

KARYA AKHIR

**KADAR INTERLEUKINE 6 SEBAGAI PREDIKTOR SINDROM
METABOLIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN
TERAPI KOMBINASI ANTIPSIKOTIK TIPIKAL DAN ATIPIKAL**

***LEVELS OF INTERLEUKINE 6 AS A PREDICTOR OF METABOLIC
SYNDROME IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS RECEIVING
COMBINATION THERAPY OF TYPICAL AND ATYPICAL
ANTIPSYCHOTICS***

**LILIK HARYANI
C106216207**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KADAR INTERLEUKINE 6 SEBAGAI PREDIKTOR SINDROM METABOLIK PADA
PASIEEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI KOMBINASI
ANTIPSIKOTIK TIPIKAL DAN ATIPIKAL**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh:

LILIK HARYANI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

KADAR INTERLEUKINE 6 SEBAGAI PREDIKTOR SINDROM METABOLIK PADA PASIEN SKIZOFRENIA YANG MENDAPATKAN TERAPI KOMBINASI ANTIPSIKOTIK TIPIKAL DAN ATIPIKAL

Disusun dan diajukan oleh:

LILIK HARYANI

Nomor Pokok: C106216207

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kedokteran Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 22 Maret 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 1970011 200112 2001

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Sony T Lisal, Sp.KJ
NIP. 19670616 199503 1001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
NIP. 1970011 200112 2001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, PhD, Sp.M(K)K.M. Med. Ed
NIP. 1966123 199503 1009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lilik Haryani

NIM : C 106 216 207

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang saya susun yang berjudul: "Kadar Interleukine 6 Sebagai Prediktor Sindrom Metabolik Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Kombinasi Antipsikotik Tipikal Dan Atipikal", adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Maret 2021

Yang menyatakan,



Lilik Haryani

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Kadar Interleukine 6 Sebagai Prediktor Sindrom Metabolik Pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Kombinasi Antipsikotik Tipikal Dan Atipikal" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan tesis ini, tentunya saya mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, Bapak Prof. dr Budu, Phd, Sp.M (K) K, M. Med. Ed sebagai Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus sebagai Kepala Program Studi dan Bapak Dr. dr. Sonny T Lisal, Sp.KJ sebagai Anggota Komisi Penasihat sekaligus sebagai Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS, serta Bapak Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.

3. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK dan Bapak dr. Wempy Thioritz, Sp.KJ (K) atas kesediaan dan kesempatannya sebagai Penguji Tesis ini.
4. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) dan Ibu dr. Hj. Nurindah Kadir, M.Kes, Sp.KJ sekaligus sebagai Penasihat Akademik saya, yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
5. Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.
6. Kedua orang tua ayahanda Ngatimin Probo Sutikno, Ibunda Ertik Handayani, ayahanda mertua Muchsin Idip, ibunda mertua Jumilah atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta Mattin Budiarto dan anak-anak tersayang Rashya Bintang Ramadhan, Raisa Kayla Azzahra dan Azka Asfar Rabbani atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan.
7. Teman-teman terdekat, dr. Musta'ina, dr. Sri Purwatiningsih, dr. Aulya Fadillah Lompi, dr. Ahmad Rais D, yang bersama-sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.
8. Senoir-senior terbaik sekaligus sudah saya anggap sebagai kakak sendiri, dr. Anisa ramli M.Kes, Sp.KJ, dr. Rahmawati Nurindah Sp.KJ, dan dr. Jumriani

M.Kes, Sp.KJ, walaupun jauh tetap memberikan saran-saran, semangat dan doa-doa yang terbaik untuk saya dalam menjalani pendidikan.

9. Teman-teman angkatan Januari 2017, juga yang dari awal hingga sampai saat ini bersama-sama selama pendidikan saling memberikan support dan bantuannya selama menjalani pendidikan.
10. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
11. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini. Pihak RS Unhas, RSKD Prov Sulawesi Selatan dan Residen atas bantuannya selama masa penelitian.
12. Pihak-pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, Maret 2021

Lilik Haryani

ABSTRAK

Lilik Haryani, Kadar Interleukine 6 Sebagai Prediktor Sindrom Metabolik pada Pasien Skizofrenia Yang Mendapatkan Terapi Kombinasi Antipsikotik Tipikal dan Atipikal (dibimbing oleh Saidah Syamsuddin, Sonny T Lisal dan Burhanuddin Bahar)

Tujuan Skizofrenia adalah gangguan psikiatri berat yang menyebabkan disabilitas dan sering disertai dengan penyakit fisik. Berdasarkan kriteria American Heart association, sindrom metabolik umum terjadi pada pasien skizofrenia, dengan prevalensi 43% pada CATIE (*Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness*). Sindrom metabolik pada pasien dengan skizofrenia ditimbulkan akibat efek samping antipsikotik. Sindrom metabolik juga akan memperlihatkan kadar IL-6 yang tinggi. Keadaan ini dapat berimplikasi secara biologis yang kemudian dapat mempengaruhi kesehatan pasien skizofrenia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar IL-6 serum sebagai prediktor sindrom metabolik pada pasien yang mengalami sindrom metabolik akibat efek samping penggunaan terapi antipsikotik.

Metode Penelitian kohort prospektif tidak acak, dengan jumlah subyek adalah 28 pasien skizofrenia yang terbagi rata dalam 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi atipikal dan tipikal. Pemberian terapi pada kedua kelompok selama 3 bulan, dan dilakukan pengukuran serta pemeriksaan berat badan, lingkaran perut, tekanan darah, IMT, TG, GDP serta kadar IL-6 pada awal dan bulan ke-3. Uji perbandingan dan korelasi dilakukan antara grup.

Hasil Terdapat pasien skizofrenia yang masuk kriteria sindrom metabolik dan bukan sindrom metabolik pada kedua kelompok terapi ($p < 0.020$). Namun pada kombinasi obat antipsikotik atipikal lebih banyak yang mengalami sindrom metabolik. Terdapat perubahan rerata kadar IL-6 awal dan bulan ke-3 pada kedua kelompok ($p < 0.0001$). Terdapat lebih besar nilai rerata kadar IL-6 pada bulan ke-3 yang mengalami sindrom metabolik dibandingkan dengan yang bukan sindrom metabolik pada kelompok haloperidol dan chlorpromazine ($p < 0.005$), kelompok risperidone dan clozapine ($p < 0.002$).

Kesimpulan Sindrom metabolik lebih banyak terjadi pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi kombinasi atipikal dibandingkan tipikal. Respon tubuh terhadap terjadinya sindrom metabolik mengakibatkan peningkatan kadar IL-6 akibat adanya proses inflamasi. Pada pasien skizofrenia yang mengalami sindrom metabolik kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan yang bukan sindrom metabolik sehingga kadar IL-6 dapat dijadikan suatu prediktor sindrom metabolik pada pasien skizofrenia yang mendapatkan terapi antipsikotik.

Kata kunci: skizofrenia, sindrom metabolik, antipsikotik tipikal dan atipikal, IL-6,

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSETUJUAN.....	1
DAFTAR ISI.....	2
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	4
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Skizofrenia.....	8
2.1.1 Definisi dan Diagnosis.....	8
2.2 Neuroinflamasi Skizofrenia.....	9
2.2.1 Skizofrenia dan Aktivasi Mikroglia.....	9
2.3 Antipsikotik Tipikal/ Generasi Pertama.....	13
2.4 Antipsikotik Atipikal/ Generasi Kedua.....	15
2.5 Sindrom Metabolik.....	20
2.5.1 Definisi dan Kriteria.....	20
2.5.2 Resistensi Insulin.....	22
2.5.2 Aktivasi Neurohormonal.....	23
2.5.3 Peradangan Sebagai Jalur Umum Terakhir.....	23
2.6 Penanda inflamasi Interleukin 6.....	25
2.7 Pengaturan Asupan Makanan dan Perubahan Berat Badan.....	27
2.8 Lipid, Trigiserida.....	29
2.9 Gula Darah.....	31
2.10 Hubungan Kadar Interleukin 6 dengan Sindrom Metabolik.....	33

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Kerangka Konsep.....	37
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	38
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	38
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	38
4.4 Kriteria Seleksi.....	39
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	40
4.6 Manajemen Penelitian.....	41
4.7 Etik Penelitian.....	42
4.8 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	43
4.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	44
4.10 Alur Penelitian.....	46
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Hasil Penelitian	53
5.2 Pembahasan	61
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan	73
6.2 Saran	74
DAFTAR PUSTAKA.....	75
LAMPIRAN	79

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografik berdasarkan Frekuensi	54
Tabel 5.2 Karakteristik rerata hasil pengukuran indikator.....	56
Tabel 5.3 Sebaran sindrom metabolik dan metabolik menurut kedua Kelompok	57
Tabel 5.4 Perbandingan nilai rerata dan selisih indikator SM	58
Tabel 5.5 Rerata kadar IL- 6 pada awal dan bulan ke-3 pada kedua kelompok obat.....	60
Tabel 5.6 Rerata IL-6 pada bulan 3 yang mengalami sindrom metabolik dan bukan sindrom metabolik pada masing-masing kelompok perlakuan	61

DAFTAR GRAFIK

	Halaman
Grafik 5.3a Sebaran sindrom metabolik dan metabolik menurut kelompok.....	57
Grafik 5.5a. Perubahan rerata kadar IL-6 pada kedua kelompok pada awal dan bulan-3	59
Grafik 5.6a Rerata kadar interleukin 6 pada bulan 3 pada kelompok terapi haloperidol + chlorpromazine yang mengalami sindrom metabolik dan bukan sindrom metabolik	61
Grafik 5.6b Rerata kadar interleukin 6 pada bulan 3 pada kelompok terapi risperidone + clozapine yang mengalami sindrom metabolik dan bukan sindrom metabolik	61

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Informed Consent.....	78
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik	79
Lampiran 3 Izin Penelitian	80
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian	81
Lampiran 5 Surat Persetujuan Atasan	82
Lampiran 6 Permohonan Surat Rekomendasi Etik.....	83
Lampiran 7 Dokumentasi Alat dan Bahan Penelitian ELISA IL-6, Pengambilan Serta Pengerjaan Sampel.....	84

DAFTAR SINGKATAN

AIWG	<i>Antipsychotic Induced Weight Gain</i>
APG II	Antipsikotik Generasi Kedua
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CATIE	<i>Clinical Antipsychosis Trials of Intervention Effectiveness</i>
CRP	C - Reactive Protein
CSF	Cerebro Spinal Fluid
CVD	Cardio Vascular Diseases
DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSM V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders V</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FGA	First Generation Antipsychotics
FFA	Free Fatty Acid
GDP	Gula Darah Puasa
HDL	High Density Lipoprotein
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFN γ	Interferon γ
IL-6	Interleukine 6
IMT	Indeks Massa Tubuh
LDL	Low Density Lipoprotein
MetS	<i>Metabolik Syndrome</i>
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NMDA	N Metil D Aspartat
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III

PCP	Phencyclidine
RA	Rheumatoid Arthritis
ROS	Reactive Oxygen Species
SGA	Second Generation antipsychotic
TDD	Tekanan Darah Diastole
TDS	Tekanan Darah systole
TG	Trigliserida
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WAT	White Adipose Tissue

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Secara umum diketahui bahwa pada pasien skizofrenia sering disertai dengan penyakit fisik. Skizofrenia adalah gangguan psikiatri berat yang menyebabkan disabilitas jangka panjang pada lebih dari 50 % penderita. Mortalitas pada pasien Skizofrenia 2-3 kali lebih besar dibandingkan populasi umum (Brown et al 2010). Salah satu penyebab peningkatan mortalitas pada penderita skizofrenia adalah penyakit kardiovaskular (Hennekens, 2008). Berdasarkan kriteria American Heart association, sindrom metabolik umum terjadi pada pasien skizofrenia, dengan prevalensi 43% pada CATIE (*Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness*) (Mc Evoy et al, 2005). Dengan demikian, sebagian besar pasien skizofrenia memiliki peningkatan risiko mortalitas yang berhubungan dengan sindrom metabolik.

