

**ANALISIS PETANDA INFLAMASI PADA POPULASI PRIA
DENGAN OBESITAS SENTRAL**

***Kajian Khusus Terhadap Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S Dan
High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)***

**ANALYSIS OF INFLAMMATORY MARKERS IN MALE POPULATION WITH
CENTRAL OBESITY**

Study of Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S and High Sensitivity C-Reactive
Protein (hs-CRP)

Adriana Todingrante



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

**ANALISIS PETANDA INFLAMASI PADA POPULASI DENGAN
OBESITAS SENTRAL**

***Kajian Khusus Terhadap Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S Dan High
Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

Disusun dan diajukan oleh

ADRIANA TODINGRANTE

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

TESIS

ANALISIS PETANDA INFLAMASI PADA POPULASI DENGAN OBESITAS SENTRAL

*Kajian Khusus Terhadap Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S Dan High
Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)*

Disusun dan diajukan oleh

ADRIANA TODINGRANTE

Nomor Pokok P1505211001

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 11 Juli 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

dr. Mansyur Arief, Ph.D., SpPK(K)

Ketua

dr. Uleng Bahrin, Ph.D., SpPK

Anggota

Ketua Bidang Studi

Biomedik,

Direktur Program Pascasarjana

Universitas Hasanuddin,

Prof. dr. Rosdiana Natsir, Ph.D.

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Adriana Todingrante

Nomor Mahasiswa : P1505211001

Program Studi : Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

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

Makasar, Juli 2013

Yang Menyatakan

Adriana Todingrante

PRAKATA

Puji syukur kepada Yesus Kristus atas anugerah-Nya yang memberi hikmat, kekuatan, dan kemampuan hingga selesainya tesis ini. Tesis ini berjudul: “Analisis Petanda Inflamasi Pada Populasi dengan Obesitas Sentral. *Kajian Khusus Terhadap Interleukin-1 β* , *Cathepsin S Dan High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)*” .Banyak kendala yang penulis hadapi selama dalam penyusunan tesis ini, tetapi berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak tesis ini dapat selesai tepat pada waktunya. Pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terimakasih kepada **dr. Mansyur Arief, Ph.D., SpPK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat, dan dr. Uleng Bahrn, Ph.D., SpPK selaku Anggota Komisi Penasihat** yang telah memberi masukan, pemikiran, wawasan dan mencurahkan waktu di sela-sela tingkat kesibukannya.

Selanjutnya pada kesempatan ini, perkenankanlah dengan segala kerendahan dan ketulusan hati, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Drs. Andi Wijaya, Ph.D, MBA, sebagai Komisaris Utama Prodia yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Magister ini.
2. Seluruh Dosen Program Studi Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu biomedik.

3. Ibu Dr. Dewi Mulyati, M.Si., beserta seluruh direksi PT. Prodia Widyahusada yang telah memfasilitasi peneliti dari awal semester hingga tesis selesai.
4. Ibu Hermin Tikumadika, SE, rekan-rekan Laboratorium Klinik Prodia Cabang Manado, bagian Penelitian Kramat Raya Jakarta, bagian Penunjang Penelitian Prodia Pusat Jakarta atas bantuannya dalam pengumpulan dan pengolahan sampel.
5. Alm. Papa, Mama, Kakak, atas segala doa, dan dukungan
6. Tim Marketing Prodia Manado (Ayah Divo, Bunda Aidan, Daddy Prei, Eric, Cuttank, Zul, Indo' Rina, Bryan, Aang, Rico) atas semangat, dukungan, doa dan pengertian yang telah rekan-rekan berikan.
7. Bpk Dr. Agus Sulaeman, M.si., Apt., yang sangat membantu penulis dalam menyusun tesis ini.
8. Teman-temanku seperjuangan (K Yuli, Mb Rita, Mb Lia, Nevi), atas semangat, dukungan, perhatian dan kerjasamanya.
9. Semua pihak yang telah turut membantu dalam penyelesaian karya tulis ini.

Penyajian tesis ini masih memerlukan koreksi dan kritik dari pembaca. Maka dari itu, saran dan kritik sangat diharapkan demi perbaikan dalam penulisan penelitian berikutnya. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi semua orang yang membaca dan bagi pengembangan ilmu.

ABSTRAK

ADRIANA TODINGRANTE. Analisis Petanda Inflamasi pada Populasi Pria dengan Obesitas Sentral. *Kajian Khusus Terhadap Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S dan High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* (dibimbing oleh Mansyur Arief dan Uleung Bahrun

Prevalensi obesitas sentral semakin meningkat di Indonesia akibat gaya hidup *sedentary*. Kondisi obesitas sentral yang ditandai dengan peningkatan lingkaran perut (LP) dapat menimbulkan berbagai penyakit kronik melalui mekanisme inflamasi kronik yang dapat ditandai dengan meningkatnya sitokin-sitokin proinflamasi seperti *Cathepsin S*, IL-1 β , hs-CRP.

Tujuan penelitian ini adalah memberikan analisis petanda inflamasi IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada populasi pria dengan obesitas sentral. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan jumlah subjek sebanyak 78 orang berusia 30-60 tahun, tidak merokok, tidak minum alkohol, tidak mengalami riwayat gangguan tiroid dan hepatitis serta tidak mengalami inflamasi akut (hs-CRP > 10 mg/L).

Rata-rata lingkaran perut $102,40 \pm 7,58$ cm, IMT $30,34 \pm 4,61$ kg/m² dan usia $46,33 \pm 7,88$ tahun. Diperoleh rata-rata nilai *Cathepsin S* pada populasi $9,34 \pm 0,23$ pg/mL, hs-CRP $2,85 \pm 2,34$ mg/L dan IL-1 β $10,31 \pm 21,08$ pg/mL. Terdapat korelasi bermakna antara LP dengan *Cathepsin S* ($p=0,030$; $r=0,214$) dan *Cathepsin S* dengan hs-CRP ($p=0,042$; $r=0,198$), namun tidak terdapat korelasi bermakna ($p>0,05$) antara LP dengan hs-CRP, LP dengan IL-1 β , dan antara *Cathepsin S* dengan IL-1 β .

Penelitian ini membuktikan bahwa *Cathepsin S* berkorelasi dengan kondisi obesitas sentral. *Cathepsin S* dapat digunakan sebagai salah satu marker inflamasi pada obesitas sentral yang berpotensi di masa yang akan datang. Perlu studi lebih lanjut untuk mengetahui peranan *Cathepsin S* dalam mekanisme inflamasi pada obesitas sentral

Kata kunci : *Cathepsin S*, hs-CRP, IL-1 β , obesitas sentral

ABSTRACT

ADRIANA TODINGRANTE. Analysis of Inflammatory Markers in Male Population with Central Obesity. Study to Interleukin-1 β (IL-1 β), Cathepsin S and High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) (supervised by Mansyur Arief and Uleng Bahrhun)

Prevalence of obesity in Indonesia increasing caused the sedentary life style. Central obesity characterized by waist circumference > 90 cm in male. Central obesity can lead a variety of chronic diseases through the inflammatory process. Some biomarkers can be used to detect of low-grade inflammatory Central obesity can cause a variety of chronic diseases caused by obesity occurs in the inflammatory process. Low-grade inflammation characterized by an increased inflammatory markers such as Cathepsin S, IL-1 β , hs-CRP.

The purpose of this study was to analyze the role of inflammatory markers between Cathepsin S, IL-1 β , hs-CRP in male population with central obesity. This study used cross sectional method including 78 subject with central obesity aged 30-60 years, smoking habit, alcoholic intake, no history of thyroid and hepatitis disease and no acute inflammation (hs-CRP > 10 mg/L). Mean of waist circumference was 102,40 \pm 7,58 cm, IMT was 30,34 \pm 4,61kg/m² and aged was 46,33 \pm 7,88 years

The study found mean of Cathepsin S in population was 9,34 \pm 0,23 pg/mL, hs-CRP 2,85 \pm 2,34 mg/L and IL-1 β 10,31 \pm 21,08 pg/mL. There was significant correlation between waist circumference and Cathepsin S ($p=0,030$; $r=0,214$) and *Cathepsin S and* hs-CRP ($p=0,042$; $r=0,198$), but there were no correlation ($p>0,05$) between waist circumference and hs-CRP, waist circumference with IL-1 β and Cathepsin S and IL-1 β .

The study result proved that there is correlation between Cathepsin S and central obesity. Cathepsin S may be potential as inflammation marker in central obesity for the future. Further study to needed to determine the role of Cathepsin S in inflammation process of patient with central obesity.

