

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR CHEMERIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA SUBJEK DEWASA DENGAN DAN TANPA OBESITAS TIPE SENTRAL

ANALYSIS OF CHEMERIN LEVELS AND HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) IN ADULT SUBJECT WITH AND WITHOUT CENTRAL TYPE OBESITY

**PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI
C085171006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS KADAR CHEMERIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL*
ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) PADA
SUBJEK DEWASA DENGAN DAN TANPA OBESITAS TIPE
SENTRAL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI
C085171006**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR C-PEPTIDE DAN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) PADA SUBJEK DEWASA DENGAN DAN TANPA OBESITAS TIPE SENTRAL

Disusun dan diajukan oleh :

PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI

Nomor Pokok : C085171006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 15 November 2021

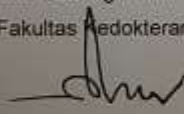
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasehat


Dr. dr. Liong Boy K, M.Kes, Sp.PK(K)
Pembimbing Utama


dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
NIP. 196902251999032004

Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas




Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI
Nomor Pokok : C085171006
Program Studi : Ilmu Patologi 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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021



Yang menyatakan,

Putri Hidayasyah Purnama Lestari

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR CHEMERIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA SUBJEK DEWASA DENGAN DAN TANPA OBESITAS TIPE SENTRAL”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr. Ruland DN Pakasi Sp.PK (K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Agus Alim Abdullah Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK (K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ulang Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D, yang juga merupakan guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK, yang juga merupakan dosen pembimbing karya akhir saya. Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi

nasehat dan semangat serta memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017 yang memberikan bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
10. dr. Agus Alim Abdullah Sp.PK(K) sebagai pembimbing akademik penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
11. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.

12. dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK (K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
13. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
14. Pembimbing metodologi Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
15. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD dan dr. Agus Alim Abdullah Sp.PK (K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
16. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
17. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Laboratorium Parahita, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

18. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
19. Seluruh relawan yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
20. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatanku tersayang Bilobed: dr. Yunita Rapa, dr. Andi Handayani, dr. Henny Fauziah, dr. Lonasis Cabuslay, dr. Ratna Delima Hutapea dan dr. Ranisa Handayani yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
21. Senior-senior terbaikku dr. Melissa Heidy Sp.PK, dr. Fatmawaty Ahmad Sp.PK, dr. Evi Andriani Sp.PK, dr. Erika Simbolon Sp.PK, dr. Zahra Inayah, dr. Dessy Iskandar, dr. Eko Putri Rahajeng, dr. Faigah Aprilia, dr. Rini Rahman atas semua ilmu dan bantuannya selama proses pendidikan penulis.
22. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
23. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

24. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Nurul Qamar, Ibunda Salvia Anwar, Bapak mertua Zulfa, dan Ibu mertua Wa Ode Haliza Ubu atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada saudara saya tercinta Rezki Astuti Soraya, Farah Syah Reza, Sarah Sarmila Begem dan Ahmad Dewan Ali Putra yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Khusus kepada suami, Rizal Fahly dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan kesabaran untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk ananda tersayang Muhammad Yahya Al Ghazi dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam

mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi sumber inspirasi dan semangat terbesar bagi Mami.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenalkan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa mendatang.

Makassar, November 2021

Putri Hidayasyah Purnama Lestari

ABSTRAK

PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI. *Analisis Kadar Chemerin dan Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) Pada Subjek Dewasa Dengan Dan Tanpa Obesitas Tipe Sentral* (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Ruland DN Pakasi)

Obesitas adalah kondisi yang ditandai dengan penimbunan dan penyimpanan lemak berlebihan di dalam tubuh. Peningkatan massa lemak pada obesitas menyebabkan disregulasi dari adipokin anti inflamasi dan adipokin pro inflamasi. Disregulasi adipokin merupakan penyebab resistensi insulin pada obesitas. *Chemerin* merupakan salah satu adipokin yang dihasilkan oleh *white adipose tissue*. *Chemerin* dan reseptornya CMKLR1 dapat mempengaruhi adipogenesis, angiogenesis dan inflamasi pada jaringan adiposa sehingga berefek pada disregulasi metabolisme glukosa.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel subjek dengan obesitas tipe sentral dan tanpa obesitas tipe sentral. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 70 sampel yang terdiri dari 35 sampel obesitas tipe sentral dan 35 sampel tanpa obesitas tipe sentral. *Chemerin* diperiksa menggunakan metode ELISA, glukosa darah puasa menggunakan metode enzimatis dan insulin puasa menggunakan metode ECLIA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov Smirnov*, *Man Whitney* dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa rerata kadar *chemerin* lebih tinggi signifikan pada subjek obesitas tipe sentral dibandingkan subjek tanpa obesitas tipe sentral ($517,46 \text{ ng/L} \pm 251,44$ vs $376,63 \text{ ng/L} \pm 114,12$, $p < 0,05$). Peningkatan kadar *chemerin* pada subjek obesitas tipe sentral terjadi akibat peningkatan sintesis jaringan lemak. Rerata indeks HOMA-IR juga lebih tinggi signifikan pada subjek obesitas tipe sentral dibandingkan subjek tanpa obesitas tipe sentral ($3,54 \pm 2,26$ vs $2,09 \pm 1,53$, $p < 0,001$). Obesitas menyebabkan gangguan pada jalur pensinyalan insulin sehingga erat kaitannya dengan kejadian resistensi insulin. Kadar *chemerin* tidak berkorelasi dengan indeks HOMA-IR pada subjek obesitas tipe sentral dan tanpa obesitas tipe sentral.

Kata kunci: Obesitas, *Chemerin*, HOMA-IR

ABSTRACT

PUTRI HIDAYASYAH PURNAMA LESTARI. *Analysis of Chemerin Level and Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) in Adult Subject With And Without Central Type Obesity* (Supervised by Liong Boy Kurniawan dan Ruland DN Pakasi)

Obesity is a condition characterized by excessive accumulation and storage of fat in the body. Increased fat mass in obesity causes dysregulation of anti-inflammatory adipokines and pro-inflammatory adipokines. Adipokine dysregulation is the cause of insulin resistance in obesity. Chemerin is one of the adipokines was produced by white adipose tissue. Chemerin and its receptor CMKLR1 can influence adipogenesis, angiogenesis and inflammation in adipose tissue so that have affects the dysregulation of glucose metabolism.

This cross sectional study used sample of subject with central type obesity adult and non-central type obesity adult. The total number of samples in this study were 70 samples consisting of 35 obese samples and 35 non-obese samples. Chemerin was examined using the ELISA method, fasting blood glucose using the enzymatic method and fasting insulin using the ECLIA method. Data were statistically analyzed with the Kolmogorov Smirnov, Man Whitney and Spearman tests.

The results showed that the mean levels of chemerin significantly was higher in central type obese subjects than in non central type obese subjects ($517.46 \text{ ng/L} \pm 251.44$ vs $376.63 \text{ ng/L} \pm 114.12$, $p < 0.05$). Increased levels of chemerin in obese subjects occur due to increased synthesis of fat tissue. The mean HOMA-IR index was also significantly higher in central type obese subjects than in non central type obese subjects (3.54 ± 2.26 vs 2.09 ± 1.53 , $p < 0.001$). Obesity causes disturbances in insulin signaling pathways so that it was closely related to the incidence of insulin resistance. Chemerin levels did not correlate with the HOMA-IR index in central type obese and non central type obese subjects.

Key words: Obesity, Chemerin, HOMA-IR

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	i
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Obesitas Sentral	
1. Definisi	7
2. Epidemiologi	10
3. Etiologi	11
4. Patofisiologi	14
5. Komplikasi	18
6. Diagnosis	21
	x

B. Insulin dan Resistensi Insulin	25
C. Obesitas dan Resistensi Insulin	29
D. <i>Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR)</i>	32
E. <i>Chemerin</i>	35
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	40
A. Kerangka Teori	40
B. Kerangka Konsep.....	41
BAB IV. METODE PENELITIAN	42
A. Desain Penelitian	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian	42
C. Populasi Penelitian.....	42
D. Sampel Penelitian	42
E. Perkiraan Besar Sampel	43
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	43
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	44
H. Cara Kerja	44
I. Skema Alur Penelitian	56
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	57
K. Metode Analisis.....	58
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	59
A. Hasil Penelitian	59
B. Pembahasan.....	63
C. Keterbatasan	69

D. Ringkasan	69
BAB VI. PENUTUP	70
A. Kesimpulan	70
B. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
Lampiran 1. Persetujuan Etik	77
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subjek Penelitian	78
Lampiran 3. Formulir <i>Informed Consent</i>	80
Lampiran 4. Data Penelitian	81
Lampiran 5. <i>Curriculum Vitae</i>	83

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Kriteria <i>overweight</i> dan obesitas wilayah Asia Pasifik	22
2. Nilai <i>cut-off</i> HOMA-IR dalam berbagai literatur	34
3. Pengenceran larutan standar	52
4. Karakteristik umum subjek penelitian	59
5. Perbedaan kadar <i>chemerin</i> pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral.....	60
6. Perbedaan indeks HOMA-IR pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral	61
7. Korelasi kadar <i>chemerin</i> dan indeks HOMA-IR pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral	62

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. <i>Android obesity dan gynoid obesity</i>	7
2. Lemak subkutan dan lemak visceral.....	8
3. <i>Regional trends obesity</i>	11
4. Interaksi antara sinyal asupan makanan, otak dan penggunaan energi (<i>energy expenditure</i>)	16
5. Perubahan VLDL, LDL, dan HDL pada obesitas	19
6. <i>Insulin signalling pathway</i>	27
7. Efek metabolik <i>chemerin</i> pada berbagai organ	37
8. Pengenceran larutan standar	53
9. Perbedaan kadar <i>chemerin</i> pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral	61
10. Perbedaan indeks HOMA-IR pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral	62

