

KORELASI JUMLAH SEL MONOSIT DENGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA PASIEN HIPERKOLESTEROLEMIA DI RUMAH SAKIT X KOTA KEDIRI

CORELATION BETWEEN TOTAL MONOCYTE AND CHOLESTEROL LEVEL ON HYPERCHOLESTEROLEMIC PATIENT IN RUMAH SAKIT UMUM DAERAH X KEDIRI

Fathul Hidayatul Hasanah

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 15 Maret 2016
Disetujui 18 Mei 2016
Dipublikasikan 16 Juni 2016

Kata Kunci:

Hiperkolesterolemia,
Monosit
Sitokin Proinflamasi

Keywords:

*Hypercholesterolemia,
Monocyte,
Proinflammatory
Cytokines .*

Abstrak

Latar Belakang: Hiperkolesterolemia dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi dan stress oksidatif yang dapat mengaktivasi sel monosit sebagai respon proinflamasi. Sitokin proinflamasi dan stress oksidatif, diduga merupakan penyebab primer sindrom metabolik. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya korelasi jumlah monosit dengan kadar kolesterol total pada pasien hiperkolesterolemia. **Metode:** Desain penelitian adalah studi *cross-sectional* dengan teknik sampling secara *Purposive*. Pasien hiperkolesterolemia dirawat di RSUD Kediri dengan kadar kolesterol >200 mg/dk dan rentang leukosit $4-10 \times 10^3$ sel/ml **Hasil:** Berdasarkan hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara jumlah monosit dengan kadar kolesterol total dengan nilai $p = 0.038 (<0.05)$, berkorelasi positif dengan tingkat korelasi sedang yang ditunjukkan oleh nilai $r = 0.380$, dengan jumlah monosit 0.48×10^3 sel / μ l. **Simpulan dan saran:** Ada korelasi antara kadar kolesterol total dengan jumlah sel monosit pada pasien hiperkolesterolemia, peningkatan kadar kolesterol total akan meningkatkan jumlah monosit. Penelitian selanjutnya perlu memperhatikan C-Reactive Protein sebagai penanda adanya infeksi dalam inklusi

Abstract

Background: Hypercholesterolemia can increase proinflammatory cytokines secretion and stress oxidative. Increased inflammatory cytokines can activate monocytes as a pro-inflammation response Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress which is suggested as the primary cause of metabolic syndrome. **Objective:** This study aims to reveal the correlation between number of monocytes with total cholesterol levels in hypercholesterolemic patients. **Methods:** The study design was cross-sectional Study with purposive sampling technique. Hypercholesterolemic patients who are ambulatory or inpatient care at the General Hospital X Kediri, with cholesterol levels > 200 mg / dl, leukocytes $4-10 \times 10^3$ cells / ml were counted using . Data was analyzed using Pearson correlation test after normality tes of data was performed . **Results:** Pearson correlation test showed that there is a correlation between the number of monocytes with total cholesterol with $p = 0.038 (<0.05)$, was positively correlated with the level of correlation is being shown by the value $r = 0.380$, with the number of monocytes 0.48×10^3 cells / ml. **Conclusion and Recommendation:** There is a correlation between total cholesterol and the number of monocytes in hypercholesterolemic patients, increased total cholesterol levels would increase the number of monocytes Further studies need to notice C-reactive protein as a marker of infection in inclusion

Korespondensi :

Mahasiswa Program Studi Pascasarjana Bioteknologi Universitas Negeri Jember. E-mail: 131313dafair@gmail.com

PENDAHULUAN

Arus globalisasi tidak hanya membawa dampak positif disegala bidang seperti informasi dan teknologi, namun sangat berpengaruh terhadap gaya hidup terutama aktivitas dan pola makan. Makanan tinggi kalori dan cepat saji kini mudah didapat di setiap tempat, hal ini sangat membantu disela kegiatan rutin yang padat. Asupan kalori yang tinggi dengan pemakaian energi yang rendah, akan menyimpan banyak kalori dalam bentuk lemak¹. Masyarakat saat ini mudah terpapar kelebihan gizi terbukti dengan meningkatnya permasalahan kesehatan dan prevalensi penyakit yang disebabkan oleh kelebihan asupan kalori seperti diabetes melitus, obesitas, dan hiperkolesterolemia².

