

## I. Variabel Penelitian

### 1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah  $\gamma$ -GT

### 2. Variabel antara

Dalam penelitian ini yang menjadi variabel antara adalah GPx, tCys, hs-CRP

### 3. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah HOMA-IR

## J. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan  $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA-IR pada subyek pria obesitas sentral
2. Hubungan  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui hs-CRP. Semakin tinggi  $\gamma$ -GT serum, semakin tinggi kadar hs-CRP dan semakin tinggi kadar hs-CRP plasma, semakin tinggi HOMA-IR pada subyek pria obesitas sentral
3. Hubungan  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui GPx. Semakin tinggi  $\gamma$ -GT serum, semakin rendah GPx dan semakin rendah GPx, semakin tinggi HOMA-IR pada subyek pria obesitas sentral
4. Hubungan  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui tCys. Semakin tinggi  $\gamma$ -GT serum, semakin tinggi kadar tCys plasma dan semakin tinggi kadar tCys plasma, semakin tinggi HOMA-IR pada subyek pria obesitas sentral

## **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 usia 30-60 tahun dengan kriteria obesitas sentral.

#### **B. Lokasi dan Waktu Penelitian**

Pengumpulan spesimen dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Malang dan Denpasar. Analisis laboratorium dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Malang, Laboratorium Klinik Prodia Denpasar, Laboratorium Klinik Prodia Jakarta dan Lab. Riset Prodia Jakarta. Penelitian dilakukan pada bulan April 2013.

#### **C. Populasi dan Subyek Penelitian**

Subjek penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penerimaan.

**1. Kriteria penerimaan**

- a. Subyek pria usia 30-60 tahun, obesitas sentral ditegakkan dengan memenuhi kriteria IDF 2005.
- b. Menerima pemberian informasi serta persetujuan partisipasi bersifat sukarela dan tertulis (*informed consent*) untuk menjalani pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium.

**2. Kriteria penolakan**

- a. Kebiasaan konsumsi alkohol.
- b. Riwayat hepatitis B,C aktif.
- c. Penderita sirosis dan keganasan.
- d. Konsumsi suplemen atau antioksidan atau obat-obat hepatotoksik.
- e. Perokok
- f. Inflamasi akut
- g. Vegetarian
- h. Gangguan fungsi ginjal

**3. Perhitungan besar sampel**

Perhitungan besar sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini digunakan rumus:

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln \{(1+r)(1-r)\}} \right]^2 + 3$$

n : Perkiraan jumlah sampel

Z : Nilai standar Normal,  $Z_{\alpha} = 1,96$  dan  $Z_{\beta} = 1,645$

$\alpha$  : Tingkat kesalahan alpha = 5% = 0,05

$\beta$  : Tingkat kesalahan beta = 10% = 0,10

SD : Simpang baku gabungan

r : Koefisien korelasi

Perkiraan total sampel minimal yang dibutuhkan adalah 72 Sampel.

#### D. Instrumen Pengumpulan Data

1. Menerangkan secara singkat latar belakang, tujuan dan manfaat penelitian, serta tindakan pengambilan darah yang dapat terjadi kepada keluarga dan pasien. Pasien kemudian menandatangani *informed consent* yang telah disediakan.
2. Wawancara/anamnesis untuk subyek yang masuk dalam kriteria obesitas sentral yaitu untuk memperoleh informasi tentang karakteristik dan keadaan umum subyek misalnya umur, lingkaran pinggang, riwayat penyakit dan seterusnya sesuai dengan pertanyaan yang telah disiapkan, untuk

kemudian menentukan subyek yang dapat masuk ke dalam kriteria penerimaan atau kriteria penolakan.

3. Melakukan pengambilan darah kepada subyek yang masuk dalam kriteria penerimaan untuk dilakukan pemeriksaan hs-CRP, kreatinin dan pemeriksaan USG untuk kemudian menentukan subyek yang dapat masuk ke dalam kriteria penerimaan atau kriteria penolakan yang selanjutnya.
4. Melakukan pemeriksaan laboratorium untuk memperoleh data tentang konsentrasi darah lengkap, glukosa darah,  $\gamma$ -GT, GPx, tCys dan Insulin puasa (untuk perhitungan HOMA-IR).

#### E. Definisi Operasional

1. **Lingkar pinggang (LP)** diukur dengan menggunakan alat ukur (plastik / tidak elastis), hasil dinyatakan dalam satuan cm dengan ketelitian 0,1 cm, cara mengukur yaitu pada daerah perut pertengahan antara *arcus costae* dan *iliaca crest*.

Obesitas sentral dinilai dari lingkar pinggang, pria  $\geq$  90 cm (IDF 2005).

2. Pemeriksaan **USG**, dilakukan menggunakan alat Logic 3 Pro/Logic 200, dilakukan bila subyek calon penelitian belum pernah melakukan pemeriksaan USG selama 6 bulan terakhir.

Kriteria USG yang diambil bila normal atau perlemakan hati / *fatty liver*, tidak ditemukan adanya keganasan atau sirosis.

3. Pengukuran kadar **hs-CRP** (mg/L), dengan metode Immunoturbidimetri, pada alat Cobas Integra, Reagen Roche.

Kriteria obyektif :

hs-CRP < 1.0 mg/L : risiko rendah PJK

hs-CRP 1.0 – 3.0 mg/L : risiko sedang PJK

hs-CRP 3.1 - 10 mg/L : risiko tinggi PJK

hs-CRP > 10 mg/L : inflamasi akut

4. Pengukuran kadar **Kreatinin** (mg/dL), dengan metode enzimatis, pada alat Cobas Integra, Reagen Roche. Kemudian dihitung nilai eLFG menurut CKD EPI. Kriteria gangguan fungsi ginjal yang digunakan bila eLFG < 60 ml/menit/1.73m<sup>2</sup>.

$$eGFR = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^a \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} [ \times 1.018 \text{ if female } ] [ \times 1.159 \text{ if black } ]$$

Scr is serum creatinine, k is 0.7 for females and 0.9 for males, a is -0.329 for females and -0.411 for males.

5. Pengukuran kadar **Glukosa puasa** (mg/dL), dengan metode Heksokinase, pada alat Cobas Integra, Reagen Roche.

Salah satu kriteria sindroma metabolik adalah glukosa darah puasa  $\geq 100$  mg/dL (IDF 2005).

6. Pengukuran nilai **HOMA IR** dilakukan dengan perhitungan :

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulin puasa (uIU/mL)} \times \text{Glukosa puasa (mmol/L)}}{20}$$

## 22.5

Glukosa puasa (mmol/L) = Glukosa puasa (mg/dL) / 18

Hasil pengukuran berupa skala rasio, diagnosis Resistensi Insulin ditegakkan bila HOMA-IR > 3.8 (Qu, H.Q, *et al*, 2011)

7. Pengukuran aktivitas  **$\gamma$ -GT serum** (U/L), dengan metode IFCC, pada alat Advia 1800, Reagen Siemens.

Nilai rujukan pada pria : < 66 U/L

8. Pengukuran **Darah Lengkap** untuk mendapatkan data **Hemoglobin** (g/dL) yang diperlukan untuk pengukuran GPx, dengan metode Flowcytometri, pada alat Sysmex XT 2000i, reagen Sysmex.

Nilai rujukan pada pria dewasa : 13.2 – 17.3 g/dL

9. Pengukuran kadar **Insulin puasa** (uIU/mL), dengan metode Chemiluminescent pada alat Immulite 2000, Reagen DPC (Diagnostic Product Cooperation).

