

**PENGARUH PEMBERIAN *FISH OIL* DAN KURKUMIN
TERHADAP RESISTENSI INSULIN DAN ADIPONEKTIN
MENCIT OBES**

***EFFECTS OF DIETARY FISH OIL AND CURCUMIN ON
INSULIN RESISTANCE AND ADIPONECTIN IN OBESE
MICE***

MARDIANA

Nomor Pokok : P1507208104



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)**

**PROGRAM STUDI BIOMEDIK
PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

UJIAN AKHIR MAGISTER (S2)

Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*)

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**PENGARUH PEMBERIAN *FISH OIL* DAN KURKUMIN
TERHADAP RESISTENSI INSULIN DAN ADIPONEKTIN MENCIT
OBES**

Disetujui untuk diseminarkan :

Nama : dr. Mardiana

Nomor Pokok : P1507208104

Hari / Tanggal : Jumat / 11 Mei 2012

Tempat : Ruang Pertemuan Bagian Ilmu Gizi Klinik

Lt.5 RSP

Makassar, 7 Mei 2012

Pembimbing I

Pembimbing II

dr.AgussalimBukhari,M.Med,Ph.D,Sp.GK
Prof.Dr.dr.SuryaniAs'ad,M.Sc,Sp.GK

Anggota

Ketua

Mengetahui,
Ketua Konsentrasi,
PPDS Terpadu
(*Combined Degree*)FK.UNHAS

Prof. Dr.dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

NIP. 19520923 197903 1 003

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanallahu Wata A'la yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Gizi Klinik pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan tesis ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK dan dr. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK sebagai pembimbing materi yang senantiasa membimbing, dan juga telah memberikan kesempatan dalam penelitian Risbin Iptekdok kepada penulis.

Ucapan terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada Prof. dr. Nurpudji Astuti, M.P.H., Sp.GK sebagai ketua bagian dan Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc.,Ph.D., Sp.GK, sebagai pembimbing akademik. yang telah membimbing selama menjalani pendidikan penulis sampai selesainya tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada

:

- 1. Prof. Dr. dr. R. Satriono, M.Sc., Sp.A(K), Sp.GK ,
Dr.dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD KMED, Dr. dr.**

Ilhamjaya Patellongi, M.Kes atas bimbingan untuk perbaikan tesis ini.

- 2. Bapak Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.**
- 3. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.**
- 4. Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.**
- 5. Direktur Rumah Sakit Universitas Hasanuddin atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.**
- 6. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya atas kesediaannya memberikan**

kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di laboratorium hewan dan laboratorium penelitian Universitas Hasanuddin.

- 7. Teman sesama tim dalam penelitian Risbin Iptekdok 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan staf Litbangkes Depkes Republik Indonesia.**
8. Orang tua ayah almarhum Abd Madjid Gani, dan doa dan restu ibu Siti Aminah yang selalu mendampingi disetiap langkah penulis.
9. Suami Harris Lukman dan putra putri penulis, Putri Ranti, Fadhil Ahmad dan Khansa Munifah yang senantiasa penuh kesabaran dan pengertian mendoakan, memberikan bantuan dorongan semangat serta mendampingi penulis dalam menjalani pendidikan dan penyelesaian penulisan tesis ini.
- 10. Semua teman sejawat peserta Pendidikan Pascasarjana di Bagian Gizi Klinik atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan..**
- 11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.**

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat di masa mendatang. Tak lupa

penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan
 dalam penulisan ini karena penulis menyadari
 sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih
 jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Mei

2012

Mardiana

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1 Latar-belakang masalah	1
I.2 Rumusan masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6

I.3.2	Tujuan Khusus	6
I.4	Hipotesis Penelitian.....	7
I.5	Manfaat Penelitian.....	8
BAB II.	TINJAUAN KEPUSTAKAAN	
II.1	Obesitas sebagai Proses Inflamasi.....	9
II.2	Resistensi Insulin pada Obesitas	16
II.3	Efek Adiponektin Terhadap Sensitivitas Insulin....	24
II.4	Efek kurkumin Terhadap Sensitivitas Insulin	33
II.5	Efek <i>Fish Oil</i> Terhadap Sensitivitas Insulin...	38
II.6	Efek Metformin Terhadap Sensitivitas Insulin...	46
BAB III.	KERANGKA KONSEP	47
BAB IV.	METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1	Desain Penelitian	48
IV.2	Tempat dan waktu penelitian.....	48
IV.3	Subyek Penelitian	48
IV.4	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> ...	49
IV.5	Alat dan Bahan Penelitian.....	49
IV.6	Prosedur Penelitian.....	50
IV.7	Cara Pengumpulan Data	58
IV.8	Identifikasi Variabel	58
IV.9	Definisi Operasional.....	59
IV.10	Analisis Data Dan Uji Statistik.....	62
IV.11	Alur Penelitian.....	63
BAB V.	HASIL DAN PEMBAHASAN	
V.1	Hasil	64
V.2	Pembahasan.....	84
BAB VI.	SARAN DAN KESIMPULAN	
VI.1	Kesimpulan.....	94
VI.2	Saran	95
	DAFTAR PUSTAKA	96
	LAMPIRAN	108

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti kata singkatan
BAT :	<i>Brown adipose tissue</i>
WAT :	<i>White adipose tissue</i>
MCP-1:	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
TNF- α :	<i>Tumor necrosis factor α</i>
IL-6 :	<i>Interleukin 6</i>
PAI-1 :	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>

CRP	:	<i>C-reactive protein</i>
IL-1 β	:	<i>Interleukin 1β</i>
JNK	:	<i>Jun N-terminal kinase</i>
Nf κ B	:	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
DMT2	:	<i>Diabetes melitus tipe 2</i>
WHO	:	<i>World health organization</i>
GLUT4	:	<i>Glucose transporter 4</i>
LPL	:	<i>Lipoprotein lipase</i>
G-6-P	:	<i>Glukosa-6-fosfat</i>
VLDL	:	<i>Very low density lipoprotein</i>
FSIVGTT:		<i>Frequently sampled intravenous glucose tolerance</i>
<i>test</i>		
TGT	:	<i>Toleransi glukosa terganggu</i>
TTG/GTT	:	<i>Tes toleransi glukosa</i>
TTI/ITT:		<i>Tes toleransi insulin</i>
Acrp30:		<i>Adipocyte complement-related protein of 30 kDa</i>
LMW	:	<i>Low molecular weight</i>
MMW	:	<i>Middle molecular weight</i>
HMW	:	<i>High molecular weight</i>
PPAR α :		<i>Peroxisome proliferator activated receptor α</i>
PPAR γ :		<i>Peroxisome proliferator activated receptor γ</i>

AMP kinase:	<i>Activated protein kinase</i>
ACC :	<i>Acetyl coenzyme-A carboxylase</i>
mRNA :	<i>Massenger ribonucleic acid</i>
VCAM-1 :	<i>Vascular cell adhesion mollecular</i>
RIA :	<i>Radioimunoassay</i>
ELISA :	<i>Enzym-linked immunosorbent assay</i>
IMT :	<i>Indeks massa tubuh</i>
LDL :	<i>Low-density lipoprotein</i>
HDL :	<i>High-density lipoprotein</i>
QRT-PCR :	<i>Quantitative real-time polymerase chain reaction</i>
DNA :	<i>Deoxynucleic acid</i>
LD50 :	<i>Lethal dose</i>
IL-10 :	<i>Interleukin 10</i>
SOCS-3:	<i>Suppressor of cytokine signaling proteins 3</i>
CCR-2:	<i>Chemokine (C-C motif) receptor 2</i>
EPA :	<i>Asam eicosa-pentanoat</i>
DHA :	<i>Asam docosa-heksanoat</i>
PUFA :	<i>Polyunsaturated fatty acid</i>
SREBP-1 :	<i>Sterol regulatory element binding protein 1</i>
FAS :	<i>Fatty acid synthase</i>
ACO :	<i>Acyl-Coa oxidase</i>

LPL	:	<i>Lipoprotein lipase</i>
CPT-1	:	<i>Carnitine palmitoyltransferase-1</i>
PG	:	<i>Prostaglandin</i>
COX2	:	<i>Cyclooxygenase2</i>
LOX5	:	<i>Lipoxygenase</i>

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis inflamasi pada obesitas.....	14
Gambar 2. Jaringan adiposa obes dan adipositokin.....	15
Gambar 3. Resistensi insulin dan adiponektin.....	26
Gambar 4. Struktur adiponektin.....	26
Gambar 5. Mekanisme kerja adiponektin.....	29
Gambar 6. Struktur kurkumin	35
Gambar 7. Mekanisme kurkumin menghambat inflamasi.....	36
Gambar 8. Mekanisme <i>fish oil</i> menghambat inflamasi.....	41
Gambar 9. Metabolisme omega 3 dan 6.....	45
Gambar 9. Total asupan energi.....	61
Gambar 10. Berat badan awal.....	65
Gambar 11. Berat badan setelah diet tinggi lemak.....	67
Gambar 12. Perubahan berat badan setiap minggu.....	71
Gambar 13. Berat badan akhir intervensi.....	72
Gambar 14. Tes toleransi glukosa.....	74
Gambar 15. Tes toleransi insulin.....	79
Gambar 16. Kadar dan ekspresi gen adiponektin.....	83

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 . Komposisi diet normal dan diet tinggi lemak.....	65
Tabel 2. Karakteristik berat badan awal.....	66
Tabel 3. Perubahan berat badan mencit selama intervensi...	68
Tabel 4 Pemeriksaan tes toleransi glukosa.....	72
Tabel 5. Pemeriksaan tes toleransi Insulin.....	76
Tabel 4 Ekspresi gen adiponektin.....	81
Tabel 5. Kadar adiponektin.....	82

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Komposisi diet normal.....	108
Lampiran 2 . Komposisi diet tinggi lemak.....	109
Lampiran3..Rekomendasi persetujuan etik.....	110

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak secara berlebihan dari yang diperlukan untuk fungsi tubuh yang normal. Obesitas telah menjadi pandemi global di seluruh dunia dan dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai masalah kesehatan kronis terbesar pada orang dewasa (Soegih R, 2009). Pada tahun 2003 Badan Kesehatan Dunia (WHO) menunjukkan data bahwa 17,5% populasi Indonesia dikategorikan over weight (kegemukan) dan 4,7% obesitas. Apabila digunakan klasifikasi obesitas untuk orang Asia yaitu indeks massa tubuh lebih dari 25 kg/m², maka hasilnya menjadi 48,97% pria dan 40,65% wanita (Nugraha, 2009).