Hiperkolesterolemia adalah peningkatan kadar kolesterol dalam darah batas normal ≤ 200 mg/dl³. Keadaan hiperkolesterolemia dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi terutama Interleukin-1 α , *Tumor Necrosis Factor- α* , *C-Reactive Protein*⁴. Keadaan hiperkolesterol juga memicu stres oksidatif, dikarenakan peningkatan radikal bebas dari reaksi peroksidasi lipid. Sekresi sitokin proinflamasi pada keadaan hiperkolesterolemia mengaktifasi sel-sel inflamasi terutama monosit, makrofag dan limfosit, dimana sel makrofag merupakan penanda paling jelas dari reaksi inflamasi pada hiperkolesterolemia⁵.

Abnormal produksi adiposa, sekresi adipokin, stres oksidatif dan disregulasi respon proinflamasi pada jaringan otot dan hati berkontribusi terhadap perkembangan sindrom metabolik. Sindroma metabolik adalah sekumpulan faktor terhadap penyakit kardiovaskuler dan metabolik⁶ yang meliputi resisten insulin, obesitas sentral, dislipidemia, hipertensi¹. Angka kejadian penyakit sindrom metabolik meningkat seiring dengan

peningkatan penyakit yang diperantarai hiperkolesterol seperti obesitas dan kardiovaskuler.

Peningkatan sindrom metabolik di Korea meningkat secara signifikan dari 24,9% pada tahun 1998, 29,2% pada tahun 2001, dan 30,4% pada 2005 menjadi 31,3% pada tahun 2007⁷. Prevalensi sindroma metabolik di Bali meningkat seiring dengan meningkatnya kejadian obesitas terutama obesitas sentral, dari 1840 subjek penelitian 972 (52,8%) pria dan 868 (47,2%) wanita dengan rerata usia $44,1 \pm 14,4$ tahun⁸. Pasien sindrom metabolik (*The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) 1.65 kali lebih resiko menderita penyakit kardiovaskuler, sedangkan bila menggunakan kriteria WHO (*World Health Organization*) 2.60 kali berisiko menderita penyakit jantung koroner⁹.

Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan bahwa adanya korelasi jumlah sel monosit dengan kadar kolesterol total pada pasien hiperkolesterol, sehingga dapat digunakan sebagai gambaran adanya peningkatan respon proinflamasi ataupun stres oksidatif akibat keadaan hiperkolesterol. Deteksi dini terhadap peningkatan respon proinflamasi pada keadaan hiperkolesterol dapat mencegah timbulnya kekacauan metabolisme yang kompleks.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan belah lintang (*cross-sectional*) dan teknik sampling *purposive*. Subyek penelitian adalah 30 pasien hiperkolesterolemia (kolesterol total >200 mg/dl) di rumah, jumlah leukosit 4.000-11.000 sel/ul, tidak sedang atau dalam masa penyembuhan penyakit infeksi yang dirawat di Rumah Sakit Umum X Kota Kediri. Pemeriksaan hitung jumlah monosit

dikerjakan menggunakan *hematology analyzer* dan kadar kolesterol total dengan fotometer *Caretin NB-201*. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji normalitas data *kolmogorov-smirnov* dan uji korelasi *pearson*. Signifikasi yang digunakan 5% (0.05) dengan taraf kepercayaan 95%.

Perhitungan Jumlah Monosit Preanalitik tidak ada persiapan khusus untuk pasien, sampel yang digunakan darah EDTA, persiapan alat serta dilakukan *Quality control* dalam hal ini lakukan dengan menggunakan material *Quality control XS-Cheek* (level Low, normal, high), prinsip *Sysmex XS-800i* adalah *Fluoresence Flow Cytometry*. Analitik : 1) Siapkan bahan pemeriksaan (darah EDTA) dan homogenkan melalui dinding tabung, 2) Lakukan oerder terlebih dahulu pada worklist, 3) Klik regist (F9) dan masukkan sampel No jenis Test, Pasien ID dan data pasien (bila ada), akhiri tekan OK, 4) Klik manual (F2) dan ketik Sample No (no yang baru sesuai work list) tekan OK, 5) Letakkan sampel yang telah dihomogenkan pada sample probe kemudian tekan tombol START, 6) Hasil dapat dilihat pada Sample Explorer (F7) atau data Browser (F8). Post analitik : Nilai normal monosit : $0.2-0.8 \times 10^9/L$.