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine Triphosphat</i>
AEE	: <i>Activity Energy Expenditure</i>
AgRP	: <i>Agouti Related Protein</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BMR	: <i>Basal Metabolic Rate</i>
CART	: <i>Cocain and Amphetamine-Regulated Transcript</i>
CDC	: <i>Centre for Disease Control and Prevention</i>
CMLKR-1	: <i>Chemokin Like Receptor-1</i>
C peptide	: <i>Connecting peptide</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DEXA	: <i>Dual Energy X-Ray Absroptiometry</i>
ECLIA	: <i>Electro-chemiluminescence Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GABA	: <i>γ-aminobutyric acid</i>
GDP	: <i>Glukosa Darah Puasa</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
HC	: <i>Hip Circumference</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>

HPA	: <i>Hypotlamic Pituitary Adrenal</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Kg	: Kilogram
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NAFLD	: <i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NCEP	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
NPY	: <i>Neuropeptida Y</i>
NFκβ	: <i>Nuclear Factor kappa β</i>
OSA	: Obstructive Sleep Apneu
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PI3K	: <i>Phosphatidyl-3-kinase</i>
PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
POMC	: <i>pro-opiomelanocortin</i>

PP	: <i>Pancreatic Polypeptide</i>
PPAR	: <i>Peroxisome proliferator activator receptor</i>
PTP-1B	: <i>Phosphotyrosine Phosphatase-1B</i>
RARRES	: <i>Retinoic Acid Receptor Responder</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RMR	: <i>Resting Metabolic Rate</i>
RSUH	: Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SAT	: <i>Subcutaneous Adipose Tissue</i>
TEE	: <i>Total Energy Expenditure</i>
TEF	: <i>Thermic Effect Of Food</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
UPR	: <i>Unfolded Protein Response</i>
VAT	: <i>Visceral Adipose Tissue</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
WC	: <i>Waist Circumference</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WHR	: <i>Waist to Hip Ratio</i>
ng	: nanogram

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Obesitas adalah suatu kondisi yang ditandai dengan penimbunan dan penyimpanan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Prevalensi obesitas terus meningkat tidak hanya pada orang dewasa, tetapi juga pada anak-anak dan remaja. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit serebrovaskular, penyakit jantung koroner, kanker kolorektal, hiperlipidemia, hipertensi, penyakit kandung empedu, dan diabetes melitus, serta tingkat mortalitas yang lebih tinggi (Zhang *et al.*, 2014).

Menurut *World Health Organization* (WHO), penentuan derajat obesitas dapat dihitung dengan membagi nilai berat badan dalam kilogram (kg) dengan kuadrat tinggi badan dalam meter sehingga diperoleh nilai *body mass index* (BMI) (Jackson, Llewellyn and Smith, 2020).

Menurut WHO pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa (sekitar 39% dari populasi orang dewasa di dunia) mengalami *overweight* dan lebih dari 650 juta (13%) mengalami obesitas (Jackson, Llewellyn and Smith, 2020). Diperkirakan pada tahun 2030 sekitar 38% populasi dewasa akan mengalami *overweight* dan 20% mengalami obesitas (Adela Hruby, PhD and Frank B. Hu, MD, PhD, 2015).

Lemak pada tubuh manusia terdiri atas 2 tipe lemak yaitu *white fat* (lemak subkutan dan lemak visceral) dan *brown fat*. Peningkatan massa

jaringan adiposit akibat hipertrofi pada orang dewasa dikaitkan dengan perluasan *white adipose tissue* (WAT) dan menyebabkan terjadinya obesitas (Singh *et al.*, 2018). *White adipose tissue* (WAT) selain berperan dalam metabolisme juga merupakan organ endokrin aktif yang dapat melepaskan sejumlah *peptide signalling* dengan fungsi yang beragam yang dikenal dengan sebutan adipokin. Adipokin memiliki peran autokrin dan parakrin dalam mengatur diferensiasi dan metabolisme adiposit serta berespon terhadap inflamasi lokal. Adipokin juga memiliki peran penting dalam regulasi lipid sistemik dan metabolisme glukosa sistemik di otak, hati dan otot. Tingkat sekresi adipokin sangat dipengaruhi oleh tingkat adipositas. Peningkatan massa lemak pada obesitas menyebabkan disregulasi dari adipokin anti inflamasi dan adipokin pro inflamasi (Goralski *et al.*, 2007). Disregulasi adipokin merupakan penyebab resistensi insulin pada obesitas (S.S. *et al.*, 2017).

Resistensi insulin ditandai dengan penurunan kapasitas insulin untuk melakukan fungsi fisiologis normalnya. Kondisi patologis seperti diabetes melitus tipe 2 dan sindrom metabolik didahului dengan resistensi insulin. Resistensi insulin juga berkaitan erat dengan kelebihan berat badan dan obesitas (Nelson, 2019). Resistensi insulin pada awalnya akan menginduksi mekanisme kompensasi sehingga terjadi hipersekresi insulin untuk menjaga kadar gula darah tetap dalam batas normal. Tahapan ini disebut dengan prediabetik, namun secara klinis sulit dideteksi karena nilai glukosa darah masih dalam batas normal. Metode pengukuran resistensi

insulin secara langsung yaitu teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp*. Metode ini dianggap sebagai *gold standard* untuk mengukur kadar insulin basal dan sensitivitas insulin yang distimulasi oleh pemberian insulin melalui infus. Metode ini agak sukar digunakan secara luas sehingga dikembangkan cara alternatif untuk mendeteksi tahap awal resistensi insulin adalah dengan pengukuran indeks resistensi insulin yang dikenal dengan *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA-IR) (Ros Pérez and Medina-Gómez, 2011).

Korelasi antara nilai HOMA-IR dengan pemeriksaan *gold standard euglycemic hyperinsulinemic clamp* telah dilaporkan pada populasi yang berbeda. Penelitian pertama oleh Matthews et al, pada tahun 1985 menyatakan bahwa HOMA-IR berkorelasi dengan *euglycemic hyperinsulinemic clamp* ($r=0,88$) (Matthews et al., 1985).

Resistensi insulin yang terjadi pada obesitas disebabkan oleh disregulasi adipokin. Adipokin adalah sitokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa. Adipokin bekerja secara sistemik sebagai organ endokrin. Adipokin berperan dalam homeostasis metabolik, sensitivitas insulin, respon inflamasi, aktivitas neuroendokrin, metabolisme tulang dan fungsi kardiovaskuler. Berdasarkan efeknya terhadap respon inflamasi, adipokin pada jaringan adiposit terbagi menjadi adipokin anti inflamasi dan adipokin *pro* inflamasi. *Chemerin* merupakan salah satu adipokin *pro* inflamasi yang berperan dalam obesitas (Cătoi et al., 2014).

Chemerin pertama kali ditetapkan sebagai novel adipokin pada tahun 2007. *Chemerin* dihasilkan oleh *white adipose tissue* dan berperan dalam merangsang lipolisis melalui aktivasi langsung hormon sensitif lipase pada *white adipose tissue mature* (Helfer and Wu, 2018). Sebuah penelitian mengkonfirmasi bahwa WAT pada manusia mengekspresikan *chemerin* dan reseptor *chemokine like receptor 1* (CMKLR1) yang merupakan sumber utama *chemerin*. Penelitian lain mengungkapkan bahwa *chemerin* dan reseptornya CMKLR1 dapat mempengaruhi adipogenesis, angiogenesis dan inflamasi pada jaringan adiposa. Selain perannya pada metabolisme lipid, *chemerin* juga menyebabkan disregulasi metabolisme glukosa. Kadar *chemerin* berkorelasi positif dengan indeks adipositas dan ditemukan meningkat pada obesitas dan diabetes melitus (DM) tipe 2 (Perumalsamy et al., 2017). Penelitian oleh Han et al menemukan bahwa kadar *chemerin* serum berkorelasi positif dengan IMT, *waist circumference*, dan insulin puasa (Han et al., 2016). Penelitian oleh Inga Stukena et al mengemukakan bahwa peningkatan IMT berkorelasi dengan peningkatan kadar *chemerin*, nilai HOMA-IR dan kadar trigliserida (Inga Stukena, 2016).

Penelitian tentang kadar *chemerin* dan HOMA IR pada subjek dewasa belum pernah dilakukan di Indonesia, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara kadar *chemerin* dan nilai HOMA-IR pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Menganalisis korelasi antara kadar *chemerin* dan nilai HOMA-IR pada subjek dewasa dengan dan tanpa obesitas tipe sentral.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar *chemerin* pada subjek dengan obesitas tipe sentral.
- b. Diketuainya kadar *chemerin* pada subjek tanpa obesitas tipe sentral.
- c. Diketuainya HOMA-IR pada subjek dengan obesitas tipe sentral.
- d. Diketuainya HOMA-IR pada subjek tanpa obesitas tipe sentral.
- e. Diketuainya korelasi antara nilai HOMA-IR dan kadar *chemerin* pada dengan obesitas tipe sentral.
- f. Diketuainya korelasi antara nilai HOMA-IR dan kadar *chemerin* pada subjek tanpa obesitas tipe sentral.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. HOMA-IR pada subjek obesitas tipe sentral lebih tinggi dibandingkan subjek tanpa obesitas tipe sentral.
2. Kadar *chemerin* pada subjek obesitas tipe sentral lebih tinggi dibandingkan subjek tanpa obesitas tipe sentral.
3. Semakin tinggi nilai HOMA-IR makin tinggi pula kadar *chemerin* pada subjek obesitas tipe sentral.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu

Hasil penelitian ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan tentang *chemerin* sebagai salah satu adipokin yang berperan pada obesitas.

2. Manfaat bagi aplikasi klinis

- a) Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadikan *chemerin* sebagai salah satu penanda dini resistensi insulin pada subjek obesitas tipe sentral
- b) Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan referensi bagi klinisi dalam penatalaksanaan obesitas tipe sentral.