Hasil penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa jaringan adiposa bukan hanya sebagai tempat penyimpanan lemak, tetapi juga merupakan organ endokrin yang berperan penting dalam interaksi dengan signal endokrin, metabolik dan inflamasi untuk mengatur homeostasis energi. Penelitian membuktikan sel lemak (adiposa) mengsekresi berbagai macam protein ke dalam sirkulasi. Protein ini secara kolektif disebut sebagai adipositokin, yang sekarang lebih sering disebut sebagai adipokin, yaitu leptin, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), adipsin, resistin, dan adiponektin. Tidak seperti yang lainnya, adiponektin ternyata unik oleh karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Matsuzawa Y, 2004).

Jaringan lemak mempunyai dua fungsi yaitu sebagai tempat penyimpanan lemak dalam bentuk trigliserida, dan sebagai organ endokrin. Sel lemak menghasilkan berbagai hormon yang disebut juga adipositokin (adipokin) yaitu leptin, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-alfa), interleukin-6 (IL-6), resistin, dan adiponektin. Hormon-hormon tersebut berperan juga pada terjadinya resistensi insulin.

Pada kondisi obesitas akan terjadi penurunan konsentrasi adiponektin. Penurunan kadar adiponektin diduga berperan dalam patogenesis resistensi insulin terlepas apakah termasuk kategori obesitas atau tidak,

penyakit kardiovaskular yang terkait dengan obesitas. (Yildiz BO, 2004; Chandran M, 2003; Trujillo ME, 2005) Konsentrasi adiponektin disimpulkan ada hubungan yang kuat dengan obesitas sentral dan resiko penyakit kardiovaskuler (Smith, 2006). Obesitas sentral mempunyai risiko hipoadiponektinemia 5 kali lebih besar dibandingkan dengan non obesitas sentral (Gotera, 2006).

Adiponektin merupakan salah satu dari banyak faktor spesifik jaringan adiposa. Adiponektin berperan memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat peradangan vaskuler. Kadar adiponektin di dalam plasma secara bermakna menurun pada subyek yang mengalami obesitas, resistensi insulin, dan pengidap diabetes melitus tipe 2 (Roberto B, 2004).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa aktivasi AMP kinase merupakan bagian dari efek signalling dari adiponektin. AMP kinase akhir-akhir ini, dianggap sebagai komponen yang berperan dalam mekanisme kerja metformin sehingga diduga adiponektin mempunyai efek metabolik anti diabetik melalui peningkatan sensitivitas insulin (Fernandez-Real, 2004).

Secara garis besar dampak adiponektin terhadap respon inflamasi adalah menghambat produksi TNF- α , sehingga dianggap adiponektin adalah antiinflamasi (Chandran M, 2003). Adiponektin juga menurunkan kadar trigliserida hati dan otot melalui peningkatan ekspresi gen *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR) α dan γ (Chan NN, 2005).

Saat ini penelitian kurkumin lebih difokuskan pada mekanisme efek molekulernya. Kurkumin sebagai zat aktif yang terdapat pada ekstrak kurkuma diketahui mempunyai sifat antiinflamasi dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10 pada hewan coba (Sharma S, 2007). Kurkumin juga dilaporkan mempunyai efek antiinflamasi yang diperlihatkan dengan memicu ekspresi PPAR γ (Leu TH, 2002) .

Fish oil yang banyak mengandung n-3 sebagai prekursor EPA dan DHA telah dibuktikan dalam beberapa penelitian mempunyai efek anti-inflamasi. Penelitian oleh Neschen melaporkan fish oil 27% dalam diet binatang percobaan dapat memicu sekresi adiponektin secara tidak langsung, yaitu melalui jalur PPAR- γ dan PPAR- α (Neschen, 2006).

Kurkumin dan *fish oil* keduanya merupakan bahan alami yang berlimpah di tanah air kita, pemanfaatan keduanya perlu dilakukan untuk memberi manfaat bagi kita semua. Dari beberapa bukti diatas bahwa efek *fish oil* dan kurkumin sebagai antiinflamasi maka penelitian

ini saya anggap penting dilakukan sehingga nantinya keduanya dapat direkomendasikan sebagai suplementasi bagi penderita obes.

Penelitian ini dilakukan pada mencit mengingat penelitian hewan perbedaan faktor genetik dapat dikendalikan dan pengaruh rancu dari lingkungan dapat diminimalisasi sehingga patomekanisme penyakit dapat menjadi lebih baik ditelusuri dibanding penelitian manusia.

Menurut pengetahuan kami, belum pernah ada penelitian untuk membandingkan efek gabungan keduanya dengan melihat peningkatan sensitivitas insulin berdasarkan mekanisme peningkatan kadar adiponektin dengan kontrol positif obat antidiabetes metformin pada mencit obes maka kami anggap sebagai nilai novel penelitian ini.

Berdasarkan uraian di atas maka hal tersebut mendorong penulis untuk melakukan penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian *Fish Oil* dan Kurkumin terhadap Resistensi Insulin dan Adiponektin Mencit Obes”.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu :

1. Apakah pemberian *fish oil*, kurkumin dan kombinasi *fish oil* kurkumin dibanding metformin dapat memperbaiki resistensi insulin pada mencit obes ?
2. Apakah pemberian *fish oil*, kurkumin dan kombinasi *fish oil* kurkumin dibanding metformin dapat menurunkan berat badan pada mencit obes ?
3. Apakah pemberian *fish oil*, kurkumin dan kombinasi *fish oil* kurkumin dibanding metformin dapat meningkatkan kadar adiponektin pada mencit obes ?
4. Apakah pemberian *fish oil*, kurkumin dan kombinasi *fish oil* kurkumin dibanding metformin dapat meningkatkan ekspresi adiponektin pada mencit obes ?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Melihat pengaruh pemberian *fish oil*, kurkumin dan kombinasi *fish oil* kurkumin dibandingkan dengan metformin terhadap perbaikan resistensi insulin melalui peningkatan kadar dan ekspresi adiponektin serta penurunan berat badan pada mencit obes.

2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan berat badan setelah 12 minggu pemberian diet normal dan diet lemak tinggi.
2. Membandingkan perbaikan resistensi insulin melalui tes toleransi glukosa dan Insulin (TTG & TTI) setelah 8 minggu intervensi pada mencit kontrol dan perlakuan.
3. Membandingkan berat badan pada setiap minggu selama 8 minggu pemberian intervensi pada mencit kontrol dan perlakuan.
4. Membandingkan peningkatan kadar adiponektin setelah 8 minggu intervensi pada mencit kontrol dan perlakuan.
5. Membandingkan peningkatan ekspresi adiponektin setelah 8 minggu intervensi pada mencit kontrol dan perlakuan.
6. Menghubungkan perbaikan resistensi insulin dengan berat badan, kadar dan ekspresi adiponektin pada mencit kontrol dan perlakuan.

I.4. Hipotesis Penelitian

1. Pemberian *fish oil* dan kurkumin dapat memperbaiki resistensi insulin sama baiknya dengan metformin.

2. Pemberian *fish oil* dan kurkumin dapat memperbaiki resistensi insulin melalui penurunan berat badan.
3. Pemberian *fish oil* dan kurkumin dapat memperbaiki resistensi insulin melalui peningkatan kadar adiponektin.
4. Pemberian *fish oil* dan kurkumin dapat memperbaiki resistensi insulin melalui peningkatan ekspresi adiponektin serta penurunan berat badan.

I.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat suplementasi *fish oil* dan kurkumin dalam perbaikan resistensi insulin melalui peningkatan kadar dan ekspresi adiponektin serta penurunan berat badan.
2. Dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk peneliti selanjutnya, antara lain untuk menggali mekanisme molekuler lainnya atau penelitian dengan suplemen gabungan keduanya pada penelitian manusia pada penyakit yang berhubungan dengan obesitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Obesitas Sebagai Proses Inflamasi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak secara berlebihan dari yang diperlukan untuk fungsi tubuh yang normal. Obesitas adalah faktor risiko utama resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung dan banyak penyakit kronik lainnya yang dikenal sebagai sindrom metabolik. Kejadian obesitas secara dramatis meningkat dan telah menjadi epidemik di dunia barat. Penyebab sindrom ini multifaktor yang kompleks antara jaringan endokrin dan sistem saraf pusat. Jaringan lemak bertambah sebagai akibat organ endokrin yang aktif dengan aktivitas metabolik tinggi (Martin B, 2004).

Obesitas perlu dibedakan antara obesitas sentral atau visceral dan obesitas perifer. Hasil pemeriksaan dengan CT-scan perut memperlihatkan bahwa lemak visceral sangat berperan terhadap

terjadinya resistensi insulin. Walaupun lemak visceral merupakan prediktor utama terjadinya resistensi insulin, tampaknya tidak ditemukan hubungan tersebut pada mereka yang berat badannya normal. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa hubungan lemak visceral dan resistensi insulin hanya terjadi pada keadaan jaringan lemak visceral berlebihan seperti pada penderita obes.