Nilai rujukan : 3.2 – 28.5 uIU/mL

10. Pengukuran **GPx** (U/gHb), metode enzimatik, reagen Randox.

Nilai rujukan : 27.5 – 73.6 U/gHb

11. Pengukuran kadar **tCys** ( $\mu$ mol/L), dengan alat HPLC Fluoresensi, Lab.

Riset Prodia Jakarta.

Nilai rujukan : 200 – 400  $\mu$ mol/L (Elshorbagy, 2008)

## F. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik

Persetujuan tindakan medik diperoleh dengan terlebih dahulu menerangkan secara singkat latar belakang, tujuan dan manfaat penelitian kepada pasien. Pasien kemudian menandatangani *informed consent* yang telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hassanudin Nomor : 560/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2013 dengan nomor register : UH13020059.

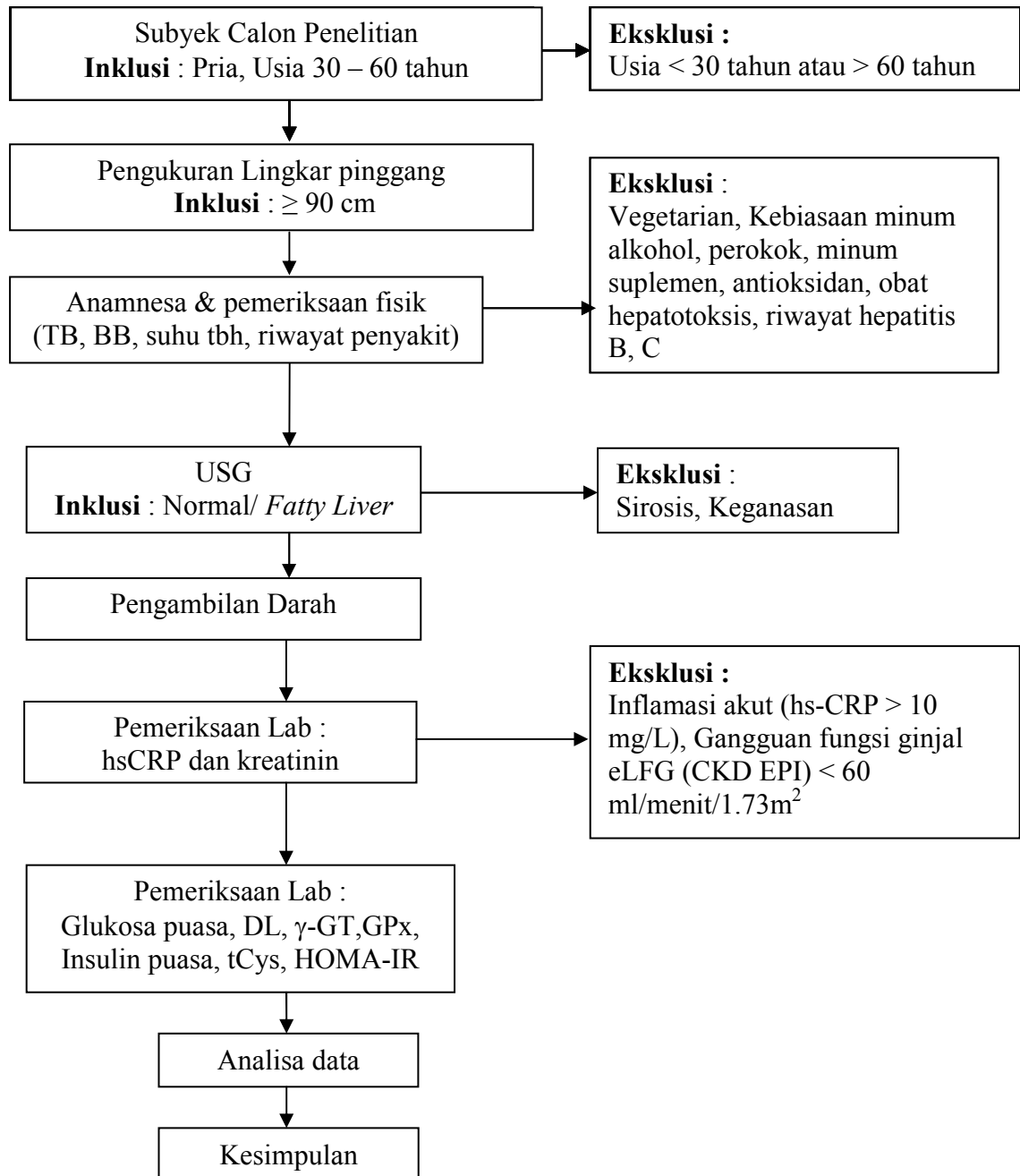
## G. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh diolah melalui program SPSS versi 19. Analisis data dilakukan secara deskriptif pada masing-masing variabel. Hasilnya dinarasikan dan diperjelas oleh tabel atau grafik. Untuk uji statistik, tingkat kemaknaan (signifikansi) yang digunakan adalah 5%. Uji statistik yang digunakan adalah :

1. Untuk menilai hubungan  $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA-IR pada subyek pria obesitas sentral digunakan uji korelasi Pearson bila data berdistribusi normal atau Spearman bila data tidak berdistribusi normal.
2. Untuk menilai jalur hubungan  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui GPx atau hs-CRP atau tCys digunakan analisis jalur (Path Analysis)



## H. Alur Penelitian



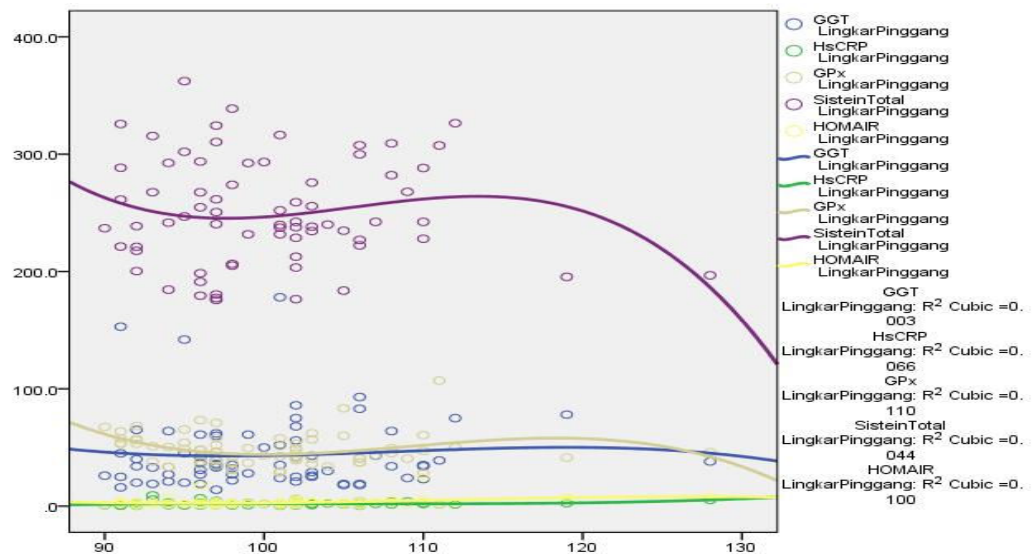
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Deskripsi umum data penelitian

Pengumpulan subyek penelitian dilakukan di Laboratorium Prodia Malang dan Denpasar. Jumlah total subyek yang mengikuti penelitian ini 72 subyek pria dewasa dengan rata-rata usia 42 tahun. Berikut data deskriptif subyek penelitian secara keseluruhan. Seluruh subyek ini memenuhi kriteria obesitas sentral yaitu lingkar pinggang lebih dan sama dengan 90 cm.



