

TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN *HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT*
INSULIN RESISTANCE DENGAN *SOLUBLE CD40 LIGAND* PADA
SUBJEK NON DIABETES MELITUS**

*ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HOMEOSTASIS
MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE AND SOLUBLE
CD40 LIGAND IN NON-DIABETIC SUBJECTS*

NUR ISMI

P062221012



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

HALAMAN PENGANTAR

**ANALISIS HUBUNGAN *HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT*
INSULIN RESISTANCE DENGAN *SOLUBLE CD40 LIGAND* PADA
SUBJEK NON DIABETES MELITUS**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister Ilmu
Biomedik (M.Biomed)

Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana

Disusun dan Diajukan Oleh

NUR ISMI

P062221012

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS HUBUNGAN HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE DENGAN SOLUBLE CD40 LIGAND PADA SUBJEK NON DIABETES MELITUS

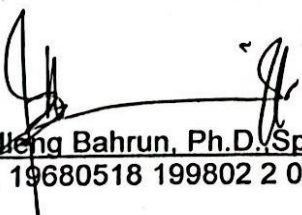
Disusun dan diajukan oleh

NUR ISMI
Nomor Pokok P062221012

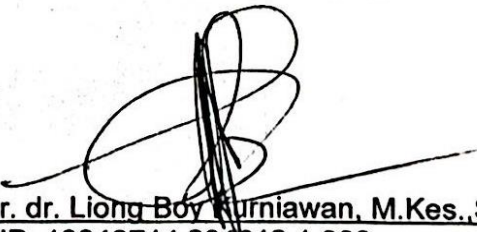
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 01 April 2024
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama


dr. Ueng Bahrun, Ph.D., Sp.PK(K)
NIP. 19680518 199802 2 001

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Liong Boy Furniawan, M.Kes., Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik


Prof. Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASI
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nur Ismi
NIM : P062221012
Program Studi : Ilmu Biomedik
Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 April 2024

Yang menyatakan,



Nur Ismi

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**ANALISIS HUBUNGAN HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE DENGAN SOLUBLE CD40 LIGAND PADA SUBJEK NON DIABETES MELITUS**" sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin
2. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), P.hD**, selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini
3. **Dr.dr.Liong Boy Kurniawan,M.Kes,Sp.PK(K)** selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan,bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
4. **Tim Penguji : Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KEMD**, selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Direktur dan Staf-staf Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa melaksanakan penelitian penulis
6. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian (HUM-RC) dan Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin beserta stafnya yang telah memberikan

izin, bimbingan serta bantuannya dalam pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.

7. Seluruh responden (pihak) yang telah bekerjasama dan memberikan dukungan materi maupun moral yang tidak dapat penulis tulis satu persatu.
8. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan Kak Nurma Andi Malli, Rahma Apriyani Rasyid, Vifriana, Ulfa Irfani Thamrin, Natalia Ratu yang telah memberikan bantuan moral, motivasi, dan semangat. Terimah kasih atas segala kebaikan dan ketulusannya, semoga kelak kita bertemu kembali dengan takdir kesuksesan masing-masing
9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada suami tercinta Muhammad Ramadhan, S.T, Anak tercinta Muhammad Fahim Ramadhan, kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Muh. Asdar Fatri, S.Pd, Ibunda Hj. Rahmatiah dan juga Ayah Mertua saya Ir. H. Sirajuddin, M.M dan Ibu mertua Hj. Marwiyah atas segala doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta dukungan yang luar biasa kepada penulis selama ini. Terima kasih juga kepada saudara(i) tercinta, Nur Asrawati, S.Pd.,M.Pd., dan Ahmad Parawansyah, S.Pd.,M.Pd.,Gr., ipar dan ponakan-ponakan tercinta, yang telah memberikan semangat, serta semua keluarga besar yang telah memberikan dukungan serta doa yang tulus sehingga tahap demi tahap proses pendidikan dapat diselesaikan penulis.

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.

“Demi pena dan segala apa yang dituliskannya, pena adalah lambang kejayaan”.
Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Makassar, 15 April 2024



Nur Ismi

ABSTRAK

Nur Ismi. Analisis Hubungan *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* Dengan *Soluble CD40 Ligand* pada Subjek Non Diabetes Melitus. (dibimbing oleh **Ulung Bahrun** dan **Liong Boy Kurniawan**)

Obesitas berhubungan erat dengan resistensi insulin, yang dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti diabetes melitus (DM) tipe II, penyakit kardiovaskular, dan sindrom metabolik. Salah satu metode yang dapat digunakan dalam mengevaluasi resistensi insulin adalah pengukuran HOMA-IR. sCD40L adalah bentuk larut dari molekul CD40L yang telah dilepaskan pada permukaan sel melalui proses proteolisis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan HOMA-IR dengan sCD40L pada subjek non DM. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 70 orang subjek non DM terdiri dari 36 subjek obesitas dan 34 subjek non obesitas, berdasarkan jenis kelamin terdiri dari 30 laki-laki dan 40 perempuan. Pemeriksaan sCD40L menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari nilai HOMA-IR ($p=0,001$) pada subjek obesitas (3,09) dibandingkan non obesitas (2,04), tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p=0,117$) antara kadar sCD40L subjek obesitas (1,90) maupun non obesitas (1,75) dan tidak ditemukan korelasi antara HOMA-IR dengan sCD40L pada subjek non DM ($p=0,507$ $r=0,081$). Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai HOMA-IR dengan kadar sCD40L pada subjek non DM.

Kata Kunci : *Obesitas, HOMA-IR, sCD40L*



	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

NUR ISMI. *Analysis of the Relationship between Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Soluble CD40 Ligand in Obese Non-Diabetic Subjects (supervised by Uleng Bahrun and Liong Boy Kurniawan).*

Obesity is strongly associated with insulin resistance that may contribute to various health issues such as type II diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease, and metabolic syndrome. One method that can be employed in evaluating insulin resistance is the measurement of HOMA-IR. sCD40L is the soluble form of the CD40L molecule that has been released on the cell surface through proteolysis process. The current study aims to evaluate the relationship between HOMA-IR and sCD40L in non-DM subjects. Observational analytic with a cross-sectional design was utilized, involving 70 non-DM subjects comprising 36 obese and 34 non-obese subjects, with gender distribution of 30 men and 40 women. Then, the sCD40L examination was conducted using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The findings revealed that a significant difference ($p=0.001$) was observed in HOMA-IR value between obese (3.09) and non-obese (2.04) subjects. However, there was no significant difference ($p=0.117$) in sCD40L levels between obese (1.90) and non-obese subjects (1.75). In addition, no correlation was found between HOMA-IR and sCD40L in non-DM subjects ($p=0.507$ $r=0.081$). According to the outcomes, it can be concluded that there is no significant relationship between the value of HOMA-IR and sCD40L levels in non-DM subjects.

Keywords: *Obesity, HOMA-IR, sCD40L*

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua/ Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	5
C. HIPOTESIS PENELITIAN.....	5
D. TUJUAN PENELITIAN.....	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus.....	5
E. MANFAAT PENELITIAN.....	6
1. Di bidang penelitian.....	6
2. Bagi peneliti	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. OBESITAS	7
1. Pengertian Obesitas.....	7
2. Prevalensi Obesitas	9

3. Pengukuran dan Klasifikasi.....	10
4. Etiologi Obesitas.....	12
5. Patofisiologi Obesitas.....	15
6. Resistensi Insulin pada subjek Obesitas	17
7. Hubungan Obesitas dengan Resistensi Insulin.....	19
8. Keadaan Protrombotik pada resistensi insulin	23
B. HOMA-IR	24
C. sCD40L	26
1. Definisi sCD40L	26
2. Struktur sCD40L.....	28
3. Ekspresi sCD40L.....	29
4. Fungsi sCD40L.....	30
5. Mekanisme Fisiologis	32
6. Makna Klinis	33
7. Hubungan Obesitas dengan sCD40L	34
8. Penelitian-penelitian terkait sCD40L.....	36
D. HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN sCD40L	38
D. METODE PENGUKURAN sCD40L.....	40
1. Metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	40
E. KERANGKA TEORI	41
F. KERANGKA KONSEP	42
BAB III METODE PENELITIAN.....	43
A. DESAIN PENELITIAN.....	43
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	43
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	43
D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	44
1. Kriteria Inklusi.....	44

2. Kriteria Eksklusi	44
E. DEFINISI OPERASIONAL	45
F. IZIN PENELITIAN	46
G. CARA KERJA.....	46
1. Alokasi Subjek.....	46
2. Prosedur Penelitian	46
3. Prosedur	47
H. ANALISIS DATA	53
I. ALUR PENELITIAN.....	55
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	56
A. Hasil Penelitian.....	56
B. Pembahasan.....	61
BAB V PENUTUP.....	68
A. Kesimpulan.....	68
B. Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi kelebihan berat badan pada orang Asia dewasa berdasarkan IMT	11
Tabel 2. Klasifikasi Risiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kemenkes RI	12
Tabel 3. Distribusi Frekuensi Variabel Jenis Kelamin dan Kelompok.....	56
Tabel 4. Analisis Deskriptif Variabel Umur, Kadar sCD40L dan Nilai HOMA-IR.....	57
Tabel 5. Uji Normalitas Kadar sCD40L dan Nilai HOMA-IR Subjek Penelitian.....	57
Tabel 6. Uji Perbandingan Nilai HOMA-IR dan Kadar sCD40L pada Subjek Obesitas dan Subjek Non Obesitas.....	59
Tabel 7. Uji Korelasi Variabel Nilai HOMA-IR dan Kadar sCD40L Keseluruhan Subjek Non Diabetes Melitus.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Regulasi keseimbangan energi.....	16
Gambar 2. Gangguan metabolisme berkelompok yang berkontribusi terhadap resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas.	21
Gambar 3. Infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa yang menyebabkan resistensi insulin	22
Gambar 4. Struktur reseptor CD40, CD40L dan sCD40L.....	29
Gambar 5. Interaksi CD40 – CD40L dalam aterogenesis.....	32
Gambar 6. <i>Scatterplot</i> data nilai HOMA-IR dan kadar sCD40L Keseluruhan Subjek Non Diabetes Melitus.....	60

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosin diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosin triphosphate</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CCK	: <i>Kolesistokinin</i>
CD40L	: <i>CD40 Ligand</i>
CMI	: <i>Cell-mediated immunity</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CV	: <i>Cardiovascular</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>
DENV-2	: <i>Dengue Virus-2</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus tipe 2</i>
ECLIA	: <i>Chemiluminescence Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
GDM	: <i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GLUT 4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency virus</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis model of insulin resistance</i>
HPA	: <i>Hipotalamus-hipofisis-adrenal</i>
HRP	: <i>Horseradish peroxidase</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IKK β	: <i>Inhibitor NF-κ Subunit B kinase β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate -1</i>
JNK	: <i>C-Jun N-terminal kinase</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>

M ²	: Meter
MCP-1	: <i>Monocytes chemoattractant protein-1</i>
MMP-2	: <i>Metaloproteinase matriks-2</i>
MMP-9	: <i>Metaloproteinase matriks-9</i>
NADP	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NK Cell	: <i>Natural Killer Cell</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NON DM	: Non Diabetes Melitus
NPY	: <i>Neuro Peptide Y</i>
PEPCK	: <i>Phosphoenolpyruvate carboxykinase</i>
PI3-K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
RE	: Retikulum Endoplasma
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
sCD40L	: <i>Soluble CD40 Ligand</i>
SS	: <i>Surgical sepsis</i>
SWS	: <i>Surgical without sepsis</i>
TD	: <i>Timus-Dependen</i>
Th	: <i>T- Helper</i>
TI	: <i>Timus-independen</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor- α</i>
TPOAb	: <i>Thyroid Peroxidative Antibodies</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Negara Indonesia saat ini masih dihadapkan dengan berbagai permasalahan kesehatan, salah satunya adalah obesitas. Berdasarkan data Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018, menunjukkan bahwa sebanyak 3,8% obesitas pada balita dan 21,8% obesitas usia 18 tahun ke atas, dan angka ini tetap sama hingga 2024 (Kemenkes RI, 2022). Secara global, terdapat 1,9 miliar dan 609 juta orang dewasa diperkirakan kelebihan berat badan dan obesitas masing-masing pada tahun 2015, mewakili sekitar 39% populasi dunia. Obesitas meningkat hampir tiga kali lipat sejak tahun 1975, dan diperkirakan 51% populasi akan mengalami obesitas pada tahun 2030. Obesitas mempengaruhi hampir semua fungsi fisiologis tubuh dan menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat karena akan meningkatkan risiko berbagai kondisi penyakit, seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan masih banyak lagi masalah kesehatan lainnya. (Chooi et al., 2018)

Obesitas adalah penyakit multifaktor kompleks dengan penumpukan lemak tubuh yang menyebabkan efek negatif pada kesehatan. Indeks massa tubuh (IMT) yang meningkat merupakan faktor risiko penyakit tidak menular seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, dan gangguan muskuloskeletal, yang akan mengakibatkan penurunan kualitas hidup manusia. Penyebab utama obesitas adalah ketidakseimbangan energi jangka panjang antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan. (Lin, 2021)

Obesitas adalah penyakit metabolik dan inflamasi yang telah menjadi epidemi dan prevalensinya telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir serta dianggap sebagai penyakit tidak menular kronis yang paling banyak ditemukan di dunia. Obesitas berhubungan erat dengan resistensi insulin, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes melitus tipe II (Bereket et al., 2012).

Beberapa proses terlibat dalam hubungan antara obesitas dan peradangan, termasuk hipertrofi dan hiperplasia adiposit, rekrutmen

makrofag, peningkatan hipoksia, peningkatan stres oksidatif dan peningkatan sekresi sitokin inflamasi seperti *Tumor necrosis factor* (TNF), Interleukin 6 (IL-6) dan *Monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Sitokin memberikan efek yang besar pada sensitivitas insulin di hati, jaringan perifer dan homeostasis endotel pembuluh darah. (Luciardi et al., 2018).

