

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE* (TSH)  
DAN RESISTENSI INSULIN PADA PRIA DEWASA MUDA  
DENGAN OBESITAS SENTRAL**

**ANALYSIS OF *THYROID STIMULATING HORMONE* (TSH) LEVEL AND  
INSULIN RESISTANCE IN YOUNG ADULT MEN  
WITH CENTRAL OBESITY**

**RAHMI RIFANY LATIF**

**C108214108**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**

**ANALISIS KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE* (TSH)  
DAN RESISTENSI INSULIN PADA PRIA DEWASA MUDA  
DENGAN OBESITAS SENTRAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan Diajukan Oleh

**Rahmi Rifany Latif**

**C108214108**

Kepada

**PROGRAM STUDI PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**

## KARYA AKHIR

### **ANALISIS KADAR *THYROID STIMULATING HORMONE* (TSH) DAN RESISTENSI INSULIN PADA PRIA DEWASA MUDA DENGAN OBESITAS SENTRAL**

Yang disusun dan diajukan oleh :

**RAHMI RIFANY LATIF**

Nomor Pokok : C108214108

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


pada tanggal 18 April 2018

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasihat,**

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
Pembimbing Utama

  
dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)  
Pembimbing Anggota

Ketua KPPS Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan,  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV

  
Prof. dr. Budu Ph.D, M.MedEd, Sp.M(K)



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Rahmi Rifany Latif**

Nomor Pokok : **C108214108**

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin

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, 10 April 2018

Yang menyatakan,

Rahmi Rifany Latif

## PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**Analisis Kadar *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)* dan Resistensi Insulin pada Pria Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Shalawat dan salam tak lupa penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW, beserta para sahabat dan keluarga beliau.

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. Ulung Bahrin, SpPK(K), PhD selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr Fitriani Mangarengi, SpPK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat/ Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr.Ruland DN Pakasi, SpPK(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, SpPK(K), yang telah merintis berdirinya program pendidikan dokter spesialis patologi klinik dan semua karya beliau yang dijadikan acuan dalam pembelajaran selama ini.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H.Ibrahim Abd.Samad, SpPK(K) dan dr.Hj. Adriani Badji, SpPK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrn, SpPK (K), PhD., guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr.dr.Tenri Esa, SpPK, MSi, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, semangat, dan mengajar penulis.

6. Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati Muhiddin, SpPK(K) atas segala bimbingan dan arahan selama ini.
7. 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.
8. Supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik, dr. Liong Boy Kurniawan, MKes, SpPK yang telah mengizinkan penulis turut serta dalam pohon penelitian beliau serta memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
9. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
10. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS.Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur UTD PMI Kota Makassar, Kepala Unit Transfusi Darah Dinkes Provinsi Sulawesi Selatan, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

11. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
12. Seluruh mahasiswa yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
13. Teman-teman sejawat PPDS Departemen Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Saraswati Wulandari Hartono, dr. Dewi Kartika Tungadi, dr. Asriyani Azikin, dr. Kartika Paramita, dr. Sri Anita, dr. Dewi Sri Kartini, dr. Gita Medita Sunusi dan dr. Melissa Heidy Wongsari yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan selama empat tahun ini begitu berwarna dan menjadikan kita bagaikan saudara. Semoga silaturahmi ini dapat tetap terjalin.
14. Teman-teman sejawat PPDS dan Analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Chelvi Wijaya, SpPK, dr. Efelina Sutanto, dr. Meilisa Heidy dan dr. Saraswati Wulandari serta Yondri Tasidjawa, S.Si, Msi, yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
15. 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 Drs. Abdul Latif Rumfot, Ibunda Hj. Ramla Malwat, untuk semua doa yang tak henti dalam setiap sujudnya, untuk cinta dan kasih sayang yang dicurahkan kepada penulis. Tak pernah berhenti memberikan dukungan untuk penulis dalam menyelesaikan semua tahapan ini, Semoga Allah SWT selalu merahmati dan menjaga mama dan papa. Tak lupa penulis ucapkan terima kasih untuk mertua saya (Alm) Arifin Jumati dan Hj. Hapsa untuk doa agar penulis dapat menyelesaikan semua tugas ini. Terima kasih buat saudar-saudara saya tercinta Irmawati Latif, Muhammad Saddam Pawa, Syaiful Ahmad Latif, Yessi Salipu, Muhammad Subhan Latif, Leily D Pawa, Ishak Latif yang selalu memberikan dukungan doa, semangat dan bantuan selama ini serta semua ponakan saya dan seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Doa yang tak putus penulis haturkan untuk Almarhum suami tercinta Asmar Arifin,ST,MT karena dengan mengenang semua kerja keras dan semangatnya penulis dapat melewati semua tahapan pendidikan ini, semua ini penulis persembahkan untuknya. Untuk ananda M. Rizky Faidlurrahman Arifin, maafkan untuk semua waktu yang ananda lewati tanpa mama, airmata yang tak dapat mama hapus dari pipimu. Terima kasih untuk pengorbanan, doa, kesabaran dan kemandirian ananda selama empat tahun ini, karena dengan melihat senyummu mama

memiliki semangat yang tak putus untuk menyelesaikan tahapan pendidikan ini.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf setulus-tulusnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang. Amin

Makassar, April 2018

Rahmi Rifany Latif

## **ABSTRAK**

**Rahmi.** Analisis Kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan Resistensi Insulin pada Pria Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral

(dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Fitriani Mangarengi)

Obesitas merupakan suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa dan dianggap sebagai faktor risiko yang berkaitan erat dengan beberapa penyakit kronis. Keadaan hipotiroid menjadi salah satu penyebab obesitas melalui metabolisme glukosa. Obesitas merupakan keadaan proinflamasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi, adipokin dan asam lemak bebas yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin melalui berbagai mekanisme. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan sampel mahasiswa Fakultas Kedokteran Unhas Makassar yang berusia 18-25 tahun. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari 2018 dengan menggunakan sampel simpan yang dikumpulkan sejak bulan September-Oktober 2017. Diperoleh sampel sebanyak 60 orang yang terdiri atas 31 sampel kelompok obesitas sentral dan 29 sampel kelompok non obesitas sentral. Semua sampel dilakukan pengukuran antropometri dan diperiksa kadar insulin dengan metode ECLIA menggunakan alat Cobas® e411 (Roche, Jerman) dan TSH serum menggunakan VIDAS (Biomerieux, France). Data dianalisis secara statistik dengan uji *Mann Whitney*

Hasil penelitian diperoleh perbedaan bermakna HOMA-IR antara kelompok obesitas sentral ( $3,76 \pm 1,97$ ) dan non obesitas sentral ( $2,35 \pm 0,76$ ) ( $p=0,004$ ). Resistensi insulin terjadi pada kelompok obesitas sentral yaitu 14 subyek (45,2%) dibandingkan non obesitas sebanyak 1 subyek (3,4%). Tidak ditemukan perbedaan bermakna TSH antara kelompok obesitas sentral ( $1,74 \pm 0,8 \mu\text{IU/ml}$ ) dan non obesitas sentral ( $1,66 \pm 0,98 \mu\text{IU/ml}$ ) ( $p=0,544$ ). Disimpulkan resistensi insulin lebih berat pada obesitas sentral.

Kata kunci : Obesitas, obesitas sentral, resistensi insulin, TSH, lingkaran pinggang

## ABSTRACT

**Rahmi.** Analysis of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Level and Insulin Resistance in Young Adult Men with Central Obesity

Supervised by Uleng Bahrun and Fitriani Mangarengi

Obesity is a condition with excessive fat accumulation in adipose tissue and is considered a risk factor that is closely related to some chronic diseases. The hypothyroid state becomes one of the causes of obesity through glucose metabolism. Obesity is a proinflammatory state that causes increased release of proinflammatory cytokines, adipokines and free fatty acids that can cause insulin resistance through various mechanisms. This cross-sectional study was conducted on students of Faculty of Medicine, Hasanuddin University Makassar, aged 18-25 years old. This study was conducted February 2018 using stored samples collected from September-October 2017. Obtained sample of 60 people consisting of 31 samples of central obesity group and 29 samples of non-central obesity group. All samples were anthropometry measured and tested for insulin with ECLIA method using Cobas® e411 (Roche, Germany) and TSH level with ELFA method using VIDAS (Biomerieux, France). Data were analyzed statistically with Mann Whitney test. The results showed significant differences in HOMA-IR between the central obese group ( $3,76 \pm 1,97$ ) and non-central obese group ( $2,35 \pm 0,76$ ) ( $p=0,004$ ). Insulin resistance that occurs in the central obesity group is 14 subject (45,2%) compared to non central obesity as many as 1 subject (3,4%). There was no significant difference in TSH levels in the central obese group ( $1,74 \pm 0,8 \mu\text{IU/ml}$ ) and non-central obese ( $1,66 \pm 0,98 \mu\text{IU/ml}$ ) ( $p=0,544$ ). It was concluded that resistance insulin more severe in men with central obesity

Key Word : Obesity, central obesity, insulin resistance, TSH, waist circumference

## DAFTAR ISI

PRAKATA	iii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Obesitas Sentral	
1. Definisi	6
2. Epidemiologi	7
3. Etiologi	9
4. Patofisiologi	14
5. Komplikasi	19
6. Diagnosis	23
B. Resistensi Insulin	27
C. <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (TSH)	31

D. Obesitas Sentral dengan Resistensi Insulin dan FT4 pada Pria	38
III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	44
B. Kerangka Konsep	45
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian	46
C. Populasi Penelitian	47
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	47
E. Perkiraan Besar Sampel	47
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	48
G. Izin Subjek Penelitian	48
H. Cara Kerja	49
I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	50
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	56
K. Metode Analisis	57
L. Alur Penelitian	58
V. HASIL dan PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	59
B. Pembahasan	62
C. Ringkasan Hasil Penelitian	67
VI. SIMPULAN dan SARAN	

A. Simpulan	69
B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	75

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
<b>BAB II</b>	
1. Prevalensi berat badan berlebih di wilayah Asia Tenggara dan Asia Selatan tahun 2008	8
2. Risiko ko-morbiditas berdasarkan IMT dan lingkaran pinggang pada orang Asia dewasa	24
3. Ukuran lingkaran pinggang yang direkomendasikan untuk diagnosis obesitas sentral berdasarkan etnis dan jenis kelamin	25
<b>BAB IV</b>	
4. Karakteristik Subyek Penelitian	59
5. Karakteristik Subyek berdasarkan kelompok umur	60
6. Kadar TSH pada kelompok obesitas sentral & non obesitas sentral	61
7. HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral & non obesitas sentral	61
8. Jumlah sampel resistensi insulin berdasarkan kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral	62



## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
<b>BAB II</b>	
1. Lokasi anatomi jaringan adiposa	7
2. Kecenderungan prevalensi obesitas sentral penduduk umur $\geq 15$ tahun menurut provinsi, Indonesia 2007 dan 2013	9
3. Distribusi lemak pada pria dan wanita	12
4. Jalur neurohormonal di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi	16
5. Patofisiologi <i>lipid spillover</i>	18
6. Peran adiposit dalam obesitas sentral	19
7. Struktur insulin	28
8. Kerja insulin pada sel target	29
9. Gambaran mikroskopik glandula tiroid	32
10. Regulasi <i>hypothalamic-pituitary-thyroid-Axis</i>	33
11. Irama <i>circadian</i> kadar TSH serum	34
12. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid	35
13. Mekanisme aktivasi reseptor hormon tiroid	36
14. Hubungan obesitas dengan resistensi insulin	41

## DAFTAR SINGKATAN

AgRP	: <i>Agouti-related peptide</i>
BMR	: <i>Basic metabolic rate</i>
CART	: <i>cocaine and amphetamine-regulated transcripts</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CVD	: <i>Cardiovascular disease</i>
DIT	: <i>Diiodotyrosyl</i>
DM tipe 2	: <i>Diabetes melitus tipe 2</i>
ECLIA	: <i>Electro-chemiluminescence immunoassay</i>
ELFA	: <i>Enzyme-linked Fluorescent Assay</i>
FSIVGTT	: <i>frequently sampled intra venous glucose tolerance test</i>
FT	: <i>Free testosterone</i>
FT4	: <i>Free Thyroxine 4</i>
GLUT-4	: <i>Glucose transporter-4</i>
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis model assessment-insulin resistance</i>
HPA	: <i>Hipotalamic-pituitary-adrenal Axis</i>
IMT	: <i>Index massa tubuh</i>

IL-6	: Interleukin 6
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
IKK $\beta$	: Inhibitor nuclear factor-kB kinase- $\beta$
JNK	: Jun kinase
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
MAP kinase	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MIT	: <i>Monoiodotyrosyl</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSH	: <i><math>\alpha</math>-Melanocyte stimulating hormone</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIS	: sodium iodide symporter
NPY	: <i>Neuropeptide Y</i>
OSA	: <i>Obstructive sleep apneu</i>
PAI I	: <i>Plasminogen activator inhibitor I</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
POMC	: <i>pro-opiomelanocortin</i>
PPAR $\gamma$	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor <math>\gamma</math></i>
RXRs	: <i>Retinoic acid X receptors</i>
RBP4	: <i>Ritinol binding protein 4</i>
SI	: sensitivitas insulin
SIAS	: <i>Spina Ischiadica anterior superior</i>

SHBG	: <i>sex-hormone binding globulin</i>
SOCS-3	: <i>Suppressor cytokine signaling-3</i>
T3	: <i>Triiodothyronine</i>
T4	: <i>Thyroxine</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>
TBG	: <i>Thyroxine-binding globulin</i>
TBPA	: <i>T4-binding prealbumin</i>
TRH	: <i>Thyrotropin releasing hormone</i>
TSH	: <i>Thyroid stimulating hormone</i>
TSH-R	: <i>TSH-receptor</i>
TREs	: <i>Thyroid Response Element</i>
TT	: <i>Total testosterone</i>
VAF	: <i>Visceral abdominal Fat</i>
VAT	: <i>Visceral adipose tissue</i>
VFV	: <i>Visceral fat volume</i>
VLH	: <i>Ventrolateral hipotalamus</i>
VMH	: <i>Ventromedial hipotalamus</i>
WHR	: <i>Waist-hip ratio</i>
WHR	: <i>Waist-hip ratio</i>
WHtR	: <i>Waist to height ratio</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Obesitas merupakan suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa. Keadaan ini meningkatkan risiko morbiditas, kualitas hidup yang terganggu dan risiko kematian (Mokdad dan Ford, 2007). Obesitas tidak hanya berupa keadaan jumlah simpanan lemak yang berlebihan namun juga terdapat gangguan distribusi lemak pada tubuh (WHO, 2016).

Obesitas telah menjadi epidemik secara global baik di negara berkembang dan maju dalam beberapa dekade terakhir. Sekitar 10 – 15 % orang dengan obesitas telah mengalami obesitas sejak remaja (Al-Musa, 2017). Prevalensi obesitas sentral di Indonesia tahun 2013 adalah 26,6 persen yang mengalami peningkatan dari prevalensi pada tahun 2007 sebanyak 18,8% (Riskesdas, 2013). Prevalensi *overweight* dan obesitas pada dewasa muda di Amerika Serikat sejak tahun 1980 terus meningkat, 20 tahun terakhir ini prevalensi terjadinya obesitas pada umur 12 sampai 19 tahun meningkat dari 5% menjadi 15,5% (McKnight, 2006).

Obesitas dibedakan menjadi dua jenis, yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral biasanya ditemukan pada pria yang merupakan kondisi kelebihan simpanan lemak di daerah abdominal yang memiliki faktor risiko penyakit jantung dan diabetes tipe 2 (Rao et al.,

2014). Obesitas sentral secara langsung berhubungan dengan meningkatnya *viseral abdominal fat* (VAF), selain itu berhubungan dengan disfungsi endotel, inflamasi, resistensi insulin, diabetes melitus, hiperkolesterolemia, sindrom metabolik dan keganasan (Olinto et al., 2017).

Obesitas sentral dianggap sebagai faktor risiko yang berkaitan erat dengan beberapa penyakit kronis, seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung, dan stroke. Meningkatnya risiko kematian dan biaya kesehatan yang mahal akibat penyakit kronik yang berhubungan dengan obesitas menyebabkan obesitas memberikan beban finansial yang besar pada sistem perekonomian (Risesdas, 2013, Nguyen dan El-Serag, 2010).

Obesitas merupakan suatu keadaan proinflamasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan dan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan adipokin, asam lemak bebas dan estrogen dari jaringan adiposa. Peningkatan ini merupakan faktor risiko penting yang dapat berkontribusi dalam perkembangan sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 (Wang et al., 2011). Telah lebih dari dua dekade, obesitas sentral dihubungkan dengan resistensi insulin yang telah dipublikasikan oleh beberapa penelitian yang menemukan bahwa lingkaran pinggang dapat dijadikan sebagai prediktor terjadinya diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) dibandingkan dengan pengukuran menggunakan *waist-hip ratio* (WHR) dan *body mass index* (BMI) (Millar et al., 2015, Tchernof dan Despres, 2013). Penelitian lain menemukan *viseral fat volume* (VfV) dan lingkaran

pinggang menjadi indikator yang lebih baik untuk resistensi insulin (Cakir et al., 2016).

Hormon tiroid mempercepat hampir semua aspek metabolisme termasuk pemanfaatan glukosa dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari saluran pencernaan, glikogenolisis dan glukoneogenesis di hepar serta oksidasi glukosa di hepar, lemak dan otot, sehingga pada keadaan hipotiroid dapat mengganggu keseimbangan diatas dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Hipotiroid berhubungan dengan penurunan termogenesis, penurunan *metabolic rate*, dan juga berkorelasi dengan peningkatan indeks massa tubuh dan prevalensi yang lebih tinggi untuk menjadi obesitas (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016b, Goodman, 2012).

Hipotiroid klinis telah diketahui berhubungan dengan bertambahnya berat badan dan jaringan adiposit, namun *range* perubahan hormonal serum TSH yang berhubungan dengan obesitas masih menjadi perdebatan. Banyak penelitian yang meneliti hubungan hipotiroid dengan obesitas pada wanita, sangat jarang dilakukan pada pria dan pengukuran TSH merupakan tes pertama yang dilakukan untuk evaluasi fungsi tiroid yang bersifat lebih sensitif sebagai penanda awal adanya gangguan tiroid (Caty et al., 2017, Souza, 2013).

Sebuah studi pada subyek eutiroid menunjukkan adanya korelasi positif antara TSH dengan lingkaran pinggang, kolesterol dan trigliserida serta FT4 menunjukkan korelasi positif dengan kolesterol HDL dan

korelasi negatif dengan lingkar pinggang (Garduno-Garcia et al., 2013). Kadar insulin plasma dan HOMA-IR meningkat pada subyek dengan hipotiroid subklinik dibandingkan subyek eutiroid. Penelitian lain oleh sapna dkk menemukan bahwa kadar rata-rata TSH memiliki korelasi positif dengan kadar insulin dan HOMA-IR (Sapna et al., 2014).

Kaitan antara obesitas pada pria, kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan resistensi insulin (HOMA-IR) sepanjang pengetahuan kami masih jarang diteliti di Indonesia sehingga kami tertarik untuk menelitinya.

