

**HUBUNGAN PROGRANULIN, GRANULIN, ADIPONEKTIN  
DAN VASPIN DENGAN METAFILAMASI (hs-CRP) PADA  
PRIA OBESITAS SENTRAL**

*Correlation between Progranulin, Granulin, Adiponectin and Vaspin  
with Metaflammation (hs-CRP) in Men with Central Obesity*

**ROSALIA ENGLINA NAPITUPULU  
P1505211003**



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**HUBUNGAN PROGRANULIN, GRANULIN, ADIPONEKTIN  
DAN VASPIN DENGAN METAFLAMASI (hs-CRP) PADA  
PRIA OBESITAS SENTRAL**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik

Disusun dan diajukan oleh

**ROSALIA ENGLINA NAPITUPULU**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## TESIS

# HUBUNGAN PROGRANULIN, GRANULIN, ADIPONEKTIN DAN VASPIN DENGAN METAFLAMASI (hs-CRP) PADA PRIA OBESITAS SENTRAL

Disusun dan diajukan oleh

ROSALIA ENGLINA NAPITUPULU

Nomor Pokok P1505211003

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 12 Juli 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

---

Drs. Andi Wijaya, PhD  
Ketua

Ketua Program Studi  
Biomedik

---

Prof. Dr. Rosdiana Natsir, PhD

---

Dr. Anna Meiliana, M.Kes.  
Anggota

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

---

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rosalia Englina Napitupulu

Nomor Mahasiswa : P1505211003

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

Jakarta, Juli 2013

Yang Menyatakan

Rosalia Englina Napitupulu

## PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas kasih karunia-Nya yang memberi hikmat, kekuatan, dan kemampuan hingga selesainya tesis dengan judul: **“Hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan Metaflamasi (hs-CRP) pada Pria Obesitas Sentral”**

Dalam penulisan tesis ini, penulis menyadari banyaknya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, perkenankanlah dengan segala kerendahan dan ketulusan hati, penulis 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. Drs. Gunawan sebagai Direktur PT. Prodia Diacro Laboratories yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Magister ini.
3. Drs. Andi Wijaya, Ph.D, MBA, sebagai pembimbing yang mengarahkan dan memberikan masukan dan dukungan kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
4. Dr. Anna Meiliana, M.Kes. sebagai pembimbing yang mengarahkan dan memberikan masukan dan dukungan kepada penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
5. Seluruh Dosen Program Studi Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik yang telah memberikan arahan dan bimbingan untuk mendalami ilmu biomedik.

6. Ibu Dr. Dewi Mulyati, M. Si., beserta seluruh direksi PT.Prodia Widyahusada yang telah memfasilitasi peneliti dari awal perkuliahan hingga tesis selesai.
7. Rekan-rekan di bagian Penelitian Kramat Raya Jakarta, bagian Penunjang Penelitian Prodia Pusat Jakarta atas bantuannya dalam pengumpulan dan pengolahan sampel.
8. Papi, Mami, Abang Roland, Adik Prima dan Monalisa yang terkasih atas segala doa, dukungan, serta pengertiannya.
9. Suami tercinta, Gerald Sinaga, atas segala kasih, perhatian, pengertian, dukungan, dan doa yang setia menemani hingga tesis ini selesai.
10. Rekan-rekan di Prodia the CRO, atas pengertian dan dukungan yang telah diberikan.
11. Rekan-rekan kuliah, atas semangat, dukungan, perhatian dan kerjasamanya.
12. Semua pihak yang telah turut membantu dalam penyelesaian karya tulis ini.

Kiranya Tuhan yang penuh Kasih memberkati dan membalas kebaikan hati semua pihak yang telah membantu Penulis menyelesaikan program studi ini. Penulis berharap agar tesis ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Biomedik.

Salam,

Rosalia Englina Napitupulu

*"Pertolonganku ialah dari Tuhan,  
yang menjadikan langit dan bumi." (Mazmur 121:2)*

## ABSTRAK

**ROSALIA E. NAPITUPULU.** *Hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan Metaflamasi (hs-CRP) pada Pria Obesitas Sentral (dibimbing oleh Andi Wijaya dan Anna Meiliana).*

Obesitas merupakan penyakit multifaktorial dan kompleks yang berhubungan dengan inflamasi sistemik tingkat rendah yang kronis (metaflamasi) yang dapat mengawali komplikasi seperti aterosklerosis, dislipidemia, diabetes mellitus, dan lain sebagainya. Obesitas menyebabkan ketidakseimbangan adipositokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa.

hs-CRP merupakan protein fase akut yang digunakan sebagai penanda metaflamasi. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan kadar hs-CRP berhubungan secara signifikan dengan kelainan metabolik.

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan progranulin, granulin, adiponektin dan vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria dengan obesitas sentral.

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan melibatkan 60 subyek pria yang terdiri atas 47 orang pria obesitas sentral (lingkar perut  $\geq 90$  cm) dan 13 orang pria non obesitas sentral, tidak menderita hipertensi, non disfungsi ginjal, usia 30-60 tahun. Subyek yang diikutsertakan sudah memenuhi kriteria inklusi/eksklusi.

Hasil penelitian ini menunjukkan pada pria obesitas sentral, terdapat hubungan yang signifikan antara hs-CRP dan Vaspin ( $r=0,305$  dan  $p=0,046$ ). Selain itu, terdapat hubungan yang tidak bermakna antara hs-CRP dan progranulin ( $r=0,048$  dan  $p=0,758$ ), antara hs-CRP dan granulin ( $r=-0,223$ ;  $p=0,150$ ), serta antara hs-CRP dan adiponektin ( $r=-0,121$ ;  $p=0,439$ ).

## ABSTRACT

**ROSALIA E. NAPITUPULU.** *Correlation between Progranulin, Granulin, Adiponectin and Vaspin and Metaflammation (hs-CRP) in Men with Central Obesity* (supervised by Andi Wijaya and Anna Meiliana).

Obesity is a complex multifactorial disease, closely related to chronic, low grade systemic inflammation (metaflammation), which will precede further metabolic complication, such as atherosclerosis, dyslipidemia, type 2-diabetes, etc. Obesity may cause the imbalance of adipocytokine released by adipose tissue.

hs-CRP is an acute phase protein as a marker of metaflammation. Several previous studies have shown elevated levels of hs-CRP were significantly associated with metabolic abnormalities.

The aim of this study was to assess the correlation between Progranulin, Granulin, Adiponectin and Vaspin and Metaflammation indicated by hs-CRP in Men with central obesity.

This study used cross sectional design involving 60 men consisting of 47 men with central obesity (waist circumference  $\geq 90$  cm) and 13 men without central obesity, no hypertension, non-renal dysfunction, aged 30-60 years old. All subjects had fulfilled the inclusive/exclusive criterias.

This study showed a significant correlation between hs-CRP and vaspin ( $r=0,305$ ;  $p=0,046$ ) in men with central obesity. On the other hand there is no significant correlation between hs-CRP and progranulin ( $r=0,048$ ;  $p=0,758$ ), between hs-CRP and granulin ( $r= -0,223$ ;  $p=0,150$ ), between hs-CRP and Adiponectin ( $r=-0,121$ ;  $p=0,439$ ).