Beberapa penelitian mengaitkan sindrom metabolik pada pasien dengan skizofrenia mungkin karena gaya hidup yang tidak banyak bergerak, kurang olahraga, kelainan hipotalamus-hipofisis-sumbu adrenal, stres kronis, dan merokok ditimbulkan akibat efek samping antipsikotik. Pada penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL serta penurunan kadar HDL yang bermakna pada kelompok yang menggunakan antipsikotik dibandingkan dengan kontrol (Gupta A, et al, 2013). Terdapat pula penelitian dengan pemeriksaan MRI membuktikan bahwa terjadi peningkatan lemak subkutan dan lemak intraabdominal pada pasien yang menggunakan antipsikotik (risperidon,

chlorpromazine) disertai dengan peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol LDL (Zhang JZ et al, 2004).

Selain itu terdapat berbagai bukti yang menunjukkan hubungan antara inflamasi dan sindrom metabolik pada pasien skizofrenia. Sindrom metabolik dan skizofrenia, keduanya berhubungan dengan kondisi inflamasi kronis (Beumer et al, 2012; Devaraj et al, 2010). Peningkatan lingkaran pinggang dan kadar Hipertrigliserida pada pasien skizofrenia juga berhubungan dengan peningkatan hiperurisemia dan inflamasi dikemudian hari (Godin et al, 2015). Lebih jauh, terdapat juga bukti perubahan penanda inflamasi termasuk sitokin pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan kontrol (Miller et al, 2011). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien skizofrenia dengan sindrom metabolik memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang penting dan memainkan peran vital dalam respons imun. Oleh karena itu, peningkatan kadar IL-6 menunjukkan keadaan inflamasi yang tinggi pada pasien skizofrenia dengan sindrom metabolik. Peradangan telah dikaitkan dengan patofisiologis yang penting untuk terjadinya sindrom metabolik, dan IL-6 telah berulang kali dikaitkan dengan sindrom metabolik pada populasi umum skizofrenia (Zhang C et al, 2016). Namun penelitian mengenai kadar penanda inflamasi darah dapat memprediksi insidensi sindrom metabolik dengan disertai adanya penggunaan antipsikotik dalam jangka waktu lama yang menimbulkan efek samping belum pernah dilakukan di Makassar. Adanya penemuan yang bermakna pada masalah ini dapat mengidentifikasi pasien sebelum terapi dikarenakan pasien skizofrenia memiliki risiko tinggi insiden kardiometabolik.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Adakah peranan kadar interleukin 6 sebagai prediktor sindrom metabolik setelah di berikan terapi antipsikotik atipikal dan tipikal pada pasien skizofrenia? “.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui peranan interleukin 6 sebagai prediktor sindrom metabolik pada penderita skizofrenia.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

- a. Mengukur berat badan, tinggi badan, tekanan darah, IMT, serta lingkar perut pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol kombinasi chlorpromazine pada awal pertemuan dan bulan ke-3.
- b. Mengukur berat badan, tinggi badan, tekanan darah, IMT, serta lingkar perut pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone kombinasi clozapine pada awal pertemuan dan bulan ke-3.
- c. Mengukur kadar trigliserida, kadar gula darah puasa pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol kombinasi chlorpromazine pada awal pertemuan dan bulan ke-3.
- d. Mengukur kadar trigliserida, kadar gula darah puasa pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone kombinasi clozapine pada awal pertemuan dan bulan ke-3.
- e. Mengukur kadar interleukin 6 serum pada kelompok pasien skizofrenia yang mendapat terapi haloperidol kombinasi chlorpromazine pada awal pertemuan dan bulan ke-3

- f. Mengukur kadar interleukin 6 serum pada kelompok pasien skizofrenia yang mendapat terapi risperidone kombinasi clozapine pada awal bulan dan bulan ke-3
- g. Menentukan korelasi pemberian terapi haloperidol kombinasi chlorpromazine dan terapi risperidone kombinasi clozapine dengan hasil pemeriksaan berat badan, IMT, lingkaran perut, kadar Trigliserida dan gula darah puasa pada pasien skizofrenia.
- h. Membandingkan kadar interleukin 6 serum pasien skizofrenia yang mendapat terapi Haloperidol kombinasi Chlorpromazine dengan pasien skizofrenia yang mendapat terapi Risperidone kombinasi Clozapine.
- i. Membandingkan kadar interleukin 6 serum pasien skizofrenia yang sindrom metabolik dan bukan sindrom metabolik pada bulan ke-3.

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara kadar interleukin 6 pada pasien skizofrenia dengan sindrom metabolik yang mendapatkan terapi antipsikotik tipikal dan atipikal.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai prediktor adanya sindrom metabolik pada pasien skizofrenia yang mendapat terapi antipsikotik.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang awal penanda inflamasi yang dapat berguna untuk mengidentifikasi pasien skizofrenia dengan risiko lebih tinggi terhadap terjadinya sindrom metabolik.

- c. Hasil penelitian ini ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler akibat adanya sindrom metabolik pada pasien skizofrenia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Skizofrenia

2.1.1 Definisi dan Diagnosis

Skizofrenia merupakan gangguan psikotik yang paling sering terjadi, dimana gejala biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Awitan pada laki-laki biasanya antara 15-25 tahun dan pada perempuan antara 23-35 tahun. Prevalensi seumur hidup dari skizofrenia adalah antara 0,3% hingga 0,7 %, walaupun terdapat variasi antar ras, negara maupun kondisi geografis. Skizofrenia merupakan penyakit kronik, dimana sebagian kecil dari kehidupan penderita berada dalam kondisi akut dan sebagian besar penderita berada lebih lama (bertahun-tahun) dalam fase residual. Selama fase residual pasien lebih menarik diri atau mengisolasi diri. Perjalanan penyakit skizofrenia dapat diklasifikasikan sebagai penyakit yang berlangsung terus menerus, episodik, dengan atau tanpa gejala residual di antara episode, atau episode tunggal dengan remisi parsial atau sempurna (Kaplan and Saddock, 2015. Amir, 2010).

Skizofrenia merupakan suatu gambaran sindrom klinis dengan berbagai macam penyebab dan perjalanan yang banyak dan beragam, dimana terjadi keretakan jiwa atau ketidakharmonisan dan ketidaksesuaian antara proses pikir, perasaan dan perbuatan dengan manifestasi klinis yang beragam. Gangguan skizofrenia umumnya ditandai oleh adanya penyimpangan dari pikiran dan persepsi yang mendasar dan khas, dan adanya afek yang tidak wajar atau tumpul. (Kaplan and Saddock, 2015).

Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*, Skizofrenia dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria berikut:

- Terdapat 2 atau lebih dari gejala berikut (minimal terdapat 1 dari gejala (1), (2) atau (3) dan perlangsungannya selama 1 bulan:
 1. Waham
 2. Halusinasi
 3. Pembicaraan yang kacau (misalnya adanya asosiasi longgar atau inkoheren)
 4. Tingkah laku yang kacau atau perilaku katatonik
 5. Gejala negatif
- Terdapat gangguan pada salah satu dari fungsi utama, yaitu fungsi pekerjaan, hubungan relasi interpersonal dan perawatan diri.
- Gejala tersebut menetap hingga minimal 6 bulan. Tentukan atau spesifikasi (*specify*) bila :
 - Episode pertama, saat ini dalam episode akut: Manifestasi gejala memenuhi definisi kriteria diagnostik skizofrenia dan baru muncul pertama kali. Episode akut adalah periode waktu yang kriteria simtomnya terpenuhi.
 - Episode pertama, saat ini dalam remisi parsial: Remisi parsial adalah suatu periode waktu yang perbaikan simtom gangguan skizofrenia hanya sebagian yang terpenuhi.
 - Episode pertama, saat ini dalam remisi sempurna: Remisi sempurna adalah suatu periode waktu, setelah episode sebelumnya, dan simtom yang spesifik terkait gangguan skizofrenia tidak ada lagi dijumpai.
 - Episode multipel, saat ini dalam episode akut: Episode multipel yaitu bila sudah terjadi paling sedikit 2 episode (misalnya, setelah

episode pertama, mengalami remisi dan kemudian kambuh minimal 1 kali).

- Berkelanjutan: Simtom-simtom yang memenuhi kriteria diagnostik skizofrenia menetap hampir selama perjalanan penyakit, dengan periode simtom relatif singkat selama perjalanan penyakit tersebut. (DSM V, 2014).

2.2 Neuroinflamasi Skizofrenia

2.2.1 Skizofrenia dan aktivasi Mikrogliia

Salah satu hipotesis yang berkembang saat ini adalah ditemukannya keterlibatan/peranan sistem imun, yaitu teori infeksi dan atau autoimun, neuroinflamasi, neurotoksik, degenerasi neuronal, ataupun penurunan neurogenesis. Akira Monji et al. (2011) menyatakan bahwa neuropatologi skizofrenia berkaitan erat dengan aktivasi mikrogliia yang ditunjukkan dengan adanya efek inhibisi dari antipsikotik tipikal dan atipikal terhadap pelepasan sitokin inflamasi dan radikal bebas. Tanda inflamasi dan aktivasi mikrogliia pada jaringan otak postmortem, disfungsi sawar darah otak, peningkatan aktivitas retroviral, dan lainnya merupakan indikator kuat adanya dasar imunologis etiopatologi skizofrenia (Akira Monji et al. 2011).