Jaringan adiposa merupakan istilah anatomi jaringan ikat yang terdiri dari sel adiposa. Jaringan adiposa mempunyai karakteristik dalam pembentukan energi dan penyimpanan sel lemak. Jaringan lemak manusia berisi kurang lebih 87% lemak. Jaringan adiposa sangat kaya dengan pembuluh darah dan persyarafan (sistem neurovaskuler) dan menjadi penting bagi tubuh dalam memelihara kebutuhan keseimbangan energi, penyimpanan energi dalam bentuk lipid, mobilisasi cadangan energi dalam merespon rangsangan hormonal serta perubahan signal sekresi. Cadangan energi utama tersebut disimpan dalam bentuk trigliserida (Bray G. A., 2004).

Sel adiposa yang membesar akan merangsang terjadinya inflamasi sehingga makrofag masuk ke jaringan adiposa dan melepaskan sekret protein proinflamasi. Oleh karena itu mengendalikan

respon proinflamasi bermanfaat mencegah atau memperbaiki efek patologis dari obesitas (Kelley D, 2000).

Jaringan adiposa model binatang coba yang obes ditandai dengan adanya suasana inflamasi atau disebut juga sebagai sel lemak yang sedang "sakit" (*sick fat cells*), serta tampak adanya infiltrasi makrofag yang sejalan dengan derajat obesitas. Perubahan pada sel adiposa dalam hal jumlah dan ukuran sel, menyebabkan perubahan pada daerah sekitarnya dan terjadi modifikasi fungsi parakrin dari jaringan adiposa (Lee, 2005).

Selain jaringan adiposa tersebut terletak dibawah kulit juga dapat ditemukan di sekeliling organ. Pada kulit, terakumulasi lebih dalam dari lapisan subkutan. Jaringan adiposa disini berperan sebagai alat untuk menjaga suhu udara panas atau dingin. Sedangkan yang berada disekitar organ berfungsi sebagai jaringan pelindung bagi organ tersebut. Sel adiposa terdiri dua tipe yaitu sel adiposa coklat (*Brown adipose tissue* = BAT) dan *White adipose tissue* (WAT) (Ahima RS, 2000).

WAT : Jaringan lemak putih berisi tetes lemak yang banyak sehingga penampakan terlihat nukleus terdesak ke tepi. Sel ini mengandung vakuola lipid yang besar dikelilingi oleh cincin

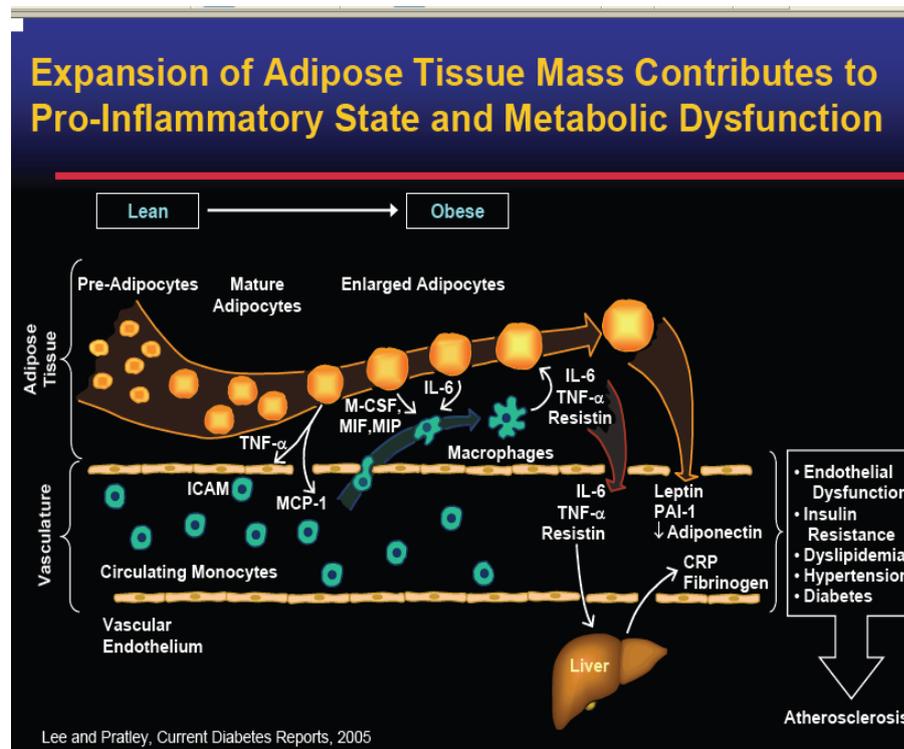
sitoplasma, inti tampak datar dan berada di perifer. WAT ini mengsekresikan resistin, leptin dan adiponektin.

BAT : Sel ini berbentuk poligonal, nukleus berbentuk bulat meskipun terletak tidak ditengah tetapi tidak juga di tepi. Sel berwarna coklat, karena mengandung banyak tetesan lemak yang lebih kecil dan lebih banyak mitokondria, mengandung zat besi yang membuatnya berwarna coklat. Kandungan mitokondrianya terdiri dari sitoplasma dengan tetesan lemak yang kasar, yang merupakan cadangan makanan dan cadangan energi untuk memenuhi kebutuhan panas badan. (Ahima RS, 2000; Fruhbeck, 2001)

Penelitian akhir-akhir ini merubah pandangan kita tentang jaringan adiposa. Anggapan awal bahwa jaringan adiposa merupakan jaringan yang pasif dan hanya berfungsi sebagai tempat menyimpan kelebihan energi (dalam bentuk trigliserida) telah berubah secara drastis. Asam lemak bebas adalah bentuk bebas lipoprotein akibat adanya enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang masuk ke dalam sel adiposa, dan berkumpul kembali dalam bentuk trigliserida melalui proses esterifikasi menjadi gliserol. Sel adiposa mempunyai peran fisiologi yang penting dalam memelihara trigliserida dan kadar asam lemak bebas, juga mempengaruhi resistensi insulin. Dengan demikian jaringan adiposa saat ini merupakan jaringan yang aktif

berperan dalam mengatur secara aktif jalur homeostatis energi. Aktivitas tersebut dikendalikan oleh jalinan kerja sinyal hormonal dan neuronal yang kompleks. (Bray G. , 2004; Fruhbeck G, 2001)

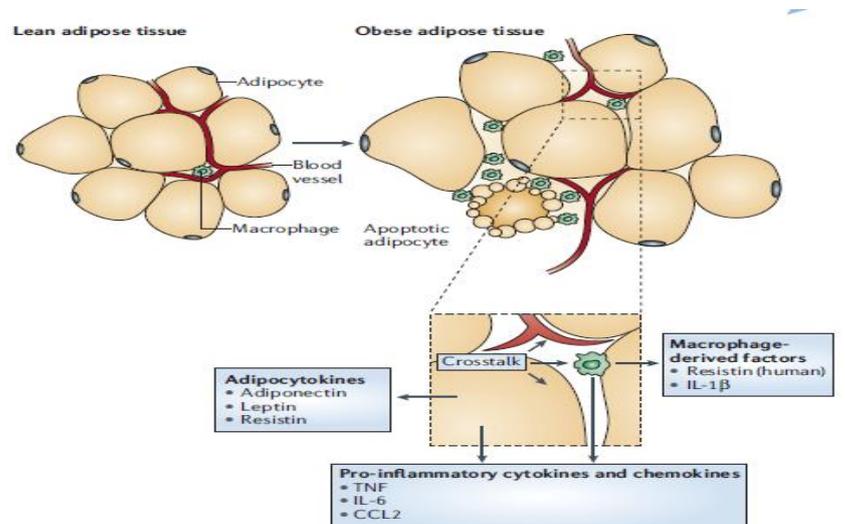
Perubahan lemak dari yang normal menjadi obes dipengaruhi oleh adanya faktor genetik dan gaya hidup dengan pola konsumsi yang berlebihan. Jaringan adiposa model binatang coba yang obes ditandai dengan adanya suasana inflamasi atau disebut juga sebagai sel lemak yang sedang “sakit” (*sick fat cells*), serta tampak adanya infiltrasi makrofag yang sejalan dengan derajat obesitas. Perubahan adiposa dalam hal jumlah dan ukuran sel, menyebabkan perubahan daerah sekitarnya dan terjadi modifikasi fungsi parakrin dari adiposa. Keadaan obes, sel adiposa akan mengsekresi TNF- α , yang akan menstimulasi preadiposa mengeluarkan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Dengan pola yang sama, sel endotel juga menghasilkan MCP-1 sebagai respons terhadap rangsangan sitokin. Dengan kata lain keduanya bertanggung jawab pada peningkatan makrofag pada jaringan adiposa. Ekspresi MCP-1 mendahului ekspresi petanda dari makrofag dalam perkembangan obesitas. Hal ini mendukung pemikiran bahwa MCP-1 awalnya diproduksi oleh sel lain yang bukan makrofag, tetapi oleh sel preadiposa. (Xu H, 2003; Lee YH, 2005).



Gambar 1: Patogenesis inflamasi pada obesitas. (Lee YH, 2005)

Jaringan adiposa akan berkembang menjadi bertambah banyak dan bertambah besar. Jaringan adiposa bersama makrofag selanjutnya terjadi mekanisme yang dikenal sebagai “cross talk”. Makrofag ini kemudian akan merangsang sel adiposa menghasilkan perubahan produksi adipositokin, seperti adiponektin, resistin, dan leptin dan sel pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6, PAI-1, *C-reactive protein* (CRP) resistin, yang akan masuk ke pembuluh darah. Dengan keberadaan makrofag di jaringan adiposa dan menjadi aktif, maka makrofag tersebut akan menghasilkan berbagai sitokin, diantaranya IL-6, IL-1 β ,

TNF- α , yang akan mengaktifasi *Jun N-terminal kinase* (JNK) dan NF- κ B. Jadi awalnya TNF- α hanya dihasilkan oleh sel adiposa, setelah “cross-talk” ini TNF- α juga dihasilkan oleh makrofag. Pengaktifan faktor proinflamasi tersebut pada gilirannya akan mengganggu fosforilasi reseptor insulin, sehingga reseptor insulin tidak dapat berfungsi secara optimal untuk berikatan dengan lepasan insulin dalam sirkulasi, dan menimbulkan keadaan klinis yang dikenal sebagai resistensi insulin. Oleh sebab itu disfungsi jaringan adiposa tersebut, atau lebih dikenal sebagai “*sick fat cells*” yang gilirannya akan mengakibatkan resistensi insulin. (Lee YH, 2005; Ogawa Y, 2007).