**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
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH	1
B. PERUMUSAN MASALAH	4
C. TUJUAN PENELITIAN	5
D. MANFAAT PENELITIAN	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7

A. OBESITAS DAN METAFLAMASI	7
B. PROGRANULIN & GRANULIN	12
C. ADIPONEKTIN	16
D. VASPIN	20
E. KERANGKA TEORI	25
F. KERANGKA KONSEP	26
G. VARIABEL PENELITIAN	27
H. HIPOTESIS PENELITIAN	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
A. RANCANGAN PENELITIAN	28
B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	28
C. POPULASI DAN SUBYEK PENELITIAN	28
1. Kriteria Inklusi	29
2. Kriteria Eksklusi	29
3. Perhitungan Besar Sampel	29
D. METODE PENGUMPULAN DATA	30
E. METODE ANALISIS DATA	31
F. DEFINISI OPERASIONAL	32
G. ALUR PENELITIAN	34
H. ANGGARAN BIAYA PENELITIAN	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
A. HASIL PENELITIAN	36

1. Gambaran Umum Hasil Penelitian	36
2. Analisa Perbedaan Kadar hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin Berdasarkan Lingkar Perut	38
3. Analisa Perbedaan Kadar hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin Berdasarkan Kelompok hs-CRP	40
4. Analisa Hubungan Kadar hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin berdasarkan Lingkar Perut	42
5. Analisa Hubungan antara Kadar Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan hs-CRP	44
6. Analisa Pola Hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin, Vaspin dan hs-CRP berdasarkan Lingkar Perut	49
<b>B. PEMBAHASAN</b>	<b>52</b>
1. Gambaran Umum Hasil Penelitian	54
2. Analisa Perbedaan dan Hubungan Kadar hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin	55
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
<b>A. KESIMPULAN</b>	<b>66</b>
<b>B. SARAN</b>	<b>66</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>68</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>73</b>

**DAFTAR TABEL**

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik Klinis dan Biokimia	37
2.	Distribusi Data	38
3.	Hasil Uji Beda Parameter Klinis dan Biokimia antara Kelompok Obesitas Sentral dan Kelompok Non Obesitas Sentral	39
4.	Hasil Uji Beda Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin Berdasarkan Kelompok hs-CRP	41
5.	Hasil Uji Korelasi hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin	42

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1.	Mekanisme hubungan obesitas, inflamasi dan sindrom metabolik 10
2.	Produksi CRP oleh hati 11
3.	Struktur Pemotongan Progranulin 14
4.	Domain dan Struktur Adiponektin 17
5.	Efek Adiponektin dalam Sirkulasi 18
6.	Interaksi Adipokin 19
7.	Struktur Molekul Vaspin 22
8.	Mekanisme Kerja Vaspin yang Diusulkan 23
9.	Grafik Korelasi Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin terhadap hs-CRP pada Kelompok Total 45
10.	Grafik Korelasi Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin terhadap hs-CRP pada Kelompok Obes 46
11.	Grafik Korelasi Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin terhadap hs-CRP pada Kelompok Non Obes 47
12.	Pola Sebaran Data berdasarkan Lingkar Perut Kelompok Total 49
13.	Pola Sebaran Data hs-CRP, Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin pada Kelompok Non Obesitas Sentral (Kiri) dan Kelompok Obesitas Sentral (Kanan) 50

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Lembar <i>Inform Consent</i>	73
2.	Lembar Wawancara Pasien Penelitian	74
3.	Rekomendasi Persetujuan Etik	75
4.	Kualitas Mutu (QC) Pemeriksaan Progranulin	76
5.	Kualitas Mutu (QC) Pemeriksaan Granulin	77
6.	Kualitas Mutu (QC) Pemeriksaan Vaspin	78
7.	Prosedur Kerja Pemeriksaan Progranulin	79
8.	Prosedur Kerja Pemeriksaan Granulin	81
9.	Prosedur Kerja Pemeriksaan Vaspin	83

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan Keterangan
apo A-1	apolipoprotein A-1
ADAMTS	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin
CAD	coronary artery disease
CVD	cardio-vascular disease,
DM	diabetes mellitus
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	enzyme linked-immunosorbent immunoassay
FFA	free (nonesterified) fatty acids
GFR	glomerular filtration rate
HDL	high density lipoprotein
HFD	high fat diet
HMW	high molecular weight
hs-CRP	high-sensitivity C- reactive protein
IL	interleukin
IMT	indeks massa tubuh
JNK	Jun N-terminal kinase
LDL	low density lipoproteins
LP	lingkar perut
MCP-1	monosit chemoattractant protein-1
MRNA	messenger ribonucleic acid
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease
NE	neutrophil elastase
NF- B	nuclear factor kappa B
OLETF	otsuka long evans tokushima fatty
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor
PR-3	proteinase 3
RCL	reactive centre loop
ROS	reactive oxygen species
Rikesdas	riset kesehatan dasar

Lambang / singkatan	Arti dan Keterangan
SFA	Saturated Fatty Acids
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
SLPI	secretory leukocyte protease inhibitor
SM	sindroma metabolik
TDD	tekanan darah diastolik
TDS	tekanan darah sistolik
TLR	TOLL-like receptor
TNF-	tumor necrosis factor-
WAT	white adipose tissue
WHO	world health organization
Vaspin	visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor
VAT	visceral adipose tissue
VCAM	vascular cell adhesion molecule-1



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG MASALAH**

Data Rikesdas (2010), secara nasional menunjukkan bahwa masalah gizi pada penduduk dewasa di atas 18 tahun adalah: 12,6% kurus, dan 21,7% gabungan kategori berat badan lebih (BB lebih) dan obes, yang bisa juga disebut obesitas. Permasalahan gizi pada orang dewasa cenderung lebih dominan untuk kelebihan berat badan. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi penduduk dewasa kurus untuk laki-laki adalah 12,9% dan pada perempuan adalah 12,3%. Prevalensi obesitas pada laki-laki lebih rendah (16,3%) dibanding perempuan (26,9%) (Rikesdas, 2010).

Beberapa bentuk obesitas dinyatakan berhubungan dengan inflamasi sistemik tingkat rendah yang kronis. Proses inflamasi terkait obesitas dapat mengawali komplikasi seperti hipertensi, aterosklerosis, dislipidemia, resistensi insulin dan diabetes mellitus (DM) yang mengkarakterisasi sindrom metabolik (SM). Tidak semua penderita obesitas akan mengalami gangguan kardiovaskular metabolik, karena adanya peran dari jaringan adiposa. Jaringan adiposa tidak hanya berfungsi untuk menyimpan energi, tetapi juga sebagai organ endokrin yang menghasilkan adipositokin atau adipokin-

adipokin (Emanuela, F., Grazia, M, Marco, D.R., dkk., 2011, Wang, Z and Nakayama, T., 2010)

Obesitas menyebabkan ketidakseimbangan adipositokin yang mengarah terhadap penurunan ekspresi adiponektin. Adiponektin memegang peranan penting dalam mekanisme kerja insulin. Beberapa studi klinis dan eksperimental melaporkan bahwa adiponektin memiliki fungsi sebagai anti inflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin, anti diabetes, dan melindungi terhadap gangguan kardiovaskular terkait obesitas. Hipoadiponektinemia dapat terjadi pada kondisi resistensi insulin dan DM (Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T, dkk., 2006).

Progranulin merupakan faktor pertumbuhan yang diekspresikan secara luas yang diimplikasikan untuk proliferasi, perbaikan luka, perkembangan embrio, transduksi sinyal, tumorigenesis dan inflamasi. Progranulin berperan sebagai molekul kemoatraktan yang mirip dengan MCP-1, dapat berkontribusi terhadap meningkatnya infiltrasi makrofag pada omentum jaringan adiposa pada obesitas visceral. Progranulin merupakan molekul penting pada respon inflamasi. Inflamasi kronik seringkali berhubungan dengan obesitas sentral, namun, peran progranulin pada obesitas sentral, diabetes tipe 2 dan dislipidemia belum diketahui. Penelitian Young, dkk. (2011) menunjukkan adanya hubungan pengaturan bersama yang erat antara CRP dan serum progranulin dan menunjukkan bahwa progranulin merupakan biomarker baru untuk respon inflamasi kronik pada obesitas

sentral dan gangguan lain yang terkait (Youn, Byung-Soo, Bang, Sa-Ik, Kloting, Nora, dkk., 2009; ; Cenik, B., Sephton, C.F., Cenik, B. K., dkk., 2012).

