

**HUBUNGAN ANTARA *ALDOSTERON, PLASMA RENIN
ACTIVITY (PRA) DAN SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD)*
DENGAN INFLAMASI (hsCRP) DAN RESISTENSI INSULIN
(HOMA IR) PADA PRIA DEWASA DENGAN OBESITAS
SENTRAL**

*RELATIONSHIP BETWEEN ALDOSTERON, PLASMA RENIN ACTIVITY
(PRA) AND SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD), WITH INFLAMATION
(hsCRP) AND INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) IN ADULT MEN WITH
CENTRAL OBESITY*

HERA YULIANA INTANTRI

P1505206004



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2008

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Beberapa tahun belakangan ini, terjadi peningkatan prevalensi *overweight* atau kelebihan berat badan dan obesitas di seluruh dunia sebagai konsekuensi dari meningkatnya perkembangan ekonomi di negara-negara Asia Pasifik. Kejadian obesitas ini menggambarkan suatu peningkatan asupan kalori yang tinggi disertai penurunan aktivitas fisik. Lebih dari 1.1 milyar orang diperkirakan mengalami kelebihan berat badan dan 320 juta diantaranya dikategorikan sebagai obesitas. *The International Obesity Task Force (IOTF)* memperkirakan lebih dari 1.7 milyar orang memiliki resiko kesehatan yang berhubungan dengan berat badan, termasuk populasi di Asia, dengan indeks masa tubuh (IMT) 23 atau lebih. (IDF, 2005)

Hasil riset terbaru dari Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOBI) yang melibatkan lebih dari 6000 orang membuktikan bahwa prevalensi obesitas di Indonesia semakin meningkat. Dibandingkan dengan data tahun 1998, angka kejadian obesitas pada pria melonjak hingga mencapai 9,16% dan pada wanita 11,02%.

Peningkatan prevalensi obesitas ini ternyata berkaitan erat dengan meningkatnya prevalensi kejadian sindrom metabolik (SM). Kejadian SM ini pada populasi Asia sebesar 5-16%. (University of Southampton, 2004)

Sindrom metabolik sangat berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular, yang menjadi penyebab kematian utama di beberapa negara termasuk Indonesia.

Sindrom metabolik secara singkat dapat dikatakan sebagai sekumpulan gejala penyakit yang kompleks dan kronis dengan ciri adanya perburukan metabolisme (Hotamisligil GS, 2006). Berbagai organisasi telah memberikan definisi yang berbeda terhadap SM. Perdebatan tentang definisi SM saat ini semakin hangat seiring dengan hasil-hasil penelitian yang terus berkembang (Kahn et al.2005). Walaupun demikian seluruh kelompok studi tersebut setuju bahwa obesitas sentral, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi sebagai komponen utama SM.

Kriteria SM oleh *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2005 dinyatakan sebagai berikut: pasien harus menderita obesitas sentral (Lingkar perut pria \geq 90 cm dan wanita \geq 80 cm untuk Asia Pasifik), ditambah dengan dua dari empat faktor berikut, konsentrasi TG \geq 150 mg/dl, Kolesterol HDL untuk pria \leq 40 mg/dl dan untuk wanita $<$ 50 mg/dl, tekanan darah \geq 130/85, serta konsentrasi glukosa puasa \geq 100 mg/dl atau jika sebelumnya pernah didiagnosis menderita diabetes melitus tipe 2 (Rana JS, 2007). Mekanisme yang menghubungkan semua abnormalitas

ini belum dipahami dengan benar. Oleh karenanya banyak penelitian yang terus meneliti tentang semua ini.

Komponen utama dari SM adalah obesitas. Obesitas merupakan suatu peningkatan massa jaringan lemak tubuh yang terjadi akibat adanya ketidak seimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. Obesitas juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*chronic low-grade inflammation*) dimana kondisi obesitas mengakibatkan produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fase akut dan aktivasi sinyal proinflamasi (Wellen, 2005).

C-reactive protein (CRP) adalah reaktan fase akut yang merupakan penanda inflamasi dalam tubuh. Peningkatan sedang konsentrasi CRP meskipun secara klinik masih dalam batas normal memprediksikan adanya kemungkinan penyakit kardiovaskular. Peningkatan CRP pada orang sehat belum diketahui secara pasti penyebabnya. Akhir-akhir ini diketahui bahwa peningkatan kadar CRP berhubungan dengan adanya sindrom resistensi insulin, obesitas sentral, glukosa puasa, *hyperinsulinemia*, dan sensitivitas insulin, trigliserida yang tinggi dan rendahnya kolesterol HDL. Sangat sedikit penelitian tentang hubungan antara CRP dengan pengukuran lemak visceral/subkutan dan hubungannya dengan sindrom metabolik (Forouhi, 2001).

Resistensi Insulin sangat kuat berhubungan dengan obesitas dan komponen lainnya dalam sindrom metabolik. Pengukuran resistensi insulin sebaiknya dilakukan disamping pengukuran komponen lainnya

untuk obesitas dan sindrom metabolik yang dihubungkan dengan penyakit kardiovaskular (Lteif AA, 2005). Salah satu pengukuran resistensi insulin dilakukan dengan cara perhitungan *Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA IR) (Stern SE, 2005).

Sel adiposit tidak hanya berperan pasif sebagai tempat metabolisme dan penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida tetapi juga berperan sebagai kelenjar endokrin yang mensekresikan berbagai sitokin dan neuropeptida yang berperan dalam metabolisme. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) memainkan peranan penting dalam mengontrol tekanan darah, perjalanan penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal (Laragh J, 2005)

Komponen dari Sistem Renin-Angiotensin (RAS) terdapat dalam jaringan adiposa dan muncul dengan jelas pada keadaan obesitas. Lokal RAS pada jaringan adiposa ini memegang peranan penting dalam diferensiasi sel adiposit dan kemungkinan akumulasi dari lemak tubuh. RAS memegang peranan penting dalam kejadian obesitas, resistensi insulin dan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah (Strazzullo, 2004). *Plasma Renin Activity* (PRA) dihubungkan dengan beberapa komponen dari sindrom metabolik, sedangkan aldosteron dihubungkan dengan komponen lainnya dalam sindrom metabolik sehingga diduga keduanya mempunyai mekanisme yang berbeda. (Bochud et al, 2006).

Meskipun fungsi renin dan aldosteron dalam pengaturan tekanan darah diketahui dengan pasti, tapi sangat sedikit pengetahuan tentang

hubungan renin dan aldosteron dengan sindrom metabolik. Beberapa studi memperkirakan bahwa terdapat hubungan antara aldosteron dan atau *Plasma Renin Activity* dengan lemak darah yang merupakan komponen dari sindrom metabolik (Goodfriend, 1999).

Proses lipolisis yang tinggi menyebabkan jumlah stres oksidatif yang dihasilkan juga tinggi. Peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) berasal dari peningkatan aktivitas NADPH oksidase dan disregulasi hormon adiposit. (Furukawa, 2004). Peningkatan stres oksidatif menyebabkan gangguan metabolisme baik ambilan glukosa otot maupun pada jaringan adiposa, penurunan sekresi insulin dan yang paling berperan dalam patofisiologinya adalah dapat merusak sel hingga menyebabkan disfungsi endotel, aterosklerosis sampai menimbulkan penyakit vaskular (Grey, 2000). Tubuh sebenarnya memiliki mekanisme defensif terhadap stres oksidatif. Superoksida Dismutase (SOD), *glutathionine Peroxidase* (GPx) dan katalase adalah enzim yang dapat mendegradasi ROS. Superoksida dismutase mengubah superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan molekul oksigen (O_2). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penurunan aktivitas SOD meningkatkan risiko penyakit-penyakit vaskular (Faraci and Didion, 2004). Di sisi lain Enzim superoksida dismutase (SOD) diperkirakan berhubungan dengan resistensi insulin. SOD diperkirakan dapat menurunkan sintesis, kerja, formasi, ataupun mencegah terjadinya resistensi insulin (Undurti, 2002)

Berdasarkan data-data di atas, maka keterkaitan antara obesitas, SM, sistem renin angiotensin aldosteron, aktivitas SOD, hsCRP dan resistensi insulin penting untuk diketahui. Pada individu obesitas, resistensi insulin, hipertensi dan penyakit vaskular lainnya menunjukkan adanya penurunan SOD, dan peningkatan aldosteron. Dengan memahami interaksi antara aldosteron, PRA, SOD, hsCRP, HOMA IR dan komponen-komponen SM akan menambah pengetahuan tentang patobiologi SM.

B. Perumusan Masalah

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

1. Apakah ada hubungan antara aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA) dan aktivitas enzim SOD dengan inflamasi (hsCRP) dan resistensi insulin (HOMA IR) pada pasien obesitas sentral ?
2. Apakah ada hubungan antara aldosteron, PRA, dan SOD terhadap komponen sindrom metabolik pada pasien obesitas sentral?
3. Apakah ada perbedaan antara aldosteron, PRA dan SOD pada pasien obesitas sentral dengan sindrom metabolik (SM) dan non sindrom metabolik (non SM) ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA), dan Superoksida Dismutase (SOD) dengan Inflamasi (hsCRP) dan Resistensi Insulin (HOMA IR) pada pria dewasa dengan obesitas sentral.

2. Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan antara Aldosteron, PRA, dan SOD dengan peningkatan hsCRP dan HOMA IR pada pasien obesitas sentral
2. Menilai hubungan antara aldosteron, PRA dan SOD dengan kejadian sindrom metabolik pada pasien obesitas sentral.
3. Menilai perbedaan antara aldosteron, PRA dan SOD pada pasien obesitas sentral dengan Sindrom Metabolik (SM) dan non SM

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi tentang hubungan antara aldosteron, PRA, dan SOD dalam memicu timbulnya inflamasi dan resistensi insulin pada penderita obesitas sentral.

2. Untuk Pengembangan Medik

- a. Pemahaman peran aldosteron, PRA dan SOD memungkinkan lebih dipahaminya mekanisme aldosteron, PRA dan SOD dalam menimbulkan berbagai gangguan metabolik terutama inflamasi dan resistensi insulin.
- b. Pemahaman mengenai interaksi yang mungkin terjadi antara aldosteron, PRA, dan SOD terhadap kejadian sindrom metabolik, diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru sebagai dasar pengobatan sindrom metabolik dengan lebih efektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Prevalensi obesitas akhir-akhir ini meningkat karena meningkatnya asupan kalori dari makanan, minuman bergula tinggi, lemak, gaya hidup sedenter, menurunnya aktivitas fisik, serta berbagai kecanggihan teknologi yang ada. Obesitas biasanya dinyatakan melalui Body Mass Index (BMI) yaitu berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan dalam kuadrat (m^2). Menurut *World Health Organization* (WHO), BMI yang berkisar 25-29 kg/m^2 termasuk dalam kriteria overweight sementara BMI ≥ 30 kg/m^2 termasuk ke dalam kriteria obes. Secara klinis penentuan obesitas dapat dilakukan dengan menentukan lingkar perut karena kelebihan lemak abdominal terkait erat dengan faktor resiko metabolik. (Grundy, 2004)

B. Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik (SM) yang sangat berkaitan dengan diabetes mellitus tipe dua dan penyakit jantung koroner, secara singkat dapat dikatakan sebagai sekumpulan gejala penyakit yang kompleks dan kronis dengan cirri adanya perburukan metabolisme (Van Gaal LF, 2006, Hotamisligil GS, 2000).

Diestimasikan sebanyak 25 % (dua puluh lima persen) populasi dewasa di dunia mempunyai sindrom ini (Dunstand, 2002). Mereka yang menderita SM mempunyai resiko kematian 2 kali lipat melalui penyakit jantung atau stroke dan 3 kali lebih besar terkena penyakit ini dibandingkan dengan orang tanpa SM (Isoma, 2001).

Hingga saat ini belum ada definisi SM yang baku. Berbagai organisasi seperti *The World Health Organization (WHO)*, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)*, *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)* dan terakhir *International Diabetes Federation (IDF)* telah membuat definisi tentang SM (IDF, 2005).

Pada tahun 1998, Albertini dan Zimmet atas nama WHO mendefinisikan kriteria dari sindroma X dan merubah namanya menjadi SM. Perubahan ini dilakukan mengingat peranan obesitas dalam disfungsi metabolik (WHO 1999). Kriteria SM dari WHO adalah individu tersebut harus mengalami diabetes, gangguan pengaturan glukosa atau mengalami resistensi insulin, ditambah dua atau lebih kriteria berikut (1) Tekanan darah tinggi $\geq 140/90$ mmHg; (2) Hiperlipidemia ; peningkatan

trigliserida ≥ 150 mg/dL dan atau kolesterol HDL < 35 mg/dL pada Pria dan < 39 mg/dL pada wanita; (3) Obesitas sentral ; laki-laki waist to hip ratio >0.90 dan $>0,85$ untuk wanita dan atau IMT ≥ 30 kg/m² (4) Mikroalbuminuria : Urinary albumin excretion rate ≥ 20 mmg/min atau rasio albumin/kreatinin ≥ 20 mg/g (Alberti and Zimmet 1998, WHO 1999)

Pada tahun 2001 *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel Guidelines* (NCEP ATP III) mendefinisikan SM secara berbeda, memodifikasi kriteria glukosa darah puasa dan menganjurkan pengukuran glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa oral, serta pengukuran lingkar perut menggantikan indeks massa tubuh (IMT), sehingga kriteria SM menurut NCEP ATP III sebagai berikut ; (1) Obesitas sentral (lingkar perut pria > 102 cm, lingkar perut wanita > 88 cm); (2) Trigliserida > 150 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk abnormalitas lemak; (3) Kolesterol HDL pria < 40 mg/dl, wanita < 50 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk abnormalitas lemak; (4) Tekanan darah $\geq 130/85$ mmHg atau pernah didiagnosis hipertensi; (5) Glukosa Puasa > 110 mg/dl atau telah didiagnosis diabetes melitus tipe 2 sebelumnya.