Key word : Cathepsin S, hs-CRP, IL-1 β , central obesity

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul	i
Halaman pengesahan	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum	6
2. Tujuan Khusus	6
D. Kegunaan Penelitian	7
1. Untuk Pengembangan Ilmu	7
2. Manfaat sebagai parameter/penanda baru	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Obesitas	8

B. Inflamasi	14
C. Interleukin 1- β	20
D. Cathepsin S	22
E. hs-CRP	26
F. Kerangka Teori	29
G. Kerangka Konsep Penelitian	32
H. Hipotesis Penelitian	32
III. METODOLOGI PENELITIAN	34
A. Rancangan Penelitian	34
B. Waktu dan Tempat Penelitian	34
C. Populasi dan Tehnik Sampel	34
1. Kriteria Inklusi	35
2. Kriteria Eksklusi	35
D. Perhitungan Besar Sampel	35
E. Teknik Pengumpulan Data	36
F. Definisi Operasional	36
G. Teknik Analisis	37
H. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik	37
H. Alur Penelitian	38
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
A. Hasil Penelitian	39
1. Karakteristik Subyek Penelitian	39
2. Menilai Hubungan Lingkar Perut (LP) dengan Masing-Masing Parameter	42
3. Hasil Uji Korelasi LP dan IL-1 β	43
4. Hasil Uji Korelasi LP dengan <i>Cathepsin S</i>	44
5. Hasil Uji Korelasi LP dengan hs-CRP	45

6. Hasil Uji Korelasi hsCRP dengan IL-1 β	45
7. Hasil Uji Korelasi hs-CRP dengan <i>Cathepsin S</i>	46
8. Hasil Uji Korelasi <i>Cathepsin S</i> dengan IL-1 β	47
B. Pembahasan	47
1. Karakteristik Subyek Penelitian	47
2. Analisis Korelasi antara Lingkar Perut dengan Parameter Obesitas	50
3. Analisis Hubungan Lingkar Perut dengan IL-1 β	50
4. Analisis Hubungan Lingkar Perut dengan <i>Cathepsin S</i>	51
5. Analisis Hubungan Lingkar Perut dengan hs-CRP	52
6. Analisis Hubungan IL-1 β dengan <i>Cathepsin S</i>	53
7. Analisis Hubungan IL-1 β dengan hs-CRP	54
8. Analisis Hubungan <i>Cathepsin S</i> dengan hs-CRP	54
V. KESIMPULAN DAN SARAN	58
A. Kesimpulan	58
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian	40
Tabel 2. Karakteristik Metabolik Subjek Penelitian	40
Tabel 3. Distribusi Data	41
Tabel 4. Hasil Uji Korelasi Lingkar Perut dengan Parameter Uji	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Jaringan adiposa pada obesitas ditandai dengan adanya inflamasi dan infiltrasi oleh makrofag sebagai perkembangan obesitas	13
Gambar 2. Skema interaksi antara adiposit dan makrofag	17
Gambar 3. Maturasi fagosit mononuklear	18
Gambar 4. Peran makrofag aktif dalam inflamasi kronis	19
Gambar 5. Aktivasi <i>inflammasome</i>	21
Gambar 6. Struktur Cathepsin S	22
Gambar 7. Struktur kristal protein CRP	26
Gambar 8. Faktor yang mempengaruhi sekresi CRP	27
Gambar 9. Cascade Sitokin	29
Gambar 10. Grafik hubungan cubic lingkar perut dan IL-1 β	44
Gambar 11. Grafik hubungan <i>cubic</i> lingkar perut dan <i>Cathepsin S</i>	44
Gambar 12. Grafik hubungan linier dan cubic antara LP dengan hs-CRP	45
Gambar 13. Grafik hubungan linier dan cubic antara hsCRP dengan IL-1 β	46
Gambar 14. Grafik hubungan linier dan cubic antara hs-CRP dengan <i>Cathepsin S</i>	46
Gambar 15. Grafik Grafik hubungan linier dan cubic <i>Cathepsin-S</i> dengan IL-1 β	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Lembar <i>Informed Consent</i>	65
Lampiran 2. Lembar Wawancara Pasien Penelitian	66
Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik	67
Lampiran 4. Kualitas Mutu (QC) Pemeriksaan IL-1 β	68
Lampiran 5. Kualitas Mutu (QC) Pemeriksaan <i>Cathepsin S</i>	69
Lampiran 6. Prosedur Kerja Pemeriksaan IL-1 β	70
Lampiran 7. Prosedur Kerja Pemeriksaan <i>Cathepsin S</i>	71

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan Keterangan
apo B	apolipoprotein-B
ATM	adipose tissue macrophages
CRP	c-reactive protein
ECM	extracellular matrix
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	enzyme linked-immunosorbent immunoassay
GDP	glukosa darah puasa
HDL	high density lipoprotein
HGF	hepatocyte growth factor
FGF	fibroblast Growth Factor
hs-CRP	high-sensitivity C- reactive protein
IFN	interferon
IL	interleukin
IL-1RA	interleukin-1 receptor antagonist
IMT	indeks massa tubuh
LDL	low density lipoproteins
LP	lingkar perut
LPL	lipoprotein lipase
LPS	lipopolisakarida
MCP-1	monosit chemoattractant protein-1
MIF	migration inhibitory factor
MIP1 α	macrophage inflammatory protein-1 α
MMPs	matrix metalloproteinases
MPO	myeloperoxidase
NF- κ B	nuclear factor kappa B
NGF	nerve growth factor
NLRP3	the nucleotide-binding domain <i>and</i> leucine-rich repeat protein 3
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
PGE ₂	Prostaglandin E ₂

ROS	reactive oxygen species
SAA	serum amyloid A
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
SMC	smooth muscle cells
SLPI	secretory Leucocyte Protease Inhibitor
SR-A	scavenger receptor-A
TDD	tekanan darah diastolik
TDS	tekanan darah sistolik
Tg	trigliserida
TGF β	transforming growth factor β
TLRs	Toll-Like Receptor
TSHs	thyroid-stimulating hormone
TNF- α	tumor necrosis factor- α
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	vascular endothelial growth factor
vLDL	very-low density lipoprotein
WHO	world health organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Saat ini telah terjadi peningkatan prevalensi kejadian *overweight* dan obesitas di seluruh dunia sebagai konsekuensi negatif dari meningkatnya perkembangan ekonomi di negara-negara Asia-Fasifik. *The World Health Organization* (WHO) memperkirakan 1 milyar individu mengalami *overweight* dan sekitar 300 juta didefinisikan sebagai *obese*. Pada studi *Indonesia Family Life Survey 3* yang dilakukan pada 20.593 individu di tahun 2000, disebutkan bahwa prevalensi obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) di Indonesia pada pria sekitar 1,3% dan pada wanita sebesar 4,5% (Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *The Burden of Overweight & Obesity in the Asia-Pacific Region. Obesity Reviews*, 2006). Prevalensi nasional obesitas umum (usia >15 tahun) di Indonesia diperkirakan sebesar 19,1% (8,8% *overweight* dan 10,3% obes) dan khusus prevalensi obesitas sentral sebesar 18,8%. Prevalensi obesitas nasional di Indonesia ini lebih besar pada wanita (23,8%) dibanding pria (13,9%). Prevalensi obesitas sentral tertinggi, yaitu di Sulawesi Utara, Gorontalo, dan DKI Jakarta berturut-turut 31.5%, 27%, dan 27.9%. (Riskesdas 2007)

Peningkatan prevalensi obesitas sentral berdampak pada munculnya berbagai penyakit degeneratif. Obesitas sentral berhubungan dengan peningkatan sindrom metabolik (Shen *et al.* 2006), aterosklerosis (Lee *et al.* 2007), penyakit kardiovaskuler (Baik *et al.* 2000; Wildman *et al.* 2005), diabetes tipe 2 (Wang *et al.* 2005; Krishnan *et al.* 2007), batu empedu (Tsai *et al.* 2004), gangguan fungsi pulmonal (Chen *et al.* 2007), hipertensi dan dislipidemia. (Barbagallo *et al.* 2001)

Jaringan adiposa adalah sumber energi utama yang berperan penting sebagai jaringan pelindung dan juga sebagai isolator termal. Jaringan adiposa merupakan protein yang aktif secara metabolik sehingga dinamakan adipokin. Protein ini berperan penting dalam regulasi metabolisme lokal dan sistemik, yang menunjukkan adanya aktivitas endokrin. Karena itu jaringan adiposa disebut dasar yang penting dalam sistem endokrin pada manusia. Jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penyimpanan lemak namun merupakan organ endokrin yang aktif mensekresikan berbagai faktor bioaktif yang disebut sebagai adipokin. Hal ini memicu terjadinya perubahan inflamasi yang dimediasi oleh sitokin di hati, inflamasi sistemik dan aterosklerosis. (Gnacińska *et al.*, 2010, Zhang *et al.*, 2010) Beberapa studi menunjukkan obesitas juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*chronic, low-grade inflammation*) dalam jaringan adiposa. Inflamasi ini dikarakterisasi oleh infiltrasi makrofag dan ekspresi gen inflamasi. Penurunan berat badan

pada subjek *obese* dapat menurunkan molekul proinflamasi dengan demikian dapat meningkatkan status inflamasi. (Dijk, 2009)

