

Penelitian Disertasi

Dinamika Ekstrasel Heat Shock Protein 60 terhadap Resistensi Insulin pada Pria Obes

Kajian terhadap Anti Heat Shock Protein 60, Interleukin 1 β , High Sensitive C-reactive Protein dan Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

The Dynamic of Extracellular Heat Shock Protein 60 To Insulin Resistance in Men with Obesity

Focus On Anti Heat Shock Protein 60, Interleukin 1 β , High Sensitive C-Reactive Protein and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Meiriza Djohari

P0200309102



PROGAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2013

DAFTAR TIM PENGUJI

Promotor : Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., SpGK.

Ko-Promotor : dr. Mansyur Arif, PhD.

Drs. Andi Wijaya, PhD.

Anggota : Prof. Dr. dr. F. X. Budhianto Suhadi, MM.

Prof. dr. Syarifuddin Wahid, PhD. Sp.PK.

Dr. dr. Gatot Lawrence, M.SC.

Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc.

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Meiriza Djohari

Nomor mahasiswa : P0200309102

Program studi : S3 Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin, Makassar

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya buat ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan tulisan atau pengambilan pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan sebagian atau keseluruhan disertasi ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Mei 2013

Meiriza Djohari

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, saya panjatkan pada sang Maha Pemberi Rahmat, karena perlindungan dan bimbingan-Nya, saya dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik.

Penulisan disertasi ini merupakan salah satu pemenuhan persyaratan dalam rangka menyelesaikan Program Doktor di Fakultas Ilmu Kedokteran, Program Studi Biomedik, Universitas Hasanuddin, Makassar. Ide penelitian disertasi ini untuk menambah wawasan dalam ilmu pengetahuan dan pelayanan medik terkait biomarker pada orang obes yang mempunyai hubungan dengan resistensi insulin. Dengan hasil penelitian ini diharapkan biomarker ini dapat digunakan sebagai petunjuk untuk dapat mengendalikan keadaan resistensi insulin yang merupakan kunci utama dalam perkembangan banyak penyakit.

Bantuan dari berbagai pihak dalam penyelesaian penulisan disertasi ini, dan dalam kesempatan ini, saya ingin mengucapkan terima kasih dengan setulus-tulusnya kepada :

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK, selaku promotor atas segala bimbingan, masukan yang berharga dan pendampingannya untuk kesempurnaan disertasi ini.

Dr. Mansyur Arif, PhD. selaku ko-promotor, yang telah meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberi masukan untuk penyempurnaan disertasi ini

Drs. Andi Wijaya, PhD. selaku ko-promotor yang telah banyak membantu dan memberi masukan kepada saya, dan selaku komisaris utama, yang telah memberikan motivasi dan kesempatan kepada saya untuk mencapai mimpi yang tertulis di masa kecil saya, dan akhirnya dapat saya capai.

Para penguji **Prof. Dr. dr. F.X. Budhianto Suhadi, MM., Dr. dr. Gatot Lawrence, M.Sc., Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Sc., Prof. dr.**

Syarifuddin Wahid, PhD. SpPK., atas masukkan dan saran yang sangat memperkaya penulisan disertasi ini.

Bapak rektor **Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi** dan bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD** yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melanjutkan pendidikan S3 pada program studi Biomedik Fakultas Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Bapak Elias Nugroho, Bapak Hamdono Widjojo, Bapak Gunawan, P.S., Bapak Ichsan Hidayat selaku komisaris PT. Prodia Widyahusada, Ibu **Dr. Dewi Muliaty, M.Si** dan jajaran direksi PT. Prodia Widyahusada yang memfasilitasi penelitian ini dari awal hingga akhir, Ibu **Silvia**, mantan atasan saya dan Ibu **Ir. Kustiah Dwi Astuti** selaku atasan saya langsung yang telah memberikan dukungan dan pengertiannya selama penulis melangsungkan pendidikan hingga selesai.

Tim Operasi Prodia Wilayah 2, Tim Prodia wilayah 2 dan Tim Prodia Cabang Pekanbaru yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Kepada Bapak **Dr. Agus Sulaeman, M.Si**, Ibu **Indri Wulandari**, Mbak **Sinar**, Mas **Arul**, Kakak **Fina** beserta seluruh tim Prodia Wilayah 8, **Pak Dakhyar, Bu Nur** yang telah membantu kelancaran studi dan penelitian sampai selesainya penulisan disertasi ini, kepada **Mas Miswar, Mbak Hani dan Tim, Ibu Wiwik dan tim, Mbak Debby, Mbak Anna** yang telah membantu pelaksanaan penelitian saya.

Kepada **mama mertua** atas doa dan dukungan, **mama** tercinta atas doanya tiap saat buat penulis atas dukungan dan dorongannya, atas bantuan moralnya kepada ananda, buat **Alm. Papa**, inilah anak papa yang akhirnya dapat mencapai mimpinya semasa kecil, buat suami tercinta, **suami tersayang** terima kasih atas pengertian dan dukungannya, untuk mutiara bunda **Kemal** dan **Reynald** terima kasih atas doa dan dukungannya, semoga ini dapat menjadi motivasi agar anak-anak bunda dapat terus mengejar cita hingga janji hidup di dunia ini berakhir. Untuk

Tek Pika dan Om Reggy, terima kasih atas dukungan dan doanya. Untuk **Uni Yul dan Uni Yeni**, terima kasih atas doanya

Ucapan terima kasih juga saya tujukan pada teman seangkatan yang sudah saling mendukung, dan buat mereka yang namanya tidak bisa disebutkan satu persatu dalam membantu menyelesaikan penulisan disertasi ini, hanya Allah SWT yang dapat membalasnya.

Akhir kata, semoga terbitnya disertasi yang hanya merupakan sebutir debu dari segunung pasir ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu biomedik dan untuk kepentingan masyarakat Indonesia.

Makassar, 21 Mei 2013

Meiriza Djohari

“Dalam hidup selalu diberi pilihan, dan pilihan itu sepenuhnya ada di tangan kita dengan konsekuensinya masing-masing, baik buruknya harus dipertanggungjawabkan, tidak ada yang dapat disalahkan dalam pilihan itu, Karena itulah hidup”

By me

ABSTRAK

MEIRIZA DJOHARI. *Dinamika Ekstrasel Heat Shock Protein 60 terhadap Resistensi Insulin pada Pria obes. Kajian terhadap Anti Heat Shock Protein 60, Interleukin 1 β , High Sensitive C-reactive Protein dan Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (dibimbing oleh Suryani As'ad, Mansyur Arif, Andi Wijaya)*

Penjelasan mengenai kenapa obesitas terkait dengan resistensi insulin serta inflamasi belum terlalu jelas. perkiraan ada kemungkinan penyebab lain yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin, salah satunya yaitu keadaan stress pada mitokondria yang terjadi karena hipoksia dan stress oksidatif yang meningkat pada obes.

Untuk itu penelitian ini dilakukan dengan tujuan melihat resistensi insulin (HOMA IR) yang terjadi pada individu obes secara langsung oleh inflamasi (IL-1 β dan hsCRP) atau adanya peranan exHSP60 (chaperone protein mitokondria) yang dapat meningkatkan produksi IL-1 β melalui interaksi dengan TLR4 yang dapat mengaktifasi Nfk β dan juga mempunyai sifat autoantigen yang menginduksi anti HSP60 yang dapat menghambat interaksi exHSp60 dengan TLR4, dalam memerantai kejadian resistensi insulin tersebut.

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian observasi dengan pendekatan studi potong lintang pembandingan (*cross sectional comparison*), dengan populasi sampel pria dewasa usia 30-55 tahun non obes dan obes. Dianalisa menggunakan SPSS.

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna variabel hsCRP ($p= 0.004$) dan HOMA IR ($p=0.00$) pada kelompok obes dan non obes. Adanya dinamika kadar semua variabel penelitian berdasarkan lingkaran pinggang (LP) ≤ 90 cm, lingkaran pinggang > 90 cm sampai dengan 100 cm dan lingkaran pinggang > 100 cm begitu juga korelasi antara exHSP60 dengan HOMA IR, dimana ditemukan adanya korelasi positif bermakna antara exHSP60 dengan HOMA IR pada kelompok LP ≤ 90 cm ($r= 0.281$; $p= 0.041$) dan pada LP > 100 cm terjadi korelasi negatif ($r= -0.508$; $p= 0.007$)

Dari hasil penelitian ini disimpulkan adanya dinamika exHSP60 terhadap resistensi insulin pada kenaikan LP diakibatkan adanya biologi adiposit.

Kata kunci : Obesitas, resistensi insulin, stress mitokondria, inflamasi, antigen, antibodi

ABSTRACT

MEIRIZA DJOHARI. The study of Extra cell *Heat Shock Protein 60 to Insulin Resistance in men with obesity. Focussing on Anti Heat Shock Protein 60, Interleukin 1 β , High Sensitive C-reactive Protein and Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (supervised by Suryani As'ad, Mansyur Arif, Andi Wijaya)*

A clear explanation on how obesity link to insulin resistance and inflammation is still unclear yet. There are some possible mechanisms as such mitochondria stress that occurred due to hypoxia and oxidative stress in which increasing in obesity.

The aim of this study is to explore insulin resistance (HOMA IR) on obese subjects whether directly influence by low grade inflammation (IL-1 β and hsCRP) or it is more likely by the role of exHSP60 (chaperone protein mitochondria) in such increasing production of IL-1 β by an interaction with TLR4 in thus activate Nf κ β which has autoantigen property that induce anti HSP60 antibody thus resist the interaction of exHSp60 and Toll Like R4.

The design of this study is a cross sectional comparison study on adult male non obese dan obese populations ages 30 – 55 years old, statistical analysis used SPSS program.

The results shows a significant difference on hsCRP ($p= 0.004$) and HOMA IR ($p=0.00$) on non obese and obese groups. There is a dynamic level on all variables based on waist circumference (WC) ≤ 90 cm, > 90 cm - 100 cm and > 100 cm, similar to the correlation on exHSP60 and HOMA IR, in such there is a significant positive correlation between exHSP60 and HOMA IR on group of WC ≤ 90 cm ($r= 0.281$; $p= 0.041$) and a negative correlation on WC > 100 ($r= -0.508$; $p= 0.007$)

As a conclusion there is a dynamic exHSP60 to insulin resistance by an increasing of WC due to adipocyte biology.