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), 2005, kriteria SM dinyatakan sebagai berikut: Pasien harus menderita obesitas sentral (lingkar perut pria ≥ 90 cm untuk Asia Pasifik dan wanita ≥ 80 cm, kecuali untuk Jepang ≥ 90 cm).

Ditambah dua dari empat faktor berikut: (1) Trigliserida > 150 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk menurunkan lipid; (2) Kolesterol HDL pria < 40 mg/dl, wanita < 50 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk menurunkan lipid; (3) Tekanan darah > 130/85 mmHg atau pernah didiagnosis hipertensi; (4) Glukosa darah puasa > 100 mg/dl atau telah didiagnosis diabetes melitus tipe 2 sebelumnya.

C. Aldosteron

Aldosteron disintesis dalam zona glomerulosa korteks adrenal terutama pada *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS). Produksi ekstra adrenal aldosteron telah diidentifikasi, sebagai contoh pada otak dan vaskula (Xiao Fet al, 2000). Kultur jaringan manusia dan hewan coba menunjukkan adanya *aldosterone synthase* pada jantung, vaskular dan otak (Sruthers AD, 2003)

Pengatur utama sintesis dan sekresi aldosteron antara lain Angiotensin II, konsentrasi Kalium Ekstrasel dan *Adenocorticotropic Hormone* (ACTH) (Connel JMC, Davies E, 2005).

Aldosteron diketahui berpengaruh dalam pengaturan tekanan darah melalui RAAS. Aldosteron bekerja secara klasik terutama pada ginjal mengatur transpot ion-ion Na⁺, K⁺ dan air (Xiao fet al, 2000)

Selain mengatur keseimbangan garam, aldosteron menginduksi inflamasi dan fibrosis pada jantung, vaskular dan ginjal (Brown NU, 2005). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara aldosteron dan PRA dengan resistensi insulin yang merupakan komponen utama Sindrom Metabolik (GoodFriend, 1999)

D. Plasma Renin Activity

Pada RAAS, renin memegang peranan penting dalam mengontrol tekanan darah, dan juga progresi dari penyakit kardiovaskular. Renin adalah enzim yang diproduksi oleh sel spesifik pada ginjal, yang akan berinteraksi dengan aldosteron dan senyawa lainnya yang membantu pengaturan regulasi natrium dan potassium dalam darah serta jumlah cairan dalam tubuh dan juga tekanan darah.

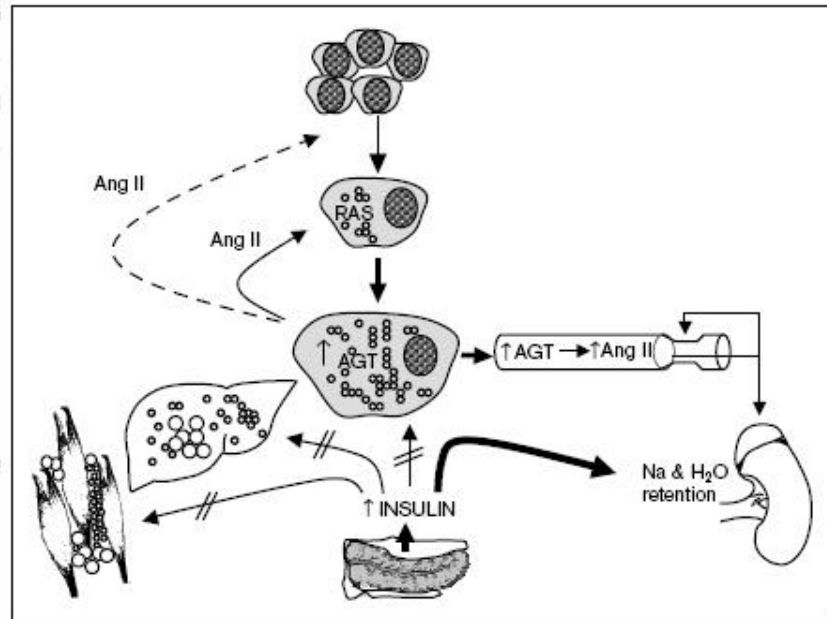
Renin merupakan enzim proteolitik yang mempunyai berat molekul kurang lebih 40.000, yang dikeluarkan oleh sel juxtaglomerular pada ginjal. Enzim ini bekerja di sirkulasi untuk mengubah substratnya yaitu Angiotensinogen yang disintesis oleh hati, untuk menghasilkan decapeptide angiotensin I.

Angiotensin I dirubah dengan cepat oleh aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), yang dikeluarkan oleh sel endotel, terutama di paru-paru, menjadi senyawa aktif yaitu Angiotensin II. Selanjutnya Angiotensin II didegradasi dengan cepat ke bentuk tidak aktifnya oleh Angiotensinase. (*Gammacoat, Plasma Renin Activity Radioimmunoassay KIT*)

Telah diketahui bahwa obesitas menyebabkan hipertensi karena meningkatnya ekspresi dari angiotensinogen oleh jaringan adiposa yang dapat mengaktivasi RAAS (Giacchetti G, 2000).

Komponen *renin angiotensin system* (RAS) terlihat jelas dalam jaringan adiposa dan terjadi peningkatan regulasi pada kondisi obesitas, suatu kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kadar angiotensinogen dalam sistem sirkulasi. Lokal RAS ini memegang peranan penting pada diferensiasi sel adiposit dan juga akumulasi lemak tubuh. Di manusia, Angiotensin II yang diproduksi oleh sel adiposit dewasa terlihat menghambat diferensiasi prekursor sel adiposit, sehingga menurunkan persentase dari *small insulin sensitive adipocytes*. Dimungkinkan karena adanya fenomena ini kapasitas penyimpanan lemak dalam jaringan adiposa menurun, dan trigliserida akan berakumulasi dalam organ lainnya seperti hati dan juga otot skelet, hal inilah yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin (hipotesis lipotoksitas) (Strazullo,2004)

Hipotesis ini diperkuat dengan hasil penelitian akhir-akhir ini yang mengindikasikan blo kade RAS dengan menggunakan inhibitor ACE atau *AT1R blockers* akan dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan resiko terjadinya DM tipe 2 (Strazullo, 2004) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan patofisiologi yang berhubungan dengan aktivasi sistem RAS di jaringan adiposa pada obesitas. (Strazullo, 2004)

E. Superoxide Dismutase (SOD)

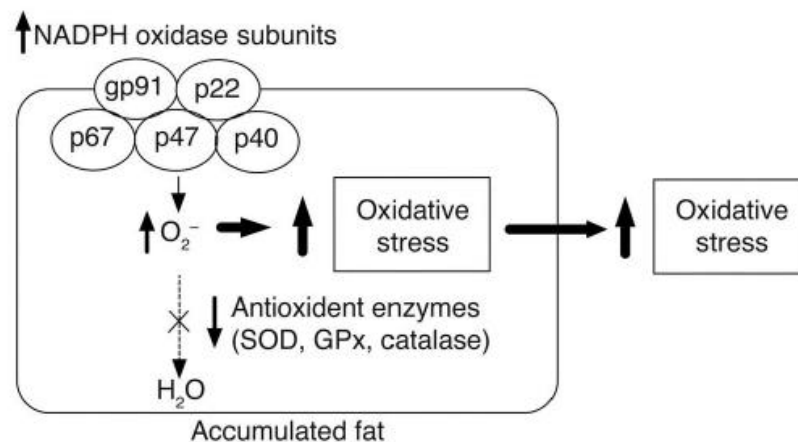
Antioksidan adalah senyawa kimia yang menurunkan reaksi oksidasi dengan reaksi khusus. Reaksi oksidasi adalah reaksi kimia yang melibatkan transfer elektron dari suatu senyawa ke senyawa pengoksidasi. Mekanisme kerja antioksidan yaitu memberikan donor hidrogen kepada radikal bebas yang ada dan membentuk kompleks antara radikal lipid dan antioksidan radikal (radikal bebas akseptor).

Antioksidan terbagi menjadi tiga kelompok besar yaitu antioksidan Primer, antioksidan sekunder dan antioksidan tersier. (Droge W, 2002). Tubuh mengeluarkan enzim-enzim antioksidan sebagai pertahanan terhadap radikal bebas. Enzim *superoxide dismutase* (SOD) merupakan salah satu enzim yang merupakan antioksidan yang penting dalam tubuh. Enzim ini akan mengkatalisis dismutasi dari superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida. Enzim ini sangat penting dalam pertahanan semua sel yang terekspos oksigen. (Droge W, 2002)

SOD mempunyai beberapa struktur. SOD 1 yang terdapat di sitoplasma mempunyai struktur dimer berikatan dengan Cu dan ZN (CuZnSOD). SOD 2 pada mitokondria mempunyai struktur tetramer, berikatan dengan Mn (MnSOD). Sedangkan SOD 3, pada ekstrasel mempunyai struktur tetramer, berikatan dengan Cu dan Zn. (Droge W, 2002)

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa terjadi penurunan enzim antioksidan termasuk SOD, *Glutathione peroxidase* (GPx) dan katalase

pada *white adipose tissue* (WAT) atau jaringan adiposa putih. Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada jaringan adiposa disebabkan karena terjadinya aktivasi jalur NADPH Oksidase dan tidak berfungsinya sistem pertahanan antioksidan. Peningkatan ROS pada timbunan lemak akan menyebabkan peningkatan ROS dalam tubuh. (Furukawa S, 2004)



Gambar 2. Ilustrasi model peningkatan stress oksidatif (ROS) pada timbunan lemak (Furukawa, 2004).

Hipotesis peran ROS dalam memediasi terjadinya sindrom metabolik adalah bahwa peningkatan stress oksidatif pada tumpukan lemak melalui peningkatan NADPH oksidase dan juga penurunan enzim-enzim antioksidan akan menyebabkan terjadinya ketidakaturan produksi *adipocytokines* secara lokal. Peningkatan produksi ROS dari timbunan lemak juga akan menyebabkan terjadinya peningkatan stress

okdidatif secara sistemik di dalam darah, yang membahayakan organ lain seperti hati, otot skelet dan aorta (Furukawa, 2004)



Gambar 3. Hipotesis peran ROS dalam memediasi sindrom metabolik (Furukawa, 2004).

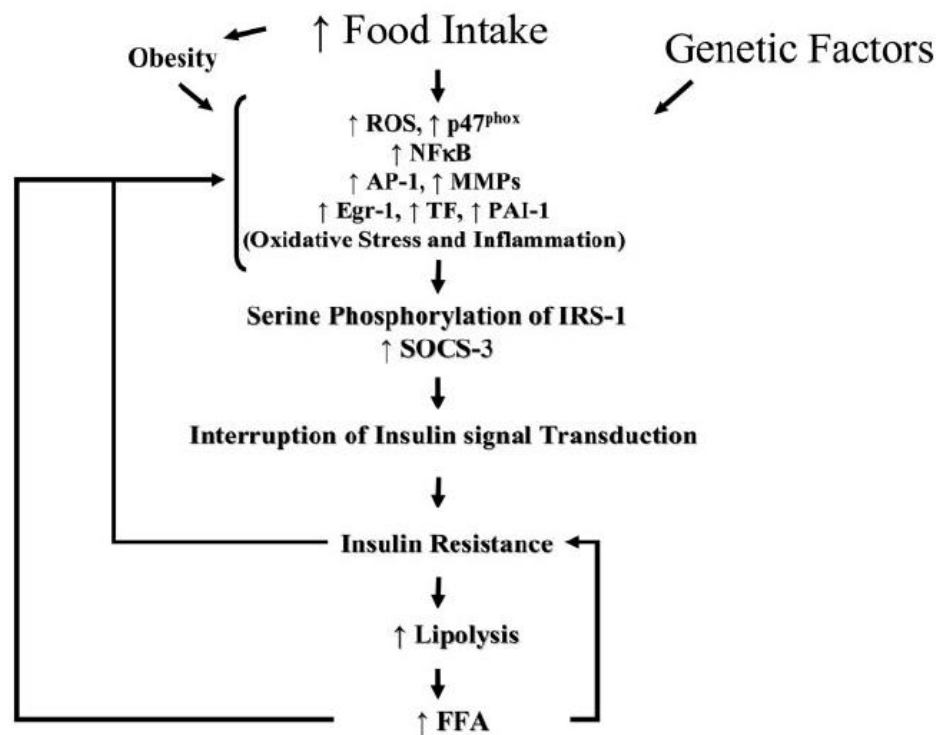
F. C- Reactive Protein

Meningkatnya jaringan adiposa terutama *viceral adipose tissue* (jaringan lemak sekitar perut) dapat meningkatkan pengeluaran sitokin-sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan resistensi insulin di otot-otot skelet. (IDF, 2005).

Insulin menurunkan ekspresi dari faktor transkripsi proinflamasi CEBP dan sitokin-sitokin pada hati pada hewan coba (Dandona, 2005). Pengobatan dengan insulin pada DM tipe 2 selama 2 minggu dapat menurunkan kadar CRP dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1). (Takebayashi, 2004).

Berdasarkan dari patogenesis sindrom metabolik dengan hipotesis inflamasi dikatakan bahwa peningkatan asupan makanan akan menyebabkan terjadinya obesitas. Obesitas akan memacu terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), p47 phox, dan aktivitas NFkB, AP-1, MMPs, Egr-1, TNF, PAI-1 yang menandakan terjadinya stress oksidatif dan inflamasi. Hal ini akan menyebabkan meningkatnya *Serine Phosphorylation* IRS-1, meningkatnya SOCS -3, peningkatan itu akan menyebabkan terjadinya interupsi sinyal transduksi insulin sehingga terjadilah resistensi insulin. Resistensi insulin seterusnya akan dapat meningkatkan Lipolisis, sehingga terjadilah peningkatan pengeluaran *Free Fatty Acid* (FFA) atau asam lemak bebas.

Asam Lemak bebas ini juga meningkatkan terjadinya resistensi insulin dan dapat meningkatkan terjadinya stress oksidatif dan inflamasi. Kemudian terjadilah proses tersebut dari awal. Proses ini terus berulang dan terjadilah SM. (Dandona, 2005).



Gambar 4. Patogenesis sindrom metabolik berdasarkan hipotesis inflamasi (Dandona, 2005).