Data penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara *Cathepsin S* dan aktivitas inflamasi. Studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Taleb dan Job menemukan sirkulasi *Cathepsin S* memiliki hubungan positif dengan penanda-penanda inflamasi yang berbeda pada wanita *obese* dan pria tidak *obese*. *Cathepsin S* akan berkurang apabila berat badan menurun. (Arnolv, 2012) Ditemukan bahwa *Cathepsin S* mRNA dan serum berkorelasi positif dengan BMI dan menurun setelah *gastric surgery* dan menurunnya berat badan. Telah ditunjukkan sebelumnya, dalam percobaan kultur sel bahwa inhibisi farmakologi setiap *Cathepsin S*, *L* atau *K* akan menekan kemampuan preadiposit manusia sampai berdiferensiasi setidaknya sebagian dengan menghalangi degradasi fibronektin ekstraselular. Hasil penelitian menunjukkan 3 bentuk *Cathepsin* diekspresikan tinggi dalam jaringan adiposa. *Cathepsin S* dideteksi dalam adiposa, juga dalam jejunum. *Cathepsin S* dan *L* mRNA 2 kali lebih tinggi dalam omental dari pada dalam sc jaringan adiposa. *Cathepsin S* juga diatur dalam epididimal jaringan adiposa serta lemak inguinal dan retroperitoneal tikus yang secara genetik *obese*. Penelitian kultur sel pada hewan menunjukkan bahwa protease ini meningkatkan adipogenesis dan efek hemostasis glukosa. *Cathepsin L*, *S*, dan *K* ditemukan dalam jaringan adiposa manusia dengan pola ekspresi yang berbeda. Sejalan dengan tingginya ekspresi pada jaringan adiposa makrofag, *Cathepsin S*

dan L diatur dalam omental jaringan adiposa yang ditunjukkan dengan peningkatan sejumlah makrofag. (Naour, 2010)

Yeh *et al* menunjukkan bahwa sel-sel otot polos arteri koroner manusia dapat mensintesis *C-reactive proteine* (CRP) akibat stimulasi sitokin inflamasi. Sel-sel adiposit juga dapat memproduksi CRP setelah distimulasi oleh sitokin inflamasi dan resistin. Produksi CRP oleh adiposit dapat menjelaskan mengapa konsentrasinya meningkat pada penderita sindrom metabolik. Induksi CRP dalam hepatosit diatur pada tahap transkriptional. Induksinya dapat ditingkatkan oleh adanya Interleukin 1 β (IL-1 β). Interleukin-6 (IL-6) dan IL-1 β mengontrol ekspresi gen-gen protein fase akut melalui aktivasi faktor transkripsi STAT3, kelompok C/EBP dan protein fase akut NF-kB. (Yeh, 2005, Black S *et al*, 2004)

IL-1 β merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat dalam nyeri, inflamasi dan kondisi autoimun (Ren, 2009) IL-1 β adalah sitokin proinflamasi yang dihasilkan terutama oleh sel-sel *myeloid* dan memiliki efek *pleiotropic*. Sintesis dan pelepasan diatur secara ketat, dan aktivitas IL-1 β diatur lebih lanjut dengan IL-1 *reseptor antagonis* (IL-1ra). (Carey, 2011)

Baru-baru ini ditemukan pada pasien sehat, serum CRP berhubungan dengan peningkatan molekul proinflamasi dan meningkatnya IL-1 β , *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) akibat induksi oleh lipopolisakararida (LPS). Hasil studi menunjukkan hubungan antara serum *high sensitive c-reactive proteine* (hs-CRP) dan stimulasi LPS untuk

memproduksi IL-1 β , IL-6, TNF- α . (Castoldi, 2007). Interleukin-1 β (IL-1 β), interferon gamma (IFN- γ) dan (TNF- α) merupakan sitokin yang dapat mengekspresikan, menginduksi dan mengatur *Cathepsin S*. (Nooijer, 2010)

Ada 24 adipokin yang dilaporkan dilepaskan ke sirkulasi pada orang *obese*. Adipokin seperti hsCRP, haptoglobin, dan amiloid merupakan protein fase akut yang terutama dilepaskan oleh hati sebagai respon *mild inflammatory*, pada orang *obese*. Leptin ditemukan dilepaskan secara eksklusif oleh *fat cell*, sementara *hepatocyte growth factor* (HGF), IL-10, IL-1 β , PGE₂, IL-6, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), IL-8 terutama dilepaskan oleh *nonfat cell*. *Cathepsin S* sendiri dilepaskan oleh *fat cell* 0,26 pmol/g dibandingkan oleh *nonfatcell* 4,4 pmol/g. IL-1 β dilepaskan oleh *nonfatcell* 0,23 pmol/g dan 0,013 pmol/g pada *fatcell*. CRP sendiri dilepaskan oleh *nonfatcell* 0,01 pmol/g dan < 0,002 pmol/g dilepaskan oleh *fatcell*. Adipokin seperti hs-CRP, amiloid, haptoglobin merupakan protein fase akut yang dilepaskan dari liver sebagai akibat dari inflamasi pada orang *obese*. (Fain, 2010)

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka beberapa rumusan masalah, dapat diajukan antara lain:

1. Bagaimana gambaran petanda inflamasi antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria obesitas sentral?
2. Bagaimana korelasi antara IL-1 β dengan *Cathepsin S* dan IL-1 β dengan hs-CRP pada pria obesitas sentral?
3. Bagaimana korelasi hubungan masing-masing antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria obesitas sentral?

C. TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan hipotesis penelitian tersebut maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Tujuan umum :
Untuk menganalisis petanda inflamasi antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria populasi dengan obesitas sentral
2. Tujuan Khusus :
 - a. Menilai gambaran petanda inflamasi antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria obesitas sentral
 - b. Menilai korelasi korelasi antara IL-1 β dengan *Cathepsin S* dan IL-1 β dengan hs-CRP pada pria obesitas sentral
 - c. Menilai korelasi hubungan masing-masing antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria obesitas sentral

D. KEGUNAAN PENELITIAN

1. Untuk pengembangan ilmu:

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran informasi petanda inflamasi antara IL-1 β , *Cathepsin S* dan hs-CRP pada pria populasi dengan obesitas sentral.

2. Manfaat sebagai parameter/penanda baru

Dengan dibuktikannya *Cathepsin S* dapat dipakai sebagai penanda penunjang inflamasi yang lebih stabil dan lebih cepat, semoga marker ini dapat bermanfaat untuk pencegahan terjadinya inflamasi pada tingkat lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

Obesitas umumnya dinyatakan dengan indeks massa tubuh (IMT) yaitu berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan dalam kuadrat (m^2), akan tetapi IMT tidak dapat mencerminkan distribusi timbunan lemak dalam tubuh. Secara klinis penentuan nilai timbunan lemak perut (obesitas sentral) dapat dilakukan dengan menentukan lingkar perut. Kelebihan lemak abdominal (obesitas sentral) berkaitan erat dengan faktor risiko metabolik. (Grundy, 2004)

Obesitas sentral merupakan kondisi kelebihan lemak yang terpusat pada daerah perut (*intra-abdominal fat*). Beberapa penelitian sebelumnya menemukan bahwa peningkatan risiko kesehatan lebih berhubungan dengan obesitas sentral dibandingkan dengan obesitas umum. Wildman *et al.* (2004) menemukan, laki-laki dan perempuan yang mengalami obesitas sentral mempunyai tekanan darah sistol dan diastol, kolesterol total, kolesterol LDL, dan triasilgliserol rata-rata tinggi, serta kolesterol HDL rendah. Obesitas terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi. Patologi obesitas terjadi karena sel

lemak yang membesar, dan patofisiologis terjadi karena adanya perubahan sekresi produk yang dihasilkan dari sel lemak yang membesar. Terdapat banyak peptida dan metabolit yang diproduksi dan disekresi oleh sel lemak. Pada saat sel lemak ini membesar, peptida-peptida ini diproduksi dalam jumlah besar, kecuali adiponektin yang sekresinya berbanding terbalik dengan ukuran sel lemak. (Bray, 2002)

Obesitas merupakan faktor risiko penting untuk komplikasi metabolik dan kardiovaskular. Jaringan adiposa berkontribusi pada penyakit ini melalui sekresi proinflamasi dan mediator protrombotik, yang berasal dari sel adiposa yang membesar dan atau makrofag. Sebelumnya telah dilaporkan bahwa keparahan fibro inflamasi dan komponen lain dari penyakit liver nonalkohol meningkat dengan akumulasi makrofag di dalam viseral omental lemak pada subjek *obese*. (Naour, 2010)

Gotera *et al.* (2006) menyatakan, dampak obesitas sentral terhadap penyakit jantung koroner berkaitan dengan dua mekanisme, yaitu mekanisme langsung melalui efek metabolik protein yang disekresikan oleh jaringan lemak seperti IL-1, IL 6, TNF α , adiponektin dan masih banyak protein lainnya terhadap endotel pembuluh darah, dan efek tidak langsung akibat faktor-faktor lain yang muncul sebagai risiko penyakit kardiovaskuler akibat dari obesitas sentral tersebut. Obesitas sentral lebih berhubungan dengan sindrom metabolik (Shen *et al.* 2006; Griesemer 2008). Obesitas sentral dapat digunakan sebagai prediktor risiko diabetes tipe 2 (Wang *et al.* 2005; Krisnan *et al.* 2007) dan batu empedu (Tsai *et al.*