Gambar 2. Jaringan adiposa obes dan adipositokin. (Roberto B, 2004)

Hasil penelitian eksperimental dan studi di manusia, sudah menunjukkan adanya bukti mengenai peran inflamasi dalam

mekanisme “*cross-talk*” antara signal reseptor insulin dengan jalur inflamasi. (Lee YH, 2005; Kelley D, 2000; Roberto B, 2004)

Pada obesitas terjadi penurunan produksi adiponektin dan peningkatan sekresi leptin oleh sel adiposa, berperan dalam akumulasi makrofag melalui stimulasi penarikan makrofag (*macrophage recruitment*) ke dalam jaringan adiposa..

II.2. Resistensi Insulin pada Obesitas

Resistensi insulin berarti ketidakmampuan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah tertentu. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal. Resistensi insulin tersebut dilaporkan biasanya mendahului timbulnya diabetes tipe 2, bahkan bertahun-tahun sebelum terjadi keadaan hiperglikemia yang menetap (Nugraha, 2009).

Sehingga Resistensi insulin dapat diartikan sebagai suatu kondisi dimana konsentrasi insulin dalam tubuh sangat tinggi akan tetapi tubuh tidak memberikan respon yang semestinya terhadap kerja insulin, sehingga seakan-akan tubuh kita kekurangan insulin. Akibatnya gula darah yang terdapat didalam tubuh kita tidak dapat diseimbangkan sehingga terjadi kelebihan gula darah. Resistensi insulin banyak

menarik perhatian akhir-akhir ini karena di samping mempunyai hubungan dengan DM2, juga dengan angka kejadian penyakit kardiovaskuler, sehingga tindakan mencegah resistensi insulin, hipertensi dan dislipidemia melalui pencegahan obesitas diharapkan dapat mencegah penyakit kardiovaskuler dan DM2. (Nugraha, 2009)

Sesuai klasifikasi WHO, disebut normal jika kadar glukosa plasma puasa < 110 mg/dl, glukosa plasma terganggu jika kadar glukosa puasa antara 110-125 mg/dl, sedangkan toleransi glukosa terganggu adalah kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 gram, antara 140-199 mg/dl. Disebut diabetes jika kadar gula darah puasa > 126 mg/dl, atau bila kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 gram, > 200 mg/dl, (Masharani & Karam, 2001).

Toleransi glukosa terganggu (TGT) merupakan stadium prediabetes, yang prevalensinya dari tahun ke tahun meningkat dengan dan berhubungan erat dengan peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler. (Nugraha, 2009)

Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar insulin puasa. Jika kadar glukosa darah puasa 80-140 mg/dl, kadar insulin puasa meningkat tajam, akan tetapi jika kadar glukosa darah puasa melebihi 140 mg/dl maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi, pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel beta menyebabkan fungsinya menurun. Saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun maka efek penekanan insulin terhadap produksi glukosa hati khususnya glukoneogenesis mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemia saat puasa.(Groop, 2001)

Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan prereseptor, reseptor dan postreseptor. Gangguan prereseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan postreseptor disebabkan oleh gangguan proses fosforilasi dan signal transduksi di dalam sel hati dan otot. Tempat utama terjadinya resistensi insulin adalah pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Groop, 2001).

Penyebab resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas

1. Peran Asam Lemak Bebas (FFA)

FFA terutama timbul pada saat lipolisis. Pada orang dengan resistensi insulin dan obesitas terjadi peningkatan pelepasan FFA ke dalam plasma. Resistensi insulin dalam hubungannya dengan obesitas menyebabkan pengurangan efek antilipolitik dari insulin. FFA diambil oleh hepar dan sel otot skelet. FFA akan melawan efek insulin dengan meningkatkan glukoneogenesis hepar dan dengan penghambatan uptake glukosa dan oksidasi dalam otot skelet. Resistensi insulin yang diinduksi FFA diduga akibat peningkatan produksi asetil CoA dan penghambatan oksidasi glukosa oleh FFA. (Aguilera C M, 2008)

Pada tahun 1963 Randle mengemukakan teori resistensi insulin akibat peningkatan asam lemak bebas. Peningkatan asam lemak bebas dalam darah akan diikuti dengan meningkatnya ambilan asam lemak bebas oleh jaringan otot. Dalam keadaan normal, otot akan menggunakan glukosa (oksidasi glukosa) untuk menghasilkan energi melalui oksidasi asam lemak dalam otot. Pembakaran asam lemak bebas akan meningkatkan Acetyl CoA, jumlah Acetyl CoA yang berlebihan akan menghambat enzim heksokinase yang merupakan enzim penting untuk merubah oksidasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat (G-6-P). Untuk meningkatkan ambilan glukosa, sel otot

mempunyai kebutuhan lebih banyak insulin agar glukosa dapat masuk ke dalam sel otot atau dengan kata lain akan terjadi resistensi insulin. Keadaan yang sama terjadi di hati, dimana hati akan menampung sebagian besar asam lemak bebas dan menjadi bahan untuk proses glukoneogenesis dan sintesis VLDL. Dengan meningkatnya glukoneogenesis, glukosa plasma puasa akan meningkat maka terjadilah hiperglikemia. Keadaan hiperglikemi puasa ini akan mengakibatkan resistensi insulin di hati. Peningkatan kadar asam lemak dalam plasma menyebabkan distribusi melalui sistem portal ke hati berlebihan sehingga lebih banyak asam lemak yang dioksidasi dan menghasilkan Acetyl CoA. Acetyl CoA mengaktifkan enzim piruvat karboksilase di hati yang berperan untuk merubah asam piruvat menjadi glukosa pada proses glukoneogenesis, dengan demikian akhirnya terjadi peningkatan produksi dan pelepasan glukosa hati. Meningkatnya glukoneogenesis berakibat hambatan kerja insulin di hati, atau terjadilah resistensi insulin.

Pembesaran depot lemak visceral yang aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluaran asam lemak bebas portal dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemi sistemik. Lebih lanjut peningkatan asam lemak bebas akan meningkatkan produksi glukosa di hati melalui

peningkatan glukoneogenesis, menyebabkan terjadinya hiperglikemi. (Groop, 2001; Henry, 2003; Laakso, 2001)

2. Peran TNF- α

TNF- α mampu mempengaruhi signaling insulin lewat modulasi signaling insulin yang tergantung pada aktifitas serin kinase dan tirosin pospatase yang menyebabkan gangguan pada reseptor insulin. Patogenesis terjadinya resistensi insulin akibat pengaruh inflamasi menyatakan bahwa suatu sitokin *Tumor Necrosis Factor-alfa* (TNF- α), mempunyai peranan langsung terjadinya resistensi insulin pada obesitas. TNF- α dilaporkan menyebabkan gangguan ambilan glukosa yang dirangsang insulin di jaringan otot dan sel-sel adiposa dan menekan translokasi *glucose transporter 4* (GLUT4). Lebih lanjut TNF- α dapat menurunkan aktifitas lipoprotein lipase (LPL) dan meningkatkan lipogenesis di hati.

Jadi TNF- α berperan baik secara lokal maupun sistemik pada resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas. Patogenesis terjadinya resistensi insulin akibat peningkatan asam lemak bebas yaitu dimulai dari asam lemak bebas yang merupakan produk penting dari sel adiposa. Pelepasan asam lemak bebas secara berlebihan dari jaringan adiposa berperan terhadap kejadian resistensi insulin. Adanya asam lemak bebas berlebihan di otot dan jaringan lainnya seperti hati,

menyebabkan tubuh lebih menggunakan asam lemak bebas sebagai sumber energi.(Kelley D, 2000)

3. Peran Adiponektin

Adiponektin adalah hormon peptida yang terutama dihasilkan oleh adiposit. Dibandingkan dengan adipositokin lainnya, kadar adiponektin paling tinggi dalam sirkulasi. Adiponektin merupakan salah satu protein yang memiliki efek yang penting dalam menjaga keseimbangan gula dan lemak. Adiponektin mempunyai efek yang berlawanan dengan adipositokin lainnya, yaitu mencegah terjadinya resistensi insulin. Kadar adiponektin juga berkorelasi dengan sensitivitas insulin, dan sebaliknya berkurang dengan semakin buruknya toleransi glukosa.

Telah terbukti adiponektin mengalami penurunan dalam sirkulasi model tikus obesitas, baik obesitas akibat genetik maupun model tikus yang diinduksi secara diet dan juga obesitas manusia yang diinduksi secara diet. Adiponektin berfungsi didalam meningkatkan sensitivitas organ-organ tubuh terhadap insulin sehingga berperan dalam mengatur keseimbangan gula didalam tubuh. Dalam kondisi normal, adiponektin akan menjaga keseimbangan gula darah melalui penurunan gula yang diproduksi oleh hati dan memaksimalkan penggunaan gula oleh organ-organ tubuh yang memerlukan gula sebagai sumber tenaga.

Konsentrasi adiponektin dalam tubuh akan menurun pada keadaan obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan konsentrasi adiponektin berkaitan dengan pengaturan konsentrasi gula yang lebih baik, profil lemak yang lebih baik dan penurunan peradangan (inflamasi) kronis pada individu dengan resistensi insulin, toleransi glukosa terganggu, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan dislipidemia. (Matsuzawa Y, 2004; Chan NN, 2005; Trujillo ME, 2005; Janiszewski, 2007; Yamauchi T, 2001)

Resistensi insulin sangat sulit diukur. Dikatakan resistensi insulin jika dibutuhkan insulin lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal, tetapi cara ini sulit dilakukan. Cara yang umum dilakukan untuk mengukur sensitivitas insulin adalah cara surogat dengan memeriksa kadar insulin puasa atau kadar insulin sebagai respons terhadap pemberian glukosa. Sensitivitas insulin adalah kemampuan insulin menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak dan menekan produksi glukosa oleh hati.