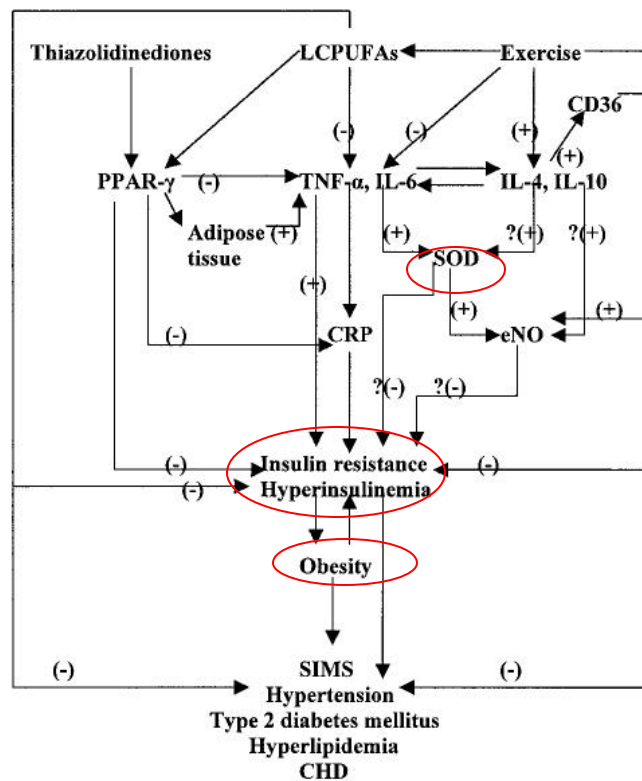
G. Resistensi Insulin

Resistensi insulin terjadi ketika sel di dalam tubuh (sel hati, sel otot dan sel adiposit) menjadi kurang sensitif atau bahkan resisten terhadap insulin. Insulin merupakan hormon yang dikeluarkan oleh pankreas untuk memfasilitasi absorpsi glukosa. Pada kondisi resistensi insulin, glukosa tidak dapat diabsorpsi oleh sel, tapi tetap berada di dalam darah, sehingga memicu produksi insulin yang terus meningkat untuk memproses glukosa, dan terjadilah hiperinsulinemia.

Karena sangat berhubungan dengan gangguan metabolisme glukosa dan lemak, resistensi insulin merupakan penyebab dasar terjadinya sindrom metabolik dan DM tipe 2.

Insulin juga mempunyai juga efek antiinflamasi dan efek antioksidan, yang bisa dilihat dari menurunnya ROS dan ekspresi p47 phox (Dandona p, 2005). Faktor utama terjadinya sindrom metabolik disebabkan oleh resistensi insulin dan obesitas sentral. (Hu G, 2004, Carr DB, 2004).

Peningkatan kadar CRP berhubungan langsung dengan resistensi insulin. Diperkirakan bahwa SOD mempunyai korelasi negatif dengan resistensi insulin, akan tetapi belum diketahui dengan pasti. Resistensi insulin sendiri berkaitan dengan obesitas dan kejadian DM tipe 2 serta penyakit kardiovaskular (Undurti, 2002).



Gambar 5. Hubungan antara olahraga, sitokin-sitokin, CRP, SOD, eNOS dengan resistensi insulin serta obesitas (Undurti, 2002).

Faktor Genetik, kurangnya aktivitas, penuaan, faktor-faktor proinflamasi, perubahan hormon, juga menjadi penyebab SM, akan tetapi sangat tergantung pada kelompok etnis tertentu (Saad, 1991, Anderson, 2001).

Berdasarkan penelitian, untuk mendiagnosis resistensi insulin dapat digunakan tiga model pengukuran yaitu :

1. Model pertama, diagnosis resistensi insulin berdasarkan pengukuran klinik dan nilai ukur laboratorium. Didiagnosis terjadi resistensi insulin jika satu dari kondisi ini terpenuhi yaitu :

BMI > 28.9 kg/m², nilai *Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA IR) > 4.65 atau BMI > 27.5 kg/m² dan nilai HOMA IR > 3.60 (Stern SE, 2005)

2. Model kedua dengan menggunakan pengukuran klinis saja tanpa menggunakan nilai ukur laboratorium (Stern SE, 2005)
3. Model ketiga dengan menggunakan pengukuran klinis dan pengukuran kadar lemak tapi tidak dilakukan pengukuran insulin (tidak dilakukan pengukuran HOMA IR).

Dari ketiga model tersebut yang mempunyai area dibawah kurva (aROC) terbesar adalah model pertama dengan aROC 90% dan sensitivitas 84.9% serta spesifisitas 78.7% (Stern SE, 2005)

H. Kerangka Teori

Pada obesitas sentral, peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) pada jaringan adiposa disebabkan karena terjadinya aktivasi jalur NADPH Oksidase dan tidak berfungsinya sistem pertahanan antioksidan (termasuk SOD). Diperkirakan bahwa peningkatan ROS ini akan menyebabkan ketidakteraturan produksi adipositokin secara lokal yang menyebabkan terjadinya peningkatan stress oksidatif secara sistemik didalam darah, yang membahayakan organ lain seperti hati, otot skelet dan aorta. Hal inilah yang memicu terjadinya SM.

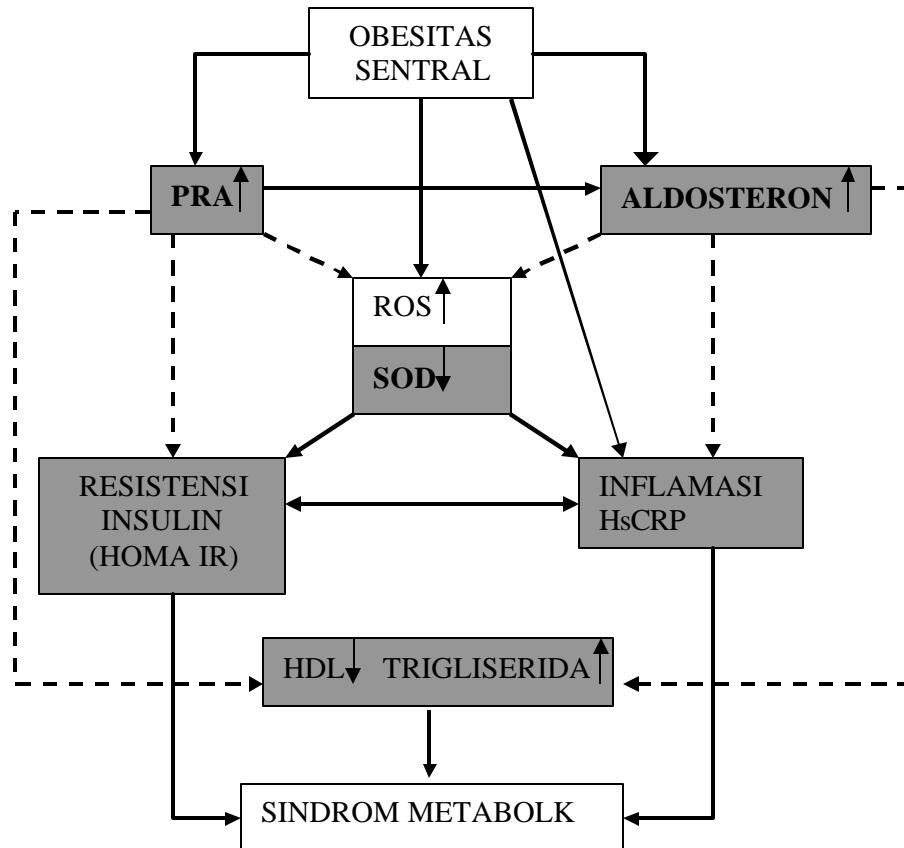
Obesitas sentral juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*Chronic low-grade inflammation*), dimana kondisi obesitas dikarakterisasi oleh adanya produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fasa akut dan aktivasi sinyal pro inflamasi. hsCRP adalah protein fasa akut yang merupakan penanda inflamasi dalam tubuh. Peningkatan kadar hsCRP berhubungan dengan sindrom resistensi insulin, obesitas sentral, *hyperinsulinemia*, dan sensitivitas insulin.

Komponen *Renin Angiotensin System* (RAS) terlihat jelas dalam jaringan adiposa dan terjadi peningkatan regulasinya dalam kondisi obesitas. Peningkatan jumlah sel adiposit akan dapat meningkatkan RAS di jaringan lemak. Peningkatan RAS ini akan berpengaruh pada peningkatan *Plasma Renin Activity* (PRA). PRA akan mengaktifasi Angiotensinogen menjadi Angiotensin I (bentuk tidak aktif), dengan

adanya *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II akan merangsang ginjal untuk mengeluarkan aldosteron yang berpengaruh dalam peningkatan tekanan darah. Peningkatan tekanan darah berhubungan juga dengan peningkatan kejadian sindrom metabolik. Peran PRA diduga tidak hanya berperan terhadap peningkatan Angiotensin tetapi juga berinteraksi langsung dengan kejadian SM.

Hubungan antara aldosteron dan PRA sendiri dengan resistensi insulin dan hsCRP belum diketahui dengan pasti. Begitu pula antara Aldosteron dan PRA dengan penurunan SOD

Kerangka Teori



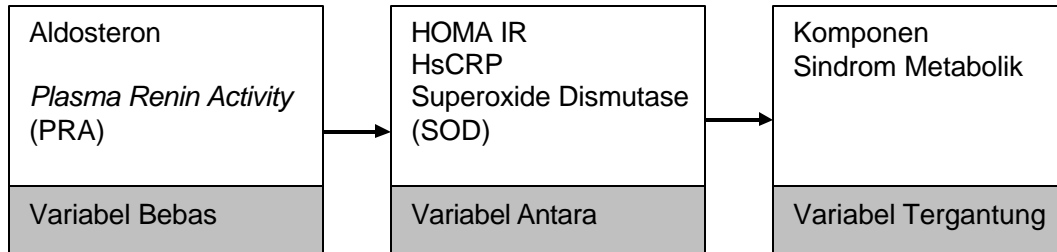
Keterangan :

 : Parameter yang diperiksa

 : terbukti ada hubungan

 : belum terbukti ada hubungan

I. Kerangka Konsep



J. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas : Aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA)
2. Variabel Antara : Resistensi Insulin (HOMA IR), Inflamasi (HsCRP), SOD
2. Variabel Tergantung : Komponen Sindrom Metabolik

K. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan positif antara Aldosteron, PRA, dengan hsCRP dan HOMAIR serta hubungan negatif antara SOD dengan Inflamasi (hsCRP) dan HOMA IR pada pria dengan obesitas sentral.
2. Terdapat hubungan antara aldosteron, PRA dan SOD dengan peningkatan kejadian sindrom metabolik pada pria dengan obesitas sentral.
3. Terdapat perbedaan kadar aldosteron, PRA dan aktivitas SOD pada pasien obesitas sentral dengan Sindrom Metabolik (SM) dan non SM

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian observasi dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*) dengan populasi sampel pria dewasa dengan obesitas sentral, lingkaran perut ≥ 90 cm.

B. Lokasi Dan Waktu Penelitian

Pengumpulan spesimen dilakukan di Kota Jakarta di mulai bulan Desember 2007 – Maret 2008. Analisis laboratorium dilakukan di Laboratorium Riset Prodia di Kantor Pusat Jl. Kramat Sentiong No.1 Jakarta Pusat dan Pusat Rujukan Laboratorium Klinik Prodia Jl. Kramat Raya no 53.

C. Populasi dan Teknik Sampel

Subjek penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian.

1. *Kriteria Inklusi*

- a. Pria berusia 30-60 tahun, dengan lingkaran perut ≥ 90 cm
- b. Bersedia menjadi peserta dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan atas dasar kesukarelaan (*informed consent*).

2. Kriteria Eksklusi

- a. Mengonsumsi obat antiinflamasi dan suplemen antioksidan
- b. Mengalami gangguan ginjal (kreatinin meningkat >1.5 mg/dL)
- c. Menderita infeksi akut (hsCRP > 10.0 mg/dL)

3. Perhitungan Besar Sampel

Perhitungan jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini

digunakan rumus:
$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]}$$

n : Perkiraan jumlah sampel

z : Nilai standar Normal, $Z_{\alpha} = 1,96$ dan $Z_{\beta} = 1,28$

α : Tingkat kesalahan alpha = 5% = 0,05

β : Tingkat kesalahan beta = 10% = 0,10

r : Perkiraan koefisien korelasi = 0,4

Sehingga perkiraan besar sampel yang dibutuhkan adalah 62 orang

D. Instrumen Pengumpul Data

1. Wawancara/anamnesis, yaitu untuk memperoleh informasi tentang karakteristik dan keadaan umum subyek, misalnya umur, riwayat penyakit dan seterusnya sesuai dengan pertanyaan yang telah disiapkan.

Pemeriksaan fisik, yaitu untuk memperoleh informasi mengenai lingkaran pinggang/perut.

2. Pemeriksaan laboratorium, yaitu untuk memperoleh informasi tentang konsentrasi Aldosteron, PRA, SOD, Glukosa darah puasa, Insulin Puasa dan hsCRP.

E. Analisis Data

Data yang diperoleh diolah melalui program SPSS for Windows versi 11,5. Dilakukan analisis univariat bivariat. Hasilnya dinarasikan dan diperjelas oleh Tabel atau grafik. Untuk uji statistik, tingkat kemaknaan (signifikansi) yang digunakan adalah 5%. Uji statistik yang digunakan adalah :

1. Analisis data secara deskriptif umum, dengan metode analisis univariat untuk perhitungan nilai rerata dan standar deviasi.
2. Uji regresi linier ganda untuk menentukan model interaksi dan hubungan antara Aldosteron, PRA, dan SOD dengan hsCRP dan HOMA IR.