## **B. Rumusan Masalah**

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

Apakah terdapat hubungan antara kadar TSH, resistensi insulin pria dewasa muda dengan obesitas sentral?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar TSH, resistensi insulin pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menentukan TSH pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral



- b. Menentukan kadar HOMA-IR pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral
- c. Membandingkan TSH pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral
- d. Membandingkan HOMA-IR pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral
- e. Menentukan resistensi insulin pada pria dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral.

#### **D. Hipotesis**

- 1. Kadar TSH lebih tinggi pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral dibandingkan non obesitas sentral
- 2. Pria dewasa muda dengan obesitas sentral lebih berisiko mengalami resistensi insulin dibandingkan pria dewasa muda dengan non obesitas sentral

#### **E. Manfaat Penelitian**

- 1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kadar TSH dan resistensi insulin pada pria dewasa muda dengan obesitas sentral.
- 2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi klinisi pada penatalaksanaan obesitas.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Obesitas Sentral

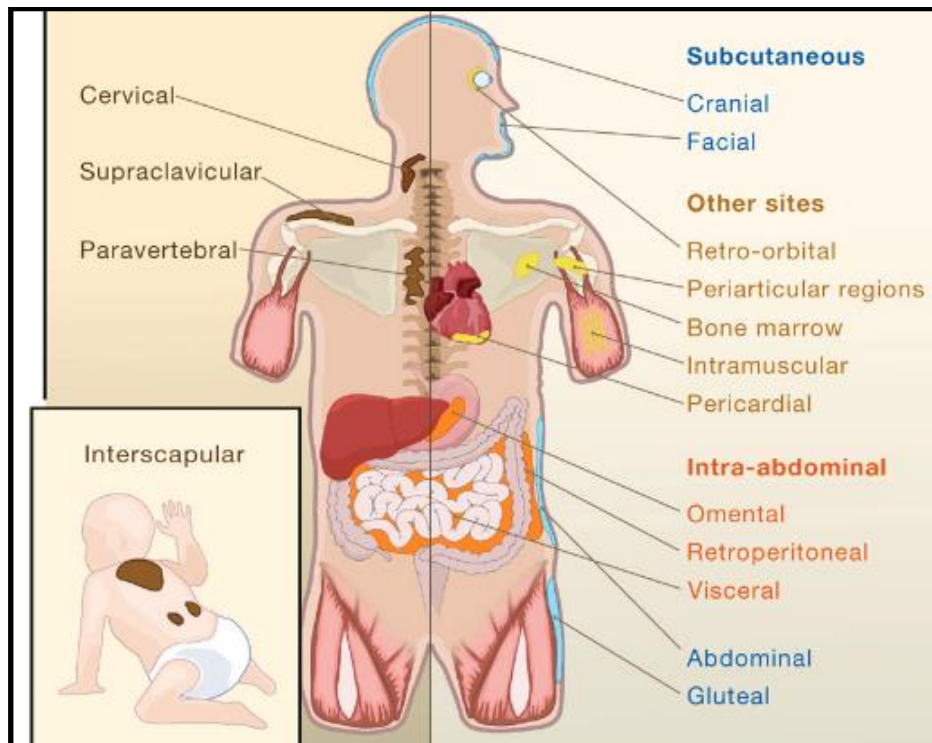
##### 1. Definisi

Obesitas didefinisikan sebagai lemak tubuh yang berlebih disebabkan karena jumlah energi yang masuk ke dalam tubuh melalui makanan lebih banyak daripada yang dikeluarkan, maka kelebihan energi ini akan disimpan dalam bentuk lemak dan menyebabkan bertambahnya berat badan. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan rongga peritoneal, walaupun pada orang dengan obesitas sering terjadi penimbunan lemak di daerah hepar dan jaringan tubuh lainnya. Obesitas pada orang dewasa terjadi karena meningkatnya ukuran adiposit (Guyton dan Hall, 2010).

Seks memberikan perbedaan distribusi lemak tubuh, misalnya pada wanita (tipe ginoid) penumpukan lemak sering terjadi di daerah pinggul dan paha, sedangkan pria (tipe android) lebih sering terjadi penumpukan lemak di daerah perut yang disebut obesitas sentral. Obesitas sentral menjadi faktor resiko terjadinya *cardiovascular disease* (CVD) dan DM tipe 2 (Rao et al., 2014).

Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra-abdomen. Jaringan lemak intra-abdominal terdiri dari lemak visceral

atau intraperitoneal yang terutama terdiri dari lemak omental dan mesenterial serta massa lemak retroperitoneal yang terletak sepanjang dorsal usus dan permukaan ventral ginjal (Gambar 1)(Sugondo, 2014).



Gambar 1. Anatomi Jaringan adiposa(Gesta et al., 2011)

## 2. Epidemiologi

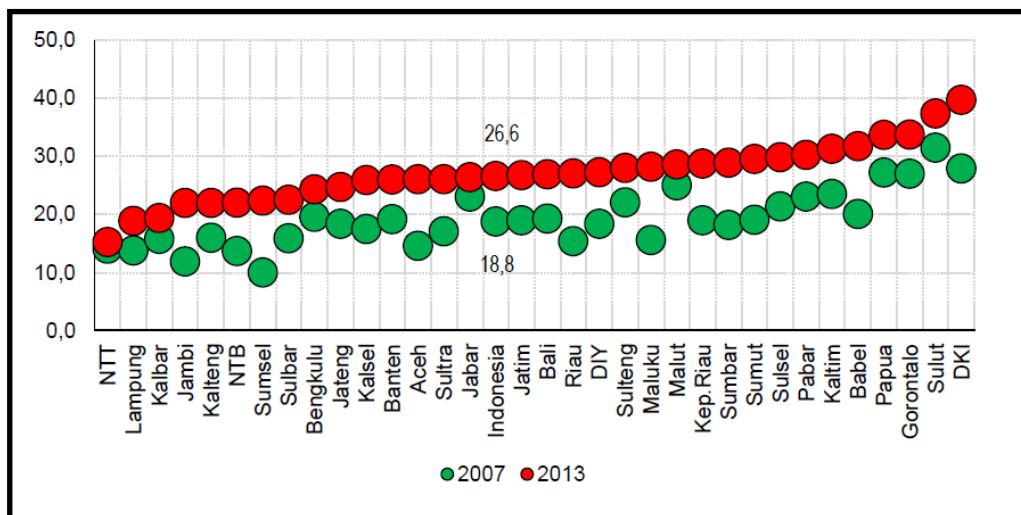
Obesitas telah menjadi epidemik secara global di negara berkembang dan negara maju dalam beberapa dekade terakhir. Sekitar 10-15% orang dengan obesitas mengalami obesitas pada saat remaja. Prevalensi obesitas pada remaja meningkat hingga lebih dari 75% dalam 30 tahun terakhir (Tabel 1) (Al-Musa, 2017).

Tabel 1. Prevalensi berat badan berlebih di wilayah Asia Tenggara dan Asia Selatan Tahun 2008

Country	Overweight (BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )			Overweight (BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )		
	Male	Female	Both sex	Male	Female	Both sex
Bangladesh	7,6	7,8	7,7	1,0	1,3	1,1
Bhutan	25	24	24	4,7	6,6	5,5
India	10	13	11	1,3	2,5	1,9
Indonesia	16	25	21	2,5	6,9	4,7
Makdives	29	53	41	6,5	26	16
Myanmar	14	24	19	2,0	6,1	4,1
Nepal	9,8	8,9	9	1,4	1,6	1,5
Sri Langka	17	27	22	2,6	7,3	5,0
Thailand	26	36	31	4,9	12	8,5

Sumber : WHO,2011

Laporan Riskesdas pada tahun 2013 menjelaskan secara nasional prevalensi obesitas sentral sebesar 26,6%, meningkat dibandingkan prevalensi pada tahun 2007 sebesar 18,8%. Prevalensi obesitas terendah ditemukan di Nusa Tenggara Timur (15,2%) dan tertinggi di DKI Jakarta (39,7%). Propinsi Sulawesi Selatan merupakan salah satu propinsi yang memiliki prevalensi obesitas sentral di atas angka nasional. Data prevalensi obesitas sentral secara nasional pada tahun 2013 dilaporkan pada Gambar 2 (Riskesdas, 2013).



Gambar 2. Kecenderungan prevalensi obesitas sentral penduduk umur  $\geq 15$  tahun menurut provinsi, Indonesia 2007 dan 2013 (RISKESDAS, 2013).

### 3. Etiologi

#### a. Usia

Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan lingkaran perut meningkat seiring dengan bertambahnya usia pada pria dan wanita hingga usia 70 tahun. Usia pertengahan hingga umur 80 tahun terjadi penurunan volume lemak subkutan dan redistribusi lemak subkutan ke lemak visceral (WHO, 2011).

#### b. Hormon

Perbedaan gender pada proses terbentuknya obesitas sentral tergantung dari faktor hormonal. Hormon seks memiliki pengaruh kuat dalam distribusi lemak dan diferensiasi jaringan adiposit. Lemak visceral pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita premenopause. Pria memiliki lemak visceral meningkat seiring

dengan peningkatan total lemak tubuh sedangkan wanita memiliki lemak visceral yang lebih rendah walaupun total lemak tubuh meningkat. Penelitian meta-analisis pada pria menemukan bahwa rendahnya konsentrasi hormon testosteron total (TT), *sex-hormone binding globulin* (SHBG) dan *free testosterone* (FT) dapat menyebabkan terjadinya sindrom metabolik. Rendahnya FT berhubungan dengan peningkatan massa lemak dan berkurangnya massa otot dan kadar TT serta FT berbanding terbalik dengan terjadinya obesitas sentral (WHO, 2011, Olinto et al., 2017).

Obesitas juga terkait dengan abnormalitas endokrin misalnya disfungsi tiroid. Hal ini disebabkan karena hormon tiroid mengatur metabolisme energi dan termogenesis dan berperan dalam metabolisme glukosa dan lemak. Tiroksin, suatu hormon tiroid, meningkatkan reaksi kimia banyak sel dalam tubuh, sehingga meningkatkan *metabolic rate*. *Metabolic rate* dapat meningkat 50-100% di atas normal ketika glandula tiroid mensekresikan jumlah maksimal tiroksin. Sebaliknya, kehilangan total sekresi tiroksin menurunkan *metabolic rate* hingga 40-60% batas normal (Biondi, 2010, Guyton dan Hall, 2010).

#### c. Jenis Kelamin

Akumulasi lemak pada wanita biasanya di tubuh bagian bawah misalnya panggul dan paha, sedangkan pria biasanya terjadi di daerah perut dan ada kecenderungan terjadi akumulasi lemak

viseral. Ini merupakan salah satu faktor yang menyebabkan obesitas pada pria lebih berbahaya dibandingkan wanita (gambar 3) (Tchernof dan Despres, 2013).

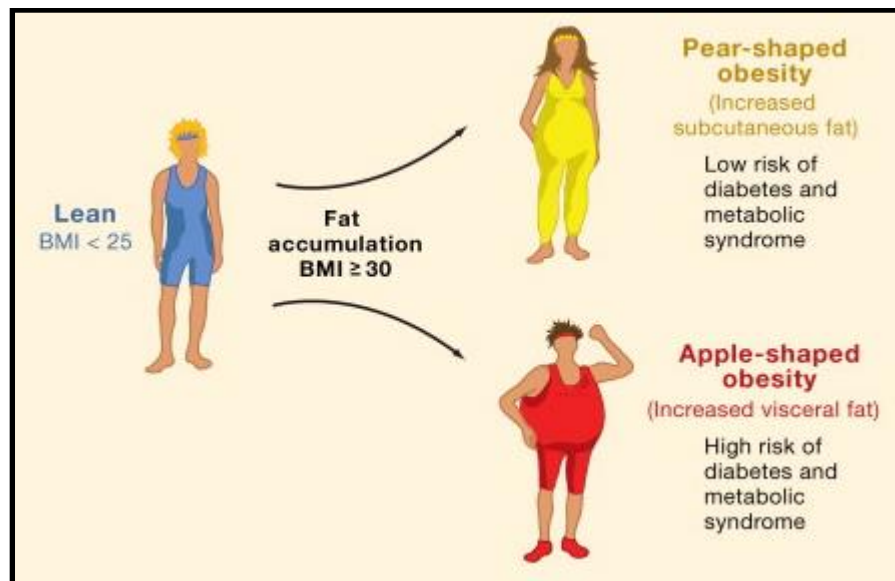
d. Etnis

Sebuah studi menemukan bahwa akumulasi lemak visceral yang berakibat meningkatnya lingkaran perut pada etnis china dan asia selatan dibandingkan dengan orang eropa (WHO, 2011). Terdapat perbedaan distribusi jaringan lemak pada masing-masing populasi masyarakat di dunia. Perbedaan tersebut juga terlihat pada kecenderungan terjadinya obesitas sentral. Subjek kaukasia memiliki lebih banyak lemak visceral dibandingkan dengan orang Amerika dan Afrika, sedangkan orang Asia dan India tampaknya lebih rentan terhadap terjadinya akumulasi lemak visceral dibandingkan individu dari etnis lainnya. Kebanyakan hipotesis mengenai penyebab perbedaan ini adalah genetik dan epigenetik yang mengatur kecenderungan penyimpanan lemak (Tchernof dan Despres, 2013).

e. Aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal, stres dan glukokortikoid

Meningkatnya konsentrasi glukokortikoid seperti yang terlihat pada Sindrom Cushing menyebabkan obesitas abdominal, dislipidemia, resistensi insulin, dan hipertensi. Stres kronik ditambah dengan kelebihan kalori mungkin berkontribusi terhadap meningkatnya risiko obesitas, terutama obesitas sentral yang

dimediasi oleh aksis hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA) (Tchernof dan Despres, 2013).



Gambar 3. Distribusi lemak pada pria dan wanita (Gesta et al., 2011)

f. Diet, merokok dan konsumsi alkohol

Jumlah asupan energi yang berlebihan dibandingkan dengan rendahnya energi yang dikeluarkan menjadi penyebab terjadinya obesitas. Namun, komposisi diet juga berpengaruh dalam terjadinya obesitas. Data epidemiologik menggambarkan diet tinggi lemak berhubungan dengan obesitas. Kebiasaan makan berlebihan/*overeating* yang melebihi kebutuhan energi sehari-hari dapat meningkatkan berat badan, saat kebiasaan *overeating* dihentikan terjadi penurunan berat badan yang bervariasi (Bray dan Ryan, 2011).

Mekanisme fisiologis hubungan merokok dengan obesitas sentral belum sepenuhnya dapat dijelaskan, namun kortisol dan hormon seks dapat berperan dalam peningkatan lingkaran perut pada



perokok. Perokok memiliki kadar kortisol serum puasa yang tinggi dibandingkan yang tidak merokok. Sebuah studi *cross sectional* menemukan bahwa merokok dapat meningkatkan akumulasi lemak (Olinto et al., 2017).

Tingginya asupan minuman beralkohol tidak konsisten berhubungan dengan IMT. Hal ini mungkin disebabkan minuman beralkohol berhubungan dengan obesitas sentral melalui mekanisme non energi, seperti pengaruhnya terhadap hormon steroid yang meningkatkan simpanan lemak perut. Tingginya asupan minuman beralkohol menyebabkan penurunan konsentrasi testosteron pada pria dan rendahnya sekresi hormon steroid yang menyebabkan akumulasi lemak visceral (Riserus dan Ingelson, 2012).

g. Gaya hidup sedentari/*sedentary lifestyle*

Kata *sedentary* berasal dari bahasa latin yaitu *sedere* yang berarti “duduk”, sehingga gaya hidup sedentari yaitu gaya hidup seseorang yang kurang aktivitas fisik yang dapat menyebabkan terjadinya kelebihan kalori. Penelitian menunjukkan aktivitas fisik yang teratur dan berolahraga berhubungan dengan menurunnya lingkaran pinggang (Tchernof dan Despres, 2013, Inyang dan Okoy-Orji, 2015).

#### h. Genetik

Faktor genetik yang berhubungan dengan obesitas secara intensif dipelajari dalam dekade terakhir. Obesitas tidak terbatas pada kelainan satu gen, melainkan banyak gen yang terlibat. Kebanyakan mutasi gen terjadi pada jalur leptin/melanokortin pada sistem saraf pusat yang berperan pada regulasi homeostasis energi tubuh. Peta gen obesitas manusia telah dihasilkan dan diperbaharui beberapa tahun terakhir, yaitu sekitar 135 calon gen telah diidentifikasi terkait dengan obesitas (Tchernof dan Despres, 2013).

#### 4. Patofisiologi

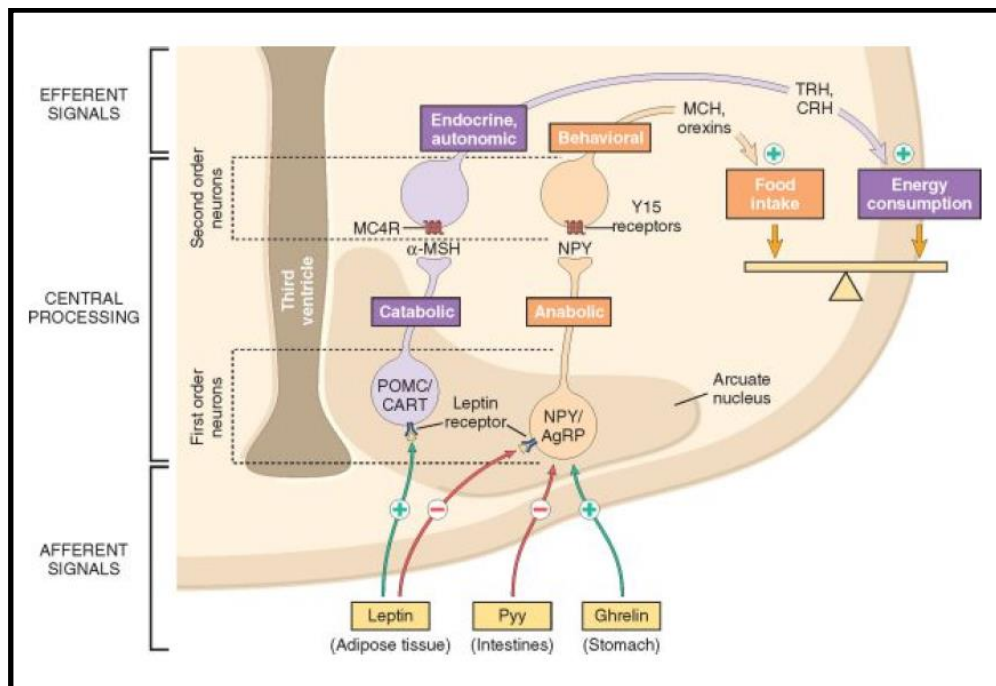
Obesitas merupakan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan. Hal mendasar yang menyebabkan terjadinya obesitas ini karena imbalance energi yaitu energi yang dikonsumsi lebih tinggi dibandingkan dengan energi yang digunakan (Cabler et al., 2010). Batas tertentu nafsu makan dikendalikan oleh nukleus hipotalamus bagian ventro lateral (VLH) dan pusat lapar pada bagian ventromedial hipotalamus (VMH). Korteks serebri menerima sinyal positif dari pusat makan yang merangsang makan dan pusat rasa kenyang, mengatur proses ini dengan mengirim impuls-impuls yang menghambat ke pusat makan. Pusat hipotalamus sensitif terhadap katekolamin dan rangsangan beta adrenergik yang bersifat menghambat tingkah laku makan. Mekanisme

neurohumoral yang mengatur keseimbangan energi ini dibagi menjadi tiga komponen yaitu :

1. Sistem perifer/sistem aferen menyalurkan sinyal dari beberapa tempat dengan komponen utamanya adalah leptin, Apn (dari adiposit), ghrelin (dari lambung), peptide YY/PYY (dari ileum dan kolon) dan insulin (dari pankreas).
2. Nukleus arkuatus dari hipotalamus merespon dan mengintegrasikan sinyal perifer dan menghasilkan sinyal eferen kepada dua jenis neuron orde utama, yaitu : a) *pro-opiomelanocortin* (POMC) dan *cocaine and amphetamine-regulated transcripts* (CART) neuron, b). Neuropeptida Y (NPY) dan AgRP (Agouli-related peptide). Neuron orde pertama ini akan berkomunikasi dengan neuron orde kedua.
3. Sistem eferen yang menerima sinyal dari neuron order pertama dari hipotalamus untuk mengontrol asupan makanan dan penggunaan energi.