Kadar Kolesterol Total Preanalitik : pasien puasa selama 10–12 jam pada malam hari, metode CHOD-PAP (*Cholesterol oksidase-PAP*), pemeriksaan menggunakan sampel plasma. Analitik : Menyiapkan 4 tabung serologi dengan komposisi larutan tersaji pada Tabel 1. Dicampur dengan baik, kemudian diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20-25°C. Dibaca absorbansi sampel dan standart terhadap blanko pada panjang gelombang 546 nm. Larutan kemudian dibaca pada alat *Caretium NB-201*. Post analitik : Nilai normal kolesterol total : ≤ 200 mg/dl (*diasys kit cholesterol FS*, 2012).

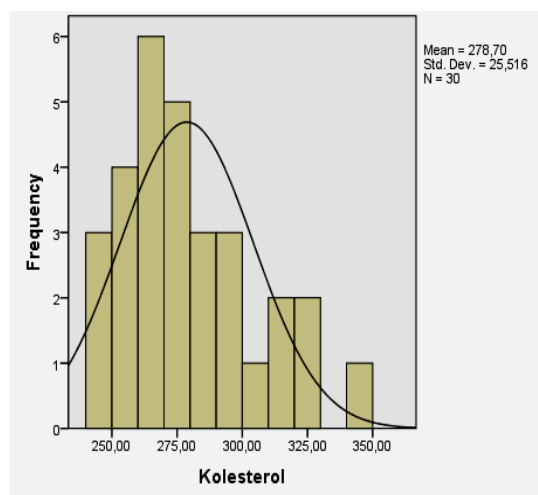
Tabel 1. Komposisi laurtan pengukuran kadar kolesterol total dalam ul

	Blanko	Standar	Test	Kontrol
Kontrol	-	-	-	10
Standar	-	10	-	-
Test	-	-	10	-
Reagen	1000	1000	1000	1000

HASIL PENELITIAN

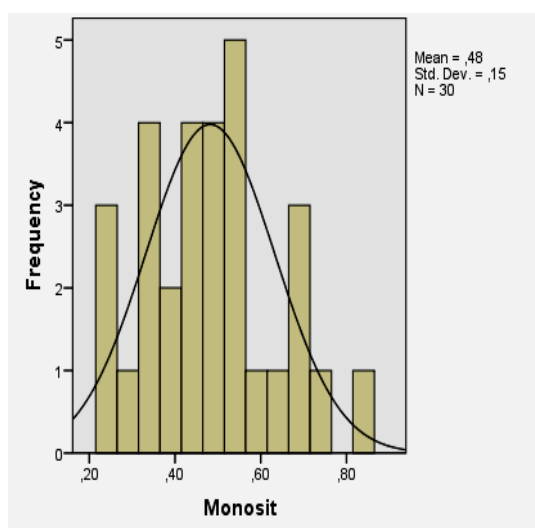
Karakteristik 30 responden dalam penelitian ini yang merupakan pasien hiperkolesterolemia di Rumah Sakit Umum X Kota Kediri dan telah memenuhi kriteria inklusi serta tidak memiliki kriteria eksklusi. Usia rata-rata respeonden penelitian 53 tahun. 57% adalah laki-laki dan 43% perempuan.

Hasil pengukuran kolesterol yang diperoleh diketahui kadar kolesterol total rata-rata dari 30 respoden hiperkolesterolemia adalah 278.70 mg/dl (Gambar 1).



Gambar 1. Histogram kadar kolesterol total

Sampel dilakukan penghitungan jumlah monosit pada keadaan hiperkolesterolemia. Hasil yang diperoleh menunjukkan rata-rata jumlah monosit pada keadaan hiperkolesterolemia adalah 0.48×10^3 sel/ μ l dari 30 responden (Gambar 2).



Gambar 2. Histogram Jumlah Monosit

Sebelum dilakukan analisis korelasi secara statistik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data penelitian. Berdasarkan uji normalitas kolmogorov-Smirnov (tabel 2) nilai p dari kolesterol total 0.200 dan monosit 0.200, oleh karena nilai p kolesterol total dan monosit berada > 0.05 sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi atau sebaran data normal dan dapat dilanjutkan pada uji korelasi *Pearson*. Nilai p value $> \alpha$ (0.05) merupakan bukti bahwa hipotesa nol ditolak dan hipotesa satu diterima.