G. Definisi Operasional

1. Kondisi Obesitas Sentral

Dinilai dari lingkar perut Pria ≥ 90 cm (Berdasarkan group etnis Asia Selatan kriteria IDF). Alat ukur yang digunakan adalah meteran dari Roche dalam cm. Cara ukur : Diukur pada daerah perut pertengahan arcus dan daerah iliaca (Standar anthropometric measurement oleh Roche). Dengan posisi kedua tungkai melebar 20-25 cm. Lingkar perut dinyatakan dalam sentimeter (cm)

2. Tinggi badan dan berat badan.

Pemeriksaan tinggi badan dilakukan dengan menggunakan alat ukur tinggi badan tanpa alas kaki. Tinggi badan dinyatakan dalam sentimeter. Pemeriksaan berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan, dengan memakai pakaian minimal. Berat badan dinyatakan dalam kilogram.

3. Sindrom metabolik.

Kriteria sindrom metabolik menggunakan definisi IDF, dimana lingkar perut di atas sama dengan 90 cm ditambah dua atau lebih dari faktor berikut ; (1) Hipertrigliserida : ≥ 150 mg/dL ; (2) kolesterol HDL < 40 mg/dL ; (3) Tekanan darah tinggi sistol ≥ 130 mmHg dan atau diastol ≥ 85 mmHg ; (4) Peningkatan kadar glukosa puasa : ≥ 100 mg/dL.

4. Tekanan darah.

Tekanan darah diukur dengan *sphygmomanometer* air raksa. Pengukuran dilakukan pada pasien dalam posisi duduk dengan lengan atas diletakan di atas meja, dan diukur setelah pasien duduk tenang selama ≥ 10 menit. Bunyi *Korotkoff* 1 dinilai sebagai tekanan sistolik (TDS) dan *Korotkoff* 5 sebagai tekanan darah diastolik (TDD). Tekanan darah diukur sebanyak 3 kali dimana rata-rata dari 2 kali pengukuran terakhir diambil sebagai nilai tekanan darah subyek penelitian. Satuan dinyatakan dalam mmHg.

5. Konsentrasi glukosa darah puasa.

Konsentrasi glukosa dalam serum pada kondisi puasa (10-12jam) yang diukur menggunakan metode heksokinase dengan fotometer autoanalyser modular P 800. Konsentrasi glukosa darah puasa dalam mg/dL.

6. Konsentrasi trigliserida

Konsentrasi trigliserida dalam serum pada kondisi puasa yang diukur dengan menggunakan metode GDP PAP dengan alat ukur fotometer autoanalyser Modular p 800 dan dinyatakan dalam mg/dL.

7. Konsentrasi kolesterol HDL.

Konsentrasi HDL dalam serum pada kondisi puasa yang diukur menggunakan metode presipitasi menggunakan alat fotometer modular P 800 dan dinyatakan dalam mg/dL.

8. Pengukuran konsentrasi hsCRP.

Pengukuran hsCRP dalam serum diukur dengan tehnik sensitive immunoassay, produksi Diagnostic Products Corporation (DPC) California USA dengan menggunakan alat Immulyte 2000. Konsentrasi hsCRP dinyatakan dalam mg/L. No katalog 207, 208, 256

9. Konsentrasi Aldosteron.

Pengukuran konsentrasi aldosteron dalam plasma yang diukur dengan metode radioimmunoassay, menggunakan kit Coat-A-Count? Aldosteron produksi Dianostic Products Corporation (DPC), Nomor Katalog : TKAL 1082 , dinyatakan dalam satuan ng/dL

10. *Plasma Renin Activity* (PRA) diukur dengan menggunakan metode radioimmunoassay dari *generated* Angiotensin 1, dengan reagen KIT GammaCoat ? *Plasma Renin Activity* 125RIA Kit produksi Diasorin Minnesota USA. Menggunakan alat gamma counter, nomor katalog CA-1533, CA -1553. Satuan ng/mL/hr

11. Aktivitas Superoxide Dismutase (SOD). Aktivitas SOD diukur dengan menggunakan reagen RANSOD produksi RANDOX Laboratories Ltd. United Kingdom yang mengukur SOD dalam whole blood dengan alat Cobas Mira Plus. Nomor katalog SD 125, satuan U/g Hb.

12. Nilai HOMA IR, adalah suatu model perhitungan untuk memperkirakan kejadian Resistensi Insulin (Stern SE, 2005) dengan cara menghitung insulin puasa dan glukosa puasa, rumus yang digunakan adalah sebagai berikut :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{KADAR GLUKOSA PUASA} \times \text{KADAR INSULIN PUASA}}{22.5}$$

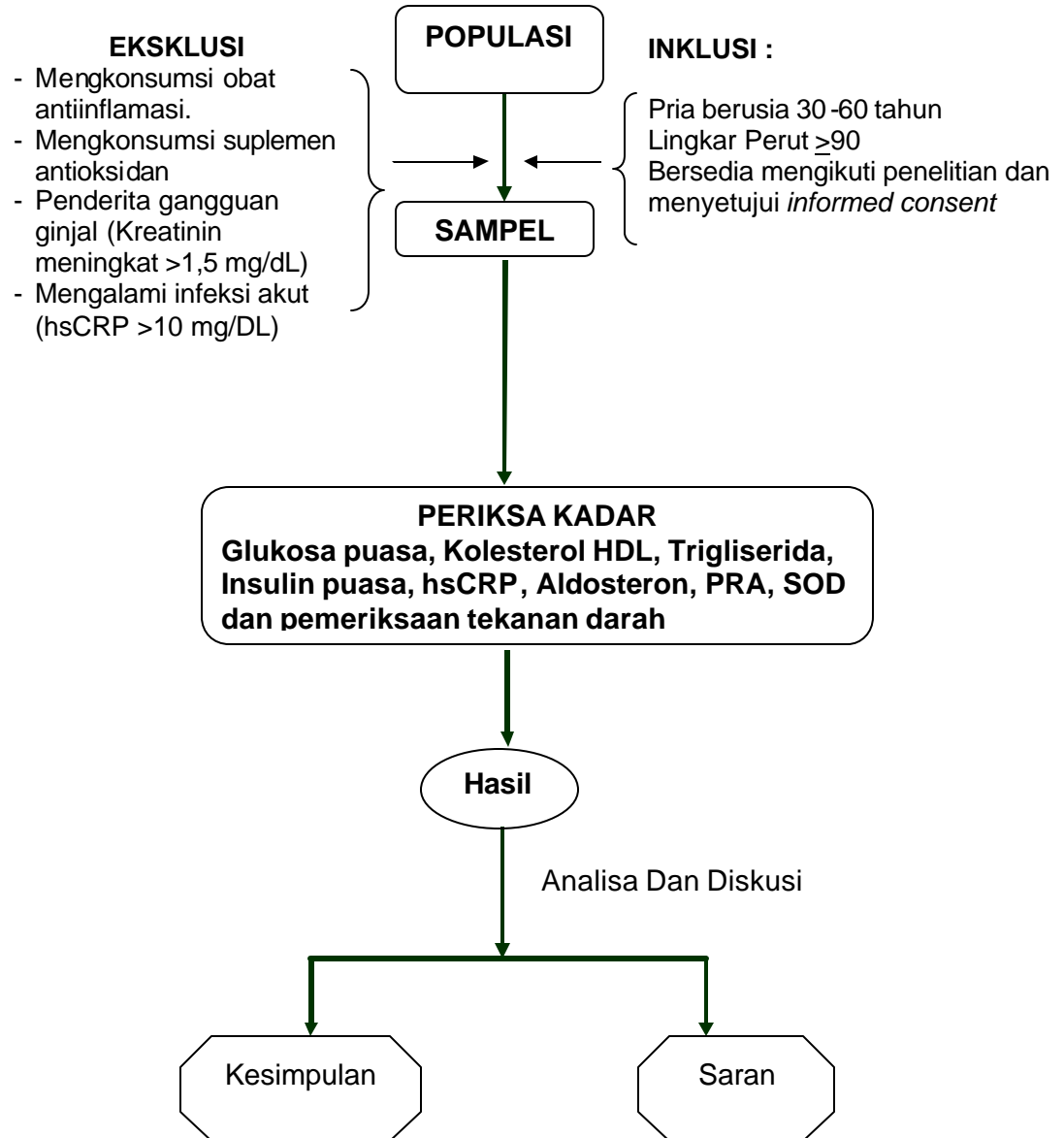
Insulin Puasa digunakan dengan metode chemiluminescent dengan alat immulite one.

Jika kadar HOMA IR >3.60 berarti diasumsikan sudah terjadi Resistensi Insulin. (Stern SE, 2005)

H. Persetujuan Etika Penelitian Dan Tindakan Medik

Persetujuan tindakan medik diperoleh dengan terlebih dahulu menerangkan secara singkat latar belakang, tujuan dan manfaat penelitian, serta tindakan pengambilan darah kepada subyek atau keluarga subyek. Penderita kemudian menandatangani *informed consent* yang telah disediakan.

I. ALUR PENELITIAN



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil pemeriksaan fisik, biokimiawi dan wawancara terhadap subjek penelitian diperoleh karakteristik seperti yang dirangkum pada Tabel 1. Sampel penelitian adalah pria dewasa dengan obesitas sentral .

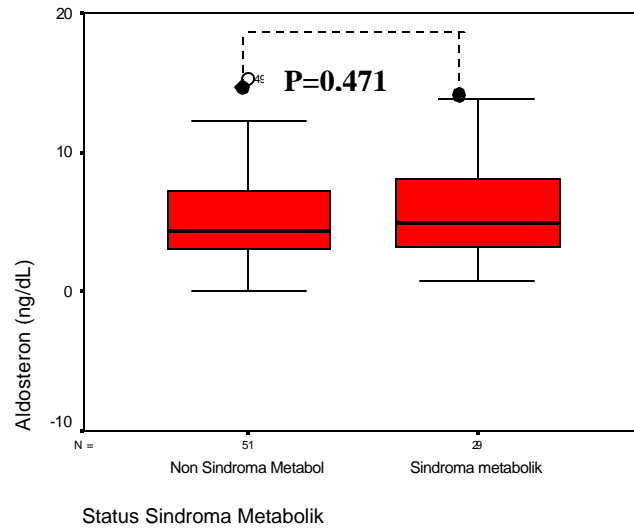
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Parameter	MEAN			P
	Obese	Non SM	SM	
N	80	51	29	-
Umur (Tahun)	40,7 ±8,2	40,7±7,7	40,9±9,1	0,913
Lingkar Perut (cm)	99,28± 7,83	98,78±7,42	100,17±8,57	0,450
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	115,4 ± 10,5	113,5±9,4	118,8±11,6	0,31
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	79,1± 8,02	77,6±6,7	81,7 ±9,4	0,28
Berat Badan (Kg)	80,6 ± 10,9	79,9±9,8	81,9±12,8	0,453
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	28,66 ± 3,53	28,53±2,97	28,9±4,40	0,663
Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	88,62 ± 11,58	86,58±8,26	92,20±15,35	0,036
Kolesterol HDL (mg/dL)	42,47 ± 7,82	45,72±7,62	36,75±3,99	<0,0001
Trigliserida (mg/dL)	165,38 ±82,40	132,49±49,10	223,24±96,97	<0,0001
SOD (U/gHb)	1293,4 ± 175,3	1296,8±185,9	1287,4±157,7	0,819
hsCRP (mg/L)	2,279 ± 1,536	2,180±1,572	2,453±1,481	0,449
Insulin	9,22 ± 6,99	7,83±3,81	11,69±10,12	0,017
HOMA – IR	2,12 ± 2,06	1,69±0,88	2,88±3,11	0,013
PRA (ng/mL/jam)	2,45±2,01	2,54 ±2,10	2,29±1,85	0,559
Aldosteron	5,51±3,50	5,29 ±3,33	5,88±3,81	0,471

Hasil dari Tabel 1 menunjukkan bahwa umur, lingkar pinggang, indeks masa tubuh, status merokok, tekanan darah sistol dan diastol kadar kreatinin serta natrium tidak berbeda antara subyek SM dan non SM dengan nilai $P > 0.05$. Nilai Glukosa puasa, kolesterol HDL, trigliserida, dan HOMA IR berbeda secara bermakna diantara kedua kelompok. Sedangkan nilai Aldosteron dan PRA tidak berbeda secara bermakna diantara 2 kelompok tersebut.

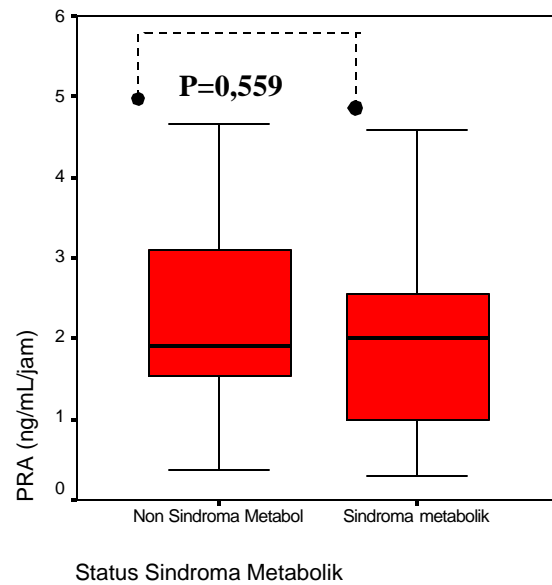
Dari tabel 1 diketahui bahwa rata-rata kadar kreatinin subyek adalah $0,93 \pm 0,13$ mg/DL, subyek yang mempunyai kadar kreatinin $> 1,5$ mg/dL dieksklusi. Distribusi frekuensi Lingkar Pinggang, Aldosteron, PRA, SOD, dan hsCRP mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji statistik *unpaired ttest* untuk membedakan rerata antara kelompok SM dan non SM. Rerata konsentrasi PRA lebih tinggi pada kelompok non SM dibandingkan SM ($2,54 \pm 2,10$ vs $2,29 \pm 1,85$ ng/mL/jam). Rerata konsentrasi Aldosteron lebih tinggi pada kelompok SM dibandingkan non SM ($5,29 \pm 3,33$ ng/dL vs $5,88 \pm 3,81$).

Distribusi HOMA IR tidak mengikuti distribusi normal sehingga dilakukan transformasi dalam bentuk logaritma. Rerata HOMA IR pada kelompok SM lebih tinggi dari kelompok non SM ($2,87 \pm 3,10$ vs $1,69 \pm 0,88$) dengan $p < 0,05$.