Keadaan obesitas selalu dikaitkan dengan menumpuknya jumlah jaringan lemak atau adiposa. Jaringan lemak pada sentral tubuh yang menghasilkan banyak asam lemak bebas akan menyebabkan peningkatan perpindahan asam lemak bebas ke hati melalui drainase vena porta. Dengan banyaknya asam lemak bebas pada hati, lemak visceral akan mengeluarkan sitokin inflamasi melalui vena porta. Hal ini dapat menyebabkan resistensi insulin pada hati, yang mengakibatkan peningkatan produksi glukosa yang tidak terkontrol. Keterbatasan kemampuan jaringan adiposa untuk hipertrofi terutama kompartemen lemak perifer dan subkutan maka asam lemak bebas akan berlebihan pada jaringan adiposa dan non-adiposa. Akibatnya, akumulasi lemak ektopik dan derivat aktif asam lemak bebas terjadi karena jaringan non adiposa tidak dapat mengoksidasi dan menyimpan asam lemak bebas yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti diabetes melitus tipe II, penyakit kardiovaskular dan penyakit sindrom metabolik lainnya. (Paleva, 2019)

Hipertrofi adiposit menyebabkan hipoksia lokal pada retikulum endoplasma (RE) sel, kematian adiposit, dan infiltrasi makrofag. Jika hal ini terus terjadi, sekresi sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin (IL) -6, interleukin (IL) -1, interferon (IFN), dan *monocytes chemoattractant protein* (MCP)-1 akan meningkat. Ini akan menyebabkan inflamasi lokal dan sistemik yang dapat mengganggu pensinyalan insulin. Setelah sitokin pro-inflamasi dilepaskan, akan terjadi aktivasi *c-jun N-terminal kinase* (JNK) dan kompleks *I κ B kinase* (IKK). Aktivasi JNK dan IKK dapat menyebabkan resistensi insulin dengan meningkatkan fosforilasi serin yang bersifat inhibisi dari Insulin receptor substrate (IRS)-1, yang merupakan bagian penting dari kaskade pensinyalan insulin. (Paleva, 2019)

Peradangan sistemik tingkat rendah pada resistensi insulin memicu gangguan sistem hemostatik melalui berbagai mekanisme, termasuk

peningkatan aktivasi trombosit, peningkatan koagulasi, gangguan fibrinolisis, dan disfungsi endotel. Hiperglikemia kronis dan hiperinsulinemia meningkatkan ekspresi ligan CD40 (CD40L) dalam trombosit yang bersirkulasi. CD40 *ligand* yang larut menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit, sehingga meningkatkan pertumbuhan dan stabilitas pembentukan trombus. Secara klinis, kadar sCD40L mencerminkan peningkatan aktivasi trombosit dan berkorelasi dengan kejadian trombotik. (Santilli F, 2019)

Peradangan sistemik tingkat rendah pada resistensi insulin juga memicu aktivasi berbagai sel termasuk sel T, sel B, monosit dan sel endotel. Efek dari aktivasi banyak sel ini kemudian akan memicu pelepasan sCD40L ke sirkulasi. Semua proses ini bersama-sama akan membentuk lingkaran peradangan yang dapat memperparah resistensi insulin dan berkontribusi pada perkembangan diabetes tipe II serta masalah kesehatan lainnya. (Henn V *et al.*, 2011)

Soluble CD40 Ligand adalah bentuk larut dari molekul CD40L yang telah dilepaskan pada permukaan sel melalui proses proteolisis, melibatkan pemotongan enzimatik dari molekul CD40L yang terikat pada permukaan sel sehingga dapat beredar di dalam cairan tubuh dalam bentuk larut. *Soluble CD40 ligand* mempunyai sifat dan karakteristik antara lain; sCD40L merupakan bentuk yang dapat larut sehingga dapat beredar dalam aliran darah dan berinteraksi dengan berbagai sel target dalam tubuh; berperan dalam mengatur sistem kekebalan dan merangsang respon imun; dan berperan dalam berbagai kondisi penyakit termasuk penyakit kardiovaskular, peradangan, dan penyakit autoimun. (Liang *et al.*, 2021)

Resistensi insulin dan peningkatan disfungsi pankreas sel beta dapat menyebabkan keadaan protrombotik. Adanya resistensi insulin ini menjadi faktor utama peningkatan kadar plasma sCD40L (*soluble CD40L*) pada pasien obesitas. Resistensi insulin adalah kondisi yang mendasari terjadinya diabetes melitus tipe 2 (DMT2) sehingga mengenali resistensi insulin sebagai kondisi yang berisiko bagi orang dengan obesitas merupakan salah satu upaya penting dalam upaya pencegahan DMT2. (Gateva *et al.*, 2016)

Tingkat resistensi insulin dapat dinilai dengan menggunakan beberapa metode, salah satunya adalah menilai *Homeostasis model of insulin resistance* (HOMA-IR). *Homeostasis model of insulin resistance* (HOMA-IR)

dapat menggambarkan resistensi insulin. Peningkatan sekresi insulin mengkompensasi peningkatan HOMA-IR oleh sel beta pankreas pada pasien pra-diabetes (Decroli *et al.*, 2022).

Homeostasis model of insulin resistance adalah indeks yang menggambarkan tingkat resistensi insulin dalam tubuh dengan karakteristik sebagai berikut; sebagai pengukuran, HOMA-IR dihitung berdasarkan dua parameter utama yaitu kadar glukosa puasa dan kadar insulin puasa untuk memperkirakan sejauh mana sel-sel tubuh merespon insulin; sebagai indikator resistensi insulin, nilai HOMA-IR yang lebih tinggi mengindikasikan resistensi insulin yang lebih besar; HOMA-IR dapat membantu dalam pengukuran resiko perkembangan DM2 dan masalah kesehatan metabolik lainnya serta HOMA-IR berperan pada proses pemantauan terutama dalam respon terhadap intervensi seperti perubahan gaya hidup, obat-obatan atau terapi medis lainnya. (singh and saxena, 2010)

Soluble CD40 Ligand (sCD40L) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan resistensi insulin dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki resistensi insulin dan hanya ada kecenderungan ke arah kadar yang lebih tinggi pada 30 subjek pra-diabetes dengan riwayat dislipidemia, hipertensi dan memiliki riwayat keluarga DM. Selain itu, Linna dkk. juga melaporkan bahwa kadar rata-rata sCD40L secara signifikan lebih tinggi pada kelompok *Impaired glucose tolerance* (IGT) daripada kelompok non-IGT. (Gateva *et al.*, 2016).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sameh & wassim tahun 2016 yang menemukan bahwa tidak terdapat korelasi antara sCD40L dengan Indeks massa tubuh dan berkorelasi negatif dengan HOMA-IR pada subjek wanita dengan *Polycystic ovarian syndrome* (PCOS) status obesitas dan non obesitas (Sameh & wassim, 2016). Sementara itu, penelitian oleh Byun dkk., juga menemukan nilai sCD40L yang lebih rendah pada anak obesitas dengan resistensi insulin dibandingkan dengan kelompok kontrol (Luciardi, 2019).

Lebih lanjut dalam penelitian ditemukan bahwa rata-rata HOMA-IR yang tinggi disebabkan karena banyak faktor sindrom metabolik. Faktor ini mempengaruhi kadar HOMA-IR, seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia. Kondisi resistensi insulin yang biasa terjadi pada orang dengan

kondisi obesitas berkaitan dengan peningkatan kadar HOMA-IR yang kemungkinan besar berkorelasi positif dengan nilai sCD40L (Decroli et al., 2022).

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka penulis tertarik melakukan penelitian tentang **analisis hubungan HOMA-IR dengan sCD40L pada subjek non diabetes melitus.**

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu “Bagaimana hubungan antara HOMA-IR dengan sCD40L pada subjek non diabetes melitus”?

C. HIPOTESIS PENELITIAN

Semakin tinggi HOMA-IR maka semakin tinggi pula kadar sCD40L.

D. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan antara HOMA-IR dengan sCD40L pada subjek non diabetes melitus.

2. Tujuan Khusus

- a. Melakukan pengukuran insulin dan glukosa darah puasa untuk penilaian HOMA-IR pada subjek non diabetes melitus dengan status obesitas dan non obesitas
- b. Melakukan pengukuran sCD40L pada subjek non diabetes melitus dengan status obesitas dan non obesitas
- c. Menilai hubungan HOMA-IR dengan kadar sCD40L pada subjek non diabetes melitus

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Di bidang penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan HOMA-IR dengan kadar sCD40L pada subjek non diabetes melitus.

2. Bagi peneliti

Diharapkan penelitian ini dapat digunakan dalam proses pendidikan untuk melatih cara berpikir dan membuat penelitian dengan metodologi yang tepat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. OBESITAS

1. Pengertian Obesitas

Obesitas telah menjadi epidemi di seluruh dunia dan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan. Obesitas meningkat hampir tiga kali lipat sejak tahun 1975, dan diperkirakan 51% populasi akan mengalami obesitas pada tahun 2030. Obesitas disebabkan karena adanya kelebihan nutrisi yang disimpan sebagai lipid dalam jaringan adiposa. Kondisi obesitas yang berkepanjangan menyebabkan kelebihan asam lemak bebas disimpan di organ yang berbeda sebagai lemak ektopik dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) berlebih dan pro-inflamasi. Pro-inflamasi kronis yang diinduksi obesitas berkontribusi pada peran penting dalam pengembangan resistensi insulin. (Bulbul Ahmad et al, 2021)

Obesitas adalah kondisi medis yang ditandai dengan akumulasi lemak berlebihan di tubuh yang dapat berbahaya bagi kesehatan. Obesitas didefinisikan oleh *National Institute of Health* berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), dihitung sebagai berat seseorang dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter. Jika IMT di atas 30, individu tersebut dianggap obesitas. Pembesaran massa lemak mencirikan obesitas melalui pembesaran ukuran sel adiposit (hipertrofi) dan proliferasi (hiperplasia). Penumpukan lemak tubuh yang berlebihan biasanya disebabkan oleh nutrisi yang lebih banyak dari yang dibutuhkan tubuh. Nutrisi berlebih ini disimpan sebagai trigliserida, umumnya dikenal sebagai lemak, dan adiposit tempat trigliserida disimpan, dikenal sebagai sel lemak. Komposisi utama dari jaringan adiposa adalah adiposit. Jaringan adiposa merupakan organ endokrin yang besar dan dinamis yang bertanggung jawab untuk penyimpanan energi. Ketika adiposit tidak dapat menyerap kelebihan trigliserida, tubuh mensintesis adiposit baru; Proses ini disebut adipogenesis yang menciptakan ruang besar untuk penyimpanan lemak. Jaringan adiposa

(terutama jaringan adiposa putih) didistribusikan dalam beberapa depot, yang dapat dibagi menjadi dua jenis, depot subkutan dan depot visceral; beberapa depot subkutan adalah gluteal, femoralis, dan perut subkutan; dan beberapa depot visceral adalah omentum, mesenterika, dan perirenal. Selama konsumsi nutrisi berlebih, lemak cenderung menumpuk di depot visceral dan subkutan, membuat depot-depot ini membesar dengan hipertrofi dan hiperplasia, dan menjadi tidak sehat. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

Bukti telah menunjukkan bahwa obesitas merupakan kondisi yang tidak sehat, ditandai dengan kondisi jaringan adiposa disfungsi, membatasi pembentukan kembali hiperplastik, menyebabkan hipertrofi adiposit dan disfungsi metabolik sistemik. Obesitas hipertrofik dikaitkan dengan obesitas perut, yang lebih merusak kesehatan metabolisme, merekrut makrofag, dan sel imunitas lainnya, mengakibatkan terjadinya peradangan sistemik serta penumpukan lemak ektopik. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

Studi pada manusia telah menunjukkan bahwa ukuran adiposit omentum berkorelasi positif dengan resistensi insulin. Peningkatan peradangan pada jaringan adiposa subkutan pada wanita dengan obesitas sedang dikaitkan dengan resistensi insulin. Sekitar 10-25% individu obesitas secara metabolik sehat. Hal itu disebabkan karena insulin mereka masih sensitif, dan mereka tidak rentan terhadap penyakit tertentu. Namun, sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa, meski tetap bebas dari penyakit metabolik tetapi memiliki resiko terjadinya peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular. Individu obesitas yang tidak sehat secara metabolik dicirikan oleh massa lemak visceral yang lebih besar dan massa lemak subkutan yang lebih rendah. Kapasitas penyimpanan lemak yang terganggu dari jaringan adiposa menyebabkan penumpukan lemak ektopik dan berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin. Obesitas yang tidak sehat dikaitkan dengan beberapa kondisi kronis, seperti penyakit ginjal, osteoarthritis, kanker, diabetes, *sleep apnea*, penyakit hati berlemak non-alkohol, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

Indeks massa tubuh (IMT) atau BMI (Body Mass Index) dihitung dengan berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter, adalah cara yang paling umum dan efektif untuk mengukur tingkat obesitas. Obesitas dibedakan berdasarkan distribusi jaringan lemak, antara lain:

- a. *Apple shape body* (distribusi jaringan lemak lebih banyak di bagian dada dan pinggang)
- b. *Pear shape body/gynecoid* (distribusi jaringan lemak lebih banyak di bagian pinggul dan paha). (Cahyaningrum, 2015)

Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan berat badan yang melebihi batas kebutuhan skeletal dan fisik sebagai akibat dari akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh. Obesitas memiliki karakteristik secara klinis sebagai berikut:

- a. Wajah bulat, dagu rangkap, dan pipi tembem
- b. Leher yang agak pendek
- c. Dada yang membusung dan payudara yang membesar
- d. *Pendulous abdomen*, yaitu perut kelihatan membuncit dan garis-garis putih di perut atau yang disebut *striae abdomen*.
- e. Penis yang tidak terlihat karena tertutup lemak perut pada anak laki-laki atau yang disebut *burried penis*., *gynaecomastia* (tumor kelenjar payudara)
- f. Pubertas lebih awal
- g. Kedua pangkal paha bagian dalam saling menempel dan bergesekan yang dapat menyebabkan laserasi/lecet pada kulit atau yang disebut juga *Genu valgum*/tungkai berbentuk X. (Cahyaningrum, 2015)

2. Prevalensi Obesitas

Sejak tahun 1975, Tingkat obesitas meningkat di seluruh dunia hampir tiga kali lipat. Prevalensi obesitas meningkat dari 3,2 menjadi 10,8% pada pria dan 6,4–14,9% pada wanita usia dewasa dari tahun 1975 hingga 2014. Jika tren ini berlanjut, 57,8% populasi dunia akan mengalami kelebihan berat badan atau obesitas pada tahun 2030. Pada tahun 2016 sebanyak 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami *overweight* dan 650 juta mengalami obesitas, yaitu sekitar 13% dari total populasi. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

