

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR VISFATIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT - INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA SUBJEK *NON* DIABETES DENGAN OBESITAS SENTRAL DAN TANPA OBESITAS SENTRAL

ANALYSIS OF VISFATIN LEVEL AND *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT - INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) IN *NON*-DIABETIC WITH CENTRAL OBESITY AND WITHOUT CENTRAL OBESITY

YUNITA RAPA'

C085171004



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

2021

ANALISIS KADAR VISFATIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT - INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA SUBJEK *NON* DIABETES DENGAN OBESITAS SENTRAL DAN TANPA OBESITAS SENTRAL

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**YUNITA RAPA'
C085171004**

Kepada

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

HALAMAN PENGESAHAN

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR VISFATIN DAN *HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE* (HOMA-IR) PADA SUBJEK *NON* DIABETES DENGAN OBESITAS SENTRAL DAN TANPA OBESITAS SENTRAL

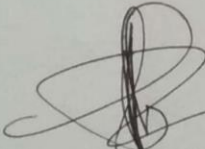
Disusun dan diajukan oleh :

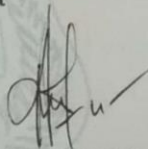
YUNITA RAPA'

Nomor Pokok : C085171004

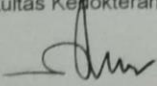
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 23 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat


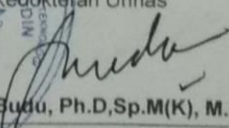
Menyetujui
Komisi Penasehat


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


Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
NIP. 19690225 199903 2 004


Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196607231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : YUNITA RAPA'

Nomor Pokok : C085171004

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,



Yunita Rapa'

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR VISFATIN DAN HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT-INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) PADA SUBJEK NON DIABETES DENGAN OBESITAS SENTRAL DAN TANPA OBESITAS 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. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah

memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil 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), M.Kes, 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. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, yang juga merupakan dokter pembimbing akademik saya, 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(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa

memberikan dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), 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 2015-2017, Dr. 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 penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
10. dr. Darwati Muhadi, 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. dr. Nurahmi, M.Kes, 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. Andi Alfian Zainuddin, M.KM yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
15. Dosen-dosen penguji : Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD dan dr. Fitriani Mangarengi, 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 RS UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu

Sina, Kepala PMI, 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 pasien yang telah bersedia menjadi subyek 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. Putri Hidayasyah Purnama Lestari, dr. Andi Handayani, dr. Lonasis Cabuslay, dr. Ratna Delima Hutapea, dr. Ranisa Handayani, dr. Henny Fauziah 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. Chelvi Wijaya, Sp.PK, dr. Fatmawaty Ahmad, Sp.PK, dr. Shendy S.S, Sp.PK, dr. Martina Rentauli S, Sp.PK, dr, Sherly P, Sp.PK, dr. Erika R. Simbolon, Sp.PK, dr. Evi Andriani, Sp.PK, atas semua ilmu dan bantuannya selama proses pendidikan penulis.
22. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya sayangi dan 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, Drs. Pasang Rapa', Ibunda Lutwina Tumanan, Bapak mertua alm Ir. Marthen Tulak Sampelalong, MBA dan Ibu mertua Adolfina Bumbungan, S.Pd, M.Kes, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi selama ini. Terima kasih kepada kakak-kakak saya tercinta dr. Yulianto Rapa, Sp. OG, Mauritz Rapa, SE dan Hendryana Rapa, SE 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 tercinta, dr. Kristianto Tulak Sampelalong 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 begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk ananda tersayang Ivana Shalom Sampelalong, 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 Mama.

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, perkenankan 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

Yunita Rapa'

ABSTRAK

YUNITA RAPA'. *Analisis Kadar Visfatin dan Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) Pada Subyek Non Diabetes dengan Obesitas Sentral dan tanpa Obesitas Sentral (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)*

Obesitas merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan penumpukan lemak berlebihan dan menyebabkan inflamasi kronik, sehingga terjadi peningkatan adipokin pro-inflamasi serta asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi oleh adiposit dan adanya inflamasi kronik yang merangsang akumulasi makrofag di jaringan adiposa visceral, dapat menyebabkan resistensi insulin pada obesitas. Pengukuran resistensi insulin dapat menggunakan metode *Homeostasis Model Assessment-insulin resistance* (HOMA-IR). Visfatin adalah salah satu adipokin pro-inflamasi yang sebagian besar diekspresi dan disekresikan dalam jaringan adiposa visceral dan / atau makrofag jaringan adiposa. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kadar visfatin dan nilai HOMA-IR pada subyek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel subyek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 82 sampel yang terdiri dari 44 sampel *non* diabetes dengan obesitas sentral dan 38 sampel *non* diabetes tanpa obesitas sentral. Visfatin diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Kolmogorov Smirnov*, *Mann-Whitney* dan *Spearman*.

Hasil penelitian diperoleh bahwa rerata kadar visfatin dan nilai HOMA-IR lebih tinggi signifikan pada kelompok subyek *non* diabetes dengan obesitas sentral dibandingkan kelompok subyek *non* diabetes tanpa obesitas sentral ($p < 0,001$). Terdapat korelasi positif antara kadar visfatin dengan nilai HOMA-IR pada kelompok subyek *non* diabetes dengan obesitas sentral. Obesitas dihubungkan dengan peningkatan akumulasi makrofag dalam jaringan adiposa dan sekresi sitokin inflamasi, yang dapat menghambat pensinyalan insulin.

Kata kunci: Obesitas Sentral, Visfatin, HOMA-IR

ABSTRACT

YUNITA RAPA'. *Analysis of Visfatin Level and Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) in Non Diabetic with Central Obesity and without Central Obesity* (Supervised by Liong Boy Kurniawan dan Nurahmi)

Obesity is a condition characterized by excessive storage of fat and causing chronic inflammation, resulting in an increase in pro-inflammatory adipokins and free fatty acids from adipose tissue. Increased secretion of pro-inflammatory cytokines by adipocytes and the presence of chronic inflammation that stimulates macrophages accumulation in visceral adipose tissue, can lead to insulin resistance in obesity. Insulin resistance can be measured by the Homeostasis Model Assessment–insulin resistance (HOMA-IR) method. Visfatin is one of the pro-inflammatory adipokins that mostly expressed and secreted in visceral adipose tissue and/or its macrophages. The aim of the study was to determine the relationship between visfatin levels and HOMA-IR values in non-diabetic subjects with central obesity and without central obesity.

This cross sectional study was using sample of non-diabetic subjects with central obesity and without central obesity. The number of samples in this study was 82 non diabetic samples, consisted of 44 samples with central obesity and 38 samples without central obesity. Visfatin levels was measured by ELISA method. The data were statistically analyzed using the Kolmogorov Smirnov, Mann Whitney and Spearman tests.

The results found that average levels of visfatin and HOMA-IR values were significantly higher in non-diabetic group with central obesity compared to the non-diabetic group without central obesity ($p < 0.001$). There was a positive correlation between visfatin levels and HOMA-IR values in the non-diabetic group with central obesity. Obesity is associated with increased accumulation of macrophages in adipose tissue and the secretion of inflammatory cytokines, which can inhibit insulin signaling.

Key words: Central Obesity, Visfatin, HOMA-IR

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
BAB I.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. Hipotesis	6
E. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II.....	8
A. Obesitas	8

1. Definisi	8
2. Epidemiologi	11
3. Etiologi	13
4. Patofisiologi	17
5. Komplikasi	24
6. Diagnosis	27
B. Insulin dan Resistensi Insulin	32
C. Diabetes Melitus	36
D. Obesitas dan Resistensi Insulin	37
E. <i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance</i>	41
F. Visfatin	44
BAB III	49
A. Kerangka Teori	49
B. Kerangka Konsep	50
BAB IV	51
A. Desain Penelitian	51
B. Tempat dan Waktu Penelitian	51
C. Populasi Penelitian	52
D. Sampel Penelitian	52
E. Perkiraan Besaran Sampel	52
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	53
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	54

H. Cara Kerja	54
I. Prosedur Tes Laboratorium	56
J. Definisi operasional dan kriteria objektif	63
K. Metode Analisis	65
BAB V	67
A. Hasil Penelitian	67
B. Pembahasan.....	70
C. Keterbatasan Penelitian	77
D. Ringkasan Penelitian	78
BAB VI	79
A. Simpulan	79
B. Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	80

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa.....	29
Tabel 2. Cut-off lingkaran pinggang untuk kelompok etnis berbeda berdasarkan rekomendasi IDF.....	31
Tabel 3. Nilai cut-off HOMA-IR dalam literatur.....	43
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian.....	67
Tabel 5. Perbandingan Nilai HOMA-IR pada Kelompok non diabetes dengan obesitas sentral dan non diabetes tanpa obesitas sentral	68
Tabel 6. Perbandingan Kadar Visfatin pada Kelompok non diabetes dengan obesitas sentral dan non diabetes tanpa obesitas sentral	69
Tabel 7. Korelasi Visfatin dan HOMA-IR pada kedua kelompok.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lokasi anatomi jaringan adiposa.....	10
Gambar 2. Prevalensi Obesitas pada usia > 18 tahun berdasarkan provinsi di Indonesia tahun 2018	13
Gambar 3. Jalur neurohormonal di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi.....	19
Gambar 4. Faktor-faktor yang diproduksi adiposit	23
Gambar 5. Skematik Proinsulin, Insulin dan C-peptide	33
Gambar 6. Skematik Insulin Signaling Pathway.....	34
Gambar 7. Hubungan Obesitas dengan resistensi	40
Gambar 8. Struktur Visfatin.....	45

DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
ATMs	<i>Adipose tissue macrophages</i>
AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BMR	<i>Basal metabolic rate</i>
BIA	<i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BAT	<i>Brown adipose tissue</i>
JNK	<i>c-Jun-N-terminal kinase</i>
CD68	<i>Cluster of Differentiation 68</i>
CART	<i>cocaine- and amphetamine-regulated transcript</i>
CT Scan	<i>Computed Tomography scan</i>
C peptide	<i>Connecting peptide</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DEXA	<i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i>
ER	<i>Endoplasmic reticulum</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FFA	<i>Free fatty acid</i>
GLUT-4	<i>Glucose Transporter-4</i>
GDP	<i>Gula Darah Puasa</i>
GDS	<i>Gula Darah Sewaktu</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HPA	<i>Hipotalamik-pituitari-adrenal</i>

HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
HIF-2 α	<i>Hypoxia-Inducible Factor-2α</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
I κ B α	<i>Inhibitor Nuclear factor-KappaB-alpha</i>
IKK β	<i>Inhibitor nuclear factor-κB (NF-κB) kinase-β</i>
IRS	<i>Insulin reseptor substrate</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1β</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
JAK	<i>Janus kinase</i>
kDa	<i>Kilo Dalton</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSH	<i>Melanocyte stimulating hormone</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NPY	<i>Neuropeptida Y</i>
NMN	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NAMPT	<i>Nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor-KappaB</i>
OSA	<i>Obstructive sleep apneu</i>
PPAR- γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PAI -1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>

PCOS	<i>Polycystic Ovary Syndrom</i>
PBEF	<i>Pre-B-cell colony-enhancing factor</i>
POMC	<i>proopiomelanocortin</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
RLPP	<i>Rasio lingkak pinggang panggul</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RBP-4	<i>Retinol binding protein-4</i>
STAT 3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
SAT	<i>Subcutaneous adipose tissue</i>
SOCS-3	<i>Suppressor cytokine signaling-3</i>
TTGO	<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
TEE	<i>Total Energi Expenditure</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
VAF	<i>Visceral abdominal fat</i>
VAT	<i>Visceral adipose tissue</i>
WHtR	<i>Waist to height ratio</i>
WHR	<i>Waist to Hip Ratio</i>
WAT	<i>White adipose tissue</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persetujuan Etik.....	88
Lampiran 2. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian	89
Lampiran 3. Formulir Informed Consent.....	91
Lampiran 4. Data Penelitian	92
Lampiran 5. Curriculum Vitae.....	94

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obesitas merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan penumpukan lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan yang terkait dengan peningkatan angka kesakitan serta kematian (World Health Organisation (WHO), 2000; Kemenkes RI, 2019). Obesitas tidak hanya sebagai penyakit yang menyerang individu, tetapi juga kesehatan masyarakat. Hal ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti predisposisi genetik, metabolik, hormonal, perilaku dan lingkungan (Tchernof and Després, 2013).