Tabel 2. Hasil uji normalitas data kolmogorov-smirnov

	Statistik	df	Sig
Kolesterol	0.111	30	0.200
Monosit	0.092	30	0.200

Setelah diketahui data terdistribusi normal, maka selanjutnya data dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson* (Tabel 3). Hasil analisis mendapatkan nilai $\text{sig} < 0.05$, ($p=0.038$) yang menunjukkan adanya korelasi antara kadar kolesterol total dengan jumlah sel monosit yang bermakna. Nilai koefisien korelasi *Pearson* sebesar 0.380 menunjukkan korelasi positif atau searah dengan kekuatan

korelasi sedang, sehingga dapat dikatakan bahwa peningkatan kadar kolesterol total akan diikuti dengan peningkatan jumlah sel monosit.

Tabel 3. Hasil uji korelasi *Pearson*

	Statistik	df	Sig
Kolesterol	30	0.380	0.038
Monosit			

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan, bahwa terdapat korelasi jumlah monosit dengan kadar kolesterol total dengan $p = 0.038$ (<0.05). Koefisien korelasi dari jumlah monosit dengan kadar kolesterol total ($r = 0.380$), hal ini dapat menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif atau searah dengan tingkat korelasi sedang, sehingga jika terjadi peningkatan kadar kolesterol total akan diikuti dengan peningkatan jumlah monosit.

Hasil penelitian ini, mendukung teori dalam penelitian terdahulu bahwa keadaan hiperkolesterolemia dan mengonsumsi makanan pemicu naiknya kadar kolesterol dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi terutama *Interleukin-6* dan *Tumor Necrosis Factor- α* , dimana terjadi peningkatan 36% kadar *Interleukin-6* dan 58% kadar *Tumor Necrosis Factor- α* korelasi positif kadar *High Density Lipoprotein* dengan *Interleukin-1 β* ($r = 0.499$; $P < 0.001$) setelah mengonsumsi diet tinggi lemak¹⁰. Peningkatan asam lemak bebas pada keadaan hiperkolesterol merusak mekanisme fisiologis membran sel¹¹. Peningkatan kadar kolesterol berpengaruh terhadap sinyal aktivasi sel inflamasi dan polaritas permukaan sel, tidak hanya kadar total kolesterol didalam sel tetapi kadar kolesterol dalam sirkulasi berperan penting terhadap fungsi fisiologis lipid.

Keadaan hiperkolesterolemia juga memicu stres oksidatif, dikarenakan peningkatan radikal bebas dari reaksi peroksidasi lipid. Stres oksidatif dan peningkatan respon proinflamasi diduga merupakan penyebab primer terjadinya resisten insulin dan penyakit kardiovaskuler yang merupakan gambaran dari sindrom metabolik¹². Penelitian evaluasi terhadap aktivitas monosit pada pasien sindrom metabolik telah dilakukan oleh Ishwarlal *et al* (2012), dengan mengevaluasi ekspresi *Toll-Like Receptor 2 (TLR2)* dan *Toll-Like Receptor 4 (TLR4)* monosit, hasilnya menunjukkan ada peningkatan secara signifikan aktivitas dan ekspresi *Toll-like receptor* serta peningkatan pelepasan mediator sitokin proinflamasi berupa interleukin (*Interleukin-1 β* , *Interleukin-6*, dan *Interleukin-8*) dibandingkan subyek kontrol¹³.

Sekresi sitokin proinflamasi pada keadaan hiperkolesterol mengaktivasi sel-sel inflamasi terutama monosit, makrofag dan limfosit, dimana sel makrofag merupakan penanda paling jelas dari reaksi inflamasi pada hiperkolesterolemia⁵. Makrofag dan monosit teraktivasi oleh *TNF- α* (*Tumor Necrosis Factor- α*), *MCP-1* (*Monocyte chemoattractant protein-1*) dan *TGF- β* (*Transforming Growth Factor - β*)¹⁴. Monosit yang teraktivasi akan mengsekresi sitokin proinflamasi. Penelitian yang mengevaluasi produksi sitokin proinflamasi (*Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin-6*, *Interleukin-1 β* , *Interleukin-8* dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1*) and antiinflamasi (*Transforming Growth Factor- β* and *Interleukin-10*) monosit secara *in vitro* dengan menggunakan lipopolisakarida sebagai agen aktivasi dengan hasilnya menunjukkan sekresi *Tumor Necrosis Factor- α* , *Monocyte Chemoattractant Protein-1* yang

tinggi dan *Transforming Growth Factor- β* rendah¹⁵.