Gambar 6. Grafik hubungan  $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA IR dengan lingkar pinggang

Tabel 1 . Data deskriptif lengkap subyek penelitian

Variabel	Mean±SD	Med	Min	Max
Umur (th)	42.4±8.7	41.5	30	60
LP (cm)	100.3±6.9	99.0	90	128
TB (cm)	167.9±6.1	167.3	154	181
BB (kg)	80.3±10.5	78.2	63	125
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4±2.8	27.9	24	39
Hb (g/dL)	15.7±1.0	15.6	14	18
GGT (U/L)	44.2±12.8	35.0	14	178
Glukosa Puasa (mg/dL)	97.6±26.8	90.5	77	235
Insulin Puasa (uIU/mL)	13.6±14.5	9.6	4	100
hs-CRP (mg/L)	2.1±1.6	1.7	0.36	9.3
Kreatinin (mg/dL)	0.94±0.1	0.90	0.70	1.30
eLFG (mnt/1.73m <sup>2</sup> )	98.1±15.3	100.0	64	128
GPx (U/gHb)	48.1±13.4	46.3	28.0	107
tCys (µmol/L)	250.2±44.8	242.0	175.7	362.3
HOMA-IR	3.2±3.4	2.3	0.8	24.7

Keterangan : LP = Lingkar Pinggang; TB : Tinggi Badan; BB = Berat Badan; BMI = *Body Mass Index*; Hb = Hemoglobin;  $\gamma$ -GT = Gamma-glutamilttransferase; hs-CRP = *High Sensitivity C-Reactive Protein*; LFG = estimasi Laju Filtrasi Glomerulus; tCys = Sistein Total Plasma; Med = Median; Min = minimum; Maks = maksimum

Gambar 6 menunjukkan bahwa beberapa variabel yang diukur dipengaruhi oleh lingkar pinggang dan berdasarkan data USG diperoleh subyek ada yang tanpa atau dengan *fatty liver* yang diketahui berpengaruh pada nilai HOMA-IR. Kemudian dilakukan pengelompokkan subyek menurut lingkar pinggang dan yang mengalami *fatty liver*. Pengelompokkan dilakukan terlebih dahulu berdasarkan median lingkar pinggang yaitu lingkar pinggang

di bawah dan sama dengan 100 cm dan lingkar pinggang di atas 100 cm, setelah itu dibagi lagi berdasarkan yang mengalami *fatty liver*.

Dari 72 subyek pria ini diperoleh data kelompok I (lingkar pinggang kurang dan sama dengan 100 cm tanpa disertai adanya *fatty liver*) sebanyak 33 subyek, kelompok II (lingkar pinggang kurang dan sama dengan 100 cm disertai adanya *fatty liver*) sebanyak 5 subyek, kelompok III (lingkar pinggang lebih dari 100 cm tanpa disertai adanya *fatty liver*) sebanyak 17 subyek dan kelompok IV (lingkar pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver*) sebanyak 17 subyek. Berikut ini deskripsi data umum kelompok I, II, III, IV :

Tabel 2 . Data deskriptif subyek penelitian kelompok I, II, III dan IV

Variabel	Kel I (n=33)			Kel II (n=5)			Kel III (n=17)			Kel IV (n=17)		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
Umur (th)	40.0	30	60	44.0	31	49	46.0	31	60	45.0	30	55
LP (cm)	96.0	90	100	97.0	94	99	103.0	101	112	106.0	101	128
TB (cm)	166.0	154	178	171.0	162	178	171.0	160	181	166.5	163	179
BB (kg)	75.0	51	125	78.6	70	86	82.5	74	105	85.0	74	125
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.8	24	29	26.7	25	30	29.3	26	34	30.2	28	39
Hb (g/dL)	15.6	14	18	16.2	15	17	15.0	14	18	16.1	14	17
GGT (U/L)	34.0	14	153	35.0	21	61	39.0	18	86	34.0	18	178
Gluk.P (mg/dL)	92.0	77	235	88.0	87	222	89.0	82	150	92.0	81	176
Ins. P (uIU/mL)	9.2	4	81	7.2	4	11	9.2	4	100	12.1	5	33
HsCRP (mg/L)	1.5	0.4	9.3	1.4	1.0	2.9	1.6	0.4	4	2.0	0.4	6.2
Kreat. (mg/dL)	0.9	0.70	1.20	1.00	0.93	1.12	1.00	0.70	1.30	0.90	0.70	1.10
eLFG (mnt/1.73m <sup>2</sup> )	100.0	68	128	90.0	79	109	95.0	64	122	103.0	80	124
GPx (U/gHb)	49.4	31	73	36.9	33	50	49.0	30	107	41.4	28	58
tCys (μmol/L)	246.9	176	362.3	261.5	184.5	310.4	252.1	176.4	326.4	239.7	195.4	309.2
HOMA-IR	2.2	8.0	17.4	2.2	0.8	3.9	2.7	0.9	24.7	3.1	1.0	7.8

Keterangan : LP = Lingkar Pinggang; TB : Tinggi Badan; BB = Berat Badan; BMI = *Body Mass Index*; Hb = Hemoglobin;  $\gamma$ -GT = Gamma-glutamyltransferase; Gluk.P = Glukosa Puasa; Ins.P = Insulin Puasa; hs-CRP = *High Sensitivity C-Reactive Protein*, eLFG = estimasi Laju Filtrasi Glomerulus; tCys = Sistein Total Plasma; Med = Median; Min = minimum; Maks = maksimum

Jika dilakukan pengelompokan berdasarkan gambaran umum dan biokimiawi subyek penelitian, maka diperoleh data sebagai berikut :

Tabel 3. Data pengelompokan berdasarkan gambaran umum subyek penelitian

Kategori		Total Subyek (n=72)		Kel I (n=33)		Kel II (n=5)		Kel III (n=17)		Kel IV (n=17)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		Usia	30-40 th	33	<b>45.8</b>	18	<b>54.5</b>	2	40.0	7	<b>41.2</b>
	41-50 th	27	37.5	9	27.3	3	<b>60</b>	6	35.3	9	<b>52.9</b>
	51-60 th	12	16.7	6	18.2	0	0	4	23.5	2	11.8
Lama	< 1 th	5	6.9	3	9.1	1	20.0	1	5.9	0	0
	3-5 th	34	<b>47.2</b>	15	<b>45.5</b>	4	<b>80.0</b>	7	41.2	8	47.1
	> 5 th	33	45.8	15	<b>45.5</b>	0	0	9	<b>52.9</b>	9	<b>52.9</b>

Berikut ini adalah data pengelompokan berdasarkan gambaran kimiawi subyek penelitian kelompok I, II, III dan IV.

