

DAFTAR PUSTAKA

- Amarnath, K., Amarnath, V., Amarnath, K., Valentine, H.L., Valentine, W.M. 2003. Specific HPLC-UV Method for the Determination of Cysteine and Related Aminothiols in Biological Samples. *60* : 1229 – 1238
- Andre, P., Balkau, B., Vol, S., Charles, M.A., Eschwege, E. 2007. DESIR Cohort Study : γ -Glutamyltransferase Activity and Development of the Metabolic Syndrome (International Diabetes Federation Definition) in Middle-Aged Men and Women. *Diabetes Care*. *30* : 2355 – 2361
- Arifin, M., Donosepoetro, M., Kasiman, S. 2009. Relationship between γ -Glutamyltransferase (γ -GT) with High Sensitive C-Reactive Protein (HsCRP), Oxidized (Ox-LDL) and Glutathione Peroxidase on Coronary Heart Disease (CHD) Patient. *Indones Biomed J*. *2* : 51-58
- Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., and Feve, B. 2006. Recent Advances in Relationship Between Obesity, Inflammation and Insulin Resistance. *Eur Cytokine Netw*. *17* : 4 – 12
- Black, S., Kushner, I., and Samols, D. 2004. C-Reactive Protein. *J Biol Chem*. *279* : 48487 - 48490
- Cornier, M.A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., and Eckel, R.H. 2008. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. *29* : 777-822
- Daniel, G., and Hackam, S.S.A. 2003. Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Disease : A Critical Review of The Evidence. *J Am Heart Assoc*. *290* : 932 – 940
- Deedwania, P.C. 2004. Metabolic Syndrome and Vascular Disease, Is Nature or Nature Leading the New Epidemic of Cardiovascular Disease? *Circulation*. *109* : 2-4
- Duvnjak, L., and Duvnjak, M. 2009. The Metabolic Syndrome – An Ongoing Story. *J Physiol Pharmacol*. *60* : 19-24
- Elshorbagy, A.K., Nurk, E., Gjesdal, C.G., Tell, G.S., and Ueland, P.M. 2008. Homocysteine, Cysteine, and Body Composition in the Hordaland

Homocysteine Study : Does Cysteine Link Amino Acid and Lipid Metabolism. *Am J Clin Nutr.* 88 : 738 – 746

Elshorbagy, A.K., Church, C., Garcia, M.V., Smith, A.D., Refsum, H., and Cox, R. 2010. Dietary Cystine Level Affects Metabolic Rate and Glycaemic Control in Adult Mice. *Nutr Biochem.* 23 : 332-340

Elshorbagy, A.K., Smith, A.D., Kozich, V., and Refsum, H. 2011. Cysteine and Obesity. *Obesity.* 20 : 473-481

Elshorbagy, A.K., Garcia, M.V., Refsum, H., and Butte, N. 2012. The Association of Cysteine with Obesity, Inflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Hispanic Children and Adolescents. *Plos One.* 7 : 1-8

Emdin, M., Pompella, A., and Paolicchi, A. 2005. Gamma-glutamyltransferase, Atherosclerosis, and Chronic Heart Disease: Triggering Oxidative Stress Within Plaque. *Circulation.* 112 : 2078 – 2080

Forgione, M.A., Cap ,A., Liao, R., Moldovan, N.I, Eberhardt, R.T., Lim, C.C., Jones, J., Clermont, P.J., and Loscalzo, J. 2002. Heterozygous Cellular Glutathione Peroxidase Deficiency in the Mouse. *Circulation.* 106 : 1154 – 1158.

Giral, P., Jacob, N., Dourmap, C., Hansel, B., Carrie, A., Bruckert, E., Girerd X., and Chapman, M.J. 2008, Elevated Gamma-glutamyltransferase Activity and Perturbed Thiol Profile are Associated With Features of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28:587-593

Gunawan, S., Santoso, A., and Wijaya, A.. 2011. The Correlation of γ -Glutamyl Transferase (γ -GT), Glutathione Peroxidase (GPx) and Total Antioxidant Status (TAS) with Inflammatory Marker in Individuals with Metabolic Syndrome. *Indones Biomed J.* 3 : 57 – 63