2004). World Health Organization (WHO) (2000) menyatakan, obesitas meningkatkan risiko terjadinya penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik, gangguan toleransi glukosa, diabetes tipe 2, hipertensi, batu empedu, dislipidemia, susah napas, *sleep apnoea*, *hyperuricaemia*, *gout*, ketidaknormalan produksi hormon, *polycystic ovary syndrome*, ketidaksuburan, masalah psikososial, dan beberapa tipe kanker. Lingkar perut dapat digunakan sebagai indikator pelengkap untuk mendeteksi risiko kesehatan pada berat normal dan kelebihan berat badan (Wannamethee *et al.* 2005). Kriteria obesitas sentral di wilayah Asia Pasifik adalah lingkar perut ≥ 90 cm pada laki-laki dan ≥ 80 cm pada perempuan. (IDF, 2005)

Obesitas merupakan komponen kunci sindrom metabolik yang berhubungan dengan penurunan usia dan terkait dengan meningkatnya berbagai penyakit seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian baru-baru ini menemukan bahwa jaringan adiposa memproduksi berbagai faktor inflamasi pada individu *obese*. Kontribusi pada *low – grade inflammation* terkait dengan perkembangan resistensi insulin dan disfungsi endotel pada subjek *obese*. Penurunan berat badan pada subjek *obese* akan memberikan dampak perbaikan profil inflamasi bersama dengan parameter metabolik dan fungsi endotel, dan sebagian melalui menurunnya faktor ekspresi inflamasi pada jaringan adiposa. Jaringan adiposa adalah sumber energi utama yang berperan penting sebagai jaringan pelindung dan juga sebagai isolator termal. Jaringan

adiposa merupakan protein yang aktif secara metabolik sehingga dinamakan adipokin. Protein ini berperan penting dalam regulasi metabolisme lokal dan sistemik, yang menunjukkan adanya aktivitas endokrin. Karena itu jaringan adiposa disebut dasar yang penting dalam sistem endokrin pada manusia. (Gnacińska *et al*, 2010)

Pada obesitas, ukuran adiposit membesar (hipertrofi) akan tetapi sel-sel lemak mempunyai kapasitas yang terbatas untuk memperluas diri. Ketika sel lemak membesar sampai volume kritis adiposit akan pecah yang disebabkan oleh tekanan. Selain itu pembesaran adiposit juga akan menyebabkan suplai oksigen berkurang sehingga timbul hipoksia dan adiposit yang mati akan mengaktifkan jalur *signaling* inflamasi selanjutnya melepaskan sitokin. Secara lokal sekresi kemokin akan menarik makrofag ke dalam jaringan adiposa yang berlokasi terutama di sekeliling adiposit yang mati atau rusak untuk membersihkan debris seluler, dan khas membentuk *crown like structures*. (Rull, 2010, Sun, 2011)

Adipose tissue macrophages (ATMs) terdiri dari paling sedikit dua fenotip yang berbeda yaitu, makrofag yang aktif secara klasik M1 dan makrofag residen M2. M1 ATMs menghasilkan sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-6, dan MCP-1, dan berkontribusi menginduksi resistensi insulin. M2 ATMs, merupakan makrofag yang utama (residen) dalam jaringan adiposa kurus, rasio M1:M2 berhubungan dengan berkembangnya resistensi insulin. Penanda makrofag M1 meningkat oleh makanan lemak tinggi dan menurun oleh terapi pioglitazone (suatu *insulin sensitizer*),

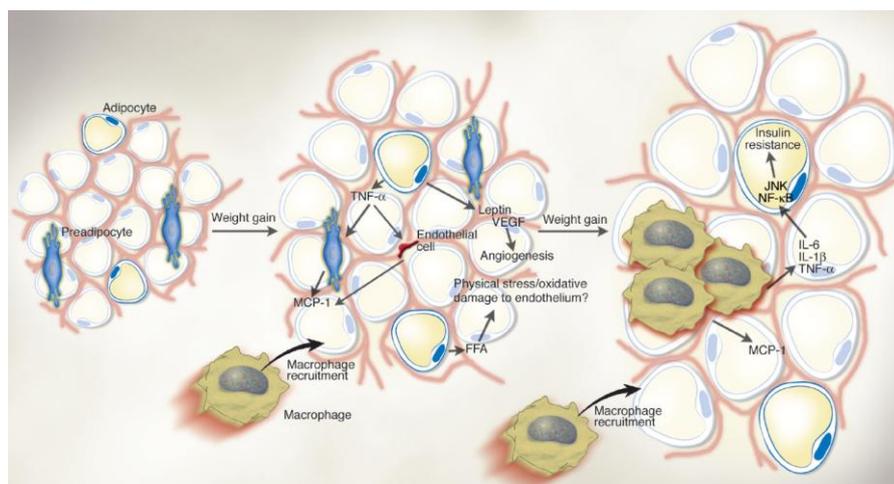
sementara penanda makrofag M2 tidak. Pemicu utama rekrutmen makrofag M1 adalah sekresi TNF dari adiposit yang membesar. (Surmi, 2008; Fuentes, 2010)

Adipokin-adipokin berperan dalam interaksi antar jaringan adiposa, jaringan muskular, korteks adrenal dan sistem saraf simpatik dan pusat. Adipokin tersebut berperan dalam mengatur keseimbangan energi, dan mempengaruhi sensitivitas insulin, regulasi tekanan darah, proses imunologik, angiogenesis, metabolisme lemak dan hemostasis. Jaringan adiposa merupakan tempat sintesis sejumlah protein yang terlibat dalam proses inflamasi seperti TNF- α , sejumlah IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-10, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), *Matrix Metalloproteinases-1* (MCP-1) dan *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF). Konsentrasi sebagian besar sitokin proinflamatori (lebih banyak yang dihasilkan oleh makrofag dibanding adiposit) meningkat dengan berkembangnya massa lemak tubuh. (Zhang, *et al.*, 2010)

Pada obesitas, peningkatan jalur inflamasi dan metabolik menegaskan terjadinya *overlap* fungsi makrofag dan adiposit, di mana adiposit juga dapat mengekspresikan “protein-protein makrofag” seperti TNF- α dan lain-lain. Di sisi lain, makrofag juga dapat mengambil dan menyimpan lipid (contoh : sel busa). Preadiposit pada kondisi tertentu dapat melakukan fungsi fagosit dan antimikrobial, bahkan pada kondisi yang mendukung dapat bertransdiferensiasi menjadi makrofag. (Wellen *et al.*, 2005)

Peningkatan asam lemak bebas dinyatakan berkorelasi kuat dengan kondisi stres oksidatif, inflamasi dan reaktivitas abnormal pada vaskular serta dapat menyebabkan resistensi insulin. Beberapa studi telah menunjukkan peningkatan inflamasi pada jaringan adiposa pada subjek *obese* dan menyatakan kemungkinan peranannya dalam perkembangan resistensi insulin. (Dandona P, *et al.*, 2005)

Obesitas juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*chronic, low-grade inflammation*) dimana kondisi obesitas ditandai oleh adanya produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fasa akut dan aktivasi sinyal proinflamasi. (Wellen, 2003; Lyon, 2003)



Gambar 1. Jaringan adiposa pada obesitas ditandai dengan adanya inflamasi dan infiltrasi oleh makrofag sebagai perkembangan obesitas. (Wellen *et al*, 2003)

B. Inflamasi

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan normal tubuh untuk melindungi *host* dari infeksi dan serangan lain. Membunuh patogen sebagai proses perbaikan jaringan dan membantu memperbaiki hemostasis pada area infeksi dan kerusakan sel. Inflamasi ditandai dengan kemerahan, bengkak, terbakar, nyeri, kehilangan fungsi, dan banyak melibatkan interaksi antara sel dan produksi dan respon, pada sejumlah mediator bahan kimia. Radang kronis dapat diartikan sebagai inflamasi yang berdurasi panjang (berminggu-minggu hingga bertahun-tahun) dan terjadi proses secara simultan dari inflamasi aktif, cedera jaringan, dan penyembuhan. Perbedaannya dengan radang akut, radang akut ditandai dengan perubahan vaskuler, edema, dan infiltrasi neutrofil dalam jumlah besar. Sedangkan radang kronik ditandai oleh infiltrasi sel mononuklir (seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma), destruksi jaringan, dan perbaikan (meliputi proliferasi pembuluh darah baru/angiogenesis dan fibrosis). (Mitchell & Cotran, 2009)

Inflamasi merupakan proses yang berkepanjangan, dapat terjadi karena berbagai hal diantaranya: setelah inflamasi akut, baik akibat rangsangan yang terus berlangsung ataupun karena proses penyembuhan yang berhenti, dari penyakit penyebab inflamasi akut yang berulang, paling sering sebagai respons tingkat rendah, respon lambat tanpa inflamasi akut sebelumnya, akibat dari infeksi menetap oleh mikroba

intrasel atau pajanan berkepanjangan terhadap eksogen yang potensial toksik atau zat-zat endogen, reaksi imun terutama reaksi yang melawan jaringan tubuhnya sendiri. (Robins & Cotran, 2009)