Tabel 4 . Data pengelompokkan berdasarkan gambaran biokimiawi subyek penelitian

Kategori		Total Subyek (n=72)		Kel I (n=33)		Kel II (n=5)		Kel III (n=17)		Kel IV (n=17)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		hs-CRP	< 1.00	17	23.6	11	33.3	1	20.0	4	23.5
	1.00-3.00	44	<b>61.1</b>	17	<b>51.5</b>	4	<b>80.0</b>	12	<b>70.6</b>	11	<b>64.7</b>
	> 3.00	11	15.3	5	15.2	0	0	1	5.9	5	29.4
GPx	< 27.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	27.5-73.6	70	<b>97.2</b>	33	<b>100</b>	5	<b>100</b>	15	<b>88.2</b>	17	<b>100</b>
	>73.6	2	2.8	0	0	0	0	2	12	0	0
GGT	≤ 35	39	<b>54.2</b>	19	<b>57.6</b>	3	<b>60.0</b>	8	47.1	9	<b>52.9</b>
	> 35	33	45.8	14	42.4	2	40	9	<b>52.9</b>	8	47.1
tCys	≤ 242	36	<b>50</b>	16	48.5	2	40.0	8	47.1	10	<b>58.8</b>
	> 242	36	<b>50</b>	17	<b>51.5</b>	3	<b>60.0</b>	9	<b>52.9</b>	7	41.2
tCys	< 200	11	15.3	6	18.2	1	20.0	2	11.8	2	11.8
	200-400	61	<b>84.7</b>	27	<b>81.8</b>	4	<b>80.0</b>	15	<b>88.2</b>	15	<b>88.2</b>
	>400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HOMA IR	≤ 2.0	28	38.9	15	45.5	2	40.0	7	41.2	4	23.5
	> 2.0	44	<b>61.1</b>	18	<b>54.5</b>	3	<b>60.0</b>	10	<b>58.8</b>	13	<b>76.5</b>
HOMA IR	≤ 3.0	45	<b>62.5</b>	26	<b>78.8</b>	4	<b>80.0</b>	9	<b>52.9</b>	6	35.3
	> 3.0	27	37.5	7	21.2	1	20.0	8	47.1	10	<b>64.7</b>
HOMA IR	≤ 3.8	58	<b>80.6</b>	30	<b>90.9</b>	4	<b>80.0</b>	14	<b>82.4</b>	10	<b>58.8</b>
	> 3.8	14	19.4	3	9.1	1	20.0	3	18.2	7	41.2

Untuk mengetahui distribusi populasi penelitian maka dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan *Kolmogorov-Smirnov*. Asumsi data berasal dari populasi yang terdistribusi normal apabila uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan *Kolmogorov-Smirnov* memiliki *P-value* lebih besar dari  $\alpha = 0,050$ . Hasil uji normalitas data menunjukkan data tidak berdistribusi normal. Oleh karena itu, untuk data yang tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji non parametrik.

## 2. Analisis perbedaan $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA IR antara Kelompok I, II, III dan IV

Dari 72 subyek yang telah dikelompokkan menjadi kelompok I, II, III dan IV dilakukan analisis perbedaan antar kelompok tersebut menggunakan uji Mann Whitney. Berikut rangkuman analisis perbedaan antar kelompok pada keempat kelompok tersebut :

Tabel 5 . Data analisis perbedaan antar kelompok

Variabel	Kel	p (*)						
		Mean $\pm$ SD	(I&II)	(I&III)	(I&IV)	(II&III)	(II&IV)	(III&IV)
<b>GGT</b>	I (n=33)	42.3 $\pm$ 30.7	0.492	0.246	0.276	0.348	0.348	0.459
	II (n=5)	36.6 $\pm$ 15.3						
	III (n=17)	42.9 $\pm$ 21.7						
	IV (n=17)	49.6 $\pm$ 39.5						
<b>hs-CRP</b>	I (n=33)	2.1 $\pm$ 1.9	0.423	0.500	0.062	0.453	0.136	<b>0.046</b>
	II (n=5)	1.7 $\pm$ 1.4						
	III (n=17)	1.7 $\pm$ 0.9						
	IV (n=17)	2.6 $\pm$ 1.6						
<b>GPx</b>	I (n=33)	50.1 $\pm$ 11.6	<b>0.018</b>	0.464	<b>0.009</b>	<b>0.019</b>	0.145	<b>0.021</b>
	II (n=5)	38.9 $\pm$ 6.9						
	III (n=17)	53.2 $\pm$ 17.7						
	IV (n=17)	41.8 $\pm$ 7.7						
<b>tCys</b>	I (n=33)	250.9 $\pm$ 51.1	0.341	0.403	0.360	0.306	0.164	0.309
	II (n=5)	258.1 $\pm$ 49.0						
	III (n=17)	253.4 $\pm$ 45.2						
	IV (n=17)	243.2 $\pm$ 31.5						
<b>HOMA IR</b>	I (n=33)	2.8 $\pm$ 2.9	0.341	0.166	<b>0.017</b>	0.184	0.074	0.172
	II (n=5)	2.1 $\pm$ 1.2						
	III (n=17)	3.9 $\pm$ 2.7						
	IV (n=17)	3.7 $\pm$ 2.0						

Keterangan : (\*) Uji perbedaan Mann Whitney

Dari data di atas dapat disimpulkan bahwa antara keempat kelompok tersebut tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada  $\gamma$ -GT dan tCys. Pada uji beda kelompok III dan IV terdapat perbedaan yang bermakna pada hs-CRP, sedangkan pada uji beda kelompok I dan II, I dan IV, II dan III, III dan IV terdapat perbedaan yang bermakna pada GPx. Pada uji beda kelompok I dan IV terdapat perbedaan bermakna pada HOMA-IR.

### 3. Analisis hubungan $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV

Dari hasil analisa hubungan data pada kelima kelompok diperoleh hubungan yang bermakna hanya antara  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR dan tCys dengan HOMA-IR pada kelompok III.

Tabel 6 . Data analisa hubungan antar variabel pada kelompok Total, I, II, III dan IV

Korelasi Variabel	Total (n=72)		Kel I (n=33)		Kel II (n=5)		Kel III (n=17)		Kel IV (n=17)	
	r	p (*)	r	p (*)	r	p (*)	r	p (*)	r	p (*)
<b>GGT vs hs-CRP</b>	0.129	0.140	0.096	0.297	1.000	<b>0.000</b>	0.073	0.391	0.068	0.398
<b>GGT vs GPx</b>	0.081	0.250	-0.172	0.169	0.100	0.436	-0.326	0.101	0.307	0.116
<b>GGT vs t-Cys</b>	0.121	0.156	-0.183	0.153	0.700	0.094	-0.129	0.311	-0.301	0.120
<b>GGT vs HOMA-IR</b>	0.179	0.066	-0.018	0.460	0.100	0.436	0.018	0.472	<b>0.604</b>	<b>0.005</b>
<b>hs-CRP vs HOMA-IR</b>	0.134	0.131	0.182	0.155	0.100	0.436	0.124	0.318	-0.027	0.459
<b>GPx vs HOMA-IR</b>	0.121	0.156	-0.219	0.111	0.200	0.374	0.167	0.261	0.022	0.467
<b>tCys vs HOMA-IR</b>	0.129	0.141	-0.093	0.304	0.600	0.142	-0.098	0.354	<b>-0.415</b>	<b>0.049</b>

Keterangan : (\*) Uji korelasi Spearman, r = Koefisien korelasi



### **3. 1 Analisis hubungan $\gamma$ -GT dan hs-CRP pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada penelitian ini diperoleh kecenderungan hubungan yang positif  $\gamma$ -GT dengan hs-CRP hampir pada semua kelompok, walaupun secara statistik tidak bermakna yaitu kelompok Total ( $r=0.129$ ,  $p=0.140$ ), I ( $r=0.096$ ,  $p=0.297$ ), III ( $r=0.073$ ,  $p=0.391$ ) dan IV ( $r=0.068$ ,  $p=0.398$ ). Hubungan positif bermakna antara  $\gamma$ -GT dengan hs-CRP hanya ditemukan pada kelompok II ( $r=1.000$ ,  $p=0.000$ ).