Studi luas genom terbaru dalam skizofrenia telah menunjukkan hubungan skizofrenia dengan penanda di kompleks histokompatibilitas utama dan menunjukkan keterlibatan sistem kekebalan tubuh dalam skizofrenia. Kumpulan bukti menunjukkan pentingnya peradangan saraf dan imunogenetik pada skizofrenia, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi serum beberapa sitokin proinflamasi. Peningkatan konsentrasi serum IL-2, IL-6 dan IL-8 telah

diamati pada pasien skizofrenia. Respon inflamasi perifer pada skizofrenia juga telah dikaitkan dengan penyimpangan dalam sirkulasi monosit dan sel-T. Studi epidemiologis menunjukkan dampak lingkungan yang signifikan dari infeksi virus pada ibu dengan komplikasi kebidanan berisiko anak dalam kandungannya menderita skizofrenia. Proses inflamasi yang meningkat diketahui memainkan peran penting dalam keadaan ini. Infeksi selama periode perinatal kehidupan bertindak sebagai faktor kerentanan untuk perubahan akhir-hidup dalam produksi sitokin, dan ditandai perubahan dalam perilaku kognitif dan afektif sepanjang sisa umur. Serangkaian infeksi selama kehamilan telah dikaitkan dengan risiko skizofrenia pada keturunan, termasuk influenza, rubella, herpes simplex virus-type 2, dan *Toxoplasma gondii*. Bukti dari penelitian pada hewan menunjukkan bahwa sebagian besar infeksi virus tampaknya tidak melewati plasenta; oleh karena itu, pengaruh teratogenik mungkin lebih terkait dengan respons ibu, janin, dan / atau plasenta terhadap infeksi (Akira Monji et al. 2011).

Pasien dengan skizofrenia memiliki masa hidup yang berkurang > 20 tahun, dengan gangguan kardiovaskular menjadi penyebab utama kematian sementara diabetes mellitus merupakan faktor risiko yang sangat kuat untuk mortalitas kardiovaskular, menjadi risiko yang setara dengan infark miokard. Telah ada peningkatan eksponensial dalam literatur skizofrenia yang membahas tingginya prevalensi diabetes mellitus tipe 2 dan keadaan pra diabetes seperti sindrom metabolik sementara diabetes mellitus dikenal sebagai keadaan proinflamasi. Hasil ini sangat penting karena resistensi insulin dapat diamati bahkan pada pasien naif antipsikotik dengan skizofrenia dan antipsikotik generasi kedua, terutama olanzapine dan clozapine, telah dikaitkan dengan sindrom metabolik dan pengembangan diabetes mellitus tipe 2 (Akira Monji et al. 2011).

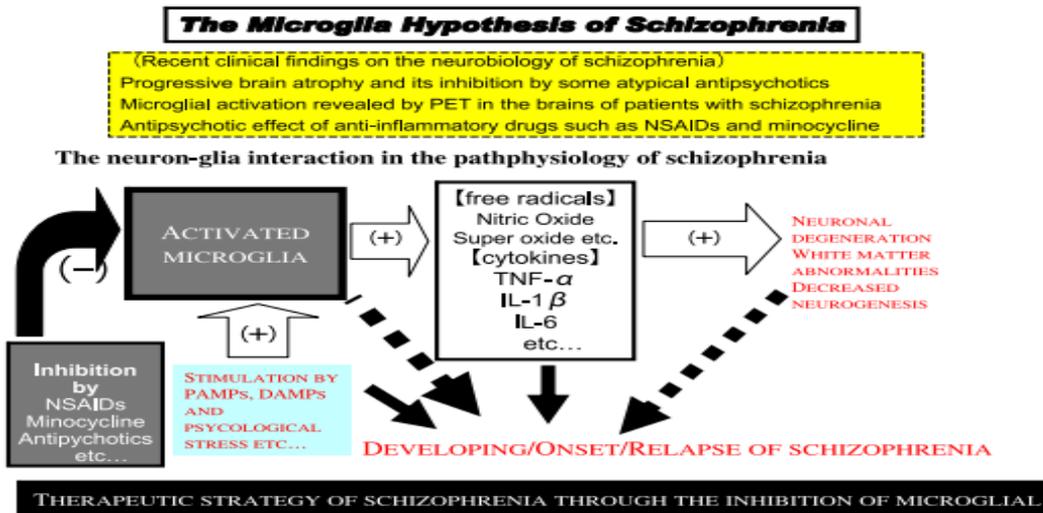
Menurut Bilbo et al. telah menunjukkan hipotesis bahwa perubahan jangka panjang dalam fungsi sel glial otak mendasari kerentanan ini. Mereka berhipotesis bahwa himpunan bagian dari mikroglia dipertahankan secara permanen dalam keadaan diaktifkan atau dipersiapkan menjadi dewasa sebagai akibat dari infeksi perinatal dan bahwa tantangan kekebalan berikutnya di masa dewasa dapat menyebabkan tingkat sitokin berlebihan dari mikroglia. Faktor risiko lain yang diketahui untuk skizofrenia seperti malnutrisi dan stres melibatkan peningkatan regulasi sitokin inflamasi dalam serum ibu (Deverman dan Patterson, 2009). Baru-baru ini dilaporkan bahwa ada peningkatan prevalensi DNA *Chlamydomphila* di korteks frontal otak post-mortem dari pasien dengan skizofrenia. Banyak infeksi telah terbukti menginduksi gejala penyakit mental, tetapi gejala ini umumnya hilang setelah pemulihan dari penyakit akut. Namun, beberapa gejala mungkin tidak hilang jika infeksi akut menjadi kronis. Mikroba, yang memiliki kemampuan untuk secara permanen berada di dalam tubuh, secara permanen dapat mengganggu fungsi otak. Target utama infeksi *Chlamydomphila* dalam darah adalah monosit sedangkan target utama infeksi *Chlamydomphila* di otak mungkin adalah mikroglia, yang muncul dari populasi monosit. Mikroglia atau sel neuron yang terinfeksi *Chlamydomphila* yang persisten dapat merusak sirkuit neuron dan dengan demikian menjadi mekanisme untuk menyebabkan penyakit pada pasien dengan skizofrenia (Fellerhoff dan Wank, 2011).

Hiperaktif mikroglial yang berkepanjangan dapat menyebabkan apoptosis neuron dan kerusakan otak yang biasanya terlihat pada gangguan neurodegeneratif. Proses neurodegeneratif dan perkembangan saraf diindikasikan dalam perjalanan skizofrenia dan dapat dikaitkan dengan aktivasi

mikroglial. Keadaan hipoglutamatergik dan pensinyalan N metil-D-aspartat (NMDA) yang terganggu mendasari patofisiologi skizofrenia. Antagonis NMDA seperti phencyclidine (PCP), ketamine menunjukkan pada model hewan skizofrenia yang sesuai. Ketiga antagonis NMDA diketahui menginduksi aktivasi mikroglial di otak tikus. Jumlah sel mikroglial yang sangat tinggi telah ditunjukkan pada korteks cingulate anterior dan talamus mediodorsal pada pasien dengan skizofrenia yang melakukan bunuh diri saat mengalami psikosis akut (Akira Monji et al. 2011).

Mikroglia adalah makrofag yang berada di otak dan asal mesodermal tidak seperti neuroglia klasik seperti astrosit, sel endodermal, dan oligodendrosit. Mereka adalah reservoir utama sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF α dan IFN γ dan bertindak sebagai sel penyaji antigen dalam SSP. Mereka memainkan peran utama dalam imunitas bawaan di SSP sementara astrosit juga merupakan pemain aktif dalam imunitas bawaan (Akira Monji et al. 2011).

Terlepas dari kenyataan bahwa mikroglia hanya berkontribusi kurang dari 10% dari total sel otak, mikroglia merespons dengan cepat bahkan perubahan patologis kecil di otak dan mikroglia teraktivasi dapat berkontribusi langsung pada degenerasi neuron dengan memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi dan spesies oksigen reaktif. (ROS). Mereka dapat diaktifkan oleh molekul-molekul pola molekul (DAMP) terkait kerusakan seperti ATP dan kelompok mobilitas tinggi kotak 1 (HMGB1) serta molekul pola molekul yang terkait patogen (PAMP) seperti lipopolysaccharide (LPS) (Akira Monji et al. 2011).



Gambar 1: Skema "hipotesis mikroglial skizofrenia"(Akira Monji et al. 2011).

Peran perkembangan saraf dipostulasikan untuk berbagai sitokin. Dengan merespons dengan berbagai macam sitokin yang dijelaskan di atas, mikroglia memodulasi beberapa perkembangan kritis di luar kelangsungan hidup sel. Beberapa sitokin juga memodulasi aktivitas neuron dalam SSP dewasa dan berpartisipasi dalam komunikasi neuro-imun-endokrin. Sementara fungsi konstitutif dari imunoregulator tipikal dalam fisiologi sehari-hari dari SSP normal-privilege imun masih kurang jelas, sitokin tertentu muncul di daerah otak yang terkena dan CSF ketika homeostasis SSP terganggu akibat trauma, stroke, iskemia, infeksi, atau proses degeneratif. Peningkatan kadar sitokin dalam SSP dapat disebabkan oleh gangguan atau sintesis sawar darah otak (BBB) dengan menginvasi sel-sel imun, keduanya berasal dari sumber-sumber ekstranuronal. Namun demikian, sebagian besar, jika tidak semua, neuropatologi sampai batas tertentu terkait dengan aktivasi mikroglia dan astrosit (Deverman dan Patterson, 2009; Hanisch, 2002).

2.3 Antipsikotik Tipikal/ Generasi Pertama

Antipsikotik tipikal digolongkan sebagai agen dengan potensi tinggi atau lowpotency berdasarkan kemampuan relatifnya untuk memblokir reseptor dopamin. Antipsikotik generasi pertama (FGA) bekerja melalui blokade neuroreseptor dopamin D2, dan rangkaian antipsikotik baru berikutnya dikembangkan dengan blokade dopamin yang lebih kuat. Antipsikotik ini dapat digolongkan oleh struktur kimia (Fenotiazin dan nonfenotiazin) dan mempunyai efek samping yang besar seperti (efek EPS, sedasi, antikolinergik, dan kardiovaskular). Chlorpromazine diketahui mampu memblokade uptake glukosa ke dalam eritrosit manusia. Selain itu disfungsi mitokondria juga terjadi akibat antipsikotik mengubah fungsi mitokondria terhadap enzim metabolik dan metabolisme karbon, maupun transpor elektron selama fosforilasi oksidatif. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan metabolisme glukosa, resistensi insulin maupun peningkatan risiko DM2 (Xu H., et al 2019). Antipsikotik tipikal juga dapat meningkatkan berat badan, dengan cara penghambatan reseptor Dopamin D2 (Holt Rig., 2019). Penghambatan reseptor ini dapat menyebabkan hiperprolaktinemia yang menimbulkan penurunan sensitivitas insulin dan menimbulkan lemak (Meyer JS., 2013)

1. Chlorpromazine

Chlorpromazin adalah obat pertama yang dikembangkan sebagai antipsikotik spesifik hal ini dianggap sebagai yang pertama dari generasi pertama antipsikotik (tipikal). Chlorpromazin adalah prototipe antipsikotik kelas fenotiazin dan memiliki potensi yang relatif tinggi pada reseptor dopamin D2 serta antagonisme reseptor muskarinik, histaminergik, dan adrenergik. Dosis

minimum terapi chlorpromazin adalah 100 mg dan untuk rentang dosis penggunaan per hari 100-1000 mg. Pada pasien skizofrenia yang masih baru dosis awalnya yaitu sehari 50- 200 mg, pada fase akut dosis dapat ditingkatkan menjadi 300-1.500 mg dalam sehari sedangkan untuk dosis maintenance 150-800 mg. Sediaan yang tersedia di Indonesia adalah cepezet (cepezet tab 100 mg dan cepezet injeksi 50 mg/2 ml). (Amir N. 2010; Stahl. 2013; Maslim R.2014)

2. Haloperidol

Haloperidol merupakan antipsikotik generasi pertama dari golongan butirofenon. Haloperidol adalah obat yang paling banyak digunakan karena memiliki struktur yang sangat berbeda dari dua kelompok sebelumnya (Meltzer, 2012). Haloperidol juga bersifat D2 antagonis yang sangat poten. Efek terhadap sistem otonom dan efek antikolinergiknya sangat minimal.