Haan, J.B., Witting, P.K., Stefanovic, N., Pete, J., Daskalakis, M., Kola, I., Stocker, R., and Smolich, J.J. 2006. Lack of Antioxidant Glutathione Peroxidase-1 Does Not Increase Atherosclerosis in C57BL/J6 Mice Fed a High-Fat-Diet. *J Lipid Res.* 47 : 1157 – 1167

Hammond, J.W., Potter, M., Sim, K.G., Wilcken, B. 1999. Reduced glutathione, γ -glutamylcysteine, cysteine and γ -glutamylglutamine in γ -glutamyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 22 : 235 – 239

- Heistad, D.D. Oxidative Stress and Vascular Disease : 2005 Duff Lecture. 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26 :689 - 695
- Iwakami, S., Misu, H., Takeda, T., Sugimori, M., Kaneko, S., and Takamura, T. 2011. Concentration-dependent Dual Effects of Hydrogen Peroxide On Insulin Signal Transduction in H4IIEC Hepatocytes. *Plos One.* 6 : 1 - 10
- Jialal, I., and Devaraj, S. 2001. Inflammation and Atherosclerosis P : The Value of The High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay as a Risk Marker. *Am J Clin Pathol.* 116 : S108 – S115
- Kawamoto, R., Kohara, K., Tabara, Y., Miki, T., Otsuka, N. 2009. Serum Gamma-Glutamyl Transferase Levels are Associated with Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Individuals. *J Atheroscler Thromb.* 16 : 355 - 362
- Kirk, E.P., and Klein, S. 2009. Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 11 : 761-765
- Lee, D.S., Jane, C.E., Sander, J.R., Peter, W.W., Irene, A.C.S.F., Thomas, J. W, Emelia J.B., Ralph, B.D., and Ramachandran, S.V. 2006. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk : The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27 : 127-133
- Lee, D.H., Blomhoff, R., and Jacobs, D.R. 2004. Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress?. *Free Radic Res.* 38 : 535-539
- Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M. 2001. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of The Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 50 : 1844 -18850
- Meigs, J.B., Larson, M.G., Fox, C.S., Keaney, J.F., Vasan, R.S., and Benjamin, E.J. 2007. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes : The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 30 : 2529 -2535

- Nilssen, O., Forde, O.H. 1994. Seven-year Longitudinal Population Study of Change in Gamma-glutamyltransferase : The Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 139 : 787 - 792
- Onat, A., Can, G., Ornek, E., Cicek, G., Ayhan, E., and Dogan, Y. 2012. Serum γ -Glutamyltransferase : Independent Predictor of Risk of Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Coronary Disease. *Obesity.* 20 : 842-848
- Qu, H.Q, Li, Q., Rentfro, A.R., Fisher, S.P., and McCormick, J.B. 2011. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *Plos One.* 6 : 1-4
- Ridker, P.M. 2003. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation.* 107 : 363 – 369
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2007. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2010. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Schenk, S., Saberi, M., and Olefsky, J.M. 2008. Insulin Sensitivity : Modulation by Nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 118 : 2992 – 3002
- Schulz, J.B., Lindenau, J., and Dichgans, J. 2000. Glutathione, Oxidative Stress and Neurodegradation. *Eur. J. Biochem.* 267 : 4904 – 4911
- Stipanuk, M.H., Londono, M., Lee, J.I., Hu, M., and Yu, A.F. 2002. Enzymes and Metabolites of Cysteine Metabolism in Nonhepatic Tissues of Rats Show Little Response to Changes in Dietary Protein or Sulfur Amino Acid Levels. *J Nutr.* 132 : 3369 - 3378
- Stocker, R. and Keany, J.F.Jr. 2004. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev.* 84 : 1381 – 1478.
- Tripathy, D., Mohanty, P., Dhindsa, S., Syed, T., Ghanim, H., Aljada, A., and Dandona, P. 2003. Elevation of Free Fatty Acid Induces Inflammation

and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes*. 52 : 2882 – 2887.

Whitfield, J.B. 2001. Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 38 : 263-355

Yokohama, H., Emoto, M., Fujiwara, S., Motoyama, K., Morioka, T., Komatsu, M., Tahara, H., Koyama, H., Shoji, T., Inaba, M., and Nishizawa, Y. 2004. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment Are Useful Indexes of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients with Wide Range of Fasting Plasma Glucose. *J Clin Endocr Metab*. 89 : 1481-1484

LAMPIRAN

Lampiran 1

NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)

Selamat pagi, saya Ritawaty, yang akan melakukan penelitian mengenai Hubungan Beberapa Jenis Pemeriksaan Laboratorium Dengan Sekumpulan Faktor Risiko Penyakit Jantung Pada Orang Dengan Lingkar Perut Yang Besar.