### **3. 2 Analisis hubungan $\gamma$ -GT dan GPx pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan GPx walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p>0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif baik pada kelompok Total ( $r=-0.081$ ,  $p=0.250$ ), I ( $r=-0.172$ ,  $p=0.169$ ) dan III ( $r=-0.326$ ,  $p=0.101$ ), sedangkan pada kelompok II ( $r=0.100$ ,  $p=0.436$ ) dan IV ( $r=0.307$ ,  $p=0.116$ ), justru sebaliknya terdapat kecenderungan hubungan yang positif.

### **3. 3 Analisis hubungan $\gamma$ -GT dan tCys pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan tCys walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p>0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan

hubungan yang positif hanya pada kelompok II ( $r=0.700$ ,  $p=0.094$ ), sedangkan pada kelompok Total ( $r=-0.121$ ,  $p=0.156$ ), I ( $r=-0.183$ ,  $p=0.153$ ), III ( $r=-0.129$ ,  $p=0.311$ ) dan IV ( $r=-0.301$ ,  $p=0.120$ ), justru sebaliknya yaitu terlihat kecenderungan hubungan yang negatif.

### **3. 4 Analisis hubungan $\gamma$ -GT dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Data uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR berhubungan linier positif kuat yang bermakna secara statistik ( $p<0.050$ ) hanya pada kelompok IV ( $r= 0.604$ ,  $p=0.005$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi  $\gamma$ -GT maka semakin tinggi pula HOMA-IR pada kelompok IV. Hal yang sama terlihat pada kelompok Total ( $r=0.179$ ,  $p=0.066$ ), II ( $r=0.100$ ,  $p=0.436$ ), III ( $r=0.018$ ,  $p=0.472$ ) diperoleh kecenderungan hubungan yang positif, walaupun secara statistik tidak bermakna ( $p>0.050$ ). Namun hal yang berbeda terlihat pada kelompok I justru diperoleh kecenderungan hubungan yang negatif ( $r=-0.018$ ), walaupun secara statistik juga tidak bermakna ( $p 0.460 > 0.050$ ).

### **3.5 Analisis hubungan hs-CRP dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada uji korelasi hs-CRP dengan HOMA-IR walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang positif baik pada kelompok Total ( $r=0.134$ ,  $p=0.131$ ), I ( $r=0.182$ ,  $p=0.155$ ), II ( $r=0.100$ ,  $p=0.436$ ) maupun pada kelompok III ( $r=0.124$ ,

$p=0.318$ ), sedangkan pada kelompok III sebaliknya menunjukkan kecenderungan hubungan yang negatif ( $r=-0.027$ ,  $p=0.459$ ).

### **3. 6 Analisis hubungan GPx dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada uji korelasi GPx dengan HOMA-IR walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif pada kelompok Total ( $r=-0.121$ ,  $p=0.156$ ), I ( $r=-0.219$ ,  $p=0.111$ ) sedangkan pada kelompok II ( $r=0.200$ ,  $p=0.374$ ), III ( $r=0.167$ ,  $p=0.261$ ) dan kelompok IV ( $r=0.020$ ,  $p=0.467$ ) menunjukkan kecenderungan hubungan yang positif.

### **3. 7 Analisis hubungan tCys dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada uji korelasi tCys dengan HOMA-IR menunjukkan hubungan linier negatif sedang yang bermakna hanya pada kelompok IV ( $r=-0.415$ ,  $p=0.049$ ), namun menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif pada kelompok Total ( $r=-0.129$ ,  $p=0.141$ ), I ( $r=-0.093$ ,  $p=0.304$ ) dan III ( $r=-0.098$ ,  $p=0.354$ ) walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p>0.050$ ). Pada kelompok II ( $r=0.600$ ,  $p=0.142$ ) terdapat kecenderungan hubungan yang positif walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna.

Analisis tahap berikutnya yaitu analisa jalur  $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys terhadap HOMA-IR tidak dapat dilanjutkan karena tidak ditemukan hubungan

yang bermakna ( $p > 0.050$ ) pada  $\gamma$ -GT terhadap HOMA-IR melalui hs-CRP, GPx, tCys.

## Pembahasan

Secara garis besar penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan linier antara  $\gamma$ -GT dan tCys dengan HOMA-IR pada subyek obesitas sentral dengan lingkar pinggang 100 cm disertai adanya *fatty liver*.

### 1. Analisis Gambaran Umum Subyek Penelitian

Untuk melihat karakterisasi khusus pada subyek penelitian ini dilakukan pengelompokan yang membedakan antara kelompok Total, I, II, III dan IV.

Dari data deskripsi umum subyek penelitian diperoleh data usia total subyek sebagian besar berada di dua kelompok umur yaitu 30 – 40 tahun (45.8%) dan 41 – 50 tahun (37.5%). Pada kelompok I memiliki komposisi subyek dengan persentase terbesarnya berada pada usia 30 – 40 tahun yaitu sebesar 54.5%. Pada kelompok II diperoleh komposisi subyek terbesar berada pada usia 41 – 50 tahun sebesar 60.0%. Pada kelompok III memiliki komposisi subyek dengan persentase terbesarnya berada pada usia 30 – 40 tahun yaitu sebesar 41.2%. Pada kelompok IV memiliki komposisi subyek dengan persentase terbesarnya berada pada usia 41 – 50 tahun yaitu sebesar 52.9%. Pada kelompok yang disertai *fatty liver* sebagian besar berada pada usia 41 – 50 tahun, sedangkan pada kelompok tanpa *fatty liver*

sebagian besar berada pada usia 30 – 40 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan karakteristik usia pada keempat kelompok.

Bila dilakukan pengelompokan data berdasarkan lama menderita obesitas sentral dari total subyek diperoleh dua kelompok besar, yaitu lama obes 3-5 tahun (47.2%) dan > 5 tahun (45.8%). Komposisi subyek dengan lama obes > 5 tahun yang terbesar berada pada kelompok III dan IV dengan persentase 52.9%, bila dibandingkan dengan kelompok I (45.5%) dan kelompok II (0%). Hal ini menggambarkan adanya perbedaan karakteristik subyek antara keempat kelompok dalam hal lama menderita obesitas sentral berdasarkan data wawancara.

Dari hasil pengelompokan berdasarkan gambaran biokimiawi tersebut diperoleh 61.1% total subyek berada pada inflamasi risiko sedang (hs-CRP 1.00 – 3.00 mg/L). Pada kelompok I terlihat komposisi 33.3% pada inflamasi risiko ringan dan 51.5% pada inflamasi risiko sedang. Begitu pula pada kelompok II terlihat komposisi 20.0% pada inflamasi risiko ringan dan 80.0% pada inflamasi risiko sedang dan kelompok III terlihat komposisi 23.5% pada inflamasi risiko ringan dan 70.6% pada inflamasi risiko sedang. Pada kelompok III terlihat komposisi 64.7% pada inflamasi risiko sedang dan 29.4% pada inflamasi risiko tinggi. Hal ini menggambarkan terjadinya pergeseran komposisi subyek ke arah peningkatan risiko inflamasi yang diwakili oleh peningkatan hs-CRP seiring dengan penambahan lingkaran pinggang dan adanya *fatty liver*.

Seluruh kelompok subyek memiliki nilai GPx yang berada pada rentang nilai rujukan (27.5-73.6 U/gHb), dengan persentase jumlah subyek pada kelompok total subyek (97.2%). Hal ini pun terlihat pada komposisi subyek dari tiap kelompok yang hampir seluruhnya mempunyai GPx berada pada rentang nilai rujukan baik pada kelompok I (100%), kelompok II (100%), III (88.2%) maupun kelompok IV (100%), yang menunjukkan bahwa proses stress oksidatif masih berada pada tahap awal dan kemungkinan adanya kompensasi tubuh sehingga masih terjadi keseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas. Hal ini diperkuat dengan tidak ditemukannya data GPx yang berada di bawah nilai terendah dari rentang rujukan GPx pada semua kelompok.