Neuron POMC dan CART meningkatkan penggunaan energi dan penurunan berat badan dengan menghasilkan  *$\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone* (MSH) dan mengaktifkan reseptor melanokortin nomor tiga dan empat (MC3/4R) pada neuron order kedua sebagai efek anoreksigenik, sedangkan neuron NYP dan AgRP merangsang mekanisme lapar dan peningkatan berat badan dengan mengaktifkan

reseptor Y1/5 pada neuron order kedua (gambar 4) (Kumar et al., 2010, Flier dan Maratos, 2017).



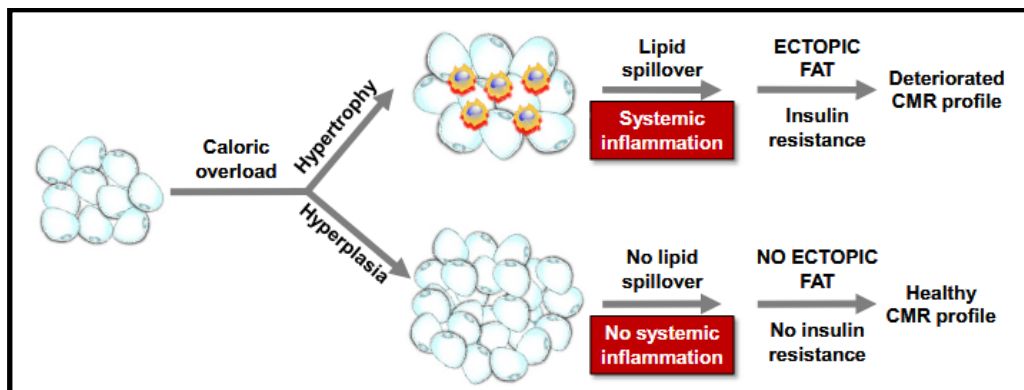
Gambar 4 : Jalur neurohormonal di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi. (Kumar et al., 2010)

Adiposit merupakan depot penyimpanan energi yang paling besar, dengan tugas utamanya adalah menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respon terhadap kelebihan energi dan mobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi. Jaringan adiposa terdapat dalam 2 bentuk, yaitu jaringan lemak putih dan jaringan lemak coklat. Jaringan lemak putih terdistribusi di hampir seluruh bagian tubuh yang terdiri atas lemak *viseral* atau lemak abdomen dan subkutaneus. Lemak *viseral* terdapat di sekitar organ yang berfungsi sebagai lapisan pelindung. Lemak subkutaneus berfungsi untuk menahan panas dan dingin. Fungsi utama jaringan lemak putih untuk

menyimpan kelebihan energi dalam bentuk trigliserida untuk mengatur keseimbangan energi. Jaringan lemak coklat terdistribusi di daerah interscapular, supraclavicular, dan dada yang banyak ditemukan pada bayi dan anak-anak. Jaringan lemak coklat berfungsi untuk mempertahankan panas tubuh (termogenesis) (Anna et al., 2014, Sugondo, 2014).

Jaringan adiposa tersusun dari sel adiposit dan kompartemen vaskuler atau stroma yang memiliki kemampuan untuk ekspansi dan plastisitas. Ekspansi ini menggambarkan kemampuan jaringan adiposa untuk menyimpan lemak dengan meningkatkan ukuran adiposit (hipertrofi) dan atau differensiasi sel adiposit yang sudah ada (hiperplasia). Dalam perkembangan terbentuknya obesitas, terjadi hipertrofi yang akan mencapai batas tertentu. Adiposit yang berukuran besar ini akan membentuk sel baru yang memicu terjadinya hiperplasia adiposit. Salah satu karakteristik dari lemak *viseral* yaitu proliferasi differensiasi yang rendah yang menyebabkan ekspansi dengan cara hipertrofi yang berakibat terjadinya gangguan fungsi adiposit. Sementara itu, lemak subkutan (terutama tubuh bagian bawah) berekspansi dengan cara hiperplasia. Saat Kapasitas kompartemen lemak ini melampaui batasnya maka memicu *lipid spills over* ke daerah ektopik atau dapat dikatakan jika terjadi kelebihan energi yang berlangsung kronis menyebabkan ketidakmampuan lemak subkutan berekspansi melalui hiperplasia akan memicu terjadinya hipertrofi dan

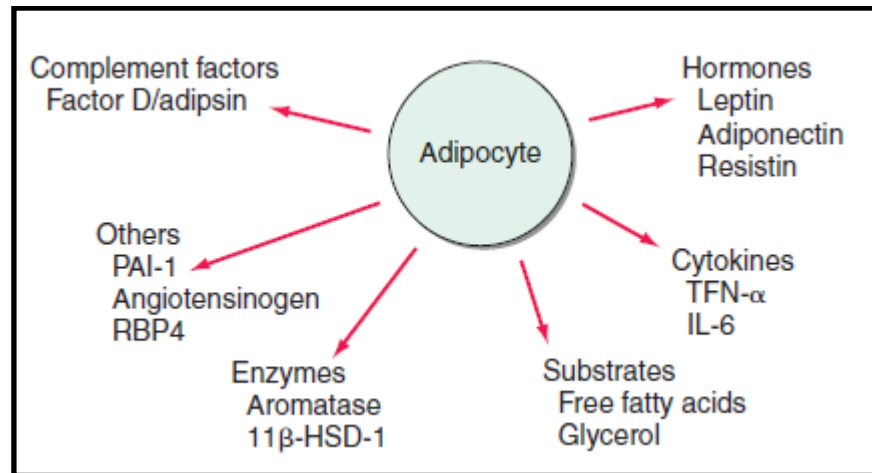
jaringan adiposa mengalami inflamasi. Hasilnya, terjadi inflamasi sistemik dan terjadi *lipid spillover* yang memicu deposit lemak ektopik, resistensi insulin dan risiko kardiometabolik yang memburuk (gambar 5) (Castro et al., 2014, Després, 2012). Plastisitas berhubungan dengan lemak putih yang dapat berdiferensiasi menjadi lemak coklat, contohnya saat terpapar udara dingin sebagian lemak putih akan berubah menjadi lemak coklat untuk meningkatkan produksi panas (Castro et al., 2014).



Gambar 5. Patofisiologi *lipid spillover* (Després, 2012)

. Adiposit selain bersifat sebagai depot penyimpanan lemak, juga bersifat sebagai sel endokrin yang melepaskan beberapa sitokin yang disebut adipokin, antara lain : leptin, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), *interleukin* (IL)-6, faktor D (adipsin), *plasminogen activator inhibitor I* (PAI I) dan angiotensinogen (gambar 6). Adiponektin, protein yang dihasilkan dari adiposit memiliki kadar yang menurun pada obesitas, meningkatkan sensitivitas insulin dan oksidasi lemak. Resistin meningkat pada obesitas yang dihasilkan oleh adiposit yang dapat merangsang resistensi insulin. Faktor-faktor ini berperan dalam

metabolisme lemak, sensitivitas insulin, kontrol tekanan darah dan koagulasi (Flier dan Maratos, 2017, Tchernof dan Despres, 2013).



Gambar 6. Peran adiposit dalam obesitas sentral (Flier,2017)

## 5. Komplikasi

### a. Hipertensi

Individu obesitas lebih sering mengalami hipertensi daripada orang dengan berat badan normal, tetapi tidak semua orang obesitas menderita hipertensi. Mekanisme yang dapat mendasari hal ini adalah gangguan sekresi angiotensin II dan aldosteron pada obesitas. Obesitas juga diketahui 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 dan Despres, 2013).

#### b. Resistensi Insulin dan Diabetes tipe 2

Obesitas sentral telah diketahui berhubungan dengan resistensi insulin sejak lebih dari dua dekade. Penelitian menunjukkan bahwa lingkaran pinggang merupakan prediktor yang kuat untuk penurunan kerja insulin perifer pada individu tanpa diabetes. Hal ini dikaitkan dengan kelebihan lemak visceral yang menyebabkan perkembangan diabetes tipe 2 (Tchernof dan Despres, 2013).

#### c. Dislipidemia aterogenik

Dislipidemia sering ditemukan 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 (apolipoprotein B tinggi). Partikel HDL pada obesitas sentral juga lebih kecil ukurannya karena adanya hipertrigliseridemia. Secara umum yang sering dijumpai pada obesitas sentral adalah hipertrigliseridemia dan HDL rendah (Tchernof dan Despres, 2013).

Hipertrigliseridemia tanpa kelainan LDL dan HDL telah diajukan sebagai faktor risiko aterosklerosis, tetapi masih menjadi perdebatan. Beberapa faktor yang menyebabkan partikel LDL yang kecil dan padat bersifat aterogenik, yaitu partikel LDL kecil kurang efisien berikatan dengan reseptor LDL yang menjadi rute pembersihan normal mereka sehingga jumlah semakin meningkat dan lebih lama di sirkulasi, yang diperberat dengan menurunnya kemampuan insulin untuk



merangsang ekspresi reseptor LDL. Proses ini menyebabkan partikel LDL kecil ini melekat di dinding arteri. Faktor berikutnya adalah perubahan struktur apolipoprotein B pada permukaan LDL kecil menyebabkan lebih sering berinteraksi dengan permukaan sel endotel arteri. Ukurannya yang lebih kecil memfasilitasi mereka masuk ke dalam dinding vaskuler. Faktor ketiga adalah partikel LDL kecil sangat sensitif terhadap perubahan kimia (misalnya oksidasi) setelah mereka masuk ke dinding arteri. Faktor keempat adalah reseptor pada makrofag dapat mengenali LDL ini dan memakannya sehingga mengubah makrofag menjadi sel busa yang merupakan awal mula perkembangan plak aterosklerosis. Berlawanan dengan LDL ini, HDL bersifat antiaterogenik (Tchernof dan Despres, 2013).

Kombinasi dari trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, dan partikel LDL padat dan kecil disebut "*atherogenic lipid triad*" dan merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler. Dislipidemia berhubungan dengan obesitas sentral merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler dan termasuk dalam sindrom metabolik (Tchernof dan Despres, 2013).

#### d. Penyakit Kardiovaskuler

Lingkar pinggang dan rasio pinggang-pinggul merupakan prediktor terhadap kematian akibat penyakit kardiovaskuler dan infark miokard yang lebih baik daripada IMT (Tchernof dan Despres, 2013).

e. Kanker

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara obesitas dan meningkatnya risiko beberapa kanker, seperti kolon, mamma, endometrium, ginjal, esophagus, liver, pankreas, limfoma Hodgkin's, dan myeloma. Mekanisme yang mendasari hal ini masih terus diteliti, seperti insulin, *insuline like growth factor*, hormon seks, inflamasi, sitokin, hipoksia, stress oksidatif. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan hubungan obesitas dan obesitas sentral terhadap kanker tersebut (Tchernof dan Despres, 2013).

f. Sleep Apneu

Sindrom *Obstructive sleep apneu* (OSA) merupakan gangguan yang ditandai dengan episode berulang dari obstruksi jalan napas bagian atas yang terjadi selama tidur. Prevalensi OSA pada orang obesitas sebanyak 30% dan obesitas merupakan faktor risiko paling penting untuk terjadinya OSA. Sebanyak 60-90% pasien dewasa OSA memiliki berat badan lebih. Beberapa mekanisme yang mendasari seperti mengecilnya ukuran lumen farings akibat jaringan lemak dalam jalan napas atau pada dinding lateral, menurunnya tekanan proteksi dari otot jalan napas atas akibat deposit lemak pada otot tersebut, menurunnya ukuran jalan napas bagian atas sebagai akibat sekunder dari efek massa pada dinding toraks dan traksi trakea akibat besarnya abdomen. *Obstructive sleep apneu* sendiri menyebabkan berkurangnya kualitas tidur, aktivitas fisik, dan meningkatnya nafsu makan sehingga

memudahkan terjadinya deposit lemak visceral sehingga pasien OSA dengan obesitas masuk ke dalam lingkaran setan yang saling memberatkan (Tchernof dan Despres, 2013).

#### g. Infertilitas

Obesitas pada pria dihubungkan dengan infertilitas pada beberapa studi. Obesitas dapat dipertimbangkan sebagai salah satu etiologi gangguan fertilitas pada pria. Mekanisme yang menjelaskan efek obesitas pada hal ini seperti kadar hormon reproduksi yang abnormal, meningkatnya pelepasan hormon dari adiposa dan adipokin yang berkaitan dengan obesitas. Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi obesitas dan disfungsi ereksi. Menurunnya konsentrasi sperma, morfologi abnormal, motilitas abnormal juga dilaporkan terjadi pada obesitas, meskipun tidak semua studi memberikan kesimpulan yang sama (Cabler et al., 2010).

## 6. Diagnosis

Obesitas dapat dinilai dengan beberapa metode, antara lain : pengukuran indeks massa tubuh (IMT) sebagai indikator untuk mengukur ukuran tubuh dan komposisi dan terbagi atas , lingkar pinggang, rasio lingkar pinggang-pinggul (*waist-hip ratio*/WHR), rasio lingkar pinggang-tinggi badan (*waist to height ratio*/WHtR),lingkar lengan atas,maupun evaluasi lemak tubuh total dengan menggunakan *bio-electrical impedance analysis* (BIA) (WHO, 2011).

a. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas untuk orang dewasa diatas 18 tahun diukur berdasarkan indeks masa tubuh (IMT) yang memiliki korelasi kuat dengan lemak tubuh. Ini adalah cara sederhana yang mudah digunakan, tetapi IMT memiliki kekurangan karena IMT diukur berdasarkan rasio berat badan (Kg) terhadap tinggi badan kuadrat ( $m^2$ ) tetapi tidak memperhitungkan komposisi lemak tubuh (Tabel 2) (Riskesdas, 2013, Guyton dan Hall, 2010, Millar et al., 2015). Individu yang kurus tetapi memiliki otot yang bagus, tanpa memiliki lemak berlebihan bisa saja memiliki  $IMT >25kg/m^2$ , tetapi ini merupakan sebagian masalah kecil dalam perbatasan kategori, sehingga tetap praktis untuk digunakan (Gandy et al., 2011).

Tabel 2. Risiko ko-morbiditas berdasarkan IMT dan lingkaran pinggang pada orang Asia dewasa

Klasifikasi	IMT ( $kg/m^2$ )	Risiko ko-morbiditas	
		Lingkar Pinggang	
		<90 cm (Pria) <80 cm (Wanita)	$\geq 90$ cm (Pria) $\geq 80$ cm (Wanita)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (meningkat pada masalah klinis lain)	Sedang
Kisaran normal	18,5-22,9	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih :	$\geq 23$		
Berisiko	23-24,9	Meningkat	Moderat
Obesitas I	25-29,9	Moderat	Berat
Obesitas II	$\geq 30$	Berat	Sangat berat

Sumber : WHO,2011

b. Lingkar pinggang

Obesitas sentral dapat diukur dengan beberapa cara, yaitu *viseral adipose tissue* (VAT) menggunakan *computed tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) namun kedua cara tersebut mahal biayanya dan terekspos dengan radiasi (Cabler et al., 2010). Untuk pemeriksaan antropometri di lapangan dengan banyak responden maka cara yang akurat, banyak dipakai dan disarankan oleh WHO adalah dengan menggunakan pengukuran lingkar pinggang (tabel 3) (Sugondo, 2014).

Tabel 3. Ukuran lingkar pinggang yang direkomendasikan untuk diagnosis obesitas sentral berdasarkan etnis dan jenis kelamin

Populasi	Organisasi	Obesitas Sentral berdasarkan lingkar pinggang	
		Laki-laki	Wanita
Kaukasia	WHO	≥ 94 cm	≥ 80 cm
USA	AHA/NHLBI(ATPIII)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Kanada	Health Canada	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Eropa	ECS	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asia	WHO	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Jepang	JOS	≥ 85 cm	≥ 90 cm
China	CTF	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Afrika	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm

Sumber : (Després, 2012)

Keterangan : WHO : *World Health Organization*, AHA : *American Heart Association*, NHLBI : *National Heart, Lung, and Blood Institute*, ATPIII: *Adult Treatment Panel III*, ECS : *European Cardiovascular Societies*, JOS : *Japanese Obesity Society*, CTF : *Cooperative Task Force*, IDF : *International Diabetes Federation*

Pengukuran lingkar pinggang yang disarankan oleh WHO dengan menentukan dahulu *arcus costae* kanan dan kiri, kemudian tentukan *spina ishiadica anterior superior* (SIAS) kanan dan kiri, ukur sepanjang *midclavicular line* kanan kiri pada akhir ekspirasi, menggunakan

pakaian tipis, dilakukan pengukuran lingkaran pinggang menggunakan pita meteran fleksibel secara horisontal, dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm (Sugondo, 2014, WHO, 2011).

Jumlah air, makanan dan gas dalam saluran cerna akan mempengaruhi akurasi pengukuran ini, sehingga pengukuran dengan menggunakan metode ini dianjurkan untuk puasa semalam (WHO, 2011).

c. Rasio lingkaran pinggang-pinggul

Cara lain untuk mendiagnosis obesitas sentral yaitu rasio lingkaran pinggang-pinggul/*waist-hip ratio* (WHR). Rasio ini dapat memprediksi mortalitas pada obesitas. Menurut WHO batasan WHR untuk obesitas sentral adalah pria  $\geq 0,90$  dan wanita  $\geq 0,85$  (Cabler et al., 2010).

d. Rasio lingkaran pinggang-tinggi badan

Rasio lingkaran pinggang-tinggi badan atau *Waist to height ratio* (WHtR) dihitung dengan cara lingkaran pinggang dibagi dengan tinggi badan. Rasio ini menjadi alternatif pengukuran antropometrik untuk menentukan obesitas sentral. Rasio ini secara umum lebih sensitif dibandingkan IMT untuk mendeteksi risiko penyakit akibat obesitas. Nilai rasio 0,5 dapat digunakan sebagai *cutoff* yang dapat digunakan pada kedua jenis kelamin dan juga etnis yang berbeda-beda (Yoo, 2016).