Peningkatan sitokin proinflamasi dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan mengganggu pengaturan glukosa dalam darah¹⁶. Sitokin proinflamasi adiposa *Interleukin-6* dan *Tumor necrosis Factor- α* , memiliki peranan terhadap terjadinya resisten insulin. Mekanisme utama untuk terjadinya resistensi insulin belum sepenuhnya diketahui tapi telah banyak dipelajari bahwa *IL-6* (*Interleukin-6*) dan *TNF- α* (*Tumor necrosis Factor- α*) menghambat fosforilasi serin dan ekspresi *GLUT-4* (*Glukosa Transport-4*), sehingga terjadi penurunan fosforilasi *tyrosine* dan mengurangi transfer pesan insulin yang diekspresikan sebagai resistensi insulin¹⁷.

Peningkatan respon proinflamasi dengan disekresikanya sitokin proinflamasi, juga memiliki hubungan dengan patofisiologi hipertensi walaupun topik ini masih merupakan bahasan penelitian. *Interleukin-6* mempengaruhi hati memproduksi *C-Reactive Protein* yang berkorelasi terhadap inflamasi dan kardiovaskuler¹⁸. Peningkatan *C-Reactive Protein* akan menghambat sintesis *Nitric Oxide* dan prostasiklin yang hasilnya adalah vasokonstriksi pada sel endotel¹⁹. *C-Reactive Protein* juga merangsang sel endotel melepaskan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (*ICAM-1*), *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (*VCAM-1*) dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1*²⁰. Pelepasan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (*ICAM-1*), *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (*VCAM-1*), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (*MCP-1*) dan peningkatan radikal bebas (*ox-LDL*) dapat menambah adhesi dan infiltrasi monosit terhadap sel endotel²¹.

Dislipidemia sering ditemui pada resistensi insulin atau meskipun dengan gula

darah terkontrol, resistensi insulin terjadi peningkatan lipolisis, sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam plasma yang selanjutnya akan meningkatkan *uptake* asam lemak bebas kedalam liver. Dislipidemia adalah gangguan atau perubahan pada kadar profil lipid dalam darah. Gangguan itu dapat berupa peningkatan kadar total kolesterol atau hiperkolesterolemia, penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), atau peningkatan kadar trigliserida dalam darah (hipertrigliserida)²². Mekanisme rendahnya *High Density Lipoprotein* (HDL) juga dapat disebabkan oleh peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi terutama *Interleukin-6*, dimana sitokin tersebut ikut berperan dalam proses menghambat kerja dari enzim lipoprotein lipase dalam peredaran darah¹⁰. *Interleukin-6* dan *Tumor Necrosis Factor-α* memiliki korelasi negatif terhadap kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan berkorelasi positif terhadap kadar kolesterol total²³.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dan pembahasan hubungan jumlah monosit dengan kadar kolesterol total pada pasien hiperkolesterolemia di Rumah Sakit X Kota Kediri yang dilakukan pada tanggal 26 Mei – 12 Juni 2014 dan berdasarkan hasil uji statistik menggunakan korelasi *Pearson* maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Jumlah monosit pada keadaan hiperkolesterolemia $0.48.10^3$ sel/ μ l
2. Terdapat korelasi antara jumlah monosit dengan kadar kolesterol total, dalam hal ini dibuktikan dengan korelasi *Pearson* diperoleh nilai $\text{sig} = 0.038$ (<0.05). Koefisien korelasi dari jumlah monosit dengan kadar kolesterol total ($r = 0.380$), hal ini dapat menunjukkan bahwa terdapat

korelasi positif atau searah dengan tingkat korelasi sedang, yang artinya jika terjadi peningkatan kadar kolesterol total akan diikuti dengan peningkatan jumlah monosit.

SARAN

Penelitian selanjutnya perlu memperhatikan *C-Reactive Protein* sebagai penanda adanya infeksi dalam inklusi. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan melihat korelasi jumlah sel monosit dengan kadar *Tumor Necrosis Factor-α* dan *Interleukin-6* pada pasien hiperkolesterolemia. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut melalui jalur stres oksidatif dengan melihat adanya penanda radikal lipid seperti *Malondialdehyde* dengan jumlah sel monosit, karena hiperkolesterol memiliki kecenderungan terhadap terjadinya stress oksidatif yang berperan penting dalam disregulasi jaringan adiposa. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang sel monosit dengan *Nitric Oxide*, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) pada pasien hiperkolesterolemia sehingga dapat di gunakan sebagai predictor adanya disfungsi endotel dan mencegah terjadinya arteriosclerosis