3. Manfaat bagi pengembangan penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas Sentral

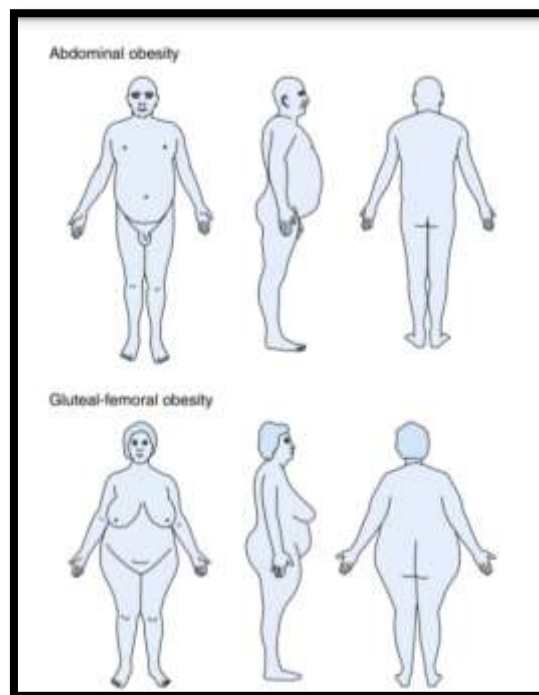
1. Definisi

Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan abnormal pada proporsi adiposa pada jaringan visceral dan subkutan tubuh akibat surplus kalori yang berkepanjangan. *Hyperplastic obesity* disebabkan oleh peningkatan jumlah sel lemak pada massa jaringan adiposa. *Hypertropic obesity* adalah peningkatan ukuran sel lemak pada massa jaringan adiposa (Shashikiran, Sudha and Jayaprakash, 2004).

Profesor Jean Vague yang merupakan seorang dokter berkebangsaan Prancis pada tahun 1947 mengklasifikasikan obesitas ke dalam 2 tipe, yaitu : *android obesity* dan *gynoid obesity* (Gambar 1) (Goldratt and Goldratt, 2018). *Android obesity* atau *apel shaped obesity* atau obesitas sentral ditandai dengan penumpukan jaringan adiposa terutama pada bagian atas tubuh. Tipe ini berkaitan erat dengan komplikasi diabetes dan penyakit jantung. Tipe kedua *gynoid obesity* atau *pear type obesity* ditandai dengan penumpukan jaringan adiposa pada pinggul dan paha. Tipe ini juga dikatakan lebih sedikit hubungannya dengan komplikasi metabolik. Beberapa dekade kemudian, penelitian-penelitian lain

menyatakan bahwa topografi lemak tubuh berkaitan erat dengan kesehatan jantung dan metabolik (Tchernof and Després, 2013).

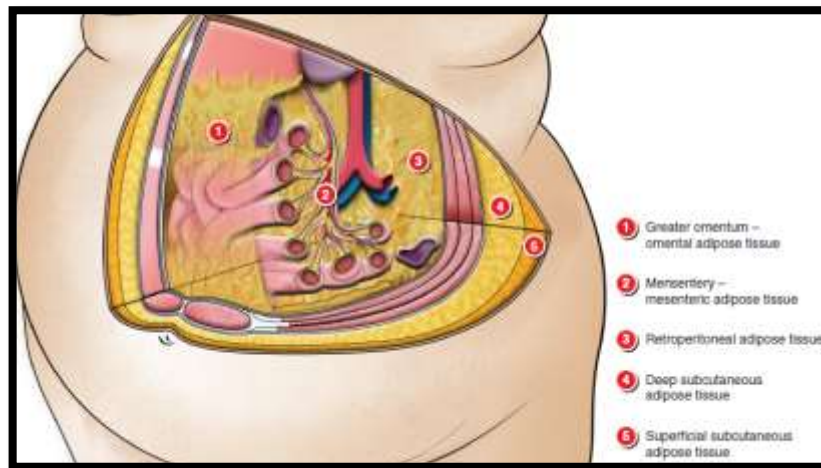
Telah diteliti selama lebih dari 60 tahun bahwa risiko kardiovaskular pada obesitas dan kelebihan berat badan lebih terkait dengan distribusi lemak tubuh dibandingkan dengan total lemak tubuh. Seseorang dengan obesitas sentral atau *android obesity* lebih berisiko mengalami komplikasi kardiovaskuler dibandingkan obesitas perifer atau *gynoid obesity* (Ibrahim, 2010).



Gambar 1. *Android obesity* atau *abdominal obesity* dan *gynoid obesity* atau *gluteo femoral obesity* (Goldratt and Goldratt, 2018).

Berdasarkan lokasinya, jaringan lemak dibedakan menjadi lemak visceral dan lemak subkutan (Gambar 2). Tipe sel lemak (adiposit) dan fungsi endokrinnya, aktifitas lipolisis, respon terhadap insulin dan hormon lain

berbeda antara lemak visceral dan lemak subkutan. Sel inflamasi (makrofag) lebih banyak ditemukan pada jaringan lemak visceral dibandingkan dengan jaringan lemak subkutan (Ibrahim, 2010).



Gambar 2. Jaringan adiposa subkutan dan visceral (Tchernof and Després, 2013)

Jaringan adiposa adalah sel sekretorik yang aktif secara metabolik dan mampu melepaskan sejumlah besar adipokin. Jaringan adiposa pada subjek obesitas mengalami proses *remodelling* struktural dan seluler yang berbeda sebagai proses adaptasi terhadap *intake* kalori yang berlebihan. Perubahan yang terjadi meliputi : perluasan jaringan adiposa yaitu hiperplasia (peningkatan jumlah sel) dan hipertrofi (peningkatan ukuran sel), infiltrasi sel-sel imun ke jaringan adiposa, serta *remodelling* matriks ekstraseluler yang memungkinkan perluasan jaringan (Unamuno *et al.*, 2018).

Inflamasi kronis yang terjadi pada obesitas dikaitkan dengan ketidakseimbangan homeostasis adaptif yang menyebabkan disfungsi jaringan adiposa yang ditandai dengan perubahan sekresi adipokin,

perluasan penyimpanan lipid, dan adipogenesis. Perubahan metabolik serta keterbatasan perluasan jaringan adiposa yang mempengaruhi homeostasis metabolik dan akumulasi lemak ektopik dengan efek lipotoksik (Unamuno *et al.*, 2018).

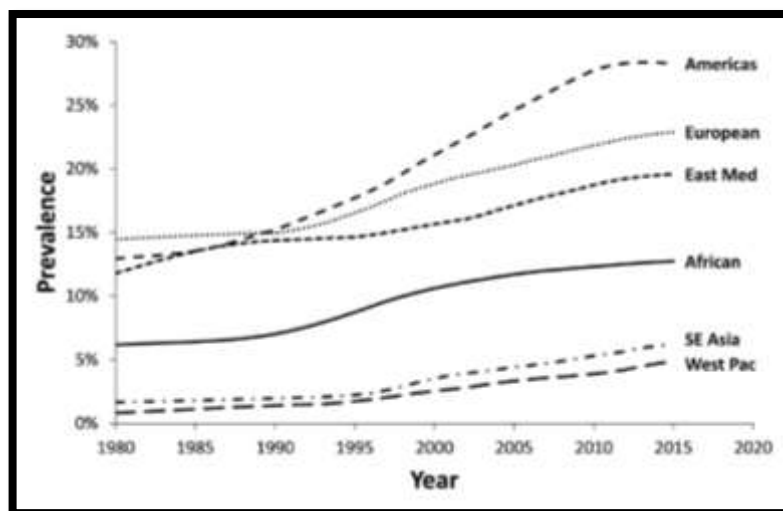
Visceral adipose tissue (VAT) adalah kunci utama terjadinya resistensi insulin. Beberapa peneliti juga telah menetapkan adanya hubungan antara akumulasi VAT yang berlebihan dengan kondisi inflamasi dan angka morbiditas yang tinggi dibandingkan dengan akumulasi *Subcutaneous adipose tissue* (SAT) (Ibrahim, 2010). Kejadian diabetes melitus tipe 2 dapat diprediksi pada subjek dengan obesitas sentral. Akumulasi VAT pada DM tipe 2 mengekspresikan adipokin proinflamasi yang lebih tinggi yang berhubungan dengan glukosa puasa dan kerja insulin. Peningkatan molekul proinflamasi ini dapat menjelaskan hubungan antara obesitas sentral, resistensi insulin dan DM tipe 2 (Lafontan, 2014).

2. Epidemiologi

Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di seluruh dunia meningkat dua kali lipat sejak tahun 1980 dan saat ini hampir sepertiga dari seluruh populasi dunia diklasifikasikan sebagai kelebihan berat badan dan obesitas. *Regional trends* obesitas diperlihatkan pada gambar 3 (Chooi, Ding and Magkos, 2019). Sekitar 20 tahun yang lalu, *World Health Organization* (WHO) menyatakan masalah meningkatnya angka kejadian obesitas sebagai epidemi global. Menurut WHO, pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa (39% dari populasi orang dewasa di dunia)

mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 650 juta (13%) dengan obesitas. Angka obesitas lebih dari 50% di banyak negara. Menurut *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) dari tahun 1999-2000 hingga tahun 2017-2018 prevalensi obesitas mengalami peningkatan dari 30,5% menjadi 42,4% (Jackson, Llewellyn and Smith, 2020).

Obesitas menjadi masalah kesehatan serius di negara-negara berkembang termasuk Indonesia (Harbuwono *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018 oleh badan penelitian dan pengembangan Kementerian Kesehatan, prevalensi obesitas di Indonesia terus meningkat dalam tiga periode Riskesdas yaitu pada 2007 10,5 persen, 2013 14,8 persen, dan 2018 21,8 persen (Riskesdas, 2018).