Obesitas telah menjadi endemik secara global baik di negara berkembang dan maju dalam beberapa dekade terakhir. Sekitar 10-15% orang dewasa dengan obesitas telah mengalami obesitas sejak remaja (Al-Musa, 2017). Berdasarkan data WHO, lebih dari 1,9 milyar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan pada tahun 2016 (World Health Organisation (WHO), 2000). Prevalensi obesitas sentral di Indonesia tahun 2018 adalah 21,8% yang mengalami peningkatan sebanyak 7% dari 14,8% pada tahun 2013 (Kemenkes RI, 2019).

Obesitas dibedakan menjadi dua jenis yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral atau disebut juga obesitas abdominal atau obesitas tipe *android* merupakan kondisi kelebihan simpanan lemak di daerah

abdominal/ visceral dan secara langsung berhubungan dengan meningkatnya *visceral abdominal fat* (VAF), serta berkaitan erat dengan faktor risiko diabetes melitus tipe 2 dan penyakit jantung (Olinto, Theodoro and Canuto, 2017; Bosomworth, 2019; Kemenkes RI, 2019); sedangkan obesitas perifer atau disebut juga obesitas tipe *gynoid* adalah penumpukan lemak yang terjadi pada tubuh bagian bawah yaitu pinggul dan paha, obesitas ini kurang dihubungkan dengan komplikasi penyakit (Aras, Ustunsoy and Armutcu, 2015).

Obesitas dapat dinilai melalui beberapa metode, antara lain pengukuran indeks massa tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang (World Health Organisation (WHO), 2008; Sugondo, 2014). Pengukuran IMT memiliki kekurangan karena diukur berdasarkan rasio berat badan (kg) terhadap tinggi badan kuadrat (m^2) namun tidak memperhitungkan komposisi lemak tubuh (World Health Organisation (WHO), 2000; Millar *et al.*, 2015; Hall, 2016); pengukuran lingkaran pinggang menggambarkan lemak tubuh dan dapat memperkirakan luasnya obesitas abdominal (World Health Organisation (WHO), 2008; Sugondo, 2014).

Obesitas menyebabkan inflamasi kronik derajat rendah, sehingga meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi, adipokin dan asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Peningkatan ini merupakan faktor risiko penting yang dapat berkontribusi dalam perkembangan sindrom metabolik dan diabetes melitus (DM) tipe 2 (Qatanani and Lazar, 2010; Olinto, Theodoro and Canuto, 2017).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan kemampuan jaringan untuk merespon aksi insulin. Selain terjadi pada diabetes mellitus tipe 2, resistensi insulin dapat terjadi pada obesitas melalui mekanisme endokrin, mekanisme inflamasi dan mekanisme sel intrinsik (Qatanani and Lazar, 2010; Skyler *et al.*, 2017). Telah lebih dari dua dekade, obesitas sentral dihubungkan dengan resistensi insulin yang telah dipublikasikan oleh beberapa penelitian yang menemukan bahwa *visceral abdominal fat* (VAF) dan lingkaran pinggang menjadi indikator yang lebih baik untuk resistensi insulin pada pasien pre-diabetik dan diabetes melitus tipe 2 (Ozer Cakir and Yildiz, 2016); serta lingkaran pinggang dapat dijadikan sebagai prediktor terjadinya diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan pengukuran menggunakan *waist-hip ratio* (WHR) dan *body mass index* (BMI) (Tchernof and Després, 2013; Millar *et al.*, 2015).

Pengukuran resistensi insulin berperan penting dalam pengembangan ilmu pengetahuan dasar dan dalam praktek klinis. Standar baku emas untuk pengukuran resistensi insulin adalah *euglycemic hyperinsulinemic clamp*, tetapi memiliki prosedur yang rumit sehingga sulit diterapkan pada pemeriksaan skala besar. Metode lain untuk mengukur resistensi insulin yaitu *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) (Sultan, P. and F.A., 2013).

Visfatin merupakan salah satu adipokin yang sebagian besar diekspresi dan disekresikan dalam jaringan adiposa visceral dan / atau makrofag jaringan adiposa, selain itu juga terdapat di leukosit, sel hepar dan sel otot skeletal

(Fukuhara *et al.*, 2005; Kamińska *et al.*, 2010; Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Hetta *et al.*, 2018). Peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi oleh adiposit dan adanya inflamasi kronik yang merangsang akumulasi makrofag di jaringan adiposa visceral, dapat menyebabkan resistensi insulin pada obesitas (Jung and Choi, 2014; Harvey, Boudreau and Stephens, 2020).

Visfatin berhubungan dengan obesitas, terlihat dari peningkatan ekspresi gen visfatin pada makrofag jaringan adiposa akibat inflamasi kronik dan sekresi yang meningkat seiring peningkatan akumulasi lemak visceral (Kamińska *et al.*, 2010; Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Nourbakhsh *et al.*, 2015; Baltacı *et al.*, 2016; Hetta *et al.*, 2018). Pada sel hepatosit, visfatin secara signifikan meningkatkan produksi dan sekresi sitokin pro-inflamasi IL-6, TNF- α , dan IL-1 β ; serta dapat meningkatkan aktivitas jalur *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan *Nuclear factor-kappaB* (NF-Kb), yang dapat merusak jalur pensinyalan insulin (Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Heo *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Baltacı *et al.*, 2016 dan Sheta *et al.*, 2012; didapatkan peningkatan kadar visfatin pada subjek obesitas (Sheta, Elgohary and Sharaf, 2012; Baltacı *et al.*, 2016), subjek *overweight* (Jurdana *et al.*, 2013; Kabir, Haque and Haque, 2018) dan pada pasien yang menderita DM tipe 2 dan obesitas (Abd Rabo *et al.*, 2013; Hetta *et al.*, 2018).

Penelitian mengenai analisis kadar visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral masih jarang

dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

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

“Apakah terdapat hubungan antara kadar visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar visfatin pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral.
- b. Diketuainya kadar visfatin pada subjek *non* diabetes tanpa obesitas sentral.
- c. Perbandingan rerata kadar visfatin pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.

- d. Diketuainya nilai HOMA-IR pada subyek *non* diabetes dengan obesitas sentral.
- e. Diketuainya nilai HOMA-IR pada subjek *non* diabetes tanpa obesitas sentral.
- f. Perbandingan rerata nilai HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.
- g. Diketuainya korelasi antara kadar Visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral.
- h. Diketuainya korelasi antara kadar Visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes tanpa obesitas sentral.

D. Hipotesis

1. Nilai rerata kadar visfatin lebih tinggi pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral.
2. Nilai rerata HOMA-IR lebih tinggi pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral.
3. Semakin tinggi kadar visfatin, semakin tinggi nilai HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu

Menambah wawasan dan pengetahuan tentang visfatin dan HOMA-IR pada subjek *non* diabetes dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral.

2. Manfaat bagi aplikasi klinis

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam menangani obesitas sentral.

3. Manfaat bagi pengembangan penelitian

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan pembelajaran terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

1. Definisi

Obesitas adalah suatu keadaan peningkatan berat badan akibat akumulasi jaringan adiposa berlebihan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan (Sugondo, 2014; Kumar, 2018; Bosomworth, 2019). Obesitas disebabkan oleh asupan energi yang berlebih dari makanan dibandingkan dengan energi yang digunakan untuk aktivitas (Sugondo, 2014; Hall, 2016). Pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang terganggu pada obesitas dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik. Faktor genetik diketahui sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini (Sugondo, 2014). Pria obese memiliki lemak tubuh total $\geq 25\%$, sedangkan wanita obese memiliki lemak tubuh total $\geq 35\%$ (Sugondo, 2014; Hall, 2016).

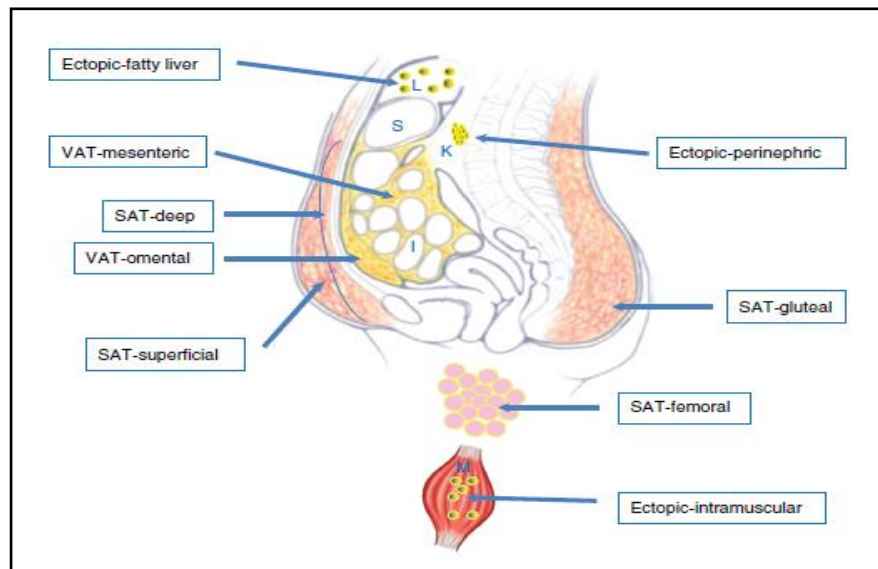
Akumulasi lemak ditentukan oleh keseimbangan antara sintesis lemak (lipogenesis) dan pemecahan lemak (lipolisis). Lipogenesis adalah proses deposisi lemak meliputi sintesis asam lemak dan trigliserida yang terjadi di hepar dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari makanan berupa lemak, karbohidrat dan protein, yang melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Lipolisis adalah suatu proses dekomposisi

kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan adiposa dan hepar (Sugondo, 2014). Saat terjadi ketidakseimbangan energi yaitu kelebihan asupan energi dan kurangnya penggunaan energi, maka kelebihan energi tersebut akan disimpan sebagai lemak. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan rongga intraperitoneal, walaupun hepar dan jaringan tubuh lainnya seringkali menimbun cukup lemak pada orang obesitas (Hall, 2016).