REFERENSI

1. Saifur, M. 2007. Patogenesis dan Terapi Sindroma Metabolik. *Jurnal Kardiologi Indonesia*.
2. Almatier S. 2009. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta.
3. Schlesinger, D.P. 2011. Raw food diets in companion animals: A critical review. *Canadian Veterinary Journal* 52(1).
4. Wakkad, Nayera E. Hassan, A., Hibba S., Zayat, S. 2010. Hypercholesterolemia enhances the release of proinflammatory

- cytokines in obese egyptian adolescents. *Journal of American Science* 6(8).
5. Beers. M.H, A.J Fletcher, T.V Jones. 2003. *Aneurysms and Aortic Dissection*. The Merck Manual of Medical Information, 2nd ed. USA, Merck & Co., Inc.
 6. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, Tsoukas MA, Geladari EV, Huh JY, Dincer F, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros C. 2013. Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinol Meta* 98.
 7. Lim, Soo Md, Hayley Shin, Jung Han Song, Soo Heon Kwak, Seon Mee Kang, Ji Won Yoon. 2011. Increasing Prevalence Of Metabolic Syndrome In Korea. *Diabetes Care* 34(6).
 8. Pande, M Dwipayana *et al.* 2011. *Prevalensi Sindroma Metabolik pada Populasi Penduduk Bali, Indonesia*. Denpasar: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah.
 9. Ford Earl S, Wayne H Giles, William H Dietz. 2007. *Prevalence Of The Metabolic Syndrome Among Us Adults*. Findings From Of The National Health and Nutrition Examination Survey.
 10. Han, S. N., Leka, L. S., Lichtenstein, A. H., Ausman, L. M., Schaefer, E.J., and Meydani, S. N. 2002. Effect of Hydrogenated and Saturated, Relative to Polyunsaturated, Fat on Immune and Inflammatory Responses Of Adults With Moderate Hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research* 43(3).
 11. Hwang, D. 2000. Fatty Acids And Immune Responses-A New Perspective In Searching For Clues To Mechanism. *Annual Review Nutrition* 20(1).
 12. Lopez-Candales A. Metabolic Syndrome X: A Comprehensive Review Of The Pathophysiology and Recommended Therapy. *J Med* 2001 32 (6).
 13. Ishwarlal Jialal, Beverley A. Huet, Harmeet Kaur, Alexander Chien, Sridevi Devaraj. 2011. Increased Toll-Like Receptor Activity in Patients With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 35(4).
 14. Vega, M. A., and A. L. Corbí. 2006. Human Macrophage Activation: Too Many Functions And Phenotypes For A Single Cell Type. *Immunologia* 25(4).
 15. Pinke, K.H., Calzavara, B., Faria, P.F., do Nascimento, M.P.P., Venturini, J. and Lara, V.S., 2013. Proinflammatory profile of in vitro monocytes in the ageing is affected by lymphocytes presence. *Immunity & Ageing* 10(1).
 16. Atsumi, T., Cho, Y.R., Leng, L., McDonald, C., Yu, T., Danton, C., Hong, E.G., Mitchell, R.A., Metz, C., Niwa, H. and Takeuchi, J., 2007. The Proinflammatory Cytokine Macrophage Migration Inhibitory Factor Regulates Glucose Metabolism During Systemic Inflammation. *The Journal of Immunology* 179(8).
 17. Kim JS , Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee YH, Shin EK. 2010. Atorvastatin Causes Insulin Resistance And Increases Ambient Glycemia In Hypercholesterolemic Patients. *J Am Coll Cardiol* 55 (12).
 18. Fantuzzi, G., 2005. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115(5).
 19. Venugopal, S.K., Devaraj, S., Yuhanna, I., Shaul, P. and Jialal, I. 2002. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and

- bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 106(12)
20. Pasceri, V., Chang, J., Willerson, J.T. and Yeh, E.T., 2001. Modulation Of C-Reactive Protein-Mediated Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induction In Human Endothelial Cells By Anti-Atherosclerosis Drugs. *Circulation* 103(21).
 21. Zwaka, T.P., Hombach, V. and Torzewski, J., 2001. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis. *Circulation* 103(9)
 22. Sudjianto, K., Purwastyastuti, Juwita, R. 2002. Dislipidemia Pada Lanjut Usia Di Kota Padang. *Makara Kesehatan* (6)2.
 23. Afolabi, O.K., Oyewo, E.B., Adekunle, A.S., Adedosu, O.T. and Adedeji, A.L., 2013. Oxidative indices correlate with dyslipidemia and pro-inflammatory cytokine levels in fluoride-exposed rats. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 64(4).