Prevalensi kenaikan berat badan yang berlebihan pada tahun 1980 telah meningkat di seluruh dunia sebanyak dua kali lipat, dan sekitar sepertiga dari populasi global telah ditetapkan sebagai obesitas atau kelebihan berat badan. Tingkat obesitas telah meningkat secara signifikan baik laki-laki dan perempuan serta pada semua usia, dengan prevalensi yang lebih tinggi secara proporsional

pada orang yang lebih tua dan wanita. Meskipun tren ini terjadi secara global, tingkat prevalensi absolut bervariasi di berbagai wilayah, negara, dan etnis. Prevalensi obesitas juga bervariasi menurut status sosial ekonomi, dengan tingkat kenaikan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih lambat di negara-negara berpenghasilan tinggi maupun beberapa negara dengan penghasilan menengah. Meskipun obesitas pernah dianggap sebagai masalah di negara-negara berpenghasilan tinggi, tingkat kejadian obesitas atau kelebihan berat badan pada anak-anak di negara-negara berpenghasilan tinggi, termasuk Amerika Serikat, Denmark, Swedia, Prancis, Norwegia, Jepang, dan Australia telah menurun atau mendatar sejak awal tahun 2000-an. (Ataey A, 2020)

Negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah memiliki tingkat kelebihan berat badan dan obesitas meningkat terutama di daerah perkotaan. Negara Cina, sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 12.543 partisipan yang dipantau selama 22 tahun menunjukkan bahwa prevalensi obesitas yang disesuaikan dengan usia meningkat dari 2,15% menjadi 13,99% pada kedua jenis kelamin, yaitu dari 2,78 menjadi 13,22% pada perempuan dan dari 1,46 menjadi 14,99% pada laki-laki. Tingkat kelebihan berat badan pada anak-anak Afrika di bawah usia 5 tahun telah meningkat 24% sejak tahun 2000. Hampir setengah dari anak-anak Asia di bawah usia 5 tahun pada tahun 2019 mengalami obesitas atau kelebihan berat badan. (Lin, 2021)

3. Pengukuran dan Klasifikasi

Suatu pengukuran umum untuk mengetahui status gizi seseorang dapat dinilai menggunakan indeks massa tubuh (IMT) adalah. IMT ditentukan dengan mengukur perbandingan berat badan (kg) terhadap kuadrat tinggi badan (m^2). Bentuk dan proporsi tubuh menentukan hubungan antara IMT dan lemak tubuh. Dengan mengukur IMT, klasifikasi tiap populasi terhadap *overweight* atau obesitas dapat diketahui. Selain itu, obesitas juga dapat dideteksi dengan berbagai metode antropometri, seperti dengan mengukur *skinfold*, *densitometri*, *MRI*, *Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)* dan *Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)*. Rumus IMT adalah sebagai berikut. (Utami, 2017)

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{[\text{Tinggi badan(m)}]^2}$$

Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas dari berbagai penyakit. *World Health Organization* (WHO) menganjurkan pemakaian kriteria yang berbeda untuk penduduk di wilayah Asia pasifik berdasarkan faktor risiko dan morbiditas. Nilai *cut-off* orang asia untuk *overweight* ($\geq 23.0 \text{ kg/m}^2$) dan obesitas ($\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$). Namun, diperlukan *cut-off* yang lebih tinggi untuk penduduk asli kepulauan Pasifik yaitu untuk *overweight* $IMT \geq 26 \text{ kg/m}^2$ dan untuk obesitas $IMT \geq 32 \text{ kg/m}^2$. Klasifikasi kelebihan berat badan berdasarkan IMT ditunjukkan pada Tabel 1. (WHO, 2014)

Tabel 1. Klasifikasi kelebihan berat badan pada orang Asia dewasa berdasarkan IMT

Klasifikasi	IMT (Kg/M ²)	Risiko Komorbiditas
Underweight	<18,5	Rendah (namun terdapat peningkatan risiko untuk masalah klinis yang lain)
Normal	18,5 – 22,9	Rata-rata
Overweight	$\geq 23,0$	
• Dalam risiko	23,0 – 24,9	Meningkat
• Obesitas 1	25,0 – 29,9	Sedang
• Obesitas 2	$\geq 30,0$	Berat

Sumber: WHO, 2014

Sementara klasifikasi nilai ambang IMT untuk orang Indonesia dari Riskesdas ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Risiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kemenkes RI

Klasifikasi	Resiko	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat ringan	< 17,0
	Kekurangan berat badan tingkat berat	17,0 – 18,4
Normal	-	18,5 – 25,0
Gemuk	Kelebihan Berat Badan tingkat ringan	25,1 – 27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	> 27,0

Sumber: KEMENKES (2019)

4. Etiologi Obesitas

a. Genetik

Genetika merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya obesitas. Gen dapat mempengaruhi jumlah penyimpanan, distribusi lemak tubuh dan seberapa efisien tubuh menggunakan makanan untuk energi. Pola makan dan gaya hidup, termasuk obesitas orang tua, merokok dan paparan bahan kimia lain, gangguan endokrin, penambahan berat badan selama kehamilan, dan pengaruh diabetes gestasional untuk mengubah atau memetilasi gen yang telah terlibat dalam keturunan berikutnya, yang meningkatkan risiko obesitas. Modifikasi genetik juga bergantung pada kebiasaan makanan selama kehamilan, yang dapat mengubah DNA bayi melalui metilasi, dan selanjutnya mempengaruhi penumpukan lemak anak di masa mendatang. Ayah obesitas juga memiliki metilasi DNA dalam gen yang tercetak dalam sperma manusia yang dapat diturunkan ke anak-anak mereka. Banyak gen dapat menyebabkan obesitas; namun, hanya 32 dari gen yang paling umum dianggap bertanggung jawab atas variasi obesitas secara keseluruhan. (Bulbul Ahmad et al, 2021)

Seorang anak dengan atau salah satu orang tua yang obesitas ketika dewasa memiliki risiko tiga kali lipat untuk menjadi obesitas. Sementara jika kedua orang tua tersebut obesitas, maka anaknya berisiko 10 kali lipat mengalami obesitas di kemudian hari. Sebuah penelitian observasional *cross-sectional* terhadap 260 anak (139 perempuan, 121 laki-laki, berusia 2,4 dan 17,2 tahun) menemukan bahwa riwayat keluarga dengan penyakit kardiometabolik dan obesitas adalah

salah satu faktor risiko yang sangat penting untuk intensitas keparahan obesitas pada masa kanak-kanak. (Corica D, 2018)

b. Kuantitas dan Kualitas Makanan

Seiring berjalannya waktu, konsumsi pangan beralih ke pangan siap saji ataupun makanan dengan sajian yang cepat, yang memiliki kualitas gizi yang buruk (lemak dan karbohidrat yang tinggi, namun rendah vitamin dan mineral). Terjadinya peningkatan konsumsi jajanan tidak sehat dan *fast food* disebabkan karena kebiasaan pola makan tanpa sarapan. (Utami, 2017)

c. Usia

Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan lemak subkutan dan peningkatan lemak perut. Studi telah menunjukkan korelasi antara usia dan perubahan dalam distribusi dan akumulasi jaringan adiposa, yang ditandai dengan peningkatan lingkaran pinggang dan peningkatan rasio lingkaran pinggang-pinggul. Penumpukan lemak ektopik di pankreas, pembuluh darah, hati, otot rangka, dan jantung terkait erat dengan peningkatan penumpukan lemak visceral. Ini juga berkontribusi pada lipotoksisitas pada pria dan wanita setelah menopause. (Jura & Kozak, 2016)

d. Jenis Kelamin

Laki-laki dan wanita memiliki distribusi lemak tubuh yang berbeda. Pria memiliki distribusi lemak tubuh di bagian atas tubuh, yaitu bagian atas tubuh dan perut, sedangkan wanita memiliki distribusi lemak tubuh di bagian bawah tubuh, yaitu pinggul dan paha. (Tchernof & Depres J, 2013)

e. Aktivitas

Sedentary lifestyle, atau gaya hidup yang kurang gerak, terkait dengan kurangnya aktivitas fisik, yang menyebabkan penumpukan energi. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko obesitas termasuk aktivitas seperti menonton televisi, bermain telepon atau laptop selama 15 menit, dan tidur sambil mendengarkan lagu. (Utami, 2017)

f. Status sosial ekonomi

Pilihan makanan sebagai sumber energi sehari-hari dipengaruhi oleh pendapatan seseorang atau keluarga. Orang-orang dengan pendapatan yang tinggi cenderung membeli makanan apa pun yang mereka inginkan tanpa memperhatikan kualitas atau kuantitasnya. Obesitas juga sering dijadikan lambang kemakmuran bagi suatu keluarga. (Utami, 2017)

g. Penuaan

Penuaan dikaitkan dengan perubahan komposisi tubuh. Penataan ulang massa lemak total dalam proses penuaan, seperti peningkatan kemungkinan penumpukan lemak ektopik di hati dan otot rangka dan penumpukan lemak visceral di perut. Beberapa penelitian telah mendukung bahwa penurunan pengeluaran energi memainkan peran penting dalam meningkatkan penumpukan lemak dalam proses penuaan. Setelah 20 tahun, tingkat pengeluaran energi istirahat menurun 2-3% per dekade, dan massa otot rangka berkurang 40% pada usia antara 20-70 tahun. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

Usia lanjut ditandai dengan menurunnya aktivitas fisik dan seseorang menjadi kurang bergerak, sehingga mengurangi setengah dari total pengeluaran energi di usia tua. Menariknya, berat badan dan massa lemak tubuh cenderung maksimal pada usia 65 tahun untuk pria, sedangkan untuk wanita, berat badan meningkat maksimal sepuluh tahun lebih lambat dari pria. massa lemak tubuh, massa otot, dan *free fatty acid* (FFA) cenderung menurun. Hebatnya, meskipun persentase massa lemak tubuh menurun pada usia tua, rasio massa lemak tubuh terhadap massa otot menjadi lebih tinggi pada orang lanjut usia dibandingkan dengan orang dewasa muda. (Bulbul Ahmad et al., 2021)

h. Diet

Makanan serta minuman yang digunakan setiap saat akan berperan penting dalam kesehatan kita secara keseluruhan. Pola makan yang optimal menjadikan nutrisi dan energi diperlukan cukup untuk pemeliharaan dan pertumbuhan jaringan yang sehat. Tubuh manusia dalam keadaan sehat perlu mendapatkan nutrisi penting seperti protein, karbohidrat, lemak, vitamin, dan mineral dari berbagai sumber gizi lainnya. Adanya urbanisasi dan pendapatan tinggi mengakibatkan pola makan dengan gula, lemak, dan daging hewani yang tinggi menggantikan

pola makan tradisional yang tinggi karbohidrat dan lemak. Kebiasaan makanan sehat tradisional yang etnik dan unik semakin digantikan oleh minuman ringan barat yang mengandung gula tinggi, makanan cepat saji padat energi, dan produk hewani. Selain itu, meningkatnya westernisasi dan kehidupan mekanis di sebagian besar negara maju dikaitkan dengan perubahan pola makan ke arah minuman tinggi lemak, gula-manis, dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak. Westernisasi juga mempengaruhi negara-negara berpenghasilan menengah dan rendah. Oleh karena itu, obesitas dan kekurangan gizi juga meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah. Terlepas dari pola diet, bukti dari uji klinis menunjukkan bahwa hanya pembatasan kalori sangat berkaitan dengan keseimbangan berat badan. (Bulbul Ahmad et al, 2021)

i. Psikologis

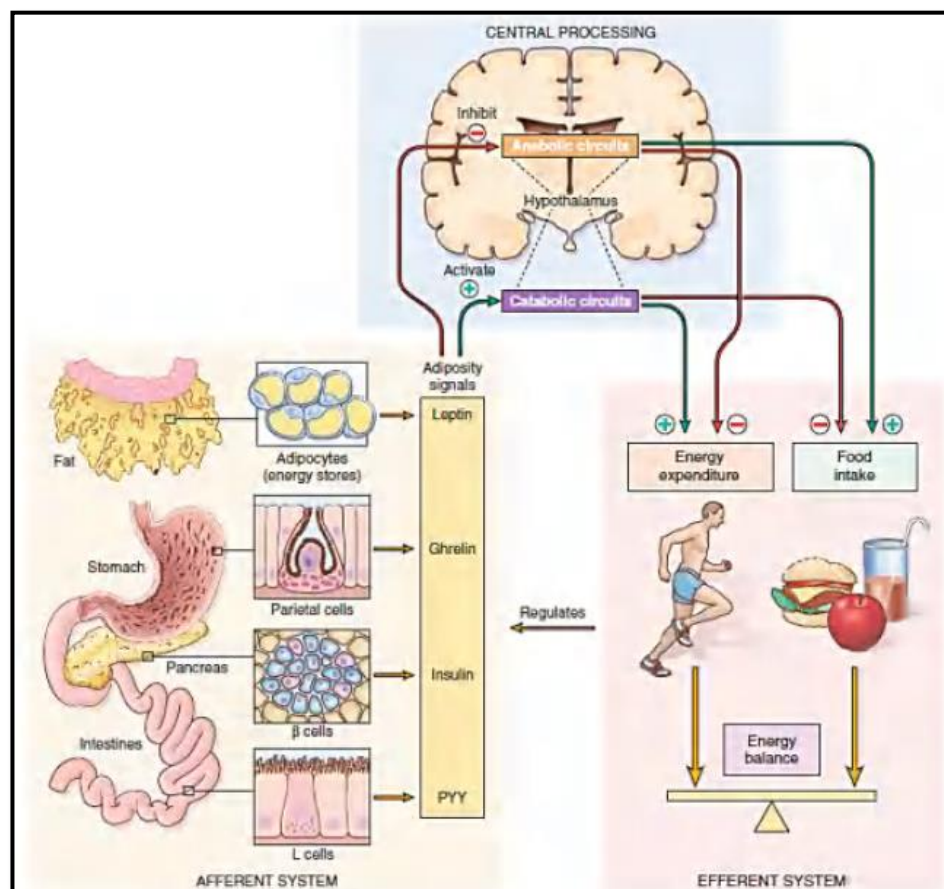
Terdapat korelasi yang signifikan antara obesitas dan gejala stres. Hal ini disebabkan karena orang yang mengalami kondisi stres memiliki kecenderungan untuk makan terlalu banyak. Efek stres berkaitan dengan gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Aktivasi aksis HPA menghasilkan sekresi kortisol, glukokortikoid yang merangsang nafsu makan dan meningkatkan asupan makanan. (Utami, 2017)