Jaringan lemak terdapat dalam 2 bentuk, yaitu jaringan lemak putih (*white adipose tissue*) dan jaringan lemak cokelat (*brown adipose tissue*). Jaringan lemak putih terdiri dari jaringan lemak subkutan yang terletak langsung di bawah kulit merupakan penahan panas tubuh dan jaringan lemak yang melapisi organ bagian dalam sebagai pelindung organ tersebut. Jaringan lemak cokelat berfungsi untuk mempertahankan panas tubuh (termogenesis). Mitokondria dalam jaringan lemak cokelat melepaskan panas melalui oksidasi asam lemak (Castro *et al.*, 2014; Esteve Ràfols, 2014). Jaringan lemak cokelat akan menjadi jaringan lemak putih, seiring bertambahnya usia. Jaringan lemak cokelat lebih tinggi proporsinya pada orang muda dibandingkan dengan orang tua, namun aktivitas jaringan lemak cokelat akan berkurang pada orang muda dengan *overweight* atau dengan obesitas (Esteve Ràfols, 2014).

Perkembangan obesitas pada orang dewasa juga terjadi akibat penambahan jumlah (hiperplasia) dan peningkatan ukuran (hipertrofi) adiposit (Hall, 2016). Lokasi anatomi jaringan adiposa secara umum dikelompokkan menjadi tiga (Gambar 1), yaitu: (Tchernof and Després, 2013; Hall, 2016)

- a. Jaringan adiposa subkutan (*subcutaneous adipose tissue*, SAT), sekitar > 80% dari lemak tubuh total dan berada tepat di bawah kulit.
- b. Jaringan adiposa viseral (*visceral adipose tissue*, VAT), sekitar 10-20% lemak tubuh total dan berada dalam kavum abdominal disekitar organ-organ internal, terutama organ digestif.
- c. Jaringan adiposa ektopik, meliputi jaringan adiposa intrahepatik atau *fatty liver*, epikardial, perinefrik, intramuskuler dan perivaskuler.



Gambar 1. Lokasi anatomi jaringan adiposa (Walker *et al.*, 2014)

Obesitas diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral atau obesitas abdominal merupakan akumulasi lemak pada bagian sentral tubuh dan kavitas abdomen (mesenterium dan viseralis) (Kumar, 2018). Pada pria lebih cenderung terjadi akumulasi lemak visceral di bagian atas tubuh seperti badan dan perut (obesitas tipe *android*), sedangkan pada wanita akumulasi lemak subkutan cenderung pada bagian bawah tubuh yaitu pinggul dan paha (obesitas tipe *gynoid*) (Tchernof and Després, 2013; Kumar, 2018). Efek metabolik yang merugikan akibat kelebihan lemak lebih erat terkait dengan lokasi penimbunan lemak dibandingkan jumlah lemaknya. Obesitas sentral memiliki makna klinis dalam komplikasi kardiovaskuler dan diabetes (Tchernof and Després, 2013).

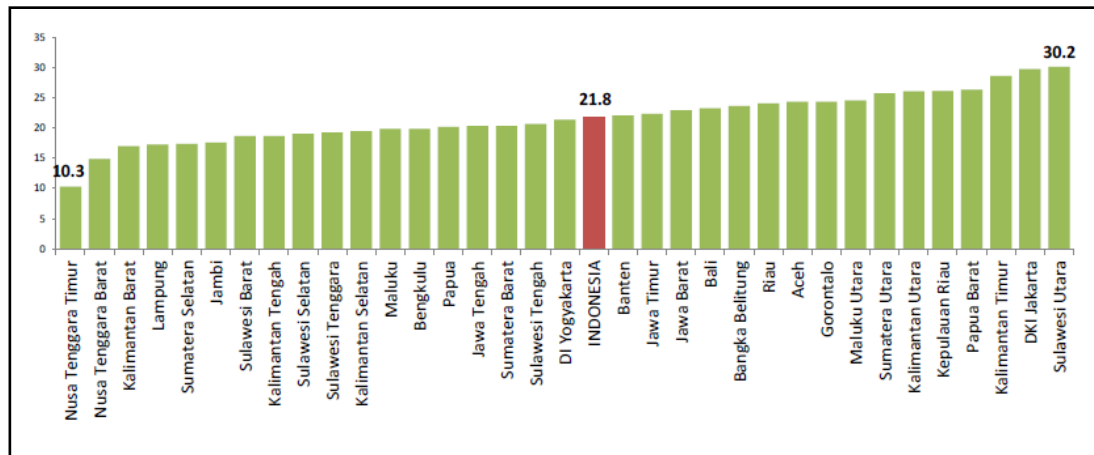
2. Epidemiologi

Obesitas adalah epidemi global yang serius dan menimbulkan ancaman kesehatan yang signifikan bagi manusia. Prevalensi obesitas meningkat tidak hanya pada orang dewasa, tetapi juga pada anak-anak dan remaja. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit diabetes melitus, serebrovaskular aterosklerotik, penyakit jantung koroner, kanker kolorektal, hiperlipidemia dan hipertensi, serta angka kematian yang lebih tinggi. Prevalensi obesitas telah meningkat tajam

pada sebagian besar negara barat selama 30 tahun terakhir (Zhang *et al.*, 2014).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa yang berusia 18 tahun ke atas, mengalami kelebihan berat badan dan dari jumlah tersebut lebih dari 650 juta mengalami obesitas. Orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan pada tahun 2016 sebanyak 39% dan 13% mengalami obesitas. Pada tahun 2019, 38 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami kelebihan berat badan dan obesitas (World Health Organisation (WHO), 2020).

Prevalensi obesitas pada dewasa usia > 18 tahun di Indonesia berdasarkan data RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan peningkatan dari tahun 2007 hingga 2018, dengan proporsi tertinggi angka obesitas pada provinsi Sulawesi Utara sebesar 30,2% dan terendah di Nusa Tenggara Timur sebesar 10,3%. Sebanyak 16 provinsi memiliki prevalensi obesitas di atas angka nasional (21,8%), meliputi Banten, Jawa Timur, Jawa Barat, Bali, Bangka Belitung, Riau, Aceh, Gorontalo, Maluku Utara, Sumatera Utara, Kalimantan Utara, Kepulauan Riau, Papua Barat, Kalimantan Timur, DKI Jakarta, dan Sulawesi Utara; sedangkan untuk provinsi Sulawesi Selatan berada dibawah angka nasional (Gambar 2) (Kemenkes RI, 2019).



Gambar 2. Prevalensi Obesitas pada usia > 18 tahun berdasarkan provinsi di Indonesia tahun 2018 (Kemenkes RI, 2019)

3. Etiologi

Etiologi obesitas bersifat multifaktorial dan melibatkan interaksi beberapa faktor sebagai berikut (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017).

a. Usia

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan usia dengan distribusi jaringan lemak yang ditunjukkan dengan meningkatnya ukuran lingkaran pinggang dan nilai rasio lingkaran pinggang-pinggul. Seiring dengan bertambahnya usia, prevalensi obesitas sentral mengalami peningkatan terutama terlihat pada pria dan wanita post-menopause yaitu dua kali lipat dibandingkan wanita pre-menopause (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017). Prevalensi obesitas sentral lebih tinggi pada usia tua karena

penurunan massa otot dan perubahan beberapa jenis hormon yang memicu penumpukan lemak perut, selain itu juga terjadi perlambatan metabolisme, kurangnya aktivitas fisik dan frekuensi konsumsi pangan yang lebih sering (Heymsfield and Wadden, 2017).

b. Jenis kelamin

Distribusi lemak tubuh berbeda pada pria dan wanita. Wanita memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibanding pria dan dideposit pada bagian tubuh bawah yaitu pinggul dan paha (tipe *gynoid*). Akumulasi lemak tubuh pada pria cenderung di bagian atas tubuh, yaitu badan dan abdomen (tipe *android*) (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017).

c. Genetik

Obesitas merupakan penyakit kompleks dengan banyak gen yang terlibat dan seringkali bersifat familial. Saat ini telah ditemukan sekitar 135 gen yang dikaitkan dengan obesitas (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017). Kelainan pada ekspresi atau tingkat interaksi gen dapat meningkatkan berat badan. Jumlah, ukuran dan distribusi jaringan lemak tubuh juga dipengaruhi oleh gen (Tchernof and Després, 2013).

d. Hormon seks

Pola distribusi lemak yang berbeda pada pria dan wanita menunjukkan hormon seks berperan dalam akumulasi lemak regional.

Androgen dan estrogen berperan terkait pada lipolisis, metabolisme otot dan pencapaian rasa kenyang (World Health Organisation (WHO), 2008; Tchernof and Després, 2013; Hall, 2016). Hormon estrogen yang rendah pada wanita menopause dihubungkan dengan peningkatan lemak tubuh dan akumulasi lemak visceral (Olinto, Theodoro and Canuto, 2017).

e. Etnis

Kecenderungan perbedaan penyimpanan lemak tampak jelas diantara berbagai populasi di seluruh dunia dan diduga akibat perbedaan genetik. Faktor etnis harus diperhitungkan untuk menentukan *cut-off* pengukuran antropometri (Tchernof and Després, 2013). Orang Asia memiliki jumlah lemak visceral dan persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan orang Eropa (World Health Organisation (WHO), 2008; Tchernof and Després, 2013).

f. Hormon tiroksin, *growth hormone* dan glukokortikoid

Peningkatan kadar glukokortikoid seperti pada pasien dengan Sindrom Cushing menyebabkan obesitas abdominal, dislipidemia, resistensi insulin dan hipertensi. Stres kronik disertai dengan kelebihan kalori dapat berkontribusi terhadap meningkatnya risiko obesitas, terutama obesitas sentral yang dimediasi oleh aksis hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA) (Tchernof and Després, 2013). Stres menyebabkan pelepasan hormon kortisol yang dapat

menyebabkan peningkatan nafsu makan (Heymsfield and Wadden, 2017). Tiroksin dapat meningkatkan *metabolic rate* 50-100% di atas normal ketika glandula tiroid mensekresikan jumlah maksimal tiroksin. *Growth hormone* meningkatkan *metabolic rate* melalui stimulasi metabolisme sel dan meningkatkan massa otot skeletal (Hall, 2016).

g. Diet

Nutrisi tertentu memiliki predisposisi spesifik terhadap akumulasi lemak visceral. Konsumsi minuman ringan dan fruktosa meningkatkan kadar trigliserida dan glukosa, menstimulasi deposisi trigliserida di jaringan non-adiposa dan menyebabkan resistensi insulin hepatic (Tchernof and Després, 2013). Alkohol dan merokok berhubungan dengan IMT dan obesitas. Merokok berhubungan dengan akumulasi lemak di abdominal namun mekanisme biologinya masih belum jelas. Obesitas sentral disebabkan minuman beralkohol diduga melalui mekanisme *non energi* (El Kabbaoui *et al.*, 2018; Yu *et al.*, 2019). Pola diet dengan daging merah, mentega, daging olahan, kentang, produk susu tinggi lemak dan rendahnya konsumsi buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan dan produk susu rendah lemak dihubungkan dengan peningkatan risiko obesitas (Yu *et al.*, 2015; Olinto, Theodoro and Canuto, 2017).

h. Gaya hidup *sedentary*

Faktor lingkungan berperan penting dalam obesitas. Penambahan berat badan dapat dipengaruhi oleh peningkatan konsumsi makanan, penurunan aktivitas fisik, gaya hidup dan istirahat yang tidak cukup. Gaya hidup *sedentary* adalah gaya hidup seseorang yang kurang aktivitas fisik dapat membuat seseorang kelebihan kalori (Heymsfield and Wadden, 2017; Flier and Maratos-Flier, 2018). Penelitian menunjukkan aktivitas fisik yang teratur dan berolahraga berhubungan dengan menurunnya lingkaran pinggang (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017).