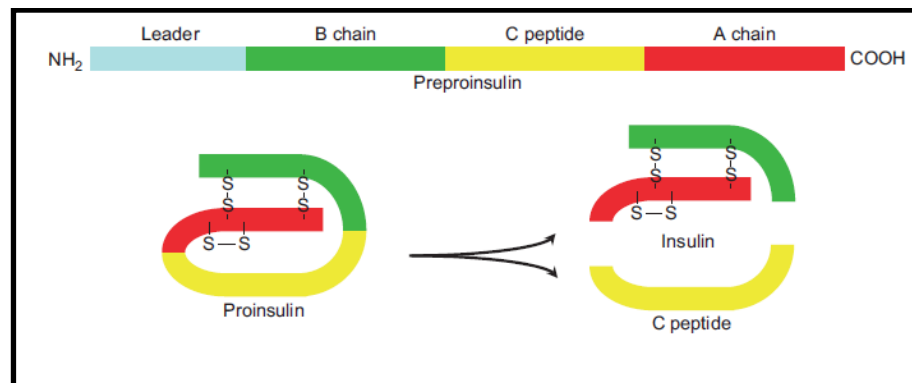
## B. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak dari normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemik (euglikemik). Peningkatan kadar insulin dalam darah dapat menyebabkan resistensi insulin oleh karena *downregulation* reseptor insulin dan menurunnya sensitifitas jalur post reseptor. (Flier dan Maratos, 2017)

Gen insulin manusia terletak pada lengan pendek dari kromosom 11. Molekul prekursor yaitu preproinsulin, suatu peptida rantai panjang dengan BM 11.500 D dihasilkan oleh sintesis yang diarahkan oleh DNA/RNA dalam retikulum endoplasmik dari sel-sel beta pankreas. Molekul dibelah oleh enzim-enzim mikrosomal menjadi proinsulin, kemudian diangkut ke badan golgi dimana terjadi pengemasan menjadi granul-granul sekretorik berlapis klatrin yang selanjutnya disebut insulin (Gambar 7 ).(Guyton dan Hall, 2010, Goodman, 2009, Melmed et al., 2011a)

Insulin merupakan polipeptida dengan berat molekul 5808 D yang terdiri dari dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh ikatan sulfida, dihasilkan oleh sel beta pankreas. Ketika disekresi ke dalam darah, insulin memiliki waktu paruh sekitar 6 menit. Insulin berfungsi menurunkan kadar gula darah dengan menekan pengeluaran glukosa hati melalui penurunan glukoneogenesis dan glikogenolisis dan menurunkan kadar gula darah

dengan merangsang penyimpanan terutama ke otot dan jaringan lemak melalui *Glucose Transporter-4* (GLUT-4) (Guyton dan Hall, 2010).



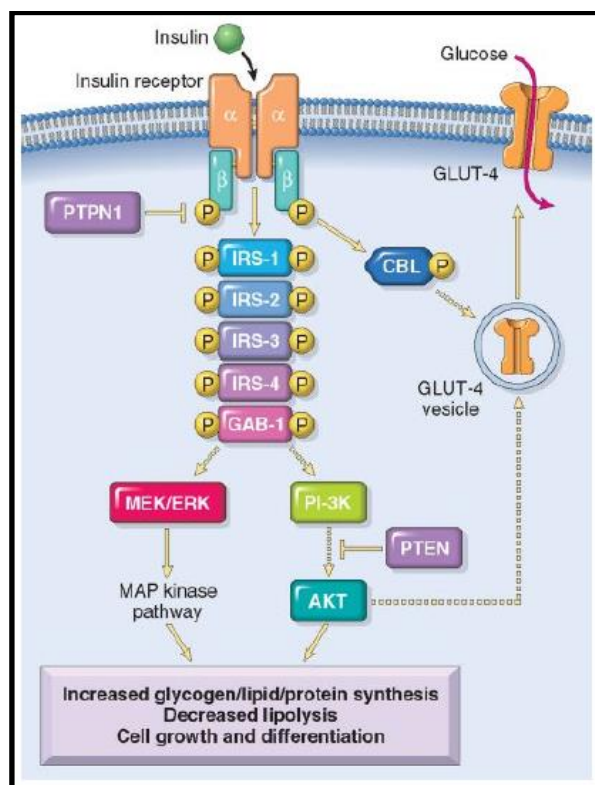
Gambar 7 : Struktur insulin. (*Basic Medical Endocrinology*,2009)

Reseptor insulin merupakan protein tetramer yang terdiri dari 2 subunit  $\alpha$  dan 2 subunit  $\beta$ . Insulin yang terikat pada subunit  $\beta$  akan mengaktifkan tirosin kinase yang menyebabkan terjadinya fosforilasi beberapa protein substrat yaitu *insulin receptor substrate* (IRS) yang terdiri dari IRS 1, IRS 2, IRS 3 dan IRS 4. Protein substrat mengaktifkan kaskade sinyal termasuk *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAP kinase) yang memediasi aktivitas insulin pada sel. Sinyal insulin merangsang pelepasan *Glucose Transporter-4* (GLUT-4) dari vesikel ke membran plasma yang akan merangsang ambilan glukosa ke dalam sel (Gambar 8)(Barrett et al., 2010, Kumar et al., 2010).

Resistensi insulin dapat terjadi pada sel hati, jaringan otot dan jaringan lemak. Resistensi pada hati menyebabkan insulin gagal mengubah glukosa menjadi glikogen sehingga gagal dalam menekan produksi glukosa hati, mengakibatkan aktivitas glukoneogenesis



meningkat. Resistensi insulin pada jaringan otot menyebabkan penurunan ambilan glukosa darah untuk diubah menjadi sumber energi sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan penguraian trigliserida (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke aliran darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel  $\beta$  pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. Mekanisme terjadinya resistensi insulin diduga karena kelainan fungsi reseptor insulin, gangguan transport glukosa dan peningkatan asam lemak bebas (Cakir et al., 2016, Guyton dan Hall, 2010).



Gambar 8 : Kerja insulin pada sel target. (Kumar et al., 2010)

Mekanisme yang melatarbelakangi resistensi insulin belum sepenuhnya diketahui meskipun telah dilakukan penelitian-penelitian secara intensif. Adapun gangguan seluler maupun molekuler yang diduga bertanggung jawab adalah : disfungsi reseptor insulin, *abberant receptor signaling pathway* dan abnormalitas transport glukosa. Pada resistensi insulin terjadi kerusakan pensinyalan pada *Insulin reseptor substrate* (IRS) maupun *Phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) yang menyebabkan gagalnya translokasi suatu molekul transmembran *Glucose 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 (Goodman, 2009).

Keadaan resistensi insulin atau kadar sensitivitas insulin dapat ditentukan dengan berbagai teknik. Teknik standar yang digunakan adalah teknik *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* untuk menentukan adekuasi dari kapasitas kompensasi sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin. Insulin dimasukkan ke dalam sirkulasi secara intravena sampai mencapai kadar yang diinginkan (biasanya 40 mU/m<sup>2</sup>/menit) dan kadar glukosa plasma dipertahankan pada kadar basal melalui infus dextrosa 20% dengan volume yang bervariasi (Qu et al., 2011).

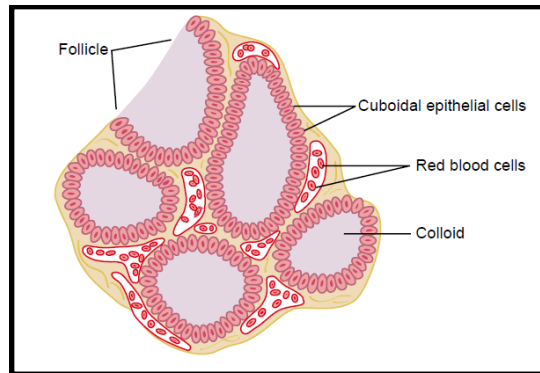
Teknik lain yang dapat digunakan adalah dengan *minimal model frequently sampled intra venous glucose tolerance test* (FSIVGTT). Pasien

dimasukkan bolus glukosa intravena diikuti dengan bolus insulin intravena 20 menit kemudian. Kadar insulin dan glukosa diukur selama FSIVGTT dan data ini diestimasi sebagai indeks sensitivitas insulin (SI) (Marmarelis et al., 2013). Kedua teknik diatas memiliki hasil yang akurat untuk menilai sensitivitas insulin, namun jarang digunakan karena bersifat invasif dan tidak ekonomis. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu penilaian terhadap resistensi insulin yang sesuai untuk penelitian epidemiologis. Penilaian ini dapat dilakukan salah satunya dengan menggunakan indeks HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance*). Tingkat resistensi berbanding lurus dengan besarnya indeks HOMA-IR. Semakin tinggi nilai HOMA-IR, semakin tinggi derajat resistensi insulin. Kesepakatan internasional mengenai nilai acuan untuk menentukan resistensi insulin baik pada dewasa maupun remaja berdasarkan indeks HOMA-IR belum dicapai hingga saat ini. (Song et al., 2016, Qu et al., 2011, Tang et al., 2015)

### **C. *Thyroid stimulating hormone (TSH)***

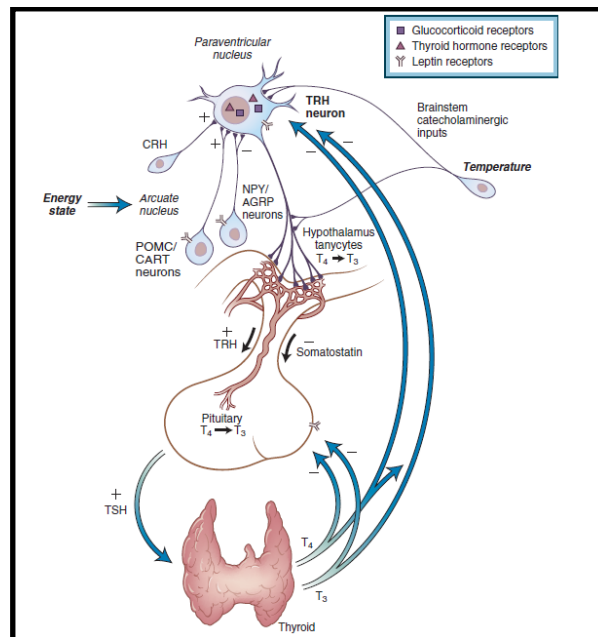
Hormon tiroid dihasilkan oleh glandula tiroid yang terletak di anterior trakea dengan berat 15 – 20 gram pada orang dewasa. Glandula tiroid terbentuk oleh unit fungsional yang disebut folikel, terbentuk dari epitel kuboid yang membentuk rongga dengan ukuran 0,02-0,3 mm. Folikel ini terisi oleh koloid glikoprotein yang disebut tiroglobulin. Setiap molekul tiroglobulin mengandung 70 asam amino tirosin yang akan

bergabung bersama iodine membentuk hormon tiroid (Gambar 9) (Goodman, 2012, Guyton dan Hall, 2010).



Gambar 9. Gambaran mikroskopik glandula tiroid (Guyton,2010)

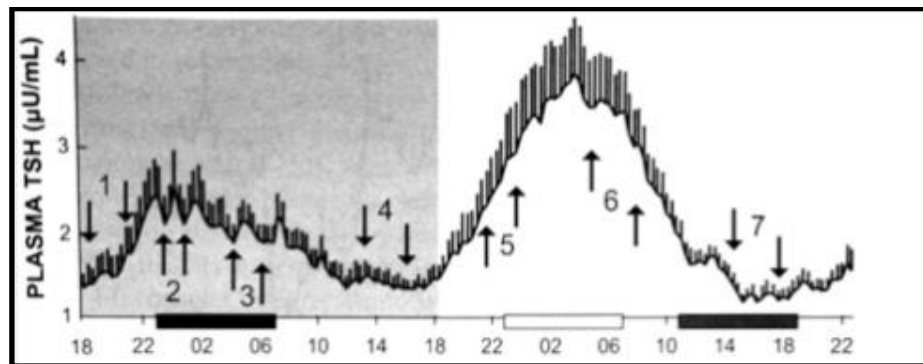
Glandula tiroid menghasilkan hormon diantaranya yaitu : *thyroxine* (T4) dan *triiodothyronine* (T3). Sekitar 93% hormon yang disekresi adalah T4 dan 7 persen T3. Kedua hormon ini memiliki fungsi yang hampir sama namun terdapat perbedaan pada kecepatan dan intensitas aksi dari keduanya. *Triiodothyronine* 4 kali lebih poten dibanding T4 namun T3 memiliki jumlah yang sedikit di darah dan waktu paruh yang lebih pendek dibanding T4.(Guyton dan Hall, 2010) Sekresi hormon tiroid tergantung dari stimulasi sel folikuler tiroid oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH). Sekresi TSH oleh kelenjar pituitari diatur oleh impuls positif dari *thyrotropin releasing hormone* (TRH) yang dihasilkan oleh hipotalamus dan impuls negatif dari *triiodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4) (gambar 10) (Goodman, 2012).



Gambar 10. *Regulasi hypothalamic-pituitary-thyroid axis*  
(Williams Textbook of Endocrinology, 2011)

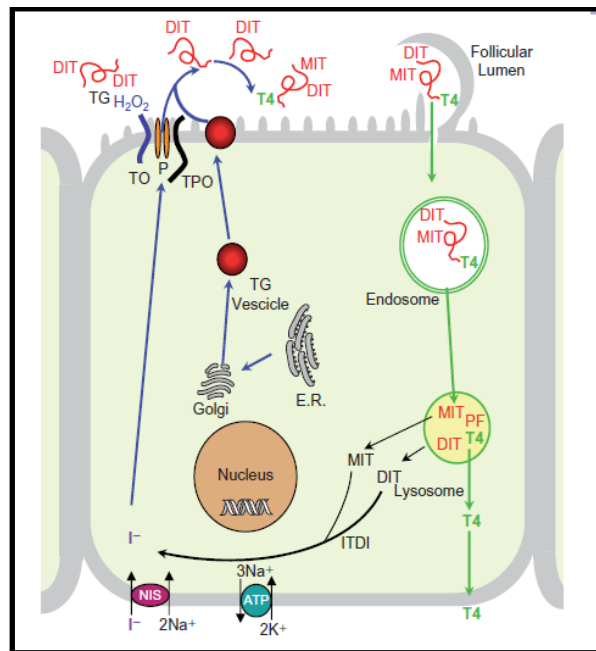
Fungsi tiroid diregulasi oleh variasi kadar TSH yang bersirkulasi dalam darah. *Thyroid stimulating hormone* (TSH) merupakan glikoprotein yang mengandung 211 residu asam amino dan terdiri atas dua subunit  $\alpha$  dan  $\beta$ . Subunit  $\alpha$  dikode oleh gen yang terletak pada kromosom 6 dengan BM 14 kDa (92 asam amino) dan subunit  $\beta$  (112 asam amino) terletak pada kromosom 1. Waktu paruh TSH sekitar 60 menit yang didegradasi hampir sebagian besar di ginjal. Sekresi TSH bersifat *pulsatile* dan mencapai puncak saat tengah malam dan menurun sepanjang hari (gambar 11)(Barrett et al., 2010, Pereira et al., 2011). Fungsi TSH meningkatkan aliran darah ke kelenjar tiroid, selain itu meningkatkan ekspresi gen NIS, tiroglobulin, tiroid oksidasi dan tiroid peroksidasi. Fungsi kelenjar tiroid diatur oleh hormon TSH melalui *TSH-Receptor* (TSH-R). Subunit  $\alpha$  dari TSH terikat pada TSH-R akan

menstimulasi protein G yang akan mengaktifkan enzim *adenylyl cyclase* yang menyebabkan meningkatnya produksi *cyclic adenosine monophosphate* (AMP) (Flier dan Maratos, 2017, Goodman, 2012).



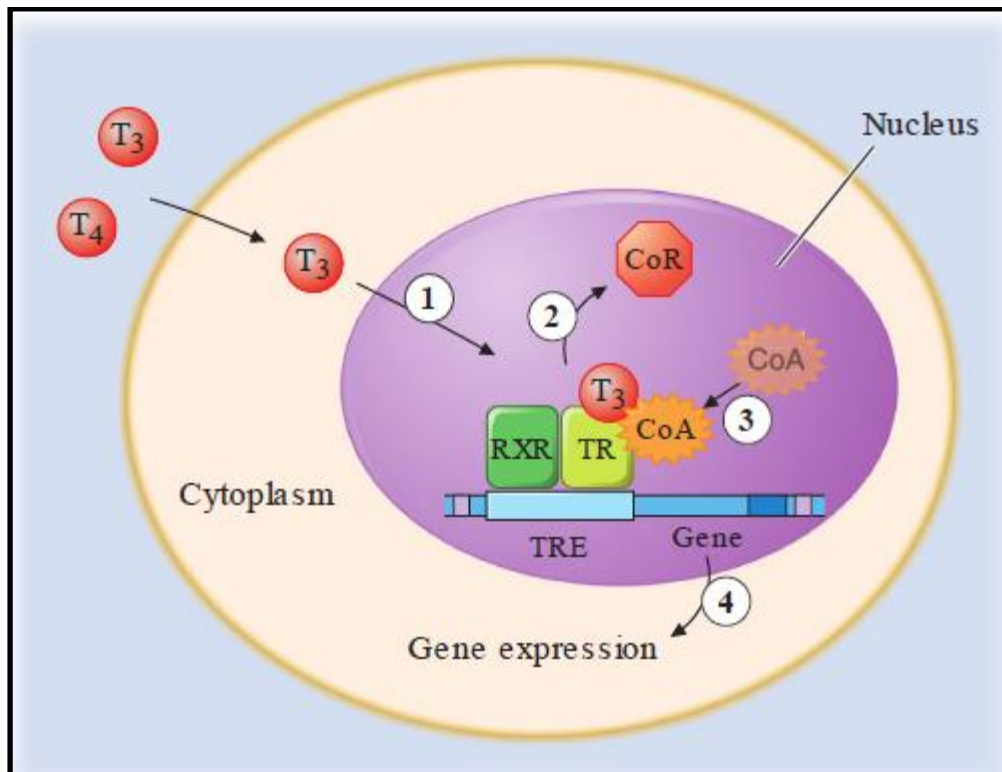
Gambar 11. Irama *circadian* kadar TSH serum (Pereira et al., 2011)

Sintesis hormon tiroid membutuhkan bahan dasar berupa iodium yang diperoleh dari intake makanan. Iodium ( $I^-$ ) ditranspor ke dalam sel folikuler tiroid melalui *sodium/iodide symporter* (NIS) pada membran basalis dan akan berdifusi secara pasif didalam lumen melalui *iodide channel* yang disebut *pedrin*. Tiroglobulin yang disintesis di retikulum endoplasmik kasar dan dilepaskan oleh badan golgi ke dalam lumen folikuler tiroid. Tiroid peroksidase dengan bantuan hidrogen peroksidase ( $H_2O_2$ ) akan mengoksidasi iodium menghasilkan *monoiodotyrosyl* (MIT) dan *diiodotyrosyl* (DIT), selanjutnya terjadi *coupling* dua molekul DIT yang dikatalisis oleh tiroid peroksidase membentuk T4. Pembentukan T3 terjadi oleh proses diiodinisasi T4 dan *coupling* antara satu residu DIT dan satu residu MIT (gambar 12) (Goodman, 2012).