Key Word : Obesity, insulin resistance, mitochondrial stress, inflammation, antigen, antibody

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
DAFTAR TIM PENGUJI	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
Rumusan masalah	6
B. Tujuan Penelitian	
1. Tujuan Umum	7
2. Tujuan Khusus	7
C. Manfaat Penelitian	
1. Untuk pengembangan ilmu	8
2. Untuk pelayanan medik	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Obesitas	
1. Etiologi	9

2. Diagnosis	11
3. Obesitas, Inflamasi, dan stres oksidatif	11
4. Obesitas dan stress mitokondria	15
B. Resistensi Insulin	17
C. Obesitas dan Resistensi Insulin	19
D. Stress Oksidatif, Inflamasi dan Resistensi Insulin	22
1. exHSP60 dan anti HSP60	24
2. IL-1 β	27
3. hsCRP	30
E. Kerangka Teori	33
F. Kerangka konsep	35
G. Variabel penelitian	36
1. Variabel Bebas	36
2. Variabel antara	36
3. Variabel tergantung	36
4. Variabel kendali	36
5. Variabel moderat	36
H. Hipotesis Penelitian	37
III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	38
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	38
C. Populasi dan Teknik pengambilan sampel	39
1. Kriteria Penerimaan	39
2. Kriteria Penolakan	39
3. Perhitungan Besar Sampel	40
D. Instrumen Pengumpul data	41
E. Analisis data	42
F. Definisi Operasional	43
G. Etika	46
H. Persetujuan Tindakan Medik	46
I. Alur Penelitian	47

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	48
1. Gambaran Umum Sampel penelitian potong lintang	48
2. Karakteristik Subjek Penelitian	49
3. Menilai uji beda variabel antara obes dan non obes	51
4. Menilai hubungan antara exHSP60 dengan variabel penelitian	57
5. Menilai hubungan antara anti HSP60 dengan variabel penelitian	60
6. Menilai hubungan antara HOMA IR dengan LP, IL-1 β dan HsCRP	63
7. Menilai hubungan antara hs IL-1 β dan HsCRP	66
8. Analisa lain-lain	68
9. Uji Multivariat	75
B. Pembahasan	76
1. Perbedaan kadar variabel yang diperiksa pada kelompok Obes dan non obes	79
2. Analisa hubungan antara exHSP60abs, anti HSP60 dengan variabel penelitian	83
3. Analisa hubungan HsCRP, IL-1 β dengan HOMA IR	86
4. Analisa hubungan HOMA IR dengan variabel penelitian lainnya	87
C. Keterbatasan Penelitian	89
V. RINGKASAN KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Ringkasan	90
B. Kesimpulan	93
C. Saran	94
DAFTAR PUSTAKA	95

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik Klinis dan biokimia subjek penelitian	50
2.	Uji Beda Pada Kelompok Obes Non Obes	51
3.	Uji Beda pada 3 kelompok lingkaran pinggang ($LP \leq 90$ cm, 90 cm $< LP \leq 100$ cm, > 100 m)	53
4.	Uji beda antara kelompok LP	54
5.	Hubungan antara variabel penelitian dengan exHSP60	58
6.	Hubungan antara variabel penelitian dengan exHSP60 berdasarkan LP Normal dan Obes	59
7.	Hubungan antara variabel penelitian dengan exHSP60 abs pada kelompok LP > 90 cm	60
8.	Hubungan antara variabel penelitian dengan anti HSP60	61
9.	Hubungan antara anti HSP60 dengan variabel penelitian berdasarkan LP Normal dan Obes	62
10.	Hubungan antara variabel penelitian dengan anti HSP60 pada kelompok LP > 90 cm	63
11.	Hubungan antara variabel penelitian dengan HOMA IR	64
12.	Hubungan antara HOMA IR dengan IL-1 β dan HsCRP berdasarkan LP Normal dan Obes	65
13.	Hubungan antara variabel penelitian dengan HOMA IR pada kelompok LP > 90 cm	65
14.	Hubungan antara hs IL-1 β dan HsCRP	66
15.	Hubungan antara IL-1 β dengan HsCRP berdasarkan LP normal dan obes	67
16.	Hubungan antara HsCRP dengan hs IL-1 β pada kelompok obes dan non obes	67
17.	Hubungan antara kat resistensi insulin dengan variabel penelitian	68

18.	Hubungan antara exHSP60 abs dan anti HSP60 dengan kat resistensi insulin	69
19.	Korelasi HOMA IR dengan variabel penelitian pada kelompok LP dan kategori DM	71
20.	Hubungan antara variabel pada kelompok LP dan HsCRP	74
21.	Uji Regresi dengan variabel tergantung HOMA IR pada kelompok Non DM berdasarkan LP	75

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Jaringan adiposa obesitas merupakan penyakit inflamasi kronik	12
2. <i>Overflow</i> '- Model lemak ectopic	14
3. Sel adipose yang Hipertropi , Hipoksia pada obes yang mengakibatkan stress retikulum dan mitokondria	16
4. Kaskade sinyal insulin	18
5. Obesitas- resistensi insulin dan akibatnya	21
6. Aktivasi Nfk β yang memproduksi IL1 β yang akan menginduksi produksi CRP dari hati	23
7. Jalur sinyal aktivasi TLR4 oleh HSP60	26
8. IL-1 β menderegulasi sinyal insulin	27
9. Efek dari perlakuan dengan IL-1 β menurunkan ekspresi IRS-1 pada adiposit 3T3-L1	29
10. Struktur CRP	30
11. Hubungan antar CRP dengan Resistensi Insulin	31
12. Kerangka Teori	34
13. Alur Penelitian	47
14. Perbedaan HOMA IR pada kelompok Obes (2) dan Non Obes (1) (p= 0)	52
15. Perbedaan HsCRP pada kelompok obes (2) dan non obes (1)	52
16. Perbedaan mean variabel HsCRP pada Kelompok LP \leq 90 cm (1), kelompok LP antara 90.1 cm – 100 cm (2) dan kelompok LP > 100 cm (3)	55
17. Perbedaan mean variabel HOMA IR pada Kelompok LP \leq 90 cm (1), kelompok LP antara 90.1 cm – 100 cm (2) dan kelompok LP > 100 cm (3)	55
18. Dinamika variabel pada 1. LP \leq 90 cm. 2. 90 cm < LP \leq 100 cm, 3. LP > 100 cm	56
19. Dinamika variabel exHSP60 abs berdasarkan LP; ket. 1= LP \leq 85 cm; 2 = 85 cm< LP \leq 90 cm; 3= 90 cm< LP \leq 95 cm; 4= 95 cm<LP \leq 100 cm; 100 cm< LP \leq 105 cm; 6= LP> 105 cm	57

20. Uji hubungan antara exHSP60 dengan HOMA IR menggunakan analisa scatter	70
21. Uji hubungan antara anti HSP60 dengan HOMA IR menggunakan analisa scatter	70
22. Kadar exHSP60 pada kelompok Non DM LP \leq 90 cm antara 1. Non resistensi insulin dan 2. Resistensi insulin	72
23. Kadar exHSP60 pada kelompok Non DM LP > 90 cm- 100 cm antara 1. Non resistensi insulin dan 2. Resistensi insulin	72
24. Kadar exHSP60 pada kelompok Non DM LP > 100 cm antara 1. Non resistensi insulin dan 2. Resistensi insulin	73

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	108
2. Form Kuisisioner Penelitian	109
2a. QC Pemeriksaan Glukosa	111
2b. QC Pemeriksaan SGPT	112
2c. QC Pemeriksaan Kolesterol LDL	113
2d. QC Pemeriksaan HDL	114
2e. QC Pemeriksaan Trigkiserida	115
2f. QC Pemeriksaan Kreatinin	116

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Arti dan Keterangan
ALB	Asam Lemak Bebas
APS	Anti Phospholipid Syndrome
DM-2	Diabetes Mellitus tipe 2
eLFG	Estimate Laju Filtrasi Glomerulus
ExHSP60	Extracell Heat Shock Protein 60
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
FFA	Free Fatty Acids
GDP	Glukosa darah Puasa
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HSP	Heat Shock Protein

hsCRP	High Sensitive C Reactive Protein
IDF	International Diabetes Federation
I κ K β	inhibitor-kappa beta kinase
IRS	Insulin Receptor Substrat
IL-1 β	Interleukin 1 Beta
IMT	Indeks Massa Tubuh
IR	Insulin Resistance
JNK	Jun- N- Terminal Kinase
LP	Lingkar Pinggang
MAPKs	Mitogen Activated Protein Kinase
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NF κ β	Nuclear Faktor Kappa Beta
OXPPOS	Oxidative Phosphoritation
PI 3-K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
SGPT	Serum Glutamic Pyrivat Transaminase

SH2	Srchomology 2
SLE	Sel Lupus Erythemosis
SKRT	Survei Kesehatan Rumah Tangga
TDD	Tekanan Darah Diastol
TDS	Tekanan Darah Sistol
TG	Trigliserida
TNF- α	Tumour Necrosis Factor α
TLR 4	Toll Like Receptor 4
UPR ^{mt}	Unfold Protein Response Mitochondria
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

BAB I
PENDAHULUAN
A. Latar Belakang

Berat badan berlebih dan obesitas merupakan faktor risiko utama untuk berbagai kondisi dan penyakit mulai dari resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe 2 (DM-2) sampai aterosklerosis, dimana sering diiringi dengan keadaan inflamasi seiring akumulasi lemak di dalam jaringan adipose dan hati yang ditandai dengan sel-sel inflamasi dan penanda biokimia inflamasi. ([Shoelson, dkk. 2007](#))

Penelitian Sukmawati, dkk. Dengan subjek penelitian obes dan non obes di Jakarta, menunjukkan asam lemak bebas (ALB) yang tinggi pada subjek obes berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin baik melalui proses inflamasi maupun jalur stress oksidatif (Sukmawati, 2006). Penelitian Lina, Y., dkk pada subjek pria obes non DM menunjukkan kondisi obesitas terutama obesitas sentral akan menurunkan konsentrasi adiponektin dan meningkatkan risiko resistensi insulin dan inflamasi. (Lina, Y., dkk., 2011)

Saat ini, telah terdata 1,6 miliar orang dewasa di seluruh dunia mengalami berat badan berlebih (overweight), dan sekurang-kurangnya 400 juta diantaranya mengalami obesitas, dan pada tahun 2015 nanti, diperkirakan 2,3 miliar orang dewasa akan mengalami overweight dan 700 juta di antaranya obesitas. Di Indonesia, survey Kesehatan Rumah

Tangga (SKRT) tahun 2004 mendapatkan angka prevalensi obesitas sebesar 19% (Litbang Depkes, 2004), menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia ≥ 15 tahun adalah 10,3% (laki-laki 13,9%, perempuan 23,8%; dibandingkan terhadap keseluruhan responden). Sedangkan prevalensi berat badan berlebih anak-anak usia 6-14 tahun pada laki-laki 9,5% dan pada perempuan 6,4%. Angka ini hampir sama dengan estimasi WHO sebesar 10% pada anak usia 5-17 tahun. ([Rikesdes, 2007](#))

Hasil Rikesdes tahun 2010 menemukan permasalahan gizi yang paling banyak terjadi pada usia dewasa (>18 tahun) adalah kelebihan berat badan yaitu sebesar 21.7% dengan prevalensi pada pria lebih sedikit dibandingkan wanita yaitu pria sebesar 16.3% (terhadap keseluruhan responden) dan wanita sebesar 26.9% mengalami peningkatan dibandingkan Rikesdes 2007, dari variabel umur ditemukan peningkatan obesitas mulai terjadi pada usia 35 tahun dan menurun pada usia 60 tahun ke atas dan lebih banyak ditemukan tingkat kejadiannya di perkotaan lebih besar dibandingkan pedesaan. ([Riskesdes 2010](#))

Resistensi insulin yang ditandai dengan *Homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) merupakan pemain kunci di dalam patofisiologi obesitas yang terkait dengan penyakit seperti DM-2 dan *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). ([Tilg dan Moschen, 2007](#)) Penjelasan mengenai kenapa obesitas terkait dengan resistensi insulin serta inflamasi belum terlalu jelas. Pada satu sisi ditemukan bukti yang

menunjukkan bahwa kadar ALB yang biasa meningkat pada orang obes mempunyai peranan penting dalam perkembangan obesitas ke resistensi insulin, peningkatan kadar ALB menyebabkan meningkatnya resistensi insulin, ([Boden, G. 2008](#)) tetapi tidak semua obes dengan resistensi insulin mempunyai kadar ALB yang meningkat dan menurunkan kadar ALB juga ternyata tidak menormalkan sensitivitas insulin, ([Santomauro, dkk. 1999](#)) ini menimbulkan perkiraan ada kemungkinan penyebab lain yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin, salah satunya yaitu keadaan stress pada mitokondria dan stress pada retikulum endoplasma.