Banyak variasi prosedur yang digunakan untuk mendeteksi resistensi insulin secara klinis. Yang paling baku dipakai dalam penelitian dengan pengukuran yang spesifik adalah cara klem

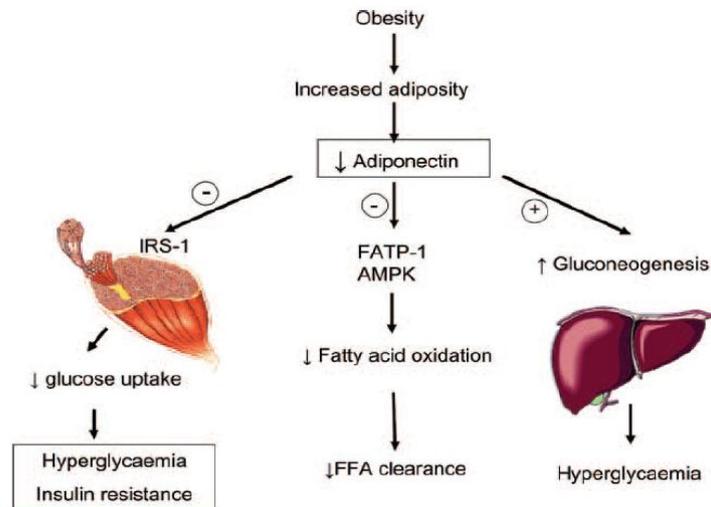
euglikemik hiperinsulinemik dengan cara mengukur jumlah rata-rata glukosa yang diberikan intravena untuk mempertahankan normoglikemi bila insulin diinfuskan. Cara kedua yang kurang invasif adalah dengan metode *frequently sampled intravenous glucose tolerance test* (FSIVGTT). Modifikasi cara ini adalah *oral glucose tolerance test* (OGTT) pada manusia dan *intrapertoneal glucose tolerance test* (IPGTT) pada hewan coba. Cara ketiga merupakan cara yang paling mudah secara klinis adalah pengukuran insulin puasa (Cefalu, 2001).

II.3 Efek Adiponektin terhadap Resistensi Insulin.

Gen dari adiponektin terletak pada kromosom 3q27, sebuah lokus yang juga diketahui berhubungan dengan penyakit diabetes. Secara struktural, adiponektin menyerupai serabut kolagen, faktor komplemen dan TNF- α . Struktur dasar dari adiponektin terdiri dari 244 asam amino dengan 4 domain: amino-terminal signal sequence, variable region, collagenous domain dan carboxy-terminal globular domain (gambar 1). (Chandran M, 2003)

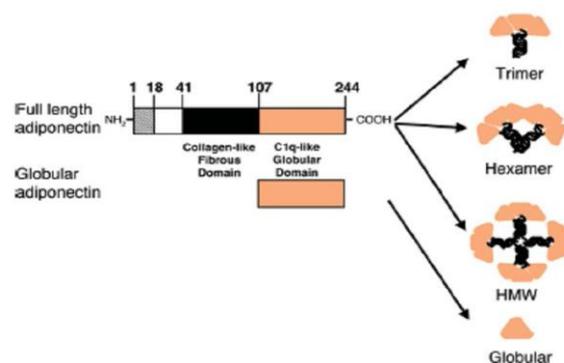
Adiponektin (*Adipocyte complement-related protein* of 30 kDa - Acrp30) merupakan protein spesifik yang berikatan dengan sel otot dan mempromosikan penggunaan dan oksidasi karbohidrat dan lipid. Sirkulasi adiponektin dalam darah berupa *low molecular weight* (LMW),

middle molecular weight (MMW), dan *high molecular weight* (HMW). Penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa adiponektin HMW berpartisipasi aktif dalam perbaikan sensitivitas insulin dalam metabolisme lemak dan glukosa. Adiponektin terlibat dalam stimulasi oksidasi asam lemak bebas otot skelet. Adiponektin terdapat pada jaringan lemak dan pada sistem sirkulasi. Regulasi adiponektin dipengaruhi oleh sekresi sitokin antara lain TNF- α . Kadar adiponektin berkorelasi negatif dengan indeks massa tubuh dan kadar insulin puasa dalam plasma. Hubungan negatif ini lebih kuat pada adiposa viseral dibandingkan adiposa subkutan. Mekanisme ini mungkin berhubungan dengan sekresi TNF- α jaringan adiposa viseral yang berlebihan yang menghambat aktivitas adiponektin dan menyebabkan berkurangnya produksi adiponektin. Profil kadar adiponektin plasma harian menyatakan bahwa kadar adiponektin tidak terpengaruh oleh asupan makanan, berbeda dengan peningkatan kadar insulin plasma. (Chandran M, 2003; Kopp HP, 2005).



Gambar 3. Resistensi insulin dan adiponektin. (Aguilera C M, 2008).

Adiponektin mengalami modifikasi post-translational di dalam adiposa menjadi bentuk multimer: trimer, hexamer dan high-molecular-weight (HMW) oligomer (gambar 1). Bentuk multimer ini berbeda-beda ukurannya dari 75-90 kDa untuk trimer sampai 500 kDa untuk HMW oligomer. Adiponektin bentuk globular merupakan pecahan dari adiponektin bentuk utuh melalui proses proteolisis. (Chandran M, 2003; Hara K, 2006)



Gambar 4. Struktur adiponektin (Hara K, 2006)

Dari beberapa bukti yang didapatkan, diperkirakan bahwa berbagai bentuk multimer ini memiliki efek yang berbeda-beda pada jaringan. Distribusi relatif dari bentuk multimer ini mungkin berhubungan dengan sensitifitas insulin. HMW adiponektin memperlihatkan korelasi yang lebih kuat dengan toleransi glukosa dibanding kadar total adiponektin (Chandran M, 2003 ; Ntambi JM, 2000)

Terdapat 2 macam reseptor adiponektin, AdipoR1 dan AdipoR2. AdipoR1 banyak didapatkan di sel otot, mempunyai afinitas yang kuat dengan adiponektin bentuk globular dan afinitas yang lemah dengan adiponektin bentuk utuh (full-length), sedangkan AdipoR2 banyak ditemukan di sel hepar dan memiliki ikatan yang sedang (moderate) dengan kedua bentuk adiponektin. (Kadowaki, 2006 ; Kadowaki & Yamauchi, 2005)

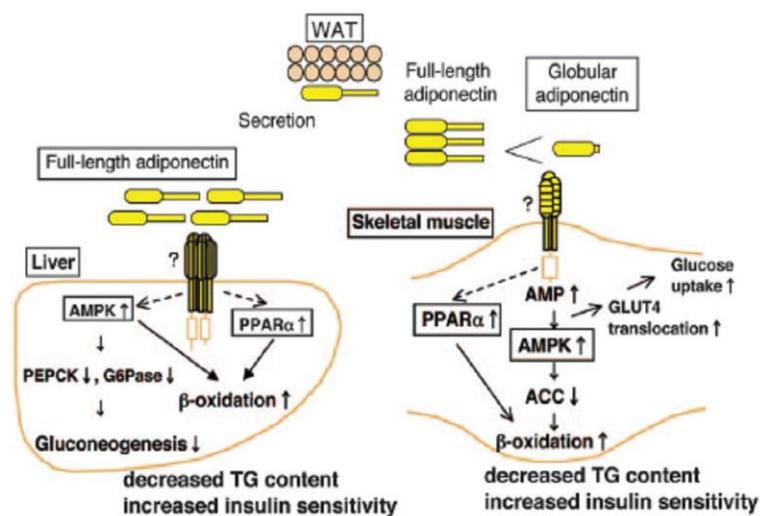
Jumlah AdipoR1 dan AdipoR2 meningkat pada keadaan puasa, dan kembali normal pada keadaan postprandial. Keadaan ini menunjukkan kemungkinan peranan insulin sebagai regulator reseptor adiponektin. (Kadowaki, 2006)

Walaupun adiponektin disekresi dari jaringan adiposa, tetapi kadarnya justru mengalami penurunan pada individu obesitas. Hal ini

mungkin dapat diterangkan bahwa pada individu obesitas akan terjadi peningkatan produksi adipokin, di antaranya adalah TNF- α dan sebuah mediator protrombotik, PAI-1. Sehingga diduga bahwa adipokin tersebut menekan produksi adiponektin pada individu obes. (Hotta K, 2000; Weiss R, 2003) Dijelaskan juga dari penelitian oleh Berg dkk, yang menemukan adiponektin terletak pada kromosom 3q27, sebuah lokus yang juga diketahui berhubungan dengan penyakit diabetes yang secara struktural lokus ini homolog dengan TNF- α .(Berg AH, 2002)

Mekanisme adiponektin memperbaiki sensitivitas insulin sangatlah kompleks. Data penelitian pada binatang menunjukkan, penurunan resistensi insulin oleh adiponektin menyebabkan penurunan asam lemak bebas dan perubahan kandungan trigliserida otot. Peningkatan kadar trigliserida mempengaruhi aktivasi stimulasi insulin terhadap translokasi *glucosa transporter protein 4* (GLUT-4) dan ambilan glukosa, yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin, sehingga terjadi penurunan kadar asam lemak bebas dan trigliserida jaringan. Dalam hal ini adiponektin akan memperbaiki sensitivitas insulin, melalui aktivasi GLUT-4. Komponen genetik dan hiperglikemia kronik dapat menyebabkan gangguan ambilan glukosa otot melalui *downregulation GLUT-4 transporter*. (Chan NN, 2005)

Defek ambilan dan penggunaan glukosa yang dimediasi insulin akan menurunkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen di otot dan hati. Tikus yang mendapat injeksi adiponektin menghasilkan penurunan kadar asam lemak bebas melalui peningkatan oksidasi asam lemak bebas dalam sel otot. Adiponektin juga menurunkan kadar trigliserida hati dan otot melalui peningkatan ekspresi gen *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR) α dan γ . PPAR- α ditemukan pada sel liver sedangkan PPAR- γ ditemukan pada sel lemak. PPAR- γ yang terekspresi di sel adiposa merupakan kunci penting dalam mengontrol diferensiasi prekursor sel adiposa menjadi sel adiposa. (Zisman A, 2000)



Gambar 5. Mekanisme Kerja Adiponektin. (Kadowaki & Yamauchi, 2005)

Sel yang memiliki kadar *peroxisome proliferator activated receptor* γ (PPAR γ) tertinggi adalah jaringan adiposa, sehingga sel

adiposa merupakan sel kandidat yang baik dalam pencarian mediator untuk kerja agonis PPAR γ . Adiponektin adalah protein yang disekresikan secara spesifik oleh jaringan adiposa. Kadarnya akan meningkat sebagai respon terhadap adanya paparan agonis PPAR γ sehingga kadar adiponektin dalam serum akan meningkat secara signifikan (Bouskila M, 2005).