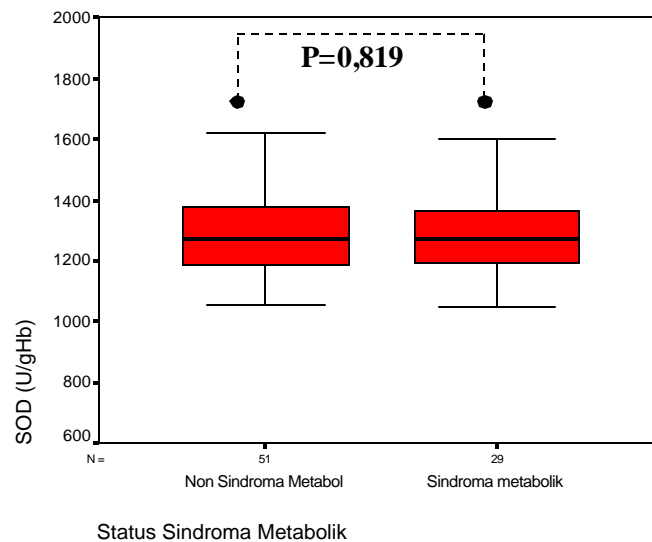
Gambar 6. Perbedaan Kadar Aldosteron pada kelompok SM dan non SM

Dari Gambar 6 terlihat tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok SM dan non SM



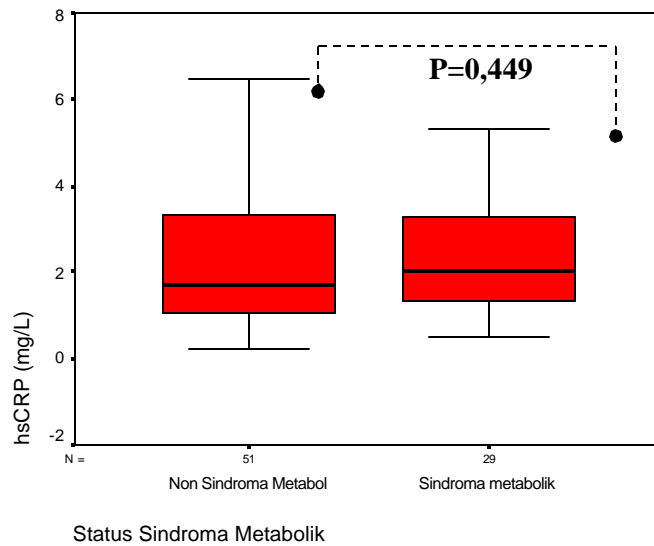
Gambar 7. Perbedaan kadar PRA pada kelompok SM dan non SM

Gambar 7 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kadar PRA pada kelompok SM dan non SM.($P=0.393$), serta tidak ada perbedaan bermakna secara statistik aktivitas SOD pada kedua kelompok $P=0,819$.(Gambar 8)



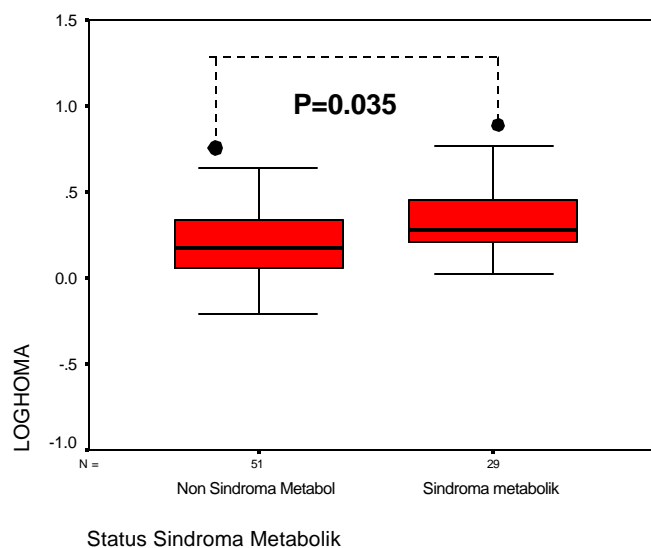
Gambar 8. Perbedaan aktivitas SOD pada kelompok SM dan non SM

Kadar hsCRP juga tidak mengalami perbedaan bermakna antara kelompok SM dan non SM ($2,180 \pm 1,572$ mg/L vs $2,453 \pm 1,481$ mg/L) dengan $P=0,449$, terlihat pada gambar 9.



Gambar 9. Perbedaan kadar hsCRP pada kelompok SM dan non SM

Sedangkan terdapat perbedaan yang bermakna antara log HOMA IR pada kelompok non SM dan SM ($0,168 \pm 0,23$ vs $0,311 \pm 0,35$) dengan nilai $p=0,035$



Gambar 10. Perbedaan nilai Log HOMA IR pada kelompok SM dan non SM

Hubungan antara PRA, Aldosteron, SOD, hsCRP, dan HOMA IR pada Obesitas Sentral

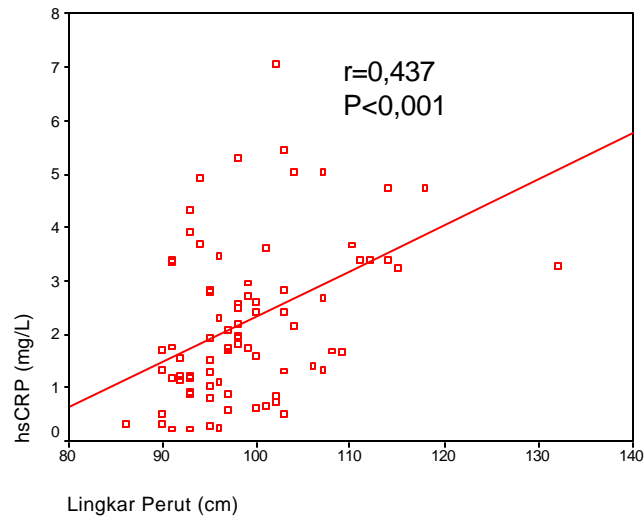
Analisi hubungan antara antara PRA, SOD, hs CRP pada Obesitas sentral menggunakan analisis uji korelasi *Pearson* untuk variable yang terdistribusi normal. Untuk nilai HOMA IR karena tidak terdistribusi normal maka ditransformasikan ke dalam bentuk logaritmik. Untuk pengujian korelasi PRA, SOD, hsCRP dan HOMA IR pada kelompok SM dan non SM menggunakan uji korelasi spearman. Hasil uji korelasi dapat dilihat pada Tabel 2,3, dan 4

Tabel 2 : Korelasi antara variabel PRA, SOD, hsCRP dan HOMA IR terhadap komponen SM pada sampel pria obese

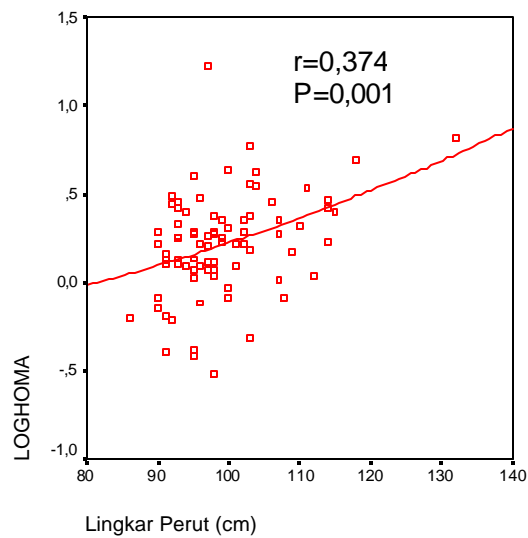
Parameter	Aldosteron	PRA	SOD	hsCRP	Log HOMA
	r	r	r	r	r
PRA	0,389**	1	0,220*	-0,95	0,08
Aldosteron	1	0,389*	-0,121	0,040	0,034
Log HOMA IR	0,034	0,168	0,176	0,303**	1
Lingkar Perut	0,014	-0,118	0,08	0,437*	0,374**
Tekanan darah Sistol	-0,047	-0,133	0,119	-0,123	0,054
Tekanan darah diastole	-0,083	-0,014	0,101	-0,134	0,08
HDL	-0,165	0,273*	0,51	-0,167	-0,150
Glukosa darah puasa	-0,173	0,033	0,153	-0,021	0,627**
Trigliserida	0,234**	0,037	0,33	-0,11	0,287**
SOD	-0,121	0,220*	1	-0,22	0,176
hsCRP	0,040	0,044	-0,022	1	0,303**
IMT	-0,060	-0,121	-0,62	0,387*	0,382**
Kreatinin	0,044	-0,119	-1,86	-0,92	0,089
Resistensi Insulin	0,137	0,089	-0,038	0,020	0,598**

* Korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.05

** Korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.01



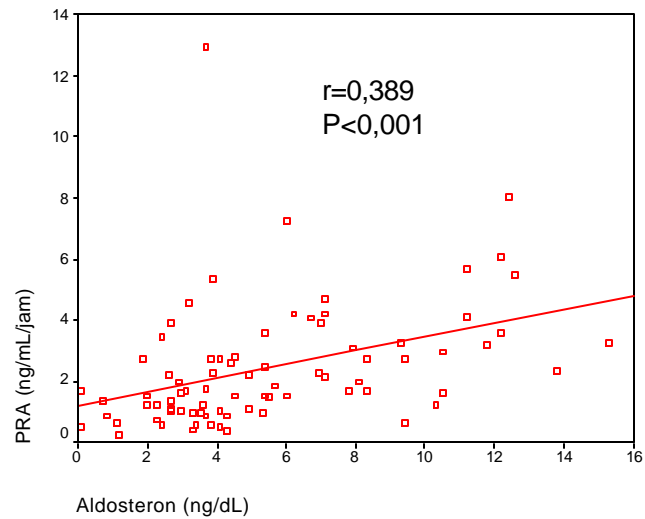
Gambar 11. Hubungan antara Lingkar perut dengan hsCRP pada pasien obesitas sentral



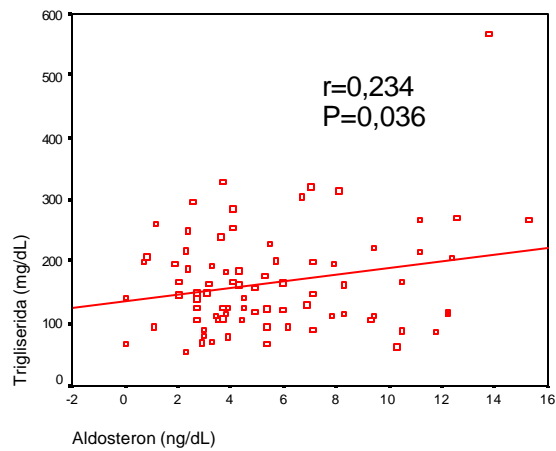
Gambar 12. Hubungan antara Lingkar Perut dengan Log HOMA IR pada pasien dengan obesitas sentral

Dari Gambar 11 dan Gambar 12 memperlihatkan hubungan yang signifikan antara lingkar perut dengan hsCRP dan HOMA IR

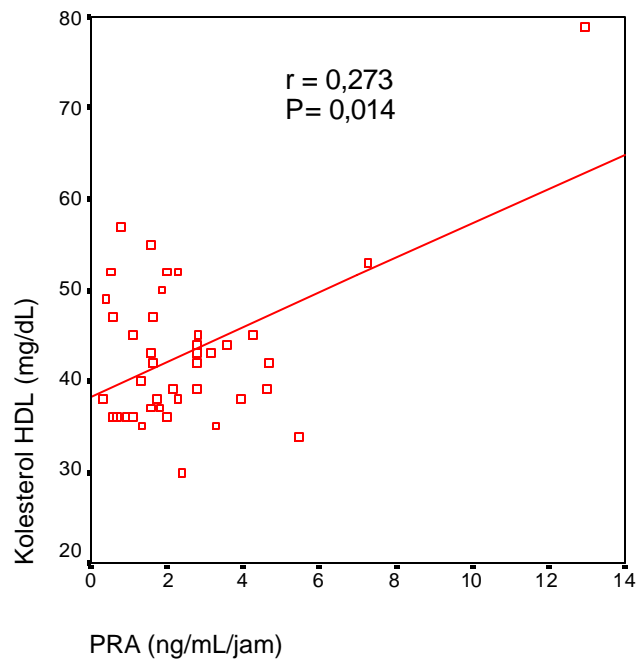
Gambar 13 menunjukkan bahwa aldosteron berkorelasi positif dengan PRA ($r=0,389$ $P<0,001$) pada subyek pria obese.



Gambar 13. Hubungan antara Aldosteron dengan PRA pada pria obese

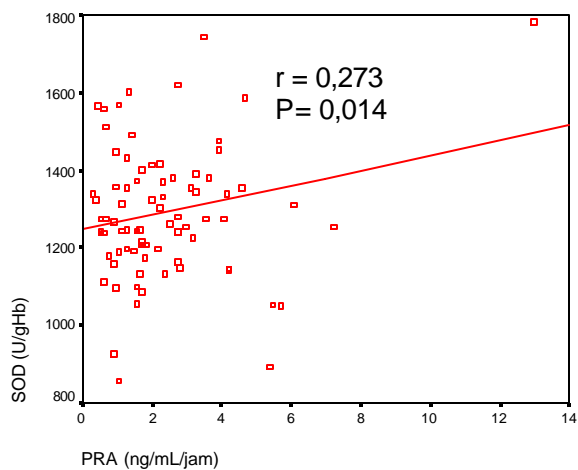


Gambar 14. Hubungan antara Aldosteron dengan Triglicerida pada pria obese



Gambar 15. Hubungan antara konsentrasi PRA dengan kolesterol HDL pada pria obese

Aktivitas SOD hanya berkorelasi dengan PRA ($r=0.220$) seperti terlihat pada Gambar 15. hsCRP berkorelasi dengan beberapa parameter yaitu Log HOMA IR, lingkar perut, dan indeks massa tubuh. Sedangkan log HOMA IR berkorelasi dengan banyak parameter yaitu : lingkar perut, glukosa darah, trigliserida, hsCRP, dan indeks masa tubuh



Gambar 16. Hubungan antara konsentrasi PRA dengan aktivitas SOD pada pria obese

Untuk melihat korelasi diantara kelompok non SM dengan PRA dan aktivitas SOD dapat dilihat dari Tabel 3.