Dengan semakin meningkatnya gaya hidup yang kurang baik seperti konsumsi makanan yang berlebih namun kurangnya aktivitas fisik sehari – hari serta adanya pengaruh faktor keturunan mengakibatkan semakin meningkatnya faktor – faktor risiko penyakit jantung. Sekumpulan faktor risiko penyakit jantung tersebut di tandai adanya lingkar perut besar (pria ≥ 90 cm atau wanita ≥ 80 cm) disertai adanya gula darah tinggi/kencing manis, tekanan darah tinggi, lemak darah yang tinggi. Penelitian ini bertujuan mencari pemeriksaan laboratorium yang relatif terjangkau yang dapat mewakili bertambahnya faktor – faktor risiko penyakit jantung pada seseorang dengan lingkar perut yang besar.

Apabila Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, ada beberapa tahapan yang akan Bapak/Ibu jalani :

1. Pengisian kuisioner (data pribadi Bapak/Ibu, obat-obatan yang diminum (jika ada), serta riwayat penyakit yang pernah dialami).
2. Pemeriksaan fisik (lingkar perut, tinggi badan, berat badan, suhu tubuh, tekanan darah) dan USG bila Bapak/Ibu belum melakukan USG dalam waktu 6 bulan terakhir.
3. Pengambilan darah hanya dilakukan sekali, sebanyak 20 ml dari pembuluh darah di lipatan siku. Pengambilan darah akan menimbulkan sedikit rasa sakit sebagaimana rasanya bila disuntik. Kemungkinan juga bisa timbul memar ringan atau terjadi infeksi, namun resiko ini akan kami minimalkan dengan prosedur pengambilan darah yang steril dan dilakukan oleh petugas yang terlatih. Namun bila terjadi hal yang tidak diharapkan akibat

pengambilan darah ini, maka Bapak/Ibu akan ditangani sebagaimana mestinya.

Darah yang diambil tadi akan digunakan untuk beberapa pemeriksaan laboratorium, antara lain kadar hs-CRP, kreatinin, trigliserida, glukosa puasa, Kolesterol HDL, Gamma GT, Darah lengkap, Insulin Puasa, GPx dan tCys.

Keuntungan mengikuti penelitian ini adalah dapat mengetahui status kesehatan dan faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan lingkaran perut yang besar.

Biaya-biaya yang berkaitan dengan penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti. Keikut-sertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, oleh karena itu Bapak/Ibu berhak menolak atau mengundurkan diri. Penolakan atau pengunduran diri Bapak/Ibu tidak akan mempengaruhi pelayanan kesehatan yang seharusnya diberikan bagi Bapak/Ibu. Bila masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka Bapak/Ibu dapat meminta penjelasan lebih lanjut kepada kepada saya: Ritawaty.

Untuk menunjang kemajuan ilmu pengetahuan, kami juga meminta izin dari Bapak/Ibu untuk melaporkan hasil penelitian kami ini pada :

- Forum ilmiah Program Pasca sarjana (S2) Universitas Hasanuddin.
- Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri.

Jika Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, Bapak/Ibu dapat menanda tangani surat persetujuan terlampir. Penandatanganan ini juga berarti bahwa Bapak/Ibu telah mendapatkan penjelasan penelitian. Atas kesediaan dan kerja samanya diucapkan terima kasih.

Identitas peneliti

Nama : Ritawaty, S.Si., Apt.

Alamat Kantor : Prodia Malang, Jl. Merbabu 10 Malang

Telepon Kantor : (0341) 366042

Hp : 081 330 21 9090

Lampiran 2.**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH
MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari, kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

	NAMA	TANDA TANGAN	TGL/BLN/THN
Klien
Saksi 1
Saksi 2

Penanggung Jawab Penelitian :

Nama : Ritawaty, S.Si, Apt
 Alamat : Jl. Merbabu 10 Malang
 No. Hp : 081-330219090
 Telepon : 0341-366042

Penanggung Jawab Medis :

Nama : dr. Juliani Dewi, SpPK
 Alamat : Jl. Merbabu 10 Malang
 Telepon : 0341-366042

