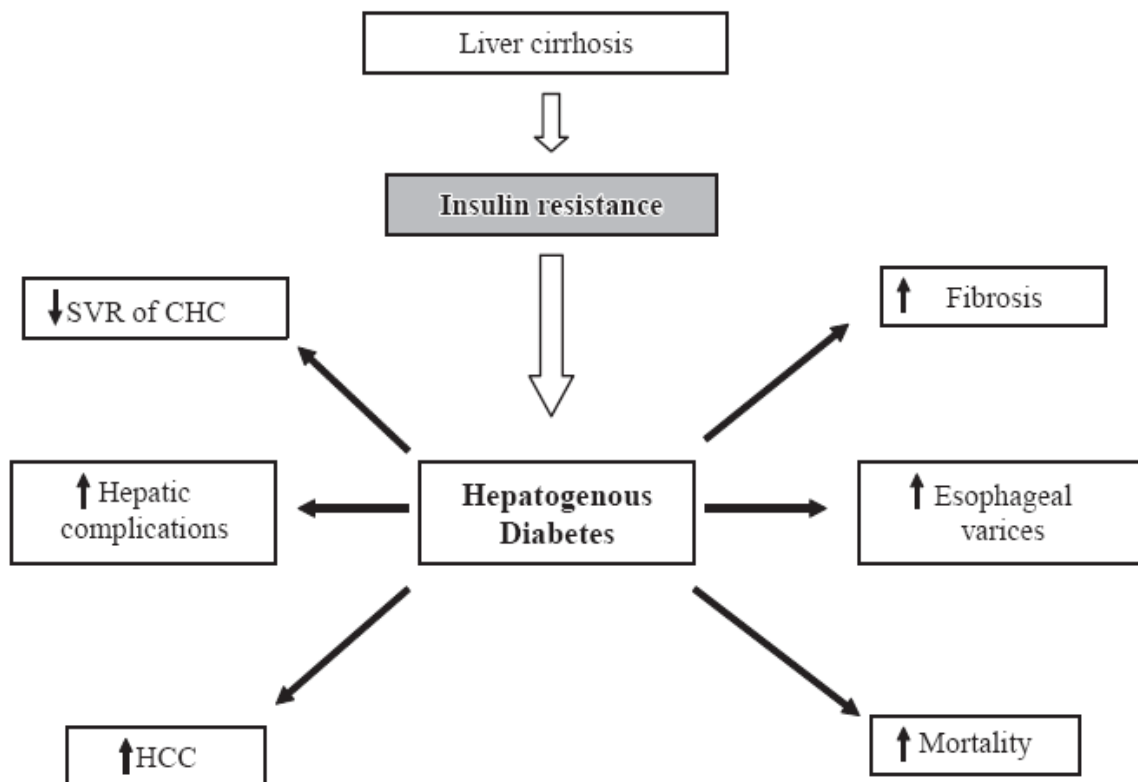
Hati memegang peranan penting dalam metabolisme glukosa dimana hati dapat menyimpan glikogen dan memproduksi glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Pada keadaan fisiologis, hepatosit merupakan tempat utama metabolisme glukosa hati, namun metabolisme insulin dilakukan oleh sel hati non parenkimal yaitu sel Kupffer, sel endotelial sinusoidal dan *hepatic stellate cells* (HSC) yang berkontribusi terhadap degradasi insulin dan terlibat dalam modulasi metabolisme glukosa hepatosit selama proses inflamasi via pengeluaran sitokin. Insulin merupakan mediator utama pada hemostasis glukosa dan setiap perubahan aksinya akan menyebabkan gangguan metabolisme glukosa.⁸

Pada keadaan terjadinya kerusakan pada hati, maka terjadi gangguan pada hemostasis metabolisme glukosa oleh karena terjadinya resistensi insulin dan gangguan sensitivitas sel β pankreas. Resistensi insulin terjadi pada jaringan otot, hati dan lemak. Sementara itu, etiologi dari penyakit hati sangat penting terhadap insidensi diabetes, *non alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*, alkohol,

virus hepatitis C, dan hemokromatosis sering dihubungkan dengan diabetes.