Pada pasien skizofrenia yang sekarang dirawat di rumah sakit jiwa hal ini dapat menyebabkan peningkatan penggunaan Injeksi haloperidol yang dapat diberikan dengan injeksi intramuskular dalam interval 1-4 minggu dapat meningkatkan kejadian gangguan pergerakan. Dosis Haloperidol pada pasien skizofrenia yang masih baru dosis awalnya yaitu sehari 2-10 mg, pada fase akut dosis dapat ditingkatkan menjadi 2-100 mg dalam sehari sedangkan untuk dosis maintenance 2-10 mg. Sediaan yang ada di Indonesia yaitu Haloperidol (tablet 0,5 mg; 1,5 mg; 5 mg), Lodomer (2 mg/tab ; 5 mg.tab salut selaput; 5 mg/ml obat tetes; 5 mg/ml injeksi). (Amir N. 2010; Stahl. 2013; Maslim R.2014)

2.4 Antipsikotik Atipikal/ Generasi Kedua

Ada dua kelompok obat antipsikotik yaitu Antipsikotik generasi pertama (AGP 1 / *first generation antipsychotic/ FGA/ golongan tipik. Konvensional dan Antipsikotik Generasi kedua (APG II / Second generation antipsychotic/ SGA / Serotonin Dopamin Antagonis/ SDA / golongan atipik/ novel)*) yaitu risperidon, olanzapin, quetiapin, clozapin dan risperidon (Kaplan dan Sadock, 2007). Kelompok Antipsikotik Atipik mempunyai mekanisme kerja melalui interaksi antara antagonis serotonin dan dopamin, hal ini berbeda dengan kelompok Antipsikotik Tipik sehingga efek samping *extra pyramidal syndrome* lebih rendah (Sinaga, 2007).

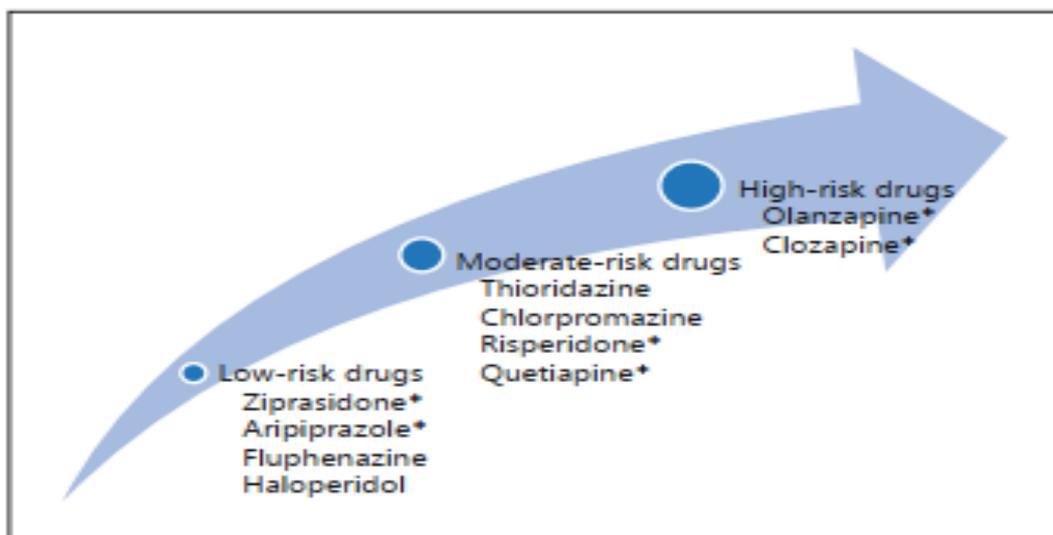
Antipsikotik atipik efektif untuk terapi psikosis akut dan kronis seperti skizofrenia dan skizoafektif pada orang dewasa dan remaja. Antipsikotik atipik juga efektif untuk terapi depresi psikotik serta untuk psikotik akibat trauma kepala dan demensia. Antipsikotik atipik berguna untuk pengendalian awal agitasi selama episode manik. Olanzapin dan Risperidon dapat digunakan untuk memperkuat antidepresan dalam penatalaksanaan jangka pendek depresi berat dengan gejala psikotik (Kaplan dan Sadock, 2014). Secara umum antipsikotik atipik berbeda dengan antipsikotik tipik dalam hal ikatan dengan reseptor D2 Dopamin dan rasio ikatan dengan serotonin 5 HT2 yang lebih tinggi daripada reseptor D2. (Sinaga, 2007).

Risperidon, olanzapin, quetiapin dan ziprasidon sesuai untuk penatalaksanaan episode psikotik awal, sedangkan clozapin digunakan untuk orang yang refrakter terhadap semua antipsikotik lain. Jika seseorang tidak berespon terhadap antipsikotik atipik yang pertama, antipsikotik atipik lain harus dicoba. Antipsikotik Atipik biasanya memerlukan waktu 4 hingga 6 minggu untuk mencapai efektifitas

penuhnya. Jika efektif, dosis dapat diturunkan sesuai dengan yang ditoleransi (Kaplan dan Sadock, 2014). Dari perspektif klinis, istilah atipik merujuk pada properti klinik yang membedakannya dengan Antipsikotik Konvensional/ tipik. Dari perspektif farmakologi properti antipsikotik atipik terbagi menjadi 4 tipe yaitu: Antagonis dopamine serotonin, Antagonis D2 dengan disosiasi cepat, Agonis Parsial D2 dan Agonis Parsial Serotonin. Antipsikotik Atipikal mempunyai ikatan tambahan pada berbagai sub tipe reseptor neurotransmitter yaitu serotonin (5 HT1A, 5HT2d, 5HT6 dan 5HT7) , dopamine (D1,D3,D4) pada reseptor histamin H1, reseptor muskarinik (M1,M2,M3,M4 dan M5) dan reseptor adrenergic (α 1 dan α 2) (Stahl 2013).

Peningkatan berat badan yang diinduksi antipsikotik adalah efek samping umum yang, menurut beberapa pengukuran, mempengaruhi hingga 72% pasien skizofrenia yang menerima pengobatan akut atau pemeliharaan. AIWG (*Antipsychotic-induced weight gain*) telah didokumentasikan sejak munculnya chlorpromazine dengan laporan peningkatan berat badan yang terus-menerus dengan pengobatan yang dengan cepat menurun setelah penghentian obat. AIWG tampaknya terjadi lebih sering dengan antipsikotik generasi kedua (SGA) daripada antipsikotik generasi pertama (FGA), dan dengan probabilitas yang lebih besar untuk beberapa SGA dibandingkan yang lain. Dalam review oleh Lett et al, clozapine dan olanzapine diidentifikasi sebagai risiko tertinggi kenaikan berat badan di antara SGA, dengan quetiapine dan risperidone memiliki risiko menengah, dan aripiprazole dan ziprasidone memiliki risiko minimal, menurut nilai rata-rata perubahan berat badan. Sementara sebagian besar pasien yang diobati dengan antipsikotik menambah berat badan. (Fonseka et al.2016)

AIWG merupakan faktor risiko utama obesitas, serta kelainan metabolik lainnya (misalnya dislipidemia, hiperglikemia, diabetes melitus) dan vaskular (misalnya penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, hipertensi arteri, aritmia ventrikel), dan kematian dini. Selain itu, antipsikotik memiliki potensi untuk memperburuk ketidakteraturan metabolik yang sudah ada sebelumnya yang diamati pada frekuensi yang lebih rendah dan atau keparahan dalam skizofrenia yang tidak diobati. (Fonseka et al.2016)



Gambar.2: Kecenderungan perubahan berat badan dari pengobatan antipsikotik. Antipsikotik dikategorikan menurut rendah, sedang, atau kecenderungan tinggi untuk mendorong penambahan berat badan pada pasien. (Fonseka et al.2016)

1. Clozapine

Clozapine bekerja sebagai antagonis serotonin 2A dan D2. Selain itu clozapin mempunyai profil farmakologi yang kompleks dibandingkan antipsikotik atipikal yang lain. Clozapin adalah antipsikotik pertama yang diidentifikasi sebagai “atipik”, dan dikenal mempunyai efek samping gejala ekstra piramidal yang rendah. Clozapine berkaitan dengan resiko terjadinya agranulositosis dan kejang, serta dapat bersifat sedatif dan menyebabkan peningkatan produksi saliva.

Clozapine mempunyai resiko besar terjadinya resiko kardiometabolik. Clozapine mempunyai efikasi besar namun juga memberikan efek samping yang besar dibandingkan antipsikotik atipikal lain. Clozapin dapat memblokade reseptor Histamin H₁ serta 5HT_{2C}. Clozapin juga mempunyai kemampuan poten sebagai antagonis Muskarinik dan alpha-1 adrenergik reseptor (Stahl, 2013)

2. Risperidon

Risperidon bekerja sebagai antagonis serotonin-dopamin, juga berikatan pada reseptor α -2 adrenergik serta α -1 adrenergik. Efek samping yang dapat ditimbulkan risperidon antara lain adalah gangguan gerak, konstipasi dan peningkatan berat badan. Risperidon dapat juga menyebabkan diskinesia tardif, *Neuroleptik malignant syndrome* dan peningkatan kadar gula darah. Risperidon bekerja pada beberapa subtype reseptor serotonin. Ikatan pada reseptor 5-HT_{2c} (antagonis) berkaitan dengan efek samping peningkatan berat badannya dan 5-HT_{2A} berkaitan dengan aksi antipsikotiknya dan rendahnya efek samping ekstrapiramidal. Risperidon juga bekerja pada reseptor dopamin D₁ dan D₂. memblokade jalur mesolimbik, jalur mesokortikal dan jalur tuberoinfundibular. Risperidon mempunyai waktu paruh yang panjang, mengalami metabolisme dihati dan dieksresikan melalui ginjal. Metabolit aktif risperidon yaitu paliparidon juga digunakan sebagai antipsikotik. Ikatan pada reseptor α 1 adrenergik menyebabkan efek samping hipotensi ortostatik dan sedasi sedangkan ikatan pada reseptor Histamin H₁ memberikan efek sedatif dan peningkatan berat badan (Stahl, 2013).