Vaspin (*visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor*) merupakan anggota keluarga *serine protease inhibitor*. Isu mengenai aktivitas sebagai anti protease masih belum jelas. Penelitian Hida dkk., menunjukkan bahwa pemberian vaspin kepada tikus dapat menekan ekspresi gen leptin, resistin, dan TNF- $\alpha$ , yang meningkatkan resistensi jaringan perifer terhadap insulin dan meningkatkan ekspresi *glucose transporter-4* dan adiponektin, yang mempengaruhi resistensi insulin. Vaspin diekspresikan pada penderita obesitas. Vaspin tidak terdeteksi pada manusia yang kurus dengan toleransi glukosa normal. Penemuan ini menunjukkan ekspresi vaspin di jaringan adiposa diatur dan dapat menunjukkan respon kompensasi terkait obesitas, resistensi insulin dan DM tipe 2. Diketahui kadar vaspin meningkat pada tikus yang menderita obesitas dan resistensi insulin (Li, Q., Chen, R., Oriya, J., dkk. 2008, Auguet, Teresa, Quintero, Yunuen, Riesco, David, dkk. 2011, Koiou, E., dkk., 2011).

Inflamasi kronik yang bersifat sistemik, tingkat rendah yang terkait dengan gangguan metabolisme disebut metaflamasi. hs-CRP merupakan protein fase akut yang digunakan sebagai penanda metaflamasi. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan kadar hs-CRP berhubungan secara signifikan dengan kelainan metabolik (Rocha, V. Z., Folco, E. J., 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria dengan obesitas sentral.

## **B. PERUMUSAN MASALAH**

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

1. Apakah terdapat hubungan antara Progranulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral?
2. Apakah terdapat hubungan antara Granulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral?
3. Apakah terdapat hubungan antara Adiponektin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral?
4. Apakah terdapat hubungan antara Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral?
5. Apakah terdapat hubungan antara Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan kondisi metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.

### **2. Tujuan Khusus**

1. Menilai hubungan Progranulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
2. Menilai hubungan Granulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
3. Menilai hubungan Adiponektin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
4. Menilai hubungan Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
5. Menilai hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

### **1. Untuk Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pemahaman mengenai hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan kondisi metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.

### **2. Untuk Pengembangan Medik**

Pemahaman mengenai hubungan Progranulin, Granulin, Adiponektin dan Vaspin dengan kondisi metaflamasi (hs-CRP) diharapkan dapat menjadi dasar untuk pengembangan intervensi risiko morbiditas yang terjadi melalui jalur metaflamasi pada subyek pria dengan obesitas sentral.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. OBESITAS DAN METAFLAMASI**

Obesitas merupakan penyakit metabolik yang bersifat pandemik. WHO memperkirakan 300 juta manusia dewasa di seluruh dunia menderita obesitas dan >1 milyar kelebihan berat badan (Emanuela, F., Grazia, M, Marco, D.R., dkk., 2011).

Berdasarkan data Rikesdas 2007 dan 2010, diketahui bahwa prevalensi obesitas di Indonesia semakin meningkat. Pada tahun 2007, prevalensi obesitas umum secara nasional adalah 19,1% (8,8% BB lebih dan 10,3% obes). Secara nasional prevalensi obesitas umum pada laki-laki lebih rendah dibandingkan dengan perempuan (masing-masing 13,9% dan 23,8%) (Rikesdas, 2007).

Data pada 2010, secara nasional menunjukkan bahwa masalah gizi pada penduduk dewasa di atas 18 tahun adalah: 12,6% kurus, dan 21,7% gabungan kategori berat badan lebih (BB lebih) dan obes, yang bisa juga disebut obesitas. Permasalahan gizi pada orang dewasa cenderung lebih dominan untuk kelebihan berat badan. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi penduduk dewasa kurus untuk laki-laki adalah 12,9% dan pada perempuan

adalah 12,3%. Prevalensi obesitas pada laki-laki lebih rendah (16,3%) dibanding perempuan (26,9%) (Rikesdas, 2010).

Obesitas merupakan penyakit kronis, multifaktorial dan kompleks yang disebabkan oleh ketidakseimbangan energi dalam jangka waktu yang lama, dimana faktor genetik dan lingkungan terlibat. Beberapa bentuk obesitas dinyatakan berhubungan dengan inflamasi kronik tingkat rendah yang disebut metaflamasi, untuk membedakan dengan inflamasi yang disebabkan oleh infeksi (Wang, Z and Nakayama, T., 2010, Egger, G., 2011).

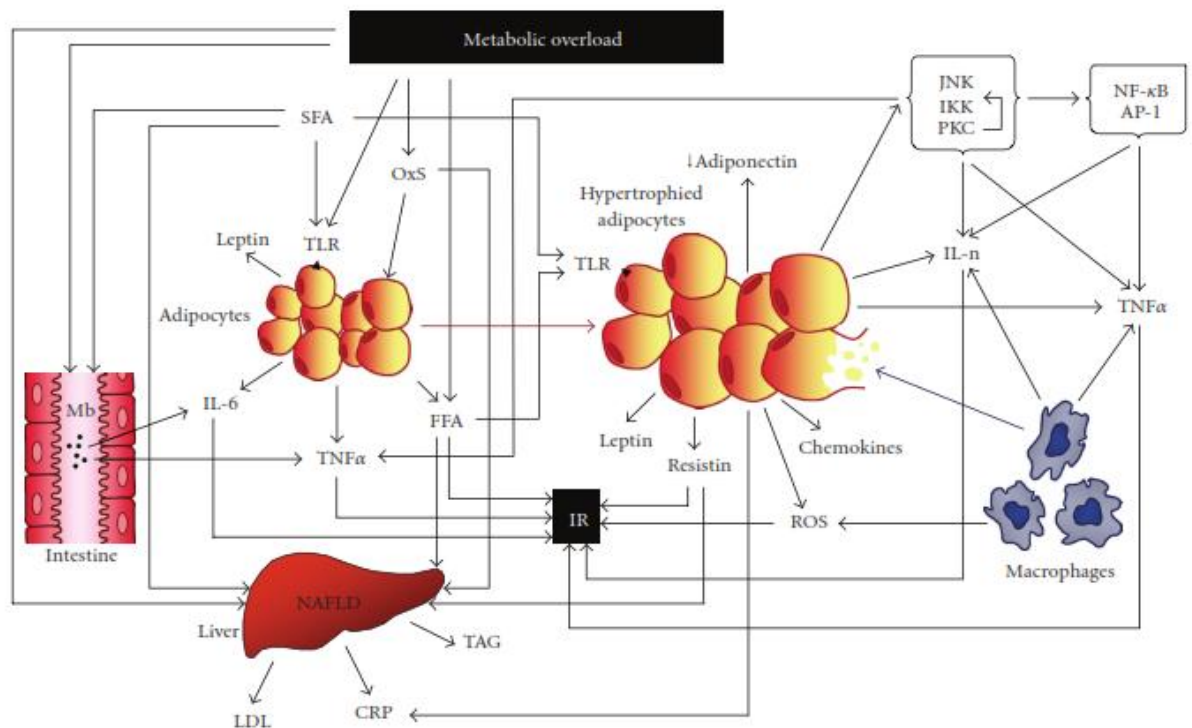
Respon inflamasi yang dipicu oleh obesitas melibatkan banyak komponen respon inflamasi klasik terhadap patogen dan melibatkan peningkatan secara sistemik sitokin inflamasi dan protein fase akut (misal C-reactive protein (CRP)) dalam sistem sirkulasi, aktivasi leukosit jaringan dan respon jaringan perbaikan (misalnya fibrosis). Sifat dari metaflamasi unik dibandingkan inflamasi lainnya (infeksi, autoimun). Sifat kronis dari obesitas menghasilkan aktivasi tingkat rendah sistem imun yang mempengaruhi keseimbangan homeostasis sistem imun (Lumeng, C. N., Saltiel, A. R., 2011).