5. Patofisiologi Obesitas

Energi yang berlebihan akan disimpan dalam jaringan adiposa dapat menyebabkan obesitas. Faktor eksogen, yang dikenal sebagai obesitas primer menyebabkan masalah dengan keseimbangan energi ini (90%), dan faktor endogen yang dikenal sebagai obesitas sekunder akibat adanya kelainan hormonal, sindrom, atau kelainan genetik (10%). (Cahyaningrum, 2015)

Hipotalamus melakukan tiga proses fisiologis untuk menjaga keseimbangan energi, yaitu mengontrol rasa lapar dan kenyang, mengontrol tingkat pengeluaran energi, dan mengontrol sekresi hormon. Sinyal eferen datang dari perifer (jaringan adiposa, usus, dan otot) untuk memulai proses pengaturan penyimpanan energi ini. Sinyal eferen berpusat di hipotalamus dan bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar dan menurunkan pengeluaran energi) atau katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi). Sinyal-sinyal ini terbagi menjadi dua jenis yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek memengaruhi waktu makan dan

porsi makan, serta faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal yang disebabkan oleh kolesistokinin (CCK), yang menyebabkan rasa lapar yang lebih besar. Hormon leptin dan insulin, yang berasal dari lemak, mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. Kadar leptin dalam peredaran darah meningkat dan jaringan adiposa akan meningkat apabila asupan energi melebihi kebutuhan. Leptin kemudian merangsang pusat anorexigenic di hipotalamus agar mengurangi produksi Neuro Peptide Y (NPY). Akibatnya, nafsu makan berkurang. Sebaliknya, ketika asupan energi lebih besar dari kebutuhan energi, jaringan adiposa berkurang, yang menyebabkan nafsu makan meningkat. Sebagian besar orang obesitas memiliki resistensi leptin, sehingga peningkatan kadar leptin tidak menyebabkan nafsu makan berkurang. Genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis memengaruhi mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang mengatur nafsu makan dan kekenyangan seseorang. Respon metabolik yang berpusat pada hipotalamus mengaktifkan mekanisme ini. Mekanisme regulasi keseimbangan energi dapat dilihat pada Gambar 1. (Cahyaningrum, 2015)



Gambar 1. Regulasi keseimbangan energi. (Cahyaningrum, 2015)

Jaringan lemak akan menghasilkan sinyal aferen, yang membantu hipotalamus mengatur nafsu makan dan kekenyangan. Sinyal-sinyal ini mengurangi intake makanan, menghambat bahkan menghentikan siklus anabolik, dan memulai siklus katabolik (Cahyaningrum, 2015).

Sistem aferen atau perifer, hipotalamus, dan sistem eferen adalah bagian yang bertanggung jawab untuk mengatur keseimbangan energi dan berat badan. Sistem aferen menghantarkan sinyal dari berbagai sumber. Komponen utama sistem aferen ini adalah leptin dan adiponektin yang diproduksi oleh adiposit, insulin dari pankreas, ghrelin dari gaster, serta peptida YY dari ileum dan colon. Leptin mengurangi asupan makanan, sedangkan sekresi ghrelin menstimulasi nafsu makan. Peptida YY merupakan sinyal perasaan kenyang. Hipotalamus memproses sinyal dari perifer dan mengirimkan sinyal baru ke sistem eferen. Sistem eferen meliputi jalur respon anabolik yang mengatur asupan makanan dan respon katabolik yang mengatur penggunaan energi (Kumar et al., 2018)

6. Resistensi Insulin pada subjek Obesitas

a. Pengertian Resistensi Insulin

Insulin disekresikan oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap kadar glukosa plasma dan nutrisi (asam amino, asam lemak bebas) serta sinyal tambahan seperti faktor metabolik, neurotransmitter dan hormon yang memodulasi sekresi insulin. Glukosa adalah faktor utama yang mengendalikan fungsi dan kelangsungan hidup sel β . Gangguan fungsi sel β pankreas merupakan prasyarat untuk perkembangan hiperglikemia dan DM serta hilangnya fungsi sel β secara progresif yang berkaitan dengan kondisi hiperglikemia. (Park et al., 2021).

Konsep resistensi insulin diusulkan sejak tahun 1936 dan secara umum didefinisikan sebagai pengurangan aksi biologis insulin, seperti penghambatan produksi glukosa hepatik dan pembuangan glukosa yang dimediasi insulin. Resistensi insulin meningkatkan kejadian sindrom metabolik, yang telah muncul sebagai faktor patofisiologi utama dalam perkembangan banyak penyakit tidak menular yang umum, termasuk DM tipe II, penyakit ovarium polikistik, dislipidemia, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan obesitas. (Tang et al., 2015)

Resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan responsivitas (efek maksimal insulin) atau sensitivitas (konsentrasi insulin yang dibutuhkan untuk

respon setengah maksimal) terhadap aksi metabolik insulin, seperti pembuangan glukosa yang diperantarai oleh insulin pada otot dan jaringan adiposa dan penghambatan glukoneogenesis pada hati. Resistensi insulin juga dikaitkan dengan sindrom metabolik, yang meliputi dislipidemia, hipertensi, dan obesitas, yang mengakibatkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. (Park et al., 2021)

Resistensi insulin adalah keadaan di mana penyerapan glukosa oleh otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati terganggu, yang dapat menyebabkan hiperglikemia, baik saat puasa maupun post-prandial. Fungsi organ lain, seperti pembuluh darah (yang menyebabkan vasokonstriksi dan hipertensi), otak (yang menyebabkan peningkatan asupan kalori), pankreas (yang menyebabkan penurunan massa sel beta), dan tulang (yang menyebabkan penurunan massa dan kekuatan tulang), dapat dipengaruhi oleh resistensi insulin. Setelah makan, sekresi hormon insulin dan penyerapan glukosa biasanya meningkat untuk menjaga kadar glukosa dalam darah dalam batas normal. Namun, tubuh menjadi kurang responsif terhadap insulin saat obesitas. (Paleva, 2019)

Resistensi insulin merupakan faktor patofisiologis utama dalam perkembangan dan perkembangan DM. Resistensi insulin juga terbukti dalam berbagai penyakit metabolik seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa sekitar 25% populasi memiliki resistensi insulin dan prevalensi resistensi insulin lebih dari 80% pada pasien dengan DMT2. Resistensi insulin sekarang digunakan sebagai indeks skrining untuk pencegahan primer DM. (Tang et al., 2015)

b. Induksi Resistensi Insulin

1) Diet

Resistensi insulin umumnya berhubungan erat dengan obesitas. Hal itu disebabkan karena lemak makanan telah lama terlibat sebagai penyebab resistensi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa asupan gula sederhana, fruktosa merupakan faktor yang berkontribusi terhadap resistensi insulin. Resistensi insulin dan obesitas seringkali memiliki penyebab yang sama yakni makan berlebihan. Makan berlebihan secara sistematis berpotensi menyebabkan resistensi insulin dan obesitas karena pemberian berulang kadar glukosa berlebih, yang merangsang sekresi insulin; kelebihan kadar fruktosa, yang meningkatkan

kadar trigliserida dalam aliran darah; dan lemak, yang mudah diserap oleh sel adiposa dan sebagai jaringan lemak dalam diet hiperkalori. (Tang et al., 2015)

2) Diabetes Melitus

Penelitian dan eksperimen terbaru telah mengungkap hubungan terkait non-obesitas antara resistensi insulin dan DMT2. Peningkatan sensitivitas insulin telah lama dicatat pada pasien yang telah menjalani beberapa bentuk operasi bariatrik. Peningkatan sensitivitas insulin juga telah dicatat pada tikus non obesitas yang resisten terhadap diabetes atau insulin yang duodenumnya diangkat melalui pembedahan. (Tang et al., 2015)

3) Gaya hidup

Gaya hidup yang tidak banyak bergerak meningkatkan kemungkinan mengembangkan resistensi insulin. Untuk setiap peningkatan pengeluaran energi sebesar 500 kkal/minggu akibat aktivitas fisik, risiko DMT2 seumur hidup menurun sebesar 6%. Menurut sebuah penelitian, olahraga berat setidaknya seminggu sekali mengurangi risiko DMT2 pada wanita sebesar 33%. (Tang et al., 2015)

7. Hubungan Obesitas dengan Resistensi Insulin

Pada keadaan normal, berikut adalah mekanisme yang digunakan insulin untuk merangsang transportasi glukosa. Pada tahap awal, insulin berikatan dengan subunit alfa reseptor tirosin kinase dan mengaktifasi subunit β tirosin kinase. Tirosin kinase yang telah teraktivasi memfosforilasi protein *insulin receptor substrates* (IRS) pada tirosin dan kemudian akan berikatan dengan subunit p85 dari *phosphatidil Inositol* (PI) 3-kinase. Ikatan protein IRS dengan p85 merangsang aktivitas katalitik p110 dari PI 3-kinase. Insulin mendistribusikan PI 3-kinase yang telah teraktivasi ke *glucose transporters* (GLUT4) intrasel yang mengandung vesikel. *Phosphatidil Inositol* (PI) 3-kinase ini kemungkinan berperan dengan permukaan sel dalam fusi vesikel, sehingga glukosa diangkut dari permukaan sel ke dalam sel. Selain itu, PI-kinase ini merangsang fosforilasi endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) untuk menghasilkan *Nitric oxide* (Barazzoni, 2018).

Gangguan metabolisme pada seseorang dengan obesitas disebabkan oleh disfungsi organ adiposa dan perubahan proses metabolisme adiposa. Stres oksidatif yang dihasilkan dari generasi *reactive oxygen spesies* (ROS) yang tidak seimbang dan pertahanan antioksidan serta peradangan kronis pada jaringan non-

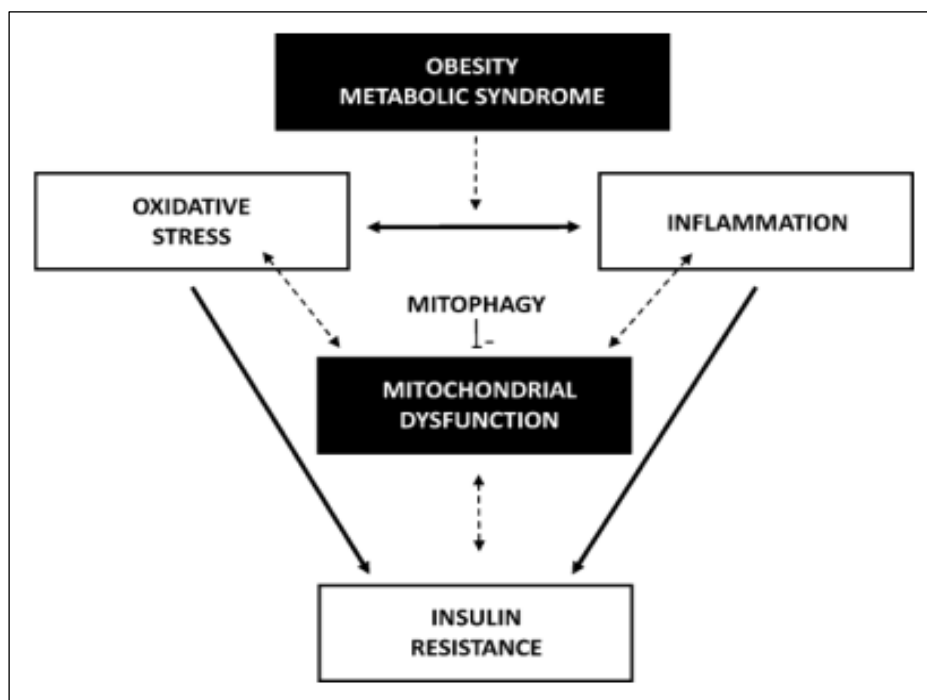
adiposa juga merupakan pengatur utama sensitivitas insulin. Jaringan sistemik yang kompleks termasuk respons terhadap nutrisi dan substrat, usus, dan mikrobiotanya juga merupakan pemain kunci yang berperan dalam mengatur pemanfaatan dan keseimbangan substrat, sehingga memodulasi rangsangan oksidasi dan inflamasi. (Barazzoni, 2018).

Pertama, disfungsi organ adiposa. Adiposit mengeluarkan beberapa hormon disebut sebagai adipokin atau adipositokin dengan fungsi biologis pada proses metabolisme, peradangan, dan hemostasis. Kemudian, dikenal juga istilah adiponektin yang berkaitan dengan sensitivitas insulin dan sindrom metabolik. Adiposit mengeluarkan sitokin pro-inflamasi termasuk *TNF-alpha* dan IL-6 yang dapat mengaktifkan respons inflamasi baik secara lokal maupun sistemik dengan dampak metabolik sistemik yang negatif. Pembatasan kalori dan obesitas secara penting menimbulkan perubahan yang berlawanan pada tingkat dan pola sekresi adipositokin. Sementara obesitas ditandai dengan rendahnya kadar adiponektin dan tingginya sekresi organ adiposa *TNF-alpha* dan sitokin pro inflamasi lainnya. (Barazzoni, 2018)

Kedua, Substrat lipid berlebih dan lipotoksisitas. Asupan kalori berlebihan, seperti yang umumnya disebabkan oleh diet tinggi lemak/kalori, dapat secara langsung memicu stres oksidatif dan inflamasi pada jaringan. Asam lemak tinggi yang bersirkulasi dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dan stres oksidatif sehingga mengakibatkan terjadinya resistensi insulin sistemik pada manusia. Stres oksidatif yang dihasilkan dari generasi *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak seimbang dan terganggunya pertahanan antioksidan serta peradangan kronis pada obesitas juga merupakan faktor pemicu terganggunya sensitivitas insulin. Rangsangan utama yang menyebabkan stres oksidatif adiposa dan sistemik pada obesitas disebabkan karena adanya kelebihan lipid serta ketersediaan substrat glukosa dari sumber makanan. Selain itu, disfungsi mitokondria pada obesitas juga menjadi kunci utama dalam produksi ROS yang berlebihan. Rangsangan pro-inflamasi yang meningkat disebabkan karena adanya kelebihan ROS dan secara langsung mengganggu sinyal insulin dan berpotensi mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. (Barazzoni, 2018).