Tabel 3. Korelasi antara PRA, SOD, hsCRP dan HOMA IR dengan beberapa komponen pada kelompok non SM

Parameter	Aldosteron	PRA	SOD	hsCRP	Log HOMA IR
	r	r	r	r	r
PRA	0,259	1	0,281	0,015	0,135
Aldosteron	1	0,259	-0,144	0,203	-0,065
Log HOMA	-0,065	-0,012	0,078	0,370*	1
Insulin	0,029	0,112	0,049	0,401*	0,970**
Lingkar Perut	0,252	-0,039	-0,046	0,445**	0,328*
Tekanan darah Sistol	-0,034	-0,147	0,061	-0,94	0,122
Tekanan darah diastole	-0,069	-0,023	-0,038	-0,147	-0,222
HDL	-0,066	0,403**	-0,252	-0,156	-0,085
Glukosa darah puasa	-0,249	-0,097	-0,098	0,094	0,442**
Trigliserida	0,161	0,034	0,344*	0,41	0,319*
SOD	-0,144	0,275	1	0,012	0,078
hsCRP	0,203	-0,051	0,012	1	0,370**

* Korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.05

** Korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.01

Dari Tabel 3 terlihat bahwa PRA berkorelasi positif dengan kolesterol HDL ($r= 0,403$) dan SOD yang berkorelasi dengan salah satu parameter yaitu trigliserida ($r = 0,344$) pada individu non SM. Terlihat juga bahwa hsCRP berkorelasi signifikan dengan Log HOMA IR ($r=0,370$), Insulin ($r=0,401$) dan Lingkar Perut ($r=0,445$), sedangkan Log HOMA IR berkorelasi dengan Lingkar Perut ($r=0,328$), glukosa darah puasa ($r=0,442$), trigliserida ($r=0,319$) dan hsCRP($r=0,370$)

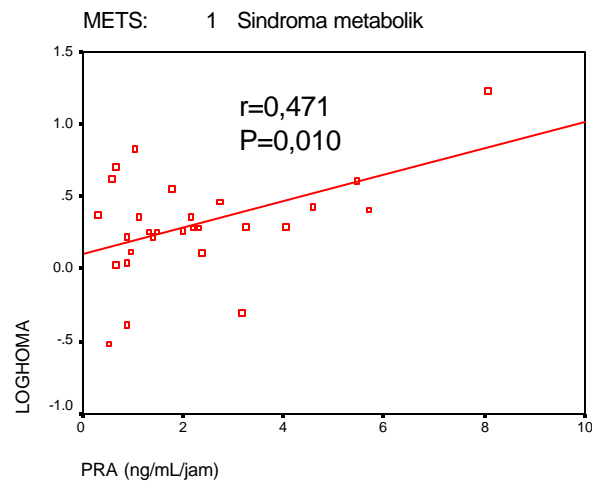
Tabel 4 . Korelasi antara PRA, SOD, hsCRP dan HOMA IR pada kelompok SM

Parameter	Aldosteron	PRA	SOD	hsCRP	Log HOMA IR
	r	r	r	r	r
PRA	0,646**	1	-0,043	-0,015	0,471*
Aldosteron	1	0,646**	-0,077	-0,248	0,098
Log HOMA	0,098	0,471*	0,038	0,284	1
Insulin	0,250	0,605**	0,017	0,312	0,966*
Lingkar Perut	-0,323	-0,246	0,146	0,367	0,422*
Tekanan darah Sistol	-0,115	-0,086	0,308	-0,008	-0,105
Tekanan darah diastole	-0,150	0,035	0,345	-0,112	-0,86
HDL	-0,411*	-0,119	0,152	0,09	-0,030
Glukosa darah puasa	-0,166	0,214	0,237	0,044	0,614**
Trigliserida	0,292	0,144	0,220	-0,021	0,289
SOD	-0,077	-0,043	1	0,049	0,038
hsCRP	-0,248	-0,015	0,049	1	0,284

* korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.05

** korelasi signiikan pada tingkat kemaknaan 0.01

Dari Tabel 4 Aldosteron berkorelasi positif dengan PRA ($r=0,646$) dan berkorelasi negatif dengan kolesterol HDL ($r=-0,411$). Sedangkan PRA berkorelasi dengan Aldosteron ($r=0,646$). PRA juga berkorelasi dengan Log HOMA ($r=0,471$ $P=0,010$) hal ini dapat dilihat pada gambar 17. dan Insulin pada kelompok SM. SOD dan hsCRP tidak berkorelasi dengan parameter apapun pada kelompok pasien SM.



Gambar 17. Hubungan antara konsentrasi PRA dengan log HOMA pada kelompok SM

Bila sampel kita bagi menjadi kelompok yang normotensi dan hipertensi, maka terdapat 17 orang yang termasuk Hipertensi dan 63 orang yang termasuk ke dalam normotensi.

Tabel 5. Korelasi antara Aldosteron, PRA dan SOD dengan berbagai parameter pada kelompok normotensi

Parameter	Aldosteron	PRA	SOD	hsCRP	Log HOMA IR
	r	r	r	r	r
Aldosteron	1	0,312*	-0,173	0,166	0,018
PRA	0,312*	1	0,253*	0,052	0,117
Log HOMA	0,018	0,117	0,078	0,350**	1
Insulin	0,081	0,182	0,003	0,321*	0,930**
Lingkar Perut	0,070	-0,076	-0,036	0,423**	0,399**
Tekanan darah Sistol	-0,148	-0,166	-0,138	-0,070	0,065
Tekanan darah diastole	-0,193	-0,065	0,154	-0,056	0,055
HDL	-0,196	0,344**	0,131	0,168	-0,159
Glukosa darah puasa	-0,245	-0,002	0,002	-0,047	0,436**
Trigliserida	0,338*	0,031	0,014	-0,080	0,277*
SOD	-0,173	0,253*	1	-0,047	0,078
hsCRP	0,166	0,052	-0,080	1	0,350**

* korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.05

** korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.01

Dari Tabel 5 terlihat bahwa Aldosteron berkorelasi dengan PRA ($r=0,312$) dan trigliserida ($r=0,338$). Sedangkan PRA berkorelasi dengan kolesterol HDL ($r=0,344$) dan SOD ($0,253$).

Tabel 6. Korelasi antara Aldosteron, PRA, hsCRP dan HOMA IR dengan beberapa komponen pada kelompok hipertensi

Parameter	Aldosteron	PRA	SOD	hsCRP	Log HOMA IR
	r	r	r	r	r
Aldosteron	1	0,684**	0,060	-0,505*	0,090
PRA	0,684**	1	0,099	-0,483*	0,329
Log HOMA	0,090	0,329	0,416	0,228	1
Insulin	0,380	0,638**	0,415	-0,226	0,842**
Lingkar Perut	-0,224	-0,304	0,181	0,507*	0,345
Tekanan darah Sistol	0,471	0,035	0,213	-0,617	-0,060
Tekanan darah diastole	0,680**	0,608**	0,173	-0,374	0,083
HDL	-0,063	0,135	-0,340	-0,229	0,129
Glukosa darah puasa	-0,021	0,151	0,468	0,285	0,893**
Trigliserida	-0,227	0,046	0,221	0,247	0,366
SOD	0,060	0,099	1	0,196	0,416
hsCRP	-0,505*	-0,483**	0,196	1	0,825**

korelasi signifikan pada tingkat kemaknaan 0.05

** korelasi signiikan pada tingkat kemaknaan 0.01

Dari Tabel 5 dan 6 terlihat bahwa pada orang yang normotensi Lingkar perut searah dengan kadar aldosteron ($r=0,200$ $P=0,116$) dan PRA ($r=0,025$ $P=0,07$), sedangkan pada orang yang hipertensi lingkar perut berbanding terbalik dengan kadar Aldosteron ($r=-0,435$ $P=0,081$) dan PRA ($r=-0,247$ $P=0,339$). Sedangkan pada orang yang hipertensi kadar PRA berbanding terbalik dengan kadar hsCRP ($r=-0,505$ $P=0,008$)

B. Pembahasan

Hasil utama penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara Aldosteron dan PRA dengan inflamasi (hsCRP) dan resistensi insulin (HOMA IR) pada pria dewasa dengan obesitas sentral, dan juga tidak ada hubungan antara aktivitas SOD dengan inflamasi (hsCRP) dan resistensi Insulin (HOMA IR) pada pria dewasa dengan obesitas sentral. Terlihat bahwa rata-rata kadar PRA pada kelompok SM lebih rendah dibandingkan kelompok non SM serta rata-rata kadar aktivitas SOD pada SM lebih rendah dibandingkan dengan non SM. Kadar aldosteron lebih tinggi pada kelompok SM dibandingkan dengan non SM. Adanya hubungan antara hsCRP dengan lingkaran perut pada kelompok pria obese non SM menunjukkan bahwa telah terjadi keadaan inflamasi pada pria obese sebelum terjadinya keadaan SM.

Dari Gambar 11 dan Gambar 12 terlihat bahwa lingkaran perut berhubungan dengan hsCRP ($r=0,437$ $P<0,001$) dan log HOMA IR ($r=0,374$ $P=0,001$). Sesuai dengan teori bahwa kondisi obesitas sentral berhubungan dengan peningkatan lingkaran perut, berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah, yang mengakibatkan produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fasa akut dan aktivasi sinyal proinflamasi (Wellen, 2005). CRP merupakan reaktan fasa akut yang merupakan penanda inflamasi dalam tubuh. Peningkatan kadar CRP berhubungan

dengan obesitas sentral, sindrom resistensi insulin, sensitivitas insulin. (Forouhi, 2001).

Tabel 2 menunjukkan bahwa HOMA IR berkorelasi dengan peningkatan lingkaran pinggang, Glukosa darah, trigliserida, hsCRP, dan Indeks Massa Tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa meningkatnya nilai resistensi insulin (HOMA IR) seiring dengan peningkatan lingkaran perut, hsCRP, glukosa darah, dan trigliserida pada pria obese. Hubungan masing-masing variabel akan dibahas satu-persatu.

1. Analisis hubungan PRA dengan inflamasi dan resistensi insulin.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak adanya korelasi antara PRA dengan inflamasi ataupun resistensi insulin. Dan juga tidak ada perbedaan bermakna nilai PRA pada kelompok SM dan non SM. Sedangkan korelasi signifikan terlihat pada PRA dengan aldosteron ($r=0,389$ $P<0,001$).

Jika kita membagi subyek menjadi 2 kelompok yaitu SM dan non SM, dari Gambar 17 terlihat bahwa PRA berkorelasi positif dengan log HOMA IR ($r=0,471$, $P=0,010$) pada kelompok SM. Pada tumpukan lemak terjadi peningkatan ekspresi dari sistem RAS termasuk diantaranya Angiotensinogen, Renin dan ACE. Blokade dari RAS diketahui dapat meningkatkan jumlah *small newly differentiated adiposit*. Sel adiposit ini lebih sensitive terhadap insulin dibandingkan dengan sel adiposit yang matang (Janke, 2002). Sehingga peningkatan RAS akan memicu

penurunan sel adiposit yang sensitive terhadap insulin, sehingga dapat meningkatkan kejadian resistensi insulin.

Dari Tabel 2 terlihat bahwa PRA berhubungan positif dengan kolesterol HDL ($r=0.493;P<0.01$). Hasil ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Allikmets K, 1996, yang menyatakan bahwa PRA berkorelasi negatif dengan kolesterol HDL. Nilai PRA berhubungan dengan kemampuan differensiasi adipogenik sel preadiposit. Peningkatan ekspresi renin pada sel lemak akan menurunkan kemampuan differensiasi adipogenik, sehingga terjadi manifestasi pembesaran sel adiposit. Hal ini menginisiasi penyimpanan lemak yang berlebih pada organ hati, otot dan pankreas dan terjadi gangguan metabolisme lemak. (Janke, 2002). Pada kasus ini diduga tidak terjadi inisiasi penyimpanan sel lemak pada organ hati sehingga tidak terjadi gangguan metabolisme lemak, dan nilai kolesterol HDL tidak turun.

Dalam penelitian ini terlihat bahwa PRA berhubungan dengan aktivitas SOD. PRA juga berhubungan dengan lingkar perut pada kelompok SM. Menurut Furukawa, 2004, penurunan aktivitas enzim antioksidan (SOD) berhubungan dengan kejadian SM. Lingkar perut merupakan salah satu syarat kejadian SM. Sehingga dapat dikatakan bahwa PRA berhubungan secara tidak langsung dengan kejadian SM.

Pemeriksaan *Plasma Renin Activity* (PRA) dilakukan pada posisi duduk. Didalam KIT insert dinyatakan bahwa nilai normal untuk pemeriksaan PRA dalam kondisi berbaring dan berdiri, tidak ada nilai

normal untuk pemeriksaan PRA dalam posisi duduk. Akan tetapi penelitian pada 15 individu sehat menyimpulkan bahwa tidak ada perubahan pada konsentrasi PRA dari posisi berbaring ke posisi duduk (Young's effect online, [www. Fxol.org](http://www.Fxol.org)).