1. Adiponektin mengaktivasi *AMP kinase* (AMPK)

Dari hasil percobaan dengan menggunakan adiponektin selama 1 jam, ternyata didapatkan peningkatan oksidasi asam lemak dan peningkatan ambilan glukosa di miosit. Berdasarkan data ini dibuat hipotesis bahwa adiponektin akan merangsang *β -oxidation* dan ambilan glukosa melalui aktivasi *AMP kinase* (Yamauchi, 2002).

Adiponektin globular dan bentuk utuh merangsang fosforilasi dan aktivasi AMPK pada otot skeletal, sedangkan pada hati hanya dirangsang oleh adiponektin bentuk utuh. Bersamaan dengan aktivasi AMPK, adiponektin juga merangsang fosforilasi dari *acetyl coenzyme-A carboxylase* (ACC), pembakaran asam lemak, ambilan glukosa dan produksi asam laktat di miosit dan menyebabkan berkurangnya molekul-molekul yang terlibat dalam proses *glukoneogenesis* di hati,

yang memperlihatkan efek akut penurunan glukosa dari adiponektin (Yamauchi, 2002).

2. Menurunkan jumlah trigliserida

Adiponektin menurunkan jumlah trigliserida di jaringan dan meningkatkan sinyal insulin. Pada otot skelet, adiponektin meningkatkan ekspresi molekul-molekul yang terlibat dalam transpor asam lemak seperti CD36, yang terlibat dalam pembakaran asam lemak seperti *acylcoenzyme A oxidase*. Perubahan ini menyebabkan berkurangnya jumlah trigliserida di dalam otot skeletal.

Peningkatan jumlah trigliserida di dalam otot skeletal akan menghambat aktivasi *phosphatidylinositol (PI) 3-kinase*, *translocation glucose transporter 4 (GLUT-4)* dan ambilan glukosa, sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Oleh karenanya, berkurangnya jumlah trigliserida di jaringan otot akan memperbaiki transduksi sinyal insulin (Yamauchi T, 2001 ; Kadowaki & Yamauchi, 2005).

Adiponektin akan terakumulasi pada dinding pembuluh darah yang luka dan kadarnya bergantung pada besarnya hambatan TNF- α pada sel endotelial aorta dan penurunan produksi TNF- α di dalam makrofag, adiponektin diperkirakan memiliki efek anti aterogenik

disamping anti inflamasi. Ekspresi adiponektin yang rendah disebabkan oleh TNF- α dan glukokortikoid yang kadarnya meningkat pada subyek obesitas (Dyck DJ, 2006).

Adiponektin bersifat antiaterogenik melalui penekanan respon inflamasi pada endotel, menghambat proliferasi sel otot polos dan menurunkan ekspresi mRNA *vascular cell adhesion mollecular* (VCAM)-1, yang diketahui dapat memodulasi inflamasi endotel. Adiponektin juga dapat menghambat perubahan ekspresi molekul adhesi monosit yang diinduksi oleh TNF- α dan menekan transformasi makrofag menjadi foam cells (sel busa) (Meliana A, 2006 ; Chandran M, 2003).

Metode yang ada sekarang untuk mengukur adiponektin dalam plasma diantaranya adalah metode *radioimunoassay* (RIA) yang dapat mengukur bentuk multimerik; dan metode *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang mengenali bentuk monomer yang mengalami denaturasi. Kadar adiponektin dalam sirkulasi yang terdeteksi dengan kedua metode tersebut memberikan hasil yang hampir sama ;dan metode *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk melihat ekspresi gen adiponektin. (Chandran M, 2003).

Pada penelitian manusia oleh Juanda dkk (2009) didapatkan titik potong (*cut-off point*) kadar adiponektin sebesar 5,09 ug/dL dengan derajat kepercayaan 95% (CI: 0,569-0,782), sensitivitas 77,5% dan spesifisitas 55,0%. Sehingga disimpulkan bahwa kadar adiponektin yang rendah (<5,09 ug/dL) merupakan faktor risiko untuk terjadinya penebalan tunika intima media arteri karotis (Juanda H, 2009). Konsentrasi serum adiponektin pada wanita (13.5 ± 7.9) g/ml lebih tinggi pada laki-laki (7.2 ± 4.6 g/ml). Serum adiponektin berkorelasi negatif dengan IMT, tekanan darah, kadar glukosa darah, kolesterol total, trigliserida, *low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol* dan asam urat. Berkorelasi positif dengan *high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol*. (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

II.4. Efek Kurkumin terhadap Sensitivitas Insulin

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Sinonim: *Curcuma domestica* Val. atau *C. domestica* Rumph atau *C. longa* Auct. Merupakan Familia :Zingiberaceae. Nama Lokal : Turmeric, Saffron (Inggris), Kurkuma (Belanda), Kunyit (Indonesia dan Malaysia); Kunir (Jawa), Koneng (Sunda), Konyet (Madura).

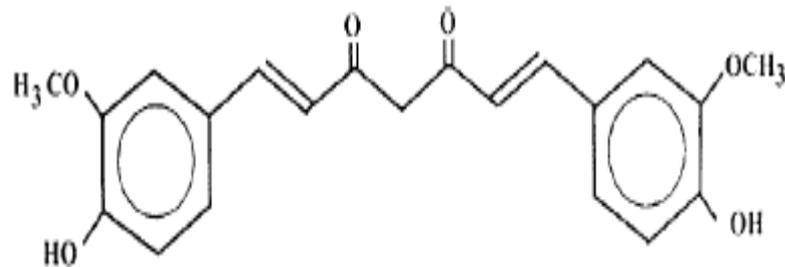
Kunyit (*Curcuma domestic*) termasuk salah satu tanaman rempah dan obat, habitat asli tanaman ini meliputi wilayah Asia

khususnya Asia Tenggara. Hampir setiap orang Indonesia pernah mengonsumsi tanaman rempah ini, baik sebagai pelengkap bumbu masakan, jamu atau untuk menjaga kesehatan dan kecantikan. Rhizoma dari kunyit ini telah lama dikenal di dunia sebagai dapur dan pewarna makanan.

Di Asia lebih dari 30 jenis spesies kurkuma (*Zingiberaceae*) ditemukan di Asia, dimana rhizome dari tumbuhan ini dapat digunakan baik sebagai bahan bumbu makanan dan obat, seperti pada obat tradisional Indonesia (Jamu) and obat tradisional Cina. Tumbuhan ini berbau harum dan digunakan pada gangguan pencernaan, penyakit hepatitis, ikterus, diabetes, atherosklerosis dan pengobatan akibat infeksi bakteri. Beberapa spesies kurkuma seperti *Curcuma longa*, *Curcuma aromatica* and *Curcuma xanthorrhiza* adalah bentuk-bentuk yang populer. Komponen utama dari spesies curcuma adalah kurkuminoid (77% *curcumin*, 17% [desmetoxicumin](#) dan 3% [bisdemetoxicurcumin](#)). Kurkumin adalah komponen yang terbanyak dan menjadi komponen penting yang ditemukan pada tumbuhan ini (Itokawa H, 1985)(Uehara S, 1987)

Kurkumin adalah [senyawa](#) aktif yang ditemukan pada [kunyit](#). Zat ini adalah [polifenol](#) dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$. Kurkumin dapat memiliki dua bentuk [tautomer](#): [keton](#) dan [enol](#). Struktur keton lebih

dominan dalam bentuk [padat](#), sedangkan struktur enol ditemukan dalam bentuk [cairan](#).



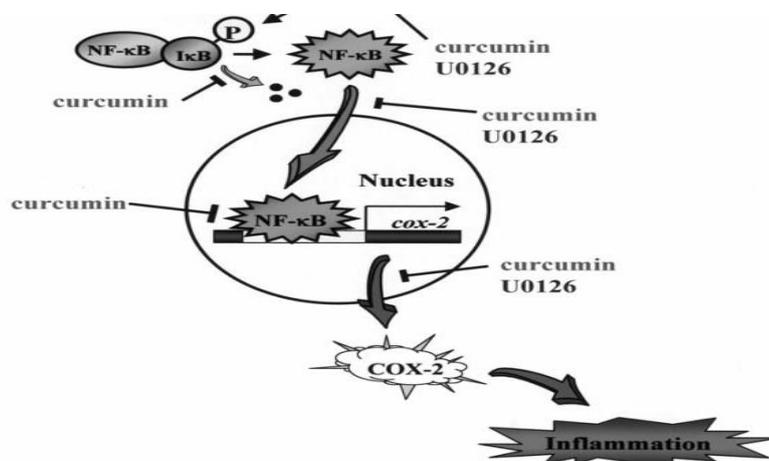
Gambar 6. Struktur kurkumin. (Ammon HAT, 1991)

Pertama kali diisolasi tahun 1870, tapi struktur kimianya baru dapat ditemukan sampai tahun 1910. Kurkuminoid atau kurkumin sebagai komponen yang utama dalam jenis kurkuma, yang bertanggung jawab untuk efek farmakologis karena sifat kimia dan biologinya. Kurkumin [(diferuloylmethane, 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione)] adalah bentuk pemberi warna kuning yang diisolasi dari *C. longa* dan jenis *Curcuma* lainnya (Ammon HAT, 1991)

Saat ini penelitian lebih difokuskan pada mekanisme efek molekulernya. Efek anti inflamasi kurkumin diperlihatkan dengan memicu ekspresi PPAR γ (Leu TH, 2002 ; Aggarwal BB, 2003).