Kebalikan dari reaksi inflamasi klasik sebagai pertahanan akut, metaflamasi dicirikan oleh kenaikan kadar marker pro inflamasi dalam jumlah kecil namun bersifat kronis dan sistemik (3-4 kali lipat). Beberapa marker yang sudah diidentifikasi yaitu *C-reactive protein* (CRP) (Egger, G. 2011).



Tidak semua penderita obesitas akan mengalami gangguan kardiovaskular metabolik, karena adanya peran dari jaringan adiposa. Pada umumnya penderita obesitas memiliki gangguan fungsi jaringan adiposa yang disebabkan interaksi faktor genetik dan lingkungan. Gangguan jaringan adiposa dapat dipertimbangkan sebagai penyebab akumulasi lemak ektopik di hati, otot dan jantung. VAT (*Visceral Adipose Tissue*) merupakan sub-depot jaringan adiposa total selain jaringan adiposa subkutan dan intermuskular. Penelitian menyebutkan jaringan adiposa tidak hanya berfungsi untuk menyimpan energi, tetapi juga sebagai organ endokrin yang menghasilkan adipositokin atau adipokin. Adipositokin merupakan polipeptida, yang utamanya diproduksi oleh VAT dan berperan dalam resistensi insulin (dengan risiko DM tipe2), metabolisme lemak, tekanan darah, koagulasi, fibrinolisis dan inflamasi (mengarah pada disfungsi endotel dan aterosklerosis) (Verrijken, A., Francque, S., Gaal, L.V., 2011).

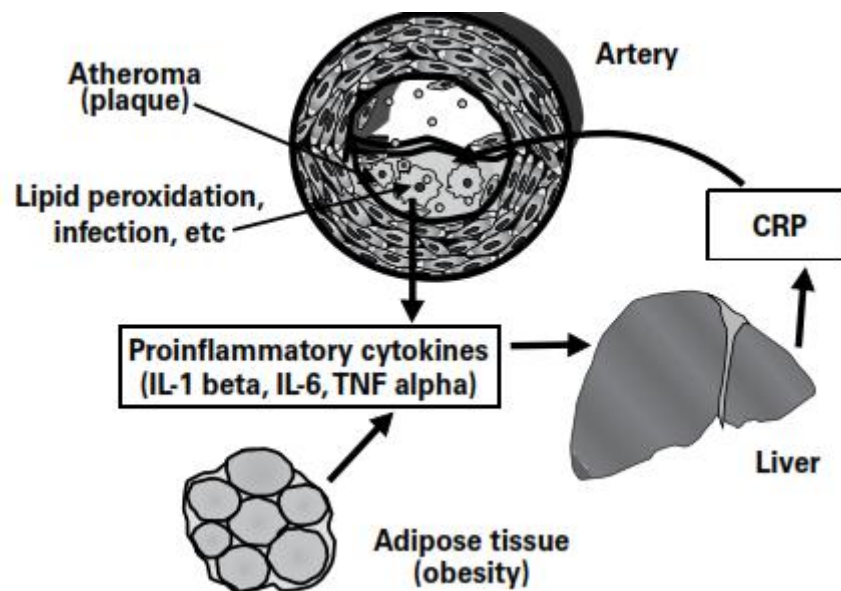
Jaringan adiposa menunjukkan suatu sistem endokrin yang dinamis, menghasilkan adipokin-adipokin yang mempengaruhi sistem imun dan metabolik. Ukuran adiposit yang meningkat juga berhubungan dengan respon inflamasi yang meningkat, dikarakterisasi oleh perubahan kadar sitokin adiposa (Papizan, James B., 2007).



Gambar 1. Mekanisme hubungan obesitas, inflamasi dan sindrom metabolik  
(Monteiro, R., Azevedo, I., 2010)

Dampak dari beban metabolik terhadap jaringan adiposa menyebabkan stres pada organel yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan adipokin, dan juga terjadi aktivasi kinase yang memungkinkan proses transkripsi gen yang terkait inflamasi dan dapat mempengaruhi pensinyalan insulin. Kondisi hipertrofi menyebabkan terjadinya ruptur pada adiposit yang kemudian menarik dan mengaktifkan makrofag yang menandai proses inflamasi melalui produksi ROS dan sitokin

pro inflamasi. Produksi adiponektin ditekan. Peningkatan konsentrasi *free (nonesterified) fatty acids* (FFA), yang berasal dari asupan dan aliran jaringan adiposa, terakumulasi di hati. Akumulasi lemak di hati menyebabkan produksi berlebih dari *low-density lipoprotein* (LDL) dan juga *interleukin-6* (IL-6) dan CRP. Konsekuensi utama adalah *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan juga berdampak pada sensitivitas insulin. *Saturated Fatty Acids* (SFA) mengaktifkan *TOLL-like receptor* (TLR) pada adiposit, menyebabkan aktivasi respon inflamasi. Lemak juga mempengaruhi permeabilitas usus dan mikrobiota, sehingga menyebabkan inflamasi sistemik. Pada umumnya, kelebihan metabolit dan sitokin pada proses ini akan mempengaruhi resistensi insulin, yaitu karakteristik utama pada sindrom metabolik (SM) (Monteiro, R., Azevedo, I., 2010).



Gambar 2. Produksi CRP oleh hati (Jialal, I., Devaraj, S., 2001)

Respon pro inflamasi menyebabkan peningkatan sekresi *IL-1 beta* dan TNF- $\alpha$ , yang kemudian menyebabkan pelepasan IL-6. Kemudian IL-6 berikatan dengan reseptor yang ada di hati menyebabkan sekresi CRP (Jialal, I., Devaraj, S., 2001)

CRP, dinamai sesuai dengan kemampuannya untuk mengendapkan *somatic C-polysaccharide* dari *Streptococcus pneumoniae*. CRP merupakan protein fase akut pertama yang disebut sebagai marker yang sensitif untuk inflamasi dan kerusakan jaringan. Sintesisnya ditingkatkan secara cepat terutama di hepatosit, dengan adanya pengaturan dari sitokin yang berasal dari tempat inflamasi. CRP plasma dihasilkan hanya oleh hepatosit di bawah pengaturan sitokin IL, namun diduga adanya sintesis lokal di tempat lain (Pepys, M. B., Hirschfield, G. M., 2003).

## **B. PROGRANULIN DAN GRANULIN**

Progranulin merupakan faktor pertumbuhan yang diekspresikan secara luas yang diimplikasikan untuk proliferasi, perbaikan luka, perkembangan embrio, transduksi sinyal, tumorigenesis dan inflamasi.