Perlu diperhatikan bahwa ada beberapa hal yang berpengaruh pada pemeriksaan PRA yaitu asupan natrium, postur tubuh saat pengambilan sampel, waktu pengambilan sampel, dan juga konsumsi obat-obatan hipertensi. Pengukuran PRA berdasarkan banyaknya angiotensin I yang terbentuk. Sedangkan kita ketahui bahwa cathepsin D juga berperan dalam perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I. Dalam penelitian ini tidak dilakukan pengukuran cathepsin D sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

2. Analisis hubungan Aldosteron dengan Inflamasi, Resistensi Insulin dan komponen SM.

Aldosteron pada penelitian ini tidak berkorelasi secara signifikan dengan hsCRP, HOMA IR maupun SOD. Akan tetapi Aldosteron mempunyai korelasi yang signifikan dengan kadar PRA ($r=0,389$) dan kadar Trigliserida ($r= 0,234$). Sehingga dapat terlihat bahwa seiring dengan penambahan aldosteron kadar trigliserida juga bertambah. Hal ini menunjukkan bahwa Aldosteron berhubungan dengan salah satu komponen sindrom metabolik. Kontrol sekresi aldosteron sendiri sangatlah kompleks. Diketahui bahwa Angiotensin II merupakan regulator utama dari

aldosteron, banyak penelitian *clinical trial* menggaris bawahi peranan aldosteron tidak pada renin angiotensin system, contohnya dari studi menunjukkan bahwa obat Spironolakton (penghambat reseptor aldosteron) diketahui dapat menurunkan resiko kematian kardiovaskular dibandingkan dengan plasebo.(Connel 2005). Selain itu dijelaskan bahwa pada kejadian peningkatan sel adiposit terjadi peningkatan ekspresi dari Renin Angiotensin sistem. Terjadi peningkatan Angiotensin II yang mempengaruhi penurunan kemampuan differensiasi adipogenik sehingga mendorong penyimpanan lemak yang berlebih pada organ lain seperti hati, otot dan pankreas. Sehingga terjadilah gangguan metabolisme glukosa, terjadilah peningkatan trigliserida.

Tekanan darah diastol dalam penelitian ini berhubungan dengan Aldosteron ($r=0,684;P=0,002$) dan PRA ($r=0,680;P=0,003$) dalam kelompok hipertensi. Ekspresi dari angiotensinogen dan enzim RAS terlihat dalam jaringan adiposa. Fungsi dari angotensin yang diproduksi oleh lokal jaringan lemak diduga berpengaruh dalam regulasi pertumbuhan jaringan adiposa dan metabolisme lemak. Angiotensin yang diproduksi oleh jaringan lemak diduga merupakan faktor yang berkontribusi dalam hubungan antara obesitas dan hipertensi. (Karlsson C, 1998). Jadi dalam hal ini berarti terbukti bahwa kadar PRA dan aldosteron yang diukur di sirkulasi, dipengaruhi oleh sistem lokal RAS dari jaringan lemak, yang berpengaruh terhadap kejadian hipertensi.

3. Analisis hubungan SOD dengan Inflamasi, Resistensi Insulin dan komponen SM

Aktivitas enzim SOD pada penelitian ini tidak berkorelasi secara statistik dengan SM. Hal ini dapat terjadi akibat mekanisme kompensasi terhadap peningkatan ROS dengan cara peningkatan aktivitas SOD atau kofaktor dari eNOS (Tarpey and Fridovich 2001). Kecenderungan hasil SOD pada kelompok SM lebih rendah dibandingkan dengan non SM (1287 v.s 1296). Hal ini dapat terjadi karena seiring dengan adanya peningkatan gangguan metabolik aktivitas SOD akan menurun.

Berdasarkan pada Tabel 2 terlihat bahwa SOD tidak berkorelasi dengan hsCRP. Tetapi terlihat nilai SOD cenderung berbanding terbalik dengan hsCRP, yang ditunjukkan dengan nilai minus pada koefisien korelasi ($r=-0.22$). Hal ini sesuai dengan teori, bahwa pada obesitas akan memacu terjadinya peningkatan ROS, TNF α , PAI-1 yang menandakan terjadinya oksidatif stress dan inflamasi. Peningkatan ROS ini akan mendorong terjadinya penurunan enzim antioksidan diantaranya SOD dan kondisi inflamasi ditandai dengan adanya peningkatan hsCRP.

Dalam penelitian ini aktivitas SOD juga tidak berkorelasi dengan resistensi Insulin dan SM, meskipun terlihat bahwa aktivitas SOD cenderung berbanding terbalik dengan resistensi insulin ($r=-0,038$) dan kejadian SM ($r= -0,026$). Peningkatan produksi ROS dari tumpukan lemak akan menyebabkan terjadinya penurunan aktivitas SOD dan peningkatan

stress oksidatif secara sistemik, sehingga memungkinkan terjadinya kenaikan kejadian resistensi insulin dan kejadian SM (Furukawa, 2004).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa SOD pada SM secara sistemik tidak berbeda tetapi pada lokal jaringan adiposa dapat berbeda. Ekspresi dan aktivitas enzim *scavenger* ROS (SOD, GPx dan Katalase) sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan (Wolin 2000). SOD sendiri terdapat dalam 3 isoform, pada penelitian ini isoform yang diukur adalah yang terdapat dalam membran eritrosit yaitu SOD (CuZn-SOD). Diketahui bahwa olahraga dapat menginduksi perubahan enzim antioksidan, tidak pada otot skelet saja, tapi juga di jaringan lain. Di eritrosit olahraga aerobik dapat meningkatkan enzim SOD dan GPx (Selamoglu, 2000 dan Miyazaki, 2001). Variasi genetik juga sangat berperan terhadap aktivitas dan ekspresi SOD. Pada penelitian ini tidak ada kontrol terhadap variasi genetik.

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa SOD berkorelasi positif dengan PRA ($r= 0.220$, $P<0.05$) dengan kata lain seiring dengan peningkatan SOD, konsentrasi PRA pun meningkat. PRA berhubungan dengan regulasi tekanan darah dan hipertensi. Hipertensi dapat mempengaruhi mekanisme pertahanan antioksidan pada sistem organ dan terutama sistem kardiovaskular. Dikemukakan bahwa stress oksidatif dan kerusakan vaskular pada hipertensi sangatlah berhubungan (Berry, 2001). Adanya perubahan polimorfisme pada promotor beberapa enzim antioksidan dalam tubuh berhubungan dengan hipertensi esensial.

Perubahan tersebut memungkinkan terjadinya peningkatan anion superoksida pada jaringan yang rusak. Peningkatan tersebut mungkin bertanggung jawab terhadap beberapa abnormalitas, termasuk efek signalling Ca^{2+} dan tekanan darah (Pogan, 2001).

PRA berhubungan dengan pelepasan angiotensin II. Angiotensin II berpengaruh pada proses adipogenesis. Peningkatan PRA berpengaruh pada peningkatan Angiotensin II. Angiotensin II yang menginduksi terjadinya hipertensi dimediasi oleh peningkatan superoksida anion. Peningkatan superoksida dapat mempengaruhi peningkatan tekanan darah melalui sintesis NO. SOD dapat berpengaruh terhadap peningkatan sintesis dan waktu paruh NO. Sehingga peningkatan PRA berpengaruh secara tidak langsung terhadap peningkatan aktivitas SOD, hal ini terjadi sebelum terjadinya SM.

Jika sudah terjadi SM, maka hubungan antara SOD dan PRA berbanding terbalik ($r=-0,043$). Sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Furukawa, 2004 bahwa peningkatan akumulasi lemak akan meningkatkan stress oksidatif sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan, salah satunya adalah SOD. Peningkatan akumulasi lemak juga dapat meningkatkan ekspresi Renin, dan menurunkan sensitivitas insulin yang berpengaruh terhadap kejadian SM.(Strazullo, 2004). Sehingga pada kejadian SM diduga nilai PRA akan berbanding terbalik dengan aktivitas SOD.

Dari Tabel 2 terlihat bahwa terdapat hubungan yang kuat antara resistensi insulin (HOMA IR) dengan Lingkar Perut, Glukosa darah puasa, Trigliserida, hsCRP, dan IMT. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian yang sebelumnya bahwa memang seiring dengan meningkatnya tumpukan lemak jaringan adiposa visceral, ditandai dengan peningkatan lingkar perut, maka akan terjadi pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi, yang berpengaruh pada peningkatan protein fasa akut dan terjadinya stress oksidatif. Hal tersebut akan mempengaruhi terjadinya resistensi insulin.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan penelusuran literatur dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak terdapat hubungan langsung antara Aldosteron dengan resistensi insulin dan inflamasi.
2. Peningkatan Aldosteron mempengaruhi peningkatan kadar trigliserida sehingga meningkatkan kejadian sindrom metabolik
3. Sebelum terjadi hipertensi kadar aldosteron searah dengan kadar inflamasi, akan tetapi setelah terjadi hipertensi keadaannya cenderung berbanding terbalik.
4. PRA berhubungan dengan kejadian sindrom metabolik melalui jalur resistensi insulin.
5. Terdapat hubungan antara PRA dan HDL pada pria obese kelompok SM dan kelompok normotensi

B. Saran

1. Perlu diteliti lebih lanjut pengukuran kadar cathepsin D dalam hubungannya dengan pengukuran PRA.
2. Penelitian ini membuka peluang penting dalam penentuan target terapi terhadap kelompok SM yang berkaitan dengan inhibisi sistem Renin Angiotensin, dan juga pengobatan dengan antioksidan.

DAFTAR RUJUKAN

- Anderson, P.J., Critchley, J.A., and Chan, J.C. 2001. Factor Analysis of the Metabolic Syndrome: Obesity vs Insulin Resistance as the Central Abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25: 1782-1790.
- Bochud, M., Nussberger, J., and Bovet, P. 2006. Plasma Aldosterone is Independently Associated with the Metabolic Syndrome. *Hypertension.* 48: 239-245.
- Carr, D.B., Utzschneider, K.M., and Hull, R.L. 2004. Intra Abdominal Fat is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 53 (8): 2087-2094.
- Dandona, P., Aljada, A., Chaudhari, A., Mohanty, P. and Garg R. 2005. Metabolic Syndrome, A Comprehensive Perspective Based on Interactions between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation.* 111: 1448-1454.
- Dandona, P., Mohanty, P., Ghanim, H., Aljada, A., Browne, R., Hamouda, W., Prabhala. A., Afzal, A., and Garg, R. 2001. The Suppressive Effect of Dietary Restriction and Weight Loss in the Obese on the Generation of Reactive Oxygen Species by Leukocytes, Lipid Peroxidation, and Protein Carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 355-362.
- Droge, W. 2002. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 82: 47-95.
- Dunstan, D.W., Zimmet, P.Z., and Welborn, T.A. 2002. The Rising Prevalance of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care.* 25: 829-834.
- Egan, B.M., Papademetriou, V., Wofford, M., Calhoun, D., Fernandes, J., Riehle, J.E., Nesbitt, S., Mechelson, E., and Julius, S. 2005. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in the TROPHY sub-Study: Contrasting Views in Patient with High Normal Blood Pressure. *Am J Hypertens.* 18: 3-12.
- Forouhi, N.G., Sattar, N., and McKeigue, P.M. 2001. Relation of C-Reactive Protein to Body Fat Distribution and Features of the Metabolic Syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25: 1327-1331.

- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakamaya, O., Makishima, M., Matsuda M., and Shimomura S. 2004. Increased Oxidative Stress in Obesity and Its Impact On Metabolic Syndrome. *J Clin Invest* 12 : 1752-1761.
- Giacchetti, G., Faloia, E., Sardu, C., Camilloni, M.A., Mariniello, Gatti, C., Garrapa, G.G., Guerri, M., and Mantero F. 2000. Gene Expression of Angiotensinogen in Adipose Tissue of Obese Patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* . 24 (suppl 2): S142-143.
- Goodfriend, T.L., Kelley D.E., Goodpaster, B.H., and Winters, S.J. 1999. Visceral Obesity and Insulin Resistance are Associated with Plasma Aldosterone Levels in Women. *Obes Res*. 7: 355-362.
- Goodfriend, T.L., Egan, B.M., and Kelley, D.E. 1999. Plasma Aldosterone, Plasma Lipoprotein, Obesity, and Insulin Resistance in Humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 60: 401-405.
- Grundey, S.M., Hansen B., Smith S.C., Cleeman J.I., and Kahn R.A. 2004. Clinical Management of Metabolic Syndrome : Report of the American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 109: 551-556.
- Haenni, A., Reneland, R., Lind, R., and Lithell, H. 2001. Serum Aldosterone Changes During Hyperinsulinemia are Correlated to Body Mass Index and Insulin Sensitivity in Patient with Essential Hypertension. *J Hypertens*. 19:107-112.
- Hotamisligil, G.S. 2006. Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*. 444: 860– 867.
- HU, G., Qiao, Q., and Tuomilehto, J. 2004. Prevalance of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All Cause and Cardiovascular Mortality in Non Diabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 164: 1066-1076.
- International Diabetes Federation. 2005. Metabolic Syndrome-Driving the CVD Epidemic. (Online). ([www. idf.org](http://www.idf.org). diakses 12 Agustus 2007)
- International Diabetes Federation. 2005. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. (Online). (www. idf.org. diakses 12 Agustus 2007)

- Isomaa, B., Almgren, P., and Tuomi, T. 2001. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated with Metabolic Syndrome. *Diab Care*. 24: 683-689.
- Janke, J., Engeli, S., and Gorzelnik, K. 2002. Mature Adipocytes Inhibit in Vitro Differentiation of Human Preadipocytes via Angiotensin Type 1 Receptors. *Diabetes*. 51: 1699-1707.
- Laragh, J. 2001. Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. *Am J Hypertens*. 14: 307-310.
- Lind, L., Reneland, R., Andersson, P.E., Haenni, A., and Lithell, H. 1998. Insulin Resistance in Essential Hypertension is Related to Plasma Renin Activity. *J Hum Hypertens*. 12: 379-382.
- Lteiff, A.A., Han, K., and Mather, K.J. 2005. Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome Determinant of Endothelial Dysfunction in White and Blacks. *Circulation*. 112: 32-38.
- Rana, J.S., Nieuwdorp, M., Jukema, J.W., and Kestelein, J.P. 2007. Cardiovascular Metabolic Syndrome—An Interplay of Obesity, Inflammation, Diabetes and Coronary Heart Disease. *Diabetes Obes Metab*. 9: 218 – 232.
- Saad, M.F., Lilioja, S., and Nyomba, B.L. 1991. Racial Difference in Relation Between Blood Pressure and Insulin Resistance. *N Eng J Med*. 324: 733-739.
- Strazullo, P., Galletti, F., 2004. Impact of Renin-Angiotensin System on Lipid and Carbohydrate Metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 13:325-332.
- Senn, J.J., Klover, P.J., Nowak, I.A., Zimmers, T.A., Koniaris, L.G., Furlanetto, R.W., and Mooney, R.A. 2003. Suppressors of Cytokine Signaling 3 (SCOS-3), A Potential Mediator of Interleukin 6-Dependent Insulin Resistance in Hepatocytes. *J Biol Chem*. 278: 13740-13746.
- Stern, S.E., Williams, K., Ferrannini, E., DeFronzo, R.A., Bogardus C., and Stern, M.P. 2005. Identification of Individuals with Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes*. 54: 333-339.
- Selamoglu, S., and Turgay, F. 2000. Aerobic and Anaerobic Training Effects on the Antioxidant Enzymes of the Blood. *Acta Physiol*. 87: 267-273.