Gambar 3. *Regional trends* obesitas sejak tahun 1980 (Chooi, Ding and Magkos, 2019)

3. Etiologi

Etiologi obesitas bersifat multifaktorial, yang melibatkan interaksi beberapa faktor sebagai berikut (Tchernof and Després, 2013) :

a. Usia

Beberapa penelitian telah mendokumentasikan adanya perubahan distribusi lemak tubuh terkait dengan usia yang tercermin dari peningkatan *waist to hip ratio* (WHR). Peningkatan deposit *visceral adipose tissue* (VAT) terutama terjadi pada pria dan wanita *postmenopause*. Deposit VAT pada wanita *postmenopause* meningkat dua kali lipat dibandingkan wanita *premenopause* (Tchernof and Després, 2013).

b. Jenis Kelamin

Distribusi lemak tubuh sangat berbeda pada pria dan wanita. Pria cenderung mengalami akumulasi jaringan lemak pada tubuh bagian atas (badan dan abdomen), sedangkan wanita akumulasi lemak tubuh terjadi pada tubuh bagian bawah (paha dan pinggul). Krotkiewski et al, menyatakan bahwa hormone seks mempengaruhi distribusi lemak tubuh yang berbeda pada pria dan wanita (Tchernof and Després, 2013).

c. Hormon Seks

Dimorfisme pada pola distribusi lemak tubuh menunjukkan adanya peran penting hormon seks dalam akumulasi lemak regional pada pria dan wanita. Kadar testosteron yang rendah pada pria dihubungkan dengan obesitas abdomen atau obesitas viseral. Kadar androgen yang tinggi pada wanita dengan *polycystic ovary syndrome* (PCOS) menyebabkan obesitas viseral dan hiperinsulinemia (Tchernof and Després, 2013).

d. Genetik

Kelainan genetik penyebab obesitas telah diteliti dalam beberapa dekade terakhir (Tchernof and Després, 2013). Kelainan genetik ini dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu : *Monogenic cause*, *syndromic obesity* dan *polygenic obesity* (M. Christopher, 2016). Kelainan genetik mempengaruhi sekitar 40-70% kejadian obesitas (Shashikiran, Sudha and Jayaprakash, 2004).

e. Etnis

Perbedaan dalam distribusi jaringan adiposa regional di antara berbagai populasi di dunia tampak jelas, sehingga perbedaan etnis perlu dipertimbangkan dalam identifikasi kasus obesitas terutama dalam penentuan nilai *cut-off* pengukuran antropometri (Tchernof and Després, 2013).

f. Hormon pertumbuhan

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar dan sekresi hormon pertumbuhan berubah pada individu dengan obesitas visceral dengan risiko kardiometabolik. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ada hubungan independen antara obesitas visceral dengan adipositas (Tchernof and Després, 2013).

g. Aksis *Hypothalamic Pituitary Adrenal* (HPA), stress dan glukokortikoid

Konsentrasi glikokortikoid yang berlebihan, misalnya pada sindrom Cushing, berhubungan dengan obesitas visceral, dislipidemia, resistensi insulin, dan hipertensi. Hipersekresi kortisol pada kebanyakan kasus

berasal dari kelenjar hipofisis (penyakit Cushing) dan sekresi hormon adrenokortikotropik yang berlebihan (Tchernof and Després, 2013).

Aspek psikologis juga berperan penting dalam mempengaruhi kebiasaan makan, aktivitas fisik, dan gaya hidup aktif. Salah satu tanda kardinal dari depresi yaitu perubahan berat badan, dapat berupa kenaikan maupun penurunan berat badan. Seseorang dengan depresi dapat mengalami penurunan ataupun peningkatan nafsu makan (Lakka and Bouchard, 2007)

h. Sedentary Lifestyle/ Physical Inactivity

Physical inactivity dapat membuat seseorang lebih rentan berada dalam kondisi ketidakseimbangan energi positif. Penelitian lain melaporkan bahwa seseorang dengan aktivitas fisik yang regular dapat mengalami penurunan lingkaran pinggang meskipun berat badannya tidak berubah signifikan secara statistik. Penurunan lingkaran pinggang signifikan tanpa adanya penurunan berat badan diteliti dan dikaitkan dengan peningkatan variabel risiko kardiometabolik. Penelitian itu memberikan bukti bahwa aktivitas / latihan fisik yang regular dapat secara selektif mengurangi adipositas pada abdomen (Tchernof and Després, 2013).

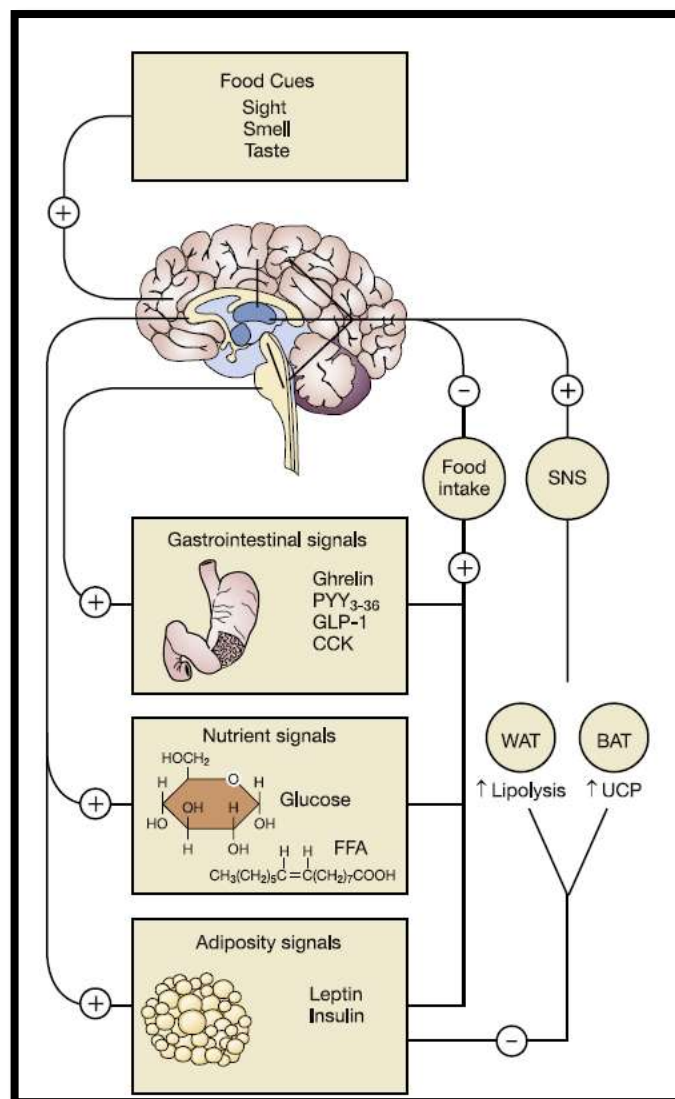
4. Patofisiologi

Perubahan berat badan mengikuti hukum fisika, jika asupan energi lebih besar dibandingkan energi yang digunakan, maka kelebihan energi akan disimpan dalam tubuh dan akan terjadi kenaikan berat badan. Homeostasis energi dapat didefinisikan sebagai keseimbangan antara

asupan energi dan pengeluaran energi yang melibatkan proses molekuler dan fisiologis yang kompleks dan komunikasi konstan di antara beberapa organ, terutama jaringan adiposa, otot rangka, saluran pencernaan, hati, pankreas, dan sistem saraf pusat (Cowley, Brown and Considine, 2015). Sistem fisiologis yang kompleks mengatur homeostasis energi dengan mengintegrasikan sinyal dari organ perifer dengan koordinasi pusat di otak. Pengaturan berat badan oleh sistem saraf pusat merupakan hasil integrasi yang kompleks antara faktor genetik, sosial, lingkungan dan sinyal fisiologis (Klein and Romijn, 2016).

Hipotalamus berfungsi sebagai pusat serebral utama tempat bertemunya sinyal *anorexigenic* dan *orexigenic* (Gambar 4). Interaksi yang seimbang antara dua populasi neuron terjadi pada *arcuate nucleus* pada hipotalamus. Aktivasi dari neuron akan mensekresikan neuropeptida Y (NPY) dan *agouti related protein* (AgRP) yang berefek *orexigenic* dan merangsang asupan makanan dan mengurangi penggunaan energi. Sedangkan sekresi *pro-opiomelanocortin* (POMC) dan *cocain and amphetamine-regulated transcript* (CART) memiliki efek *anorexigenic* berupa penurunan asupan makanan dan peningkatan penggunaan energi. Neuron NPY ditemukan dalam jumlah yang besar di hipotalamus dan merupakan salah satu faktor *orexigenic* yang poten (Klein and Romijn, 2016). Neuron NPY merupakan bagian dari *pancreatic polypeptide family* yang terdiri atas dua jenis hormon yaitu *pancreatic polypeptide* (PP) dan *peptide YY* (Chaptini and Peikin, 2016). Neuron NPY/AgRP juga

menghambat neuron POMC/CART melalui *γ-aminobutyric acid* (GABA) (Cowley, Brown and Considine, 2015). Sinyal *orexigenic* dan *anorexigenic* dari neuron NPY/AgRP dan POMC/CART akan dikirimkan ke nukleus otak bagian lain dan mengakibatkan perubahan pada asupan makanan dan penggunaan energi. Sistem ini sangat kompleks dan melibatkan interaksi beberapa area pada otak (Klein and Romijn, 2016).