22,30

Intoleransi glukosa dan DM terjadi pada lebih dari 40% dan 17% pasien hepatitis C kronik. Mekanisme bagaimana HCV menyebabkan terjadinya resistensi insulin masih belum jelas diketahui. Telah diketahui bahwa HCV menginduksi resistensi tanpa memandang indeks massa tubuh dan stadium fibrosis dan pada percobaan pada binatang didapatkan bahwa *protein core* HCV dan TNF α dapat menginduksi resistensi insulin, steatosis, dan DM. ^{23,30,38}

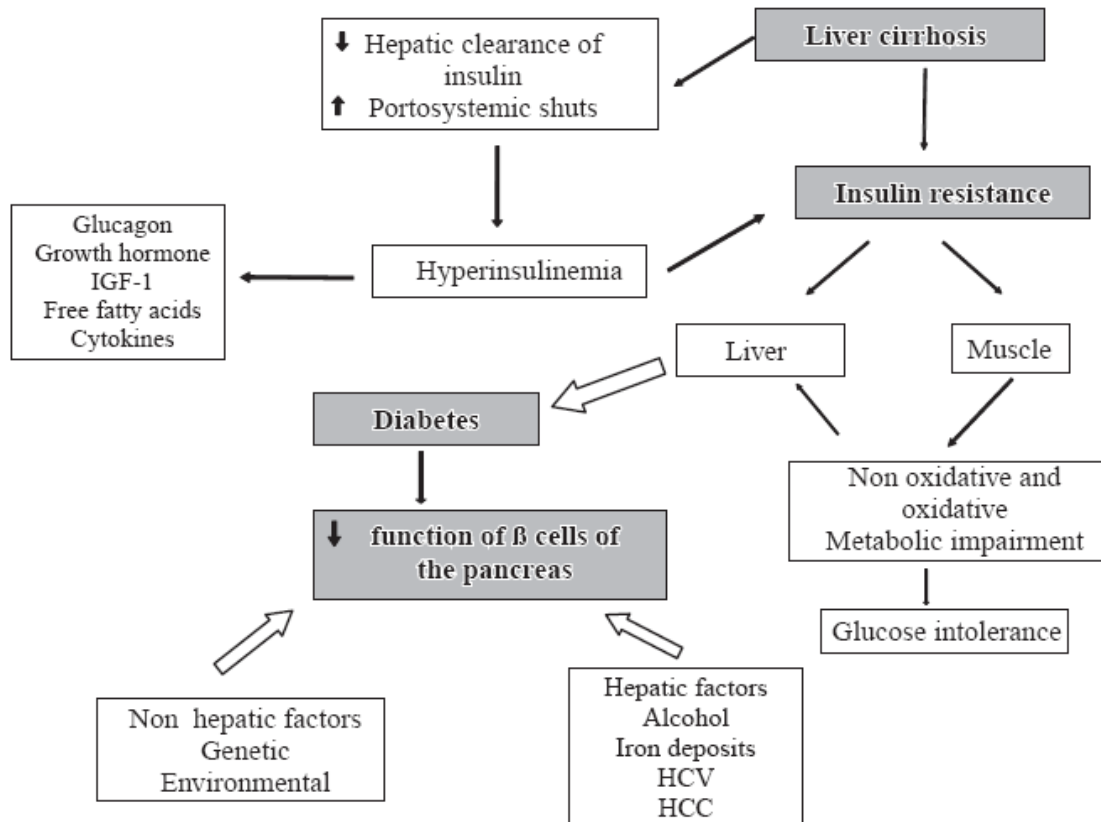


Gambar 1. pengaruh HD dan resistensi insulin pada penyakit hati kronis ³⁰

Hepatogenous diabetes (HD) berhubungan dengan penurunan *sustained viral response* (SVR) dan progresi fibrosis yang cepat pada pasien hepatitis C

kronis. HD juga dapat meningkatkan komplikasi dari sirosis seperti varises esofagus dan gagal hati serta peningkatan mortalitas. HD juga merupakan faktor resiko untuk terjadinya komplikasi *hepatocellular carcinoma (HCC)*.³⁰

Patofisiologi dari HD sangat kompleks dan tidak diketahui pasti. Resistensi insulin memegang peranan penting terhadap gangguan metabolisme glukosa. Disebutkan bahwa penurunan ekstraksi insulin oleh hati yang rusak dan adanya *shunt* portosistemik akan menghasilkan hiperinsulinemia dan diperberat dengan peningkatan kadar hormon kontra insulin seperti glukagon, hormon pertumbuhan, *insulin like growth factor*, dan sitokin. Namun studi terbaru pada pasien sirosis hati Child B menyatakan bahwa hiperinsulinemia terjadi karena penurunan sensitifitas sel β pankreas sementara gangguan ekstraksi insulin oleh hati tidak memegang peranan. Dan menjadi perdebatan juga apakah faktor genetik dan lingkungan dan penyebab penyakit hati seperti HCV, alkohol dapat mengganggu sekresi insulin oleh sel β pankreas. Sebagai kesimpulan, tampaknya gangguan toleransi glukosa dapat dihasilkan dari 2 gangguan yang terjadi secara simultan yaitu resistensi insulin dan tidak adekuatnya sekresi sel β pankreas untuk mengeluarkan insulin dalam mengatasi gangguan kerja insulin sehingga akhirnya menyebabkan hiperglikemia puasa dan profil toleransi glukosa diabetes.^{30,35,36}