- Takebayashi, K., Aso, Y., and Inukai, T. 2004. Initiation of Insulin Therapy Reduces Serum Concentrations of High Sensitivity C- Reactive Protein in Patients With Type 2 Diabetes. *Metabolism*. 53: 693-699.
- Tarpey, M.M., and Fridovich, I. 2001. Methods of Detection of Vascular Reactive Species: Nitric Oxide, Superoxide, Hydrogen Peroxide and Peroxynitrite. *Circ Res*. 89: 224–236.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. 2002. *Circulation*. 106:3134-3135.
- Undurti, N. 2002. Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition ?. *Exp Biol Med*. 227: 989-997.
- Wellen, K.E., and Hotamisligil, G.S. 2005. Inflammation, Stress, and Diabetes. *J Clin Invest*. 115: 1111-1119.
- Wolin, M.S. 2000. Interaction of Oxidant with Vascular Signaling Systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 20: 1430–1442.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan untuk Peserta Penelitian

Saat ini Laboratorium Klinik Prodia dan Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin-Makassar, sedang melakukan penelitian yang berjudul :

Hubungan *Aldosteron, Plasma Renin Activity (PRA)* dan *Superoxide Dismutase (SOD)* dengan Inflamasi (*hsCRP*) dan Resistensi Insulin (*HOMA IR*) pada Pria Dewasa dengan Obesitas Sentral .

Penelitian ini berguna untuk memberikan pemahaman mengenai interaksi yang mungkin terjadi antara Aldosteron, PRA, dan SOD dengan inflamasi dan resistensi insulin pada penderita obesitas sentral, yang mungkin akan berkembang menjadi suatu keadaan bernama sindrom metabolik. Keadaan ini sangat berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru tentang obesitas dan sindrom metabolik serta dapat dilakukan pengobatan yang lebih efektif untuk keadaan ini.

Bapak-bapak mengalami obesitas sentral, karena itu diminta ikut serta dalam penelitian ini. Bila bersedia ikut, peneliti akan melakukan wawancara dan pengukuran lingkaran pinggang serta petugas Laboratorium akan melakukan pengukuran tekanan darah dan pengambilan darah sebanyak kurang lebih 20 mL, dari pembuluh darah di lengan Bapak dengan menggunakan jarum khusus yang steril dan sekali pakai.

Pengambilan darah ini akan dilakukan satu kali setelah Bapak berpuasa tidak makan atau minum (kecuali air putih) selama dua belas sampai empat belas jam dan juga tidak merokok. Sebelum dilakukan pengambilan darah, Bapak akan diminta untuk duduk selama kurang lebih 20 menit di tempat yang telah kami sediakan.

Pengambilan darah dari pembuluh darah lengan biasanya hanya menimbulkan rasa nyeri ringan, namun terkadang juga dapat terjadi bengkak dan warna biru yang baru sembuh setelah beberapa hari. Untuk mengantisipasi kami menyediakan salep khusus.

Hanya Bapak yang masuk dalam kriteria inklusi yang akan dilakukan pemeriksaan laboratorium lebih lengkap (Aldosteron, PRA, SOD, hsCRP, Glukosa Puasa, Insulin Puasa, Natrium, Kalium, Kreatinin, Glukosa Puasa, Kolesterol HDL dan Trigliserida), jika Bapak tidak memenuhi

kriteria inklusi penelitian maka kami hanya akan melakukan pemeriksaan fisik, Glukosa Puasa, Kreatinin, SOD, Kolesterol HDL dan Trigliserida, Natrium dan Kalium.

Pada penelitian ini, Bapak tidak dipungut biaya apapun. Semua biaya pemeriksaan fisik maupun laboratorium ditanggung oleh Laboratorium Klinik Prodia. Bapak bebas untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Bila Bapak memutuskan ikut, Bapak juga bebas untuk mengundurkan diri setiap saat tanpa konsekuensi apapun. Semua data penelitian ini akan diperlakukan secara rahasia, sehingga tidak memungkinkan orang lain untuk menghubungkannya dengan Bapak.

Bila Bapak bersedia ikut dalam penelitian ini, mohon kiranya surat persetujuan mengikuti penelitian ini dapat ditandatangani, dan selanjutnya kami akan mendata, melakukan wawancara, melakukan pemeriksaan fisik, dan pengambilan darah di pembuluh lengan. Bapak diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini.

Bila sewaktu-waktu membutuhkan penjelasan berkaitan dengan penelitian ini, Bapak dapat menghubungi peneliti, Hera Yuliana Intantri, S.Si, Apt di Laboratorium Klinik Prodia, Jl. Kramat Sentiong No.1, Jakarta Pusat atau melalui telp di nomor 021-3144182.

**Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian
(*Informed Consent*)**

Formulir Persetujuan

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :.....
Umur :.....
Alamat :.....

Telah diberi penjelasan oleh peneliti mengenai tujuan dan manfaat dari penelitian yang berjudul :

Hubungan *Aldosteron, Plasma Renin Activity (PRA)* dan *Superoxide Dismutase (SOD)* dengan Inflamasi (hsCRP) dan Resistensi Insulin (HOMA IR) pada Pria Dewasa dengan Obesitas Sentral

(Peneliti Hera Yuliana Intantri)

Semua penjelasan mengenai kemungkinan resiko dan manfaat dari penelitian telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bila masih memerlukan penjelasan, saya akan mendapatkan jawaban dari peneliti yang bersangkutan. Karenanya dengan menandatangani formulir ini, saya tidak berkeberatan untuk ikut serta dalam penelitian.

Jakarta,.....

(.....)

Lampiran 3. Lembar Wawancara Pasien

Lembar Wawancara Pasien Penelitian	
No. Pasien :	Tekanan Darah :
Nama Pasien :	Tinggi Badan :
Jenis Kelamin : Laki-laki / Perempuan	Berat Badan :
Umur :	Lingkar Perut :
Alamat :	Suhu Tubuh : Demam / Tidak Demam
:	Tanggal Wawancara :
Riwayat Penyakit yang Diderita	
- Hipertensi : ya / tidak Lamanya menderita hipertensi : <input type="checkbox"/> < 1 tahun <input type="checkbox"/> 1 - 5 tahun <input type="checkbox"/> > 5 tahun <input type="checkbox"/> Lainnya <input type="checkbox"/> Belum pernah diobati <input type="checkbox"/> Sedang diobati <input type="checkbox"/> Pernah diobati <input type="checkbox"/> Jenis obat	
- Diabetes : ya / tidak - Riwayat PJK : ya / tidak - Rematik/asam urat : ya / tidak - Hepatitis C kronik/Hep. Virus lain/penyakit liver : ya / tidak Lamanya menderita hepatitis <input type="checkbox"/> < 1 tahun <input type="checkbox"/> 1 - 5 tahun <input type="checkbox"/> > 5 tahun <input type="checkbox"/> Lainnya	
- Penyakit/gangguan ginjal : ya / tidak Lamanya menderita Peny. ginjal <input type="checkbox"/> < 1 tahun <input type="checkbox"/> 1 - 5 tahun <input type="checkbox"/> > 5 tahun <input type="checkbox"/> Lainnya	
- Stress : ya / tidak - Kelainan hematologi : ya / tidak - Alergi : ya / tidak - Penyakit lainnya : ya / tidak	
Riwayat minum obat / suplemen	
- Obat Penurun Lipid : - Obat Kortikosteroid / Inflamasi : - Antioksidan / Suplemen (Vit. C, teh hijau dll) :	
Lain-lain	
- Status Sosial : Pendidikan terakhir - Merokok : ya / tidak Batang/hari - Olahraga : jenis : Frekuensi : <input type="checkbox"/> 1-2x/minggu <input type="checkbox"/> 3-4x/minggu <input type="checkbox"/> > 4x/minggu - Minum alkohol : ya / tidak	

Lampiran 4. Hasil Penelitian

Lampiran 5. Prosedur Pemeriksaan Aldosteron

a. Alat :

- Gamma Counter – kompatibel dengan standar tabung 12 x 75 mm
- Vortex Mixer
- Graduated Cylinder
- Pipet Volumetrik, Pipet Tip
- Tabung Polipropilen plain 12x75 mm
- Kertas Logarithm -log graph
- Mikropipet

b. Bahan :

- Tabung Aldosteron yang telah dicoating aldosteron antibodi
- *Lyophilized Iodinated Aldosterone*
- Kalibrator aldosterone

c. Prinsip Pemeriksaan :

- Prinsip pemeriksaan Coat-A-Count adalah *radioimmunoassay* fase padat, berdasarkan prinsip antibodi spesifik aldosteron akan bergerak ke dinding dari tabung polipropilen.
- ¹²⁵I Aldosteron akan berkompetisi pada waktu yang tetap dengan aldosteron yang terdapat di sample pasien untuk menempati tempat antibodi. Tabung kemudian didekantasi, untuk memisahkan aldosteron yang sudah terikat dengan yang bebas, dan dihitung di gamma counter. Jumlah aldosteron yang ada dalam sample pasien akan diukur menggunakan kurva determinasi.

Lampiran 6. Prosedur Pemeriksaan PRA

a. Alat :

- *Water Bath* yang mempunyai suhu konstan $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Tempat yang berisi es.
- Pipet Volumetrik (1,2,3 dan 5 mL)
- *Graduated Cylinder*
- Pipet yang presisi (10,100, 500, dan 1000 μL)
- Tabung plastik atau gelas ukuran 12 x 75 mm (untuk pembentukan angiotensin I)
- Rak Tabung
- Vortex mixer

b. Bahan :

- Air Murni
- Buffer Angiotensin.
- Buffer Angiotensin Maleate Generation
- Angiotensin PMSF
- Kontrol Aktivitas Renin
- Kalibrator Angiotensin
- Tracer Angiotensin

c. Prinsip pemeriksaan :

- Melibatkan inkubasi plasma (yang mengandung renin dan substrat renin) untuk menghasilkan angiotensin I.

- Kemudian mengkuantifikasi angiotensin I yang dihasilkan tersebut secara *competitive radioimmunoassay*.
- Inkubasi dilakukan pada 2 suhu yang berbeda (4°C dan 37°C).
- Nilai PRA kemudian didapatkan dari hasil perhitungan, dengan mengurangi konsentrasi angiotensin I pada suhu 37°C dengan konsentrasi pada suhu 4°C , dan dikalkulasi terhadap faktor pengenceran dan lama waktu inkubasi (dalam satuan jam).
- Nilai PRA dinyatakan dalam satuan ng/ml/jam.

Lampiran 7 : Prosedur Pemeriksaan SOD

Alat :

- Pipet Volumetrik (1,2,3 dan 5 mL)
- Pipet yang presisi (10,100, 500, dan 1000 μ L)
- Tabung gelas ukuran Rak Tabung
- Vortex mixer

Bahan :

- Substrat campuran
- Buffer
- Xanthine Oxidase
- Standard
- Pelarut Ransod
- Kontrol Ransod

c. Prinsip pemeriksaan

- Fungsi dari SOD adalah untuk mempercepat dismutasi dari superoksida yang berbahaya ($O_2^{\cdot-}$), yang diproduksi saat proses oksidasi energi, menjadi hidrogen peroksia dan oksigen.
- Metode ini menggunakan xanthine dan xanthine oksidase untuk menghasilkan superoksida radikal yang akan bereaksi dengan *2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride* (INT) untuk membentuk warna merah.

- Aktivitas SOD kemudian diukur dengan melihat tingkat inhibisi dari reaksi ini. Satu unit SOD adalah yang menyebabkan inhibisi 50% dari rata-rata reduksi INT pada kondisi pengukuran.

Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kontrol Mutu QC**Hasil Presisi Aldosteron (R&D System)**

No	Standard	CV (%)
1	Standard 1	2.15
2	Standard 2	6.84
3	Standard 3	2.03
4	Standard 4	0.83
5	Standard 5	6.42
6	Standard 6	2.92
7	Standard 7	1.95
8	Standard 8	1.14
9	Standard 9	4.78

Hasil Presisi PRA (R&D System)

No	Standard	CV (%)
1	Standard 1	2.28
2	Standard 2	1.04
3	Standard 3	0.06
4	Standard 4	1.73
5	Standard 5	1.85
6	Standard 6	5.79
7	Standard 7	4.24

QC Pemeriksaan hsCRP

QC Pemeriksaan Insulin

QC Pemeriksaan Glukosa Puasa

QC Pemeriksaan Kolesterol HDL

QC Pemeriksaan Trigliserida

Lampiran 9 . Anggaran Biaya Penelitian

Penelitian ini membutuhkan biaya dengan anggaran sebagai berikut:

Biaya Kit Reagen Penelitian (1 kit)		Harga (Rp)
1	Plasma Aldosteron	2.500.000
2	<i>Plasma Renin Activity</i>	4.000.000
3	Superoxide Dismutase	4.382.318
4	hsCRP	4.314.860
Biaya Kit Reagen Pemeriksaan Rutin		
1	Glukosa Puasa	1.515.745
2	Insulin Puasa	13.930.698
3	Trigliserida	4.618.589
4	HDL	1.155.775
3	Na	3.003.825
Biaya Pengambilan Darah : Sudah terhitung dalam tes rutin		
	Total Biaya	39.421.810