Akar masalah penyebab terjadinya obesitas sendiri dikarenakan ketidakseimbangan energi dari kalori yang diasup daripada kalori yang digunakan. Dimana kalori yang diasup lebih banyak dibandingkan kalori yang digunakan. Ketidakseimbangan energi ini menyebabkan penyimpanan energi yang berlebih di jaringan adiposit, yang dapat mengakibatkan terjadinya hiperplasia dan hipertropi, dimana proses ini berasosiasi dengan abnormalitas fungsi adiposit terutama stress pada retikulum endoplasma dan stres pada mitokondria ([de Ferranti dan Mozaffarian, 2008](#)) Stres pada mitokondria akan menghasilkan *unfolded protein response* mitokondria (UPR^{mt}) yang secara selektif mengupregulasi ekspresi protein chaperone dan protease mitokondria untuk menjaga keadaan hemostasis, karena kerusakan pada UPR^{mt} akan

mengganggu integritas dan homeostasis mitokondria dan menghasilkan stress retikulum endoplasma dan resistensi insulin. ([Hu dan Liu, 2011](#))

Penelitian membuktikan bahwa hiperplasia adiposit terjadi terus menerus sepanjang hidup, sebagai respons terhadap adanya *turnover* sel dalam keadaan normal dan hal ini dikenal dengan istilah *adipocyte biology*, yang akan menghasilkan dinamika kadar adipokin yang dikeluarkan sel adiposit seiring dengan penambahan lingkaran pinggang (Avram, dkk., 2007; Putera, dkk., 2012)

Protein chaperon telah teridentifikasi dengan kemampuannya menjaga ketahanan sel terhadap segala kondisi stres. Dilaporkan bahwa protein chaperon berpartisipasi dalam sintesa protein baru dan menghancurkan protein yang mengalami salah atau tidak terlipat ([Bukau dan Horwich, 1998](#); [Horwich , dkk.,1999](#) ; [Hartl dan Hayer, 2002](#)) Keseimbangan antara keduanya diperlukan untuk menjaga homeostasis di dalam kompartemen sel. ([Benedetti, dkk., 2006](#)) Mitokondria sendiri memiliki beberapa anggota chaperon utama, kelompok *Heat Shock Protein* (HSP), yang berperan penting menjaga fungsi mitokondria. Pada eukaryotik, HSP60 dan HSP70 merupakan matriks chaperon utama mitokondria. ([Hartl dan Hayer, 2002](#)) HSP60 juga merupakan antigen baik sendiri maupun asing terhadap sel B, diperkirakan dengan adanya kerusakan jaringan menyebabkan upregulasi ekspresi HSP60 dan dilepaskan dari sel-sel mati, akan mengaktivasi sel B yang memproduksi autoantibodi HSP60. ([Quintana dan Cohen, 2010](#))

Pada penelitian Pockley, dkk., ditemukan HSP60 di dalam plasma pada individu sehat . ([Pockley dkk., 1999](#)) Gupta, dkk. Melaporkan HSP60 dapat dilepaskan dari miosit jantung melalui eksosome ([Gupta dan Knowlton., 2007](#)) Dan pada penelitian terkini ditemukan pelepasan HSP60 dari sel adiposit diakibatkan stress inflamasi, meningkat di dalam plasma orang obes dan menginduksi terjadinya resistensi insulin secara endokrin pada sel otot skeletal ([Marker, dkk., 2012](#)) Pada penelitian Kim, dkk. Ditemukan HSP60 dapat memediasi aktivitas *Toll like receptor 4* (TLR 4) yang ditandai dengan aktivasinya *nuclear factor kappa β* (NF κ β) yang akan diikuti dengan repons inflamasi serta terinduksinya sitokin seperti Interleukin 1 β (IL-1 β) dan protein reaktan fase akut seperti *high sensitive C reactive protein* (hsCRP) ([Kim, dkk. 2009](#); [Tilg dan Moschen, 2007](#)).

Pada dekade terakhir ditemukan adanya asosiasi antara resistensi insulin dan inflamasi tingkat rendah dan diasumsikan adanya kontribusi inflamasi dalam perkembangan terjadinya resistensi insulin. ([Hotamisligil, 2006](#); [Wellen dan Hotamisligil, 2005](#)) Beberapa penelitian menunjukkan adanya peran IL-1 β dan CRP dalam mengupregulasi resistensi insulin. ([Lagathu, dkk., 2006](#); [Pradhan, dkk., 2001](#); [Barzilay, dkk., 2001](#)) Aktivasi ExHSP60 pada TLR4 juga menginduksi sel B untuk memproduksi autoantibodi HSP60, yang berperan menghambat HSP60 untuk mengaktivasi TLR4 lebih lanjut sehingga NF κ β terhambat diaktivasi dan produksi IL-1 β pun akan terhambat. ([Kim, dkk. 2009](#))

Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, beberapa masalah yang dapat dirumuskan, adalah :

1. Apakah ada perbedaan kadar exHSP60, Anti HSP60, hsCRP, hs IL- β dan HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes?
2. Bagaimana Hubungan antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan hsCRP dan hs IL-1 β pada subjek pria non obes dan obes?
3. Bagaimana hubungan antara antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes?
4. Bagaimana hubungan antara antara hsCRP dan hs IL-1 β dengan HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes?
5. Bagaimana kekuatan hubungan exHSP60, Anti HSP60, hsCRP dan IL-1 β terhadap HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes?

B. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui dinamika exHSP60 terhadap resistensi insulin pada subjek pria obes dewasa

2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar exHSP60, Anti HSP60, HsCRP, hs IL- β dan HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes
2. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan hsCRP dan hs IL-1 β pada subjek pria obes dibanding pria non obes
3. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan HOMA IR pada subjek pria obes dibandingkan pria non obes
4. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara hsCRP dan hs IL-1 β dengan HOMA IR pada subjek pria obes dibandingkan pria non obes
5. Untuk mengetahui kekuatan hubungan antara dengan exHSP60, Anti HSP60, hsCRP dan hs IL-1 β terhadap HOMA IR pada subjek pria non obes dan obes.

C. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dinamika HSP60 dalam kejadian resistensi insulin pada pria obes

2. Untuk Pelayanan Medik

Dari hasil penelitian, diharapkan penanda ini dapat dipakai sebagai biomarker dalam perkembangan kejadian resistensi insulin dan dapat mencegah kejadian dini penyakit-penyakit yang diakibatkan resistensi insulin tersebut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

1. Etiologi

Etiologi Obesitas bersifat multifaktorial, dengan akar masalah ketidakseimbangan energi yang dikonsumsi dengan yang digunakan. Pola hidup dan lingkungan merupakan penentu ketidakseimbangan energi termasuk faktor-faktor yang meningkatkan kalori yang masuk, antara lain meningkatnya porsi makan, konsumsi gula, makanan yang manis, dan seringnya makan di luar rumah, iklan yang mempromosikan konsumsi berlebih seperti makanan dan faktor-faktor yang mempromosikan gaya hidup dengan pengurangan penggunaan kalori, seperti penggunaan remote kontrol, lingkungan sekolah maupun kantor yang sangat sedikit ruang bergerak dan area jalan kaki, kurangnya pendidikan olah raga dan lebih banyak tugas dengan posisi menetap. ([de Ferranti dan Mozaffarian, 2008](#)).

Penentu obesitas lainnya kemungkinan kurangnya tidur, ([Taheri, dkk., 2004](#)) adanya infeksi virus adenovirus-36, ([Cheskin, L.J., 2001](#)) mengkonsumsi lemak trans, ([Kavanagh, dkk., 2007](#)) eksposur setelah melahirkan, ([Oken dan Gillman, 2003](#)) perbedaan mikronutrient antara karbohidrat dengan kandungan gula rendah dan dengan kandungan gula tinggi yang mungkin mempengaruhi metabolisme atau nafsu makan. ([Thomas, dkk., 2007](#))

Ketidakseimbangan dari energi tersebut menyebabkan penyimpanan energi berlebih di dalam adiposit, yang akan menghasilkan hiperplasia maupun hipertropi. Proses hiperplasia dan hipertropi adiposit berkaitan dengan ketidaknormalan fungsi adiposit, seperti stress pada retikulum endoplasma dan stress pada mitokondria. ([de Ferranti dan Mozaffarian, 2008](#))

Hipertropi dan hiperplasia adiposit terjadi selama fase pertumbuhan normal dan perkembangan obesitas (Meiliana, A dan Wijaya, A. 2009) Hipertropi biasanya mendahului hiperplasia dalam satu siklus. Hiperplasia yang dikenal dengan "*adipogenesis*", menunjukkan proses yang kompleks dimana sel lemak baru berkembang dari prekursor sel lemak adiposit yang disebut preadiposit. Banyak bukti yang menunjukkan hiperplasia terjadi selama perkembangan adiposit sebagai respon terhadap *turnover* sel normal sama baiknya dengan respon terhadap kebutuhan penambahan massa untuk penyimpanan lemak yang meningkat dikarenakan kelebihan energi intake dibandingkan nutrisi yang dibutuhkan. (Avram, dkk., 2007)

Obesitas merupakan faktor risiko untuk diabetes mellitus tipe 2 (DM-2), dislipidemia dan penyakit kardiovaskular. ([Bastard, dkk., 2006](#)) Pada individu-individu yang obes terjadi resistensi dari peranan insulin di sel, digambarkan dengan kegagalan kemampuan insulin untuk menghambat

glukosa keluar dari hati dan meningkatkan uptake glukosa dalam lemak dan otot. ([Saltiel dan Kahn, 2001](#); [Hribal, dkk. 2002](#))

Akumulasi kelebihan lemak visceral kemungkinan sebagai penyebab yang terkait dengan resistensi insulin dan juga kemungkinan sebagai penanda tidak berfungsinya jaringan adiposa untuk menyimpan kelebihan energi secara tepat. ([Despres. 2006](#))

2. Diagnosis

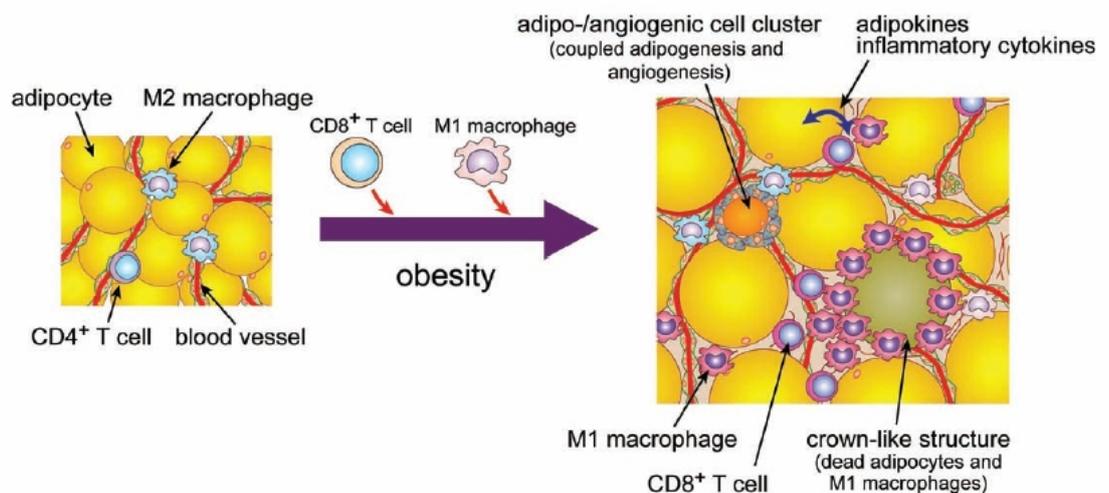
Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan berat badan yang dapat mengakibatkan efek samping pada kesehatan seseorang. Ada 3 pengukuran dasar yang umum digunakan untuk menentukan seseorang itu apakah obesitas atau tidak, yaitu Indeks massa tubuh (IMT), Lingkar perut (LP) dan rasio pinggang - pinggul. ([Misra, dkk., 2009](#)) Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) yang dikatakan obesitas sentral adalah berdasarkan lingkar perut ≥ 90 cm untuk pria asia dan ≥ 80 cm untuk wanita asia. (IDF, 2005)