Pengelompokkan berdasarkan data  $\gamma$ -GT digunakan nilai mediannya (rendah  $\leq 35$ , tinggi  $> 35$  U/L) karena data tidak terdistribusi normal. Dari total subyek diperoleh 54.2% berada pada  $\gamma$ -GT yang rendah. Begitu pula komposisi subyek dengan  $\gamma$ -GT yang rendah dari tiap kelompoknya sebesar 57.6% pada kelompok I, 60.0% pada kelompok II dan 52.9% kelompok IV, sedangkan pada kelompok III sebagian besar berada pada  $\gamma$ -GT yang tinggi. Hampir seluruh kelompok memiliki karakteristik yang sama yaitu  $\gamma$ -GT yang rendah pada sebagian besar subyeknya kecuali pada kelompok III.

Pengelompokkan tCys berdasarkan median total subyek (rendah  $\leq 242$ , tinggi  $> 242$   $\mu\text{mol/L}$ ) diperoleh persentase yang sama yaitu 50% tCys

rendah dan 50% tCys tinggi pada kelompok total subyek. Pada kelompok I (51.5%), II (60.0%), III (52.9%) sebagian besar subyeknya memiliki tCys tinggi, sedangkan pada kelompok IV hanya sebesar 41.2% yang berada pada tCys tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok III justru sebagian besar 58.8% berada pada tCys yang rendah. Berdasarkan literatur, nilai rujukan yang digunakan untuk kadar tCys adalah 200 – 400  $\mu\text{mol/L}$ . Bila dilakukan pengelompokan tCys berdasarkan nilai rujukan tersebut, diperoleh sebagian besar berada pada rentang nilai rujukan dengan persentase sebesar 84.7% pada total subyek. Begitu pula pada komposisi subyek per kelompok diperoleh tCys pada rentang nilai rujukan dengan persentase sebesar 81.8% pada kelompok I, 80.0% pada kelompok II dan 88.2% pada kelompok III dan IV. Pada seluruh kelompok tidak ditemukan subyek dengan tCys yang berada di atas nilai tertinggi rentang rujukan tCys.

Bila dilakukan pengelompokan HOMA-IR dengan cut off 2.0 (Non IR  $\leq$  2.0, IR  $>$  2.0), diperoleh sebagian besar termasuk kelompok IR (61.1% total subyek) dengan komposisi IR yang semakin meningkat per kelompoknya yaitu pada kelompok I sebesar 54.5%, kelompok II sebesar 60.0%, kelompok III sebesar 58.8% dan kelompok IV sebesar 76.5%. Pada pengelompokan HOMA-IR dengan cut off 3.0 (Non IR  $\leq$  3.0, IR  $>$  3.0), walaupun hanya 37.5% yang termasuk kelompok IR namun peningkatan komposisi IR per kelompoknya masih terlihat yaitu pada kelompok I sebesar 21.2%, kelompok II sebesar 20.0%, kelompok III sebesar 47.1% dan kelompok IV sebesar



64.7%. Bila dilakukan pengelompokan HOMA-IR dengan cut off 3.8 (Non IR  $\leq$  3.8, IR  $>$  3.8), diperoleh data yang sama walaupun hanya 19.4% yang termasuk kelompok IR namun peningkatan komposisi IR per kelompoknya masih terlihat yaitu pada kelompok I sebesar 9.1%, kelompok II sebesar 20.0%, kelompok III sebesar 18.2% dan kelompok IV sebesar 41.2%. Walaupun menggunakan *cut off* yang berbeda terlihat pola yang sama yaitu terjadi peningkatan komposisi subyek yang termasuk IR dengan persentase terbesar pada kelompok IV. Data di atas memperlihatkan pada kelompok dengan adanya *fatty liver* mempunyai nilai HOMA-IR lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa *fatty liver*.

## **2. Analisis perbedaan $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA-IR antara Kelompok I, II, III dan IV**

Dari data hasil uji Mann Whitney yang digunakan untuk menilai perbedaan antar kelompok tersebut dapat disimpulkan bahwa antara kelompok I dan III, II dan IV tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p > 0.050$ ). Diperoleh perbedaan hs-CRP yang bermakna antara kelompok III dan IV, dengan kadar hs-CRP yang paling tinggi pada IV ( $2.6 \pm 1.6$ ) bila dibandingkan dengan kelompok III ( $1.7 \pm 0.9$ ), II ( $1.7 \pm 1.4$ ) dan kelompok I ( $2.1 \pm 1.9$ ). Bila dilihat data median hs-CRP pada kelompok I (1.5), II (1.4), III (1.6) dan IV (2.0), tidak terdapat perbedaan pada kelompok I, II dan III. Hal ini menggambarkan adanya proses inflamasi yang semakin

meningkat pada kelompok dengan lingkar pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver*. Pada hasil uji perbedaan ini, terlihat penurunan GPx yang secara statistik bermakna antara kelompok I ( $50.1 \pm 11.6$ ) dan kelompok II ( $38.9 \pm 6.9$ ), kelompok I ( $50.1 \pm 11.6$ ) dan kelompok IV ( $41.8 \pm 7.7$ ), kelompok II ( $38.9 \pm 6.9$ ) dan kelompok III ( $53.2 \pm 17.7$ ), kelompok III ( $53.2 \pm 17.7$ ) dan kelompok IV ( $41.8 \pm 7.7$ ). Data di atas menunjukkan bahwa pada kelompok yang disertai *fatty liver* (kelompok II dan IV) memiliki GPx yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang tanpa *fatty liver* (kelompok I dan III), yang menggambarkan adanya hubungan antara stres oksidatif dengan *fatty liver*. Walaupun secara statistik tidak bermakna,  $\gamma$ -GT terlihat antara kelompok I ( $42.3 \pm 30.7$ ) dan kelompok III ( $42.9 \pm 21.7$ ) hampir sama, namun ada kecenderungan meningkat pada kelompok III ( $49.6 \pm 39.5$ ), menunjukkan pada kelompok dengan lingkar pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver* terdapat peningkatan  $\gamma$ -GT. Pada kelompok I ( $250.9 \pm 51.1$ ), II ( $258.1 \pm 49.0$ ) dan III ( $253.4 \pm 45.2$ ) terlihat tCys yang hampir sama namun sebaliknya menurun pada kelompok IV ( $243.2 \pm 31.5$ ). Pada uji perbedaan HOMA-IR diperoleh perbedaan yang bermakna pada kelompok I dan IV, dengan nilai HOMA-IR yang lebih tinggi pada kelompok IV ( $3.7 \pm 2.0$ ) dibandingkan kelompok I ( $2.8 \pm 2.9$ ). Walaupun mean HOMA-IR pada kelompok dengan adanya *fatty liver* (kelompok II dan IV) sedikit lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa adanya *fatty liver* (kelompok I dan III), namun

median HOMA-IR menunjukkan kelompok I dan II tidak berbeda yaitu 2.2, sedangkan kelompok IV (3.1) sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok III (2.7). Hal ini menggambarkan kecenderungan peningkatan kondisi resistensi insulin dengan adanya penambahan lingkaran pinggang disertai adanya *fatty liver*.