Gambar 4. Interaksi antara sinyal asupan makanan, otak dan penggunaan energi (Cowley, Brown and Considine, 2015)

Organ perifer utama yang berpartisipasi dalam mengatur asupan makanan adalah lambung, usus, pankreas, dan jaringan adiposa. Lambung dan duodenum mensekresikan peptida *orexigenic ghrelin*, yang kadarnya meningkat sebelum makan dan berkurang setelah makan. Sinyal ini juga dikenal dengan sebutan sinyal kenyang yang selanjutnya ditransmisikan ke otak melalui serat vagal aferen dari usus yang bersinaps ke *nucleus tractus solitarius* (NTS) pada *hindbrain*. Insulin disekresikan oleh pankreas dan memiliki efek *anorexigenic* melalui *arcuate nucleus*. *Peptide Y* disekresikan oleh traktus gastrointestinal setelah makanan tertelan dan juga berefek *anorexigenic* (Klein and Romijn, 2016). *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) berasal dari *preproglucagon* dan disekresikan sebagai respon terhadap pencernaan makanan pada traktus gastrointestinal proksimal serta memiliki efek pleotropik termasuk efek *anorexigenic*. Leptin disekresikan oleh jaringan adiposa dan juga memberikan efek *anorexigenic* (Chaptini and Peikin, 2016).

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan kalori dengan pengeluaran / penggunaan energi dalam jangka waktu yang lama. Total penggunaan energi harian (*total daily energy expenditure / TEE*) terdiri dari tiga komponen: *resting metabolic rate* (RMR), *activity energy expenditure* (AEE) dan *thermic effect of food* (TEF) atau efek termal dari makanan (Klein and Romijn, 2016). Metabolisme individu saat istirahat dikenal sebagai RMR, yaitu energi yang digunakan untuk pemeliharaan fungsi tubuh vital, seperti suhu, sirkulasi, pernapasan, dan pertumbuhan

sel. Orang dewasa yang aktif bergerak, RMR menyumbang 60–75% dari TEE harian. Aktivitas fisik atau AEE menyumbang 20% dari TEE harian. Efek termal dari makanan menyumbang sekitar 10% dari TEE dan mencakup energi yang dikeluarkan dalam pencernaan, penyerapan, dan aktivasi sistem saraf simpatik setelah makan (Cowley, Brown and Considine, 2015).

5. Komplikasi

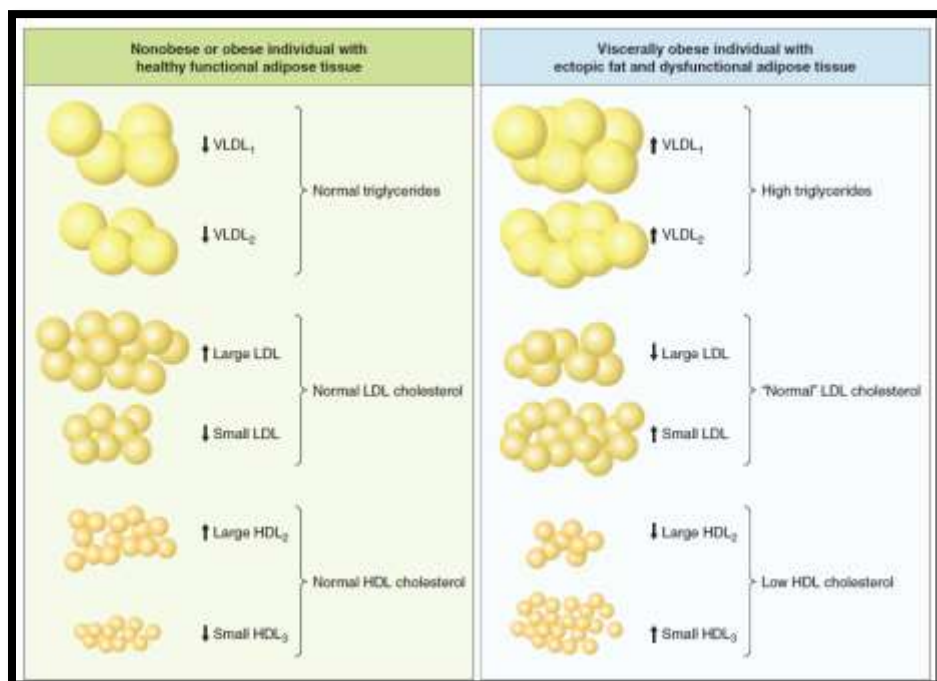
a. Resistensi Insulin dan diabetes melitus tipe 2

Selama lebih dari dua dekade, penelitian tentang obesitas sentral dikaitkan dengan resistensi insulin. Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa lingkar pinggang adalah prediktor kuat terjadinya diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan *waist to hip ratio* (WHR) atau BMI (Tchernof and Després, 2013).

b. Dislipidemia aterogenik

Dislipidemi yang terjadi pada subjek dengan obesitas yaitu dislipidemia aterogenik yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) relatif normal tetapi dengan ukuran lebih kecil dan padat (Gambar 5). Dislipidemia aterogenik menjadi pencetus terjadinya aterosklerosis dan dikenal sebagai faktor aterogen. Perubahan ukuran HDL dan LDL disebabkan akibat adanya *remodelling* kedua lipoprotein ini di sirkulasi oleh enzim *cholesteryl ester transfer protein* dan *hepatic*

triglyceride lipase. Hipertriglisieridemia terjadi akibat kombinasi peningkatan produksi trigliserida *very low density lipoprotein* (VLDL) oleh hepar dan gangguan *clearance* dari sirkulasi. Pada obesitas sentral terjadi peningkatan status lipolisis jaringan adiposa visceral, yang menyebabkan tersedianya *fatty acid* di hepar sehingga meningkatkan sintesis trigliserida yang kemudian digabungkan dalam partikel VLDL dan disekresi ke sirkulasi. Kadar trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah dan partikel LDL *small dense* disebut *atherogenic lipid triad* dan merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler (Tchernof and Després, 2013).



Gambar 5. Perubahan HDL, LDL, dan VLDL pada obesitas dan tanpa obesitas (Tchernof and Després, 2013)

c. Hipertensi

Hipertensi adalah faktor risiko untuk berbagai komplikasi kardiovaskuler seperti hipertrofi ventrikel kiri, aritmia atrium dan ventrikel, gagal jantung diastolik, gagal jantung sistolik, penyakit jantung iskemik dengan atau tanpa gagal jantung kongestif. Komplikasi hipertensi pada obesitas terjadi akibat adanya perubahan pada sekresi angiotensin II dan aldosteron yang komponennya banyak ditemukan pada jaringan adiposa. Selain itu, subjek obesitas juga mengalami perubahan struktur ginjal yang mengakibatkan hilangnya fungsi nefron dan peningkatan tekanan darah (Tchernof and Després, 2013).

d. Kanker

Obesitas dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi pada kanker gastrointestinal. Risiko kanker payudara dan kanker endometrium meningkat pada obesitas dan kenaikan berat badan setelah usia 18 tahun. Risiko kanker payudara meningkat dengan meningkatnya BMI pada wanita *post menopause* (Klein and Romijn, 2016).

e. *Sleep apnea*

Episode *apnea* saat tidur karena obstruksi saluran udara parsial atau lengkap sering ditemukan pada individu dengan obesitas. Prevalensi *sleep apnea* pada obesitas adalah sekitar 30%. Diagnosis dan pengobatan *sleep apnea* dalam obesitas sangat

penting karena sekuel hipoksia, hipertensi, infark miokard, dan aritmia jantung yang terkait dengan kondisi ini. *Obstructive sleep apnea* (OSA) juga secara independen dikaitkan dengan perubahan metabolisme glukosa, meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 (Cowley, Brown and Considine, 2015).

6. Diagnosis

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan massa lemak pada tubuh. Definisi operasional obesitas dan *overweight* dibuat berdasarkan indeks massa tubuh (IMT atau *body mass index*, BMI). Perhitungan IMT menggunakan nilai berat badan dalam kilogram (kg) dan dibagi dengan tinggi badan yang dipangkatkan dalam meter persegi (m²) (WHO, 2000).

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m)}^2}$$

Lambert Adolphe Jacques Quetelet merupakan ahli matematika dan astronomi Belgia yang pertama kali menemukan BMI pada abad ke-17 dan menyatakan bahwa rasio ini yang paling baik mengekspresikan hubungan antara berat badan dan tinggi badan (Goldratt and Goldratt, 2018). Pengukuran IMT sangat mudah dilakukan dan diasumsikan bahwa jaringan adiposa terdistribusi merata pada seluruh tubuh (Tchernof and Després, 2013).

Salah satu kekurangan IMT adalah ketidakmampuan IMT membedakan antara massa lemak dan massa otot (*lean mass*). Tidak semua orang dengan kadar lemak tubuh tinggi memiliki IMT 30 atau lebih,

dan sebagian orang dengan IMT yang tinggi, mungkin memiliki sedikit massa lemak (Nimptsch, Konigorski and Pischon, 2019). Proporsi lemak tubuh juga berbeda menurut populasi etnis, jenis kelamin, dan kelompok usia. Proporsi lemak tubuh antara ras Kaukasia dan Asia berbeda dengan IMT yang sama (Sommer *et al.*, 2020). Perbedaan antar etnis ini, menyebabkan WHO menetapkan kriteria obesitas dan *overweight* tersendiri untuk wilayah Asia Pasifik (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria *overweight* dan obesitas wilayah Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko Komorbiditas
<i>Underweight</i>	< 18,5	Rendah (tetapi meningkat pada masalah klinis lain)
Normal	18,5-22,9	Menengah
Overweight	≥23	
Risiko Obesitas	23-24,9	Meningkat
Obesitas I	25-29,9	Sedang
Obesitas II	≥ 30	Berat

Sumber : *The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment* (WHO, 2000)

Pengukuran IMT juga tidak dapat menggambarkan distribusi lemak tubuh (Nimptsch, Konigorski and Pischon, 2019). Distribusi lemak tubuh tidak hanya menggambarkan jumlah lemak tetapi dapat menggambarkan hubungannya dengan komplikasi obesitas (Bosy-Westphal and Müller, 2021). *Android obesity* atau obesitas sentral berkaitan dengan faktor resiko kardiovaskuler pada obesitas karena jaringan adiposa visceral secara metabolisme lebih aktif dalam melepaskan sitokin dan hormon yang dapat

menyebabkan gangguan metabolisme seperti resistensi insulin dan inflamasi kronik derajat rendah (Nimptsch, Konigorski and Pischon, 2019). Pengukuran distribusi lemak tubuh dapat dilakukan dengan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography* (CT) atau *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA). Pengukuran klinis sederhana dapat menggunakan pengukuran lingkaran pinggang atau *waist circumference* dan *waist to hip ratio* (WHR) (WHO, 2000).

a. *Waist circumference* (WC) atau lingkaran pinggang

Waist circumference atau lingkaran pinggang adalah metode pengukuran adiposa visceral yang dapat melengkapi IMT untuk mengetahui risiko komplikasi (Seagle, Wyatt and Hill, 2013). Penentuan status obesitas dengan lingkaran pinggang lebih baik dan konstan dibandingkan IMT dan *waist to hip ratio* (Baoumi, 2019). Pengukuran lingkaran pinggang juga lebih mudah dilakukan dan berkorelasi kuat dengan massa lemak intra abdomen dan faktor risiko kardiovaskuler. Namun demikian, lokasi yang direkomendasikan untuk pengukuran lingkaran pinggang bervariasi. *World Health Organization* (WHO) dan *International Diabetes Federation* (IDF) merekomendasikan pengukuran lingkaran pinggang dengan cara melakukan pengukuran secara horizontal pada garis tengah antara batas bawah *costa* dan *iliac crest*. Sebaliknya, *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP ATP III) merekomendasikan pengukuran lingkaran pinggang pada batas superior *iliac crest* (Ma et al., 2013).