4. Patofisiologi

Bukti substansial menunjukkan bahwa berat badan diatur oleh komponen endokrin dan sistem saraf yang pada akhirnya mempengaruhi asupan dan pengeluaran energi. Sistem pengaturan yang kompleks ini diperlukan karena adanya ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi, pada akhirnya akan berdampak besar pada berat badan, sehingga regulasi atau disregulasi berat badan bergantung pada interaksi yang kompleks antara sinyal hormonal dan sistem saraf (Flier and Maratos-Flier, 2018).

Pengaturan keseimbangan energi oleh hipotalamus terdiri dari 3 proses fisiologis yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, laju

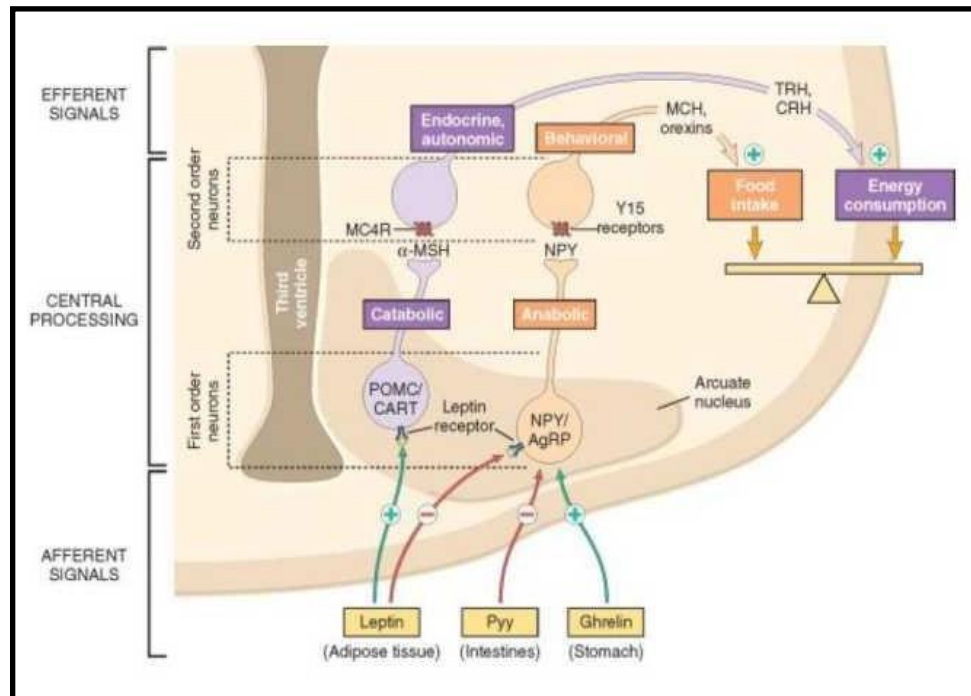
pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Hipotalamus akan mengatur proses dalam pengaturan penyimpanan energi melalui sinyal-sinyal eferen setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan otot) (Hall, 2016; Sherwood, 2016).

Sistem aferen atau perifer memberikan sinyal yang berasal dari berbagai sumber. Komponen aferen ini adalah leptin dan adiponektin yang diproduksi oleh adiposit, insulin dari pankreas, ghrelin dari gaster, serta peptida YY dari ileum dan kolon. Leptin menurunkan asupan makanan, ghrelin merangsang rasa lapar, peptida YY yang dihasilkan postprandial merupakan sinyal kenyang (Gambar 3) (Sherwood, 2016; Flier and Maratos-Flier, 2018; Kumar, 2018). Berikut Mekanisme neurohormonal yang mengatur keseimbangan energi ini dibagi menjadi tiga komponen, yaitu:

1. Sistem perifer/sistem aferen merupakan sinyal dari beberapa tempat dengan komponen utamanya adalah leptin, Apn (dari adiposit), ghrelin (dari lambung), peptida YY/PYY (dari ileum dan kolon), dan insulin (dari pankreas).
2. Nucleus arkuatus dari hipotalamus merespon dan mengintegrasikan sinyal perifer dan menghasilkan sinyal eferen kepada dua jenis neuron orde utama, yaitu: a) POMC (*proopiomelanocortin*) dan CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) neuron, b) neuropeptida Y

(NPY) dan AgRP (*Agouti-related peptide*). Neuron orde pertama ini akan berkomunikasi dengan neuron orde kedua.

3. Sistem eferen yang menerima sinyal dari neuron orde pertama dari hipotalamus untuk mengontrol asupan makanan dan penggunaan energi.



Gambar 3. Jalur neurohormonal di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi (Cowley, Brown and Considine, 2015; Kumar, 2018)

Neuron POMC dan CART meningkatkan penggunaan energi dan penurunan berat badan dengan menghasilkan *α -melanocyte stimulating hormone (MSH)* dan mengaktifkan reseptor melanokortin nomor tiga dan empat (MC3/4R) pada neuron orde kedua sebagai efek anoreksigenik, sebaliknya neuron NYP dan AgRP merangsang mekanisme lapar dan

peningkatan berat badan dengan mengaktifkan reseptor Y1/5 pada neuron order kedua (Flier and Maratos-Flier, 2018; Kumar, 2018).

Total pengeluaran energi (*total energy expenditure/TEE*) harian terdiri dari pengeluaran energi saat istirahat (*resting metabolic rate/RMR*) sekitar 60-70%, energi yang dikeluarkan saat aktivitas sekitar 5-20% dan pengaruh termogenik makanan sekitar 10% (Cowley, Brown and Considine, 2015; Klein and Romijin, 2016). Pengeluaran energi saat istirahat yaitu untuk fungsi seluler normal dan fungsi organ setelah penyerapan makanan.

Aktivitas fisik berkaitan dengan aktivitas yang diatur oleh kehendak seperti olahraga dan aktivitas spontan seperti mempertahankan postur tubuh dan kontraksi otot. Otot skeletal sangat mempengaruhi total pengeluaran energi harian dan menentukan *basal metabolic rate (BMR)*. Pengaruh termogenik makanan menggambarkan pemakaian energi untuk pencernaan, penyerapan serta aktivasi sistem simpatik setelah penyerapan makanan yang akan meningkatkan *metabolic rate* (Cowley, Brown and Considine, 2015; Klein and Romijin, 2016; Flier and Maratos-Flier, 2018). Total pengeluaran energi harian juga meningkat pada individu obesitas karena pengeluaran energi yang lebih besar yang diperlukan untuk menggerakkan massa tubuh yang lebih besar, meskipun selama olahraga tanpa beban, individu obesitas mengeluarkan jumlah energi yang

sama dengan individu kurus yang melakukan pekerjaan yang setara (Cowley, Brown and Considine, 2015).

Obesitas merupakan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan. Hal mendasar yang menyebabkan terjadinya obesitas ini karena *imbalance* energi yang digunakan yaitu energi yang dikonsumsi lebih tinggi dibandingkan energi yang digunakan (Flier and Maratos-Flier, 2018). Adiposit merupakan depot penyimpanan energi yang paling besar, dengan tugas utamanya adalah menyimpan energi yang berasal dari lemak, karbohidrat, protein dan disimpan dalam bentuk trigliserida di jaringan lemak terutama jaringan lemak putih, melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respon terhadap kelebihan energi dan mobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi. (Sugondo, 2014; Gadde *et al.*, 2018; Corona-Meraz *et al.*, 2020).

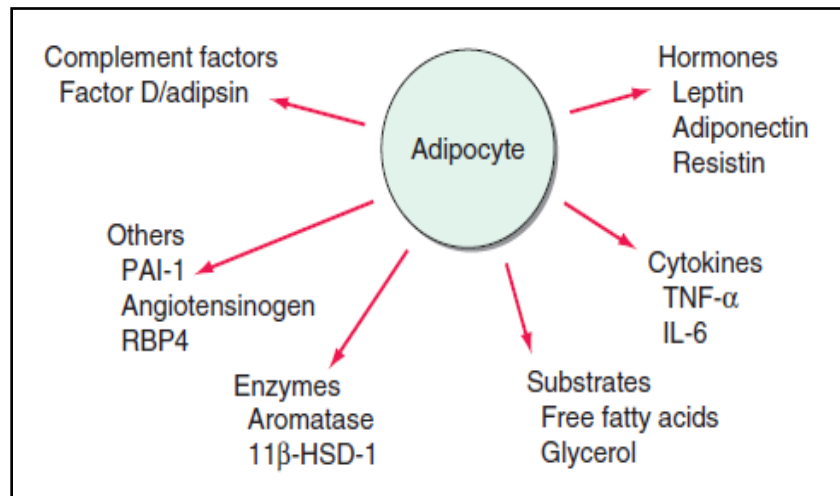
Keseimbangan lipogenesis dan lipolisis dipengaruhi oleh sistem endokrin. Hormon yang mempengaruhi lipogenesis adalah insulin, hormon pertumbuhan dan leptin. Insulin memicu lipogenesis, sebaliknya hormon pertumbuhan menurunkan lipogenesis. Leptin membatasi penyimpanan lemak dengan mengurangi asupan makanan, juga memicu pengeluaran gliserol dari adiposit dengan menstimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis (Castro *et al.*, 2014; Klein and Romijn, 2016).