2.5 Sindrom Metabolik

2.5.1 Definisi dan Kriteria

Sindrom metabolik merupakan suatu kumpulan faktor risiko metabolik yang berkaitan langsung terhadap terjadinya penyakit kardiovaskuler arteriosklerotik. Faktor risiko tersebut antara lain terdiri dari dislipidemia aterogenik, peningkatan tekanan darah, peningkatan kadar glukosa plasma, keadaan prototrombik, dan pro inflamasi (Rini S. 2015).

Sindrom metabolik juga didefinisikan sebagai adanya resistensi insulin (gangguan glukosa puasa, gangguan toleransi glukosa, atau diabetes mellitus tipe 2) selain dua faktor risiko berikut: obesitas (rasio pinggang-pinggul atau indeks massa tubuh), hiperlipidemia (hipertrigliseridemia, kolesterol lipoprotein (HDL) densitas tinggi rendah), hipertensi, atau mikroalbuminuria. Sejak awal diketahuinya sindrom metabolik, definisi ini telah diusulkan dari beberapa literasi. Sindrom metabolik yang didefinisikan oleh salah satu kriteria di atas, tetap menjadi prediktor CVD arteriosklerotik. (Rochlani Y et al.2017)

Clinical measure	World Health Organization 1998 ⁷	European Group for the Study of Insulin Resistance 1999 ⁸	Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program 2001 ¹⁰	International Diabetes Federation 2005 ¹¹	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute 2005 ¹²
Criteria	IR + any other 2	IR + any other 2	Any 3 of 5	Increased WC (population specific) + any other 2	Any 3 of 5
Insulin resistance	IGT/IFG IR	Plasma insulin > 75th percentile	-	-	-
Blood glucose	IFG/IGT/T2DM	IFG/IGT (excludes diabetes)	≥ 110 mg/dL (includes diabetes)	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL (includes diabetes)
Dyslipidemia	TG ≥ 1.69 mmol/L and HDL-C men < 0.90 mmol/L women < 1.01 mmol/L	TG ≥ 1.69 mmol/L and HDL-C < 1.01 mmol/L in men and women	TG ≥ 1.69 mmol/L HDL-C men < 1.03 mmol/L women < 1.29 mmol/L	TG ≥ 1.69 mmol/L or on TG treatment HDL-C men < 1.03 mmol/L women < 1.29 mmol/L Or HDL treatment	TG ≥ 1.69 mmol/L or on TG treatment HDL-C men < 1.03 mmol/L women < 1.29 mmol/L Or HDL treatment
Blood pressure	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg or on antihypertensive medications	≥ 130/85 mmHg or on antihypertensive medications	≥ 130/85 mmHg or on antihypertensive medications	≥ 130/85 mmHg or on antihypertensive medications
Obesity	Waist: hip ratio men > 0.9 women > 0.85 and/or BMI > 30 kg/m ²	WC men ≥ 94 cm women ≥ 80 cm	WC men ≥ 102 cm women ≥ 88 cm	WC ≥ 94 cm	WC men ≥ 102 cm women ≥ 88 cm
Other	Microalbuminuria				

BMI, body mass index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; IR, insulin resistance; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TG, triglycerides; WC, waist circumference. [Adapted from the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute report.¹²]

Tabel 1. Kriteria diagnosis sindrom metabolik (Rochlani Y et al.2017).

Kriteria yang sering digunakan untuk menilai pasien sindrom metabolik adalah NCEP-ATP III, yaitu apabila seseorang memenuhi 3 dari 5 kriteria yang disepakati, antara lain: lingkar perut pria ≥ 102 cm atau wanita ≥ 88 cm; hipertrigliseridemia (kadar serum trigliserida > 150 mg/dL), kadar HDL-C < 40 mg/dL untuk pria, dan < 50 mg/dL untuk wanita; tekanan darah $> 130/85$ mmHg; dan kadar glukosa darah puasa > 110 mg/dL. Suatu kepastian fenomena klinis yang terjadi yaitu obesitas sentral menjadi indikator utama terjadinya sindrom metabolik sebagai dasar pertimbangan dikeluarkannya diagnosis terbaru oleh IDF tahun 2005. Seseorang dikatakan menderita sindrom metabolik bila ada obesitas sentral (lingkar perut > 90 cm untuk pria Asia dan lingkar perut > 80 cm untuk wanita Asia) ditambah 2 dari 4 faktor berikut : (1) Trigliserida > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) atau sedang dalam pengobatan untuk hipertrigliseridemia; (2) HDL-C: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) pada pria dan < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) pada wanita atau sedang dalam pengobatan untuk peningkatan kadar HDL-C; (3) Tekanan darah: sistolik > 130 mmHg atau diastolik > 85 mmHg atau sedang dalam pengobatan hipertensi; (4) Gula darah puasa (GDP) > 100 mg/dL (5,6 mmol/L), atau diabetes tipe 2. Hingga saat ini masih ada kontroversi tentang penggunaan kriteria indikator sindrom metabolik yang terbaru tersebut (IDF, 2005). Kriteria diagnosis NCEP-ATP III menggunakan parameter yang lebih mudah untuk diperiksa dan diterapkan oleh para klinisi sehingga dapat dengan lebih mudah mendeteksi sindroma metabolik. Yang menjadi masalah adalah dalam penerapan kriteria diagnosis NCEP-ATP III adalah adanya perbedaan nilai "normal" lingkar pinggang antara berbagai jenis etnis. Oleh karena itu pada tahun 2000 WHO mengusulkan lingkar pinggang untuk orang Asia ≥ 90 cm pada pria dan wanita ≥ 80 cm sebagai batasan obesitas sentral.

Mekanisme patogenik dari sindrom metabolik adalah kompleks dan tetap harus dijelaskan sepenuhnya. Apakah komponen individu dari sindrom metabolik mewakili patologi yang berbeda atau manifestasi dari mekanisme patogenik yang umum masih diperdebatkan. Variasi yang luas dalam distribusi geografis sindrom metabolik dan 'catch up' baru-baru ini di negara berkembang menekankan pentingnya faktor lingkungan dan gaya hidup seperti konsumsi kalori berlebih dan kurangnya aktivitas fisik sebagai kontributor utama. Adipositas visceral telah terbukti sebagai pemicu utama untuk sebagian besar jalur yang terlibat dalam sindrom metabolik, sehingga menekankan pentingnya asupan kalori yang tinggi sebagai faktor penyebab utama. Dari semua mekanisme yang diusulkan, resistensi insulin, aktivasi neurohormonal, dan peradangan kronis tampaknya menjadi penyebab utama dalam inisiasi, perkembangan, dan transisi sindrom metabolik ke CVD (Roclani Y et al, 2017).

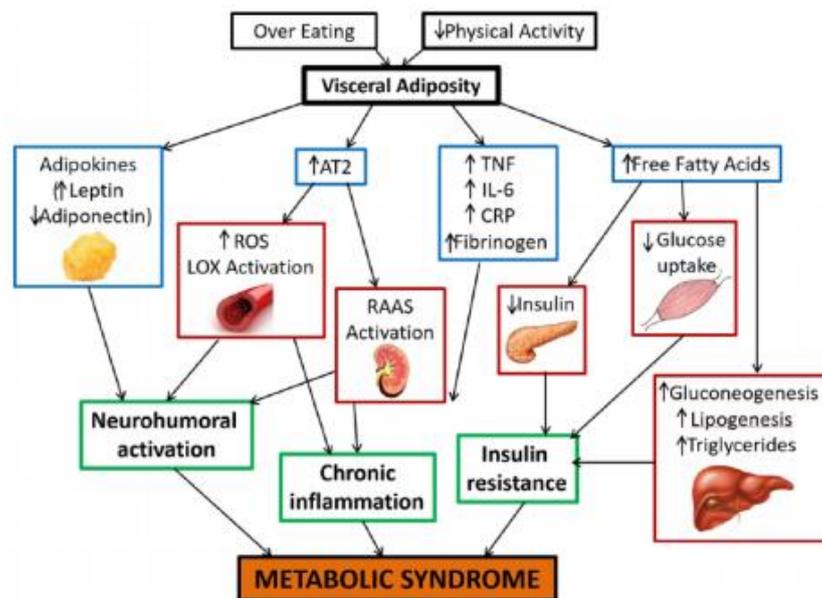


Figure 1. Pathophysiological mechanisms in metabolic syndrome. AT2, angiotensin II type 2 receptor; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; LOX, lectin-like oxidized low-density lipoprotein; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; ROS, reactive oxygen species; TNF, tumor necrosis factor.

Gambar 3. Patofisiologi sindrom metabolik (Roclani Y et al, 2017).

2.5.2 Resistensi insulin

Peningkatan yang dimediasi oleh resistensi insulin dalam asam lemak bebas (FFA) diyakini memainkan peran penting dalam patogenesis sindrom metabolik. Insulin meningkatkan penyerapan glukosa di otot dan hati, dan menghambat lipolisis dan glukoneogenesis hati. Resistensi insulin dalam jaringan adiposa merusak penghambatan lipolisis yang dimediasi insulin, yang mengarah ke peningkatan sirkulasi FFA yang selanjutnya menghambat efek antilipolitik insulin. FFA menghambat aktivasi protein kinase pada otot yang menyebabkan berkurangnya penyerapan glukosa. Mereka meningkatkan aktivasi protein kinase di hati yang mendorong glukoneogenesis dan lipogenesis. Efek di jaringan adalah terciptanya keadaan hiperinsulinemia untuk mempertahankan euglikemia. Akhirnya, kompensasi gagal dan sekresi insulin berkurang. FFA juga lipotoksik ke sel beta pankreas yang menyebabkan penurunan sekresi insulin (Tooke JE et al, 2000). Resistensi insulin juga berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi karena hilangnya efek vasodilator dari insulin dan vasokonstriksi yang disebabkan oleh FFA. Mekanisme tambahan termasuk peningkatan aktivasi simpatis dan reabsorpsi natrium dalam ginjal. Resistensi insulin juga menyebabkan peningkatan viskositas serum, induksi keadaan prothrombotik, dan pelepasan sitokin proinflamasi dari jaringan adiposa yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko CVD. Tumpukan lemak visceral berkontribusi terhadap resistensi insulin lebih dari lemak subkutan, karena lipolisis visceral mengarah pada peningkatan pasokan FFA ke hati melalui sirkulasi splanchnik. Peningkatan FFA mengarah pada peningkatan sintesis trigliserida dan produksi apolipoprotein B yang mengandung lipoprotein densitas sangat rendah trigliserida (LDL) di hati. Peningkatan kolesterol LDL dan pengurangan kolesterol HDL adalah efek tidak

langsung dari resistensi insulin yang disebabkan oleh perubahan metabolisme lipid di hati. Jaringan adiposa visceral juga dianggap lebih aktif secara metabolik dan mensintesis protein sekretor bioaktif dalam jumlah yang jauh lebih tinggi, seperti inhibitor aktivator plasminogen, yang mempromosikan keadaan prothrombotik, dan faktor pertumbuhan epidermal seperti ikatan di hati, seperti faktor pertumbuhan, yang mendorong proliferasi sel otot polos dan remodeling vascular.