Ketiga, disfungsi mitokondria. Dinamika mitokondria termasuk fisi dan fusi organel yang tidak seimbang juga dapat dipengaruhi oleh obesitas. Terjadinya disfungsi mitokondria merupakan pengaruh langsung dari sinyal pro-inflamasi dan

stres oksidatif yang mencirikan kondisi obesitas secara metabolik. Gangguan mitokondria berpotensi memperburuk stres oksidatif, inflamasi, dan resistensi insulin dengan mendorong peningkatan lebih lanjut dalam produksi *reactive oxygen species* (ROS). Selain itu, gangguan metabolisme oksidatif asam lemak mitokondria dapat memperburuk akumulasi asam lemak dan lipotoksisitas. Beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan pengerat yang mengalami obesitas, diabetes, dan resistensi insulin, menunjukkan adanya gangguan proses autophagy. Mekanisme kontrol kualitas yang mendorong pembaruan protein dan organel yang rusak di intra-seluler, termasuk mitokondria (yaitu mitofagi). Mekanisme resistensi insulin ditunjukkan pada Gambar 2. (Barazzoni, 2018).

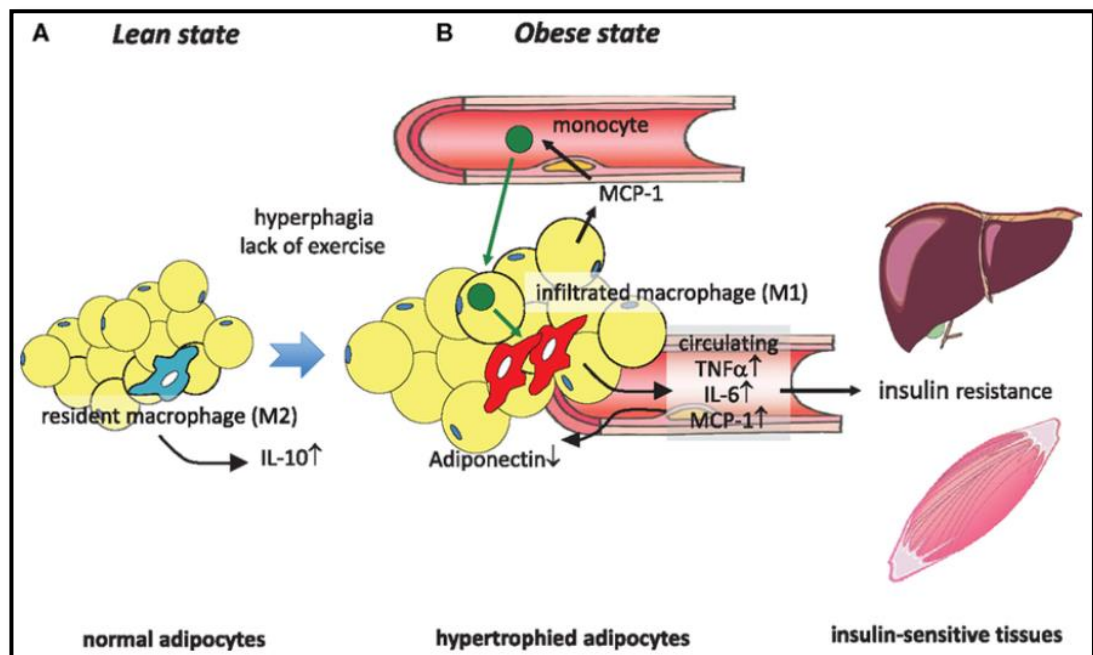


Gambar 2. Gangguan metabolisme berkelompok yang berkontribusi terhadap resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas. (Barazzoni, 2018)

Obesitas juga selalu dikaitkan dengan peningkatan sitokin inflamasi dan infiltrasi makrofag dalam jaringan adiposa. Seiring bertambahnya permukaan adiposit (hipertrofi) pada keadaan obesitas, maka terjadi peningkatan ekspresi adipokin termasuk *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *granulocyte colony-stimulating factor*, sehingga memanggil monosit dari sirkulasi ke jaringan adiposa. Monosit kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag pro-inflamasi (tipe

M1) yang akan mensekresikan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) dan MCP-1. Faktor TNF- α memiliki efek inflamasi lokal dan sistemik. Banyaknya jumlah sel lemak menyebabkan sekresi TNF- α dan leptin pada sirkulasi lokal meningkat. TNF- α mengganggu kerja insulin dengan menghambat pemberian sinyal untuk reseptor insulin atau mengganggu aktivitas reseptor tirosin kinase sehingga IRS tidak terfosforilasi. Fosforilasi IRS yang berkurang menyebabkan IRS tidak akan dapat bereaksi dengan PI 3- kinase. Aktivasi PI 3-kinase yang menurun menyebabkan vesikel pada GLUT4 tidak dapat berfungsi dengan permukaan sel dan pembentukan NO berkurang. Fusi vesikel dengan permukaan sel tidak terjadi sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. (Tateya et al., 2013).

Peningkatan sitokin inflamasi ditemukan pada obesitas menandakan jaringan adiposa yang berlebihan sebagai inflamasi sistemik *low-grade*, yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin dan serta penyakit komorbidnya ditunjukkan pada Gambar 3. (Ravussin and Smith, 2016).



Gambar 3. Infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa yang menyebabkan resistensi insulin. (Ravussin and Smith, 2016)

Resistensi insulin dan peningkatan disfungsi pankreas sel beta yang dapat menyebabkan keadaan protrombotik. *Homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR) dapat menggambarkan resistensi insulin. Peningkatan sekresi insulin (hiperinsulinemia) mengkompensasi peningkatan HOMA-IR oleh sel beta pankreas pada pasien pra-diabetes. (Decroli, 2022)

8. Keadaan Protrombotik pada resistensi insulin

Adanya perlukaan pada sel endotel menyebabkan pembentukan trombus, dan trombosit bertanggung jawab untuk menjaga proses hemostasis. Granul dan membran trombosit terdiri dari bermacam-macam komponen yang diperlukan untuk menanggapi stimulasi fisiologis dan patologis. Reseptor trombosit terlibat secara langsung dalam pengaturan adhesi dan pembentukan trombus karena peran utama trombosit sebagai pengendali proses hemostasis. Studi telah menunjukkan peran trombosit dalam proses inflamasi dan aterosklerosis. Banyak molekul yang terkandung dalam granul trombosit atau pada permukaan trombosit melakukan "*cross talk*" antara trombosit dan sel pro-inflamasi lain selama inflamasi vaskuler, yang menyebabkan aterosklerosis berkembang lebih lanjut. (Sumiyati, 2012)

Trombosit teraktivasi yang bersirkulasi berkaitan dengan kejadian thrombosis. Ligan sitokin CD40, juga dikenal sebagai CD154 atau gp39, menghubungkan inflamasi dan trombosis. *CD40 ligand* adalah protein transmembran trimerik yang berfungsi sebagai anggota *tumor necrosis factor* dan bertanggung jawab atas pembentukan trombosit, sitokin, sel endotel, sel otot polos, dan sel inflamasi lainnya. *CD40 ligand* diekspresikan oleh sistem imun dan trombosit yang teraktivasi. Pada saat trombosit teraktivasi, ligand ini disimpan dan bertranslokasi dengan cepat ke membran plasma. CD40 ligand adalah molekul penting yang mengatur respon kekebalan dengan bekerja dengan reseptor CD40. (Sumiyati, 2012)

Dalam interaksinya dengan reseptornya pada sel endotel, CD40L menyebabkan inflamasi dan mengeluarkan dan menghasilkan sitokin, faktor pertumbuhan, molekul adhesi, metaloproteinase, dan faktor prokoagulan. Kegiatan ini menunjukkan bahwa molekul-molekul ini berpartisipasi dalam setiap tahap proses pembentukan ateroma. Selain itu, interaksi ini menghasilkan

pelepasan CD40L dari proteolitik menjadi protein terlarut, atau sCD40L. Aterosklerosis dikaitkan dengan aktivitas proinflamasi CD40L. Sumber sCD40L terbesar di sirkulasi adalah trombosit. Pelepasan sCD40L dikaitkan dengan agregasi dan aktivasi trombosit. Spesies oksigen reaktif mengaktifkan faktor transkripsi, yang berikatan dengan gen yang mengkode molekul adhesi dan sitokin, atau dengan meningkatkan produksi mediator inflamasi. Signaling CD40 dan CD40L memungkinkan trombosit untuk meningkatkan respons inflamasi dan mengontrol homeostasis sel endotel. Trombosit secara tidak langsung dengan melalui interaksi CD40-CD40L akan berpengaruh terhadap perubahan keseimbangan sistem koagulasi, *trafficking* leukosit dan matriks ekstraseluler. (Sumiyati, 2012)

Sitokin proinflamasi pada dinding pembuluh darah mempengaruhi aktivitas hemostasis sel endotel, yang menyebabkan trombosis. Selain itu, sitokin menginduksi ekspresi *tissue factor* pada sel endotel dan sel intravaskular. Dengan meningkatkan interaksi CD40/CD40L yang dimediasi sitokin, aktivitas trombotik meningkat dengan menstimulasi ekspresi *tissue factor* pada dinding pembuluh darah dan memodulasi aktivitas prokoagulan sel endotel. Sitokin proinflamasi meningkatkan jumlah dan reaktivitas trombosit, meningkatkan status protrombik dan vasokonstriksi, dan menyebabkan adhesi trombosit. Sitokin proinflamasi juga meningkatkan jumlah dan reaktivitas trombosit yang meningkatkan risiko trombosis. (Sumiyati, 2012)

B. HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*)

Pengukuran resistensi insulin pada manusia berperan penting dalam ilmu pengetahuan dasar dan praktik klinis. Tingkat resistensi insulin dapat dinilai dengan metode Teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp* yang merupakan suatu metode untuk memperkirakan resistensi insulin secara langsung. Teknik ini dianggap sebagai *gold standard*, yang mengukur efek insulin terhadap penggunaan glukosa secara terus-menerus *in vivo*. Teknik ini sulit diterapkan pada pemeriksaan skala besar karena prosedur yang berbelit, meliputi infus insulin intravena, pengambilan sampel darah berulang selama 3 jam dan penyesuaian infus glukosa secara kontinu. (Singh and Saxena, 2010)

Tingkat resistensi insulin dapat dinilai dengan menggunakan *Homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR). Indeks pengukuran resistensi

insulin ini pertama kali diperkenalkan oleh Matthews dkk pada tahun 1985, menggunakan kadar glukosa puasa dan insulin. Kadar insulin bergantung pada efek sel β pankreas terhadap kadar glukosa, sedangkan kadar glukosa diregulasi oleh produksi glukosa hepatic yang dimediasi insulin. Resistensi insulin digambarkan sebagai penurunan efek supresi insulin terhadap produksi glukosa hepatic. (Singh and Saxena, 2010)

Penilaian Model Homeostasis resistensi insulin dengan HOMA-IR telah terbukti menjadi alat yang kuat untuk penilaian *insulin resistance* (IR) dan merupakan indeks IR yang paling banyak digunakan dalam studi populasi besar. Penilaian nilai HOMA-IR diperoleh dari rumus berikut. (Decroli, dkk. 2022)

$$HOMA - IR = \frac{\text{Glukosa darah puasa (mmol/L)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{22,5}$$

atau

$$HOMA - IR = \frac{\text{Glukosa darah puasa (mg/dL)} \times \text{Insulin } (\mu\text{U/L})}{405}$$

Resistensi insulin menggunakan *Homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR) didefinisikan sebagai nilai yang lebih dari persentil ke-75 pada subjek non diabetes berdasarkan WHO, namun nilai *cut-off* yang dilaporkan dalam literatur berbeda-beda. *Cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan jenis kelamin, usia, atau ras yang berbeda dan individu dengan penyakit dan komplikasi yang berbeda. Sejumlah negara, termasuk Indonesia belum mempublikasikan *cut-off* HOMA-IR dalam menentukan resistensi insulin (Tang et al., 2015).

Penilaian resistensi insulin menggunakan HOMA-IR dipengaruhi oleh konsumsi obat-obatan tertentu. Beberapa obat ternyata dapat meningkatkan kadar insulin dan glukosa, seperti kortikosteroid dan penggunaan kontrasepsi hormonal. Kortikosteroid dapat menginduksi hiperglikemia dengan mengganggu beberapa komponen jalur regulasi glukosa di berbagai organ tubuh, termasuk penghambatan sekresi insulin dari sel beta pankreas, meningkatkan pelepasan glukagon dari sel alfa dan merusak transporter glukosa-4 (GLUT -4) translokasi ke permukaan sel dalam miosit, yang merupakan langkah penting untuk penyerapan dan pemanfaatan glukosa. Selain itu, kortikosteroid mengurangi ekspresi dan fosforilasi substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) dan *phosphatidylinositol 3-kinase*

(PI3-K), mengakibatkan kerusakan lebih lanjut dari penyerapan glukosa yang dimediasi insulin oleh miosit. Kortikosteroid menekan enzim *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) dalam liposit dan menambah aksinya dalam hepatosit, yang menghasilkan peningkatan kadar asam lemak bebas, yang menyebabkan keadaan resistensi insulin relatif. (Aldibbiat & Ahmed, 2020)

Penggunaan kontrasepsi hormonal juga dapat mempengaruhi kadar glukosa darah. Kontrasepsi hormonal mencakup pil, suntik, dan implant yang mengandung hormon estrogen dan progesteron. Hormon tersebut dapat mempengaruhi kerja insulin dalam metabolisme glukosa sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa darah (Nurpalah, S, & Holis, 2017). Hormon yang paling berpengaruh adalah hormon estrogen karena dapat menekan (supresi) responsivitas insulin sehingga kerja kontrasepsi hormonal berlawanan dengan kerja insulin. Gangguan pankreas dapat terjadi karena penggunaan kontrasepsi dalam jangka waktu yang lama. Penurunan kapasitas pankreas untuk memproduksi insulin menyebabkan pankreas bekerja lebih keras, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Selain itu, penurunan produksi insulin menyebabkan lebih sedikit glukosa yang masuk ke dalam sel, sehingga glukosa tetap berada dalam pembuluh darah dan menyebabkan kadar glukosa darah meningkat. (Rahma, Mursyidah, & Yuli, 2019)

C. sCD40L (*Soluble CD40 Ligand*)

1. Definisi sCD40L (*soluble CD40 Ligand*)

CD40 *ligand* (CD40L) dan *soluble CD40 ligand* (sCD40L) adalah anggota dari *Tumor necrosis factor* (TNF) dan diekspresikan dalam berbagai jenis sel, termasuk sel B, sel epitel, fibroblas, endotel sel dan trombosit. CD40 *ligand* dan *soluble CD40 ligand* menunjukkan efek proinflamasi dan prokoagulan. CD40 *ligand* disimpan dalam α -granula dalam trombosit yang tidak distimulasi tetapi dengan cepat mentranslokasi ke permukaan trombosit ketika trombosit diaktifkan. CD40 *ligand* yang diekspresikan pada permukaan kemudian dibelah dan dilepaskan dari permukaan trombosit sebagai ligan CD40 terlarutkan (sCD40L). *soluble CD40 ligand* (sCD40L) meningkatkan aktivasi trombosit, agregasi, dan konjugasi trombosit-leukosit. Oleh karena itu, sCD40L terlibat dalam aktivasi trombosit.