Kekuatan lingkaran pinggang untuk memprediksi risiko penyakit bervariasi berdasarkan etnis dan umur. Lingkaran pinggang merupakan indikator yang lebih baik dibandingkan IMT untuk etnis Asia dan Amerika dan pada umur yang lebih tua. Oleh karena itu, untuk etnis Asia ditetapkan *cut off* untuk lingkaran pinggang < 90 cm untuk pria dan < 80 cm untuk wanita. *Cut off* ini hanya bisa digunakan untuk IMT < 35 kg/m² dan tidak disarankan untuk IMT > 35 kg/m² (Seagle, Wyatt and Hill, 2013).

b. *Waist to hip ratio* (WHR) atau rasio lingkaran pinggang dan pinggul

Waist to hip ratio diperoleh dengan membagi lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul dengan menggunakan satuan pengukuran yang sama untuk keduanya (Goldratt and Goldratt, 2018). Lingkaran pinggul diukur menggunakan pita *nonelastic* yang dipegang secara horizontal di atas bokong. Setiap pengukuran WC dan *hip circumference* (HC) masing-masing harus dilakukan dua kali dan jika terdapat perbedaan antara pengukuran pertama dan kedua < 1 cm, maka harus dihitung rata-ratanya. Namun, jika kedua pengukuran berbeda sebesar > 1 cm, setiap pengukuran harus diulang. *Waist to hip ratio* meningkat dengan paritas yang secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan WC dan pengurangan HC pada wanita usia 18–30 tahun (Baoumi, 2019).

Waist to hip ratio memiliki korelasi yang lebih lemah dibandingkan dengan WC dan IMT. Penelitian yang dilakukan dalam kelompok etnis yang berbeda untuk mengidentifikasi faktor risiko metabolik dan kardiovaskular menemukan bahwa WHR kurang berkorelasi dengan

massa lemak tubuh dibandingkan pengukuran distribusi adipositas lainnya. Penggunaan IMT dan WC juga lebih baik dibandingkan penggunaan WHR untuk mengidentifikasi komponen sindrom metabolik. Selain itu, pengukuran WHR lebih rumit dengan variasi ekstrim dalam titik *cut off* nya yang berbeda dalam kelompok etnis yang berbeda mulai dari 0,85 hingga 0,91 pada pria dan dari 0,8 hingga 1,18 pada wanita sehingga diperlukan *cut off* yang berbeda untuk tiap kelompok etnis. *World Health Organization* mengusulkan *cut off* untuk WHR adalah 0,90 cm pada pria dan 0,85 cm pada wanita untuk mengidentifikasi peningkatan risiko komplikasi metabolik secara signifikan (Baïoumi, 2019).

B. Insulin dan Resistensi Insulin

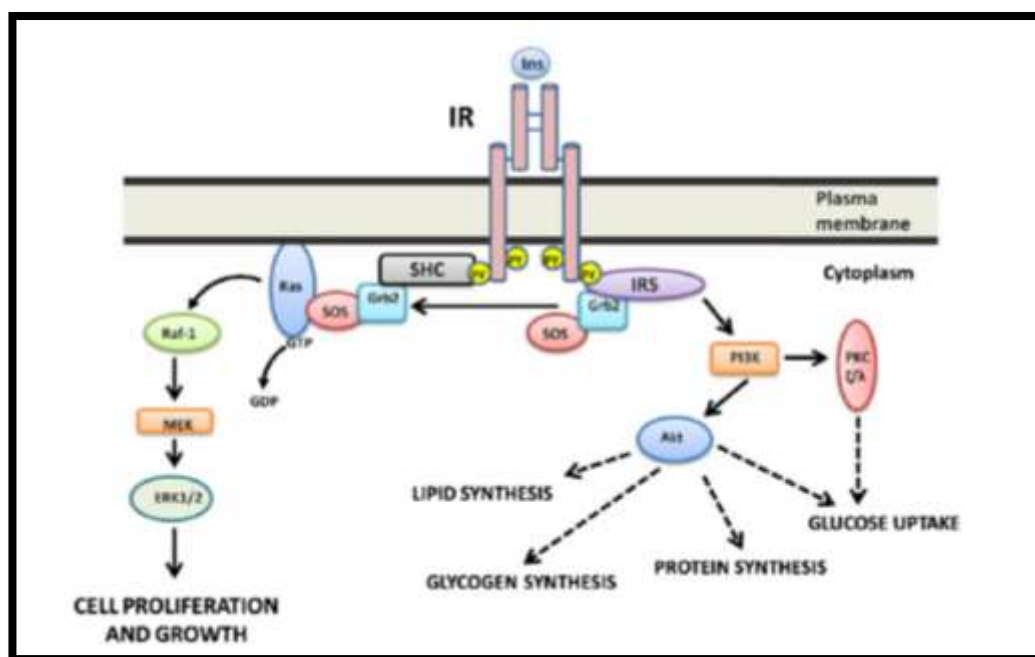
Insulin adalah hormon peptida yang terdiri atas 51 asam amino dengan berat molekul 5808 tersusun atas rantai α dan β yang dihubungkan melalui jembatan disulfida sebagai bentuk dimer (Yaribeygi *et al.*, 2019). Prekursor insulin disintesis di ribosom sel β pankreas, yaitu preproinsulin. Preproinsulin ini dipotong di *endoplasmic reticulum* (ER) oleh enzim mikrosom membentuk proinsulin. Proinsulin selanjutnya dipotong di aparatus Golgi untuk membentuk insulin, yang terdiri atas rantai α dan rantai β yang dihubungkan oleh ikatan disulfida, serta fragmen rantai C yang disebut *connecting peptide* (C peptide) (Liu *et al.*, 2014). Rantai α tersusun atas 21 asam amino dan rantai β tersusun atas 30 asam amino. Aksi biologis insulin dimulai ketika insulin berikatan dengan reseptornya yaitu

sebuah membran glikoprotein integral yang dibentuk oleh dua subunit α dan dua subunit β . Subunit α dengan berat molekul 135 kiloDalton terdiri atas insulin *binding site* yang terletak di ekstraseluler dan berikatan dengan subunit β pada regio ekstraseluler dan subunit α lainnya dengan jembatan disulfida. Subunit β dengan berat molekul 95 kiloDalton tersusun atas domain ekstraseluler, domain *transmembrane* dan domain *tyrosine kinase* intraseluler yang diaktifkan oleh autofosforilasi (Rodelo, Citlaly and Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes, 2017).

Insulin dilepaskan oleh sel β pankreas sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa dan asam amino plasma untuk menormalkan keduanya ke tingkat fisiologisnya (Yaribeygi *et al.*, 2019). Sebagian besar aksi insulin diaktivasi oleh dua jalur pensinyalan utama yaitu : *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K) / *Akt pathway* yang juga dikenal dengan *protein kinase B* (PKB) yang bertanggung jawab terhadap aksi metabolik dan *mitogen-activated protein kinase* / *Ras pathway* (MAPK/Ras) yang mengatur regulasi ekspresi gen dan efek mitogenik yang berkaitan dengan insulin (Rodelo, Citlaly and Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes, 2017).

Ikatan antara insulin dengan reseptornya akan menyebabkan reseptor insulin mengalami autofosforilasi yang akan merangsang kaskade pensinyalan insulin melalui fosforilasi dari residu tirosin pada *insulin receptor substrates* (IRS) 1 dan 2, yang akan diikuti oleh fosforilasi dari PI3K, fosforilasi Akt (Akt 1 dan 2), PKC dan *mammalian target of rapamycin*

(mTOR). Serangkaian jalur ini akan menyebabkan translokasi dari *glucose transporter 4* (GLUT4) ke membran plasma untuk memfasilitasi terjadinya *uptake* glukosa. Setelah *uptake* glukosa, glukosa bebas akan mengalami fosforilasi dengan cepat menjadi glucose 6- phosphate (G6P) yang akan memasuki jalur metabolisme yang berbeda (Ormazabal *et al.*, 2018). Skematik *insulin signalling pathway* diperlihatkan pada Gambar 6.



Gambar 6. *Insulin signalling pathway* (Simonson, 2018)

Resistensi insulin didefinisikan sebagai kondisi klinis saat efek biologis insulin lebih rendah dari yang diharapkan (Ormazabal *et al.*, 2018). Defisiensi pensinyalan insulin disebabkan oleh beberapa perubahan yang mencakup mutasi pada reseptor insulin (IRS). Perubahan yang sering terjadi yaitu penurunan jumlah reseptor insulin dan aktivitas katalisisnya, peningkatan fosforilasi Ser/Thr pada reseptor insulin dan IRS, peningkatan

aktivitas *Tyr phosphatase* di antaranya *phosphotyrosine phosphatase-1B* (PTP-1B), penurunan aktivitas PI3K dan Akt serta defek pada ekspresi dan fungsi GLUT-4 (Rodelo, Citlaly and Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes, 2017).