Penelitian *in vitro* membuktikan kurkumin dapat menurunkan kolesterol serum dan memicu ekspresi PPAR γ , menghambat adipogenesis dan lipogenesis pada jaringan lemak subkutan. Penelitian ini dilakukan pada mencit yang diberi diet tinggi lemak dan intervensi dengan kurkumin 500 mg/kg diet selama 12 minggu (Ejaz A, 2009).

Penelitian pada kelinci yang dikondisikan diabetes dan hiperlipidemia, secara signifikan terjadi penurunan glukosa serum dan kolesterol serum setelah pemberian ekstrak kurkuma 250 mg/kgbb selama 12 hari (Nwozo S, 2009).



Gambar 7. Mekanisme kurkumin menghambat inflamasi (Chun K, 2003)

Dalam berbagai studi binatang lainnya, didapatkan suatu dosis kurkumin pada 100-200 mg setiap kilogram dietnya sebagai anti inflamasi. Dengan dosis yang sama tidak menimbulkan efek kurang

baik pada manusia. Dosis letal peroral (LD50) pada tikus, yang lebih tinggi dibanding 2.0 g/kg berat badan, sifat anti inflamasi kurkumin dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10.(Sharma S, 2007)

Kurkumin dapat menurunkan level glukosa darah pada penelitian tikus. Setelah pemberian 3% kurkumin dalam diet pada tikus percobaan, dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menekan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa putih (WAT), meningkatkan produksi adiponektin, menurunkan aktivitas *nuclear factor-kappa B* (NfK β), secara signifikan menurunkan ekspresi gen TNF- α , SOCS-3, MCP-1 dan CCR-2 pada mencit *ob/ob* setelah pemberian 10 minggu (Weisberg SP, 2008). Dari penelitian tikus yang lain, dapat ditarik kesimpulan kurkumin mempunyai efek anti inflamasi yang dapat menghambat produksi glukosa di sel hepar. (Fujiwara H, 2008)

Pada penelitian in vitro dengan pemberian 100 microg/ml kurkumin dapat meningkatkan adiponektin dan menurunkan sekresi IL-6 pada jaringan adiposa (Qu XB, 2008). Kurkumin dilaporkan mencegah stimulasi efek insulin pada adiposit dengan mencegah penghambatan terhadap reseptor GLUT-4 sebagai transporter glukosa di sel (Ikonomov OC, 2002). GLUT-4 adalah reseptor glukosa pada

permukaan sel, yang menjelaskan kemampuan ambilan glukosa oleh sel. Grenn dkk melaporkan efek kurkumin dilaporkan jarang mempunyai efek langsung pada insulin tapi menghambat secara langsung transport glukosa ke jaringan adiposa, ini adalah alasan kurkumin sebagai anti diabetes.(Green A, 2006) Kurkumin tampak menghambat produksi glukosa di sel hati pada percobaan tikus.(Fujiwara H, 2008).

Penelitian mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari dosis kurkumin yang diberikan pada manusia, dijelaskan bahwa pemberian ekstrak kurkuma dalam bentuk kapsul dosis antara 440 sampai 2200 mg/hari yang mengandung 36-180 mg kurkumin aman pada manusia. (Sharma, 2007) Pemberian ekstrak kurkuma sebanyak 12 gram perhari tidak menimbulkan efek yang merugikan pada manusia (Lao CD, 2006)

II.5 Efek *Fish Oil* terhadap Sensitivitas Insulin

Asam lemak omega 3 merupakan asam lemak yang memiliki ikatan rangkap pertama pada akhir molekul ketiga dihitung dari gugus metal (rantai alifatik-nya), sedangkan asam lemak omega 6 merupakan asam lemak yang memiliki ikatan rangkap pertama terletak pada karbon keenam, dihitung dari gugus metal rantai karbon utama, (Das UN, 2006) dengan nama berdasarkan nomor, posisi dan konfigurasi

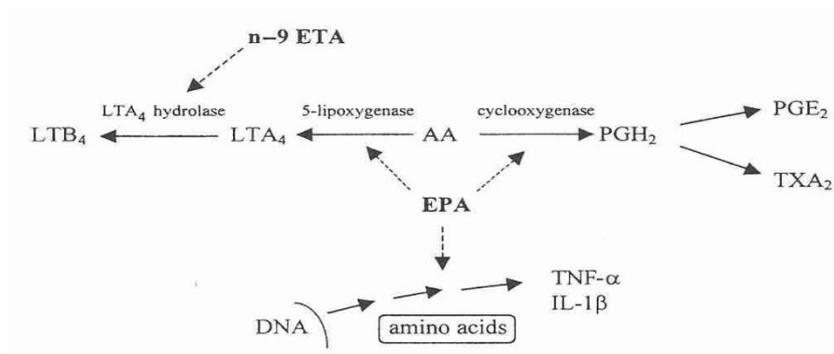
ikatan rangkapnya, yang juga menentukan besarnya dan aktifitas biologinya. Omega 3 dapat ditemukan pada tumbuh-tumbuhan dan ikan. Asam lemak essential adalah *alfa-linolenic acid* (ALA) yang terdapat dalam tumbuh-tumbuhan. Asam lemak ini merupakan prekursor dari asam arakidonat, yang selanjutnya dimetabolisme untuk meningkatkan eikosanoid yang memiliki banyak fungsi biologi pada manusia. ALA adalah substrat untuk elongasi dalam menghasilkan *eicosapentanoic acid*(EPA) dan *docosaheaxaenoic acid* (DHA) asam lemak omega 3, yang keduanya banyak ditemukan pada ikan salmon, makarel, trout. Hanya < 5% ALA yang dirubah menjadi EPA dan DHA.

Berbicara mengenai omega 3 sebagai sumber EPA berkaitan dengan omega 6 sebagai sumber *arachnoid acid* (AA). Kebutuhan manusia terhadap omega 3 dan 6 akibat kekurangan enzim untuk menambahkan ikatan rangkap pada posisi omega 3 atau omega 6, oleh karena itu, asam linoleic dan asam alfa-linolenic seperti halnya produk elongasi mereka, merupakan nutrien esensial untuk mamalia, kekurangan nutrien ini menyebabkan sindroma dari asam lemak esensial. Pada manusia, karekteristik dari defisiensi tersebut berupa ruam pada kulit dan dermatosis hiperkeratosis. Sel mamalia tidak dapat mensintesis asam linoleic dan ALA, terbatas (1-5%) dikonversikan menjadi PUFA rantai panjang (*Long chain* PUFA). Dalam suatu proses pencernaan ALA dan LA didenaturasi dan dielongasi menjadi PUFA

rantai panjang. Asam Linoleic dapat dikonversikan menjadi asam arakidonat dan, selanjutnya dengan enzim yang sama ALA dapat dikonversikan menjadi EPA. (Carl J.L, 2009)

Minyak ikan (*fish oil*) mengandung asam eicosapentanoat (EPA) (C20:5n-3) dan asam docosa-heksanoat (DHA) (C22:6n-3) yang termasuk dalam kelompok asam lemak ω -3. Secara lengkap kandungan *Menhaden Fish oil* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu: 14:0 *Myristic acid*, 6-9%, 16:0 *Palmitic acid*, 15-20%, 16:1 *Palmitoleic acid*, 9-14%, 18:0 *Stearic acid*, 3-4%, 18:1 *Oleic acid*, 5-12%, 18:2 *Linoleic acid*, <3%, 18:3 *Linolenic acid*, <3%, 18:4 *Octadecatetraenoic acid**, 2-4%, 20:4 *Arachidonic acid*, <3%, 20:5 *Eicosapentaenoic acid* 10-15%, 22:6 *Docosahexaenoic Acid* 8-15%.

Efek *fish oil* menghambat inflamasi akibat efek dari EPA yang dikandungnya. EPA menghambat inflamasi melalui hambatan terhadap COX2 dan TNF α dan IL1 β , seperti pada gambar berikut. COX 2 sebagai enzim yang mengubah asam arachidonat menjadi prostaglandin E2 (PGE₂), yang merupakan proinflamasi (Leslie G Cleland, 2006). Asam arakidonat juga berpotensi sebagai proinflammatory yang menyebabkan peningkatan produksi IL-1, TNF- α , IL-6.



Gambar 8. mekanisme *fish oil* menghambat inflamasi.(Leslie G Cleland, 2006)

Efek pemberian *fish oil* 3 g/hari selama 2 bulan (1,8 omega 3 PUFA) sampai pada dosis tinggi sebesar 5 – 18 gr/hari dan pada studi dengan membandingkan beberapa pasien yang diterapi dengan *fish oil*, tidak terdapat keluhan efek samping (Borkman M, 1989). Penelitian randomisasi menunjukkan intervensi *fish oil* dapat menurunkan trigliserida pada subyek DM tanpa adanya keluhan efek samping (Montori V, 2000;Friedberg C, 1998).