Trombosit yang diaktifkan memainkan peran kunci dalam respon inflamasi dan prokoagulan terhadap patogen. (Liang et al., 2021)

CD40 *Ligand* (CD40L) juga dikenal sebagai *CD154*, *gp39*, *TRAP*, *TBAM*). CD40L merupakan glikoprotein transmembran, anggota superfamili *Tumor necrosis factor* (TNF) yang pertama kali diidentifikasi pada sel T teraktivasi, sebagai tempat berinteraksi dengan reseptor CD40 pada sel B untuk menginduksi aktivasi, proliferasi, dan kelas IgG sel B beralih selama kostimulasi. CD40 *ligand* dengan cepat muncul ke permukaan setelah aktivasi. Jika tidak distimulasi maka sel juga tidak akan mengekspresikannya. CD40 *ligand* yang diekspresikan pada permukaan dipecah sehingga terbentuk CD40L yang dapat larut atau *soluble* CD40L (sCD40L). Keterlibatan sCD40L dan CD40 yang terikat membran membantu pelepasan sitokin inflamasi sehingga menyebabkan induksi kejadian aterosklerotik, ciri khas penyakit kardiovaskular. *Soluble* CD40 *ligand* mengatur fungsi beberapa tipe sel dalam jaringan inflamasi, termasuk trombosit. CD40 *ligand* diekspresikan terutama pada limfosit T CD4+ teraktivasi dan beberapa jenis sel lain seperti sel NK (*Natural killer cell*), sel mast, basofil, dan eosinofil. (Sameh & Wassim, 2016).

CD40 *Ligand* (CD40L) adalah glikoprotein yang berikatan dengan reseptor CD40 pada permukaan sel. CD40 *ligand* maupun reseptornya diekspresikan pada trombosit, limfosit, dan berbagai macam sel. CD40L diekspresikan terutama oleh sel T teraktivasi, sel B teraktivasi dan trombosit serta dalam kondisi peradangan juga diinduksi oleh sel monositik, sel NK (*natural killer*), sel mast, dan basofil. Sistem CD40/CD40L terlibat dalam patofisiologi penyakit inflamasi kronis termasuk aterosklerosis dan thrombosis. (Luciardi, 2018)

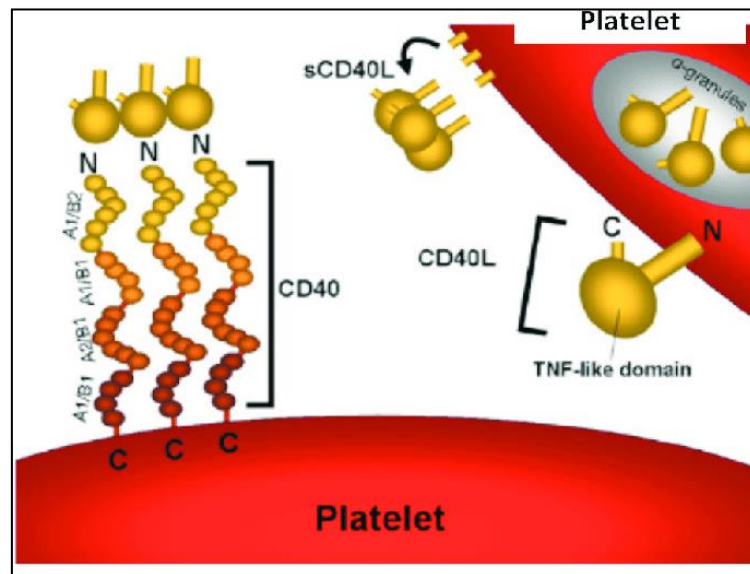
CD40L *Ligand* (CD40L) yang dilepaskan ke sirkulasi darah disebut dengan *soluble* CD40L (sCD40L). 95% sCD40L dalam sirkulasi darah berasal dari trombosit, selebihnya berasal dari aktivasi sel T dan sel endotel. Fraksi CD40L (sCD40L) yang dapat larut ini dapat dideteksi dalam sirkulasi darah. Kadar CD40L terlarut dalam plasma telah diusulkan sebagai biomarker untuk risiko kardiovaskular; khususnya, beberapa penelitian telah menetapkan korelasi positif sCD40L dengan faktor risiko kardiometabolik, seperti dislipidemia, diabetes, dan obesitas. Kadar sCD40L memiliki korelasi dengan hiperlipidemia yang dapat menjadi penanda kejadian kardiovaskular. *Soluble* CD40 *ligand* (sCD40L)

dijadikan sebagai biomarker untuk keadaan trombotik dan risikonya, khususnya dalam pengaturan infark miokard dan hiperkolesterolemia (Michel et al., 2017).

Soluble CD40L (sCD40L) terkandung dalam butiran trombosit sehingga keberadaannya di dalam darah merupakan penanda aktivasi trombosit. *Soluble CD40 ligand* (sCD40L) mendorong aktivasi dan agregasi trombosit sehingga mengakibatkan pembentukan trombus. Secara klinis, kadar sCD40L berkorelasi dengan kejadian trombotik, kemungkinan mencerminkan peningkatan aktivasi trombosit dan pelepasan CD40L pada penyakit trombotik. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa CD40L diperlukan untuk menstabilkan *thrombus*. (Michel et al., dkk 2017).

2. Struktur sCD40L

Soluble CD40 Ligand (sCD40L) disimpan dalam butiran trombosit sehingga keberadaannya dalam darah merupakan biomarker aktivasi trombosit. CD40 adalah reseptor protein transmembran tipe I dan termasuk dalam keluarga *tumor necrosis factor* yang dikodekan pada kromosom 20 (q12- q13.2). Protein CD40 terdiri dari 4 domain kaya sistein, dan setiap domain dibagi menjadi 2 modul sistein (A1, A2, B1, B2). *CD40 Ligand* (CD40L) adalah protein transmembran tipe 2 dan termasuk dalam superfamili yang sama dengan CD40. Gen yang mengkode CD40L terletak pada kromosom X pada posisi Xq26.3-Xq27.1 dengan panjang asam deoksinukleotida (DNA) pada 12-13kb serta memiliki lima ekson. Molekul ini merupakan transmembran tipe 2 dan termasuk dalam superfamili yang sama dengan CD40. Nama lain dari CD40L adalah CD154 yang memiliki ukuran 39 kDa dan dapat diubah menjadi bentuk terlarut (sCD40L) dengan berat molekul 18 kDa. Struktur reseptor CD40, CD40L dan sCD40L ditunjukkan pada Gambar 4. (Kurniawan, 2016)



Gambar 4. Struktur reseptor CD40, CD40L dan sCD40L (Kurniawan, 2016).

CD40 *ligand* terlarut (sCD40L) masih memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor CD40 dan diyakini aktif secara biologis. Interaksi antara CD40 dan CD40L awalnya dikenal sebagai molekul co-stimulator yang bertindak sebagai sel penyaji antigen dan mengaktifkan T CD4+. CD40 dan CD40L keduanya diekspresikan pada sebagian besar sel-sel imun (limfosit, monosit, sel dendritik, neutrofil dan mast) serta sel non-imun (sel endotel, otot polos pembuluh darah) dan epitel. Trombosit juga terbukti sebagai sumber utama CD40L dan sCD40L. (Kurniawan, 2016)

3. Ekspresi sCD40L

Soluble sCD40 ligand, juga dikenal sebagai ligand CD40 terlarut, adalah bentuk protein CD40 terlarut yang awalnya merupakan molekul permukaan sel yang berpartisipasi dalam interaksi antara sel T dan sel B dalam sistem kekebalan tubuh. Peradangan sistemik tingkat rendah dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sCD40L, yang dapat terjadi pada berbagai kondisi, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan lainnya. Beberapa jenis sel yang dapat berkontribusi pada peningkatan ekspresi sCD40L selama peradangan sistemik tingkat rendah meliputi:

a. Sel T

Sel T teraktivasi dapat menjadi sumber utama ekspresi sCD40L selama peradangan sistemik. Saat sel T mengalami aktivasi maka protein CD40L yang terdapat di permukaan sel dapat dilepaskan menjadi bentuk terlarut, yaitu sCD40L, yang kemudian dapat berperan dalam respon peradangan seperti pada penyakit aterosklerosis dan sindrom koroner akut. (Henn V et al., 2011)

b. Sel Platelet (Trombosit)

Sel platelet atau dikenal dengan trombosit dapat teraktivasi dan mengeluarkan sCD40L ke dalam sirkulasi darah ketika terjadi peradangan atau cedera dan penyakit kardiovaskular. Trombosit merupakan sumber potensial sCD40L. (Varo N et al., 2013)

c. Sel Endotelial

Sel endotelial yang melapisi dinding pembuluh darah dapat terlibat dalam proses peradangan dan berkontribusi pada pelepasan sCD40L. Proses peradangan dapat merusak lapisan endotel dan memicu pelepasan sCD40L ke dalam darah. (Henn V et al., 2011)

d. Sel Monosit/Makrofag

Sel monosit dan makrofag bertanggung jawab atas respon kekebalan tubuh terhadap infeksi dan peradangan. Selain itu, sel-sel ini juga terlibat dalam produksi sCD40L selama peradangan dan mempengaruhi respons peradangan. (Gawaz M et al., 2011)

CD40 *Ligand* adalah protein yang berperan dalam pengaturan respons imun, aktivasi sel T, dan komunikasi antara sel-sel dalam sistem kekebalan tubuh. Ketika ekspresi sCD40L berlebihan dalam tubuh, maka dapat berdampak negatif pada kesehatan dan berbagai sistem dalam tubuh. Beberapa dampak yang mungkin terjadi akibat ekspresi sCD40L berlebih seperti peradangan berlebihan, penyakit autoimun, penyakit kardiovaskular (peradangan pembuluh darah dan pembentukan plak arteri) dan risiko thrombosis atau bekuan darah yang tidak normal. . (Michel et al., dkk 2017).

4. Fungsi sCD40L

Soluble CD40L (sCD40L) memiliki fungsi pada keadaan protrombotik dan proinflamasi ganda. *Soluble* CD40L terhubung ke monosit yang bersirkulasi

melalui reseptor CD40, mempromosikan adhesi ke endotel vaskular. *Soluble* CD40L juga berikatan dengan CD40 pada permukaan sel endotel. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sCD40L merangsang ekspresinya sendiri dengan berinteraksi dengan CD40 pada permukaan sel-sel ini. Kondisi sepsis menunjukkan aktivasi sel *endothelial* menginduksi reseptor adhesi dan dilepaskan mediator inflamasi, seperti interleukin (IL) -1, IL-6 dan *tumor necrosis factor*. *Soluble* CD40L meningkatkan aktivasi dan agregasi trombosit dan menginduksi pembentukan trombus. Semua efek ini berkontribusi pada perkembangan disfungsi organ dan kematian. (Liang et al., 2021).

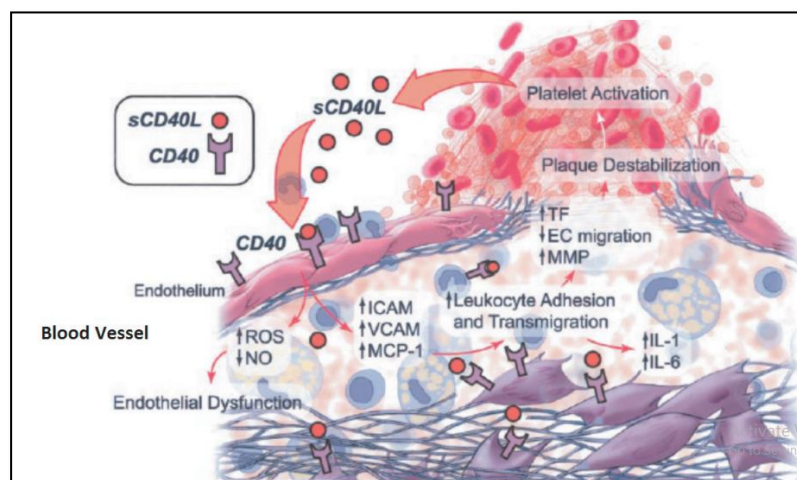
Selain sebagai biomarker pada keadaan trombotik khususnya infark miokard dan hiperkolesterolemia, kadar sCD40L serum juga dapat meningkat pada keadaan sepsis. Pasien dengan kondisi septik menunjukkan sirkulasi sCD40L yang lebih tinggi secara terus-menerus. Kadar sCD40L dalam 3 hari pertama setelah masuk ICU dan kadar sCD40L serum ini berhubungan dengan mortalitas pasien sepsis. (Liang et al., 2021).