2.5.3 Aktivasi Neurohormonal

Penemuan sifat endokrin dan kekebalan adiposit telah memberikan informasi mekanisme lebih lanjut pengembangan sindrom metabolik. Adipokin yang dilepaskan dari jaringan adiposa visceral telah terbukti berhubungan dengan sindrom metabolik dan CVD. Leptin adalah adipokin yang mengontrol homeostasis energi yang dimediasi oleh hipotalamus dan dikenal untuk merangsang sel-sel kekebalan yang mengaktifkan jalur Th1. Obesitas meningkatkan kadar leptin dan kadar leptin yang lebih tinggi berkorelasi langsung dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Adiponektin adalah adipokine anti-inflamasi dan antiatherogenik dan efeknya melawan efek leptin. Adiponektin memiliki sifat anti-aterogenik dan menurunkan reaktivitas vaskular dan proliferasi otot polos, serta meningkatkan stabilitas plak. Adiponektin telah dianggap sebagai faktor protektif terhadap perkembangan diabetes, hipertensi, dan infark miokard akut. Peningkatan massa jaringan adiposa berkorelasi dengan penurunan adiponektin dan kadar leptin yang lebih tinggi, yang pada akhirnya meningkatkan risiko CVD. (Roclani Y et al, 2017).

Aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) juga berfungsi sebagai jalur neurohumoral penting yang berkontribusi mendorong terjadinya sindrom metabolik. Angiotensin II (Ang II), terbentuk sebagai hasil dari aktivasi enzim pengonversi angiotensin, juga diproduksi oleh jaringan adiposa. Obesitas dan resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan produksi Ang II. Ang II, melalui aktivasi reseptor tipe 1, mengaktifkan nikotinamid adenin dinukleotida fosfat oksidase yang mengarah pada pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS mengendapkan banyak efek termasuk oksidasi LDL, cedera endotel, agregasi trombosit, ekspresi faktor transkripsi faktor sensitif redoks kappa-light-chainenhancer sel B teraktifasi (NF- κ B), dan ekspresi kepadatan rendah teroksidasi seperti lektin seperti lipoprotein receptor-1 (LOX-1) pada sel endotelium dan otot polos pembuluh darah. RAS, ROS, dan LOX-1 memiliki loop umpan balik positif yang saling terkait yang memulai siklus setan peradangan, kerusakan endotel, dan proliferasi fibroblast yang berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi, dislipidemia, diabetes, hipertrofi jantung, dan CVD. (Roclani Y et al, 2017).

2.5.4 Peradangan sebagai jalur umum terakhir

Aktivasi berbagai jalur pro-aterogenik pada sindrom metabolik memuncak pada jalur umum akhir peradangan yang akhirnya mengarah pada manifestasi klinis sindrom metabolik. Seperti dijelaskan sebelumnya, stres oksidan sistemik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin mengarah pada peningkatan aktivasi kaskade pensinyalan hilir yang menyebabkan atherogenesis dan fibrosis jaringan. Peradangan memainkan peran penting dalam patogenesis CVD dan berbagai penanda inflamasi telah terbukti meningkat pada pasien dengan sindrom metabolik. Apakah ini penanda memainkan peran kausatif atau

hanya pengamat peradangan yang sedang berlangsung masih kontroversial. (Roclani Y et al, 2017).

Tumor nekrosis faktor alfa. Makrofag dalam jaringan adiposa mensekresi alfa tumor necrosis factor (TNF- α) dan produksinya meningkat dengan meningkatnya massa jaringan adiposa. TNF- α menyebabkan fosforilasi dan inaktivasi reseptor insulin dalam jaringan adiposa serta sel otot polos, induksi lipolisis yang meningkatkan beban FFA, dan menghambat pelepasan adiponektin. Kadar TNF- α serum yang meningkat dikaitkan dengan obesitas dan resistensi insulin, yang keduanya merupakan komponen utama sindrom metabolik. (Roclani Y et al, 2017).

interleukin 6 dan CRP. Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin yang diproduksi oleh adiposit dan sel imun dan memiliki mekanisme pengaturan yang kompleks. Produksi IL-6 meningkat dengan meningkatnya lemak tubuh dan resistensi insulin. Ini bekerja pada hati, sumsum tulang, dan endotelium, yang mengarah pada peningkatan produksi reaktan fase akut di hati, termasuk protein C-reaktif (CRP). Beberapa penelitian telah menunjukkan korelasi antara kadar CRP yang tinggi dan pengembangan sindrom metabolik, diabetes, dan CVD. IL-6 juga meningkatkan kadar fibrinogen yang menghasilkan keadaan prothrombotik. IL6 juga mempromosikan ekspresi molekul adhesi oleh sel endotel dan aktivasi jalur RAS lokal. (Roclani Y et al, 2017).

2.6 Penanda Inflamasi Interleukin 6

Sistem kekebalan tubuh dapat digambarkan sebagai sistem sensorik yang tujuan utamanya adalah mengidentifikasi zat asing ("*non-diri*"), yang disebut sebagai antigen. Dua aspek sistem imun yang sama pentingnya adalah imunitas bawaan dan didapat. Mekanisme imunitas bawaan adalah hambatan fisik dan

kimia, komponen seluler, dan molekul yang larut. Komponen seluler utama dari respon imun bawaan termasuk sel dendritik, monosit, makrofag, granulosit, dan sel pembunuh alami (NK). Komponen unik dari kekebalan yang didapat adalah limfosit T dan B yang secara spesifik mengenali dan merespons antigen. Jadi, respon imun bawaan dan didapat mewakili aksi berbagai sel khusus dan molekul terlarut yang dikeluarkannya. Ada hal baru dalam aspek kekebalan skizofrenia dan temuan baru telah disajikan mengenai hubungan kekebalan bawaan dan adaptif oleh *The brain-fat axis*. Membahas kemungkinan pengaruh interleukin-6 (IL-6) pada onset dan perkembangan skizofrenia, mempertimbangkan gangguan kognitif dan perubahan metabolisme pada pasien dengan skizofrenia. Interleukin-6 juga dapat diproduksi oleh astrosit teraktivasi dan sel-sel mikroglial di otak dan neuron. IL-6Rs telah terlokalisasi di sistem saraf pusat. Telah ditunjukkan bahwa IL-6 meningkatkan sekresi neurotropin pusat oleh sel yang berbeda. Di bawah tekanan, IL-6 menginduksi peningkatan produksi metabolit oleh astrosit, sementara neuron terutama mengonsumsi sumber daya dari lingkungan mikro. Interleukin-6 berkontribusi dalam fungsi otak normal, terlibat dalam kontrol berat badan, asupan makanan, dan pengeluaran energi, itu merangsang poros hipofisis-adrenal, memiliki peran dalam rasa sakit, perilaku tidur-bangun, emosional reaktivitas, pembelajaran, dan memori. Efek pirogenik dari IL-6 telah banyak dieksplorasi dan perilaku penyakit diamati terkait dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi dalam sirkulasi perifer dan hati tikus.

Interleukin-6 memberikan efeknya pada neurotransmisi katekolamin, dengan mengintensifkan pergantian dopaminergik dan serotonergik pada hipokampus dan korteks frontal. Meskipun, tidak ada efek IL-6 pada noradrenalin, sebaliknya neurotransmitter ini dapat menginduksi ekspresi IL-6 dalam sel glial.

IL-6 dan sitokin proinflamasi lainnya mengaktifkan jalur kinurenin, terlibat dalam transmisi neurot glutamatergik.

Sementara IL-6 dapat memiliki sifat pelindung pada banyak infeksi, aktivitasnya tampaknya menjadi kunci dalam mempertahankan peradangan kronis dalam model ensefalitis autoimun dan berbagai penyakit neurologis ketika IL-6 diekspresikan secara berlebihan di sistem saraf pusat. Studi longitudinal berbasis populasi melaporkan hubungan serum IL-6 yang lebih tinggi dengan risiko masa depan untuk depresi dan psikosis. Peningkatan kadar IL-6 diamati pada pasien akut dengan sakit skizofrenia, bipolar mania, dan gangguan depresi mayor dan secara signifikan menurun setelah pengobatan skizofrenia dan gangguan depresi mayor, sehingga orang dapat berspekulasi tentang fenomena yang berhubungan dengan stres umum di fase akut gangguan ini.

Makrofag pro-inflamasi adalah sumber utama TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 dalam jaringan metabolik yang memediasi gangguan pemanfaatan glukosa dan menipiskan sensitivitas insulin baik dalam cara paracrine dan endokrin. Tingkat sistemik IL-6 sangat berkorelasi dengan obesitas dan resistensi insulin dan konsentrasi serum IL-6, sIL-6R, dan gp130 meningkat pada pasien dengan sindrom metabolik (MetS) dan gangguan kardiovaskular terkait. Sebaliknya, produksi IL-6 oleh otot rangka selama latihan terbukti protektif. Selain itu, penghapusan gen yang mengkode IL-6 merusak sensitivitas insulin sistemik dan meningkatkan peradangan hati. Sesuai dengan sifat-sifat pleiotropik IL-6 ini, tampaknya dapat menunjukkan efek yang berbeda dalam cara spesifik jaringan.

Terlepas dari dampak pada ekspansi jaringan adiposa selama obesitas, IL-6, sebagai regulator paling penting dari berbagai fungsi dalam sistem saraf pusat, secara luas diekspresikan di wilayah hipotalamus yang mengatur nafsu

makan dan asupan energi. Ekspresi IL-6 dalam sistem saraf pusat berkorelasi negatif dengan perluasan jaringan adiposa selama obesitas. Sebelumnya telah diperlihatkan bahwa tikus-tikus yang kekurangan gen yang mengkode IL-6 mengembangkan obesitas onset yang matang, menunjukkan peran penting IL-6 dalam pengaturan berat badan. Pada hasil penelitian yang memeriksakan kadar interleukine 6 pada pasien RA terjadi peningkatan kadar interleukine dibandingkan kontrol orang normal, dimana didapatkan rerata kadar IL-6 normal 2.096 ± 0.674 pg/ ml (Putu O., et al 2014) .

2.7 Pengaturan Asupan Makanan Dan Perubahan Berat Badan

Sensasi lapar disebabkan oleh keinginan akan makanan dan beberapa pengaruh fisiologis lainnya, seperti kontraksi ritmis lambung yang menyebabkan seseorang mencari suplai makanan yang adekuat. Jika proses pencarian makanan berhasil, rasa kenyang akan timbul. Sinyal makan menimbulkan sensasi lapar, mendorong kita mencari makanan, sedangkan kenyang adalah perasaan puas makan. Sinyal kenyang memberi tahu kita bahwa kita telah cukup makan dan menekan keinginan makan, setiap sensasi tersebut dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan budaya serta oleh pengaturan fisiologis yang mempengaruhi pusat – pusat spesifik di otak, terutama Hipotalamus (Guyton and Hall, 2006).