### **3. Analisis hubungan $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA IR pada kelompok Total, I, II, III dan IV**

Pada subyek obesitas sentral menunjukkan adanya peningkatan  $\gamma$ -GT berkaitan dengan terjadinya stres oksidatif dan inflamasi, kedua proses tersebut diketahui dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin. Patomekanisme terjadinya resistensi insulin pada individu dengan obesitas sentral diduga tidak hanya melalui stres oksidatif dan inflamasi, hal ini dapat diketahui dari adanya penelitian yang menunjukkan peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT juga berkaitan dengan peningkatan konsentrasi sistein total dalam plasma (tCys) (Gunawan, *et al*, 2011; Bastard, *et al*, 2006; Elshorbagy, *et al*, 2011). Konsentrasi tCys telah terbukti berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin (Elshorbagy, *et al*, 2012).

CRP adalah protein fase akut yang disintesis di hati (Daniel *and* Hackam, 2003). CRP selain sebagai suatu penanda inflamasi akut, juga merupakan penanda *low grade inflammation* kronik dan sistemik yang terlibat secara aktif dalam proses aterosclerosis (Ridker, *et al*, 2003)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa selain CRP merupakan penanda yang sangat kuat untuk patogenesis aterosklerosis, *acute coronary syndrome* (ACS), perkembangan hipertensi, sindroma metabolik dan kejadian kardiovaskular lainnya (Jialal *and* Devaraj, 2001).

Penelitian Lee, *et al* (2006), menyatakan bahwa enzim  $\gamma$ -GT berhubungan positif dengan beberapa faktor risiko kardiovaskular seperti *C-Reactive Protein* (CRP), fibrinogen, F2-isoprostan, dan berhubungan negatif terhadap kadar antioksidan.

Pada uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan hs-CRP walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ) menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang positif baik pada kelompok total subyek ( $r = 0.129$ ,  $p = 0.140$ ), kelompok I ( $r = 0.096$ ,  $p = 0.297$ ), kelompok III ( $r = 0.073$ ,  $p = 0.391$ ) maupun pada kelompok IV ( $r = 0.068$ ,  $p = 0.398$ ) dan hanya pada kelompok II yang bermakna ( $r = 1.000$ ,  $p = 0.000$ ). Hal ini sudah sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan, yang menyatakan  $\gamma$ -GT berhubungan secara positif dengan hs-CRP (Gunawan, *et al*, 2011; Arifin, *et al*, 2009; Lee, *et al*, 2006).

Pada uji korelasi hs-CRP dengan HOMA-IR walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang positif baik pada kelompok total subyek ( $r = 0.134$ ,  $p = 0.131$ ), kelompok I ( $r = 0.182$ ,  $p = 0.155$ ), II ( $r = 0.100$ ,  $p = 0.436$ ) maupun kelompok III

( $r=0.124$ ,  $p=0.318$ ). Hal ini sesuai dengan teori bahwa stres oksidatif dan inflamasi dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin (Bastard, *et al*, 2006). Namun justru sebaliknya pada kelompok IV terdapat hubungan yang negatif antara hs-CRP dengan HOMA-IR, walaupun secara statistik tidak bermakna ( $r=-0.027$ ,  $p=0.459$ ), hal ini kemungkinan adanya mekanisme keseimbangan antara pro oksidan dan anti oksidan dalam tubuh.

GPx merupakan suatu enzim yang berfungsi sebagai antioksidan yang terlibat dalam proses detoksifikasi  $H_2O_2$  dan hidroperoksida lemak menjadi bentuk alkohol yang tidak berbahaya, penurunannya dapat menggambarkan terjadinya stres oksidatif (Forgione, *et al*, 2002; Haan, *et al*, 2006).

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi aktivitas GPx antara lain status selenium, genetik. Aktivitas GPx membutuhkan selenium untuk dapat beraktivitas, Selenium secara aktif berperan pada reaksi katalitik (Stocker *and* Keaney, 2004). Adapun faktor genetik sangat berperan penting dalam mengontrol aktivitas suatu enzim (Mezes, *et al*, 2003). Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan terhadap status selenium ataupun pengendalian pada variasi genetik.

Pada uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan GPx walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p>0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif baik pada kelompok total subyek ( $r=-0.081$ ,  $p=0.250$ ), kelompok I ( $r=-0.172$ ,  $p=0.169$ ) maupun kelompok III ( $r=-0.326$ ,  $p=0.101$ ). Hal

ini sudah sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan, yang menyatakan  $\gamma$ -GT berhubungan secara negatif dengan GPx yang menunjukkan adanya proses stres oksidatif (Gunawan, *et al*, 2011; Arifin, *et al*, 2009; Lee, *et al*, 2006). Namun sebaliknya pada kelompok II ( $r=0.100$ ,  $p=0.436$ ) dan IV ( $r=0.307$ ,  $p=0.116$ ), terlihat adanya kecenderungan hubungan yang positif antara  $\gamma$ -GT dan GPx, hal ini menggambarkan terjadinya peningkatan aktivitas GPx, yang merupakan mekanisme tubuh dalam menghadapi stres oksidatif yaitu dengan meningkatkan antioksidan salah satunya adalah GPx.

Pada uji korelasi GPx dengan HOMA-IR walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p>0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif pada kelompok total subyek ( $r=-0.121$ ,  $p=0.156$ ) dan kelompok I ( $r=-0.219$ ,  $p=0.111$ ). Hal ini sesuai dengan teori bahwa stres oksidatif dan inflamasi diketahui dapat menginduksi terjadinya resistensi insulin (Bastard, *et al*, 2006). *The Framingham Offspring Study*, menunjukkan adanya hubungan positif antara kondisi stres oksidatif sistemik dengan kejadian resistensi insulin (Meigs, *et al*, 2007). Kecenderungan hubungan positif yang pada kelompok II ( $r=0.200$ ,  $p=0.374$ ), III ( $r=0.167$ ,  $p=0.261$ ) dan IV ( $r=0.022$ ,  $p=0.467$ ) kemungkinan disebabkan masih adanya keseimbangan antara anti oksidan dan pro oksidan dalam tubuh. Hal ini diperkuat dengan

data pada kelompok subyek penelitian ini sebagian besar masih berada pada rentang nilai rujukan.

Sistein adalah asam amino proteinogenik esensial yang mengandung sulfur. Sistein total plasma meliputi semua bentuk sistein dalam sirkulasi termasuk bentuk bebas, disulfida, dan sistein yang terikat albumin. Sistein dalam plasma yang tidak terikat pada protein (bebas) sering berada dalam bentuk disulfida homogen (sistin) atau campuran (antara lain homosistein-sistein). Sistein dapat mengalami autooksidasi menjadi Sistin dan menghasilkan  $H_2O_2$ , dengan semakin meningkatnya ketersediaan Sistin dapat mengakibatkan ketidakseimbangan redoks yang mengakibatkan stres oksidatif yang erat kaitannya dengan inflamasi dan resistensi insulin. (Elshorbagy, *et al*, 2010; Elshorbagy, *et al*, 2011).

$\gamma$ -GT berperan dalam menyebabkan risiko penyakit vaskular pada sindrom metabolik berdasarkan peningkatan sistein-glisin dan sistein serta peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT yang merupakan bentuk kompensasi dari penurunan level GSH (Giral, *et al*, 2008).

Adanya penelitian yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan aktivitas enzim  $\gamma$ -GT yang dinyatakan berkaitan dengan kondisi potensial prooksidan komponen senyawa tiol, yang ditunjukkan dengan adanya penurunan kadar glutation plasma dan peningkatan konsentrasi sistein-glisin pada populasi penderita dislipidemia dan sindrom metabolik (Heistad, 2006).