Jaringan adiposa tersusun atas kumpulan sel-sel adiposit dan terlibat dalam regulasi metabolisme energi yang terintegrasi antara sistem

endokrin dan penyaluran sinyal. Jaringan adiposa mampu berekspansi dalam menyimpan lipid dengan cara meningkatkan ukuran adiposit (hipertrofi) dan jumlah adiposit (hiperplasia). Disfungsi adiposit terjadi akibat ekspansi jaringan lemak visceral yang mempunyai kapasitas dan tingkat proliferasi rendah (terutama lemak subkutan perifer) menyebabkan asam lemak yang berlebih akan disimpan di jaringan lemak visceral dan jaringan *non* adiposa (Castro *et al.*, 2014; Osama, 2017).

Pada obesitas, jaringan lemak putih dapat menjadi sangat tidak berfungsi dan tidak berkembang dengan baik untuk menyimpan kelebihan energi. Hal ini menginduksi penumpukan lemak ektopik di jaringan lain yang mengatur homeostasis glukosa, dikenal sebagai "lipotoksisitas". Dalam kondisi keseimbangan energi positif yang berkepanjangan, adiposit memperluas ukuran (hipertrofi) dan jumlah sel (hiperplasia) untuk mengimbangi kebutuhan peningkatan penyimpanan lipid. Sel-sel ini mencapai batas di mana tekanan anabolik tambahan tidak dapat diakomodasi, karena keterbatasan ekspansi sel dan jaringan. Pencapaian ambang batas ini menyebabkan stres pada adiposit dan memulai program inflamasi sebagai respons terhadap stres ini (Longo *et al.*, 2019). Ketika individu menjadi gemuk dan adipositnya membesar, jaringan adiposa mengalami perubahan molekuler dan seluler yang mempengaruhi metabolisme sistemik. Pertama, peningkatan *free fatty acid* (FFA) seluruh tubuh dan pelepasan gliserol dari adiposit meningkat pada orang obese

dibandingkan dengan orang kurus. Kedua, beberapa sitokin pro-inflamasi diproduksi di jaringan adiposa dengan meningkatnya obesitas (Gambar 4) (Longo *et al.*, 2019; Corona-Meraz *et al.*, 2020).



Gambar 4. Faktor-faktor yang diproduksi adiposit (Flier and Maratos-Flier, 2018)

Jaringan adiposa menghasilkan beberapa sitokin atau disebut adipokin (Gambar 4) seperti adiponektin, leptin, *tumor necrosis factor-α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Adipokin berlebihan ini yang akan menimbulkan gangguan pada orang obesitas sehingga terjadi inflamasi kronik yang ringan dan menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan lipid serta berperan pada risiko penyakit metabolik dan kardiovaskuler pada obesitas (Tchernof and Després, 2013; Klein and Romijin, 2016).

Adiponektin yang bersifat anti-aterogenik akan menurun produksinya pada obesitas sentral. Leptin merupakan sinyal dua arah yang saling

bergantian antara kondisi lapar dan kenyang. Konsentrasi leptin akan meningkat dengan peningkatan massa lemak. Resistin meningkat pada obesitas dan bersifat meningkatkan resistensi insulin. Sitokin TNF- α yang bersifat aterogenik dan pro-diabetes akan meningkat produksinya pada obesitas. Konsentrasi IL-6 yang meningkat pada obesitas berkontribusi pada inflamasi sistemik dan resistensi insulin (Klein and Romijn, 2016; Flier and Maratos-Flier, 2018).

5. Komplikasi

a. Resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2

Obesitas sentral telah diketahui berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Penelitian menunjukkan bahwa kelebihan lemak visceral yang menyebabkan perkembangan diabetes tipe 2 dan lingkar pinggang merupakan prediktor yang kuat terhadap penurunan kerja insulin (Tchernof and Després, 2013; Ansari, Haboubi and Haboubi, 2020). Resistensi insulin pada obesitas dapat menyebabkan terganggunya proses penyimpanan dan sintesis asam lemak (Sugondo, 2014).

b. Dislipidemia aterogenik

Dislipidemia pada pasien dengan obesitas sentral yaitu kadar trigliserida tinggi, kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) rendah, kolesterol total dan *low density lipoprotein* (LDL) relatif normal, tetapi

banyak partikel LDL yang lebih kecil dan padat dari normal (*small dense* LDL). Secara umum, yang paling sering dijumpai pada obesitas sentral adalah hipertrigliseridemia dan HDL rendah (Tchernof and Despres, 2013). Hipertrigliseridemia 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 asam lemak di hepar sehingga meningkatkan sintesis trigliserida yang kemudian digabungkan dalam partikel VLDL dan disekresi ke sirkulasi. Kombinasi dari trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, dan partikel *small dense* LDL disebut "*atherogenic lipid triad*" dan merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler. (Tchernof and Després, 2013; Jung and Choi, 2014; Sugondo, 2014).

c. Hipertensi

Individu obesitas sering mengalami hipertensi, tetapi tidak semua orang obese menderita hipertensi. Mekanisme yang dapat mendasari hipertensi pada individu obese adalah gangguan sekresi angiotensin II dan aldosteron. Selain itu, obesitas dapat menyebabkan kelainan struktur pada ginjal yang menyebabkan berkurangnya fungsi nefron dan meningkatnya tekanan darah. Obesitas terutama obesitas sentral

menyebabkan deposit lemak ektopik yang berperan penting pada patofisiologi hipertensi. (Tchernof and Després, 2013; Segula, 2014; Yu *et al.*, 2019).

d. Penyakit kardiovaskuler

Obesitas sentral dan lemak visceral dihubungkan dengan dislipidemia aterogenik dan penyakit kardiovaskuler (Tchernof and Després, 2013; Heymsfield and Wadden, 2017). Hiperkolesterolemia merupakan pemicu terjadinya penyakit kardiovaskuler pada semua jenis kelamin. Wanita post menopause cenderung mengalami peningkatan profil lipid yang aterogenik yaitu kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida disertai penurunan kadar HDL (Katib, 2015; Fonseca, da Silva and Ferreira, 2017).

e. Kanker

Sejumlah data penelitian menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas dan meningkatnya risiko beberapa kanker, seperti kolon, mamma dan endometrium. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan hubungan obesitas terhadap kanker tersebut (Tchernof and Després, 2013; Fruh, 2017).

f. *Sleep apneu*

Obstructive sleep apneu (OSA) merupakan gangguan yang ditandai dengan episode berulang dari obstruksi jalan napas bagian atas yang terjadi selama tidur. Prevalensi OSA pada individu obesitas

sebanyak 30% dan obesitas merupakan faktor risiko paling penting terjadinya OSA. *Obstruksi sleep apneu* dapat menyebabkan berkurangnya kualitas tidur, aktivitas fisik dan meningkatnya nafsu makan sehingga memudahkan terjadinya deposit lemak visceral (Tchernof and Després, 2013; Fruh, 2017; Kinlen, Cody and O'Shea, 2018).

6. Diagnosis

Obesitas dapat dinilai berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), pengukuran lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang-pinggul maupun evaluasi jumlah lemak tubuh menggunakan *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) dan *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) (Sugondo, 2014; Susantiningsih, 2015).

Pemeriksaan dengan *Computed Tomography scan* (CT scan) atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat menilai distribusi lemak tubuh, tetapi kedua cara ini mahal sehingga jarang digunakan. Lingkaran pinggang atau rasio antara lingkaran pinggang-pinggul merupakan alternatif pengukuran lebih praktis dan berhubungan dengan besarnya risiko untuk terjadinya gangguan kesehatan (Sugondo, 2014).

a. IMT

Indeks massa tubuh merupakan cara yang sederhana dan mudah digunakan untuk mengklasifikasikan *overweight* dan obesitas pada

orang dewasa. Pengukuran IMT dilakukan dengan membagi berat badan (kg) dengan tinggi badan kuadrat (m^2), sehingga kekurangan dari IMT adalah tidak memperhitungkan lemak tubuh (Millar *et al.*, 2015; Hall, 2016; Kemenkes RI, 2019). Seorang atlet berotot karena penambahan massa otot yang lebih dibandingkan lemak memiliki IMT yang tinggi sehingga dapat disalah kategorikan sebagai kelebihan berat badan atau individu yang kurus tetapi memiliki otot yang bagus, tanpa memiliki lemak berlebihan bisa saja memiliki $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$, tetapi ini merupakan sebagian masalah kecil dalam perbatan kategori, sehingga tetap praktis untuk digunakan (World Health Organisation (WHO), 2000). Indeks massa tubuh memiliki sensitivitas 72% dan spesifisitas 83% (Shah and Braverman, 2012).

Indonesia menggunakan klasifikasi berat badan lebih dan obesitas sesuai kriteria Asia Pasifik yaitu berat badan kurang ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan normal ($IMT 18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$), berat badan lebih ($IMT 23-24,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (Tabel 2) (World Health Organisation (WHO), 2000).

Penelitian yang dilakukan di Makassar pada tahun 2018 dan 2019, didapatkan *cut-off* IMT terbaik yang digunakan untuk mendefinisikan resistensi insulin adalah $24,93 \text{ kg/m}^2$ pada pria dewasa muda sehat (Kurniawan *et al.*, 2018) dan $24,95 \text{ kg/m}^2$ wanita dewasa muda *non* diabetes (Kurniawan *et al.*, 2020).

Tabel 1. Klasifikasi IMT pada Asia Pasifik Dewasa

Klasifikasi	IMT(kg/m ²)	Risiko ko-morbiditas
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (risiko meningkat pada masalah klinis lain)
Normal	18,5-22,9	Menengah
Berat badan lebih	≥23	
Risiko Obesitas	23-24,9	Meningkat
Obesitas I	25-29,9	Sedang
Obesitas II	≥30	Berat

Sumber: (World Health Organisation (WHO), 2008)

b. Lingkar Pinggang (*Waist circumference*)

Lingkar pinggang menggambarkan lemak tubuh dan diantaranya tidak termasuk sebagian besar berat tulang (kecuali tulang belakang) atau massa otot yang besar yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruhi hasil pengukuran. Ukuran lingkar pinggang berkorelasi baik dengan rasio lingkar pinggang dan panggul, baik pada laki-laki maupun perempuan serta dapat memperkirakan luasnya obesitas abdominal yang tampaknya sudah mendekati deposit lemak abdominal bagian viseral. Lingkar pinggang juga berkorelasi baik dengan IMT (laki-laki dan perempuan) (Sugondo, 2014).

Pengukuran lingkar pinggang menurut WHO sebaiknya diukur pada pertengahan antara batas bawah *costa* dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi

dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm, kemudian pasien diminta untuk tidak menahan perutnya dan diukur memakai pita dengan tegangan pegas yang konstan (WHO, 2011, Sudoyo, 2014). Waktu pengisian lambung berpengaruh terhadap keakuratan pengukuran lingkaran pinggang, sehingga disarankan pengukuran lingkaran pinggang dilakukan setelah berpuasa semalaman atau dalam kondisi puasa (WHO, 2011). Pengukuran lingkaran pinggang memiliki sensitivitas 87,9% dan spesifisitas 82,9% (Ahmad *et al.*, 2016).