<p>DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAK. KEDOKTERAN UNHAS Tanggal 8 April 2013</p>
--

lemak									
Penurun gula									
Penurun tensi									
Obat lain									

Kebiasaan/Pola Hidup

Kebiasaan/Pola Hidup	Ya	Tidak	Frekuensi/Jumlah	Telah dilakukan berapa lama	Sudah tidak dilakukan sejak
Merokok					
Minum Alkohol					
Minum Red Wine					
Vegetarian					
Konsumsi telur					
Konsumsi keju					
Konsumsi daging					
Konsumsi wijen					
Olahraga					

Lampiran 4.**Prosedur Kerja Pemeriksaan Sistein Total****Prinsip :**

HPLC derivatisasi dengan detektor fluoresensi. Preparasi sampel dengan bahan pereduksi untuk memecah bentuk terikat berupa dimer homosistein atau yang terikat dengan sistein. Setelah itu dilakukan deproteinase menggunakan reagen presipitasi dan endapan dipisahkan melalui sentrifugasi. Kemudian analit diberi penanda fluoresens (reagen derivatisasi). Setelah dipisahkan secara kromatografi baru dideteksi fluoresensinya. Peak area setara dengan konsentrasi substansi yang diukur.

Spesimen :

Plasma EDTA (sentrifugasi dari Whole Blood segera atau dari satu setengah jam setelah pengambilan sampel)

Reagen dan Alat:

1. Homocysteine ClinRep, Cat. 23000
2. Analytical Column with test chromatogram, Cat. No. 23030
3. Derivatisation vial with cap (PE), Cat No. 23060
4. Plasma Control, Lyophil, Level I, II, Cat No. 23082
5. Fluorescence detector (panjang gelombang eksitasi 385 nm, panjang gelombang emisi 515 nm).

Langkah Kerja :

1. Pelarutan kalibrator plasma liofilisat : tambahkan 3.0 ml air HPLC pada vial dan lakukan pencampuran dengan menggunakan rotator selama 15 menit.
2. Reduksi : pindahkan 100 µl kalibrator, kontrol, atau plasma pasien pada vial preparasi sampel. Pipet 25 µl standar internal dan 25 µl reagen A ke dalam vial dan lakukan pencampuran menggunakan vortex selama 5 detik.
3. Pengendapan : Tambahkan 100 µl reagen B pada sampel yang telah direduksi dan lakukan pencampuran lagi menggunakan vortex selama 5 detik. Kemudian centrifugasi sampel pada 10000g selama 5 menit.
4. Derivatisasi : Pipet 50 µl supernatan pada vial khusus derivatisasi yang tertutup, dan pindahkan 100 µl reagen C dan 50 µl reagen D ke dalam vial pada saat penambahan reagen D pastikan sampel terlindung dari cahaya,. Lakukan pencampuran sampel menggunakan vortex-mixer selama 5 detik. Kemudian inkubasi pada suhu 60 °C selama 60 menit. Setelah diinkubasi , sampel didinginkan selama 5 menit pada suhu 4-8 °C (kulkas). Setelah itu sampel diinjeksi secara manual atau menggunakan autosampler sebanyak 20 µl menggunakan sistem HPLC.

Lampiran 5.



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.
Contact person dr. Agussalim Bukhari,PhD,SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 560 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **6 Maret 2013**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

Kontribusi Gamma Glutamyltransferase (γ -GT), Glutation Peroksidase (GPx), hsCRP (high sensitivity C-Reactive Protein), Sistein Total Plasma (tCys) Dalam Patomekanisme Terjadinya Resistensi Insulin Pada Subyek Sindroma Metabolik

dengan Peneliti Utama: **Ritawaty.,SSI, Apt**

No. Register

U	H	1	3	0	2	0	0	5	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal: **13 Februari 2013**

Perbaikan diterima tanggal: **2 April 2013**

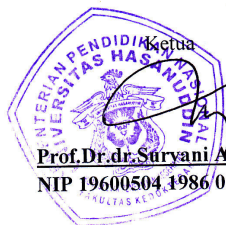
dapat disetujui untuk dilaksanakan di **Laboratorium Klinik Prodia Malang dan Denpasar.**

Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, **laporan pelaksanaan penelitian** harus diserahkan kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan /atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Makassar, 8 April 2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK
NIP 19600504 1986 01 2 002