Resistensi insulin merupakan tanda adanya defek pada stimulasi *uptake* glukosa oleh insulin yaitu pada sintesis glukogen dan oksidasi glukosa. Efek resistensi insulin berbeda pada setiap jaringan bergantung pada fungsi metabolismenya. Berdasarkan fungsi metabolismenya, resistensi insulin berefek sangat signifikan pada jaringan otot skelet, adiposa, dan hepar yang merupakan organ target utama *transport* glukosa intraseluler pada proses metabolisme glukosa dan lipid (Ormazabal *et al.*, 2018). Resistensi insulin menyebabkan gangguan sintesis glikogen dan katabolisme protein pada otot skelet dan menghambat aktivitas lipoprotein lipase pada jaringan adiposa sehingga terjadi peningkatan pelepasan *free fatty acids* (FFA) dan sitokin inflamasi seperti interleukin (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan leptin. Resistensi insulin menyebabkan gangguan *output* glukosa dan metabolisme FFA pada hepar sehingga terjadi peningkatan trigliserida dan peningkatan sekresi VLDL dari hepar (Rodelo, Citlaly and Roura Guiberna Jesús Alberto Olivares Reyes, 2017).

C. Obesitas dan Resistensi Insulin

Obesitas merupakan salah satu faktor resiko perkembangan diabetes melitus tipe 2. Penyebab utama komplikasi diabetes melitus pada obesitas yaitu resistensi insulin pada WAT, hepar dan otot dengan kombinasi gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Resistensi insulin yang terkait obesitas juga berhubungan dengan abnormalitas metabolik pada obesitas diantaranya dislipidemia, *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), hipertensi, penyakit jantung koroner dan *stroke* (Longo *et al.*, 2019).

Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan menginduksi *uptake* glukosa di jaringan sensitif insulin (otot skelet, jaringan adiposa, dan hepar) dan dengan menghambat produksi glukosa di hepar. Resistensi insulin terjadi saat jaringan sensitif insulin kehilangan respon terhadap insulin dengan kata lain *uptake* glukosa yang dimediasi oleh insulin terganggu di jaringan target insulin. Gangguan ini disebabkan oleh penghambatan pada jalur pensinyalan insulin (Ye, 2013). Teori ini diperkuat oleh penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa *overnutrition* akan menyebabkan resistensi insulin pada jaringan perifer. Hal ini kemudian menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang akan merangsang sekresi insulin oleh sel β pankreas. Beberapa hipotesis yang menjelaskan mekanisme yang menyebabkan resistensi insulin pada subjek obesitas antara lain disfungsi jaringan adiposa / lipotoksisitas,

inflamasi, disfungsi mitokondria, hiperinsulinemia, dan stres retikulum endoplasma (Czech, 2017).

Obesitas menyebabkan berkurangnya vaskularisasi pada jaringan adiposa. Hal ini menyebabkan nutrisi yang sampai ke jaringan adiposa terbatas dan berperan dalam disfungsi jaringan adiposa dan resistensi insulin. Hipertrofi jaringan adiposa tanpa vaskularisasi yang cukup selanjutnya akan menyebabkan iskemia, hipoksia, nekrosis dan inflamasi pada jaringan adiposa (Zatterale *et al.*, 2020).

Inflamasi kronik derajat rendah juga terjadi pada obesitas. Inflamasi menyebabkan penghambatan pada pensinyalan insulin di jaringan adiposa dan hepatosit melalui beberapa mekanisme. Mekanisme pertama yaitu penghambatan IRS-1 dan reseptor insulin pada jalur pensinyalan insulin. Mekanisme kedua terjadi penghambatan fungsi *peroxisome proliferator activator receptor* (PPAR) γ . *Peroxisome proliferator activator receptor* γ adalah reseptor *nuclear* yang berperan dalam sintesis lipid dan penyimpanan lemak dalam sel. Aktivitas PPAR γ bergantung pada ligannya (rantai panjang asam lemak dan *thiazolidinedione*). Penurunan aktivitas PPAR γ berkontribusi terhadap resistensi insulin. Mekanisme ketiga adalah peningkatan FFA plasma melalui stimulasi lipolisis dan *blocking* pada sintesis trigliserida. Ketiga mekanisme ini memediasi terjadinya inflamasi terutama pada jaringan adiposa dan hepar (Ye, 2013).

Perubahan pada mitokondria dapat menyebabkan inflamasi, stres oksidatif, kematian sel dan disfungsi metabolik. Disfungsi mitokondria

menyebabkan inflamasi melalui modulasi mekanisme inflamasi *redox-sensitive* seperti NF-Kb. Aktivasi ini menyebabkan *upregulation* dari sitokin inflamasi dan sekresi molekul adhesi yang berakibat amplifikasi respon inflamasi. Disfungsi mitokondria juga berkontribusi terhadap akumulasi lemak ektopik (akumulasi metabolik asam lemak intraseluler seperti *fatty acyl-CoA* dan *diacylglycerols*) yang menghambat pensinyalan insulin (Zatterale *et al.*, 2020). Woo *et al.* menyatakan bahwa disfungsi mitokondria pada jaringan adiposa menyebabkan inflamasi adiposa dan resistensi insulin sistemik melalui mekanisme akumulasi asam lemak pada adiposa yang menyebabkan hipertrofi dan hipoksia (Woo *et al.*, 2019).

Perubahan genetik dan lingkungan dapat menyebabkan perubahan fungsi retikulum endoplasma dan berkontribusi terhadap terjadinya stres retikulum endoplasma. Perubahan fungsi *unfolded protein response* (UPR) berhubungan dengan penyakit metabolik kronik diantaranya obesitas, resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 (Zatterale *et al.*, 2020). Inflamasi merupakan mekanisme utama yang terjadi pada stres retikulum endoplasma yang berefek negatif terhadap homeostasis metabolik (Ye, 2013). Inflamasi jaringan adiposa terjadi melalui aktivasi jalur pensinyalan *nuclear factor kappa β* (NF- κ B), *c-Jun N-Terminal Kinase* (JNK) dan apoptosis. Aktivasi jalur pensinyalan NF- κ B akan menyebabkan penghambatan kerja insulin melalui fosforilasi IRS-1 (Zatterale *et al.*, 2020).

Hiperinsulinemia merupakan salah satu penyebab resistensi insulin. Hiperinsulinemia terjadi sebagai upaya untuk mencegah hiperglikemia

(Czech, 2017). Hiperinsulinemia terjadi akibat produksi insulin yang berlebih atau penurunan *clearance* insulin pada obesitas. Keseimbangan di antara kedua mekanisme tadi menentukan kadar insulin plasma. Stimulasi sel β pankreas oleh asam lemak dan glukosa menyebabkan peningkatan fungsi sel β dan jumlah sel islet pankreas sehingga terjadi hiperinsulinemia (Ye, 2013).

D. Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR)

Secara umum resistensi insulin mengekspresikan ketidakseimbangan antara kadar insulin yang disekresikan oleh pankreas sebagai respon terhadap beban glukosa dan kadar glukosa plasma (Picchini *et al.*, 2005). Telah dikembangkan penelitian klinis untuk menilai resistensi insulin dan dibagi menjadi metode langsung atau dinamis (mengukur respon terhadap glukosa atau insulin yang diberikan) dan metode tidak langsung atau statis (dilakukan dalam keadaan puasa)(Simonson, 2018).

Metode pengukuran resistensi insulin secara langsung yaitu teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp*. Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh De Fronzo *et al.* pada tahun 1979 (DeFronzo, Tobin and Andres, 1979). Metode ini dianggap sebagai *gold standard* untuk mengukur kadar insulin basal dan sensitivitas insulin yang distimulasi oleh pemberian insulin melalui infus (Donga *et al.*, 2015). Metode ini agak sukar digunakan secara luas karena prosedur yang sulit meliputi infus insulin secara intravena,

pengambilan sampel darah berulang selama 3 jam dan penyesuaian infus glukosa secara kontinu (Donga *et al.*, 2015).

Homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengukur resistensi insulin secara tidak langsung. Matthews dkk pada tahun 1985 pertama kali memperkenalkan marker HOMA-IR (de Fátima Haueisen Sander Diniz *et al.*, 2020). Marker ini menggambarkan interaksi antara kadar insulin plasma puasa dan glukosa plasma puasa dan memiliki korelasi yang kuat dengan metode *euglycemic hyperinsulinemic clamp* (Donga *et al.*, 2015). Rumus perhitungan nilai HOMA-IR adalah sebagai berikut :

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mmol/L)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)}}{22,5}$$

atau

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glukosa (mg/dL)} \times \text{Insulin (}\mu\text{U/L)}}{405}$$

Definisi resistensi insulin menggunakan HOMA-IR yaitu nilai yang lebih dari persentil ke-75 pada subjek non diabetes berdasarkan WHO, namun nilai *cut-off* yang dilaporkan dalam literatur berbeda-beda (Tabel 2). Nilai *cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Sejumlah negara, termasuk Indonesia belum mempublikasikan *cut-off* HOMA-IR dalam menentukan resistensi insulin (Tang *et al.*, 2015).