Studi menunjukkan bahwa obesitas abdominal yang digambarkan dengan ukuran lingkaran pinggang, dengan *cut-off* yang berbeda antara pria dan wanita, juga disesuaikan dengan etnis lebih sensitif dalam memprediksi gangguan metabolik, hipertensi dan risiko kardiovaskuler (Segula, 2014; Sugondo, 2014). Karakteristik orang Asia secara umum adalah kecil dan kurus, memiliki persentasi lemak tubuh lebih banyak dibandingkan etnis Kaukasia dengan IMT yang sama, serta rasio lingkaran pinggang-pinggul lebih besar dan kecenderungan distribusi lemak tubuh sentral (Sugondo, 2014).

Penelitian sebelumnya di Makassar tahun 2018 dan 2019, didapatkan *cut-off* lingkaran pinggang terbaik yang digunakan untuk mendefinisikan resistensi insulin adalah 91,5 cm pada pria dewasa

muda sehat (Kurniawan *et al.*, 2018) dan 83,5 cm wanita dewasa muda *non* diabetes (Kurniawan *et al.*, 2020).

International Diabetes Federation (IDF) merekomendasikan *cut-off* lingkaran pinggang pada tahun 2006 (Tabel 3). Rekomendasi ini memperhitungkan perbedaan jenis kelamin dan populasi. *World Health Organization* menyarankan penggunaan ukuran lingkaran pinggang 90 cm pada pria dan 80 cm pada wanita sebagai batas untuk populasi Asia (World Health Organisation (WHO), 2008).

Tabel 2. *Cut-off* lingkaran pinggang untuk kelompok etnis berbeda berdasarkan rekomendasi IDF

Populasi	Pria	Wanita
Eropa	> 94 cm	> 80 cm
Asia Selatan, Cina dan Jepang	≥ 90 cm	≥ 80 cm

Sumber: (World Health Organisation (WHO), 2008)

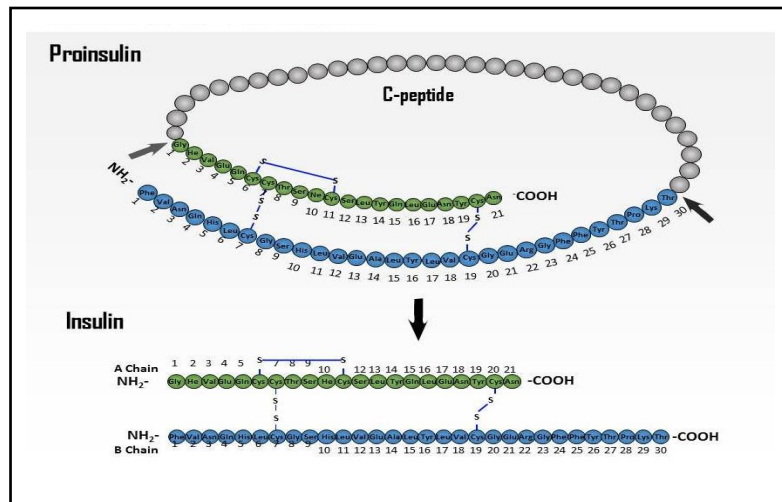
c. Rasio lingkaran pinggang-pinggul (*Waist to hip ratio*/WHR)

Rasio lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul atau dikenal dengan rasio lingkaran pinggang-pinggul (RLPP) yang merupakan alternatif yang praktis untuk di klinik (Sugondo, 2014) dan digunakan untuk menilai obesitas abdominal (World Health Organisation (WHO), 2000). Pengukuran lingkaran pinggul dilakukan pada bagian terbesar pinggul. Menurut WHO batasan WHR atau RLPP untuk obesitas abdominal adalah pria >0,90 dan wanita >0,85 (World Health Organisation (WHO),

2008). Pengukuran WHR memiliki sensitivitas 82% dan spesifisitas 73% (Lim *et al.*, 2012).

B. Insulin dan Resistensi Insulin

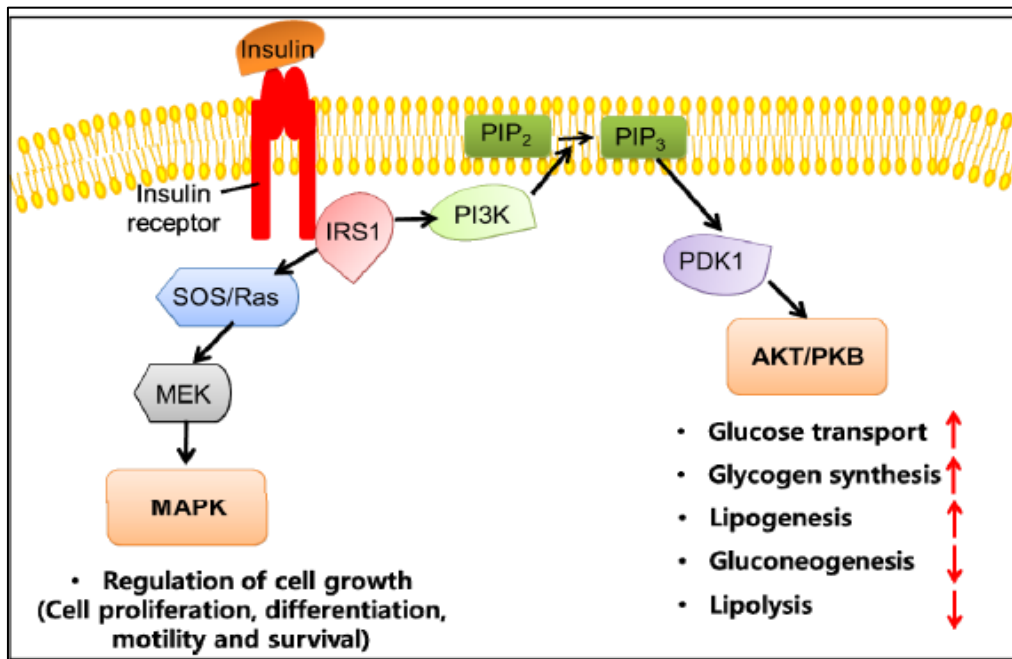
Insulin adalah salah satu hormon yang dihasilkan oleh sel β pankreas dan dalam keadaan normal disekresi ke sirkulasi bila ada rangsangan pada sel β kelenjar pankreas sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Manaf, 2014; Hall, 2016). Insulin merupakan suatu protein kecil yang tersusun dari 51 asam amino dengan berat molekul 5808 Da dan terdiri dari 2 rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Insulin awalnya dibentuk sebagai pre-proinsulin (prekursor hormon insulin) yang berasal dari retikulum endoplasma sel β , kemudian preproinsulin mengalami pemecahan oleh enzim peptidase menjadi proinsulin. Proinsulin selanjutnya ditranspor ke apparatus golgi dan diurai menjadi insulin (Gambar 5). Segmen peptida yang menghubungkan rantai A dan rantai B, yaitu peptide penghubung atau *connecting peptide* (C peptide) akan terikat dalam granula sebelum disekresi (Gambar 5). Insulin kemudian dikeluarkan melalui proses eskositosis sampai mencapai endotel dan mengikuti waktu paruh insulin dalam sirkulasi manusia sekitar 5 menit. Insulin akan berikatan dengan reseptor insulin dan sebagian akan diinternalisasi. Protease endosome melalui proses endositosis akan menghancurkan insulin tersebut (Hall, 2016; Kumar, 2018).



Gambar 5. Skematik Proinsulin, Insulin dan *C-peptide* (Abd El-Aziz *et al.*, 2014)

Pensinyalan insulin dimulai ketika insulin berikatan dengan reseptornya pada membran sel, menyebabkan fosforilasi/aktivasi *insulin reseptor substrate* (IRS-1 dan 2) dan yang terkait dengan aktivasi dua jalur pensinyalan utama yaitu jalur *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)-AKT/protein kinase B (PKB) dan Jalur *Ras-mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Jalur PI3K-AKT/PKB itu penting untuk sebagian besar tindakan metabolik insulin. Insulin yang berikatan dengan reseptornya akan menyebabkan reseptor insulin mengalami autofosforilasi yang akan merangsang kaskade pensinyalan insulin melalui fosforilasi dari residu tirosin kinase pada *insulin reseptor substrate* (IRS)-1, kemudian mengaktifkan fosforilasi PI3K. *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) yang teraktivasi kemudian akan mengubah *phosphatidylinositol 4,5-biphosphate* (PIP₂) menjadi *phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate* (PIP₃). *Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate* (PIP₃) kemudian akan mengaktifkan *phosphoinositide-dependent protein kinase-1* (PDK1) dan merekrut serta

mengaktifkan AKT/PKB. Serangkaian jalur ini akan menyebabkan translokasi *glucose transporter-4* (GLUT-4) dari vesikel ke membrane plasma untuk memfasilitasi *uptake* glukosa ke dalam sel. Jalur MAPK tidak terlibat dalam memediasi aksi metabolik tetapi merangsang efek mitogenik dan pertumbuhan insulin (Gambar 6) (Jung and Choi, 2014; Hall, 2016; Kumar, 2018).



Gambar 6. Skematik Insulin Signaling Pathway (Jung and Choi, 2014)

Insulin terlibat dalam pengaturan metabolisme terhadap karbohidrat, protein dan lemak yaitu meningkatkan penyimpanan glukosa, asam lemak dan asam amino. Mekanisme yang dipakai oleh insulin menyebabkan pemasukan dan penyimpanan glukosa di hepar meliputi beberapa langkah yang terjadi bersamaan dengan efek akhir yaitu meningkatkan jumlah glikogen dalam

hepar (Manaf, 2014; Newsholme *et al.*, 2014; Kumar, 2018). Pada otot skeletal, Glukosa disimpan sebagai glikogen atau dioksidasi menghasilkan *adenosine triphosphate* (ATP) dan metabolit lain untuk pertumbuhan sel. Insulin mempunyai beberapa efek yang menyebabkan sintesis dan penyimpanan asam lemak di hepar dan jaringan adiposa. Pada jaringan adiposa, insulin mengaktifkan enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL) di dalam dinding kapiler jaringan adiposa yang akan memecah trigliserida menjadi asam lemak kembali sebagai syarat agar asam lemak dapat diabsorpsi ke dalam sel-sel adiposit, tempat asam lemak ini akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan di sel adiposit (Manaf, 2014; Newsholme *et al.*, 2014; Hall, 2016).