Gambar 2. Patofisiologi Hepatogenous Diabetes.³⁰

Perin PC dkk (1985) menyebutkan bahwa hiperglikemia pada SH disebabkan oleh sensitifitas terhadap insulin yang berkurang (defek reseptor) dan/atau berkurangnya respon terhadap insulin (defek post reseptor). Pada SH, sensitifitas dan respon insulin terhadap reseptor di otot dan hati menurun. Akibatnya terjadi gangguan pemasukan glukosa di reseptor.¹⁰

Sementara itu Letiexe,dkk (1993) menyatakan bahwa hiperinsulinemia yang terjadi bukanlah disebabkan karena hipersekresi pankreas tetapi karena menurunnya klirens insulin hepatic.¹³ Pada penyakit hati kronis seperti juga pada kondisi inflamasi lainnya sitokin proinflamasi seperti *tumour necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin* (IL)-6, IL-1 yang berasal dari sirkulasi sistemik dan

produksi lokal, akan mengganggu kerja insulin serta merangsang terjadinya resistensi insulin.^{8,38}

2.4. ADIPONEKTIN

Adiponektin yang juga dikenal sebagai *complement-related protein 30* (ACRP30), merupakan protein spesifik jaringan adipose yang memiliki banyak gene transcript 1 (apM1) atau adipoQ yang terdiri dari 244 asam amino dan termasuk dalam grup *adipocytokines* yang terutama disintesa di jaringan lemak.⁴ Adiponektin merupakan suatu protein dengan berat molekul 30 kDa, yang terdiri dari suatu domain kolagen dengan terminal amino dan domain globular dengan terminal karboksil. Konsentrasi adiponektin plasma sangat tinggi dengan konsentrasinya berkisar antara 5-10 µg/ml, dan merupakan 0,01% dari total protein plasma.^{9,15,18,31}

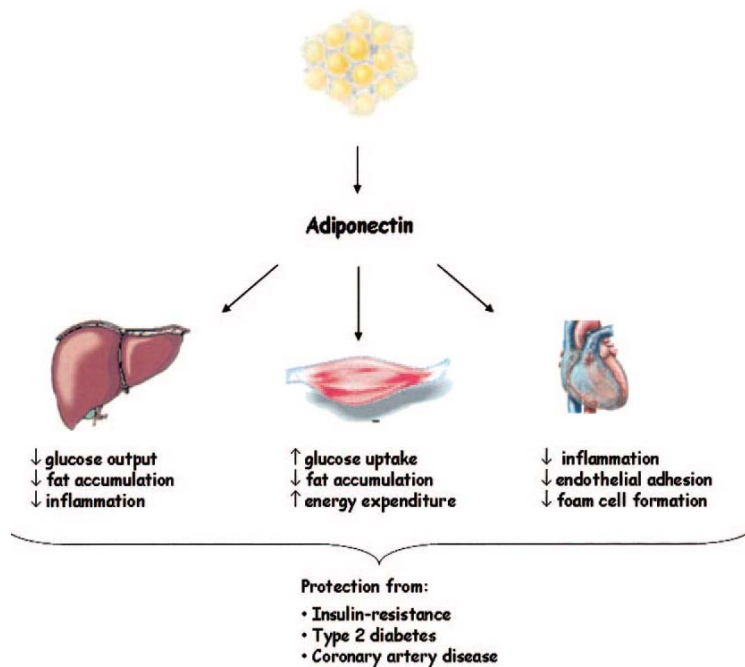
Jaringan adipose telah diketahui selain berfungsi untuk penyimpanan dan mobilisasi lemak, juga didapat bahwa jaringan adipose banyak memiliki molekul aktif. Adiponektin telah diketahui berkurang pada subjek dengan obesitas.^{43,44} Selain dari itu kadar adiponektin juga diketahui menurun pada resisten insulin, DM tipe 2 dan dislipidemia. Beberapa studi yang telah dilakukan pada hewan dan manusia mendapatkan bahwa adiponektin dapat meningkatkan sensitivitas insulin, mempunyai efek anti inflamasi dan anti aterogenik dan dapat memperbaiki profil lemak.^{31,33}