CD40 *ligand* juga berfungsi sebagai protein transmembran dan secara struktural berkaitan dengan *tumor nekrosis factor* α (TNF- α). CD40 *ligand* diekspresikan pada permukaan trombosit dan bersama dengan reseptor selulernya CD40 terlibat dalam patogenesis aterosklerosis. Pengaktifan CD40 pada endotel manusia, otot polos dan sel mononuklear menginduksi serangkaian kaskade *proatherogenic* secara in vitro. Trombosit bisa mengeluarkan bentuk larut CD40L - sCD40L (*soluble* CD40) dan sekitar 95% sCD40L plasma tersebut berasal dari trombosit. Bersama dengan membran lainnya, sCD40L juga mengaktifkan CD40 pada permukaan sel pembuluh darah yang mengakibatkan perubahan inflamasi dan protrombotik. *Soluble* CD40L juga dapat bertindak sebagai ligan untuk reseptor fibrinogen platelet glikoprotein IIb/IIIa dan berperan dalam aktivasi platelet selama kondisi aterosklerosis. Peningkatan kadar plasma sCD40L memiliki nilai prediktif untuk kejadian kardiovaskular pada individu tanpa gejala dan pasien setelah sindrom koroner akut dan dapat memprediksi stroke berulang pada pasien dengan stroke ringan dan *transient ischemic attack*. (Gateva, 2016)

5. Mekanisme Fisiologis

Mekanisme fisiologis meliputi interaksi CD40 dengan CD40L dalam proses aterosclerosis. Inflamasi memegang peranan penting pada pembentukan, perkembangan dan koyaknya plak aterosclerosis. Sel endotel yang sehat merupakan barrier yang dapat mencegah migrasinya sel proinflamasi ke lapisan sub-intima saat terjadi disfungsi endotel. (Sumiyati, 2012)

Pemicu awal ekspresi CD40/ CD40L pada aterosclerosis masih belum jelas tetapi beberapa penelitian menunjukkan bahwa LDL teroksidasi kemungkinan berperan dalam proses ini. *Low density lipoprotein* (LDL) teroksidasi menginduksi ekspresi CD40 dan CD40L pada sel endotel, otot polos dan makrofag pada manusia. Sinyal CD40/CD40L pada sel endotel merangsang hasil *Reactive Oxygen Species* (ROS), menghambat hasil *Nitric Oxide* (NO) dan menyebabkan gangguan fungsi endotel. Ligasi CD40 ke sel endotel dan otot polos menginduksi ekspresi molekul adhesi seperti *E-selectin*, *Vascular Cell adhesion Molecule1* (VCAM-1), *intercellular adhesion Molecule1* (ICAM-1), yang meningkatkan rekrutmen monosit dan limfosit ke lokasi lesi. Rekrutmen leukosit kemudian dipercepat dengan sekresi MCP-1, IL-1, IL-6 dan TNF- α yang diinduksi oleh CD40L. CD40L dalam trombosit teraktivasi dapat memicu reaksi inflamasi yang mengekspresikan sel endotel, menginduksi sekresi kemokin, mengekspresikan molekul adhesi, meningkatkan rekrutmen dan ekstravasasi leukosit ke lokasi lesi. Interaksi CD40 – CD40L dalam aterosclerosis ditunjukkan pada Gambar 5. (Kurniawan, 2016)



Gambar 5. Interaksi CD40 – CD40L dalam aterosclerosis (Kurniawan, 2016)

Soluble CD40 ligand (sCD40L) terbukti berperan besar dalam inflamasi dan aterosklerosis melalui interaksi dengan berbagai faktor seperti: oxLDL. Proses lebih lanjut akan menyebabkan: gangguan fungsi endotel, pelepasan ROS, peningkatan aktivitas ICAM, VCAM dan MMP, serta destabilisasi trombosit dan plak. (Kurniawan, 2016)

6. Makna Klinis

Tingkat sCD40L telah diusulkan sebagai biomarker atherothrombosis. Meskipun awalnya dianggap bahwa ekspresi CD40L terbatas pada sel T, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai sel hematopoietik dan sel vaskular/stromal dapat mengekspresikan CD40L dengan cara yang dapat diinduksi. Jenis sel yang mengekspresikan CD40L termasuk sel T, sel B, basofil, eosinofil, monosit, makrofag, sel Kupffer, *Natural killer cell (NK Cell)*, trombosit, sel mast, dan sel dendritik, serta sel endotel, sel otot polos, dan sel epitel. Di antara sel hematopoietik, ekspresi gen CD40L paling tinggi pada sel T dan megakariosit, sel progenitor trombosit di sumsum tulang. Selanjutnya, CD40L berfungsi sebagai reseptor adhesi yang mempromosikan perekrutan sel serta interaksi fisik antara trombosit. Keterlibatan fungsional CD40L telah ditunjukkan pada beberapa inflamasi dan patologi autoimun, termasuk radang sendi, nefritis, penolakan organ, diabetes autoimun, penyakit radang usus, dan lupus eritematosus sistemik (SLE). (Michel NA et al., dkk 2017).

Beberapa penelitian melaporkan peningkatan kadar CD40L terjadi pada kondisi DM2, hiperkolesterolemia, resistensi insulin dan hiperglikemia. Beberapa kondisi tersebut telah terbukti meningkatkan ekspresi CD40L dan pelepasan sCD40L. (Sarray & Wassim, 2016)

Soluble CD40 ligand (sCD40L) sangat penting untuk pensinyalan sel dalam imunitas bawaan dan adaptif. *CD40 ligand (CD40L)* disimpan dalam α -granula dalam keadaan trombosit istirahat dan setelah aktivasi dengan cepat berada pada permukaan trombosit, dapat bertindak dengan mengikat CD40 atau integrin pada trombosit dan sel imun. Membran CD40L juga dapat dibelah oleh metaloproteinase MMP-2 dan MMP-9, menghasilkan pelepasan sCD40L, yang memiliki aktivitas seperti sitokin. Kisaran normal sCD40L dalam serum orang sehat diperkirakan 0,79 hingga 4,7 ng/mL. Peningkatan kadar sCD40L telah ditemukan

pada beberapa penyakit infeksi menular, termasuk infeksi *Pseudomonas aeruginosa* pada pasien fibrosis kistik, *leishmaniasis visceral* yang disebabkan oleh *Leishmania infantum*, *sepsis meningococcus*, DENV-2, HIV, dan infeksi *periodontopatogen*. (Trivigno et al, 2023)

Soluble CD40 ligand (sCD40L) ditemukan meningkat terutama pada penyakit kardiovaskular dan gangguan autoimun tertentu. Pasien dengan angina tidak stabil mengalami peningkatan kadar plasma sCD40L. Peningkatan kadar sCD40L ini dianggap sebagai faktor yang sangat penting dalam evaluasi penyakit kardiovaskular. Penelitian studi kanker saat ini difokuskan pada peran CD40L yang terikat membran dalam respons antikanker. Beberapa penelitian yang dilaporkan menunjukkan bahwa sCD40L meningkat pada pasien dengan kanker paru metastasis dan karsinoma nasofaring yang tidak berdiferensiasi. Aktivasi trombosit yang signifikan pada pasien kanker sehingga berhubungan dengan peningkatan sCD40L. (Huang et al, 2012)

Studi lainnya mengidentifikasi peningkatan kadar sCD40L serum pada penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik. Kadar sCD40L juga meningkat pada kondisi keganasan seperti pada penelitian Huang tahun 2012 yang menemukan bahwa kadar sCD40L serum pada pasien kanker payudara, prostat, dan usus besar secara signifikan lebih tinggi daripada kadar pada orang sehat. (Huang et al, 2012)

Kadar sCD40L juga dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat anti agregasi trombosit. Analisis kadar sCD40L dilakukan sebelum dan sesudah terapi menunjukkan bahwa pengobatan menghasilkan penurunan kadar sCD40L yang signifikan. Obat anti agregasi trombosit seperti aspirin dan clopidogrel bisulfate (plavix), telah terbukti menurunkan produksi sCD40L secara signifikan pada pasien DMT2 dan penyakit arteri koroner yang stabil (kondisi aktivasi trombosit merupakan faktor patogenesis). (Huang et al, 2012)

7. Hubungan Obesitas dengan sCD40L

Studi terbaru melaporkan bahwa obesitas dikaitkan dengan aktivasi trombosit dan peradangan sistemik. Obesitas dianggap sebagai penyakit multifaktorial dan kompleks. Hal itu disebabkan karena sistem kekebalan dan metabolisme sangat berkaitan erat, konsumsi dan penyimpanan nutrisi yang berlebihan dapat

membebani jaringan pensinyalan, yang mengarah pada perubahan sistem imun. Dengan demikian, sitokin, hormon, faktor transkripsi, lipid bioaktif, dan protein pensinyalan memiliki peran imun dan metabolisme. Untuk mengevaluasi perkembangan peradangan tingkat rendah dan aktivasi trombosit pada obesitas, diukur menggunakan ligan CD40 terlarut (sCD40L). *Ligand* CD40 larut (sCD40L), baru-baru ini diindikasikan sebagai penanda inflamasi baru. *Soluble* CD40L dilepaskan dari trombosit teraktivasi, dan sekitar 95% sCD40L yang bersirkulasi berasal dari trombosit. Reseptor CD40L, CD40 dianggap sebagai protein membran integral yang terdapat dalam berbagai sel seperti monosit, fibroblas, dan sel otot polos endotel dan pembuluh darah. Kadar sCD40L berubah dalam kondisi tertentu, seperti pada penyakit kardiovaskular, dan meningkat pada kondisi diabetes dan obesitas. Sel T telah dilaporkan terpolarisasi menuju subset Th1 melalui interaksi CD40 pada kondisi peradangan kronis. Tindakan ini memiliki efek merusak pada interaksi tersebut pada keadaan obesitas. Mempertimbangkan obesitas sebagai keadaan proinflamasi maka ada hubungan yang erat antara sCD40L dan obesitas. (Riyahi et al., 2018)

Obesitas telah disarankan sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Beberapa protein respon fase akut dan sitokin proinflamasi meningkat secara signifikan pada aterosklerosis dan obesitas. Jaringan adiposa sekarang diakui sebagai organ endokrin yang terlibat dalam pengaturan proses fisiologis dan patologis termasuk peradangan. Selain CRP (*C-reactive protein*) sebagai penanda inflamasi klasik, ligan CD40 (CD40L), sebagai protein transmembran dan anggota keluarga nekrosis tumor, diperkenalkan sebagai penanda inflamasi baru. Telah diidentifikasi pada sel *T-helper*, trombosit dan sel otot polos pembuluh darah. Studi tentang distribusi seluler CD40L menunjukkan bahwa >95% CD40L yang bersirkulasi berasal dari trombosit. Trombosit mengekspresikan CD40L pada permukaannya saat distimulasi; CD40L kemudian dibelah dan bersirkulasi sebagai CD40L terlarut (sCD40L). Ketika diekspresikan pada permukaan trombosit dan terpapar pada sel vaskular pembawa CD40, CD40L terkait trombosit memicu ekspresi berbagai mediator proinflamasi, seperti ad molekul adhesi antara sel-1, molekul adhesi sel vaskular-1, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-A, interferon-G, dan MCP-1. Terjadinya peradangan sistemik tingkat rendah pada obesitas berhubungan erat dengan peningkatan sCD40L. (Unek, 2010)

Korelasi antara obesitas dengan inflamasi juga dapat disebabkan karena adanya stres retikulum endoplasma akibat kelebihan asupan nutrisi. Penyimpanan nutrisi yang berlebihan tersebut membutuhkan sintesis berbagai protein inflamasi. Korelasi antara obesitas dengan trombosis diduga akibat konjugasi leptin – sitokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa dan diekspresikan pada trombosit dengan reseptornya. Hal ini memperkuat terjadinya proses agregasi trombosit (keadaan protrombotik) yang kemudian akan meningkatkan interaksi CD40/CD40L (Sumiyati, 2012)

Kadar *soluble* CD40L (sCD40L) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan obesitas dibandingkan pada pasien yang memiliki kelebihan berat badan dan Indeks massa tubuh (IMT) normal. Temuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar sCD40L pada individu dengan obesitas sentral, dan penurunan kadar sCD40L pada individu dengan IMT rendah. Oleh karena itu, obesitas dapat menyebabkan ekspresi berlebih sCD40L. Sel T cenderung berkumpul di jaringan adiposa dan berpartisipasi untuk dapat menyebabkan peradangan jaringan adiposa pada kondisi obesitas. Jaringan adiposa mensintesis dan mengeluarkan beberapa sitokin, yang kadarnya berkorelasi langsung dengan tingkat obesitas. Oleh karena itu, peningkatan kadar sCD40L erat kaitannya dengan individu obesitas, peradangan, dan aterosklerosis. (Riyahi et al., 2018)

8. Penelitian-penelitian terkait sCD40L

a. Kadar sCD40L yang tinggi pada Pasien Sepsis

Penelitian ini dilakukan oleh Liang, dkk. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan perubahan sCD40L pada pasien *surgical without sepsis* (SWS) dan pasien *surgical sepsis* (SS) selama 3 hari pertama setelah masuk unit perawatan intensif (ICU) dan untuk mengamati hubungan antara sCD40L dan kematian. Penelitian ini menggunakan metode studi *observasional-prospective* dinilai selama 3 hari setelah masuk ICU pada 49 pasien dengan SS dan dibandingkan dengan 19 pasien SWS. Kadar sCD40L diperiksa menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi-square* dan uji *Fisher's exact*. Hasil penelitian menunjukkan pasien SS memiliki kadar sCD40L yang secara signifikan lebih tinggi daripada

pasien SWS dan kontrol. Penelitian ini mengamati hubungan antara kadar sCD40L ≥ 1028.75 pg/mL pada hari ke-2 dan mortalitas 28 hari (rasio odds = 7.888; kepercayaan 95%; interval = 1,758 hingga 35,395; $P = 0,007$). Disimpulkan bahwa Pasien septik menunjukkan kadar sCD40L yang bersirkulasi lebih tinggi secara terus-menerus dalam 3 hari pertama setelah masuk ICU, dan kadar sCD40L serum berhubungan dengan mortalitas pasien sepsis. Dengan demikian, serum sCD40L dapat digunakan sebagai biomarker yang dapat diandalkan dan target terapeutik pada sepsis. (Liang et al, 2021)

b. Kadar sCD40L Meningkat dan Berhubungan dengan Risiko Diabetes Melitus Gestasional pada Wanita Hamil dengan Positif TPOAb Terisolasi.