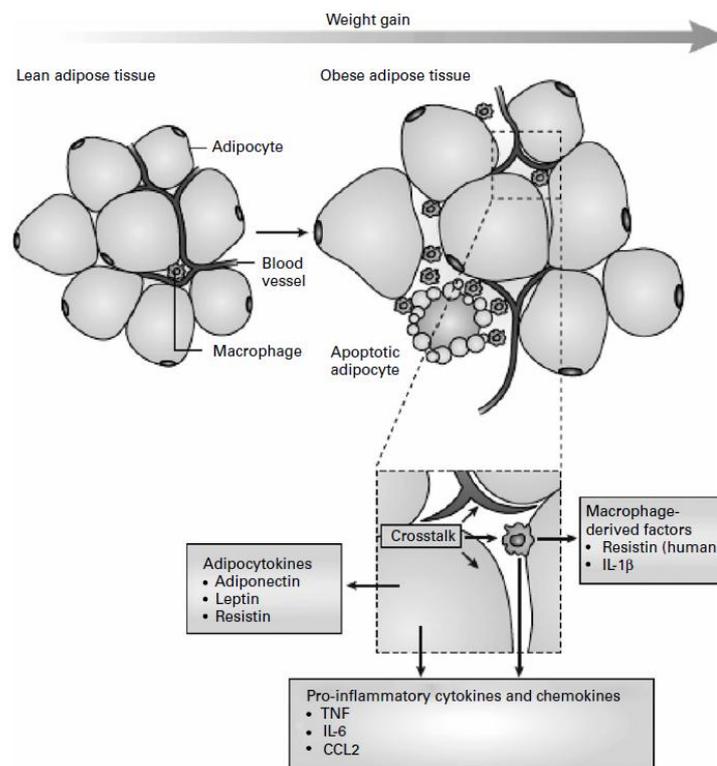
Pengaturan indikator inflamasi sistemik seperti jumlah leukosit, konsentrasi serum dan plasma protein fase akut, sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adesi terlarut dan mediator protrombik biasanya kurang dari 2 kali pengamatan pada kontrol. Konsentrasi sistemik mediator proinflamasi lebih tinggi pada individu *obese* (BMI > 30 kg/m²) daripada pada orang normal. Serum atau konsentrasi plasma TNF- α , IL-6 pada dewasa sehat 0,01-2 pmol/L. Mediator inflamasi lain seperti MCP-1, IFN- γ yang diinduksi oleh protein-10 dan IL-18 dapat mencapai konsentrasi rata-rata 10 pmol/L, MIF yang disekresikan dapat mendekati kisaran nanomolar, dan konsentrasi CRP sering di atas 10 nmol/L. (Calder, 2011)

Hubungan mekanisme antara obesitas dan *low-grade inflammation* pertama kali diungkapkan oleh Hotamisligil *et al*, yang menunjukkan bahwa sintesis jaringan adiposa dan pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α di dalam adiposit *obese* dan resistensi insulin tikus dimana sensitivitas insulin meningkat setelah pemberian antibodi anti-TNF- α . Hal ini menunjukkan jaringan adiposa memainkan peranan penting dalam imunitas dan memungkinkan sumber utama mediator proinflamasi yang diawali oleh perkembangan inflamasi kronik, resistensi insulin dan aterosklerosis, yang dikarakterisasi oleh hubungan disregulasi metabolik dengan obesitas.

Jaringan adiposa mengekspresikan dan mensekresikan ke dalam sirkulasi sistemik berbagai hormon pertumbuhan, mediator inflamasi, efektor sistem imunitas. Produk jaringan adiposa dapat dikategorikan ke dalam beberapa kelompok :

1. Hormon : Banyak hormon yang diproduksi oleh jaringan adiposa sebagai efek terhadap sistem imunitas dan resistensi insulin. Leptin sebagai proinflamasi ketika adiponektin sebagai anti inflamasi dan insulin *sensitising*.
2. Protein fase akut : Protein yang disekresikan dalam inflamasi fase akut dan termasuk PAI-1, *pentraxine-3*, *lipocalin 24p3*, haptoglobin, *Serum Amyloid A (SAA)* dan *α 1-glycoprotein*
3. Sitokin : mediator peptida klasik inflamasi termasuk IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-18, IL-10, MIF, dan TNF- α .
4. Kemokin : Termasuk IL-8, MCP-1, -3,-4 RANTES (sekarang dikenal sebagai kemokin (C-C motif) ligan (CCL), angiopoetin, *metallothionein*, MIP-1 α , dan -1 β (sekarang dikenal sebagai CCL3 dan CCL4) dan protein-10
5. Faktor pertumbuhan : *Transforming Growth Factor (TGF)- β*
6. Komponen sistem komplemen alternatif: adipsinan faktor C2, C3, C4, C7, B dan D (diekspresikan lebih tinggi pada omentum dibanding pada subkutan jaringan adiposa)
7. *Retinol binding protein 4* yang berhubungan dengan resistensi insulin, meskipun perannya masih diperdebatkan.

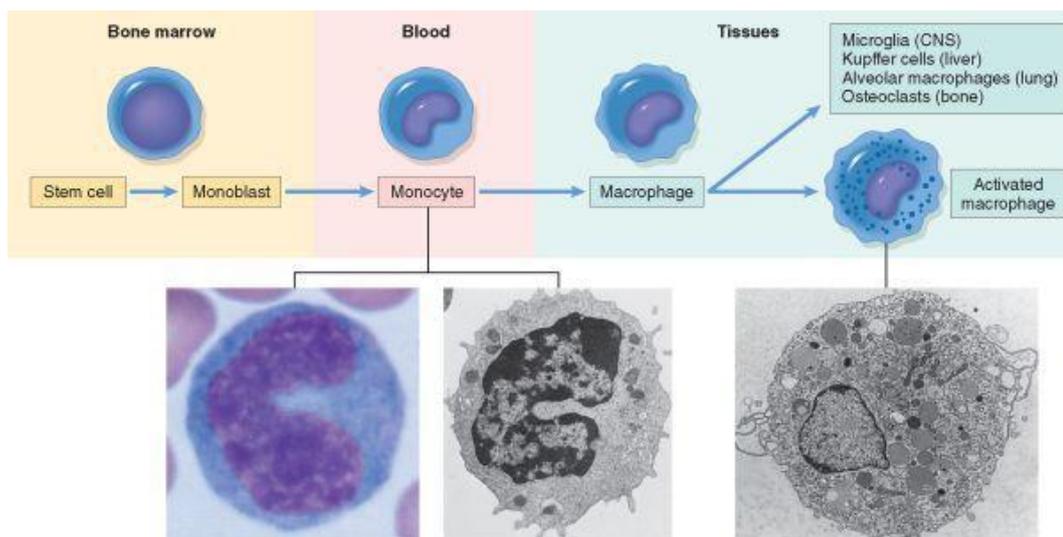
Jaringan adiposa merupakan jaringan yang terdiri dari beberapa tipe sel : *mature adipocytes*, *pre- adipocytes*, fibroblas, sel endotelial, sel mast, granulosit, limfosit, dan makrofag.



Gambar 2. Skema interaksi antara adiposit dan makrofag. (Robins & Cotran, 2009)

Makrofag adalah seluler yang mendominasi peradangan kronis. Makrofag merupakan salah satu komponen dari sistem fagosit mononuklear (Gambar 3). Sistem fagosit mononuklear (kadang-kadang disebut sistem retikulo endotelial) terdiri dari sel-sel yang terkait erat dengan sum-sum tulang asalnya, termasuk monosit darah dan jaringan makrofag. Tersebar di jaringan ikat atau terletak di organ seperti hati (sel Kupffer), limpa dan kelenjar getah bening (*histiosit sinus*), paru-paru

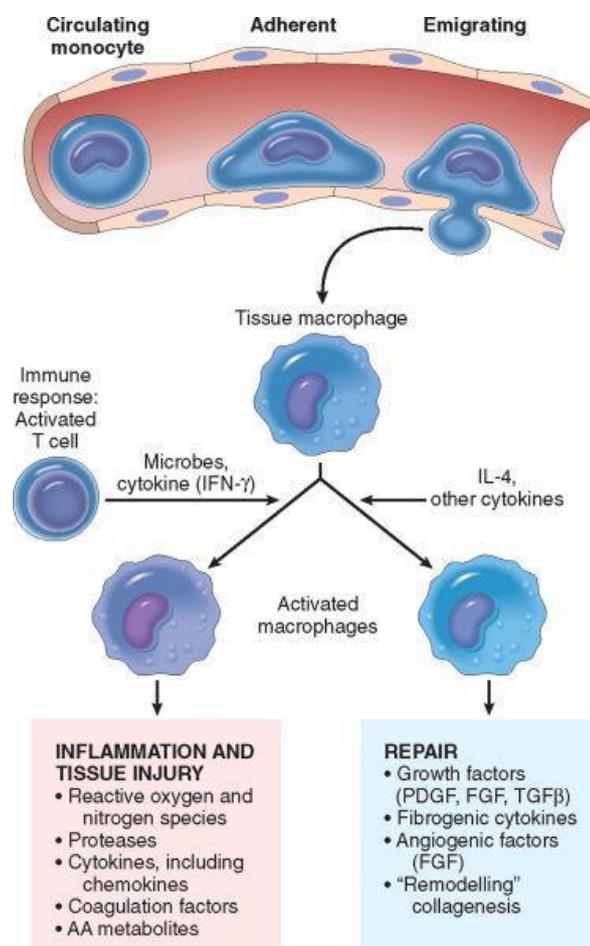
(*makrofag alveolar*), dan sistem saraf pusat (mikroglia). Fagosit mononuklear timbul dari prekursor umum di sumsum tulang, yang menyebabkan monosit munculnya di darah. Dari darah, monosit bermigrasi ke berbagai jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Waktu paruh dari monosit darah sekitar 1 hari, sedangkan umur makrofag jaringan adalah beberapa bulan atau tahun. Perjalanan dari sumsum tulang *stem cell* untuk makrofag jaringan diatur oleh berbagai faktor pertumbuhan dan diferensiasi, sitokin, adhesi molekul, dan interaksi seluler. (Robbins and Cotran, 2010)