Peningkatan glukosa plasma akan menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin sehingga terjadi peningkatan insulin plasma namun tidak dapat memperantarai masuknya glukosa plasma dalam jaringan, keadaan ini disebut resistensi insulin (Hall, 2016; Kumar, 2018). Gangguan protein pada tahapan sinyal insulin dari reseptor insulin hingga protein Akt dapat mempengaruhi kerja insulin sehingga terjadi resistensi insulin (Sah *et al.*, 2016). Pada resistensi insulin terjadi kerusakan pensinyalan pada *Insulin receptor substrate* (IRS) maupun *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) yang menyebabkan gagalnya translokasi suatu molekul transmembran yaitu *Glucosa Transporter-4* (GLUT-4) ke membran sel sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan digunakan oleh sel tersebut sebagai sumber energi. Glukosa yang tidak terpakai ini akan menyebabkan kadar glukosa

darah meningkat yang secara klinis akan memberikan gambaran hiperglikemia.

Resistensi insulin dapat terjadi pada sel hepar, jaringan otot dan jaringan adiposa. Resistensi insulin di hepar bersifat selektif, yaitu insulin tidak mampu menekan glukoneogenesis dan terjadi penurunan sintesis glikogen tetapi tetap menstimulasi sintesis asam lemak, sehingga bermanifestasi sebagai hiperglikemia dan hipertrigliserida. Resistensi insulin pada jaringan otot menyebabkan penurunan *uptake* glukosa darah untuk diubah menjadi sumber energi, sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan pemecahan trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia (Hardy, Czech and Corvera, 2012; Manaf, 2014; Newsholme *et al.*, 2014). Resistensi insulin dapat terjadi pada kondisi hipotiroid (Adhau, Girish and Kansara, 2015) dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menyebabkan resistensi insulin karena kortikosteroid menghambat kerja insulin dan meningkatkan efek hormon glukagon (Tamez-Pérez, 2015).

C. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (ADA) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik

hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (PERKENI, 2018; ADA, 2021). Resistensi insulin yang terjadi pada diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh aktivitas molekuler masih belum dipahami dengan jelas, namun beberapa penelitian telah mengkonfirmasi hubungan antara peradangan sistemik dan resistensi insulin (Lou *et al.*, 2015; Skyler *et al.*, 2017). Berdasarkan ADA 2021, diagnosis DM tipe 2 ditegakkan melalui (ADA, 2021):

- a. Pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) \geq 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
- b. Pemeriksaan glukosa darah \geq 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 g , atau
- c. Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) \geq 200 mg/dL dengan keluhan klasik (Polifagia, polidipsi atau poliuria), atau
- d. Pemeriksaan HbA1C \geq 6,5%, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*.

D. Obesitas dan Resistensi Insulin

Hubungan obesitas sentral dengan kejadian diabetes melitus (DM) tipe 2 telah diketahui sejak beberapa dekade terakhir. Beberapa penelitian epidemiologi memperlihatkan risiko DM tipe 2 dan resistensi insulin tergantung oleh total adiposit (Kumar, 2018). Beberapa mekanisme yang terjadi pada

peningkatan jaringan adiposa pada obesitas yang berhubungan dengan resistensi insulin (Gambar 7), meliputi:

a. Mekanisme Endokrin

Peningkatan konsentrasi asam lemak pada obesitas dan beberapa metabolit potensial termasuk diasilgliserol (DAG) dan ceramid, akan mengaktifkan protein kinase seperti *protein kinase C* (PKC), *Jun Kinase* (JNK) dan *inhibitor nuclear factor- κ B* (NF- κ B) *kinase- β* (IKK β). Protein kinase ini akan merusak sinyal insulin dengan meningkatkan *inhibitory serine phosphorylation* dari *insulin reseptor substrates* (IRS) yang merupakan mediator sinyal reseptor insulin (Qatanani and Lazar, 2010).

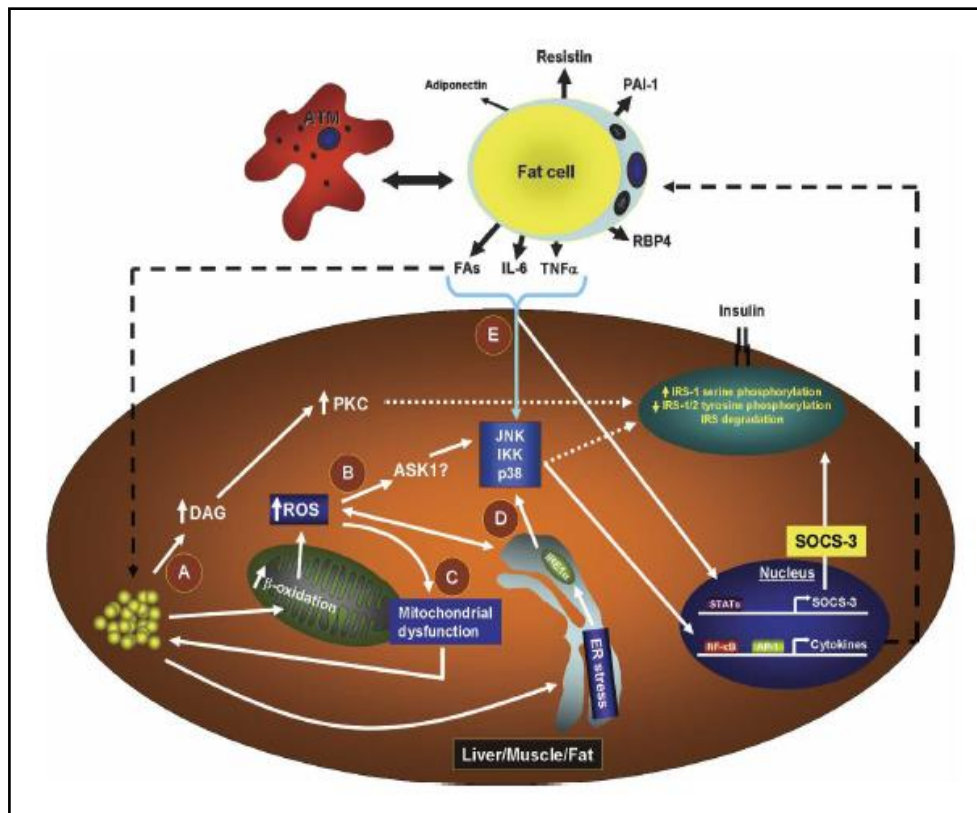
Adiposit dapat mensekresikan protein aktif atau adipokin contohnya resistin, lektin, leptin, *retinol binding protein-4* (RBP-4), interleukin-6 (IL-6), *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin Interleukin-10 (IL-10) dan adiponektin. Adiponektin merupakan hasil diferensiasi adiposit yang kadarnya rendah pada obesitas dan bersifat anti-inflamasi. Produksi adiponektin oleh adiposit diinhibisi oleh sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan dimediasi oleh pensinyalan NF- κ B. Adiponektin di hepar berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan oksidasi asam lemak dan mengurangi keluaran glukosa. Adiponektin di otot meningkatkan penggunaan glukosa dan oksidasi asam lemak (Qatanani and Lazar, 2010; Jung and Choi, 2014).

Interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) merupakan adipokin yang bersifat pro-inflamasi. Interleukin-6 (IL-6) yang dihasilkan adiposit yang dapat merusak sinyal dan menurunkan (*downregulation*) IRS dan menginduksi ekspresi *suppressor cytokine signaling-3* (SOCS-3) sehingga terjadi resistensi insulin. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) menginduksi aktivasi JNK dan p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang meningkatkan fosforilasi serin pada IRS-1 dan IRS-2 sehingga mempengaruhi reseptor insulin dan meningkatkan degradasi substrat reseptor insulin. Adipokin *retinol binding protein-4* (RBP-4) berhubungan dengan resistensi insulin melalui inaktivasi *glucose transporter-4* (GLUT-4), selain itu RBP-4 meningkatkan resistensi insulin dengan mengganggu stimulasi insulin pada *uptake* glukosa di otot (Qatanani and Lazar, 2010; Jung and Choi, 2014; Flier and Maratos-Flier, 2018; Petersen and Shulman, 2018).

b. Mekanisme Inflamasi

Inflamasi kronik sistemik telah diketahui berperan penting dalam patogenesis resistensi insulin yang terkait dengan obesitas. Obesitas ditandai dengan peningkatan ukuran adiposit dan peningkatan infiltrasi makrofag dalam *White Adipose Tissue*. *Adipose tissue macrophages* (ATMs) berkontribusi pada produksi beberapa sitokin atau adipokin yang bersifat pro-inflamasi yang dapat menghambat jalur pensinyalan insulin. Biomarker inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan *C-reactive protein* (CRP)

ditemukan meningkat kadarnya pada orang obesitas dengan resistensi insulin (Qatanani and Lazar, 2010; Jung and Choi, 2014). Peningkatan sitokin inflamasi yang ditemukan pada obesitas menandakan terjadinya hipertrofi jaringan adiposa sebagai respon inflamasi sistemik *low-grade*, yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin dan komorbidnya (Ye, 2013; Kumar, 2018; Petersen and Shulman, 2018).



Gambar 7. Hubungan Obesitas dengan resistensi (Qatanani and Lazar, 2010)

c. Mekanisme Sel Intrinsik

Obesitas mengakibatkan penyimpanan lemak ektopik seperti trigliserida pada otot dan hati. Akumulasi lemak ektopik telah berimplikasi

pada resistensi insulin karena *turnover* trigliserida dan pengaktifan dari jalur intraselular yang berbahaya seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS), disfungsi mitokondrial, atau *endoplasmic reticulum* (ER) stress. *Systemic oxidative cell* merupakan ketidakseimbangan antara produksi *reactive molecular species* dengan *antioxidant defences* yang berkorelasi dengan akumulasi asam lemak pada manusia. *Reactive oxidative stress* (ROS) menghambat transduksi sinyal insulin melalui aktivasi *serine/threonine kinase signaling cascades* dan JNK. Resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan penurunan fungsi mitokondria yang berkontribusi terhadap akumulasi lemak ektopik di otot dan lemak. Jalur intrinsik lainnya adalah stres retikulum endoplasma yang mengaktifkan JNK dan mengganggu sinyal insulin (Qatanani and Lazar, 2010; Flamment *et al.*, 2012).

E. Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance

Resistensi insulin merupakan kondisi terjadinya gangguan kemampuan insulin untuk menurunkan kadar glukosa di sirkulasi. Standar baku emas untuk memperkirakan resistensi insulin menggunakan teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp* yang mengukur efek insulin *in vivo* terhadap penggunaan glukosa secara terus menerus, dengan cara infus insulin intravena, dilakukan pengambilan sampel darah berulang selama 3 jam dan penyesuaian infus glukosa secara kontinu. Teknik di atas memiliki hasil yang

akurat untuk menilai sensitivitas insulin, namun jarang digunakan karena bersifat invasif, tidak ekonomis dan kesulitan dalam penerapan, oleh karena itu dikembangkan metode lain seperti *Homeostatis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) (Sultan, P. and F.A., 2013).