Gambar 12. Biosintesis dan sekresi hormon tiroid (Goodman,2012)

Hormon tiroid memasuki sel dan terikat pada reseptor tiroid (*thyroid receptor / TR*) di nukleus. *thyroid receptor* terdiri atas *DNA-binding domain* dan *C-terminal ligand binding domain* yang terikat pada *specific DNA sequences* yang disebut *thyroid response elements* (TREs) pada regio promotor gen. Reseptor terikat secara homodimer dan heterodimer dengan *retinoic acid X receptors* (RXRs). Hormon tiroid terikat pada TR $\alpha$  dan TR $\beta$  yang akan menginduksi terjadinya transkripsi gen (Gambar 13) (Flier dan Maratos, 2017).



Gambar 13. Mekanisme aktivasi reseptor hormon tiroid (Flier dan Maratos, 2017)

Hormon T<sub>4</sub> memiliki konsentrasi tinggi di plasma dan satu-satunya yang meningkat akibat sekresi glandula tiroid. Normalnya, T<sub>3</sub> dilepaskan juga oleh glandula tiroid, namun 80% berasal dari jaringan perifer dari perubahan enzimatik yaitu satu atom iodium dari T<sub>4</sub>. *Iodothyronines* dan derivatnya yang terisa berasal dari T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub>. Sebagian besar *Iodothyronines* tidak larut dalam air sehingga terikat dengan protein. T<sub>4</sub> terikat dengan protein plasma antara lain : *Thyroxine-binding globulin* (TBG), *T4-binding prealbumin/TBPA* dan albumin. Sekitar 75-80% T<sub>3</sub> terikat dengan TBG, TBPA dan albumin. Karena sebagian besar T<sub>4</sub> dan T<sub>3</sub> yang bersirkulasi terikat pada TBG, konsentrasi dan kejenuhan TBG adalah faktor penentu utama fraksi bebas dari T<sub>4</sub>. Hormon tiroid



memerlukan protein transpor untuk masuk ke dalam sel. Beberapa transport hormon tiroid yang spesifik, antara lain : *monocarboxylate transporter 8* (MCT8), MCT10, dan *organic anion transporting polypeptide 1C1* (OATP1C1) (Melmed et al., 2011a).

*Thyroxine* / T4 merupakan produk hormon terbanyak yang dihasilkan dan berkorelasi dengan TSH, sehingga kadar FT4 menggambarkan fungsi sekresi tiroid. Nilai normal FT4 : 9-30 pmol/L (0,7-2,5 ng/dL) dan FT3 : 3-8 pmol/L (0,2-0,5 ng/dL) (Melmed et al., 2011a).

Hormon tiroid berperan dalam penggunaan energi dengan mempertahankan *basal metabolic rate* (BMR), termogenesis, memodulasi rasa lapar dan intake makanan dan meregulasi berat badan. Hormon tiroid menstimulasi BMR dengan meningkatkan produksi ATP. Hormon tiroid berperan dalam metabolisme glukosa dengan meningkatkan absorpsi glukosa dari traktus digestivus, meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis di hepar. Hormon tiroid juga berperan dalam regulasi metabolisme lemak melalui transkripsi gen *LDL-Receptor* yang menyebabkan peningkatan ambilan kolesterol ke jaringan dan meningkatkan sintesis kolesterol (Melmed et al., 2011b, Mullur et al., 2014).

Hormon tiroid mengatur proses metabolik yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan serta mengatur metabolisme pada orang dewasa. Hal ini membuktikan bahwa status hormon tiroid berkorelasi dengan berat badan dan pengeluaran energi. Gangguan pada tiroid

berupa hipertiroidisme memberikan gambaran peningkatan hormon tiroid, hipermetabolisme yang ditandai dengan peningkatan pengeluaran energi, penurunan berat badan, penurunan kadar kolesterol, peningkatan lipolisis dan glukoneogenesis. Hipotiroidisme memberikan gambaran penurunan kadar hormon tiroid, hipometabolisme ditandai dengan penurunan pengeluaran energi, berat badan meningkat, peningkatan kolesterol, berkurangnya lipolisis dan glukoneogenesis (Mullur et al., 2014).

#### **D. Obesitas Sentral dengan Resistensi insulin (HOMA-IR) dan TSH pada pria**

Hubungan obesitas sentral dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) telah diketahui sejak beberapa dekade terakhir. Beberapa penelitian epidemiologi memperlihatkan risiko DM tipe 2 dan resistensi insulin meningkat pada populasi dengan obesitas dibandingkan dengan yang normal. Hubungan antara obesitas sentral dan resistensi insulin tergantung oleh total adiposit. Alasan yang mendasari hubungan antara obesitas sentral dengan metabolisme yang abnormal belum terlalu jelas. Namun beberapa hipotesis menjelaskan bahwa lemak perut lebih bersifat lipolitik dibandingkan lemak subkutan karena banyaknya komplemen reseptor adrenergik, selain itu simpanan lemak perut bersifat resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, termasuk perubahan aktivitas lipoprotein lipase yang dapat menyebabkan peningkatan aktivitas lipase dan banyaknya lemak bebas yang masuk ke dalam sirkulasi darah.

Akhirnya, kadar  $11\beta$ -*hydroxysteroid dehydrogenase* tipe 1 (HSD11B1) yang tinggi pada lemak mesenterium menyebabkan peningkatan konversi kortison inaktif menjadi kortisol aktif, sehingga terjadi peningkatan produksi kortisol. Ini dapat menyebabkan adiposit mengalami lipolisis dan terjadi perubahan produksi adipokin yang langsung mengkoordinasikan metabolisme glukosa (Melmed et al., 2011b).

Beberapa mekanisme yang terjadi pada peningkatan jaringan adiposa pada obesitas yang berhubungan dengan resistens insulin (gambar 14), antara lain :

#### **Mekanisme Endokrin**

Telah diketahui bahwa konsentrasi *fatty acid* (FA) meningkat pada obesitas akan mengaktifkan protein kinase seperti protein kinase C (PKC), Jun kinase (JNK), dan *inhibitor nuclear factor- $\kappa$ B kinase- $\beta$*  (IKK $\beta$ ). Protein kinase ini merusak sinyal insulin dengan meningkatkan *inhibitory serine phosphorylation* dari *insulin receptor substrates* (IRS) yang merupakan mediator sinyal reseptor insulin (Qatanani dan Lazar, 2010).

Adiposit dapat mensekresi protein aktif atau adipokin, antara lain : adiponektin merupakan hasil diferensiasi adiposit yang kadarnya rendah pada obesitas. Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin di hepar dan meningkatkan penggunaan glukosa di otot. *Interleukin-6* (IL-6) yang dihasilkan oleh adiposit merusak sinyal dengan menurunkan / *down regulation* IRS dan menginduksi ekspresi *suppressor cytokine signaling-3* (SOCS-3) sehingga terjadi resistensi insulin. *Tumor necrosis factor  $\alpha$*

(TNF- $\alpha$ ) menginduksi aktivasi JNK dan p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang meningkatkan fosforilasi IRS-1 dan IRS-2 sehingga substrat protein ini menurun dan meningkatkan degradasi substrat. Adipokin terbaru yang ditemukan adalah *retinol binding protein 4* (RBP4) yang berhubungan dengan resistensi insulin melalui inaktivasi *glucose transporter 4* (GLUT 4), selain itu RBP4 meningkatkan resistensi insulin dengan mengganggu stimulasi insulin pada ambilan glukosa di otot (Qatanani dan Lazar, 2010, Flier dan Maratos, 2017).

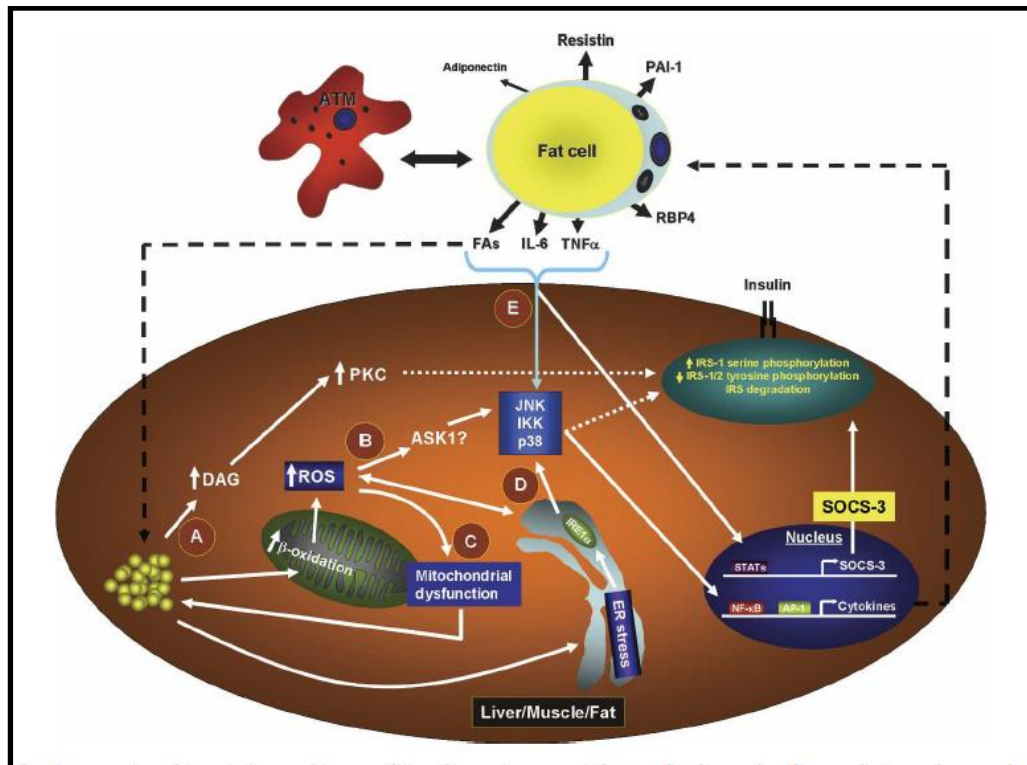
### **Mekanisme Inflamasi**

Inflamasi kronik sistemik telah diketahui berperan penting dalam patogenesis resistensi insulin yang terkait dengan obesitas. Biomarker inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6 dan C-reactive protein (CRP) ditemukan meningkat kadarnya pada orang dengan resistensi insulin pada obesitas (Qatanani dan Lazar, 2010).

### **Mekanisme Intrinsik sel**

*Systemic oxidative cell* merupakan ketidakseimbangan antara produksi *reactive molecular species* dengan *antioxidant defences* yang berkorelasi dengan akumulasi lemak pada manusia. *Reactive oxidative stress* menyebabkan aktivasi *threonine kinase signaling cascades* yang menghambat sinyal insulin. 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 *ER stress* yang mengaktifkan JNK dan mengganggu sinyal insulin (Qatanani dan Lazar, 2010).



Gambar 14. Hubungan obesitas dengan resistensi insulin (Qatanani dan Lazar, 2010)

Komposisi tubuh dan hormon tiroid terkait erat karena hormon tiroid berfungsi mengatur metabolisme basal tubuh, termogenesis, berperan penting dalam metabolisme lemak dan glukosa. Disfungsi tiroid berhubungan dengan perubahan berat dan komposisi tubuh, temperatur tubuh dan penggunaan energi, sehingga pada keadaan hipotiroid terjadi peningkatan indeks massa tubuh yang memiliki prevalensi yang tinggi untuk menyebabkan terjadinya obesitas (Sanyal dan Raychaudhuri, 2016a).

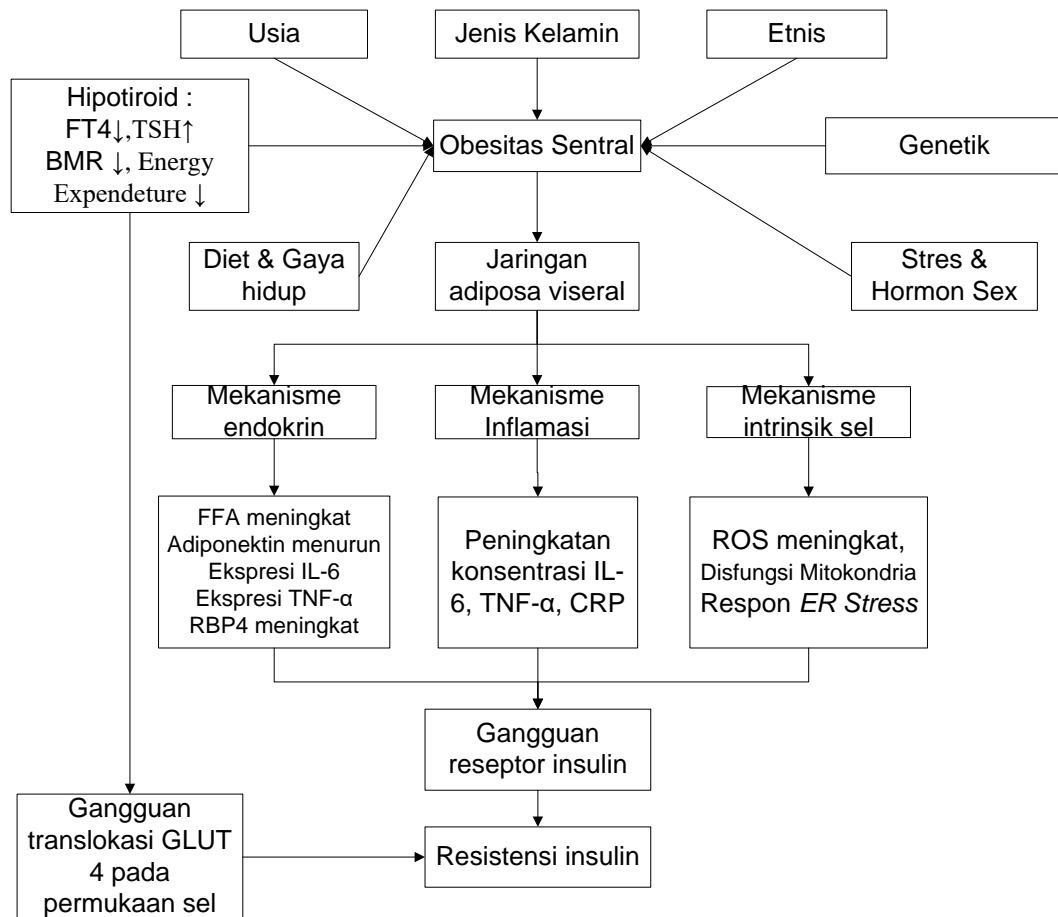
*Basal metabolic rate* (BMR) merupakan sumber *energy expenditure* pada manusia dan menurunnya BMR dapat menyebabkan obesitas dan peningkatan berat badan. Hormon tiroid merupakan pengatur utama BMR dan berhubungan dengan massa otot. Hormon tiroid menstimulasi BMR dengan meningkatkan produksi *adenosine triphosphate* (ATP) untuk proses metabolik dan mengatur gradien ion. Hormon tiroid menstimulasi siklus metabolik yang melibatkan katabolisme lemak, glukosa dan protein. Gradien ion yang distimulasi oleh hormon tiroid adalah gradien  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  melewati membran sel dan gradien  $\text{Ca}^{2+}$  antara sitoplasma dan retikulum sarkoplasmik. Hormon tiroid yang merubah level  $\text{Na}^+$  dalam sel dan  $\text{K}^+$  di luar sel yang membutuhkan konsumsi ATP dalam bentuk  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$  untuk mempertahankan gradien ini. Hormon tiroid mengatur ekspresi *Ca<sup>2+</sup>-dependent ATP-ase* yang menghasilkan panas selama hidrolisis ATP. Keadaan hipotiroid menyebabkan penurunan penggunaan energi berupa ATP sehingga terjadi penimbunan energi yang berakhir pada keadaan obesitas (Mullur et al., 2014).

Keadaan hipotiroidisme menyebabkan resistensi insulin pada otot dan jaringan adiposa oleh karena penurunan translokasi GLUT 4 pada membran sel sehingga mengganggu transportasi glukosa.(Tienhoven dan Dullaart, 2015). Sebuah studi menemukan rendahnya kadar FT4 dan meningkatnya TSH berhubungan dengan resistensi insulin (Shin et al., 2014).

Sebuah penelitian menemukan peningkatan kadar FT3, penurunan kadar FT4 dan peningkatan rasio FT3/FT4 berhubungan secara konsisten dengan peningkatan BMI, lingkar pinggang dan tekanan darah (Roef et al., 2014).

## BAB III

### A. Kerangka Teori

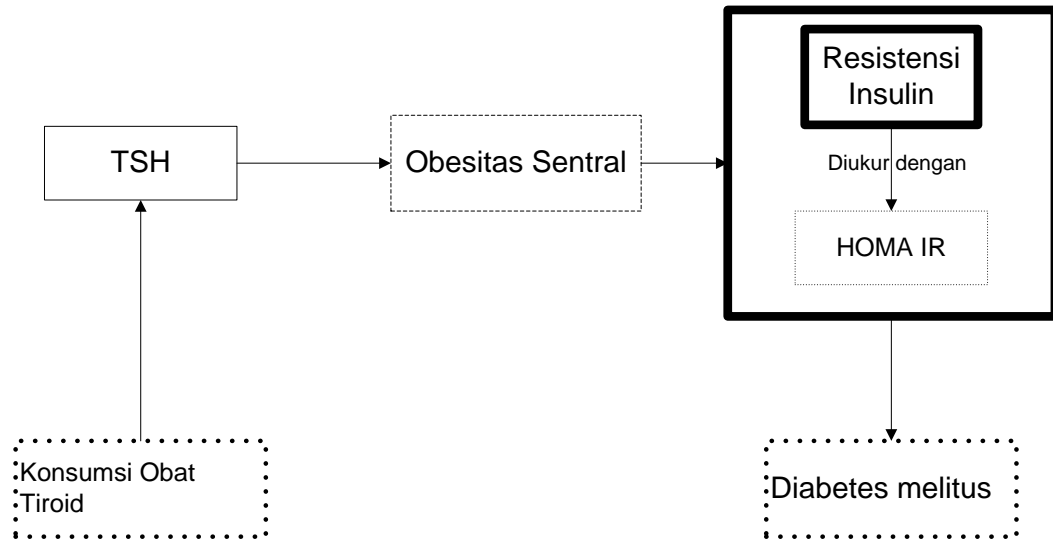


Keterangan :

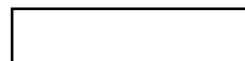
- FT4 : *Free Thyroxine*
- TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*
- BMR : *Basal Metabolic Rate*
- IL-6 : *Interleukin 6*
- TNF- $\alpha$  : *Tumor necrosis factor  $\alpha$*
- CRP : *C-Reactive Protein*
- RBP4 : *Retinol Binding Protein 4*
- ROS : *Reactive Oxidative Stress*
- GLUT-4 : *Glucose Transporter-4*



## B. Kerangka Konsep



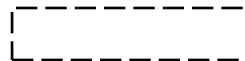
Keterangan:



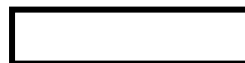
= Variabel bebas



= Variabel perancu



= Variabel antara



= Variabel tergantung



= Variabel yang diukur

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross sectional*.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **1. Tempat Penelitian**

- a. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar untuk pengambilan sampel.
- b. Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa.
- c. Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Wahidin Sudirohusodo untuk pemeriksaan kadar TSH serum.
- d. Unit Penelitian FKUH/ Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) untuk pemeriksaan kadar insulin.