Gambar 3. Maturasi fagosit mononuklear . (Robins & Cotran, 2009)

Monosit mulai berpindah ke jaringan ekstravaskular cukup dini pada inflamasi akut dan dalam waktu 48 jam monosit kemungkinan akan mendominasi sel. Monosit ekstrasvasi diatur oleh faktor yang sama yang terlibat dalam emigrasi neutrofil, yaitu, adhesi molekul dan mediator kimia dengan sifat kemotaktik dan mengaktifkan. Ketika monosit mencapai

jaringan ekstrasvaskular, monosit akan mengalami transformasi ke dalam sel fagositik yang lebih besar yaitu makrofag. Makrofag dapat diaktifkan oleh berbagai rangsangan, termasuk produk mikroba yang terlibat *Toll Like Receptors* (TLRs) dan reseptor seluler lainnya, sitokin (misalnya, IFN- γ) disekresikan oleh limfosit T dan oleh *natural killer cell*, serta mediator kimia lainnya. (Robbins and Cotran, 2010)



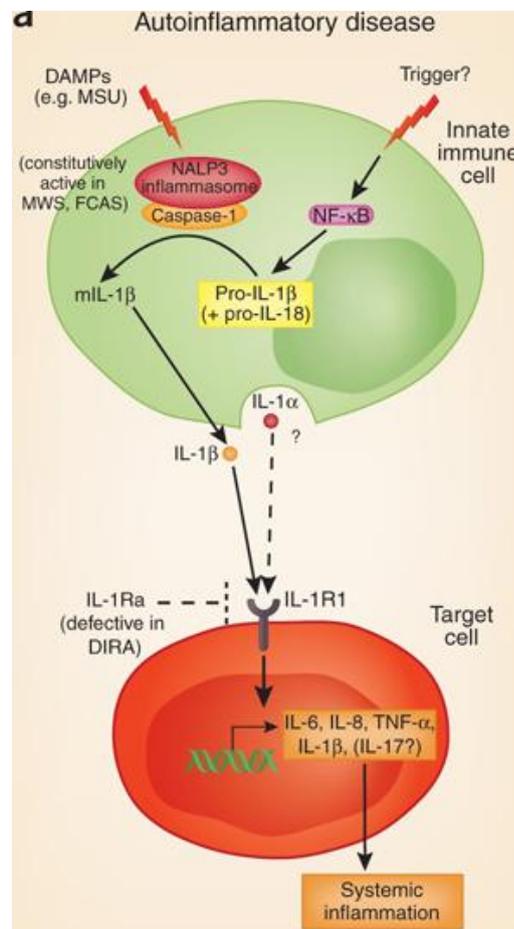
Gambar 4. Peran makrofag aktif dalam inflamasi kronis. (Robins & Cotran, 2009)

C. Interleukin-1 β (IL-1 β)

IL-1 β merupakan kelompok sitokin pertama yang berperan dalam respon imun untuk memperkuat pengaktifan limfosit *antigen presenting cell* (APC). Jumlah IL-1 β akan meningkat pada berbagai peristiwa imun, termasuk didalamnya adalah sekresi antibodi, proliferasi fibroblas, dan respon inflamasi. IL-1 β dan TNF- α umumnya dianggap sebagai prototipikal sitokin proinflamasi. Penghambatan kedua jalur tetapi tidak satu pun yang menghambat respons inflamasi berdasarkan IL-8 dan IL-6 yang dilepaskan oleh 40-50% ketika eksplan dari jaringan adiposa viseral omentum manusia diinkubasi selama 48 jam. IL-1 β merupakan faktor parakin yang bertindak secara lokal karena tingkat sirkulasi berada di bawah sensitivitas tes yang tersedia. IL-1 β berkorelasi positif dengan lingkar perut dan BMI wanita . (Fain, 2010)

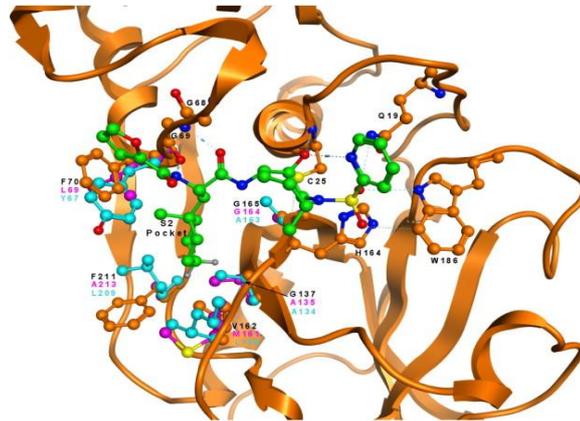
Inflammasome merupakan sebuah kompleks besar yang multiprotein memainkan peran penting dalam imunitas bawaan dengan berpartisipasi dalam produksi sitokin pro-inflamasi IL-1 β dan IL-18. *Inflammasome* memainkan peran penting dalam respon inflamasi dengan mengaktifkan caspase 1, protease yang mengubah proIL-1 β menjadi IL-1 β dan proIL-18 menjadi IL-18. NLRP1, NLRP2, dan NLRP3 telah terlibat dalam berbagai penyakit dan *autoinflammatory* mungkin terlibat dalam gangguan lain yang saat ini diakui memiliki komponen inflamasi penting. IL-1 β merupakan sitokin proinflamasi yang dihasilkan terutama oleh sel-sel myeloid dan

yang memiliki efek pleiotropic. Sintesis dan pelepasan IL-1 β diatur dengan ketat oleh IL-1Ra, antagonis IL-1 α dan IL-1 β . Ikatan antara IL-1 β dengan reseptornya IL-1R tipe I (IL-1RI) mengarah ke sinyal intraseluler dan transkripsi gen proinflamasi lainnya, menyebabkan terjadi disregulasi produksi IL-1 β . Suatu bagian penting sebagai bukti untuk peran IL-1 β pada gangguan *autoinflammatory* adalah efikasi blokade IL-1 β . (Lachman, 2011)



Gambar 5. Aktivasi *Inflammasome* (Mills, 2009)

D. *Cathepsin S*



Gambar 6. Struktur Cathepsin S. (Kerns, 2011)

Cathepsin merupakan kelompok homolog protease sistein kuat yang dapat ditemukan dalam berbagai varietas tipe sel dan merupakan kelompok enzim proteolitik yang mendegradasi protein intraselular yang dimakan oleh lisosom serta mendegradasi matriks ekstraselular seperti elastin, fibronektin, laminin dan kolagen (Ärnlöv, 2012, Jobs, *et al.*, 2010). *Lysosomal cysteine protease*, umumnya dikenal sebagai *Cathepsin* ditemukan pada pertengahan abad ke-20. Pada manusia *Cathepsin* Sistein protease terdiri dari 11 anggota keluarga yaitu *Cathepsin* B, C, F, H, K, L, O, S, V, W, dan Z. *Cathepsin* merupakan protein kecil dengan Mr 20.000 – 35.000. Pada struktur N terminus *Cathepsin* mengandung minidomain kecil, dimana bentuk struktur kecil kompak dan diperpanjang dimana ikatan sisi aktif yang membelah. Seperti yang ditunjukkan dalam

struktur *Cathepsin* pertama, *Cathepsin* mengandung signaling peptida, *proregion*, rantai berat dan rantai ringan. (Cheng *et al*, 2011)

Mirip dengan protease lain, *Cathepsin* disintesis sebagai proenzymes tidak aktif, yang kemudian diaktifkan dengan menghilangkan proteolitik pada propeptide N-terminal. Hal ini menunjukkan bahwa *proregion* bertindak sebagai autoinhibitor. *Cathepsin* diproses lebih lanjut dalam aparatus golgi dengan cara modifikasi residu mannososa. Setelah pengasaman pada endosom akhir, *cathepsin* menjadi aktif dan memulai proses proteolitik, pembelahan dalam *proregion* yang memungkinkan pemisahan *proregion* dari enzim. *Cathepsin* aktif yang telah direkrut dari endosom akhir atau lisosom untuk disekresikan ke ekstraselular melalui fusi Ca^{2+} yang dimediasi oleh organel dengan plasma membran. (Taleb, 2006, Cheng *et al*, 2011)