Bila energi dalam jumlah besar (dalam bentuk makanan) masuk ke dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, berat badan akan bertambah, dan sebagian besar kelebihan energi tersebut akan disimpan sebagai lemak. Oleh karena itu kelebihan adipositas disebabkan masuknya energi yang melebihi pengeluaran energi. Seorang dewasa memiliki sekitar 40 miliar hingga 50 miliar

adiposit. Setiap sel lemak dapat menyimpan maksimal sekitar 1,2 mg trigliserida. Setelah sel – sel lemak yang sudah ada terisi penuh, jika seseorang terus mengkonsumsi lebih banyak kalori daripada yang dikeluarkan, akan terbentuk lebih banyak adiposit (Guyton and Hall, 2006).

Indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur berat badan lebih atau obesitas pada orang dewasa adalah IMT (Indeks Massa Tubuh). IMT diukur dengan berat badan dalam kg (kilogram) dibagi tinggi badan dalam meter kuadrat (m²) (Sugondo,2007). Keseimbangan energi ditentukan oleh asupan energi yang berasal dari asupan makanan yaitu karbohidrat, lemak dan protein serta kebutuhan energi yang ditentukan oleh kebutuhan energi basa, aktifitas fisik dan thermic effect of food yaitu energi yang diperlukan untuk mengolah zat gizi menjadi energi (Nugraha 2009).

Regulasi keseimbangan energi tubuh dipengaruhi oleh banyak faktor, jika disederhanakan makan dapat dikelompokkan menjadi faktor genetik, *lifestyle* lingkungan, aktivitas, obat-obatan, regulasi fisiologis dan metabolisme dari tubuh (Nugraha, 2009). Kurangnya aktivitas fisik merupakan salah satu penyebab utama dari penambahan berat badan. Orang-orang yang tidak aktif mengeluarkan lebih sedikit kalori dan bila ditambah dengan faktor lingkungan/ *lifestyle*, termasuk perilaku/ pola gaya hidup seseorang yang cenderung mengkonsumsi makanan kaya lemak serta tidak melakukan aktivitas fisik yang seimbang, akan mengalami obesitas. Regulasi fisiologis dan metabolisme keseimbangan energi di dalam tubuh diatur oleh otak terutama hipotalamus dan oleh organ lain diluar otak seperti saluran cerna, jaringan adiposa / lemak dan lain lain. Terdapat banyak interaksi kimiawi antar neuron di hipotalamus, amigdala dan kortex prefrontal

secara bersama-sama mengkoordinasi berbagai proses yang mengatur perilaku makan dan persepsi rasa kenyang (Guyton dan Hall, 2006).

Beberapa pusat saraf di hipotalamus ikut serta dalam pengaturan asupan makanan. Nukleus lateral hipotalamus berfungsi sebagai pusat makan, perangsangan pada area ini menyebabkan hewan makan dengan rakus (Hiperfagia). Sebaliknya kerusakan pada Hipotalamus Lateral menyebabkan hilangnya nafsu makan, pengurangan berat badan yang nyata, kelemahan otot dan penurunan metabolisme. (Guyton dan Hall, 2006).

Nukleus ventromedial hipotalamus berfungsi sebagai pusat kenyang. Pusat ini dipercaya memberikan suatu sensasi yang menghambat pusat makan. Nukleus paraventrikular, dorsomedial dan arkuata di hipotalamus juga berperan penting dalam pengaturan asupan makanan. Sedangkan pusat rasa kenyang di batang otak dikenal sebagai nucleus traktus solitaries memproses sinyal – sinyal yang penting dalam perasaan kenyang dan karena itu penting dalam pengaturan makanan jangka pendek. NTS tidak hanya menerima masukan dari neuron – neuron hipotalamus yang lebih tinggi yang berperan dalam homeostasis energi, tetapi juga mendapat masukan aferen dari saluran cerna misalnya masukan eferen yang menunjukkan derajat distensi lambung dan bagian lain yang menandakan keadaan kenyang (Guyton 2006; Sherwood, 2012).

Nukleus arkuatus berperan sentral dalam kontrol jangka panjang keseimbangan energi dan berat badan serta Kontrol jangka pendek asupan makanan sehari-hari. *Nucleus arkuatus* mempunyai dua subset utama neuron yang berfungsi saling berlawanan. Satu subset mengeluarkan neuropeptida Y dan yang lain mengeluarkan melanokortin yang berasal dari Proopiomelanocortin (POMC), suatu molekul prekursor yang dapat dibagi menjadi beberapa bagian

untuk menghasilkan beberapa produk hormon. Neuropeptida Y (NPY) adalah suatu perangsang nafsu makan paling kuat yang pernah ditemukan, menyebabkan peningkatan asupan makanan sehingga mendorong penambahan berat. NPY akan mempengaruhi pelepasan neuropeptide di bagian-bagian otak lain yang memiliki efek Kontrol lenih langsung terhadap asupan makanan. (Sherwood, 2012).

2.8 Lipid, Trigiserida

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimiawinya. Fungsi biologi utama lipid termasuk menyimpan energi, pensinyalan dan bertindak sebagai komponen pembangun membran sel. Senyawa ini merupakan konstituen makanan yang penting tidak saja karena nilai energinya yang tinggi, tetapi juga karena vitamin larut lemak dan asam lemak esensial yang terkandung di dalam lemak makanan alami. Lemak disimpan di jaringan adiposa, tempat senyawa ini juga berfungsi sebagai insulator panas di jaringan subkutan dan di sekitar organ tertentu. Kombinasi lipid dan protein (lipoprotein) adalah konstituen sel yang penting, yang terdapat baik di membran sel maupun di mitokondria dan juga berfungsi sebagai pengangkut lipid dalam darah. Lipid dapat dibagi menjadi delapan kategori: asam lemak, gliserolipid, gliserofosfolipid, spingolipid, sakarolipid, dan poliketida (diturunkan dari kondensasi subunit ketoasil); dan lipid sterol serta lipid prenol (berasal dari kondensasi subunit isoprena). Lipid plasma terdiri dari Triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%). Kolesterol (14%) dan ester kolesteril (36%) serta sedikit asam

lemak rantai panjang tak teresterifikasi (asam lemak bebas, FFA) (4%). Fraksi ini secara metabolik adalah lemak plasma yang paling aktif (Murray *et al*, 2012).

Trigliserida

Trigliserida adalah ester dari alkohol gliserol dengan asam lemak. Trigliserida merupakan bentuk simpanan lemak di dalam tubuh yang berfungsi sebagai sumber energi. Ketika tubuh membutuhkan energi, maka enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol dan melepaskannya ke dalam pembuluh darah. Sel-sel yang membutuhkan komponen tersebut akan membakarnya maka komponen tersebut akan menghasilkan energy, karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O) (Guyton, 2006). Trigliserida terbentuk dari lemak dan gliserol yang berasal dari makanan dengan rangsangan insulin atau kalori yang berlebihan karena konsumsi makan yang berlebihan. Kelebihan kalori tersebut kemudian diubah menjadi trigliserida dan disimpan sebagai lemak dibawah kulit (Guyton, 2006).

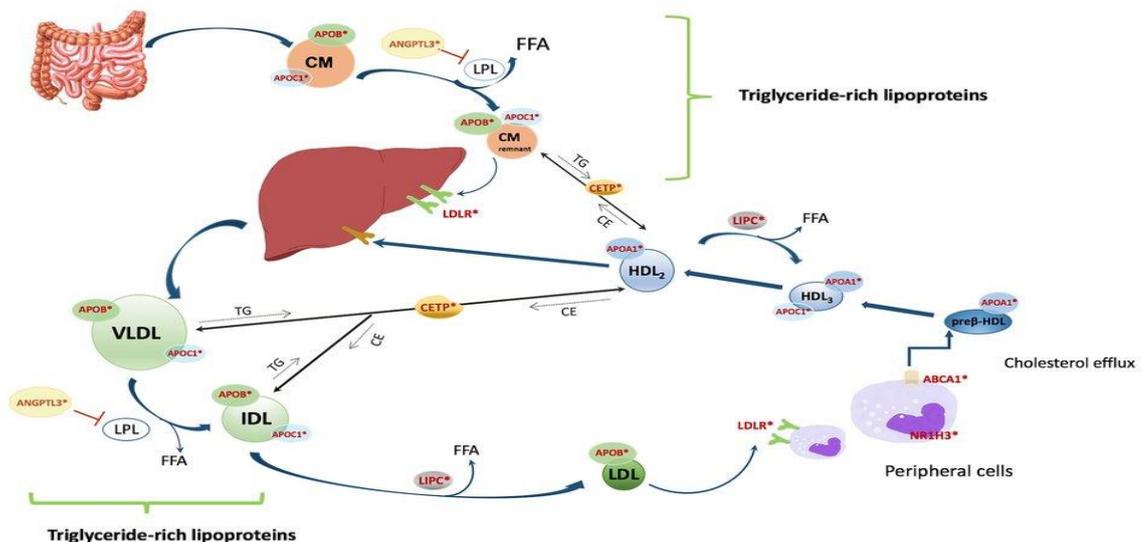
Trigliserida ikut berperan dalam menyusun molekul lipoprotein dan berfungsi sebagai alat transportasi energy dan menyimpan energi. Trigliserida dapat menghasilkan asam lemak yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber energy yang dibutuhkan oleh otot-otot tubuh untuk beraktifitas atau sebagai simpanan energy dalam bentuk lemak atau jaringan adiposa (Poedjiaji, 2006).

Kadar trigliserida yang tinggi akan berbahaya bagi tubuh. Kadar trigliserida baiknya tidak lebih dari 150mg/ dl. Apabila kadar trigliserida melebihi batas normal akan berbahaya bagi tubuh karena beberapa lipoprotein yang tinggi juga mengandung kolesterol sehingga dapat menyebabkan hiperkolesterol (NCEP ATP III, 2001).

Kadar Trigliserida	Keterangan
<150 mg/dl	Normal
150-199 mg/dl	Batas normal tertinggi
200-499 mg/dl	Tinggi
>500mg/dl	Sangat tinggi

Tabel 2. Klasifikasi kadar Trigliserida dalam darah (*National Institute of health, 2011*)

Trigliserida merupakan salah satu bentuk lemak yang diserap oleh usus setelah mengalami hidrolisis, kemudian masuk ke dalam plasma dalam 2 bentuk yaitu sebagai kilomikron yang berasal dari penyerapan usus setelah lemak dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) yang dibentuk oleh hepar dengan bantuan insulin. Trigliserida yang terdapat pada pembuluh darah, otot dan jaringan lemak dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase. Sisa hidrolisis akan dimetabolisme menjadi LDL akan ditangkap oleh reseptor khusus di jaringan perifer sehingga LDL sering disebut juga kolesterol jahat. (Graha, 2010).