##### **2. Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan menggunakan serum subyek yang telah dikumpulkan sejak bulan September 2017 sampai dengan Oktober 2017 dan disimpan pada suhu -20°.

### C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

### D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi).

### E. Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus untuk uji t tidak berpasangan adalah:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)S}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Keterangan:

$Z_\alpha$  = Nilai standar untuk 0,05 = 1,64

$Z_\beta$  = Nilai standar untuk 0,2 = 0,842

S = Simpangan baku dari selisih rerata = 8,4

$X_1 - X_2$  = Selisih rerata dua kelompok yang bermakna = 6,1

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(1,64 + 0,842)8,4}{6,1} \right]^2 = 23,5 \text{ dibulatkan menjadi } 24 \text{ sampel}$$

Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 24 sampel untuk masing-masing kelompok sehingga total sampel minimal 48 sampel.

## **F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### **1. Kriteria Inklusi**

- a. Pria berusia 18-25 tahun.
- b. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

### **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Subyek menderita penyakit diabetes melitus
- b. Subjek menggunakan obat tiroid
- c. Sampel serum ikterik, lipemik, atau hemolisis.

## **G. Izin Subyek Penelitian**

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RSPTN UH - RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## H. Cara Kerja

### 1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada semua mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

### 2. Cara Penelitian

- a. Dilakukan pencatatan identitas penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- b. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan antropometri, yaitu lingkaran pinggang, lingkaran pinggul, berat badan, tinggi badan menggunakan alat ukur yang tersedia.
- c. Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc menggunakan *vacuum tube* dengan penutup warna merah (tanpa antikoagulan). Serum diperoleh setelah tabung yang berisi darah dibiarkan membeku selama 30 menit pada suhu ruangan dan disentrifus selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm.
- d. Dilakukan tes insulin dengan metode ECLIA di Unit Penelitian FKUH/RSPTN UH dan TSH serum dengan metode ELFA di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Wahidin Sudirohusodo.

## I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium

### 1. Kadar insulin

#### a. Persiapan sampel

Sampel serum dapat disimpan selama 24 jam pada suhu 2-8 °C atau pada suhu -20°C selama 6 bulan.

#### b. Alat dan bahan Penelitian

- 1) Mikropipet dan tip
- 2) Alat Elecsys 2010
- 3) M: *Streptavidin coated microparticles* 6,5 mL
- 4) R1: *Anti insulin antibody-biotin* 10 mL. *Biotinylated monoclonal anti-insulin antibody* (mouse) 1mg/L; MES (2-morpholino-ethane sulfonic acid) buffer 50mmol/L, pH 6,0.
- 5) R2: *Anti insulin antibody Ru*, 10 mL. *Monoclonal anti insulin antibody* (mouse) labelled with ruthenium complex 1,75 mg/L; MES buffer 50 mmol/L, pH 6,0.

#### c. Prinsip Tes

Tes insulin menggunakan prinsip sandwich dengan dua antibodi monoklonal yang spesifik terhadap insulin manusia. Inkubasi pertama: insulin dari 20 µL sampel, *biotinylated monoclonal specific antibody* dan *monoclonal insulin specific antibody* berlabel ruthenium membentuk kompleks sandwich. Inkubasi kedua: setelah penambahan *streptavidin coated microparticles*, kompleks menjadi terikat pada fase solid via interaksi biotin dan streptavidin.

Campuran reaksi diaspirasikan ke penghitung sel, mikropartikel ditangkap ke permukaan elektroda secara magnetis. Zat yang tidak terikat dibuang dengan *ProCell*. Pemberian arus listrik pada elektroda akan menginduksi reaksi *chemiluminescent* yang dihitung oleh *photomultiplier*. Jumlah cahaya yang dihasilkan secara langsung sebanding dengan jumlah insulin dalam sampel. Hasil ditentukan dengan kurva kalibrasi.

#### **d. Cara Kerja**

- 1) Taruh spesimen pada rak sampel. Tabung ditaruh dengan tepat pada rak sampel
- 2) Tekan “orders” untuk membuka folder order
- 3) Pastikan tombol Sampel, Kontrol, Kalibrator ditekan
- 4) Tekan “Sample ID”
- 5) Tekan disk untuk mengatur disk fields ke tempat yang sesuai
- 6) Tekan tombol “insulin”
- 7) Tekan “register” untuk menyimpan informasi
- 8) Ulangi hingga semua sampel selesai diorder

#### **e. Nilai Rujukan**

Nilai rujukan insulin serum adalah 2,5-24,9  $\mu\text{U/mL}$  (Roche, 2013)

## **2. Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH)**

### **a. Persiapan sampel**

Sampel serum dapat disimpan selama 8 hari pada suhu 2-8  $^{\circ}\text{C}$  atau pada suhu -20 $^{\circ}\text{C}$  selama 6 bulan. (Biomerieux, 2015)

**b. Alat dan bahan Penelitian(Biomerieux, 2015)**

- 1) Mikropipet dan tip
- 2) Alat *Immunoanalyzer Automatic* Vidas Biomerieux
- 3) Reagen *Solid Phase Receptacle* (SPR) berisi fase solid yang dilapisi oleh antibodi anti-TSH
- 4) Kontrol TSH yang berisi : *human TSH + preservatives*
- 5) Kalibrator TSH yang berisi *calf serum + human serum + preservatives*
- 6) TSH *diluent*
- 7) Reagen strip TSH

Sumur	Reagen
1	Sumur sampel
2-3-4-5	Sumur kosong
6	Konjugat : Alkaline fosfatase – berlabel <i>anti-TSH antibody monoclonal</i> + 1 g/l <i>sodium azide</i> (400 µl)
7-8	Buffer pembilas : <i>sodium phospatel</i> (0,01 mol/L) pH 7,4 + 1 g/l <i>sodium azide</i> (600 µl)
9	Buffer pembilas : <i>diethanolamine</i> (1,1 mol/l atau 11,5 % ) pH 9,8 + 1 g/L <i>sodium azide</i> (600 µl)
10	Kuvet berisi substrat : 4 metil-umbeliferil-fosfat (0,6 mmol/l) + <i>diethanolamine</i> (0,62 mol/l atau 6,6 %, pH 9,2) + 1 g/l <i>sodium azide</i> (300 µl)

**c. Prinsip Tes**

Tes TSH serum ini menggunakan *one-step enzyme immunoassay sandwich* dengan deteksi akhir menggunakan deteksi fluoresens. Sampel dimasukkan ke dalam sumur yang



mengandung *alkaline phosphatase-labeled anti-TSH antibody*. Antigen yang terdapat dalam sampel akan berikatan dengan antibodi monoklonal anti-TSH yang dilapisi pada dinding SPR dan keduanya akan membentuk ikatan sandwich dengan Alkaline fosfatase. Akhir dari langkah deteksi ini, substrat dalam hal ini 4 metil-umbeliferil-fosfat dipipet keluar masuk, sehingga konjugat mengkatalisis proses hidrolisis substrat menjadi produk fluoresens (4-metil-umbelliferon), Fluoresens ini dibaca pada panjang gelombang 450 nm. Intensitas fluoresens sebanding dengan konsentrasi antigen dalam sampel (Biomerieux, 2015).

**Cara Kerja**(Biomerieux, 2015)

- 1) Strip reagen dan SPR reagen keluarkan dari lemari es dan didiamkan pada suhu ruangan
- 2) Ditekan order, lalu ditekan sampel ID dan enter
- 3) Ditekan tombol tes yang diminta (TSH). Pilih menu *create* dan akan muncul tes yang baru diperiksa di kolom.
- 4) Sampel dipipet sebanyak 15µl dan ditempatkan pada posisinya
- 5) Tekan start
- 6) Hasil akan keluar dalam bentuk *print out*

**d. Nilai Rujukan**

Nilai rujukan TSH serum 0.25 – 5 µIU/mL (Biomerieux, 2015).

### 3. Kadar Glukosa Puasa

#### a. Persiapan sampel

Sampel serum dipisahkan dari sel dalam waktu 30 menit (Nadkarni dan Weinstock, 2017).

#### b. Alat dan Bahan

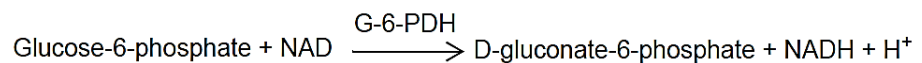
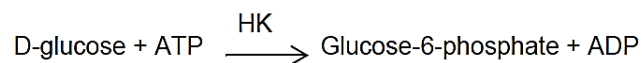
- 1) Mikropipet dan *tip*
- 2) Alat *Clinical Chemistry Analyzer ABX Pentra 400*
- 3) Reagen ABX Pentra *Glucose HK CP*(Horiba, 2006):
  - i. Reagen 1:
 

<i>Pipes Buffer</i> , pH 7.60	100 mmol/l
NAD	3.8 mmol/l
ATP	2.2 mmol/l
<i>Sodium azide</i>	< 0.1 %
  - ii. Reagen 2:
 

<i>Hexokinase</i>	≥ 8500 U/l
G-6-PDH	≥ 8500 U/l
<i>Magnesium sulphate</i>	20 mmol/l
<i>Sodium azide</i>	< 0.1 %

#### c. Prinsip Tes

Penentuan glukosa mengikuti reaksi berikut(Horiba, 2006):



Keterangan:HK = *Hexokinase*

G-6-PDH=*Glucose-6-phosphate-dehydrogenase*

*Adenosin triphosphate* (ATP) diubah menjadi *adenosin diphosphate* (ADP). *Glucose-6-phosphate* yang terbentuk menjadi substrat untuk reaksi enzimatik kedua. *Nicotinamide adenine dinucleotidephosphate* (NADP) direduksi pada reaksi kedua menjadi NADPH dan menghasilkan *gluconate-6-phosphate*. Pembentukan NADPH menyebabkan peningkatan absorban pada 340 nm, yang sebanding dengan jumlah glukosa pada spesimen (Horiba, 2006).

**d. Cara Kerja** (Horiba, 2006)

1. Sampel diletakkan pada rak sampel ABX Pentra 400 kemudian masukkan rak sampel ke dalam *sample tray*.
2. Pilih tanda "*worklist*" pada menu utama.
3. Identitas sampel diketik, selanjutnya pilih parameter glukosa yang akan diperiksa.
4. Tekan tanda "✓" pada bagian kanan bawah untuk konfirmasi data dan *order* parameter pemeriksaan.
5. Tekan tanda "▶" pada bagian atas layar, kemudian sampel akan diperiksa secara otomatis.
6. Untuk melihat hasil, pilih menu "*result validation*", pilih data sesuai identitas sampel dan tekan "*validate*".

**e. Nilai Rujukan**

Nilai rujukan glukosa puasa adalah <126 mg/dL.(PERKENI, 2015)

## J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

1. Pria dengan obesitas sentral adalah subjek jenis kelamin pria dengan lingkar pinggang  $\geq 90$  cm berdasarkan klasifikasi WHO untuk daerah Asia Pasifik, yang diukur di pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi, nilainya dinyatakan dalam cm.
2. Pria tanpa obesitas sentral adalah subjek jenis kelamin pria dengan lingkar pinggang  $< 90$  cm berdasarkan klasifikasi WHO untuk daerah Asia Pasifik, yang diukur di pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi, nilainya dinyatakan dalam cm.
3. Kadar insulin adalah kadar insulin puasa yang diukur dengan metode *Sandwich Immunoassay* menggunakan menggunakan alat Cobas® e411 (Roche, Jerman) yang dinyatakan dalam satuan  $\mu\text{U/mL}$ . Nilai rujukan insulin 2,6-24,9  $\mu\text{IU/mL}$  (Roche, 2013).
4. Kadar glukosa puasa adalah hasil pemeriksaan glukosa darah subyek setelah berpuasa selama minimal 8 jam yang diukur dengan metode enzimatik *hexokinase* menggunakan alat ABX Pentra 400 (Horiba, Jepang) yang dinyatakan dalam satuan mg/dL. Kadar glukosa darah puasa adalah  $<126$  mg/dL (PERKENI, 2015).
5. Resistensi insulin adalah ketidakmampuan atau gagalanya sel-sel tubuh untuk berespon secara adekuat terhadap kadar normal insulin. Resistensi insulin bila HOMA-IR  $> 3,62$  (persentil 75)

6. HOMA-IR adalah indeks resistensi insulin yang dikalkulasi dengan menggunakan rumus = [ glukosa plasma puasa (mg/dL) x insulin ( $\mu$ U/mL) / 405 ].
7. *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) serum adalah kadar TSH di dalam sampel serum yang diukur menggunakan alat Vidas (Biomerieux,Perancis) yang dinyatakan dalam satuan  $\mu$ IU/mL. Nilai rujukan TSH adalah 0.25 – 5  $\mu$ IU/mL (Biomerieux, 2015).

### K. Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

1. Analisis univariat

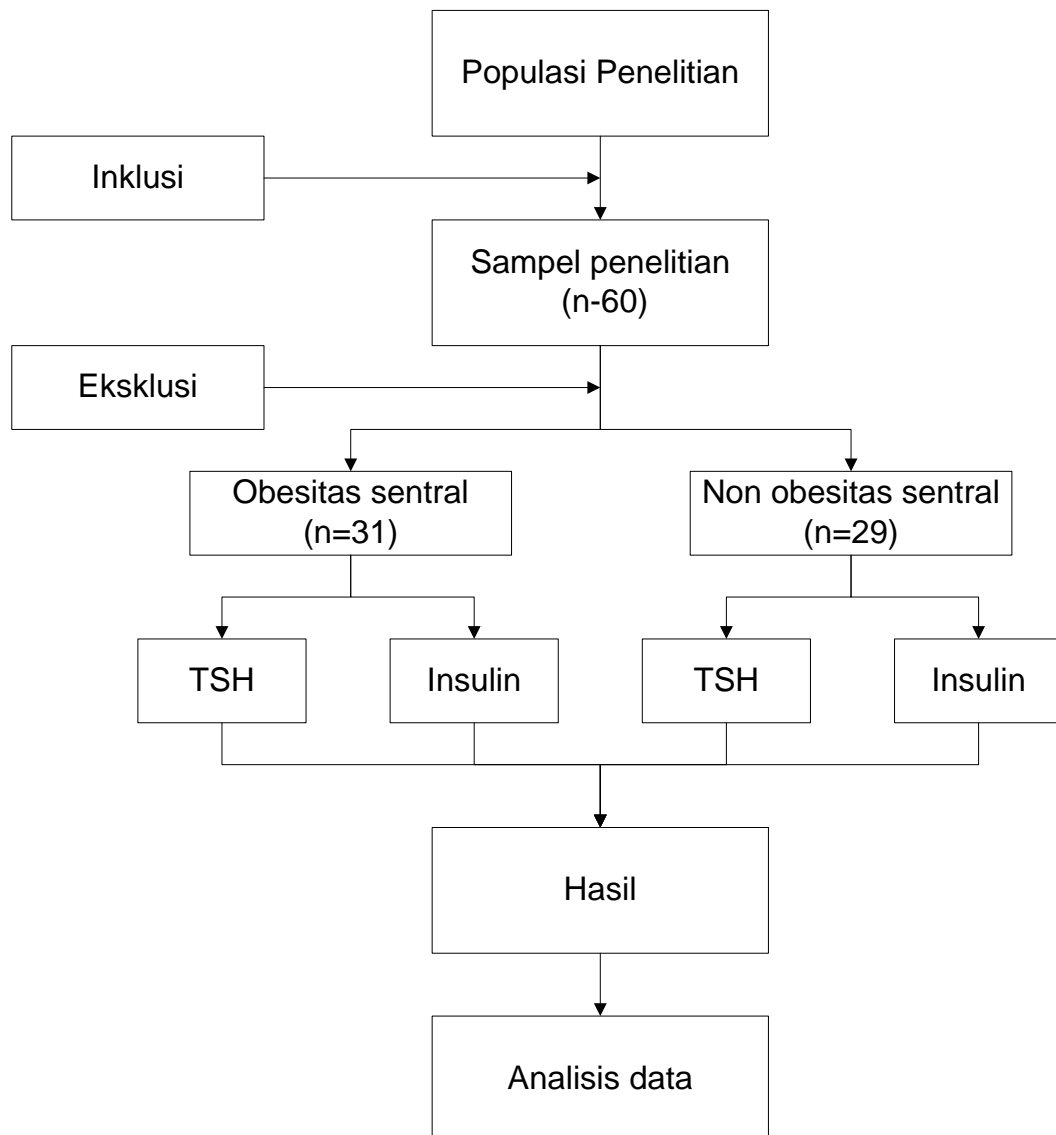
Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, simpang baku dan rentangan.

2. Analisis bivariat

Uji normalisasi data menggunakan *Shapiro-Wilk*. Uji t tidak berpasangan digunakan dengan syarat distribusi data normal. Bila distribusi data tidak normal, maka uji statistik yang digunakan adalah uji *Mann Whitney* untuk mengetahui hubungan antara:

- a. Obesitas sentral dengan resistensi insulin
- b. Obesitas sentral dengan kadar TSH serum

Hasil uji hipotesis dinyatakan bermakna, jika  $p \leq 0,05$

**L.Skema Alur Penelitian**

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian dilakukan selama periode September sampai Oktober 2017. Selama periode tersebut diperoleh 60 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari 2 kelompok, yaitu 31 sampel obesitas sentral (51%) dan 29 sampel non obesitas sentral (49%). Umur subyek antara 18-25 tahun dengan rerata 22 tahun. Kadar hormon TSH mempunyai rentang antara 0,49-4,17 dengan rerata 1,70. HOMA-IR mempunyai rentang antara 1,05-8,31 dengan rerata 3,08. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	Minimum	Maximum	Mean±SD
Umur (tahun)	18	25	22,15 ± 1,84
TSH (μIU/mL)	0,49	4,17	1,70± 0,88
Insulin (μIU/mL)	4,90	35,41	13,00±6,88
HOMA-IR	1,05	8,31	3,08 ± 1,66
Antropometri			
Berat Badan (kg)	44,40	115,60	73,07±17,33
TB (cm)	150,0	181,0	166,38±6,4
IMT ((kg/m <sup>2</sup> ))	16,31	42,98	26,38±5,97
Lingkar pinggang (cm)	67,0	132,0	90,74±14,31

Sumber : Data Primer

Tabel 5 menunjukkan karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok umur. Rata-rata umur pada kelompok obesitas sentral adalah 22,03 tahun dan 22,29 tahun pada kelompok non obesitas sentral dan setelah dilakukan uji *Mann-Whitney test* didapatkan nilai  $p=0,661$  yang artinya umur pada kedua kelompok tersebut homogen.