Penelitian ini dilakukan oleh Chen, dkk. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi sCD40L dan sCD25 pada awal kehamilan dan menyelidiki korelasinya dengan *Gestasional diabetes mellitus* (GDM) dan *Thyroid peroxidase antibody* (TPOAb). Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* sebanyak 126 wanita hamil pada trimester pertama didaftarkan untuk analisis, 93 positif untuk TPOAb dan 33 negatif untuk TPOAb. Data demografi dan klinis pada awal kehamilan dikumpulkan. Sebanyak 123 peserta menjalani tes toleransi glukosa oral 75 g pada trimester kedua. Kadar sCD40L dan sCD25 serum diukur dengan ELISA. Data dianalisis secara statistik menggunakan *Mann-Whitney U* dan uji *Fisher's exact*. Hasil penelitian yaitu Insiden GDM adalah 24,4% pada wanita hamil dengan TPOAb yang terisolasi positif. Kadar sCD40L dan sCD25 berkorelasi positif dengan TPOAb ($r = 0,476$, $P < 0,001$; $r = 0,188$, $P < 0,05$). Kadar sCD40L tertinggi pada ($P < 0,001$) wanita dengan Ab-positif dengan kelompok GDM ($P < 0,05$). Setelah disesuaikan dengan TPOAb, usia, TSH, FT4, trigliserida, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah, analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa sCD40L merupakan faktor risiko independen untuk GDM pada wanita hamil dengan TPOAb positif (rasio odds = 3.235, interval kepercayaan 95% 1.024-10.218, $P < 0.05$). Disimpulkan bahwa sekitar seperempat wanita hamil dengan TPOAb positif terisolasi mungkin menderita GDM. sCD40L adalah faktor risiko independen untuk GDM pada wanita dengan kepositifan TPOAb terisolasi. (Chen et al, 2022)

D. HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN sCD40L

Resistensi insulin dan peningkatan disfungsi sel beta pankreas dapat menyebabkan keadaan protrombotik. Peradangan sistemik tingkat rendah pada resistensi insulin memicu gangguan sistem hemostatik melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan aktivasi trombosit, peningkatan koagulasi, gangguan fibrinolisis, dan disfungsi endotel. Keadaan hiperglikemia dan hiperinsulinemia meningkatkan ekspresi CD40L dalam trombosit yang bersirkulasi. CD40L yang larut menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit, sehingga meningkatkan pertumbuhan dan stabilitas pembentukan trombus. Kadar sCD40L secara klinis mencerminkan peningkatan aktivasi trombosit dan berkorelasi dengan kejadian trombotik. (Santili F, 2019)

Peradangan sistemik tingkat rendah pada resistensi insulin juga memicu aktivasi berbagai sel termasuk sel T, sel B, monosit dan sel endotel. Efek dari aktivasi banyak sel ini kemudian akan memicu pelepasan sCD40L ke sirkulasi. Semua proses ini bersama-sama akan membentuk lingkaran peradangan yang dapat memperparah resistensi insulin. Dalam konteks ini, pelepasan sCD40L menjadi bagian dari respons yang lebih luas terhadap peradangan dan resistensi insulin. *Soluble CD40 ligand* yang dilepaskan oleh sel T, sel B, monosit, dan sel endotel dapat berinteraksi dengan berbagai sel lainnya, merangsang respon inflamasi lebih lanjut dan berkontribusi pada perburukan kondisi peradangan, resistensi insulin, dan DM2 dan penyakit lainnya. (Henn V et al., 2011)

Mekanisme dalam hubungan antara resistensi insulin dan pelepasan sCD40L oleh berbagai jenis sel antara lain: peradangan Kronis, resistensi insulin dapat menyebabkan peradangan kronis melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 oleh sel-sel yang terpengaruh (Barazzoni, 2018). Sitokin ini dapat merangsang aktivasi sel T, sel B, monosit, dan sel endotel, yang pada gilirannya dapat memicu pelepasan sCD40L. Kedua, Stres Oksidatif: Resistensi insulin dapat memicu peningkatan stres oksidatif dalam sel yang dapat merangsang pelepasan sCD40L dan faktor-faktor pro-inflamasi lainnya. Ketiga, Aktivasi Sel Endotel: Resistensi insulin dapat merusak fungsi endotel dan memicu aktivasi sel endotel. Aktivasi ini dapat berkontribusi pada peradangan dan pelepasan sCD40L. (Henn V et al., 2011)

Penelitian oleh Unek tahun 2010 menemukan keterkaitan antara aktivasi trombosit dan peroksidasi lipid pada kondisi obesitas. Gangguan Metabolik pada resistensi insulin termasuk dislipidemia dan hiperlipidemia dapat memicu peradangan dan merangsang pelepasan sCD40L. Lemak oksidatif yang merupakan komponen dari dislipidemia dan hiperlipidemia, dapat menyebabkan stres oksidatif dalam pembuluh darah (Unek, 2010). Stres oksidatif dapat merusak sel-sel endotel dan mengaktifkan respons peradangan yang dapat memicu pelepasan sCD40L. selain itu, kadar lemak yang tinggi dapat memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi dan molekul yang memicu aktivasi sel-sel darah putih, termasuk sel T, sel B, dan monosit yang dapat menyebabkan pelepasan sCD40L dari sel-sel ini, yang kemudian dapat berinteraksi dengan reseptor CD40 di permukaan sel endotel dan sel darah putih lainnya, memperparah peradangan. (Henn V et al., 2011)

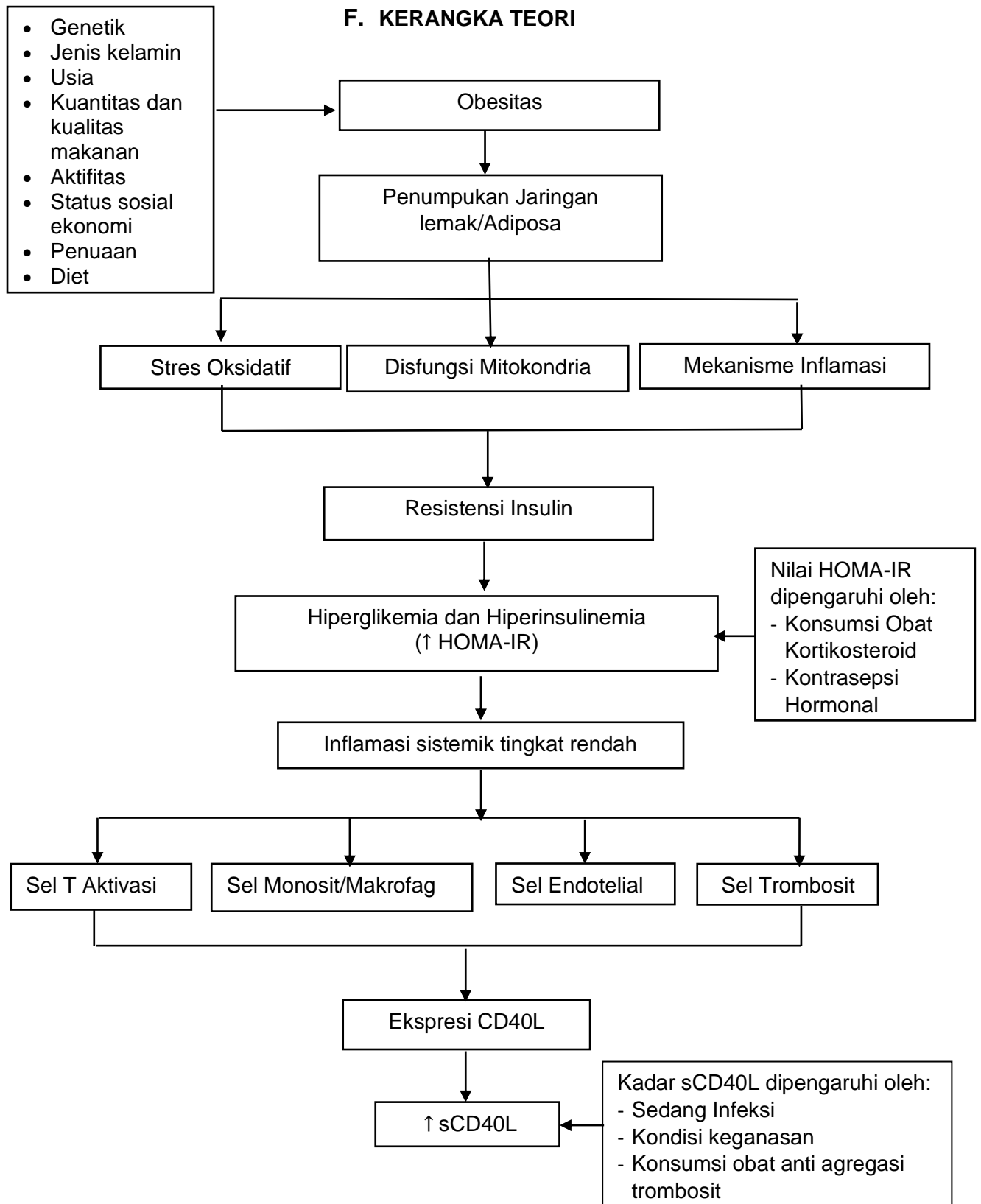
Penelitian oleh Gateva dkk. pada tahun 2016 melaporkan kadar sCD40L yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan resistensi insulin dibandingkan dengan mereka yang tidak ($6,4 \pm 3,7$ vs $4,1 \pm 2,4$ ng/mL, $p = 0,025$) dan hanya ada kecenderungan ke arah kadar yang lebih tinggi pada pasien pra-diabetes dibandingkan dengan pasien normoglikemik ($5,9 \pm 3,6$ vs $5,3 \pm 3,4$ ng / mL). (Gateva, 2016)

Penelitian Linna dkk., juga melaporkan bahwa kadar rata-rata sCD40L secara signifikan lebih tinggi pada kelompok IGT daripada kelompok non-IGT pada awal ($0,42$ vs $0,27$ ng/mL). Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara kadar HOMA-IR dan kadar sCD40L pada pasien pra-diabetes (Linna, 2016). Peningkatan ini mengindikasikan bahwa pada tahap pra-diabetes, telah terjadi peningkatan faktor protrombotik, dalam hal ini sCD40L. CD40L terlarut diekspresikan pada trombosit yang teraktivasi. Trombosit menjadi hiperaktif pada keadaan disglukemia yang ditandai dengan peningkatan adhesi, aktivasi, dan agregasi trombosit. Trombosit hiperaktif adalah penentu utama keadaan protrombotik. CD40L memainkan peran kunci dalam patofisiologi kejadian vaskular multiseluler seperti trombosis, inflamasi, dan aterosklerosis. (Decroli, 2022)

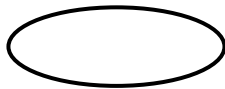
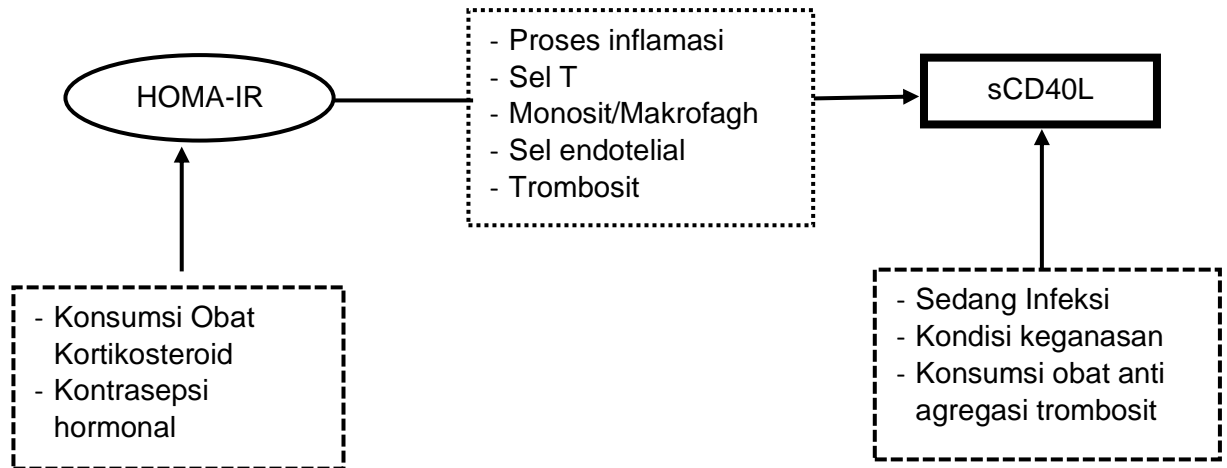
E. METODE PENGUKURAN sCD40L

1. Metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) juga dikenal sebagai penetapan kadar imunisorben dengan menggunakan antibodi sekunder berlabel enzim, adalah uji serologis yang umum digunakan di berbagai laboratorium imunologi. Ini adalah teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mengidentifikasi kehadiran antigen atau antibodi dalam sampel. Teknik pengerjaan yang sederhana, hemat biaya, dan sensitivitas yang cukup tinggi adalah keuntungan dari uji ini. Pada tahun 1971, Peter Perlmann dan Eva Engvall memperkenalkan metode ELISA dalam bidang imunologi, juga dikenal sebagai ELISA konvensional. Tujuan teknik ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara antigen dan antibodi dalam sampel yang ditandai dengan menggunakan indikator enzim sebagai pelapor/reporter label/signal. Jika sedang mencari antibodi maka plate ELISA di *coated* dengan antigen yang sesuai demikian pula sebaliknya jika sedang mencari antigen maka plate yang disediakan di *coated* dengan antibodi yang sesuai. Metoda ELISA memiliki keunggulan dibandingkan dengan teknik imun lainnya karena penggunaan antibodi dengan spesifitas yang tinggi, yang membuat bahan atau analit yang ditemukan sangat dapat diandalkan. Prinsip dasar reaksi ELISA adalah mereaksikan antigen dengan antibodi yang berlabel enzim, kemudian ditambahkan dengan substrat, sehingga antigen dihidrolisis menjadi presipitat warna yang dapat dideteksi menggunakan ELISA *reader*. Tahapan akhir teknik ELISA selalu ditambah dengan *stop solution* yang berfungsi untuk menghentikan reaksi. Bahan asam kuat biasanya digunakan sebagai larutan *stop solution* (Santosa, 2020).



G. KERANGKA KONSEP



: Variabel Bebas



: Variabel Terikat



: Variabel Perancu



: Variabel Antara