Progranulin juga dikenal sebagai granulin, acrogranin, proepithelin dan *PC cell-derived growth factor*, merupakan *593-amino acid glycoprotein*, dengan mRNA yang diekspresikan pada berbagai sel epitel baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Penyebaran mRNA mulai dari sistem hematopoietik dan pada epitel menunjukkan fungsi penting pada jaringan ini. Progranulin dapat

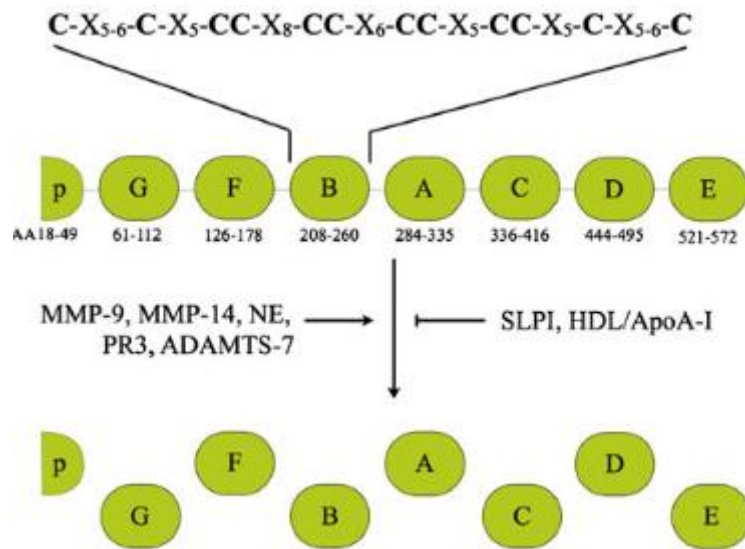
dideteksi pada darah dan cairan serebrospinal (Youn, Byung-Soo, Bang, Sa-Ik, Kloting, Nora, dkk., 2009; Cenik, B., Sephton, C.F., Cenik, B. K., dkk. 2012.).

Progranulin merupakan molekul penting pada respon inflamasi dan dapat terlibat pada inflamasi sub klinik kronik yang terkait obesitas dan DM tipe 2. Meskipun demikian, peran dari progranulin pada obesitas sentral dan akibatnya belum diketahui (Youn, Byung-Soo, Bang, Sa-Ik, Kloting, Nora, dkk., 2009; Cenik, B., Sephton, C.F., Cenik, B. K., dkk. 2012)

Hewan coba obes menunjukkan hubungan antara ukuran sel adiposit dengan jumlah makrofag di *white adipose tissue* (WAT). MCP-1 diketahui sebagai faktor penarik makrofag ke dalam jaringan adiposa. Hubungan antara progranulin dan infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa membuat dugaan bahwa progranulin merupakan protein kemoatraktan baru dalam perekrutan monosit ke dalam jaringan adiposa. Penelitian Young, dkk. menyatakan bahwa progranulin berkontribusi pada komunikasi antara adiposit dan makrofag di dalam jaringan adiposa. Ekspresi progranulin yang meningkat pada lemak viseral dapat menunjukkan disfungsi interaksi adiposit dan makrofag (Youn, Byung-Soo, Bang, Sa-Ik, Kloting, Nora, dkk., 2009; Cenik, B., Sephton, C.F., Cenik, B. K., dkk. 2012).

Progranulin dapat dipotong menjadi granulin tunggal oleh MMP-9, MMP-14, NE, PR3 dan ADAMTS-7. Beberapa faktor anti inflamasi seperti *secretory leukocyte protease inhibitor* (SLPI) dan HDL / Apo A-1 berikatan

dan melindungi progranulin dari proses proteolitik oleh neutrofil ataupun protease yang dilepaskan makrofag (Muynck, L. D, Damme, P.V., 2011).



Gambar 3. Struktur Pemotongan Progranulin (Muynck, L. D, Damme, P.V., 2011).

Penelitian Youn, kadar progranulin dalam sistem sirkulasi berkorelasi dengan IMT, masa lemak total dan lemak viseral, menunjukkan bahwa kadar progranulin ini menggambarkan kondisi inflamasi kronik pada obesitas. Adanya hubungan signifikan antara progranulin dan A1C, kolesterol total, MCP-1, dan CRP. Adanya hubungan pengaturan yang dekat antara CRP dan progranulin menunjukkan kemungkinan progranulin sebagai biomarker baru pada respon inflamasi kronik pada obesitas dan gangguan yang terkait obesitas (Youn, Byung-Soo, Bang, Sa-Ik, Kloting, Nora, dkk., 2009).

Secara *in vitro* dan *in vivo*, progranulin menginduksi resistensi insulin melalui IL-6. Ekspresi IL-6 di jaringan adiposa diketahui berkontribusi dalam terjadinya inflamasi kronik, seperti obesitas. Diketahui bahwa kadar IL-6 meningkat pada subyek obesitas dan DM dan sekresi utama dari IL-6 terjadi di jaringan adiposa. Penelitian pada tikus HFD (*High Fat Diet*) menunjukkan adiposa sebagai sumber utama peningkatan kadar progranulin, dimana diduga pula bahwa progranulin dapat menginduksi ekspresi IL-6 pada jaringan adiposa pada obesitas (Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., dkk., 2012).

Progranulin merupakan protein yang terkait dengan proses inflamasi dan merupakan kandidat kuat sebagai adipokin yang terlibat pada resistensi insulin. Fungsi fisiologi dan patofisiologi progranulin cukup kompleks, dimana progranulin dapat menunjukkan peran anti inflamasi dan pro inflamasi. Penelitian menduga bahwa protein berantai penuh memiliki aktivitas anti inflamasi sedangkan potongan dari proses proteolitik menghasilkan granulin yang bersifat pro inflamasi. Namun demikian, diketahui juga bahwa progranulin meningkat pada saat terjadi resistensi insulin pada percobaan *in vivo* dan *in vitro* dan progranulin menginduksi ekspresi IL-6. Oleh karena itu, progranulin pada jaringan adiposa berperan dalam inflamasi kronik yang terkait resistensi insulin dan obesitas. Penelitian menunjukkan progranulin berikatan dengan reseptor TNF dan mencegah hewan tikus dari kejadian inflamasi arthritits dengan menghambat interaksi TNF- dengan reseptornya.

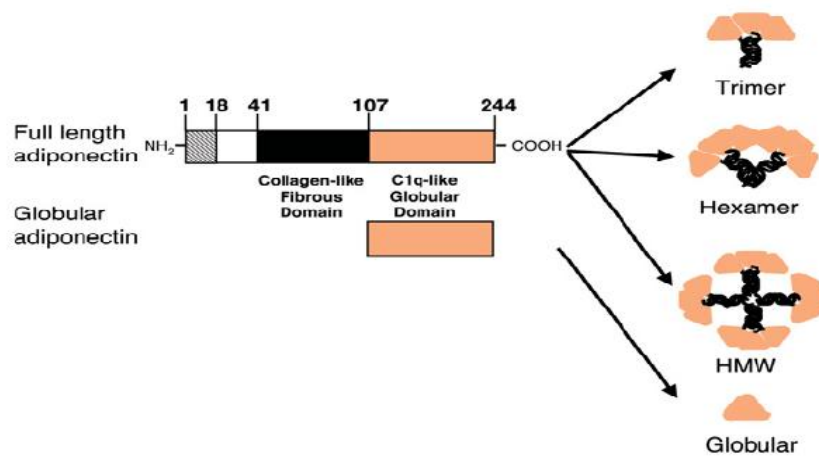
Oleh karena itu, adalah hal yang mungkin jika progranulin memiliki peran ganda dalam proses inflamasi, yaitu sebagai pro inflamasi atau anti inflamasi pada jaringan yang berbeda (Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., dkk., 2012).