Tabel 5. Karakteristik umur subyek penelitian

Variabel	N	Umur (Tahun)			p*
		Maximum	Minimum	Mean±SD	
Obesitas sentral	31	25	18	22,03 ± 1,94	0,661
Non Obesitas sentral	28	25	19	22,29± 1,76	

Sumber : Data primer

Keterangan : \* *Mann-Whitney test*

## 2. Kadar hormon TSH pada obesitas sentral

Tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan kadar hormon TSH antara kelompok obesitas sentral dengan non obesitas sentral ( $p>0,05$ )(Tabel 6). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara obesitas sentral dengan kadar hormon TSH. Jika mengacu pada nilai rujukan kadar TSH (0,25-5  $\mu$ IU/mL) dan disebut hipotiroid jika nilai hormon TSH  $> 7$   $\mu$ IU/mL maka bisa disimpulkan bahwa tidak ada sampel pada kedua kelompok yang mempunyai kadar yang masuk kedalam kategori hipotiroid.



Tabel 6. Kadar TSH pada kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral

Variabel	n	Kadar TSH ( $\mu$ IU/ml)		
		Rentang	Mean $\pm$ SD	p*
Obesitas sentral	31	0,67-3,32	1,74 $\pm$ 0,8	0,544
Non Obesitas sentral	29	0,49-4,17	1,66 $\pm$ 0,98	

Sumber : Data Primer

Keterangan : \* *Mann-Whitney test*

### 3. HOMA-IR pada obesitas sentral

HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral signifikan lebih tinggi dibandingkan HOMA-IR pada kelompok non obesitas sentral ( $p=0,004$ ) (Tabel 7). Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara obesitas sentral dengan resistensi insulin yang tinggi.

Tabel 7. HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral

Variabel	n	HOMA-IR		
		Rentang	Mean $\pm$ SD	p*
Obesitas sentral	31	1,21 - 8,31	3,76 $\pm$ 1,97	0,004
Non Obesitas sentral	29	1,05 – 4,11	2,35 $\pm$ 0,76	

Sumber : Data Primer

Keterangan : \* *Mann-Whitney test*

Tabel 8 kami memperlihatkan obesitas sentral dan non obesitas sentral yang dibagi dalam kelompok resistensi insulin dan non resistensi insulin. Penelitian ini menggunakan batas HOMA-IR > 3,62 (persentil 75) untuk menentukan resistensi insulin, dari total pria dengan obesitas sentral yang berjumlah 31 didapatkan 14 orang yang mengalami resistensi insulin (45,2%) dan non resistensi insulin sebanyak 17 orang (54,8%). Total jumlah pria tanpa obesitas adalah 29 orang dan diantaranya sebanyak 1

orang yang mengalami resistensi insulin (3,4%) dan non resistensi insulin sebanyak 96,6%) dengan nilai  $p = 0,000$ .

Tabel 8. Jumlah sampel resistensi insulin berdasarkan kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral

Kelompok	Resistensi insulin n(%)	Non resistensi insulin n(%)	P*
Obesitas sentral	14(45,2%)	17(54,8%)	0,000
Non obesitas sentral	1 (3,4%)	45 (96,6%)	

Sumber : Data Primer

Keterangan : \**Pearson Chi-Square*

## B. Pembahasan

Penelitian untuk melihat kadar hormon TSH dan resistensi insulin pada 60 pria yang terdiri dari 31 subyek kelompok obesitas sentral dan 29 subyek kelompok non obesitas sentral. Kelompok umur 18-25 tahun dipilih menjadi subjek penelitian disebabkan karena kelompok umur ini merupakan usia transisi dari remaja menjadi dewasa muda. Beberapa dekade lalu dipercaya bahwa obesitas biasanya dialami oleh dewasa dengan usia menengah, namun saat ini didapatkan adanya kecenderungan obesitas pada usia dewasa muda terutama mahasiswa. Studi terhadap gaya hidup sedentari menunjukkan bahwa aktivitas oleh remaja dan dewasa muda yang lebih sering dihabiskan dengan menonton televisi atau video game sehingga terkadang mengganggu pola istirahat dan konsumsi makanan yang tinggi kalori, semua ini dapat menyebabkan terjadinya obesitas (Cheng et al., 2016). Saat ini di negara-negara berkembang mulai disadari bahwa umur 18 – 25 tahun merupakan

kelompok yang rentan untuk memiliki gaya hidup yang tidak sehat yang dapat memicu terjadinya *overweight* dan obesitas. Sebuah studi yang dilakukan di 22 negara berpendapatan rendah dan menengah, dengan subyek penelitian sebanyak 15,746 orang mahasiswa dari 22 universitas dengan usia rata-rata 20,8 tahun mendapatkan persentase obesitas sebesar 22%, dengan pria (24,7%) lebih banyak daripada wanita (19,3%) (Poobalan dan Aucott, 2016).

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar TSH serum pada kelompok obesitas sentral dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral berdasarkan lingkaran pinggang (1,74  $\mu$ U/ml vs 1,66  $\mu$ U/ml) dengan nilai  $p= 0,544$  (tabel 6). Hasil di atas didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Bakiner dkk yang mendapatkan bahwa tidak ditemukan hubungan bermakna antara kadar serum TSH dengan obesitas pada subyek yang eutiroid (Bakiner et al., 2014). Studi lain menemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar TSH serum dengan resistensi insulin dan BMI (Aksoy et al., 2015).

Penelitian ini mendapatkan bahwa rata-rata kadar TSH serum pada kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral (1,74  $\mu$ U/ml vs 1,66  $\mu$ U/ml) yang lebih meningkat pada obesitas sentral dibandingkan non obesitas sentral walaupun masih dalam nilai rujukan normal. Menurut beberapa studi, peningkatan kadar serum TSH yang berpengaruh terhadap bertambahnya jaringan adiposit pada subyek eutiroid jika rata-

rata kadar serum TSH mencapai 2,5 mIU/mL. Namun pada penelitian dengan populasi yang lebih besar oleh Hamilton dkk didapatkan kadar serum TSH melebihi 4,0 mIU/mL pada subyek eutiroid yang berperan pada terjadinya obesitas (Bakiner et al., 2014).

Tidak ditemukannya perbedaan bermakna kadar TSH terhadap kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral pada penelitian ini dapat disebabkan karena obesitas pada penelitian ini bisa saja dipicu oleh faktor lain misalnya gaya hidup, stres atau genetik (Goodman, 2012).

Secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna antara TSH dengan obesitas sentral kemungkinan disebabkan karena proses yang berbeda antara obesitas sentral secara umum dibandingkan dengan obesitas sentral karena gangguan tiroid. Obesitas sentral akibat gangguan hormon tiroid bersifat sekunder atau secara tidak langsung oleh karena adanya penurunan kadar hormon tiroid sehingga terjadi penurunan BMR yang menyebabkan penggunaan energi dalam bentuk ATP berkurang sehingga menyebabkan peningkatan berat badan, sedangkan patofisiologi obesitas sentral secara umum terjadi karena imbalance energi yaitu energi yang dikonsumsi lebih tinggi dibandingkan dengan energi yang digunakan sehingga terjadi penimbunan energi dalam bentuk lemak dan berkembang menjadi obesitas sentral (Mullur et al., 2014, Cabler et al., 2010).

Sekresi TSH diawali oleh terikatnya TRH yang dilepaskan oleh hipotalamus pada reseptornya di hipofisis yang menyebabkan peningkatan cAMP intraseluler dan TSH disekresi. Terdapat beberapa

hormon yang memberikan efek modulasi terhadap sekresi TSH, antara lain : dopamin, somatostatin dan leptin. Sekresi TSH dan sensitifitasnya terhadap stimulasi TRH dipengaruhi oleh gagal ginjal, puasa, kurang tidur, depresi dan hormon diantaranya kortisol, hormon pertumbuhan dan hormon seks. Selain itu, infeksi dan inflamasi dapat menginduksi supresi dari TSH. Banyaknya faktor diatas dan status iodium yang dapat mempengaruhi sekresi TSH tidak diteliti pada penelitian ini sehingga dikhawatirkan ada pengaruh dari faktor-faktor tersebut yang tidak dapat disingkirkan oleh peneliti (Mullur et al., 2014).

Fungsi TSH meningkatkan meningkatkan aliran darah ke kelenjar tiroid, selain itu meningkatkan ekspresi gen NIS sehingga meningkatkan ambilan iodium dari makanan ke dalam kedalam kelenjar tiroid, meningkatkan ekspresi tiroglobulin, tiroid oksidasi dan tiroid peroksidasi Jaringan adiposa pada keadaan obesitas mensekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6 dapat menghambat ekspresi gen *sodium iodide symporter* (NIS) dan menurunkan aktivitas ambilan iodium oleh kelenjar tiroid, akibat inflamasi ini menyebabkan terganggunya kerja TSH di kelenjar tiroid (Longhi dan Radetti, 2013).

HOMA-IR pada penelitian ini menunjukkan rerata HOMA-IR pada subyek kelompok obesitas sentral signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan HOMA-IR pada subjek non obesitas sentral yaitu 3,76 dan 2,35 dengan nilai  $p < 0,05$  (tabel 7). Hal ini menunjukkan resistensi insulin lebih berat pada kelompok obesitas sentral dibandingkan dengan kelompok non

obesitas sentral. Ini terbukti ketika kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral dibagi menjadi resistensi dan non resistensi, didapatkan pada kelompok obesitas sentral sebanyak 14 subyek (45,2%) yang mengalami resistensi insulin dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral hanya 1 subyek (3,4%). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menemukan pada dewasa muda di India dengan rata-rata umur 17 tahun nilai HOMA-IR tinggi pada pria dewasa dengan obesitas sentral dibandingkan dengan non obesitas sentral (Tandon et al., 2013). Studi lain juga menemukan bahwa pria dewasa muda dengan obesitas mengalami resistensi insulin lebih berat (HOMA-IR 4,4) dibandingkan dengan wanita dewasa muda obese (HOMA-IR 3,6) (Aldhoon-Hainerova et al., 2014). Penelitian lain yang dilakukan di Korea pada 817 orang pelajar menunjukkan bahwa resistensi insulin yang merupakan faktor risiko berkembang menjadi diabetes melitus berkorelasi positif dengan indeks obesitas antara lain: berat badan, IMT, lingkar pinggang, WHR, WHtR dan total lemak tubuh dan HOMA-IR lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. (Lim et al., 2015)

Obesitas dihubungkan dengan peningkatan sitokin inflamasi dan infiltrasi makrofag dalam jaringan adiposa. Seiring bertambahnya permukaan adiposit (hipertrofi) pada obesitas, terjadi peningkatan ekspresi adipokin, termasuk *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *granulocyte colony-stimulating factor*, sehingga memanggil monosit dari sirkulasi ke jaringan adiposa. Monosit kemudian berdiferensiasi menjadi

makrofag proinflamasi (tipe M1) yang akan mensekresikan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) dan MCP-1. (POLONSKY dan BURANT, 2016)

*Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  dan IL-6 yang memodulasi sinyal insulin dan peningkatan akumulasi *adipose tissue macrophage* (ATMs), meningkatkan produksi dan sitokin yang bekerja dengan menghambat IRS-1 untuk jalur sinyal insulin melalui reseptor p55 (Jianping, 2013, Hidayat et al., 2011).

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan ini ditemukan keterbatasan yang kemungkinan dapat mempengaruhi hasil penelitian, salah satunya adalah tidak diperiksanya kadar FT4 serum yang bekerja pada jaringan.

### **C. Ringkasan HASIL PENELITIAN**

Hasil penelitian ini dapat dirangkum sebagai berikut :

1. Sampel penelitian yang diperoleh sebanyak 60 sampel pria berumur 22 – 25 tahun, terdiri dari 31 sampel obesitas sentral (51%) dan 29 sampel non obesitas sentral (49%).
2. Terdapat perbedaan bermakna HOMA-IR antara kelompok obesitas sentral ( $3,76 \pm 1,97$ ) dan non obesitas sentral ( $2,35 \pm 0,76$ ) ( $p=0,004$ ).

3. Resistensi insulin secara signifikan terjadi pada kelompok obesitas sentral yaitu 14 subyek (45,2%) dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral sebanyak 1 subyek ( 3,4%)
4. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar TSH serum pada kelompok obesitas sentral dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral dengan rata-rata 1,74  $\mu$ IU/ml vs 1,66  $\mu$ IU/ml (p=0,544)



## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. SIMPULAN**

1. Resistensi insulin lebih banyak terjadi pada kelompok obesitas sentral dibandingkan kelompok non obesitas sentral yang ditandai dengan lebih tingginya nilai HOMA-IR.
2. Pada pria dewasa muda yang eutiroid tidak ada perbedaan kadar TSH serum antara obesitas sentral dan non obesitas sentral.

#### **B. SARAN**

1. Pria dewasa muda dengan obesitas perlu dilakukan skrining terhadap kemungkinan terjadinya diabetes melitus karena memiliki resistensi insulin yang lebih berat dibandingkan dengan non obesitas sentral.
2. Perlu pemeriksaan FT4 untuk melihat kerja hormon tiroid di jaringan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aksoy, N., Yeler, M. T., Ayan, N. N., Ozkeskin, A., Ozkan, Z. dan Serin, O. (2015) Association between Thyroid Hormone Levels and Insulin Resistance and Body Mass Index. 31, 1417-1420.
- Al-Musa, H. M. (2017) Impact of Obesity on Serum Levels of Thyroid Hormones among Euthyroid Saudia Adults. *Journal of Thyroid Research*, 2017, 1-4.
- Aldhoon-Hainerova, I., Zamrazilova, H. dan Hill, M. (2014) Glucose Homeostasis and Insulin Resistance : Prevalence, Gender Differences and Predictors in adolescents *Dms Journal*, 6, 1-9.
- Anna, P., Kim, W. K. dan Bae, K.-H. (2014) Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cell*, 6, 33-42.
- Bakiner, O., Bozkirli, E., Cavlak, G., Ozsahin, K. dan Ertorer, E. (2014) Are Plasma Thyroid-Stimulating Hormone Levels Associated with Degree of Obesity and Metabolic Syndrome in Euthyroid Obese Patients? A Turkish Cohort Study. *ISRN Endocrinology*, 1-7.
- Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M. dan Brooks, H. L. (2010) Endocrine Function of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate. *Ganong's Review of Medical Physiology* New York, McGraw-Hill.
- Biomerieux (2015) *Package Insert TSH*, France.
- Biondi, B. (2010) Thyroid and Obesity : An Intriguing Relationship. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 3614-3617.
- Bray, G. A. dan Ryan, D. H. (2011) Prevalence of Obesity and the Metabolic Syndrome. *Overweight and the Metabolic Syndrome from Bench to Bedside*. Louisiana, Springer.
- Cabler, S., Agarwal, A., Flint, M. dan Plessis, S. S. (2010) Obesity : Modern man's Fertility Nemesis. *Asian Journal of andrology*, 2010, 480-489.
- Cakir, O. O., Yilzid, M. dan Kulaksizoglu, M. (2016) Visceral Fat Volume is a Better Predictor for Insulin Resistance than Abdominal Wall Fat Index with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, 6, 1-5.
- Castro, A. V. B., Kolka, C. M., Kim, S. P. dan Bergman, R. N. (2014) Obesity, Insulin Resistance and Comorbidities – Mechanisms of Association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58, 600-609.
- Caty, S. A., Marta, O. B., Jordi, R., Leonardo, G., Inaki, G. dan Elisabeth, M. (2017) Factors Associated with the Stability of Thyroid-stimulating Hormone Values in Hypothyroidism. 9, 1-6.
- Cheng, H. L., Medlow, S. dan Steinbeck, K. (2016) The Health Consequences of Obesity in Young Adulthood. 1-8.

- Després, J.-P. (2012) Abdominal Obesity and Cardiovascular Disease: Is Inflammation the Missing Link? *Canadian Journal of Cardiology*, 28, 642-652.
- Flier, J. S. dan Maratos, E. (2017) Biology of Obesity. IN Jameson, J. L. (Ed.) *Harrison's Endocrinology*. New York, McGraw Hill.
- Gandy, J. W., Madden, A., Holdsworth dan Michelle (2011) *Gizi dan Dietetika* Jakarta, PT Buku Kedokteran EGC.
- Garduno-Garcia, J. d. J., Alvirde-Garcia, U., Lopez-Carrasco, G., Mendoza, M. E. P., Mehta, R., Arellano-Campos, O., Choza, R., Sauque, L. dan Garay-Sevilla, M. E. (2013) TSH and Free Thyroxine Concentrations are Associated with Differing Metabolic Markers in Euthyroid Subject. *European Society of Endocrinology*, 163, 273-278.
- Gesta, S., Tseng, Y. H. dan Kahn, R. (2011) Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. 131, 242-256.
- Goodman, H. M. (2009) *Basic Medical Endocrinology*. Fourth ed. London, Elsevier.
- Goodman, H. M. (2012) Thyroid Gland. *Basic Medical Endocrinology*. San Fransisco, Elsevier.
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. (2010) Metabolism oand Temperature Regulation. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Elsevier Saunders.
- Hidayat, A., Wijaya, A. dan Alrasyid, H. (2011) Correlation Between Interleukin-6 (IL-6), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP), Endothelin-1 (ET-1), Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Insulin Resistance (HOMA-IR) in Central Obese Men. *Indones Biomed J.*, 3, 43-50.
- Horiba (2006) *Glucose HK CP: Diagnostic reagent for quantitative in-vitro determination of Glucose HK in serum and plasma by colorimetry*, Montpellier, Horiba ABX.
- Inyang, M. dan Okoy-Orji (2015) Sedentary Lifestyle: Health Implications. 4, 20-25.
- Jianping (2013) Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity. *NIH Public Access*, 7, 3614-3617.
- Kumar, Abbas, A. K., Fausto, N. dan Aster, J. C. (2010) Environmental & Nutritional Disease. *Robbins & Cotran Pathologic Basic of Disease*. Philadelphia, Saunders Elsevier.
- Lim, S. M., Choi, D. P., Rhee, Y. dan Kim, H. C. (2015) Association between Obesity Indices and Insulin Resistance among Healthy Korean Adolescents: The JS High School Study *PLOS one*, 1-12.
- Longhi, S. dan Radetti, G. (2013) Thyroid Function and Obesity. 5, 40-44.
- Marmarelis, V. Z., Shin, D. C., Zhang, Y., Kautzky-Wille, A., Pacin, G. dan D'Argenio, D. Z. (2013) Analysis of Intravenous Glucose Tolerance Test Data Using Parametric and Nonparametric Modeling: Application to a Population at Risk for Diabetes. *Journaol of Diabete Science and Technology*, 7, 952-962.