Dua bentuk reseptor adiponektin telah diketahui yaitu AdipoR1 dan AdipoR2. AdipoR1 merupakan reseptor yang afinitasnya tinggi terhadap domain globular terminal C dan sangat rendah terhadap adiponektin utuh. AdipoR1 diekspresikan sangat besar pada otot skletal, sedangkan adipoR2 pada jaringan hepatic. Reseptor-reseptor adiponektin diekspresikan dalam sel β pankreas, makrofag dan lesi aterosklerotik.^{15,18,29}

Walaupun peranan fisiologi adiponektin belum sepenuhnya diketahui, data terbaru telah memberikan bukti bahwa hormon ini mempengaruhi beberapa komponen dari Sindroma Metabolik. Studi sebelumnya pada manusia kadar adiponektin plasma berkorelasi secara negatif dengan indeks massa tubuh dan massa lemak tubuh, insulin dan glukosa darah puasa, tingkat resistensi insulin, tekanan darah sistolik dan diastolik serta kolesterol total dan trigliserida plasma. Pemberian adiponektin pada tikus menghasilkan penurunan gula darah, asam lemak bebas dan trigliserida, disamping itu juga terjadi penurunan produksi glukosa darah di hati. Data lain menunjukkan bahwa adiponektin juga memiliki anti aterogenik dan antiinflamasi^{4, 27}

Hubungan kuat yang dijumpai antara adiponektin dan sensitivitas insulin sistemik telah didapat baik secara *in vivo* maupun *in vitro* pada tikus, hewan-hewan lain, dan manusia. Penyuntikan adiponektin kepada model tikus diabetes ternyata dapat menurunkan kadar gula darah. Studi yang dilakukan oleh *Yamauchi* dkk mendapati efek yang sama, yaitu adiponektin dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki hiperglikemia pada model tikus.³¹

Tampaknya ada hubungan antara adiponektin dan massa lemak pada manusia, tidak seperti leptin, kadar adiponektin secara signifikan berkurang pada pasien obesitas dibandingkan pasien yang kurus.^{9,17} *Arita dkk* menunjukkan bahwa kadar adiponektin plasma 3,7 µg/dl pada grup yang obesitas, sedangkan pada grup yang tidak obesitas didapatkan kadar adiponektin rata-rata adalah 8,7 µg/dl. Adiponektin juga merupakan satu-satunya protein spesifik jaringan lemak yang diregulasi secara negatif pada pasien obesitas.^{14,17}



Gambar 3. peranan fisiologi adiponektin pada berbagai organ.¹⁶

Adiponektin juga diketahui dapat memodulasi kerja insulin. Pada manusia kadar adiponektin plasma secara langsung berkorelasi dengan sensitifitas insulin, sehingga dengan demikian kadarnya berkurang pada pasien obesitas dan DM tipe 2. Adiponektin akan merangsang hati mempengaruhi insulin dalam memetabolisme glukosa, dimana pemberian adiponektin akan menghambat

ekspresi dari enzim glukoneogenik hati dan produksi glukosa endogen oleh hati. Selain itu adiponektin juga meningkatkan oksidasi asam lemak bebas dan merupakan antagonis TNF, suatu sitokin yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan kerusakan hati.^{5,23}

Kadar adiponektin menurun pada pasien DM tipe 2, pasien obesitas dengan resistensi insulin dan penyakit arteri koroner. Kadar adiponektin plasma dipengaruhi juga oleh status nutrisi sehingga diduga juga peningkatan kadar adiponektin pada SH disebabkan pada pasien tersebut biasanya cenderung terjadi malnutrisi.^{3,31}

2.5. Adiponektin dan Sirosis Hati

Sampai pada hari ini, belum ada informasi yang didapat dari literatur mengenai bagaimana perubahan kadar adiponektin plasma pada pasien sirosis dan gangguan-gangguan metabolik yang disebabkan. ⁴

Sensitivitas insulin dan fungsi hati menunjukkan suatu hubungan dua arah dimana bila fungsi hati normal, maka respon tubuh normal terhadap insulin, sedangkan sensitivitas insulin yang abnormal akan menyebabkan kerusakan hati. Hati juga merupakan tempat utama *clearance* insulin. ^{5,36}