Cathepsin S tahan pada pH netral, diatur pada tingkat sel oleh inhibitor endogennya yaitu cystatin C. (Taglieri *et al*, 2009). Saat ini data mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat sirkulasi *Cathepsin S* masih jarang. *Cathepsin S* memainkan peranan penting dalam MHC kelas II, *antigen presenting cell* (Arnolv J, 2012), transmigrasi leukosit melalui endotel *smooth muscle cell* (SMC) melalui intima elastis dan intima neoangiogenesis semua berdasarkan degradasi *Extracellular Matrix* (ECM). Enzim proteolitik seperti *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) dan *Cathepsin* telah berhubungan dengan mencapai ECM pada pembesaran arteri, pembentukan *aneurysm* dan gangguan plak. Pelepasan matriks

yang berikatan dengan sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan, partisipasi protease aktif dalam *turnover* dan inflamasi. *Cathepsin S* pada *invariant chain* (Ii) bertindak sebagai MHC II dan I yang dapat mempengaruhi presentasi antigen dan maturasi sel NKT. *Cathepsin S* menghambat *high density lipoproteine* (HDL) dalam menginduksi efluks kolesterol dari makrofag dan beberapa *Cathepsin* (D, F, S dan K) yang dapat mengubah Apo B-100 dalam *low density lipoproteine* (LDL) sehingga menginduksi pembentukan sel busa. Defisiensi *Cathepsin* dapat menurunkan perkembangan plak dalam *low density lipoprotein receptor* (LDLr) *knockout* pada tikus dan merusak intima neovaskular. (Nooijer, *et al*, 2008)

Degradasi ECM dalam dinding pembuluh darah memungkinkan otot polos bermigrasi dari media menuju intima dan sel inflamatori dari sirkulasi menuju dinding arteri, merupakan proses penting dalam patologi aterosklerosis. Degradasi MMPs oleh *Cathepsin* memudahkan pembentukan pembuluh darah yang baru. (George *et al*, 2010)

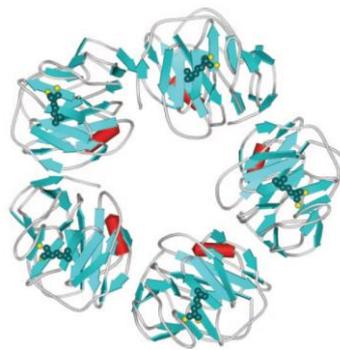
Studi eksperimental sebelumnya mengemukakan penyebab hubungan antara aktivitas *Cathepsin S* dan peningkatan aktivitas inflamasi. Tingkat sirkulasi yang tinggi dari *Cathepsin S* berhubungan dengan meningkatnya beberapa faktor proinflamasi termasuk CRP dan IL-6 pada wanita *obese*. (Jobs, *et al.*, 2010). Pada sebuah studi, *Cathepsin S* sebagai penanda jaringan adiposa terbaru yang disekresikan berlebih pada kondisi *obese*. INF- γ merupakan penginduksi *Cathepsin S*

dalam monosit dan karetnosit. *Cathepsin S* diekspresikan, disekresi dan diregulasi oleh faktor inflamasi, seperti TNF α dan IL-1 β pada *sub cutan white adipose tissue* (scWAT). Penelitian menunjukkan bahwa obesitas terkait dengan kelebihan ekspresi *Cathepsin S* pada scWAT dan peningkatannya dalam sirkulasi. Jaringan adiposa saat ini dikenal sebagai organ sekresi yang melepaskan secara signifikan sejumlah biomolekul yang dapat mempengaruhi fungsi vascular endotel. (Geraghty, 2007; Xiang W.C, *et al.*, 2012)

Makrofag juga menghasilkan *Cathepsin* sistein yang tersebar luas dalam protease lisosom. Sitokin dan produk mikroba telah ditunjukkan sebelumnya terkait pengaturan ekspresi *Cathepsin*. IFN- γ telah memperlihatkan sebagai induser potensial dari *Cathepsin S* di dalam monosit dan keratin. IL-1 dan TNF- α juga menginduksi aktivitas *Cathepsin S*. Ekspos IL-10 mencegah konversi pro*Cathepsin* menjadi matang. *Secretory Leucocyte Protease Inhibitor* (SLPI) menekan induksi lipopolisakarida (LPS) dalam aktivasi NF-KB, untuk memproduksi *Nitric Oxide* (NO) dan TNF- α . Menariknya IFN- γ dapat menekan ekspresi SLPI. Studi yang dilakukan menunjukkan produksi *Cathepsin S* meningkat oleh stimulasi IFN- γ dalam makrofag, SLPI secara signifikan menurunkan ekspresi *Cathepsin S*. (Geraghty, 2007)

E. hs-CRP

CRP merupakan protein fase akut dengan berat molekul 23 kDa yang disintesis di hati. Pada keadaan normal konsentrasi serum atau plasma CRP sangat rendah. Peningkatan konsentrasi CRP selalu menunjukkan perubahan patologi pada tubuh (Venugopal *et al*, 2005). Konsentrasi CRP sebagai mediator inflamasi berkorelasi positif seiring dengan peningkatan jumlah komponen Sindrom Metabolik. Korelasi yang paling signifikan adalah peningkatan konsentrasi CRP pada jaringan adiposa dan dalam perburukan sensitivitas insulin (Russell, 2003). Selain itu CRP juga memiliki peran dalam status aktivitas koagulasi dengan memicu peningkatan pembentukan kompleks plasmin–antiplasmin (peningkatan konsentrasi PAI-1).

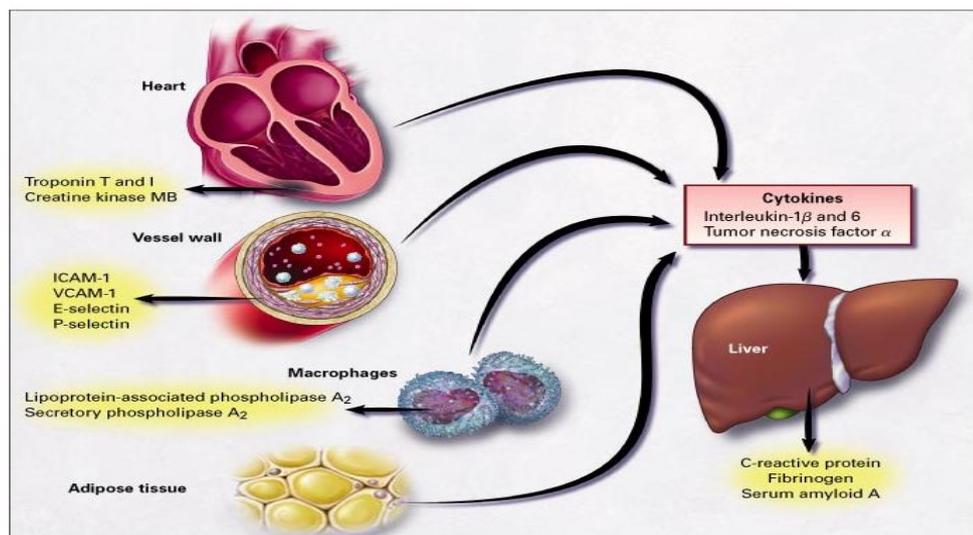


Gambar 7. Struktur kristal protein CRP. (Black *et al*, 2004)

Adanya inflamasi akut dengan kerusakan jaringan dalam tubuh menstimulasi produksi CRP. Pada kondisi akut, konsentrasi CRP meningkat 6-8 jam pertama dan dapat mencapai konsentrasi puncak

mendekati 300 mg/L setelah sekitar 48 jam. CRP merupakan penanda klinis yang kuat karena stabilitas analitisnya, hasilnya *reproducible* dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik. (Koenig *et al*, 2007)

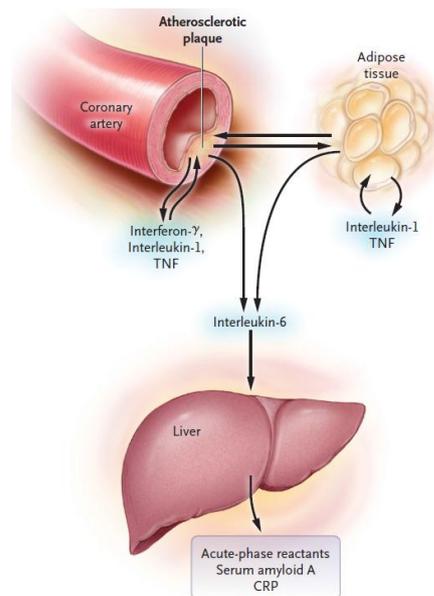
Ada 2 jenis CRP yang dapat diukur. Pertama *standard CRP*, digunakan untuk menilai seberapa aktif inflamasi seperti pada kasus kronik yaitu arthritis, menilai adanya infeksi baru dan memantau respon terapi pada kondisi ini. Tipe kedua yaitu hs-CRP, merupakan penanda *metaflammation*, yang menjadi faktor kunci dalam perkembangan dan koyaknya plak ateroma (Roudbarry *et al*, 2011). hs-CRP merupakan CRP yang ditentukan berdasarkan *highly sensitive assay* dan merupakan *acute-phase reactant* yang diproduksi oleh hati dibawah kontrol IL-6 (sitokin adiposa) sehingga dapat dipergunakan untuk mengukur inflamasi akut (infeksi) maupun inflamasi kronik (pembentukan plak aterosklerotik).