- McKnight, T. L. (2006) Childhood and Adolescent Obesity. *Obesity Management in Family Practice*. New York, Springer.
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R. dan Kronenberg, H. M. (2011a) Disorders of Carbohydrate and Metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, Elsevier Saunder.
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R. dan Kronenberg, H. M. (2011b) *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia, Elsevier Saunder.
- Millar, S. R., Perry, I. J., Broeck, J. V. d. dan Phillips, C. M. (2015) Optimal Central Obesity Measurement Site for Assessing Cardiometabolic and Type 2 Diabetes Risk in Middle-Aged Adults. *PLOS ONE*, 10, 1-15.
- Mokdad, A. H. dan Ford, E. S. (2007) Prevalence of Obesity and the Metabolic Syndrome. IN Bray, G. A. dan Ryan, D. H. (Eds.) *Overweight and the Metabolic Syndrome : from Bench to Bedside* Louisiana, Springer.
- Mullur, R., Liu, Y. Y. dan Brent, G. A. (2014) Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*, 355-382.
- Nadkarni, P. dan Weinstock, R. (2017) Carbohydrates. IN Mcpherson, R. A. dan Pincus, M. R. (Eds.) *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 23rd ed. Missouri, Elsevier.
- Nguyen, D. dan El-Serag, H. B. (2010) The Epidemiology of Obesity. *National Institutes of Health*, 39, 1-7.
- Olinto, M. T. A., Theodoro, H. dan Canuto, R. (2017) Epidemiology of Abdominal Obesity. *Adiposity-Epidemiology and Treatment Modalities*. Brazil, InTech.
- Pereira, Pradella-Haliman dan Pessoa, L. (2011) Imbalance Between Thyroid Hormones and The Dopaminergic System Might be Central to The Pathophysiology of Restless Legs Syndrome: A Hypothesis.. 1-3.
- PERKENI (2015) *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*, Jakarta, PB PERKENI.
- POLONSKY, K. S. dan BURANT, C. F. (2016) Disorders of Carbohydrate and Fat Metabolism. *William Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier.
- Poobalan, A. dan Aucott, L. (2016) Obesity Among Young Adult in Developing Countries : A Systematic Overview. *Curr Obes Rep*, 2-13.
- Qatanani, M. dan Lazar, M. A. (2010) Mechanisms of Obesity-Associated Insulin Resistance : many Choices on the Menu 21, 1443-1455.
- Qu, H.-Q., Li, Q., Rentfro, A. R., Fisher-Hoch, S. P. dan McCormick, J. B. (2011) The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE*, 6, 1-4.
- Rao, K. R., Lal, N. dan Giridharan, N. V. (2014) Genetic and Epigenetic Approach to Human Obesity. *Indian J Med Res*, 589-603.

- Riserus, U. dan Ingelsson, E. (2012) Alcohol intake, insulin resistance, and abdominal obesity in elderly men. *15*, 1766-1773.
- Risikesdas (2013) *Riset Kesehatan Dasar*, Jakarta, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Roche (2013) *Package Insert Roche Insulin*, Indianapolis, Roche Diagnostic.
- Roef, G. L., Rietzschel, E. R., Daele, C. M. V., Taes, Y. E., Buyzere, M. L. D., Gillebert, T. C. dan Kaufman, J.-M. (2014) Triiodothyronine and Free Thyroxine Level are Differentially Associated with Metabolic Profile and Adiposity-Related Cardiovascular Risk Markers in Euthyroid Middle-Aged Subject. *24*, 223-229.
- Sanyal, D. dan Raychaudhuri, M. (2016a) Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *20*, 554-557.
- Sanyal, D. dan Raychaudhuri, M. (2016b) Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.*, *20*, 554-557.
- Sapna, S., Palarapu, S. dan Bhongir, A. (2014) Study of Insulin Resistance Marker in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*, *4*, 147-153.
- Shin, J. A., Mo, E. Y., Kim, E. S., Moon, S. D. dan Han, J. H. (2014) Association between Lower Normal Free Thyroxine Concentrations and Obesity Phenotype in Healthy Euthyroid Subject. 1-6.
- Song, Y. S., Hwang, Y.-C., Ahn, H.-Y. dan Park, C.-Y. (2016) Comparison of the Usefulness of the Updated Homeostasis Model Assessment (HOMA2) with the Original HOMA1 in the Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus in Koreans. *Diabetes Metab J*, *40*, 318-325.
- Souza, A. d. M. (2013) Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity: a review. 1-23.
- Sugondo, S. (2014) Obesitas. IN Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I. dan Simadibrata, M. (Eds.) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Tandon, N., Singh, Y., Garg, M. dan Marwaha, R. K. (2013) A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *5*, 245-251.
- Tang, Q., Li, X., Song, P. dan Xu, L. (2015) 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. *9*, 380-385.
- Tchernof, A. dan Despres, J.-P. (2013) Pathophysiology of Human Visceral Obesity : An Update. 359-384.
- Tienhoven, L. J. N. v. dan Dullaart, R. P. F. (2015) Low-Normal Thyroid Function and the Pathogenesis of Common Cardio-Metabolic Disorder. 1-13.
- Wang, C., Jackson, G., Jones, T. H., Matsumoto, A. M., Nehra, A., Perelman, M. A., Swerdloff, R. S., Traish, A., Zitzmann, M. dan Cunningham, G. (2011) Low Testosterone Associated With Obesity


and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 34, 1669-1675.

WHO (2011) Waist circumference and Waist-Hip Ratio. 1-25.

WHO (2016) Obesity and Overweight. 2017.

Yoo, E. (2016) Waist to Height Ratio as a screening Tool for Obesity and Cardiometabolic Risk. *Korean Journal of Pediatric*, 59, 425-430.

## Lampiran 1. Persetujuan Etik

 <b>KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI</b> <b>UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>FAKULTAS KEDOKTERAN</b> <b>RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN</b> <b>RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR</b> <b>KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN</b> Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax: 0411-581431			
<b>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</b>			
Nomor : 145 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2018			
Tanggal: 22 Februari 2018			
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :			
No Protokol	UH170121073	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>dr. Rahmi R Latif</b>	Sponsor	Pribadi
Judul Peneliti	Analisis Kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) dan Resistensi Insulin (Homa-IR) Pada Pria Obesitas Sentral		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	9 Februari 2018
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	9 Februari 2018
Tempat Penelitian	RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 22 Februari 2018 sampai 22 Februari 2019	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	Tanggal

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

**Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian**



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245  
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed, PhD, SpGK (081241850858). Email;  
agussalimbukhari@yahoo.com

**Lampiran 1.**

**NASKAH PENJELASAN UNTUK MENDAPAT PERSETUJUAN  
DARI SUBYEK PENELITIAN**

**Judul penelitian : Analisis Kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan Resistensi Insulin Pada Pria Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral.**

**Penjelasan kepada subyek penelitian :**

Selamat pagi bapak, saya dokter Rahmi Rifany Latif, adik. Saya sedang menjalani pendidikan dokter spesialis mengambil spesialis Patologi Klinik yang bertugas di laboratorium rumah sakit ini, laboratorium itu tempat yang biasanya orang periksa darah atau kencing atau cairan tubuh lainnya.

Sehubungan dengan pendidikan tersebut, maka saya harus melakukan penelitian tentang suatu penyakit. Kebetulan judul yang saya pilih adalah Analisis Kadar *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) dan Resistensi Insulin (*Homa-IR*) pada Pria Obesitas Sentral. Saya memilih resistensi insulin dan TSH karena pemeriksaan ini masih jarang diperiksa pada pria dengan penumpukan lemak pada perut yang biasa kita sebut obesitas sentral sedangkan beberapa penelitian mengatakan adanya resistensi insulin dan gangguan hormon TSH ini pada pria dengan obesitas sentral. Obesitas sentral bisa disebabkan salah satunya karena naiknya hormon TSH dan obesitas sentral memiliki beberapa komplikasi seperti Diabetes Melitus tipe 2 dan resistensi insulin, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskuler. Manfaat penelitian ini adalah untuk mengukur kadar TSH dan resistensi insulin pada obesitas sentral dan mengetahui hubungannya, sehingga saya berada disini mengharapkan adik bersedia





**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed,PhD,SpGK (081241850858). Email; agussalimbukhari@yahoo.com

---

diikuti menjadi sampel penelitian saya dengan diambil darah untuk saya teliti. Adapun manfaat yang bapak dapatkan jika bersedia ikut dalam penelitian ini, bapak akan mengetahui kadar hormon insulin dan TSH yang ada pada darah adik sehingga bapak dapat mengetahui ada tidaknya kelainan kadar hormon-hormon tersebut dalam tubuh bapak. Jadi, saya membutuhkan bahan darah adik. Proses pengambilan darah seperti biasa, dilipat siku, banyaknya sekitar 3 cc untuk pemeriksaan insulin dan TSH, lamanya sekitar dua menit. Akan terasa sedikit sakit dan efek sampingnya yang mungkin terjadi yaitu bengkak atau berdarah namun biasanya hal ini dapat diminimalisir. Walaupun bapak merasa pusing atau berdarah akan ditangani dan dipantau minimal selama 30 menit.

Masalah pembayaran adik tidak perlu khawatir karena kedua pemeriksaan tersebut telah didanai oleh penelitian saya, jadi adik tidak membayarnya namun kami tidak memberikan kompensasi materi. Begitupun hasil pemeriksaan darah adik akan dijaga kerahasiaannya hanya saya dan tim komisi etik yang boleh mengetahui. Bila ada yang adik ingin tanyakan atau ada sesuatu yang tidak berkenan, boleh menghubungi saya di no HP 085242350058.

Bila adik bersedia dengan sukarela kiranya menandatangani lembar persetujuan (formulir surat persetujuan) sebagai bukti saya telah minta ijin dan adik telah menyetujuinya sesuai yang diwajibkan dalam etika atau sopan santun dalam melakukan penelitian. Terima kasih dik.

**Identitas Peneliti:**

Nama : dr. Rahmi Rifany Latif  
 Alamat : Perumahan Taman Parkit Indah Blok D no. 3  
 Telepon : 085242350058

### Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JLJL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245  
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed,PhD,SpGK (081241850858). Email;  
agussalimbukhari@yahoo.com

### Lampiran 2.

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN**

**Judul penelitian: Analisis Kadar *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)*  
dan Resistensi Insulin Pada Pria Dewasa Muda  
dengan Obesitas Sentral**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama :

Jenis kelamin :

Umur :

Alamat :

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan penelitian, dengan ini saya menyatakan bersedia tanpa paksaan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Saya mengerti bahwa pada proses pengambilan darah dapat terjadi rasa takut, terasa sakit karena ditusuk jarum, bisa pingsan atau bisa infeksi. Namun dengan pemeriksaan tekanan darah sebelumnya, teknik pengambilan secara bebas hama dan orang yang sudah terlatih, sangat kecil kemungkinan terjadinya peristiwa tersebut.

Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak atau berhenti dari penelitian ini. Semua biaya pemeriksaan insulin dan TSH dari darah dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti. Bila masih ada hal yang belum saya mengerti atau saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti.

Makassar, 2017

.....

Nama subyek

.....

Tanda tangan



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed,PhD,SpGK (081241850858).

Email; agussalimbukhari@yahoo.com

No. Nama Saksi

Tanda tangan

1. ....

.....

2. ....

.....

**Identitas Peneliti Utama**

Nama : Rahmi Rifany Latif

Alamat : Perumahan Taman Parkit Indah Blok D no. 3

Telepon: 0885242350058

Dokter Penanggung Jawab Medis : Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD

Alamat : Jln. Perintis Kemerdekaan KM 11 Makassar

## Lampiran 4. Kuesioner



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**  
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245  
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed,PhD,SpGK (081241850858).  
 Email; agussalimbukhari@yahoo.com

## Lampiran 10

Formulir: Kuisisioner, permintaan pemeriksaan laboratorium, hasil pemeriksaan laboratorium :

### Kuesioner

1. Nama :
2. Tempat Tanggal lahir / Umur :
3. No Telepon :
4. Suku :
5. Riwayat penyakit :
6. Riwayat penyakit keluarga :
  - Diabetes melitus : Hubungan :
  - Hipertensi : Hubungan :
  - Peny. Tiroid : Hubungan :
7. Konsumsi obat :
8. Pengukuran antropometri :
  - Berat Badan : kg
  - Tinggi Badan : cm
  - IMT :  $\text{kg/m}^2$
  - Lingkar pinggang : cm
  - Lingkar panggul : cm

### Lampiran 5. Data Dasar Penelitian

No	INSIAL	UMUR	BB	TB	IMT	LINGKAR PINGGANG	LINGKAR PANGGUL	WHR	WHtR	Insulin	HOMA-IR	TSH
1	AWM	23	57.4	168	20.3	79	90	0.88	0.47	5.03	1.04	2.13
2	APJ	23	63.9	159	25.3	83	95	0.87	0.52	9.39	2.24	2.6
3	ADJ	23	61.9	158	24.8	79	85	0.83	0.50	8.54	1.93	4.17
4	ASS	23	61.7	164	22.9	80	100	0.80	0.49	9.46	2.19	1.26
5	MTA	24	65.5	163	24.6	87	100	0.87	0.53	7.99	1.81	1.58
6	WIC	19	65.7	173	21.9	79	86	0.92	0.46	8.21	1.82	1.26
7	YAL	20	53.5	166	19.4	71	86	0.83	0.43	10.62	2.52	2.34
8	IRS	20	57.9	161	22.3	82	94	0.87	0.51	11.28	2.67	2.27
9	RIS	20	44.4	165	16.3	67	85	0.79	0.41	11.72	2.71	1.48
10	AKB	24	68	179	21.2	88	103	0.85	0.49	13.27	3.21	0.8
11	ITC	21	54.7	173	18.2	70	89	0.79	0.40	11.31	3.17	0.69
12	MSY	22	56	158	22.4	82	92	0.89	0.52	8.45	1.98	1.52
13	RJA	23	70.5	167	25.3	85	101	0.84	0.51	15.33	4.11	0.49
14	FIP	23	50.5	172	17.1	67	90	0.74	0.39	6.55	1.62	2.07
15	AMA	25	64.5	171	22.1	84	96	0.88	0.49	12.88	3.39	0.95
16	NAS	22	45.6	160	17.8	70	86	0.81	0.44	6.57	1.43	1.53
17	MRE	22	58.8	167	21.1	81	92	0.88	0.49	13.13	3.35	0.66
18	REB	22	66.1	168	23.4	78	94	0.83	0.46	8.1	1.89	0.54
19	ZAA	20	54.9	162	20.9	79	97	0.81	0.49	8.66	2.08	0.92
20	FEM	22	58.7	165	21.6	76	92	0.83	0.46	13.08	3.36	1.94
21	MUF	23	61.3	165	22.5	79	97	0.81	0.48	8.66	2.03	0.65
22	ABH	25	57.9	168	20.5	78	91	0.86	0.46	6.38	1.42	1.52
23	YUL	25	55.3	165	20.3	79	90	0.88	0.48	9.54	2.21	3.03
24	MHI	24	62.1	176	20.1	79	93	0.85	0.45	12.13	2.86	1.37

25	YUS	23	49.3	166	17.9	69	85	0.81	0.42	15.37	3.59	1.76
26	MBP	24	49	160	19.1	69	86	0.80	0.43	12.01	2.66	0.65
27	RSS	19	70.8	171	24.2	83	95	0.87	0.49	7.6	1.61	1.04
28	REK	21	51.6	167	18.5	75	90	0.83	0.45	7.48	1.76	4.03
29	MOZ	21	65.2	169	22.8	87	96	0.91	0.51	7.43	1.66	3
30	AYV	23	83.2	163	31.3	100	111	0.90	0.61	5.58	1.39	1.11
31	DAA	22	102.3	165	37.6	113	120	0.94	0.68	19.06	4.73	2.01
32	MUS	24	75.8	155	31.5	96	111	0.86	0.62	12.11	2.91	3.32
33	MUJ	24	74.3	150	33.1	100	103	0.97	0.67	6.21	1.47	2.23
34	HAT	22	115.6	164	42.9	132	130	1.02	0.80	14.29	3.18	1.93
35	SYL	23	89.2	171	30.5	100	114	0.88	0.58	14.75	3.80	1.26
36	WIL	23	82.3	165	30.2	101	108	0.93	0.61	14.20	3.02	1
37	ERW	24	86.4	165	31.7	106	111	0.95	0.64	8.09	1.81	1.29
38	FAA	18	96.9	170	33.5	110	115	0.95	0.65	35.41	7.97	2.55
39	MFI	20	76.3	163	28.7	101	110	0.91	0.62	14.79	3.63	1.02
40	ANR	20	70.8	170	24.5	91	105	0.86	0.54	13.42	2.99	1.41
41	VIT	21	91.2	181	27.8	99.5	113	0.88	0.55	18.12	4.16	0.67
42	JYF	18	96.6	172	32.6	109	115	0.94	0.63	33.47	8.31	1.01
43	ANT	21	108	175	35.2	114	116	0.98	0.65	23.87	5.56	1.16
44	MID	23	82	160	32.1	103	103	1	0.64	19.65	4.46	1.75
45	FAM	25	83	178	26.2	93	111	0.83	0.52	4.90	1.21	1.16
46	AGM	19	97	173	32.4	104	107	0.97	0.60	15.68	3.38	2.15
47	MOA	21	71.4	157	28.9	95	100	0.95	0.61	8.76	2.13	3.21
48	RAS	25	72.9	165	26.8	92	96	0.95	0.56	9.16	2.25	0.97
49	MRM	23	86.8	175	28.3	99	103	0.96	0.57	25.73	7.12	1.94
50	HIS	20	91.2	173	30.5	102	114	0.89	0.59	14.44	3.15	3.29
51	KHM	23	77.8	167	27.9	100	102	0.98	0.60	17.10	4.05	2.29

52	SUL	24	85.7	168	30.4	98	109	0.89	0.58	12.01	3.00	1.47
53	HEP	21	75.3	160	29.4	104	106	0.98	0.65	10.73	2.53	3.12
54	MUR	21	110.7	178	34.9	111	119	0.93	0.62	27.36	6.59	1.37
55	VJU	22	69.8	152	30.2	92	103	0.89	0.60	5.83	1.41	1.45
56	MUA	21	93.6	165	34.4	110	119	0.92	0.66	26.79	6.26	2.28
57	MIP	25	74.9	161	28.9	95	103	0.92	0.59	6.19	1.60	0.79
58	AMT	21	101.8	167	36.5	108	123	0.87	0.64	10.22	2.27	0.79
59	MAK	22	87.5	165	32.1	103	108	0.95	0.62	26	5.38	1.04
60	SYU	24	71.5	164	26.6	98	99	0.98	0.59	20.03	5.00	2.82

## Lampiran 6. Curriculum Vitae

### A. Data Pribadi

Nama : dr. Rahmi Rifany Latif

NIM : C108214108 (PPDS Ilmu Patologi Klinik)

Tempat/Tgl.Lahir : Ambon / 18 Februari 1981

Agama : Islam

Alamat : Perumahan Taman Parkit Indah Blok D no. 3  
Makassar

### B. Riwayat Pendidikan

NO.	STRATA	INSTITUSI	TEMPAT	TAHUN TAMAT
1	SD	SDN 73	Ambon	1993
2	SMP	SLTP Negeri 2	Ambon	1996
3	SMA	SMA Negeri 2	Ambon	1999
4.	Dokter	FK Univ.Hasanuddin	Makassar	2006
5	Spesialis (sementara)	Bagian Patologi Klinik FK-UNHAS	Makassar	2014- sekarang

### C. Riwayat Pekerjaan

No	Kedudukan	Instansi	Tempat	Periode
1	Dokter PTT	Puskesmas Kilga	Kabupaten Seram Bagian Timur	April -September 2012
2	PNS	RSUD Jailolo	Kabupaten Halmahera Barat	April 2009 – Februari 2012
3	PNS	RSUD Tulehu	Provinsi Maluku	2012-sekarang