Tabel 2. Nilai *cut-off* HOMA-IR dalam literatur (jumlah sampel ≥ 1.000)

Lokasi dan Tahun	Jumlah Sampel	Karakteristik Populasi	Nilai Batas	Kriteria
Swedia, 2000	n=4.816	Populasi sehat	2,0	Persentil ke-75
Perancis, 2002	n=1.153	Usia: 35–64 tahun, populasi sehat	3,8	Persentil ke-75
Kaukasus, 2006	n=1.156	Populasi <i>rural</i> , non diabetes	2,29	Persentil ke-75
Brazil, 2006	n=1.317	Usia: 40 ± 12 tahun, IMT: 34 ± 10 kg/m ²	2,77	Persentil ke-90
Amerika Serikat, 2008	n=2.804	Usia ≥ 20 tahun, IMT dan GDP normal	2,73	Persentil ke-66
Iran, 2010	n=3.071	Dewasa, usia 25–64 tahun	3,875	Kurva ROC
Iran, 2011	n=1.036	Wanita usia reproduktif	2,63	Persentil ke-95
Jepang, 2012	n=6.868	Subyek non diabetes	1,7	Kurva ROC
Cina, 2013	n=3.203	Usia: 6–18 tahun (anak dan remaja)	3,0	Persentil ke-95
Portugis, 2014	n=1.784	Subyek non diabetes di bangsal Kardiologi, IMT < 25 kg/m ² , GDP < 100 mg/dL	2,33	Persentil ke-90

Sumber : *Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future* (Tang et al., 2015)

Keterangan : GDP = Glukosa Darah Puasa (mg/dL)

IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m²)

ROC = Receiver Operating Characteristic

Korelasi antara nilai HOMA-IR dengan pemeriksaan *gold standard euglycemic hyperinsulinemic clamp* telah dilaporkan pada populasi yang berbeda. Penelitian pertama oleh Matthews et al, pada tahun 1985 menyatakan bahwa HOMA-IR berkorelasi dengan *euglycemic hyperinsulinemic clamp* ($r=0,88$) (Matthews et al., 1985). Penelitian di Jepang menyatakan HOMA-IR memiliki korelasi kuat dengan *euglycemic hyperinsulinemic clamp* pada kelompok DM tipe 2 dengan terapi diet dan penggunaan obat sulfonilurea ($r=-0.726$) (Katsuki et al., 2001). Penelitian di Yunani juga menemukan adanya korelasi kuat antara HOMA-IR dan

euglycemic hyperinsulinemic clamp pada pasien hipertensi dan DM tipe 2 ($r=-0.572$) (Sarafidis *et al.*, 2007).

Penelitian oleh Kurniawan *et al.*, melaporkan bahwa indeks HOMA-IR pada pria dengan obes sentral lebih tinggi dibandingkan *non* obes sentral (Kurniawan, Adnan and Mulyono, 2020). Penelitian lain yang dilakukan oleh Kurniawan *et al.*, pada subjek wanita *non menopause* menemukan bahwa HOMA-IR berkorelasi positif dengan lingkar pinggang, IMT, berat badan, lemak viseral dan persen lemak tubuh (Kurniawan *et al.*, 2020).

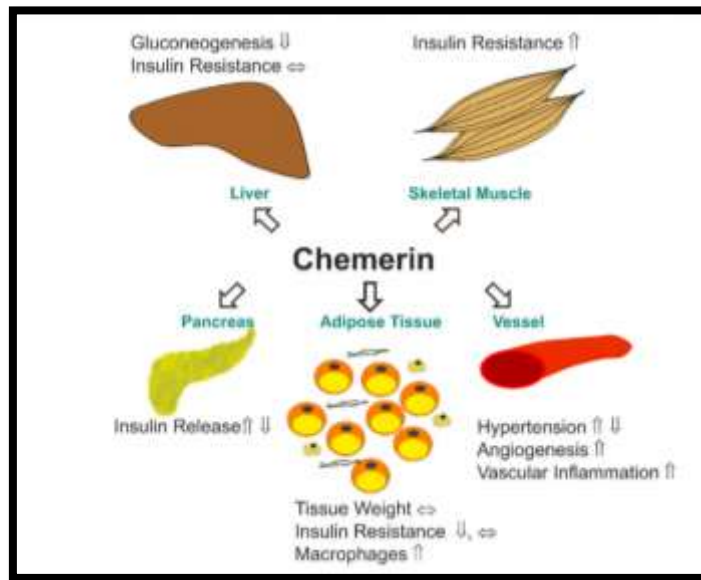
E. Chemerin

Chemerin pertama kali diidentifikasi pada tahun 2003 sebagai produk dari *retinoic acid receptor responder 2* (*rarres 2*). Gen *chemerin* pada manusia terletak pada kromosom 7 dan terdiri atas 5 *coding exons* dengan panjang 1618 *base pair* (bp). Ekspresi gen *chemerin* diatur oleh *synthetic retinoid tazarotene* dan terjadi di berbagai jaringan (Estienne *et al.*, 2020). *Chemerin* dibentuk dari *preprochemerin* sebuah protein yang terdiri dari 163 asam amino akan mengalami pembelahan pada *N terminal* membentuk *prochemerin* yang tidak aktif dengan berat molekul 18kD (Roman, Parlee and Sinal, 2012). *Prochemerin* akan diproses di *C terminal* oleh protease ekstraseluler dari koagulasi, fibrinolisis atau kaskade inflamasi dan menghasilkan bentuk aktif *chemerin* dengan berat molekul 16kD (Buechler *et al.*, 2019).

Chemerin adalah *new* adipokin yang diekspresikan dalam jumlah yang besar di *white adipose tissue* dan hepar (Niklowitz *et al.*, 2018).

Chemerin merupakan ligan aktivator bagi *orphan G-protein coupled receptor chemokine-like receptor-1* (CMKLR1) dan berfungsi sebagai sinyal kemotaktik untuk sel dalam mengekspresikan CMKLR1. CMKLR1 diekspresikan dalam kadar yang tinggi pada sel dendritik, makrofag dan WAT. *White adipose tissue* merupakan tempat dihasilkannya *chemerin* sekaligus merupakan target aksi biologis dari protein ini (Roman, Parlee and Sinal, 2012).

Chemerin adalah sitokin yang berperan penting dalam beberapa proses fisiologis seperti kontrol tekanan darah, regulasi sistem imun, angiogenesis dan peradangan (Estienne *et al.*, 2020). *Chemerin* juga berperan dalam regulasi diferensiasi jaringan adiposa, memodulasi ekspresi gen adiposit yang terlibat dalam homeostasis glukosa dan lipid serta meningkatkan pensinyalan insulin dalam jaringan adiposa secara *invitro*. Efek metabolik *chemerin* pada beberapa organ diperlihatkan pada Gambar 7. Oleh karena beberapa peranannya tersebut, *chemerin* dapat menggambarkan adanya hubungan antara obesitas dan komorbiditasnya pada manusia (Niklowitz *et al.*, 2018).



Gambar 7. Efek metabolik *chemerin* pada berbagai organ ((Buechler *et al.*, 2019)

Kadar *chemerin* serum meningkat pada subjek obesitas sebagai akibat dari peningkatan sintesis jaringan lemak. Jaringan adiposa pada subjek obesitas melepaskan *chemerin* dengan kadar yang lebih tinggi dibandingkan subjek tanpa obesitas (Buechler *et al.*, 2019). Peningkatan sintesis jaringan lemak akan menyebabkan peningkatan ekspresi dari *inducible nitric oxide synthase* sehingga terjadi peningkatan *nitric oxide* (NO). *Hyperplastic* dan *hypertrophic obesity* menyebabkan berkurangnya suplai darah ke jaringan adiposa sehingga terjadi hipoksia. Peningkatan NO dan hipoksia jaringan adiposa akan menyebabkan jaringan adiposa mengalami inflamasi dan nekrosis sehingga terjadi migrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa. Migrasi makrofag selanjutnya akan menyebabkan over produksi dari adipokin salah satunya *chemerin*. Peningkatan kadar *chemerin* akan menginduksi terjadinya resistensi insulin (Perumalsamy *et al.*, 2017).

Penelitian oleh Han et, al menemukan bahwa kadar *chemerin* serum berkorelasi positif dengan IMT, *waist circumference*, dan insulin puasa (Han et al., 2016). Penelitian oleh Inga situkena et, al mengemukakan bahwa peningkatan IMT berkorelasi dengan peningkatan kadar *chemerin*, nilai HOMA-IR dan kadar trigliserida (Inga Stukena, 2016).

Chemerin sebagai adipokin berperan utama dalam peradangan, adipogenesis dan homeostasis glukosa. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa adipokin ini juga berperan penting dalam keganasan. Pensinyalan *chemerin* pada kanker bersifat pleiotropik dan dapat berperan dalam 3 fase yaitu : (1) sinyal intraseluler sel tumor, (2) merekrut sistem imunitas *innate* ke sel tumor dan (3) mengaktivasi angiogenesis endotel. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa *chemerin* memiliki efek anti tumor atau tumor *promotion*, yang tergantung peranan *chemerin* dan jenis tumor. Perekrutan leukosit oleh *chemoattractant chemerin* berperan dalam supresi tumor. Sedangkan angiogenesis yang dipicu oleh *chemerin* berperan dalam tumor *promotion* (Treeck and Buechler, 2020).

Chemerin juga dikaitkan dengan disfungsi endotel dan cedera pembuluh darah dalam kondisi patologis seperti obesitas, diabetes melitus, dan hipertensi (Neves et al., 2015). *Chemerin* serum ditemukan berkorelasi positif dengan hipertensi yang merupakan salah satu komorbid pasien kanker (Treeck and Buechler, 2020). Gu et al, menyatakan bahwa ada korelasi yang kuat antara kadar *chemerin* yang bersirkulasi dengan

perubahan struktural maupun fungsional dari pembuluh darah pada pasien hipertensi (Gu *et al.*, 2015).

Kadar *chemerin* serum juga ditemukan berkorelasi signifikan dengan BMI, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, glukosa darah, HDL dan trigliserida. Penelitian lain menyatakan bahwa penurunan berat badan akibat *aerobic exercise*, operasi bariatrik dan pembatasan kalori menyebabkan penurunan kadar *chemerin* di sirkulasi (Gu *et al.*, 2015).