### C. ADIPONEKTIN

Jaringan adiposa mensintesis dan mensekresikan berbagai macam protein disebut sebagai adipokin yang mempunyai berbagai macam fungsi fisiologis, struktur protein dan berperan penting dalam metabolisme. Adipokin tersebut bisa berupa sitokin, faktor pertumbuhan dan protein komplemen, termasuk protein yang berperan dalam tekanan darah, homeostasis vaskular, metabolisme lemak, homeostasis gula dan angiogenesis (Trayhurn dkk, 2004)

Adiponektin berukuran panjang terdiri dari 244 asam amino termasuk *collagen-like fibrous domain* pada *N-terminus* dan *C1q-like globular domain* pada *C-terminus*. Pada plasma, adiponektin bergabung melalui domain kolagen membentuk kompleks multimer, misalnya trimer dan heksamer, dan *high-molecular-mass* (HMW). Adiponektin dalam bentuk kecil yang mengandung domain globular juga terdapat di plasma dalam jumlah yang sangat sedikit (Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T., dkk.. 2006).

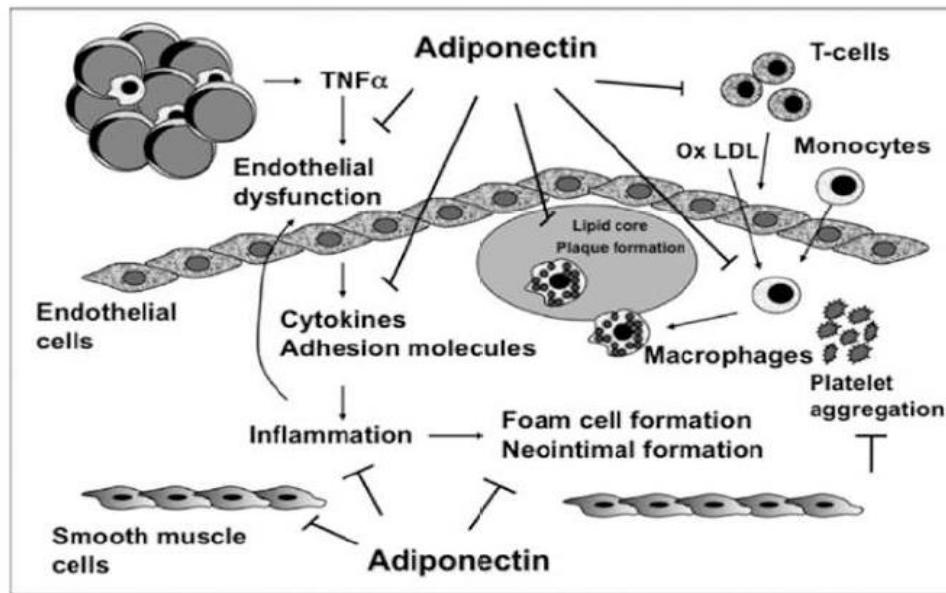




Gambar 4. Domain dan Struktur Adiponektin (Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T., dkk. 2006)

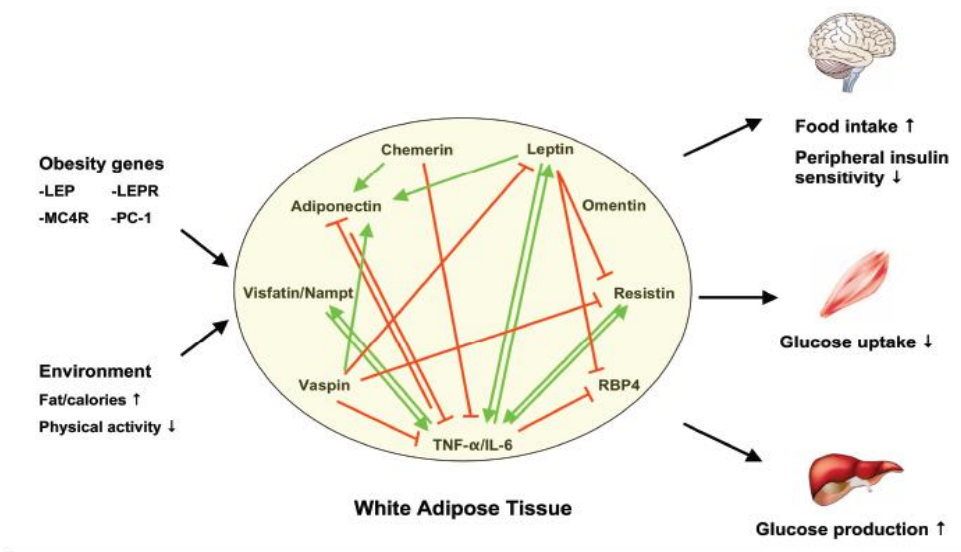
Adiponektin memiliki 3 oligomer berbeda dengan fungsi biologis yang berbeda. Reseptor utama adalah AdipoR1 dan AdipoR2. Adiponektin dihasilkan oleh adiposit dan kadarnya menurun pada penderita obesitas. Juga diketahui kadar adiponektin rendah pada resistensi insulin. Adiposit akan menghasilkan adiponektin kadar tinggi dengan efek anti inflamasi, (terutama pada plak aterosklerosis) karena adanya supresi TNF- $\alpha$  dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan interferon- $\gamma$ , bersamaan dengan induksi faktor anti inflamasi lainnya seperti antagonis reseptor IL-1. Secara *in vivo*, diketahui adiponektin meningkatkan konsumsi energi dan oksidasi asam lemak pada hati dan otot, yang mengurangi kandungan trigliserida dalam jaringan, yang kemudian meningkatkan sensitivitas insulin (Wang, Z dan Nakayama, T., 2010)

Adiponektin meningkatkan efek antiaterogenik dan anti inflamasi dari ekspresi dan fungsi gen pada dinding pembuluh. Adiponektin menurunkan ekspresi molekul adhesi pada sel-sel endotel dan secara langsung memperbaiki disfungsi endotel. Adiponektin mengurangi proliferasi yang tergantung reseptor pada sel otot halus vaskular. Adiponektin mengurangi akumulasi lemak, menurunkan/menekan ekspresi *scavenger receptor* di makrofag dan meningkatkan polarisasi makrofag, dimana semuanya berperan dalam aktivitas anti inflamasi. Kadar serum adiponektin total dan adiponektin *high molecular weight (HMW)* berhubungan dengan biomarker inflamasi, resistensi insulin dan fungsi endotel, yang kesemuanya merupakan faktor risiko CVD (Wang, Z and Nakayama, T., 2010)



Gambar 5. Efek Adiponektin dalam Sirkulasi (Gustafson, B. 2010).

Adiponektin mempunyai efek pada beberapa jaringan yang berbeda, antara lain di otot, menetralkan resistensi insulin; pada pembuluh arteri, mengurangi aterosklerosis dan ketebalan media intima, mengurangi kerja inflamasi pada beberapa tingkatan, mengurangi ekspresi TNF- dari *E-selectin*, *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)* dan IL-8 pada sel endotel aorta, menghambat aktivasi TNF- dari faktor-kB (NFkB) dan mencegah proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos, menghambat pembentukan sel-sel busa (akumulasi lipid di makrofag) dan juga agregasi platelet dan rekrutmen sel T, regulator penting untuk *endothelial NO synthase*, penentu utama fungsi endotel dan angiogenesis (Gustafson, B. 2010).



Gambar 6. Interaksi Adipokin (Rabe dkk., 2008)

Adiponektin dan TNF- saling mempengaruhi sintesis dan aktivitas satu dengan lainnya, sehingga menciptakan keadaan fisiologi yang seimbang. Kelebihan nutrisi menyebabkan aktivasi alur inflamasi sehingga terjadi ketidakseimbangan yang mengarah terhadap penurunan ekspresi adiponektin.