Homeostatis Model Assessment–Insulin Resistance pertama kali diperkenalkan oleh Matthews dkk pada tahun 1985, menggunakan kadar glukosa puasa dan insulin. *Homeostatis Model Assessment–Insulin Resistance* (HOMA-IR) menilai status basal fungsi sel β pankreas dan sensitivitas insulin dalam bentuk persentase dari populasi normal (Matthews *et al.*, 1985). Pengukuran menggunakan HOMA-IR, tingkat resistensi berbanding lurus dengan besarnya nilai HOMA-IR. Semakin tinggi nilai HOMA-IR, semakin tinggi derajat resistensi insulin (Song *et al.*, 2016; Diniz *et al.*, 2020).

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{Insulin Puasa } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glukosa puasa } (\text{mg/dL})}{405}$$

Resistensi insulin menggunakan HOMA-IR didefinisikan sebagai nilai yang lebih dari persentil ke-75 pada subyek non diabetes berdasarkan WHO, namun nilai *cut-off* yang dilaporkan dalam literatur berbeda-beda (Tabel 3). *Cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Kesepakatan internasional mengenai nilai *Cut-off* untuk menentukan resistensi insulin baik pada dewasa maupun remaja berdasarkan HOMA-IR

belum dicapai hingga saat ini (Qu *et al.*, 2011; Tang *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2016).

Tabel 3. Nilai cut-off HOMA-IR dalam literatur

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: IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m²)
 GDP = Glukosa Darah Puasa (mg/dL)
 ROC = Receiver Operating Characteristic

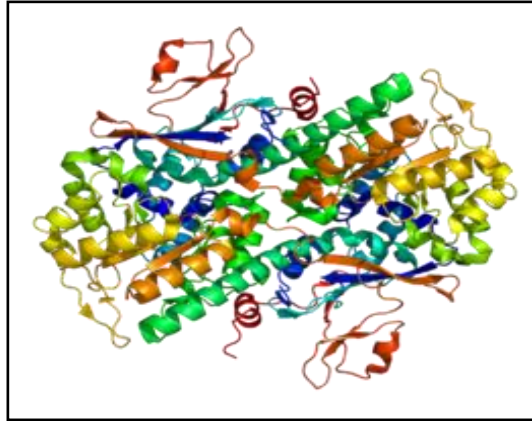
Penelitian di Makassar oleh Kurniawan *et al.*, 2018 dan L. Kurniawan *et al.*, 2020, pada pria dewasa muda sehat dan wanita dewasa muda *non* diabetes secara berturut-turut didapatkan nilai *cut-off* indeks HOMA-IR (persentil ke-75) adalah 3,75 dan 2,74 (Kurniawan *et al.*, 2018, 2020).

F. Visfatin

Visfatin adalah protein yang sebelumnya diidentifikasi sebagai *pre-B-cell colony-enhancing factor* (PBEF) dan dikenal juga sebagai *nicotinamide phosphoribosyltransferase* (Nampt) (Gambar 8). Visfatin/PBEF/Nampt merupakan protein dengan berat molekul 52 kDa, mengandung 491 asam amino dan gen visfatin/PBEF/ Nampt terletak di lengan panjang kromosom 7 antara 7q22.1 dan 7q31.33, yang terdiri dari 11 ekson dan 10 intron. *Pre-B-cell colony-enhancing factor* (PBEF) merupakan sitokin yang diproduksi dan disekresikan oleh neutrofil, monosit dan limfosit; bekerja sinergis dengan IL-7 dan faktor *stem cell* untuk meningkatkan pertumbuhan dan maturasi prekursor sel B; menghambat apoptosis neutrophil dan merangsang ekspresi IL-6 dan IL-8 di sel amnion (Sheta, Elgohary and Sharaf, 2012; Nourbakhsh *et al.*, 2015; Imad, 2016; Ihsan, Rini and Yaswir, 2017).

Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) terdapat dalam dua bentuk yaitu *extracellular* Nampt (eNampt) dan *intracellular* Nampt (iNampt). *Extracellular* Nampt (eNampt) telah dilaporkan bertindak sebagai sitokin yang bernama PBEF atau Visfatin. *Intracellular* Nampt (iNampt) adalah enzim penting dalam jalur biosintesis *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD), enzim ini mengubah nikotinamida menjadi *nicotinamide mononucleotide* (NMN), prekursor *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang berfungsi sebagai pembawa elektron dalam proses pembentukan *Adenosine*

Triphosphate (ATP) dalam fosforilasi oksidatif (Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Imad, 2016; Simões *et al.*, 2018).



Gambar 8. Struktur Visfatin (Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012)

Pada tahun 2005, Fukuhara *et al.*, memperkenalkan visfatin sebagai salah satu adipokin yang sebagian besar diekspresi dan disekresikan dalam jaringan adiposa visceral dan / atau makrofag jaringan adiposa, selain itu juga terdapat di leukosit, sel hepar dan sel otot skeletal (Fukuhara *et al.*, 2005; Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012). Visfatin sebagai adipokin yang memiliki efek seperti insulin (*insulin mimetic*) seperti meningkatkan *uptake* glukosa di jaringan adiposa, hepar dan otot skeletal; meningkatkan sintesis trigliserida dari glukosa dan akumulasi trigliserida pada jaringan adiposa serta menghambat produksi glukosa di hepar (Fukuhara *et al.*, 2005), sehingga kondisi hiperglikemia dapat merangsang sekresi visfatin (Ihsan, Rini and Yaswir, 2017; Simões *et al.*, 2018). Visfatin dapat berikatan dengan reseptor insulin di tempat yang berbeda dari insulin (*non kompetitif*), menginduksi

fosforilasi substrat reseptor insulin (IRS 1 dan IRS 2) dan berikatan dengan *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K). *Insulin receptor substate 1 dan 2* (IRS 1 dan IRS 2) juga menginduksi fosforilasi protein kinase B (Akt) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), mengaktifkan sinyal untuk meningkatkan *uptake* glukosa (Esteghamati *et al.*, 2011; Akbarzadeh *et al.*, 2012; El Samahi *et al.*, 2017; Ihsan, Rini and Yaswir, 2017; Hetta *et al.*, 2018). Namun, pada tahun 2007, Fukuhara *et al.*, menarik kembali sebagian pernyataannya yaitu visfatin memiliki efek seperti insulin (*insulin mimetic*) (Fukuhara *et al.*, 2005).

Eksresi gen visfatin pada makrofag jaringan adiposa diinduksi oleh *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ) (Mayi *et al.*, 2010). Peningkatan ekspresi dan sekresi visfatin pada obesitas berhubungan dengan inflamasi kronik dan peningkatan akumulasi lemak visceral (Kamińska *et al.*, 2010; Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Nourbakhsh *et al.*, 2015; Baltacı *et al.*, 2016; Hetta *et al.*, 2018). Interleukin-6 (IL-6) dapat mempengaruhi ekspresi visfatin dan melibatkan *Signal Transducer and Activator Transcription-3* (STAT-3) dan *Hypoxia-Inducible Factor-2 α* (HIF-2 α) (Yoon *et al.*, 2017; Han *et al.*, 2020).

Obesitas dihubungkan dengan peningkatan akumulasi makrofag dalam jaringan adiposa dan sekresi sitokin inflamasi. Seiring bertambahnya permukaan adiposit pada obesitas, terjadi peningkatan ekspresi adipokin pro-inflamasi, serta obesitas juga diketahui terkait dengan inflamasi kronis derajat rendah (Klein and Romijn, 2016; Harvey, Boudreau and Stephens, 2020).

Dengan demikian, akibat adanya sekresi sitokin pro-inflamasi oleh infiltrasi makrofag di dalam jaringan adiposa dan terdapat peningkatan sekresi adipokin pro-inflamasi oleh sel adiposa yang hipertrofi, sehingga sitokin-sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan ini pada gilirannya akan menghambat pensinyalan insulin dan dapat menyebabkan resistensi insulin pada obesitas (Jung and Choi, 2014; Harvey, Boudreau and Stephens, 2020).

Penelitian oleh Ihsan et al., 2017, yang dilakukan pada subyek remaja obese didapatkan peningkatan kadar visfatin pada remaja obese dengan resistensi insulin dibandingkan remaja obese tanpa resistensi insulin (Ihsan, Rini and Yaswir, 2017). Kadar visfatin yang meningkat pada pasien yang menderita DM tipe 2 dan obesitas (Abd Rabo *et al.*, 2013; Jung and Choi, 2014; Hetta *et al.*, 2018), pasien DM tipe 2 (Chen *et al.*, 2006; Esteghamati *et al.*, 2011; El-Adl, 2012; Abd Rabo *et al.*, 2013), subjek *overweight* (Jurdana *et al.*, 2013; Kabir, Haque and Haque, 2018) dan pada subjek obesitas (Sheta, Elgohary and Sharaf, 2012; Baltacı *et al.*, 2016) juga telah dilaporkan sebelumnya.

Pada sel hepar (hepatosit), visfatin secara signifikan meningkatkan produksi dan sekresi sitokin proinflamasi IL-6, TNF- α , dan interleukin-1 β (IL-1 β) dan meningkatkan fosforilasi IKK- β dan I κ B α serta mengurangi tingkat ekspresi protein jalur pensinyalan insulin fosforilasi IRS-1 dan fosforilasi Akt (protein kinase B) (Heo *et al.*, 2019). Selain itu juga, visfatin meningkatkan aktivitas jalur *Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) dan

NF- κ B, yang dapat merusak jalur pensinyalan insulin (Stastny, Bienertova-Vasku and Vasku, 2012; Heo *et al.*, 2019).

Pada pasien osteoarthritis dapat terjadi peningkatan kadar visfatin yang memberikan efek merugikan dalam perkembangan osteoarthritis. Visfatin dapat meningkatkan matriks metalloproteinase, disintegrin, metalloproteinase dengan trombospodin; menginduksi produksi IL-1 β , IL-6, TNF- α ; berkontribusi pada degradasi tulang rawan dan menginduksi pembentukan osteofit melalui inhibisi osteoklastogenesis. Visfatin juga diekspresikan oleh fibroblas sinovial pada pasien rheumatoid arthritis terutama di dalam lapisan sinovial dan tempat invasi kartilago. Kadar visfatin pada cairan sinovial rheumatoid arthritis berhubungan dengan inflamasi dan aktivitas klinis penyakit (Luk, Malam and Marshall, 2008; Gómez *et al.*, 2013; Han *et al.*, 2020)

Kadar visfatin juga ditemukan meningkat pada *Inflammatory bowel disease* seperti *Crohn's disease* dan Kolitis ulserativa (Moschen *et al.*, 2007; Luk, Malam and Marshall, 2008). Peningkatan kadar visfatin dapat mendorong perkembangan lesi aterosklerotik, proliferasi sel otot polos vaskuler dan angiogenesis pada penyakit kardiovaskuler (Moschen *et al.*, 2007; Romacho, Sánchez-Ferrer and Peiró, 2013; Imad, 2016).

Beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar visfatin pada keganasan dapat meningkatkan proliferasi sel tumor, angiogenesis (proliferasi sel endotel) dan menghambat apoptosis sel tumor (Moschen *et al.*, 2007; Luk, Malam and Marshall, 2008; Bi and Che, 2010).