Gambar 8. Faktor yang mempengaruhi sekresi CRP. (Verma S, 2009)

Derajat inflamasi ditentukan dengan peningkatan konsentrasi hs-CRP yang berhubungan dengan meningkatnya risiko komplikasi vaskular dan memprediksikan kejadian di masa yang akan datang (Bahadursingh *et al*, 2009). CRP adalah penanda inflamasi yang sensitif. Pada manusia, konsentrasi hs-CRP dapat meningkat dengan cepat dan meluas sebanyak 10.000 kali lipat atau lebih pada kondisi inflamasi akut. CRP sebagian besar dihasilkan dalam hepatosit akan tetapi baru-baru ini disebutkan bahwa CRP juga dihasilkan ekstra hepatic pada sel yang berbeda termasuk pada lesi aterosklerosis. CRP merupakan salah satu dari 40 protein plasma yang disebutkan sebagai protein fase akut (Roudbarry, 2011). Sel-sel otot polos arteri koroner dapat mensintesis CRP akibat stimulasi sitokin inflamasi. CRP yang diproduksi secara lokal ini dapat berperan langsung dalam patogenesis aterosklerosis. Sel-sel adiposit juga dapat memproduksi CRP setelah distimulasi oleh sitokin inflamasi dan resistin (Yeh *et al*, 2005). Sintesis CRP ekstrahepatik juga terjadi pada neuron, plak aterosklerotik, monosit dan limfosit tetapi mekanisme yang mengatur sintesis pada lokasi ini belum diketahui. Induksi CRP dalam hepatosit diatur pada tahap transkriptional oleh IL-6. Induksinya dapat ditingkatkan oleh adanya IL-1 β . IL-6 dan IL-1 β mengontrol ekspresi gen-gen protein fase akut melalui faktor transkripsi STAT 3, kelompok C/EBP dan protein Rel (NF- κ B). Regulasi gen protein fase akut tergantung kepada sitokin yang menginduksi dan faktor transkripsi pada promotornya. (Black *et al*, 2004). Pada *Guideline*

American Heart Association, konsentrasi hs-CRP dinilai sebagai risiko rendah pada konsentrasi < 1,0 mg/L, risiko moderate pada 1,0 – 3,0 mg/L dan risiko tinggi pada konsentrasi > 3,0 mg/L



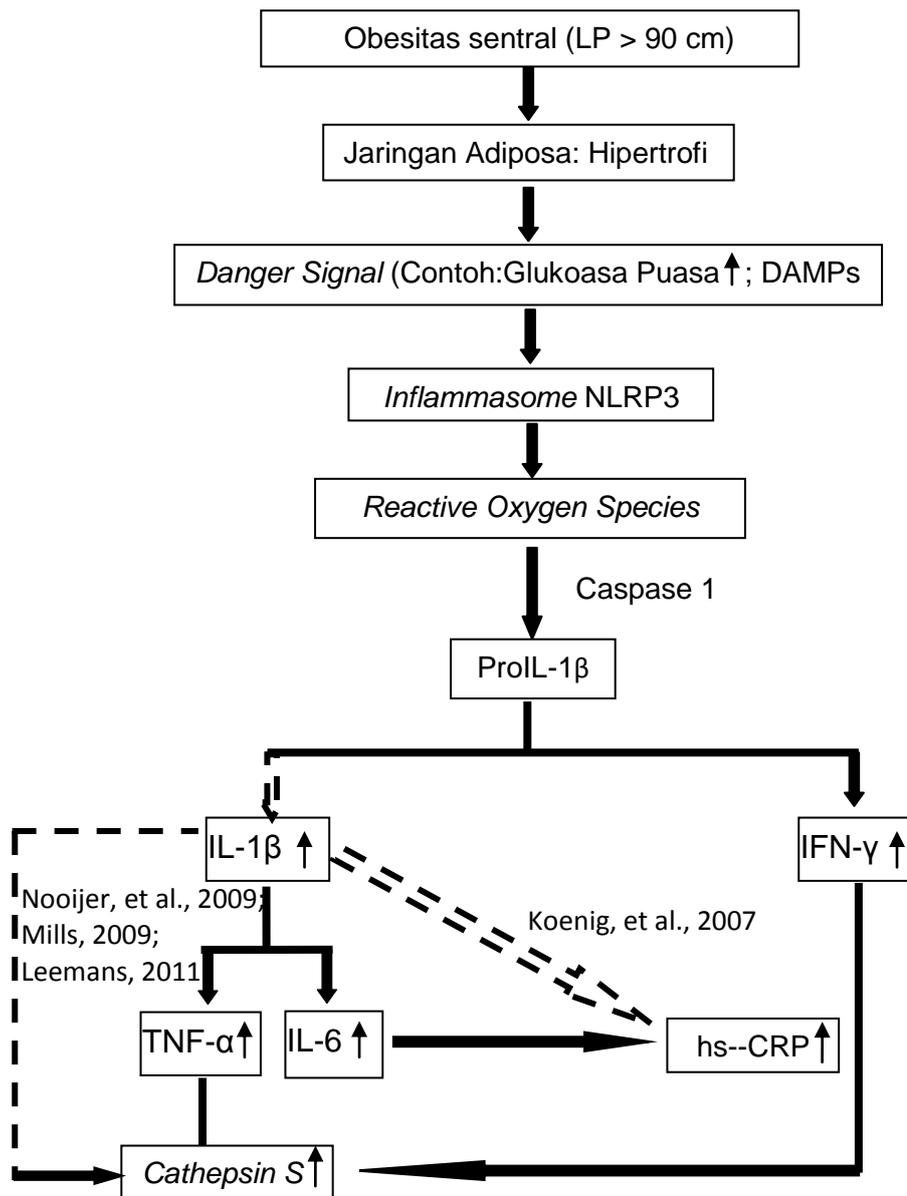
Gambar 9. Cascade Sitokin

F. Kerangka Teori

Keadaan obesitas, salah satu penyebabnya adalah meningkatnya kesejahteraan masyarakat yang disertai pola makan yg tidak sehat dimana lemak dan kolesterol semakin tinggi serta kurang makanan berserat. Aktivitas fisik yang berkurang juga berkontribusi besar untuk terjadinya obesitas. Asupan yang berlebihan dan kurangnya aktivitas fisik akan memicu kelebihan nutrisi dalam sirkulasi sehingga terjadi hipertrofi

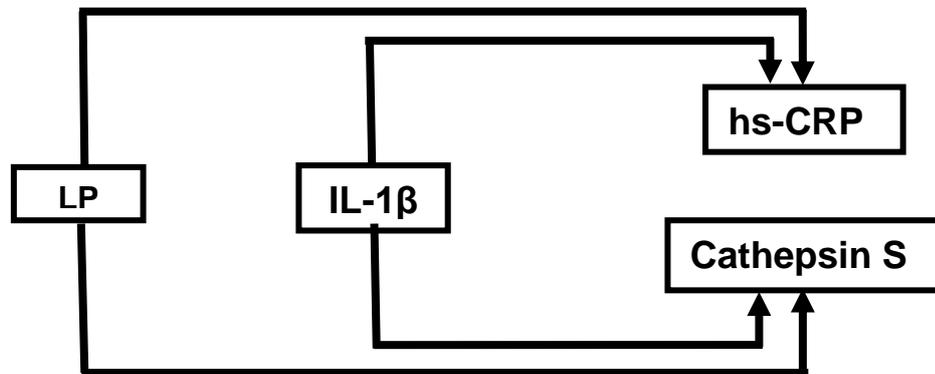
jaringan adiposa. Adanya *danger signal* seperti meningkatnya glukosa darah, DAMPS, mikroba patogen akan memicu aktivasi *inflammasome* NLRP3 untuk menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS melalui caspase 1 mengubah proIL-1 β menjadi IL-1 β , proIL-18 menjadi IL-18. Selanjutnya akan menginduksi TNF- α , IL-6. Selain itu Makrofag yang teraktivasi selanjutnya akan mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IFN- γ dan TNF- α . Sitokin tersebut menstimulasi *Cathepsin S* dan hsCRP. (Nooijer, 2009; Mills, 2009; Leemans, 2011)

Konsentrasi *Cathepsin S* meningkat pada kondisi obesitas baik karena dipicu keadaan inflamasi dan sebaliknya aktivitas *Cathepsin S* meningkatkan pula aktivitas inflamasi.



Keterangan : - - - - Diteliti

G. Kerangka Konsep Penelitian



Variable bebas : LP

Variabel antara : IL-1 β

Variabel tergantung : *Cathepsin S*, *hs-CRP*

Variabel kendali : Usia, Hipertensi, Diabetes, antioksidan dan penurun lipid, asupan suplemen

H. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat korelasi antara LP dengan IL-1 β , *Cathepsin S*, *hs-CRP* pada populasi pria obesitas sentral
2. Terdapat korelasi antara IL-1 β dengan *hs-CRP* pada populasi pria obesitas sentral
3. Terdapat korelasi antara IL-1 β dengan *Cathepsin S* pada populasi pria obesitas sentral

4. Terdapat korelasi antara IL-1 β , *Cathepsin S*, hs-CRP pada populasi pria obesitas sentral