3. Obesitas inflamasi dan stress oksidatif

Obesitas mempunyai keterkaitan dengan stress oksidatif dan inflamasi ([Keaney, dkk. 2003](#); [Visser, dkk. 1999](#)), Dilaporkan obesitas kemungkinan menginduksi stress oksidatif sistemik, Peningkatan jumlah lemak visceral ditemukan berasosiasi dengan dislipidemia dan dengan peningkatan sd LDL yang sangat mudah teroksidasi ([Despres, dkk., 1998](#);

[Lamieux, dkk., 2001](#); [de Graaf, dkk., 1991](#)) Stress oksidatif memegang peranan penting di dalam perkembangan berbagai penyakit, ([Brownlee, M. 2001](#)) stress oksidatif dihasilkan karena ketidakseimbangan kondisi sehingga terbentuknya radikal bebas yang melebihi kapasitas sistem perlawanan antioksidan dalam mendetoksifikasi, ([Grune, 2002](#))

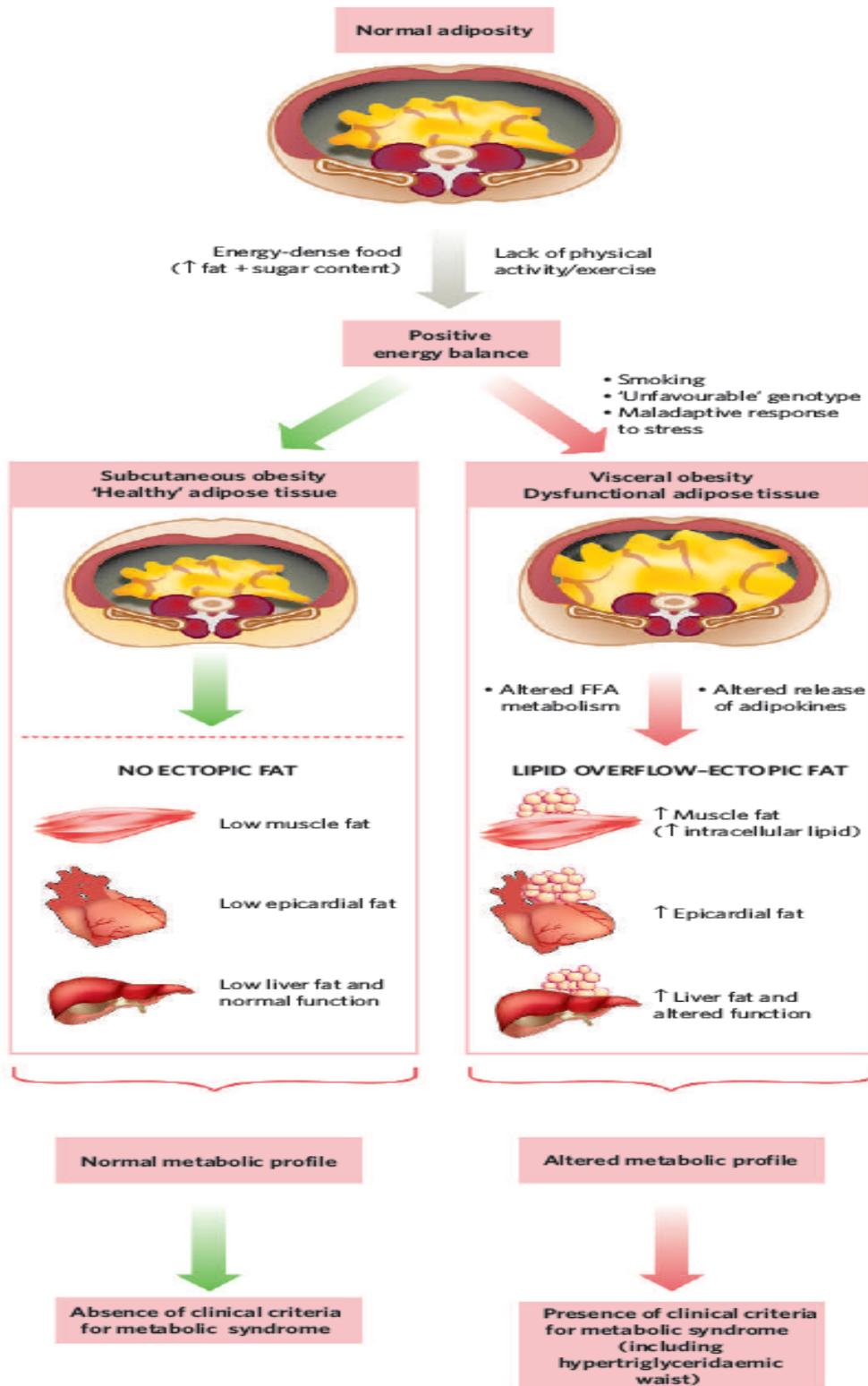
Obesitas visceral juga menginduksi kaskade inflamasi, termasuk akumulasi sel-sel imun, aktivasi interaksi leukosit-endotel, angiogenesis dan adipogenesis, serta kematian sel adiposit. (gambar 1)



Gambar 1. Jaringan adiposa obesitas merupakan penyakit inflamasi kronik. ([Nishimura, dkk. 2009. Discovey Medicine. 8\(41\):55-60](#))

Yang perlu menjadi perhatian adalah adanya peningkatan sekresi mediator-mediator inflamasi terlihat pada obesitas visceral yang menggambarkan terjadinya inflamasi kronik pada jaringan adiposa itu sendiri. Aktivasi jalur inflamasi pada adiposit menggagalkan penyimpanan

trigliserida dan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas, kelebihan yang diketahui menginduksi resistensi insulin pada otot dan hati. ([Guilherme, dkk. 2008](#) [Nishimura, dkk. 2009](#)) Sehingga inflamasi kronik kelihatannya menjadi penting secara klinik merubah yang terjadi pada jaringan adiposa ketika obes. ([Hotamisligil, 2006](#))



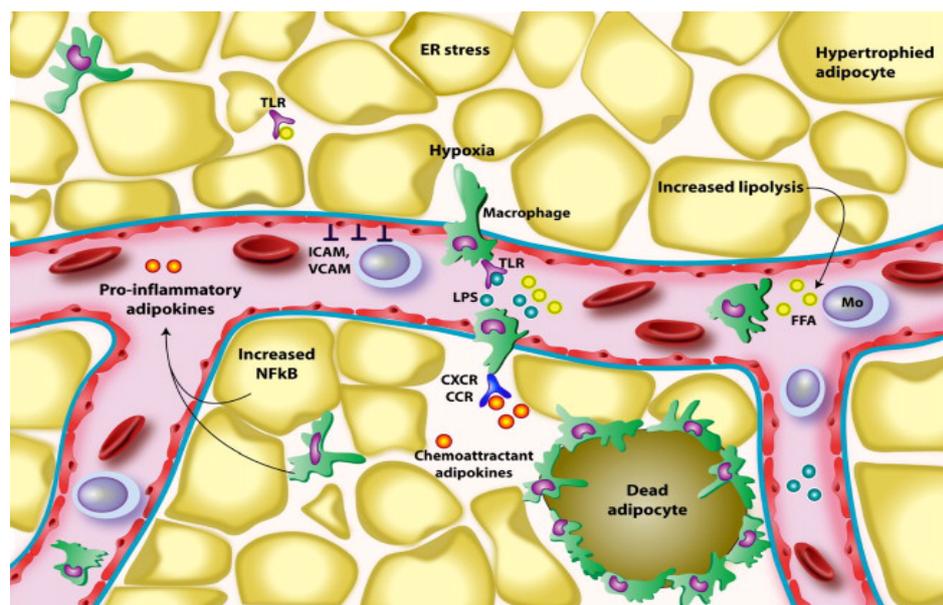
Gambar 2. "Lipid Overflow"- Model lemak ectopic (Despres, J.P. dkk. 2006. Nature. Vol. 444; 881-887)

Gambar 2 menunjukkan peranan jaringan adipose dalam meningkatkan perkembangan kejadian sindroma metabolik, yang merupakan kumpulan dari obesitas sentral, resistensi insulin, kegagalan toleransi glukosa, hipertensi, aterosklerosis dan dislipidemia, biasanya bersamaan dengan inflamasi derajat rendah, disfungsi endotel vakular, adipokin-adipokin yang meningkat, hipoksia, dan stress oksidatif metabolik, ([Tripathi dan Pandey, 2012](#)) dimana beberapa penelitian membuktikan kelebihan energi yang disalurkan ke jaringan adiposa yang sensitif terhadap insulin akan mampu bertahan terhadap perkembangan sindrom metabolik. ([Despres, J.P. dkk. 2006.](#))

4. Obesitas dan stres mitokondrial

Pada orang-orang obes, sel-sel adipose berperan sebagai sumber inflamasi yang menghasilkan inflamasi derajat rendah, dan bersama dengan stress oksidatif serta hipoksia akan menghasilkan stress pada retikulum endoplasma dan stress pada mitokondria. ([Tripathi dan Pandey, 2012](#)) Pada kondisi patofisiologi seperti obesitas, berlebihnya nutrient akan mengakibatkan terjadinya penumpukan protein-protein dengan kesalahan perlipatan atau protein yang tidak terlipat sempurna di dalam retikulum endoplasma yang akan mengakibatkan terjadinya stress pada retikulum endoplasma, dari beberapa penelitian diperkirakan mitokondria juga mempunyai UPR yang hampir sama. stress pada mitokondria disebabkan perubahan pada membrane potensial mitokondria, sejumlah

manipulasi yang ditunjukkan dapat menginduksi stress pada mitokondria antara lain, mutasi DNA mitokondria, pemanasan, perlakuan dengan etidium bromide, mutasi pada protein transport electron atau tidak berpasangannya oksidatif fosforilasi (OXPHOS) yang berperan dalam sintesa ATP pada mitokondria, dan stimulasi fisiologi yang menginduksi akumulasi ROS seperti hipoksia dan stress oksidatif. (Hu dan Liu, 2011)



Gambar 3. Sel adiposa yang Hipertropi , Hipoksia pada obes yang mengakibatkan stress retikulum dan mitokondria (Maury, E. Brichard, S. M. 2010. *Moecular and Cellular Endocrinology*. 314(1) : 1-16)

Keseimbangan pemeliharaan pelipatan protein sangat penting untuk semua organisme dan membutuhkan protein chaperon supaya dapat memberikan lingkungan yang baik untuk pelipatan protein melalui pencegahan agregasi dari sintesa baru, import baru atau protein yang didenaturasi dalam keadaan stress, sama baiknya dengan memfasilitasi

perlipatan yang efisien dan pembentukan kompleks dari polipeptida baru. ([Bukau, dkk., 2006](#) ; [Young, dkk., 2004](#))