#### **D. VASPIN**

Vaspin (*visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor*) merupakan anggota keluarga *serine protease inhibitor*. Vaspin cDNA diisolasi dari jaringan *visceral white adipose* tikus *Otsuka Long Evans Tokushima Fatty* (OLETF), model hewan dengan obesitas abdomen dan DM tipe 2. Vaspin diekspresikan tinggi pada adiposit tikus saat obesitas dan konsentrasi insulin plasma pada keadaan tinggi. Vaspin meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus. Namun, efek vaspin untuk sensitivitas insulin pada manusia masih belum jelas dan hubungan antara vaspin dan indeks massa tubuh (IMT) juga tidak jelas (Auguet, Teresa, Quintero, Yunuen, Riesco, David, dkk. 2011).

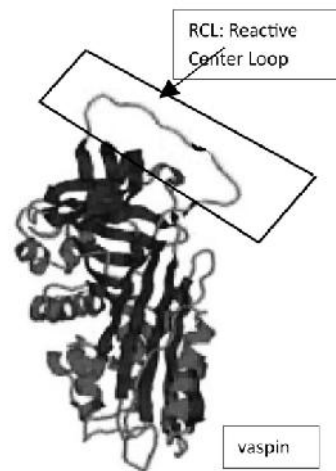
Hasil penelitian menyebutkan: 1) konsentrasi vaspin plasma lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, 2) konsentrasi vaspin dalam plasma signifikan lebih tinggi pada pria dengan SM dibandingkan pada pria tanpa SM, 3) IMT, lingkaran pinggang, konsentrasi Trigliserida dan persen lemak tubuh berkorelasi positif dengan konsentrasi vaspin plasma pada pria, 4) Di

antara pria dengan DM, konsentrasi vaspin lebih rendah pada subjek dengan durasi DM yang lebih lama atau dengan komplikasi mikrovaskular, 5) konsentrasi vaspin plasma berhubungan secara signifikan dengan adanya aterosklerosis koroner pada wanita. Konsentrasi vaspin plasma secara signifikan lebih tinggi pada wanita, dimana mendukung penelitian sebelumnya yang menunjukkan perbedaan vaspin serum karena perbedaan gender (Choi, Sung Hee, dkk., 2011).

Vaspin diekspresikan pada penderita obesitas berhubungan dengan massa jaringan adiposa. Vaspin tidak terdeteksi pada manusia yang kurus dengan toleransi glukosa normal. Penemuan ini menunjukkan ekspresi vaspin di jaringan adiposa diatur dan dapat menunjukkan respon kompensasi terkait obesitas, resistensi insulin dan DM tipe 2 (Koiou, E., dkk., 2011).

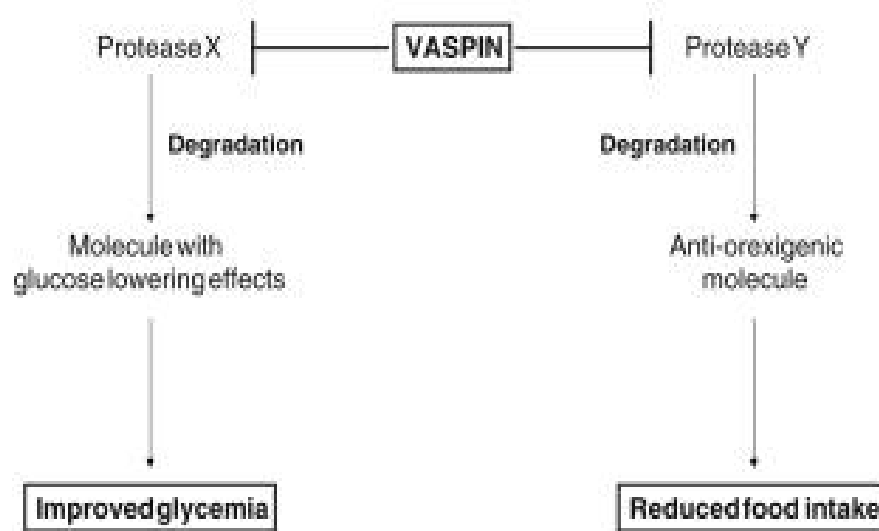
Pemberian vaspin rekombinan manusia menunjukkan secara signifikan memperbaiki sensitivitas insulin dan toleransi glukosa serta ekspresi sebaliknya dari gen yang menyebabkan resistensi insulin pada tikus obes. Dapat diduga bahwa produksi vaspin sebagai antagonis kerja suatu protease yang tidak diketahui (protease yang mengganggu kerja insulin). Walaupun beberapa isu mengenai aktivitas sebagai antiprotease masih belum jelas, hal ini menunjukkan adanya potensi biomarker untuk obesitas dan gangguan resistensi insulin. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui perannya terhadap etiologi obesitas dan DM tipe 2 (Li, Q., Chen, R., Oriya, J., dkk. 2008).

Jenis kelamin merupakan prediktor independen untuk nilai vaspin dalam sirkulasi pada kelompok studi (Li, Q., Chen, R., Oriya, J., dkk. 2008).



Gambar 7. Struktur Molekul Vaspin (Koiou, E., dkk., 2011)

Serpin menghambat protease serin dengan sistem yang unik. Serpin memiliki *reactive centre loop* (RCL) yang dipresentasikan ke protease target sebagai *pseudosubstrate*. Sekuens asam amino RCL menentukan protease serin yang akan dihambat. Ikatan protease dan RCL menyebabkan perubahan konformasi serpin yang kemudian merusak bentuk *reactive centre* protease dan menginaktivasinya. Protease target belum dapat diidentifikasi. Percobaan dengan rekombinan vaspin manusia diketahui tidak dapat menghambat aktivitas protease tripsin dan protease umum lainnya. Penelitian terbaru memberikan dugaan bahwa vaspin merupakan gen kandidat untuk gangguan metabolisme glukosa (Bluher, M., 2012. Koiou, E., dkk., 2011)



Gambar 8. Mekanisme Kerja Vaspin yang Diusulkan (Bluher, M., 2012)