Gambar 4. Proses metabolisme trigliserida dan kolesterol (Anna, 2016)

Faktor penyebab meningkatnya kadar trigliserida dalam darah yaitu, konsumsi lemak yang tinggi (diet tinggi lemak) yang dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida (Guyton, 2006), Faktor genetik seperti hipertrigliseridemia familial dan mengkonsumsi tinggi karbohidrat (diet tinggi karbohidrat) dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dalam tubuh (Grundy et al, 2001).

2.9 Gula darah

Glukosa merupakan salah satu bentuk hasil metabolisme karbohidrat yang berfungsi sebagai sumber energi utama yang dikontrol oleh insulin. Kelebihan glukosa diubah menjadi glikogen yang akan disimpan di dalam hati dan otot untuk cadangan jika diperlukan. Peningkatan kadar glukosa darah terjadi pada penderita Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Diabetes Mellitus (DM).

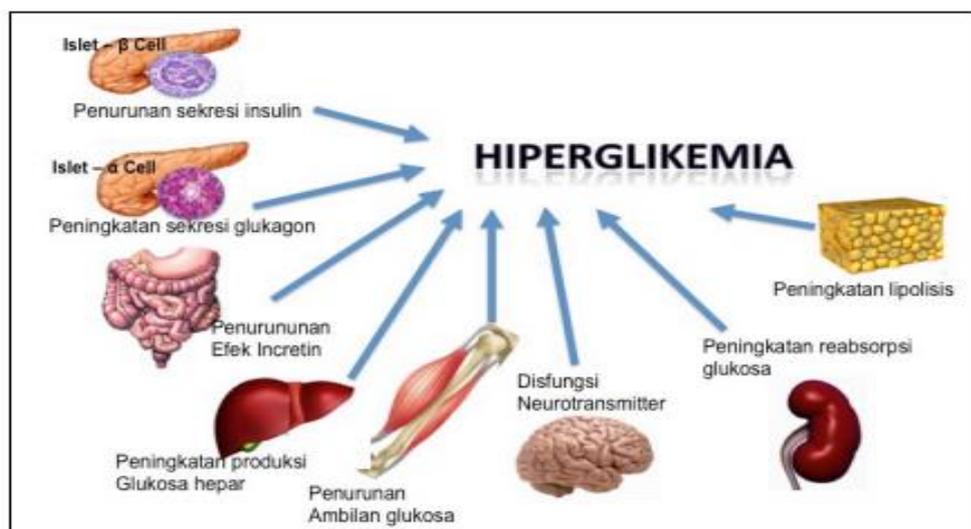
Asupan kalori yang melebihi pengeluaran energi, akan meningkatkan hasil mitokondria NADH (mNADH) dan Reactive Oxygen Species (ROS). Pembentukan ROS dapat dikurangi dengan melakukan pencegahan penumpukan mNADH dengan menghambat rangsangan insulin dan mencegah masuknya substrat ke dalam mitokondria, sehingga resistensi insulin dapat dianggap sebagai mekanisme kompensasi yang melindungi sel-sel terhadap serapan asam lemak dan kerusakan oksidatif. Resistensi insulin ini belum menyebabkan diabetes klinis, dimana sel β pankreas masih dapat mengompensasi, sehingga terjadi hiperinsulinemia dengan kadar glukosa darah masih normal atau sedikit meningkat. Bila sudah terjadi kelelahan sel β pankreas, baru timbul DM klinis yang ditandai dengan kadar gula darah yang meningkat.

Dalimunthe pada tahun 2008, dalam Justitia (2012) menyebutkan 70% kejadian Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) akan menjadi penderita DM dalam jangka 6-10 tahun kemudian.

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

Tabel 3. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl) (PERKENI, 2015).

DeFronzo pada tahun 2009 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam pathogenesis penderita DM-tipe2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai the *ominous octet* (gambar.3)

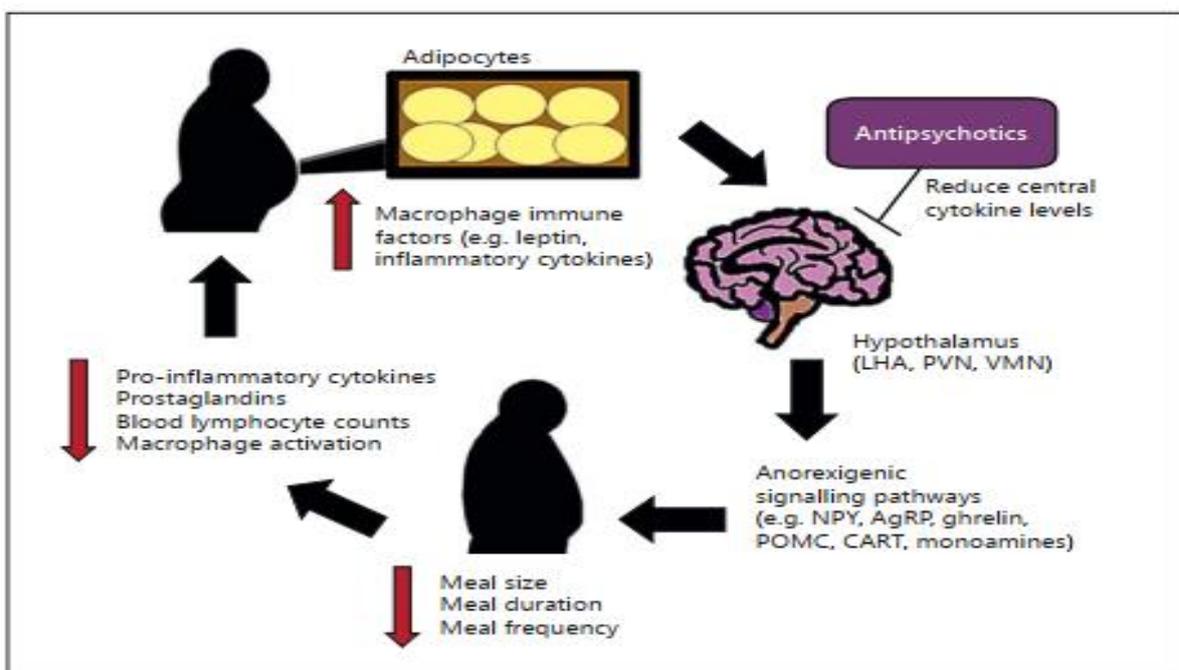


Gambar.5 The ominous octet, delapan organ yang berperan dalam pathogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2 (Ralph A DeFronzo, 2009)

2.10 Hubungan kadar Interleukin 6 dengan sindrom metabolik

IL-6 adalah sitokin multifaset, pleiotropik yang merupakan pemain sentral dalam regulasi peradangan, hematopoiesis, respons imun, dan mekanisme pertahanan inang. IL6 disekresi oleh WAT, otot rangka, dan hati. Karena sepertiga dari sirkulasi IL-6 pada individu sehat diperkirakan berasal dari jaringan adiposa, IL-6 dianggap sebagai adipokin. Dalam WAT, hanya sebagian kecil dari IL-6 yang disekresikan oleh adiposit, bagian lain diproduksi oleh sel-sel lain, terutama makrofag. Demikian pula dengan TNF- α , ekspresi WAT dan plasma IL-6 berkorelasi dengan peningkatan massa tubuh, lingkar pinggang, dan kadar asam lemak bebas, dengan pengurangan IL-6 yang bersirkulasi setelah penurunan berat badan. IL-6 telah terlibat sebagai penanda untuk adipositas visceral karena jaringan adiposa visceral melepaskan lebih banyak IL-6 daripada jaringan adiposa subkutan. Namun demikian, data mengenai peran IL-6 pada obesitas dan resistensi insulin masih kontroversial dan belum terselesaikan. Sementara beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan adipositas dan massa lemak, dan tidak harus dengan tindakan insulin atau responsif, penelitian lain menunjukkan tingkat IL-6 yang lebih tinggi pada pasien dengan resistensi insulin terkait obesitas. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar IL-6 sistemik yang tanpa henti dapat menyebabkan resistensi insulin, sedangkan peningkatan sementara IL6 dapat membantu homeostasis glukosa normal. Faktanya, IL6 tampaknya memiliki fungsi ganda tergantung pada jaringan dan keadaan metabolisme. Selama berolahraga, IL-6 meningkatkan penyerapan glukosa di otot rangka, yang mengarah ke hipertrofi dan miogenesis otot dan oksidasi asam lemak yang

dimediasi AMPK, serta memiliki efek antiinflamasi. Namun, dalam jaringan adiposa dan hati, IL-6 akan mengarahkan aktivitas proinflamasi, meningkatkan resistensi insulin dengan meningkatkan SOCS3 (penekan pensinyalan sitokin 3) yang, pada gilirannya, merusak reseptor insulin yang diinduksi insulin dan fosforilasi IRS1. IL-6 dapat meningkatkan disregulasi metabolisme asam lemak pada WAT karena meningkatkan proliferasi sel punca mesenkim, menjaga sel-sel dalam keadaan tidak terdiferensiasi dan menghambat adipogenesis (Makki K et al, 2013).



Gambar.6. Keterlibatan sitokin dalam pensinyalan adiposit. Tampak jalur pensinyalan adiposit dari sitokin inflamasi. Sitokin, yang meningkat selama akumulasi lemak, bekerja di dalam hipotalamus untuk memulai jalur anoreksigenik, yang pada akhirnya menurunkan asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi. Setelah pembatasan kalori tercapai, kadar sitokin berkurang. Antipsikotik dapat mengganggu pensinyalan adipositas dengan mengurangi kadar sitokin sentral, dengan menghambat sinyal anoreksigenik. (Fonseka et al.2016)

Selain itu, IL-6 baru-baru ini terbukti merangsang sekresi insulin melalui peningkatan ekspresi GLP-1 (glucagon-like peptide-1) dalam sel pankreas.

Dengan demikian, sekresi IL-6 yang diinduksi obesitas dapat mencerminkan suatu mekanisme untuk meningkatkan produksi insulin dalam keadaan resisten insulin yang obesitas. Namun, sementara sekresi IL-6 yang meningkat dari WAT dan hati tidak menguntungkan, sebaliknya berlaku untuk otot rangka. Di sisi lain, sejumlah studi in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa IL-6 mampu memicu resistensi insulin. Dalam adiposit murine yang dikultur, produksi IL-6 sangat meningkat oleh TNF- α dan menginduksi resistensi insulin dengan menghambat pengambilan glukosa dan mengganggu pensinyalan dan aksi insulin. Seperti TNF- α , IL-6 dapat secara langsung memengaruhi metabolisme lipid dan mengaktifkan jalur untuk meningkatkan pergantian energi. IL6 merangsang lipolisis pada manusia, meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas (FFA) dan oksidasi lemak seluruh tubuh. Beberapa temuan menunjukkan bahwa IL-6 juga dapat memengaruhi adipokin lain. Khususnya, IL-6 dapat mengurangi ekspresi dan sekresi adiponektin dalam adiposit manusia, serta penanda diferensiasi adiposit lainnya. Secara keseluruhan, IL6 dapat memainkan peran penting dalam penyakit metabolik, termasuk obesitas (Maki K et al, 2013).