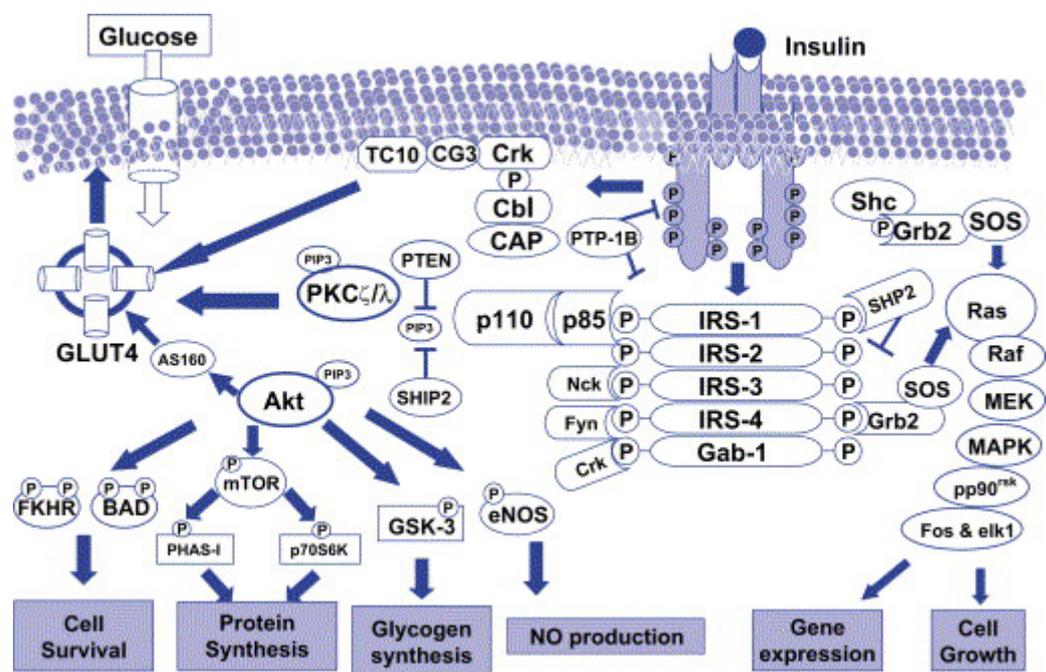
HSP60 merupakan *chaperone* molekuler utama yang mendominasi matriks mitokondria, Beberapa penelitian menunjukkan secara jelas bahwa HSP60 diinduksi oleh protein yang tidak terlipat di dalam mitokondria (UPRmt), tetapi tidak dipengaruhi oleh *heat shock* (terutama yang dihasilkan stress pada sitoplasma) atau stress pada retikulum endoplasma. ([Corydon, dkk., 2005](#); [Martin, 1997](#); [Yoneda, dkk., 2006](#)) Zhao, dkk menemukan akumulasi dari tidak terlipatnya protein di dalam matriks mitokondria menghasilkan upregulasi dari gen-gen yang mengkode protein-protein stress mitokondria seperti HSP60. ([Zhao, dkk., 2002](#))

B. Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan keadaan yang didefinisikan sebagai berkurangnya respon terhadap sirkulasi normal insulin, yang memegang peranan penting dalam perkembangan DM tipe 2. ([Savage, dkk., 2005](#)) Kesimpulan ini berdasarkan beberapa hasil penelitian : 1. Penelitian potong lintang yang menemukan hadirnya IR secara konsisten pada pasien DM tipe 2 ([Lillioja, dkk., 1993](#); [Haffner, dkk., 1990](#)), 2. Adanya IR pada pasien non diabetes dengan keturunan diabetes, 3. Penelitian prospektif menunjukkan manfaat resistensi insulin sebagai pananda dalam perkembangan diabetes tipe 2 ([Warram, dkk., 1990](#)), 4.

Pencegahan diabetes dengan menggunakan agen *insulin sensitizing* ([Buchanan, dkk., 2002](#))

Pada keadaan normal Insulin menstimulasi *uptake* glukosa ke dalam otot skeletal, menghambat glukoneogenesis hepatic, dan menurunkan lipolisis jaringan adiposa dan produksi hepatic dari *very low density lipoprotein* (VLDL).([Gallagher, dkk., 2010](#)) Karakteristik fenotip sindroma metabolik ditandai dengan resistensi insulin, aterogenik dislipidemia, stress oksidatif, dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular ([Hansel, dkk., 2004](#))



Gambar 4. Kaskade sinyal insulin ([Sesti, 2006. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Volume 20. Issue 4; 665-679](#))

Gambar 4 menunjukkan peranan insulin dalam menginisiasi sejumlah efek metabolik dan pertumbuhan dengan mengikat reseptor

insulin dan mengaktivasi tirosin kinase intrinsik. Peristiwa ini menyebabkan fosforilasi dari residu tirosin dari berbagai protein termasuk protein-protein *insulin receptor substrate* (IRS). Fosforilasi protein-protein IRS berperan sebagai protein *docking* di banyak tempat untuk sejumlah molekul efektor yang memiliki domain-domain *src homology 2* (SH2) termasuk sub unit pengatur p85 *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI 3-kinase), tirosin kinase Fyn dan Csk, *tyrosine protein phosphatase* SHP-2/Syp, beberapa molekul adapter kecil seperti reseptor *growth factor* yang terikat protein Grb-2, Crk dan Nck. Aktivasi domain protein SH2 mengawali kaskade sinyal, mengakibatkan aktivasi beberapa efektor *downstream* yang akan mengirimkan sinyal ke jalur intrasel yang mengatur diferensiasi sel, pertumbuhan, kelangsungan hidup dan metabolisme. ([Sesti, 2006](#))

C. Obesitas dan Resistensi insulin

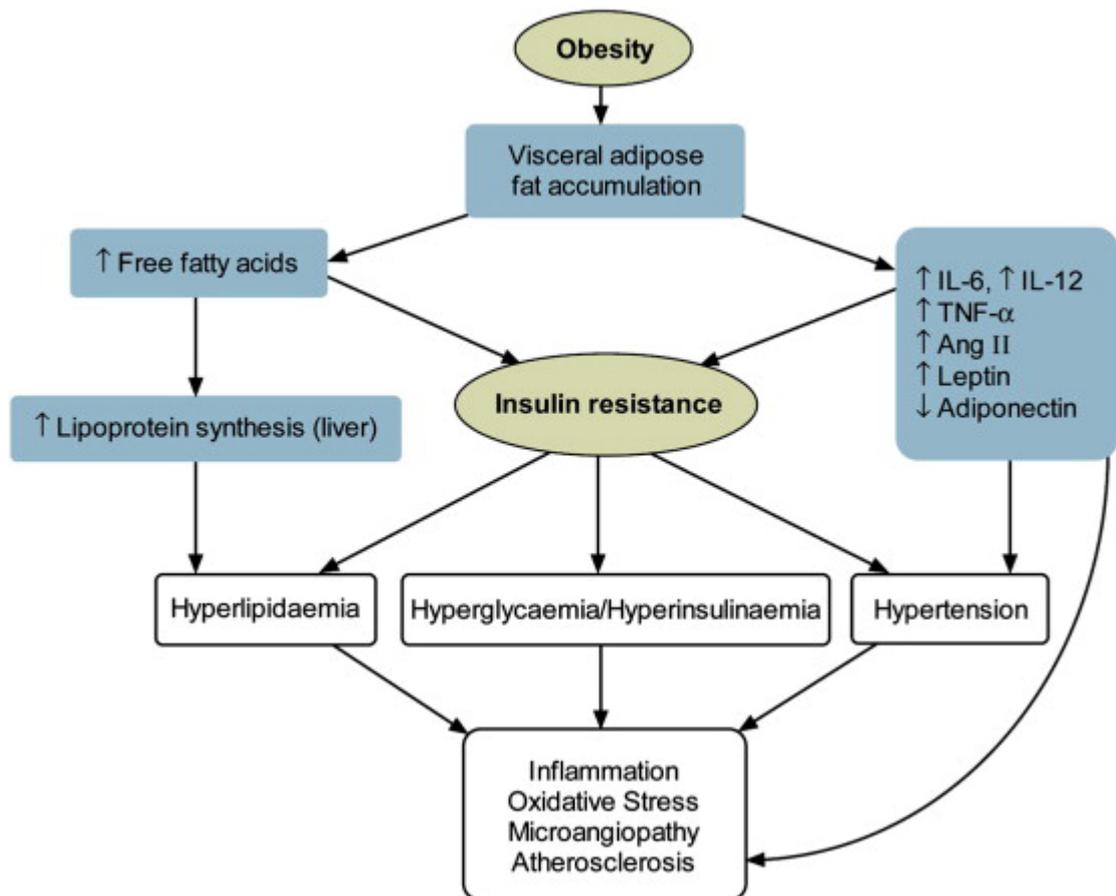
Obesitas berkaitan dengan peningkatan risiko perkembangan resistensi insulin dan DM tipe 2. Pada individu-individu obes, jaringan adiposa melepaskan sejumlah asam lemak non esterifikasi, gliserol, hormone-hormon, sitokin-sitokin proinflamasi dan faktor lainnya yang terlibat dalam perkembangan resistensi insulin. ([Kahn, dkk. , 2006](#)) Beberapa penelitian menunjukkan peranan insulin dalam jalur homeostatis glukosa, kontrol tekanan darah dan reaktivitas vaskular,

dimana faktor-faktor tersebut berkontribusi di dalam definisi sindroma metabolik. ([Gallagher, dkk., 2010](#); [Barth, 2011](#))

Obesitas sangat terkait erat dengan resistensi insulin dan inflamasi tingkat rendah yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin-sitokin proinflamasi di dalam darah dan jaringan, dimana resistensi insulin dan inflamasi terkait dengan diabetes tipe 2, hipertensi, dislipidemia aterogenik dan kelainan koagulasi darah serta fibrinolisis yang merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit aterosklerosis termasuk serangan jantung, stroke. ([Bray, 2004](#))

Penjelasan mengenai hubungan antara obesitas dan resistensi insulin masih belum sepenuhnya jelas, karena di sisi lain dikatakan adanya peranan *Free Fatty Acids* (FFA) dalam perkembangan resistensi insulin melalui akumulasi lipid, aktivasi beberapa protein kinase isoform C, reduksi pada fosforilasi tirosin dari IRS 1 dan 2 ([Boden, G. 2008](#)) dan aktivasi jalur proinflamasi nuclear faktor kappa β (NF κ β). (Itani, [dkk., 2002](#); [Shi, dkk., 2006](#)), tetapi ternyata juga tidak semua obes dengan resistensi insulin mempunyai peningkatan kadar FFA dan normalisasi kadar FFA pada individu obes resistensi insulin dengan DM tipe 2 tidak juga memperbaiki sensitivitas insulin. ([Santomauro, dkk. 1999](#)), dan menurut Boden diperkirakan ada mekanisme lainnya yang kemungkinan dapat merupakan penghubung obesitas dengan resistensi insulin dan

inflamasi yaitu stress pada retikulum endoplasma (ER stress). ([Boden, 2009](#))



Gambar 5. Obesitas- resistensi insulin dan akibatnya (Chapman dan Sposito, 2008, *pharmacology & therapy*, vol. 117, issue 3; 354-373)

Menurut Tripathy dan Pandey, obesitas dengan keadaan stress oksidatif dan hipoksia selain menyebabkan ER stress juga menyebabkan stress pada mitokondria yang akan menghasilkan UPRmt dan menginduksi protein chaperon HSP60. ([Tripathy dan Pandey, 2012](#); [Hudan Liu, 2011](#))