Sirosis hati merupakan penyakit katabolik, yang dikarakteristikan dengan berbagai perubahan metabolisme yang berat berupa terjadinya peningkatan pengeluaran energi, mengalami penurunan massa lemak tubuh seperti juga massa sel tubuh, dan menunjukkan peningkatan penggunaan energi dari lemak. Perubahan hormonal yang terjadi juga terdiri dari peningkatan kadar gula darah

puasa, insulin dan katekolamin dan terjadinya resistensi insulin. Selain itu juga pasien SH dikarakteristikan dengan suatu keadaan inflamasi yang kronis dengan peningkatan kadar IL-6, IL-1 β dan TNF- α .^{4,38}

Saat ini adiponektin yang merupakan protein spesifik jaringan adiposa telah menjadi perhatian dalam penelitian. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adiponektin memiliki efek anti diabetes, anti obesitas, anti aterogenik dan anti inflamasi , sehingga membuatnya menjadi merupakan salah satu kandidat yang menjanjikan dalam pengobatan obesitas dalam sindroma metabolik . Adiponektin juga memiliki efek langsung terhadap hepatosit melalui reseptor AdipoR2 dan memiliki antiinflamasi melalui peran antagonisnya melawan TNF α . Hal ini memberikan suatu pendapat bahwa terdapat peranan hepatoprotektif yang potensial dari adiponektin melawan fibrosis hati dan sirosis hati.⁶

Penelitian sebelumnya menemukan bahwa peningkatan kadar adiponektin pada pasien SH berkorelasi positif dengan tingkat keparahan SH dan secara negatif dengan sintesis protein hepatic. Para peneliti menyarankan bahwa adiponektin mungkin dapat digunakan sebagai salah satu marker terhadap kerusakan sel-sel hati dan tujuan penggunaan adiponektin untuk mengobati resistensi insulin dan diabetes dibatasi hanya untuk pasien tanpa penyakit hati.⁶

Studi yang dilakukan oleh *Kasser dkk* (2005),mendapatkan bahwa kadar adiponektin meningkat pada pasien SH dibandingkan kontrol, dimana kadar adiponektin ini meningkat pada setiap grup dan tidak tergantung pada etiologi dari penyakit hatinya, yang mengesankan bahwa peningkatan adiponektin di sirkulasi merupakan gambaran yang umum terjadi pada pasien SH, dan jika

dianalisa kadar adiponektin pada SH berdasarkan stadium klinisnya didapatkan bahwa peningkatan adiponektin secara signifikan meningkat pada penyakit hati yang lebih lanjut. Hal ini memberi asumsi bahwa adiponektin dapat menjadi indikator keparahan dari penyakit hati kronis. Selain itu mereka tidak menemukan hubungan antara adiponektin dengan sensitifitas insulin sehingga mereka menyatakan bahwa kadar adiponektin yang rendah bukanlah syarat untuk terjadinya penurunan sensitifitas insulin seperti yang dapat diprediksi demikian pada pasien yang bukan SH. Hal ini mengimplikasikan bahwa ada faktor-faktor lain diluar adiponektin yang terlibat dalam terjadinya resistensi insulin pada pasien SH.⁷

Hasil yang sama juga didapatkan oleh *Sohara dkk*, dimana mereka mendapatkan kadar adiponektin plasma yang tinggi pada penderita SH, dan kadar ini meningkat secara proporsional sejalan dengan peningkatan keparahan SH. Sementara kadar adiponektin plasma dan insulin juga berkorelasi dengan progresi klasifikasi *Child Pugh*. Peningkatan insulin plasma pada pasien SH dihasilkan dari hubungan yang kompleks antara kemampuan sel β untuk mengkompensasi keadaan resistensi insulin, tingkat gangguan degradasi insulin di hati dan hipertensi portal. Peningkatan adiponektin yang didapatkan sejalan dengan keparahan SH juga kemungkinan disebabkan oleh karena hati merupakan organ utama dalam metabolisme adiponektin.^{3,27}

Apakah yang menjadi konsekuensi dari peningkatan adiponektin pada pasien SH? Pemberian adiponektin telah ditunjukkan akan meningkatkan kerja insulin, karena itu kadar adiponektin menurun pada pasien obesitas dan DM

tipe2. Adiponektin dapat bekerja secara langsung pada hati dengan menurunkan produksi glukosa hati. Intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia sering terjadi pada pasien SH. Hiperinsulinemia ini terjadi karena peningkatan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan penurunan pengambilan insulin dari sirkulasi, sehingga diduga peningkatan adiponektin di sirkulasi dapat merupakan usaha patofisiologikal dari organisme untuk melawan penurunan sensitivitas insulin pada pasien SH, dan juga menggambarkan mekanisme antiinflamasi tubuh pada penyakit hati kronis.^{7,25}