Penelitian lain juga menunjukkan pemberian *fish oil* selama 6 minggu mencegah inflamasi jaringan adiposa yang diberi diet tinggi lemak.(Todoric J, 2006) Omega-3 dalam *fish oil* menghambat transkripsi gen SREBP-1 (*sterol regulatory element binding*) yang mengatur produksi enzim lipogenesis seperti *fatty acid synthase* (FAS),

acetyl-CoA carboxylase (ACC), Selain itu, asam lemak omega-3 meningkatkan transkripsi enzim regulator untuk oksidasi asam lemak, seperti *acyl-CoA oxidase* (ACO), *lipoprotein lipase* (LPL) dan *carnitine palmitoyl transferase-1* (CPT-1), dengan mengaktivasi PPAR- α (Reddy J, 1994). Pemberian *fish oil* 27% dalam diet binatang percobaan dapat memicu sekresi adiponektin secara tidak langsung, yaitu melalui jalur PPAR- γ dan PPAR- α (Neschen S, 2006). Kemampuan *fish oil* sebagai anti inflamasi memperlihatkan pengaruhnya terhadap penurunan TNF- α . (Robert F Grimble, 2002).

Dalam suatu penelitian yang menggunakan *fish oil* dalam jangka pendek dan jangka panjang ternyata menunjukkan hasil peningkatan kadar adiponektin sekitar 2 kali lipat dalam lemak epididimal, yang selaras dengan peningkatan 2 – 3 kali lipat ekspresi PPAR- γ . Hal ini menunjukkan *fish oil* merupakan suatu bahan alami yang merupakan aktivator dari PPAR α dan PPAR γ (Ahima RS, 2000). *Fish oil* yang banyak mengandung n-3 sebagai prekursor EPA dan DHA telah dibuktikan dalam beberapa penelitian mempunyai efek antiinflamasi, antithrombosis, hipolipidemia, dan meningkatkan kadar adiponektin plasma (Das UN, 2006)

Metabolisme asam lemak omega 3 dan omega 6 mengikuti jalur oksidasi yang sama dan menggunakan enzim yang sama. Dalam suatu

pencernaan, ALA dan LA dapat dielongasi dan didenaturasi ke dalam *Long Chain* PUFA. LA dikonversikan ke dalam Gama linolenic acid (GLA), yaitu asam lemak omega 6 yang merupakan isomer dari ALA. GLA selanjutnya dapat dikonversikan menjadi asam lemak omega 6 rantai panjang, arachidonic acid. ALA dapat dikonversi menjadi asam lemak omega 3 rantai panjang (LC-n-3) dalam jumlah terbatas, eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA). Bagaimanapun konversi asam lemak menjadi LC PUFA berjalan lambat pada manusia, manusia harus meningkatkan level dari LC PUFA dengan mengonsumsi makanan yang kaya akan sumber ini. Daging adalah sumber utama asam lemak omega 6 dan ikan sumber makanan utama EPA. (Das UN, 2006)

Fungsi biologis spesifik asam lemak tergantung nomor, posisi dari ikatan rangkap dan lengan dari rantai asil, dan efek biologis PUFA terjadi karena dimediasi oleh pelepasan mediator kimia, efek langsung pada channel ion, yang memodulasi efek seperti aritmogenesis dan efek langsung lainnya pada membrane memerlukan penggabungan dengan sel fosfolipid. Asam lemak omega 3 dapat dilepaskan melalui aktifitas fosfolipase A2. EPA dan AA terdiri dari 20 rantai karbon asam lemak dan merupakan prekursor untuk pormasi prostaglandin, tromboxan, dan leukotrin. (Das UN, 2006)

Asam lemak omega 6 rantai panjang, AA merupakan prekursor dari kelompok eicosanoid termasuk seri 2 prostaglandin dan seri 4 leukotrin. Asam lemak omega 3, EPA, merupakan prekursor dari kelompok eicosanoid termasuk seri 3 prostaglandin, dan seri 5 leukotrin. Seri 2 prostaglandin dan leukotrin seri 4 yang diperoleh dari AA dilibatkan dalam proses yang intens (termasuk mempercepat agregasi platelet dan meningkatkan vasokonstriksi dan sintesis dari mediator inflamasi) dalam respon tekanan fisiologi. Prostaglandin seri 2 dan leukotrin seri 5 yang diperoleh dari EPA memiliki efek fisiologis yang kurang poten daripada yang diperoleh dari omega 6. Sebagai contoh prostaglandin seri 3 yang dibentuk dalam rate yang lambat dan bekerja saat prostaglandin seri 2 sangat sedikit. Produksi adekuat dari prostaglandin seri 3, yang dihasilkan dari asam lemak omega 3. (Das UN, 2006)

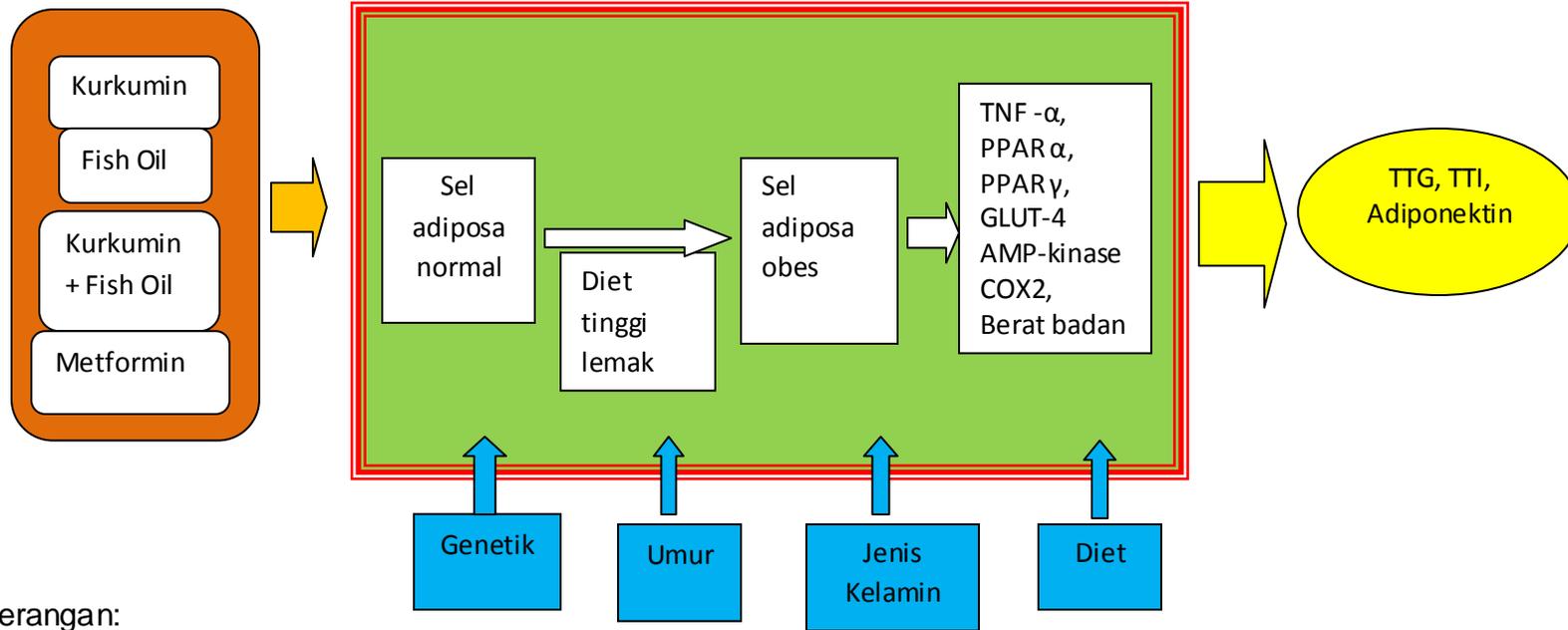
EPA juga berefek pada metabolisme lipoprotein dengan menurunkan produksi komponen lainnya seperti sitokin, interleukin 1B (IL-1B), dan tumor nekrosis factor (TNF-alfa) yang mempunyai efek proinflamasi. EPA juga dikonversikan menjadi asam lemak rantai panjang omega 3 berupa docosapentaenoic acid (DPA), yang selanjutnya dielongasi dan dioksidasi ke dalam DHA. (Carl J.L, 2009)

II.6 Efek Metformin terhadap Sensitivitas Insulin

Metformin adalah satu-satunya golongan biguanide yang berfungsi meningkatkan kerja insulin (sensitivitas terhadap insulin). Ini adalah obat pilihan pertama untuk pengobatan diabetes tipe 2 khususnya mengalami obesitas dengan fungsi ginjal normal. Pertama disintesis dan ditemukan untuk mengurangi gula darah pada tahun 1920. Metformin mengaktifkan *AMP-activated protein kinase* (AMPK), enzim hati yang memainkan peran penting dalam insulin signaling, dan metabolisme glukosa dan lemak; aktivasi AMPK diperlukan untuk efek penghambatan metformin terhadap produksi glukosa oleh sel hati. Selain menekan produksi glukosa hati, metformin meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan ambilan glukosa perifer melalui aktivasi GLUT-4, meningkatkan oksidasi asam lemak, dan menurunkan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan. Peningkatan pemanfaatan glukosa perifer akibat peningkatan insulin yang terikat pada reseptor insulin (Li Zhang, 2007 ; Shang, 2004).

Obat metformin menjadi pilihan bagi penderita diabetes melitus dengan obesitas, karena efek obat ini dapat menurunkan berat badan. Penelitian mendapatkan penurunan berat badan mencit yang diberi intervensi metformin 300 mg/kg diet selama 2 hari. (Matsui Y, 2010).

BAB III. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

 = Variabel bebas

 = Hubungan variabel bebas

 = Variabel tergantung

 = Hubungan variabel tergantung

 = Variabel antara

 = Hubungan variabel antara

 = Variabel kendali

 = Hubungan variabel kendali