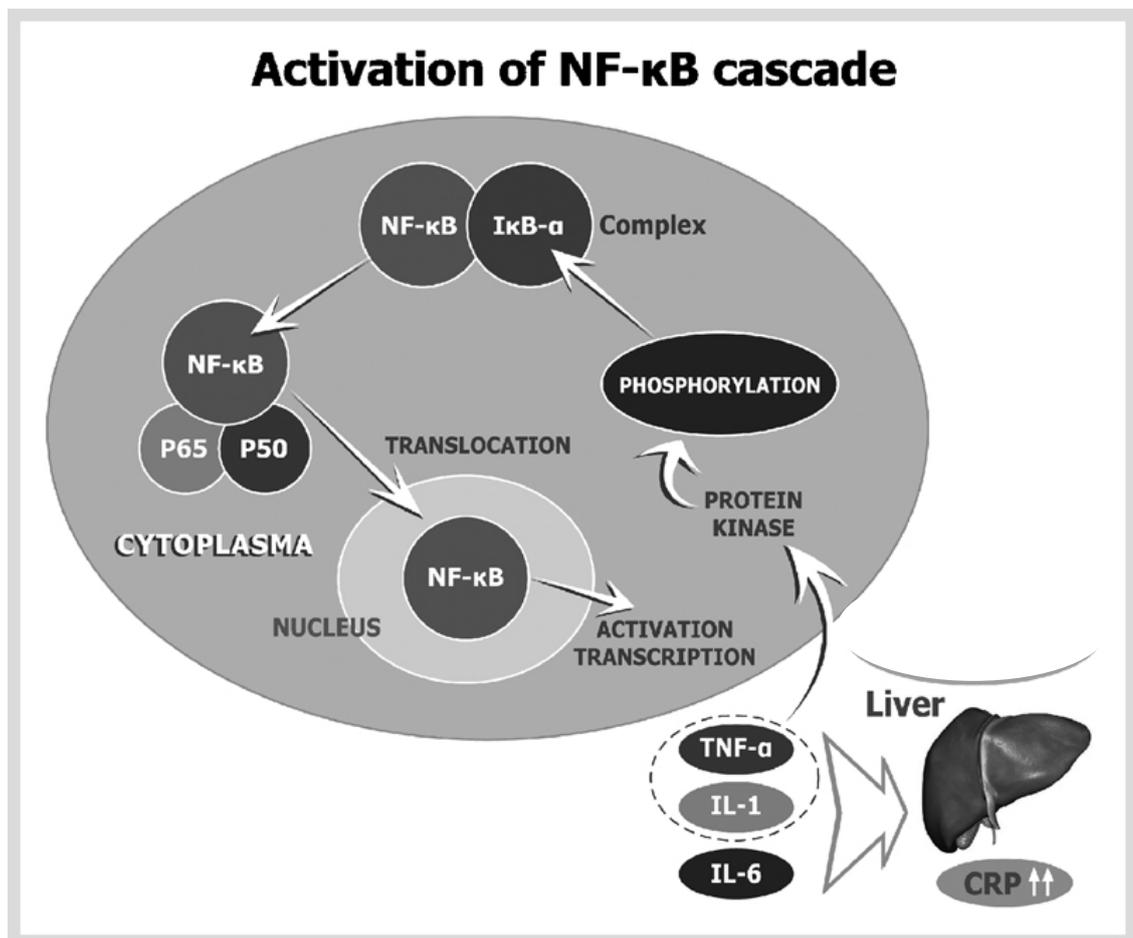
D. Stress Oksidatif, Inflamasi dan Resistensi Insulin

Hubungan antara respon inflamasi dengan resistensi insulin terjadi dalam 2 cara : 1. Aktivasi sinyal inflamasi kemungkinan secara langsung terlibat dalam fosforilasi serin dari IRS-1, sehingga dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin, 2. Infiltrasi produk inflamasi ke dalam jaringan adipose kemungkinan juga merubah metabolisme lemak adiposa (contoh TNF- α) yang dilaporkan dapat meningkatkan lipolisis sama baiknya dengan mempengaruhi produksi sitokin oleh jaringan adiposa, dimana hal ini berkemungkinan memberikan efek *downstream* kepada jaringan metabolik penting lainnya. ([Hotamisligil, 2003](#))

Marker, dkk meringkaskan dari hasil penelitian mereka, HSP 60 dilepaskan dari jaringan adipose, dimana pada orang obes jaringan adiposa ini dapat mengalami disfungsi atau kerusakan akibat ketidakseimbangan antara sitokin-sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi, dan meningkat di dalam plasma pasien obes serta menginduksi resistensi insulin, melalui aktivasi Nf κ β yang menghasilkan sitokin-sitokin inflamasi ([Marker, dkk., 2012](#); [Hajer, dkk., 2008](#))

Aktivasi Nf κ β oleh exHSP60 yang menghasilkan produksi IL-1 β dan TNF- α akan menginduksi hati untuk memproduksi CRP lebih banyak. ([Duntas, 2009](#)) IL-1 β mampu mereduksi ekspresi IRS-1 pada level transkripsi melalui mekanisme aktivasi berkaitan ERK dan ERK

independen pada level post transkripsi. Dengan target IRS-1, IL-1 β mampu menggagalkan sinyal insulin dan bersama-sama dengan sitokin lainnya berpartisipasi dalam perkembangan resistensi insulin. ([Jager, dkk., 2007](#))



Gambar 6. Aktivasi Nf κ β yang memproduksi IL1 β yang akan menginduksi produksi CRP dari hati ([Duntas, 2009](#). Horm Metab Res; 41(6): 443-447)

IL-1 β kemungkinan berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin pada murin dan sel adiposa manusia dikarenakan adanya upregulasi IL-1 β di dalam jaringan adiposa orang obes dan pada

model tikus dengan resistensi insulin. ([Lagathu, dkk., 2006](#)) Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan CRP dengan individu-individu resistensi insulin. ([Gelaye, dkk. 2010](#); [Pradhan, dkk., 2001](#); [Barzilay, dkk., 2001](#))

1. exHSP60 dan anti HSP60

HSP merupakan molekul-molekul *chaperone* yang penting untuk menjaga fungsi selular dengan mencegah terjadinya salah lipat dan agregasi dari polipeptida yang baru terbentuk serta dengan cara memfasilitasi perlipatan protein. ([Fink, 1999](#); [Hartl dan Hayer, 2002](#))

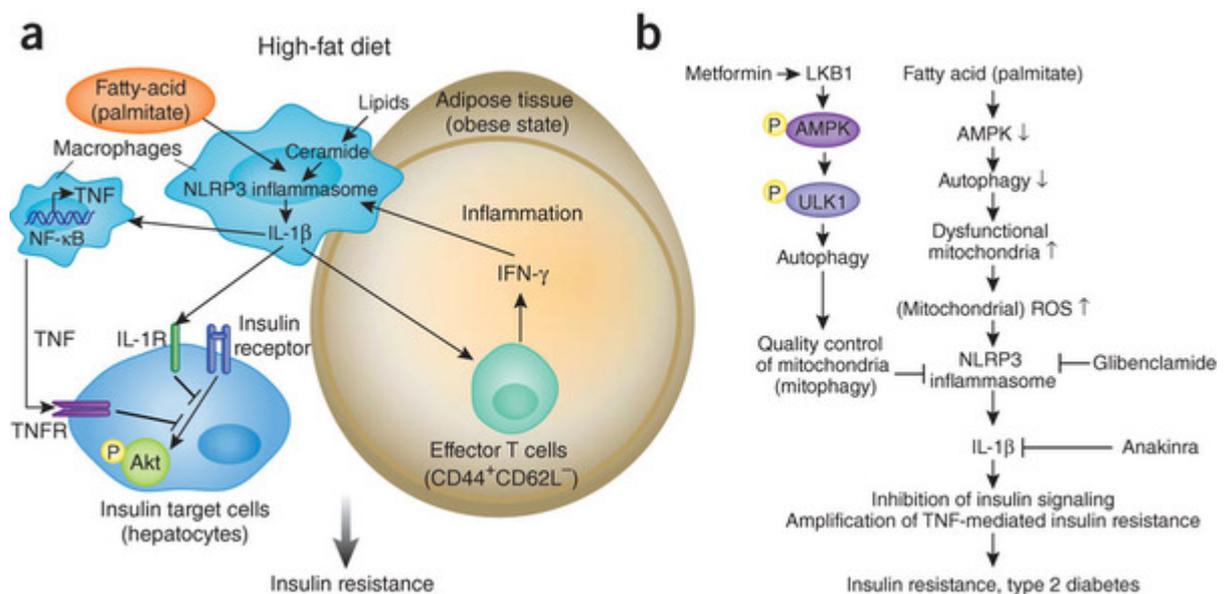
Protein *chaperone*, HSP60 merupakan simpul dari jaringan molekular intrasel dan merupakan molekul penghubung jaringan immune intrasel. Di dalam sel baik prokaryotik maupun eukaryotik, HSP60 berfungsi sebagai *chaperone* yang terkoneksi kuat dengan penghubung ke protein-protein seluler umumnya. ([Borges dan Ramos, 2005](#)) HSP60 juga disebut *chaperonin* 60 (Cpn 60; GroEL pada bakteri), merupakan anggota keluarga *chaperone* dengan berat molekul sekita 60 kDa. Protein HSP60 berbentuk kompleks cincin dobel besar dengan lubang pada daerah tengah untuk menyediakan lingkungan yang terlindungi dari polipeptida yang cenderung beragregasi. ([Hartl dan Hayer, 2002](#)) Di dalam matriks mitokondria, HSP60 mitokondria (mtHSP60) akan berinteraksi dengan ko faktor HSP10 untuk membentuk struktur seperti sangkar besar, berinteraksi dengan polipeptida yang terlipat sebagian

yang dilepas dari HSP70 untuk memfasilitasi perlipatan mereka lebih lanjut. ([Tatsuta, 2009](#))

Pada ekstra sel, HSP60 baik sendiri maupun kombinasi dengan sesama atau protein mikroba, berperan sebagai penghubung antara sel-sel imun, dan dapat mengkoordinasi aktivitas sistem imun. ([Henderson dan Pockley, 2010](#); [Pockley, dkk., 2008](#)) HSP60 ditemukan di dalam plasma orang sehat dimana 25% diantaranya memiliki kadar yang sama atau lebih tinggi dari konsentrasi yang digunakan di dalam penelitian. ([Pockley, dkk., 1999](#)) Belum diketahui secara jelas mekanisme yang pasti bagaimana HSP60 dikeluarkan ke dalam ekstrasel, yang jelas ekstrasel HSP60 (exHSP60) merupakan penghubung antara jaringan tubuh dengan sistem imun. Kemungkinan kerusakan jaringan dapat mengupregulasi HSP60 dan HSP60 dilepas dari sel-sel yang mati ([Quintana dan Cohen, 2010](#)). Gupta dkk., melaporkan dalam penemuannya HSP60 dilepas dari miosit jantung melalui eksosom, jalur yang tidak berhubungan dengan glikosilasi. ([Gupta dan Knowlton, 2007](#)) Menurut Kim, dkk., Stabilitas eksosom di dalam plasma belum diketahui, dan walaupun HSP60 dilepas di dalam eksosom, tetapi masih belum jelas hubungan di antara keduanya. ([Kim, dkk., 2009](#)) Hadirnya exHSP60 bersamaan dengan munculnya berbagai kondisi inflamasi, dimana TLR4 yang merupakan reseptor exHSp60, diaktivasi oleh exHSP60 dan mengaktivasi Nfk β yang mengakibatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan *Tumour necrosis factor* - α (TNF- α). ([Kim, dkk., 2009](#))