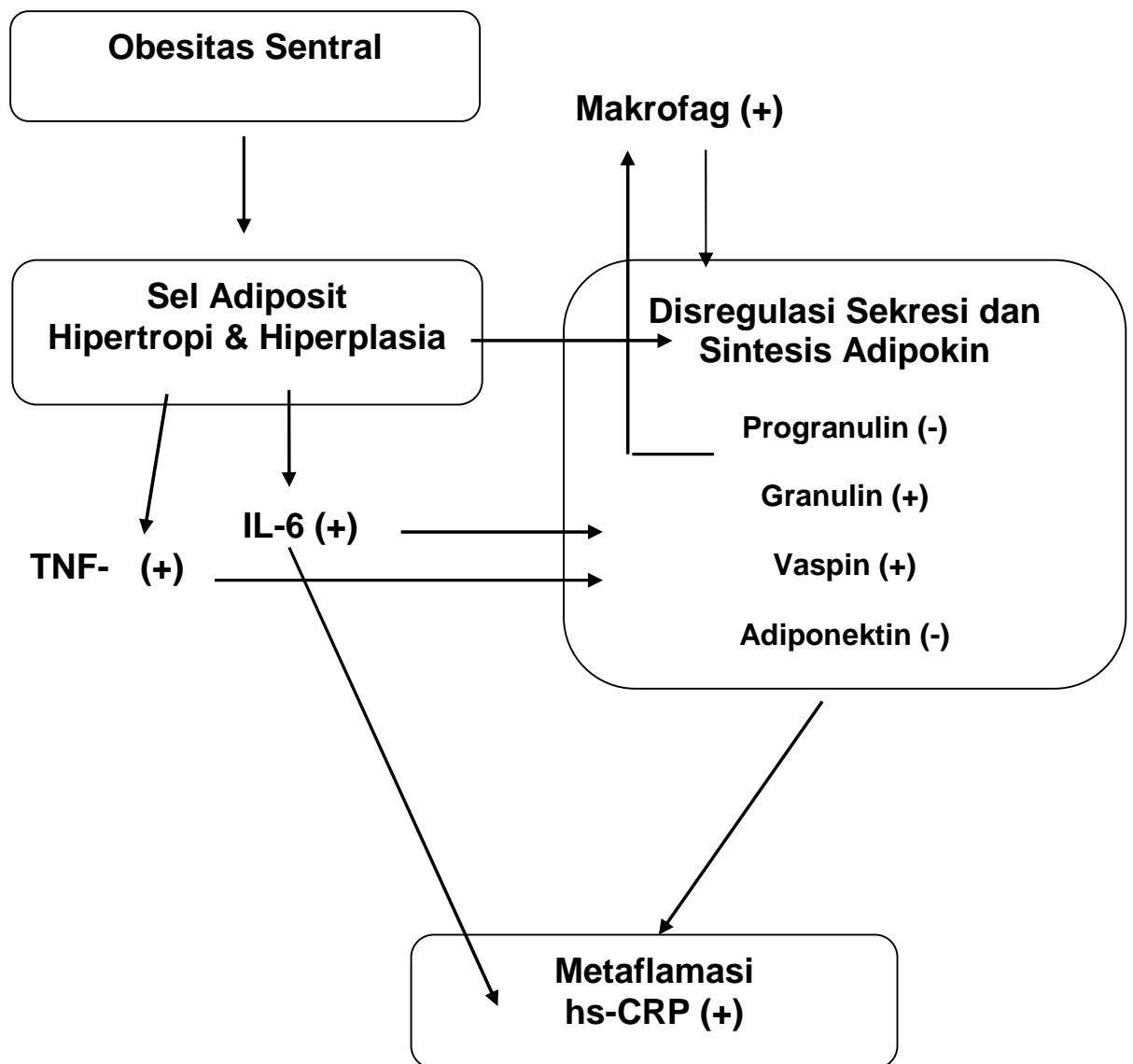
Vaspin menghambat protease yang mendegradasi molekul penurun glukosa seperti halnya faktor *anti-orexigenic*. “Protease X” dan “Protease Y” bisa merupakan molekul yang sama (Bluher, M., 2012).

Penelitian Hida dkk. menunjukkan pemberian vaspin kepada tikus dapat menekan ekspresi gen untuk adipokin leptin, resistin, dan TNF- $\alpha$ , yang meningkatkan resistensi jaringan perifer terhadap insulin dan meningkatkan ekspresi *glucose transporter-4* dan adiponektin, yang mempengaruhi resistensi insulin. Penemuan ini mendukung hipotesa bahwa vaspin *down-modulate* ekspresi gen yang berhubungan dengan resistensi insulin (Koiou, E., dkk., 2011).

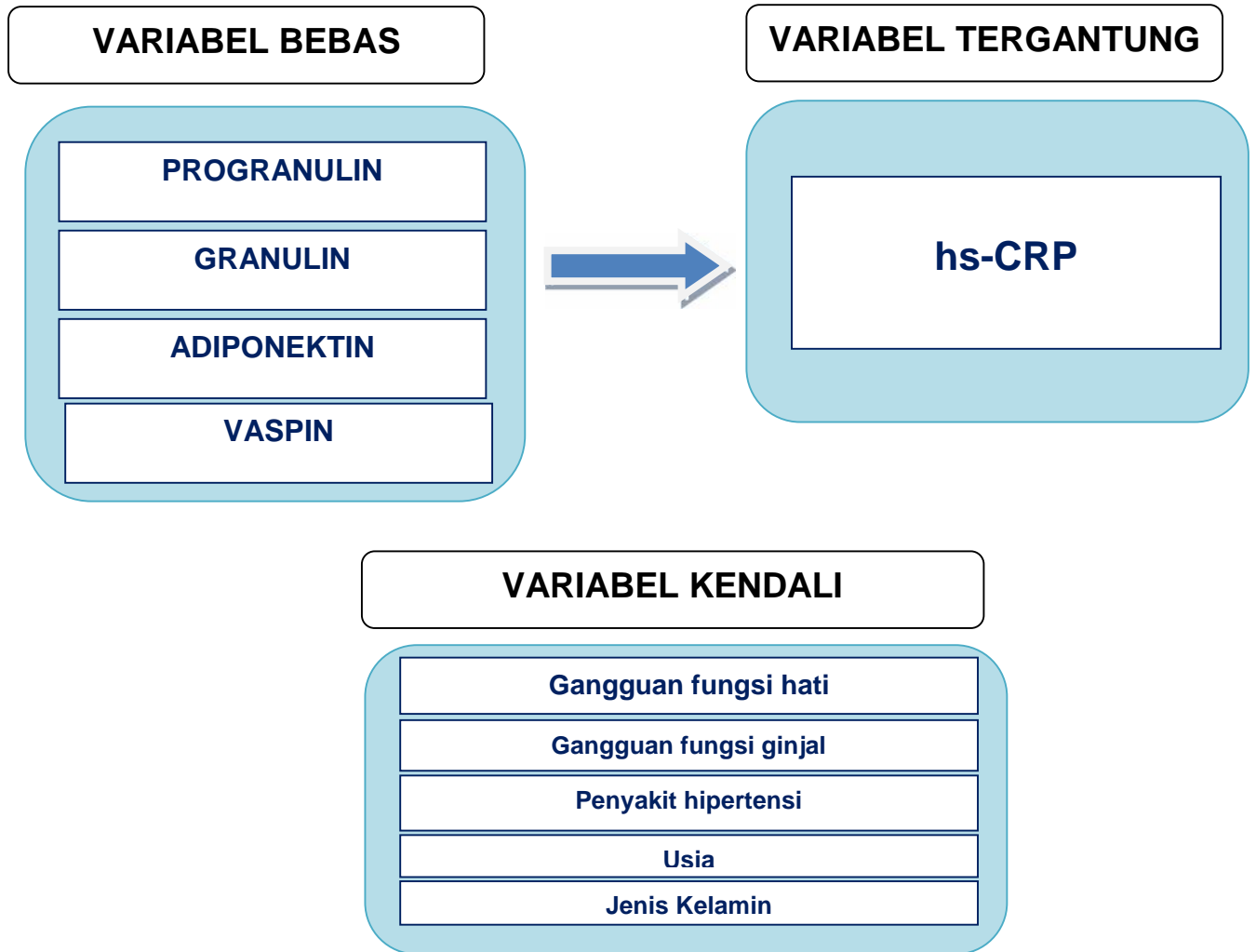
Vaspin secara spesifik berada di jaringan adiposa matang yang diisolasi dari depot lemak, dimana ekspresinya tidak ditemukan pada sel vaskular atau sel endotel stromal. Kadar vaspin secara signifikan meningkat pada tikus yang menderita obesitas dan resistensi insulin. Namun, ekspresi vaspin menurun saat tikus mengalami DM dan kehilangan berat badan. Oleh karena itu, diusulkan bahwa vaspin merupakan mekanisme kompensasi sebagai respon terhadap menurunnya sensitivitas insulin (Gonzalez, C. R., Caminos, J. E., Vazquez, M. J., dkk. 2009)



## E. KERANGKA TEORI



## F. KERANGKA KONSEP



## **G. VARIABEL PENELITIAN**

1. Variabel Bebas : Progranulin, Granulin, Adiponektin, Vaspin
2. Variabel Tergantung : hs-CRP

## **H. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terdapat korelasi negatif antara Progranulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
2. Terdapat korelasi positif antara Granulin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
3. Terdapat korelasi negatif antara Adiponektin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
4. Terdapat korelasi negatif antara Vaspin dengan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.
5. Terdapat hubungan antara Progranulin, Adiponektin, Vaspin dan metaflamasi (hs-CRP) pada pria obesitas sentral.