2. IL-1 β

IL-1 β merupakan satu dari sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh monosit dan makrofag. IL-1 β mengeluarkan fungsi biologinya dengan mengikat pada reseptor tipe 1 IL-1 dan mengaktifasi jalur *inhibitor-kappa beta kinase/ Nuclear Factor kappa beta kinase* (I κ B β /NF κ B) dan tiga tipe *mitogen activated protein kinase* (MAPKs) : *Extracellular signal-Regulated Kinases* (ERK), *c-Jun NH(2)-terminal protein Kinases* (JNK) dan P38 MAPK. ([Martin dan Wesche, 2002](#))

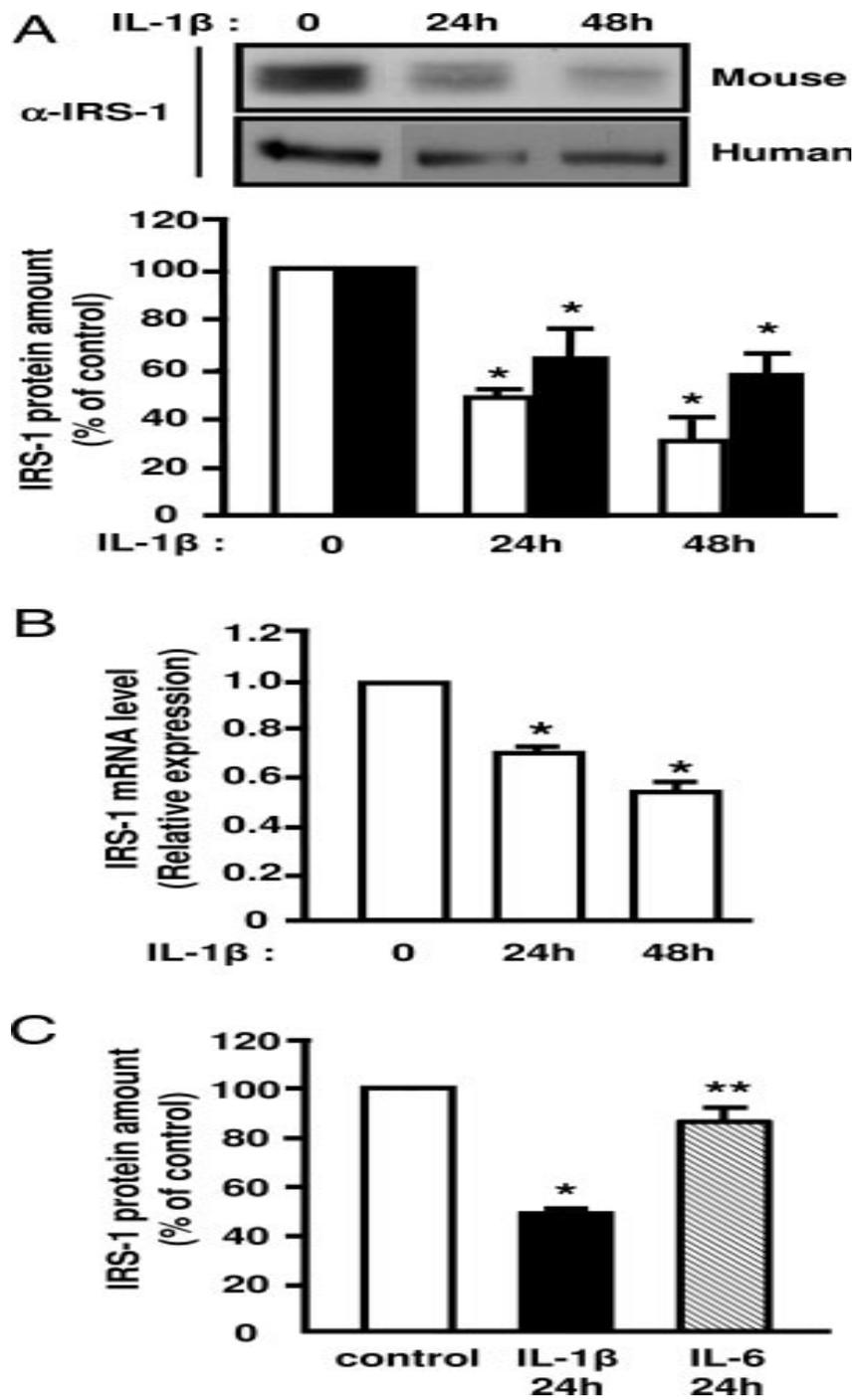


Gambar 8. IL-1 β menderegulasi sinyal insulin. [Choi dan Nakahira, 2011](#). *Nature Immunology*. 12,379–380

Lagathu dan kawan-kawan menemukan IL-1 β menginduksi resistensi insulin baik pada kultur adipose yang berdiferensiasi atau yang terdiferensiasi, IL-1 β menghambat insulin menginduksi fosforilasi reseptor subunit β , *Insulin Receptor Substrate 1* (IRS-1), Akt/protein kinase B dan kinase 1 / 2 yang diregulasi ekstrasel pada adiposit murin dan manusia.

([Lagathu, dkk., 2006](#)), demikian juga Jager dan kawan-kawan melaporkan bahwa IL-1 β menurunkan induksi insulin terhadap transport glukosa di dalam adiposit terutama dengan menghambat ekspresi IRS-1 melalui reduksi jumlah mRNA IRS-1 yang tergantung pada aktivasi jalur ERK dan mekanisme post-transkripsi yang independen dari ERK. ([Jager, dkk., 2007](#))

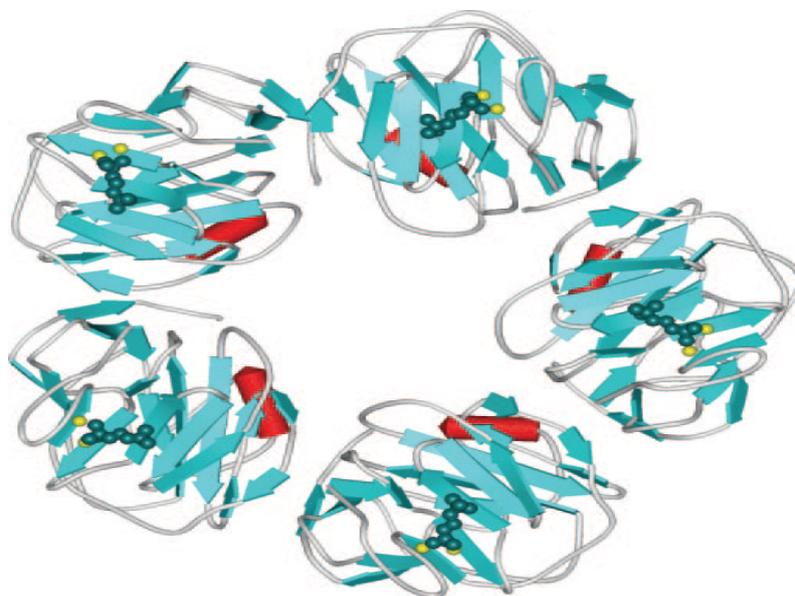
Gambar 9 menunjukkan hasil dari penelitian Jager dan kawan-kawan yang menggunakan kultur adiposit manusia (batang berwarna hitam) dan tikus (batang berwarna putih) diinkubasi dengan atau tanpa IL-1 β (20 ng/ml) selama 24 atau 48 jam, dan hasilnya menunjukkan efek yang signifikan dari IL-1 β dengan $p < 0.01$. Dikarenakan jumlah IRS-1 menurun secara drastis pada adiposit pasien obes, dan dari gambar 9A menunjukkan penurunan jumlah IRS-1 pada adiposit manusia, dan ini memperkirakan IL-1 β turut berpartisipasi pada regulasi negatif dari IRS-1 pada adiposit subjek obes. Penurunan mRNA IRS-1 pada 9B mengindikasikan bahwa penurunan protein IRS-1 merupakan bagian yang terkait dengan penurunan ekspresi gen. ([Jager, dkk., 2007](#))



Gambar 9. Efek dari perlakuan dengan IL-1 β menurunkan ekspresi IRS-1 pada adiposit 3T3-L1 ([Jager, dkk., 2007](#))

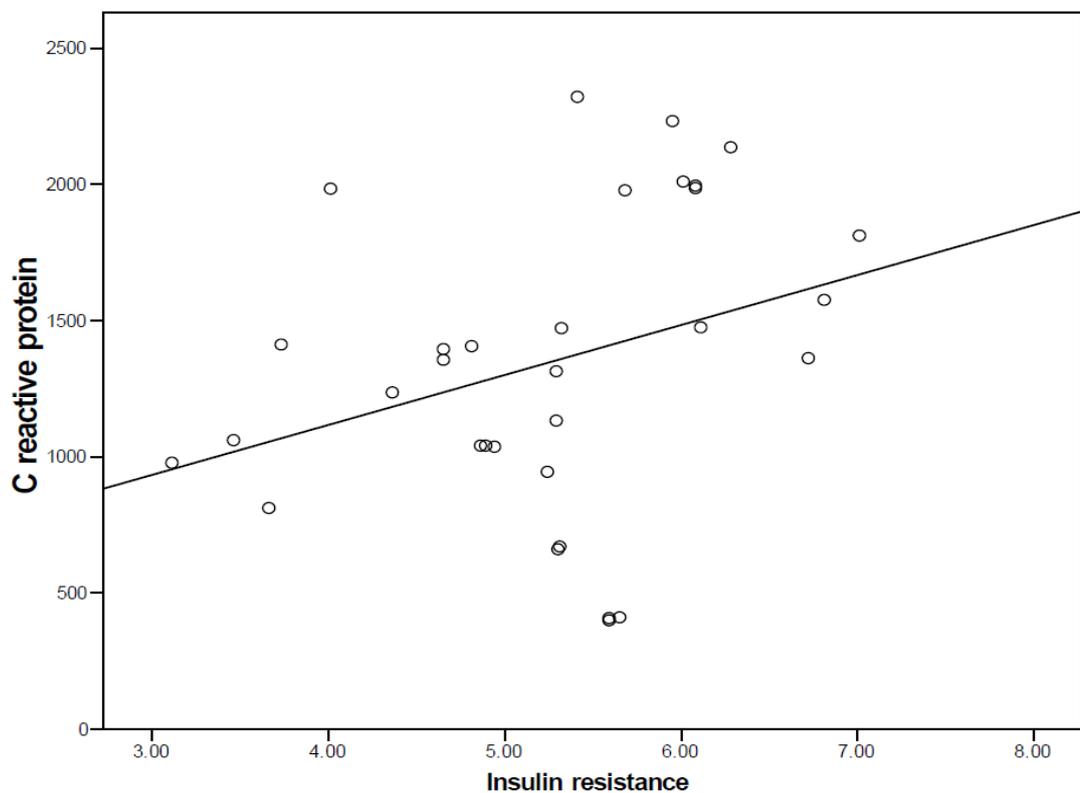
3. hsCRP

Inflamasi kronik derajat rendah sangat erat berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas sentral ([Farouhi, dkk., 2001](#)) Penanda yang paling baik untuk inflamasi derajat rendah adalah C reactive protein dengan sensitivitas tinggi (hsCRP). CRP merupakan akut fase reaktan pada manusia, kelinci dan sejumlah mamalia lainnya, dikeluarkan utamanya oleh sel hepatosit. ([Udvarnoski, dkk., 2007](#)) CRP di keluarkan dari hati dibawah stimulasi sitokin seperti TNF α , IL-6 dan IL-1. ([Hansen, dkk. 2010](#)) Gen CRP berlokasi pada lengan pendek kromosom 1 yang mengandung hanya 1 intron, yang memisahkan antara daerah yang mengkode sinyal peptide dari yang mengkode protein matang. Induksi CRP di dalam sel hepatosit pada prinsipnya diatur pada level transkripsi oleh sitokin IL-6, dimana efeknya akan ditingkatkan oleh IL-1 β . ([Kushner, dkk. 1995](#))



Gambar10.Struktur CRP ([Thompson, 1999](#). *Structure*. 7 : 169-177)

Gambar 10 menunjukkan CRP memiliki 5 identitas, secara non kovalen mengasosiasi 23 kDa protomer-protomer yang diatur secara sistematis mengelilingi sebuah lubang. Istilah “Pentraxin” digunakan untuk menggambarkan hubungan kekerabatan antara protein-protein yang mempunyai struktur serupa. Masing Proteomer mempunyai wajah pengenalan dengan daerah ikatan fosfokolin yang mengandung 2 ion kalsium yang terkoordinasi dan berdampingan dengan kantung hidrofobik. ([Thompson, 1999](#))



Gambar 11. Hubungan antar CRP dengan Reistensi Insulin ([Valiollah, dkk., 2011](#). *IPCBE*. 5: 407-409)

Peningkatan CRP berasosiasi dengan sindrom resistensi insulin, ada kemungkinan inflamasi kronik merupakan faktor prediksi terhadap perkembangan diabetes, dan inflamasi tingkat rendah kemungkinan menginduksi resistensi insulin dan merupakan kandidat jalur dari obesitas ke diabetes. ([Shoelson, dkk. 2007](#), [Kim, dkk., 2007](#), [Hotamisligil, 2006](#))

Valiollah, dkk melaporkan dari hasil penelitiannya ditemukan kadar CRP yang lebih tinggi pada individu DM dibandingkan individu sehat, dan adanya hubungan yang kuat antar CRP dengan IR pada pasien DM. ([Valiollah, dkk., 2011](#))

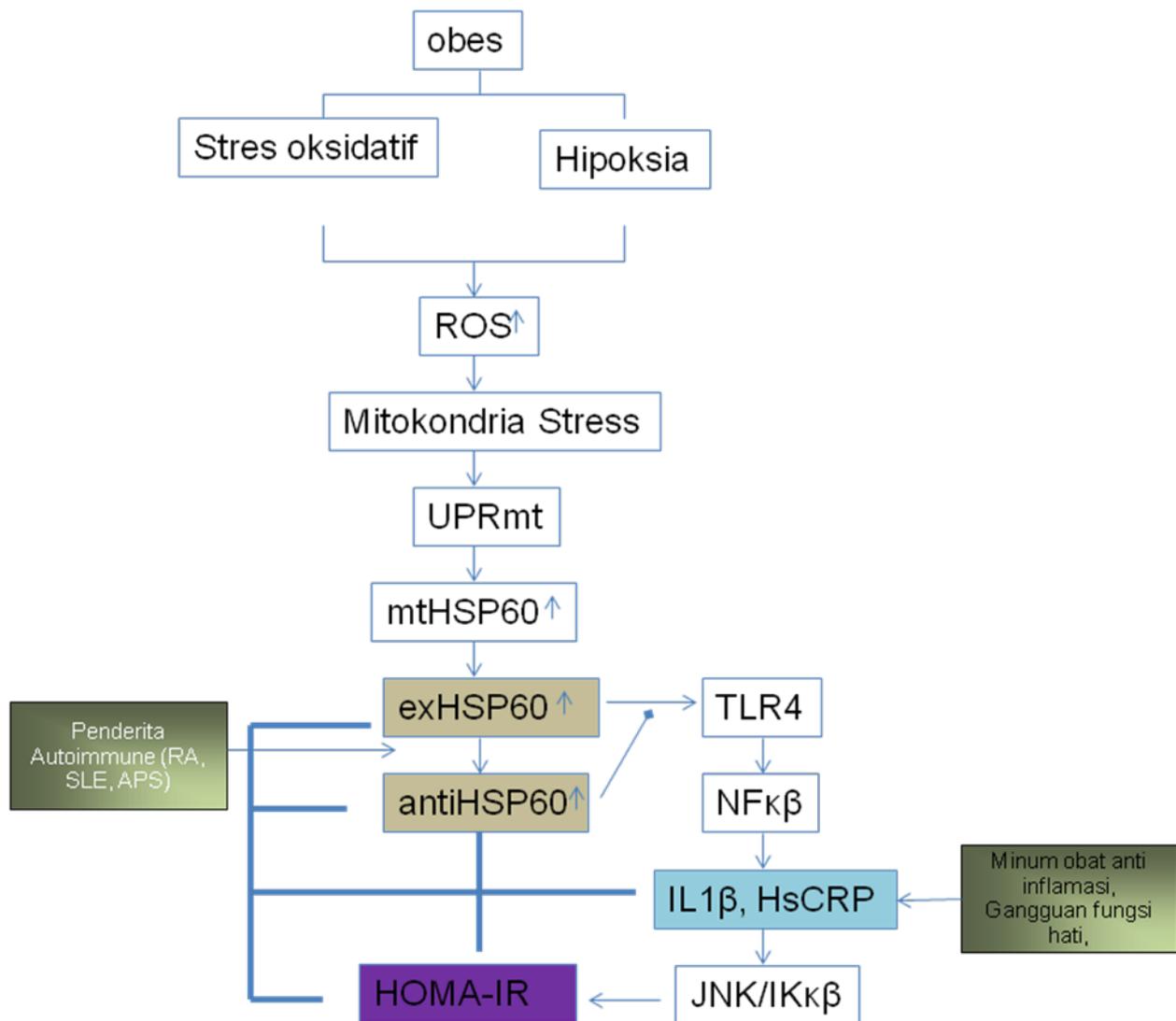
E. Kerangka teori

Obesitas visceral mencapai proporsi epidemik, merupakan penyebab terjadinya resistensi insulin yang berasosiasi dengan inflamasi.

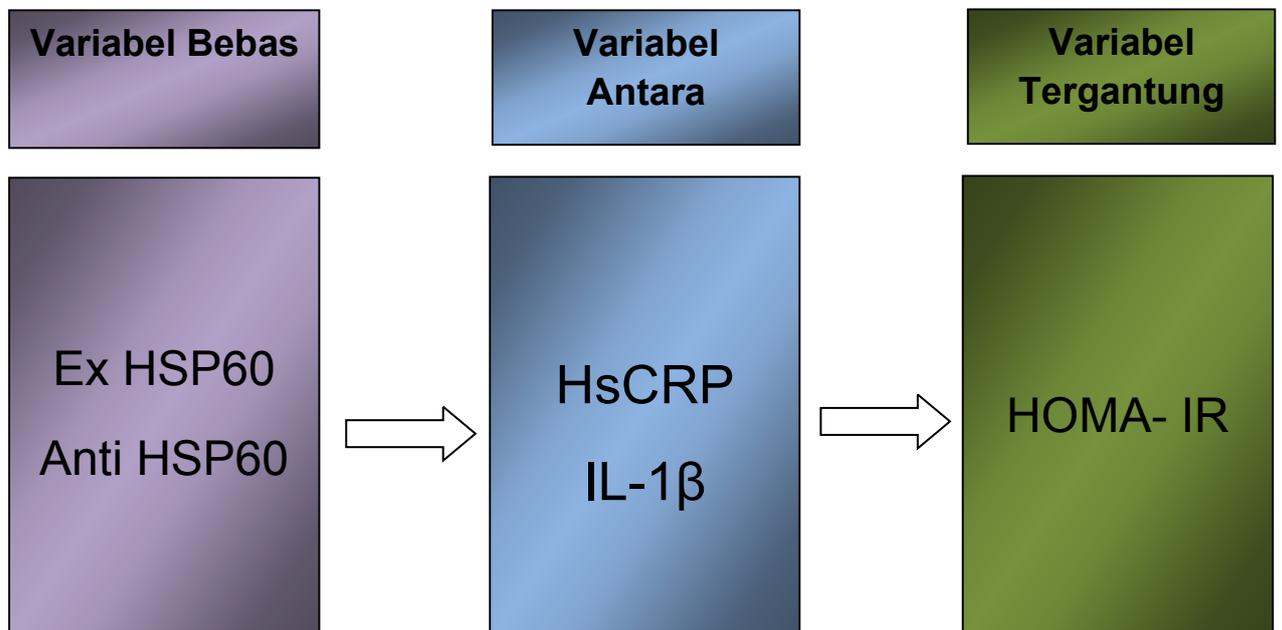
Keadaan obesitas juga mengakibatkan hipoksia dan stress oksidatif menghasilkan ROS yang meningkat pada sel sehingga terjadi stress pada mitokondria dikarenakan banyaknya perlipatan protein yang tidak terlipat sempurna dan menghasilkan UPRmt yang menginduksi chaperon HSP60 untuk memperbaiki hal tersebut. Keadaan obes menyebabkan ketidakseimbangan proinflamasi dan anti inflamasi yang mengakibatkan kerusakan sel dan lepasnya HSP60 secara eksosome ke dalam ekstrasel.

ExHSP60 yang juga bersifat autoantigen dan merupakan ligan TLR4 akan menginduksi sel B untuk memproduksi anti HSP60 serta mengaktifasi $\text{Nfk}\beta$ yang akan meningkatkan produksi $\text{IL-1}\beta$ yang menginduksi hati untuk mengeluarkan CRP lebih banyak, dimana CRP dan $\text{IL-1}\beta$ mempunyai hubungan dengan kejadian resistensi insulin, sementara anti HSP60 bersifat memblokir HSP60 untuk mengaktifasi TLR4 sehingga $\text{Nfk}\beta$ terhambat aktivitasnya dalam memproduksi $\text{IL-1}\beta$

Untuk itu penelitian ini dilakukan dengan tujuan melihat resistensi insulin yang terjadi pada individu obes secara langsung oleh inflamasi atau adanya peranan HSP60 yang memerantai hal tersebut.



Gambar 12. Kerangka Teori

F. Kerangka konsep**VARIABEL KENDALI**

Penderita Gagal Ginjal Kronik, Penderita Autoimmune (RA, SLE, APS),
Penderita gangguan fungsi hati, Minum obat anti inflamasi, Minum
suplemen antioksidan

VARIABEL MODERAT

Penderita DM

G. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah exHSP60, anti HSP60

2. Variabel antara

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel antara adalah konsentrasi hsCRP dan hs IL-1 β

3. Variabel tergantung

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel tergantung adalah HOMA-IR

4. Variabel kendali

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel kendali adalah Inflamasi akut, Rheumatic arthritis, APS,SLE, Penderita ginjal kronik, gangguan fungsi hati, minum obat anti inflamasi dan suplemen anti oksidant.

5. Variabel moderat

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel moderat adalah penderita DM.

H. Hipotesis Penelitian

1. Ada perbedaan kadar kadar exHSP60, Anti HSP60, hsCRP, hs IL- β dan HOMA IR pada subjek pria normal dan obes
2. Ada hubungan antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan hsCRP dan hs IL-1 β pada subjek pria obes dibanding pria normal
3. Ada hubungan antara exHSP60 dan Anti HSP60 dengan HOMA IR pada subjek pria obes dibandingkan pria normal
4. Ada hubungan antara hsCRP dan hs IL-1 β dengan HOMA IR pada subjek pria obes dibandingkan pria normal
5. Kekuatan hubungan yang terjadi dengan HOMA IR pada pria obes, dimulai dari yang terkuat hingga terlemah adalah hsCRP, hs IL-1 β , exHSP60 abs dan anti HSP60