Pada uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan tCys walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan positif hanya pada kelompok II ( $r = 0.700$ ,  $p = 0.094$ ). Hal ini seiring dengan penelitian yang menyatakan terjadinya defisiensi sistein plasma yang berat pada orang yang mengalami defisiensi  $\gamma$ -GT secara genetik (Hammond, *et al*, 1999). Pada penelitian ini diperoleh adanya kecenderungan hubungan yang negatif baik pada kelompok total subyek ( $r = -0.121$ ,  $p = 0.156$ ), kelompok I ( $r = -0.183$ ,  $p = 0.153$ ), kelompok III ( $r = -0.129$ ,  $p = 0.311$ ) maupun kelompok IV ( $r = -0.301$ ,  $p = 0.120$ ) walaupun secara statistik tidak bermakna. Keterbatasan pada penelitian ini yaitu sulitnya melakukan pengendalian jumlah makanan yang mengandung metionin, vitamin B12 dan asam folat yang dikonsumsi yang kemungkinan berpengaruh pada ketersediaan sistein, yang dalam plasma diatur oleh fungsi makanan, perombakan protein dan sintesis endogen (Elshorbagy, *et al*, 2011). Selain itu pula belum tersedianya pemeriksaan khusus untuk tCys sehingga pada penelitian ini masih menggunakan assay khusus pemeriksaan homosistein yang dapat memberikan hasil tambahan tCys dan pemeriksaan tCys mewakili sistin yang ingin diukur yang berkisar 25% dari tCys.

Ada pula penelitian yang dilakukan pada anak dan remaja, menunjukkan hubungan positif tCys dengan glukosa puasa, insulin, C-peptide, *Non-Esterified Fatty Acid* (NEFA) dan HOMA-IR. tCys yang tinggi



mempunyai risiko dua kali menjadi resistensi insulin dan diduga berkaitan dengan NEFA yang berperan penting pada perkembangan resistensi insulin pada obesitas (Elshorbagy, *et al*, 2012).

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan Elshorbagy (2012) yang menyatakan adanya hubungan positif tCys dengan HOMA-IR, yaitu pada uji korelasi tCys dengan HOMA-IR walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna ( $p > 0.050$ ), menunjukkan adanya kecenderungan hubungan yang negatif pada hampir seluruh kelompok yaitu kelompok total subyek ( $r = -0.129$ ,  $p = 0.141$ ), I ( $r = -0.093$ ,  $p = 0.304$ ), III ( $r = -0.098$ ,  $p = 0.354$ ), kecuali pada kelompok II ( $r = 0.600$ ,  $p = 0.142$ ) sebaliknya terdapat kecenderungan yang positif. Namun yang menarik bahwa pada kelompok III hubungan linier negatif antara tCys dan HOMA-IR ( $r = -0.415$ ,  $p = 0.049$ ) cukup kuat dan secara statistik bermakna, beberapa asumsi kemungkinan masih adanya proses keseimbangan dalam tubuh yang dipengaruhi kerja enzim *Cysteine Dioxygenase* dalam mengendalikan ketersediaan tCys yang berlebih agar kadar tCys tetap berada pada kadar tertentu (Stipanuk, *et al*, 2006). Hal ini semakin diperkuat dengan hasil GPx dan hs-CRP pada kelompok III yang menggambarkan bahwa proses stres oksidatif dan inflamasi masih pada tahap awal. Asumsi lain yang membedakan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, adanya perbedaan metode yang digunakan untuk mengukur tCys, pada penelitian Elshorbagy (2012) menggunakan LC-MS, sedangkan pada penelitian ini menggunakan HPLC

dengan detektor fluoresensi. Berdasarkan literatur diketahui bahwa metode GC-MS/LC-MS lebih sensitif dan selektif untuk pengukuran tCys (Amarnath, *et al*, 2003)

Pada kondisi obesitas sentral dan sindroma metabolik terjadi peningkatan kadar  $\gamma$ -GT meskipun masih dalam batas nilai normal yang umumnya digunakan. Peningkatan aktivitas  $\gamma$ -GT yang diperkirakan berhubungan dengan kondisi obesitas sentral dan resistensi insulin serta berkaitan juga dengan hepatic steatosis (Giral, *et al*, 2008).

$\gamma$ -GT merupakan marker yang telah dikenal untuk obesitas abdominal dan *fatty liver*. Salah satu kemungkinan yang mengkaitkan antara  $\gamma$ -GT dan resistensi insulin adalah *fatty liver*, peningkatan  $\gamma$ -GT berasosiasi dengan kandungan lemak hepatic pada subyek manusia. *Fatty liver* berkaitan dengan pembentukan radikal bebas, yang akan mengakibatkan berkurangnya GSH intraseluler dan  $\gamma$ -GT diinduksi untuk mempertahankan kadar GSH. Peningkatan  $\gamma$ -GT pada membran sinusoidal dari hepatosit yang mengakibatkan pelepasan  $\gamma$ -GT ke sirkulasi (Whitfield, 2001).

Data uji korelasi  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR berhubungan linier positif kuat yang bermakna pada kelompok IV dengan koefisien variasi = 0.604,  $p=0.005$  ( $p<0.050$ ). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi  $\gamma$ -GT maka semakin tinggi pula HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral dengan lingkar pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver*. Korelasi antara  $\gamma$ -GT

dengan HOMA-IR pada kelompok total subyek menunjukkan kecenderungan hubungan yang positif walaupun secara statistik tidak bermakna. Pada kelompok dengan disertai *fatty liver* diperoleh  $r$  yang lebih besar dibandingkan tanpa disertai *fatty liver*. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa  $\gamma$ -GT berhubungan dengan resistensi insulin dan penanda resistensi insulin seperti insulin puasa, HOMA-IR (Nilssen *et al*, 1994; Whitfield, 2001; Andre, *et al*, 2007; Kawamoto, *et al*, 2009). Marchesini, *et al* (2001), menyatakan bahwa peningkatan  $\gamma$ -GT pada subyek obesitas terkait dengan adanya deposisi lemak pada hati, yang dapat menyebabkan resistensi insulin hepatik yang dapat berkembang menjadi resistensi insulin yang sistemik. Selain Inflamasi, stress oksidatif, peningkatan asam amino sistein, faktor lain yang dapat mempengaruhi hubungan  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR salah satunya adalah *fatty liver*.

Dari hasil USG diperoleh data dari total subyek kelompok IV (17 subyek) terdiri dari 23.5% (4 subyek) dengan *fatty liver grade* I, 29.4% (5 subyek) dengan *fatty liver grade* II dan 47.1% (8 subyek) dengan *fatty liver grade* III. Pada kelompok II, dari total subyeknya (5 orang), terdapat subyek dengan *fatty liver grade* I sebesar 13.6% (3 subyek) dan *fatty liver grade* II sebesar 9.1% (2 subyek). Bila dikaitkan dengan korelasi  $\gamma$ -GT dengan HOMA IR pada kelompok II yang sudah mulai terlihat adanya kecenderungan hubungan yang positif walaupun secara statistik tidak bermakna, sedangkan

pada kelompok IV terlihat hubungan linier positif yang kuat, hal ini menggambarkan adanya pengaruh derajat *fatty liver* yang semakin meningkat dengan didukung lingkar pinggang yang semakin besar pada kejadian resistensi insulin. Dari data di atas terlihat pula bahwa tidak semua subyek yang *fatty liver* menunjukkan peningkatan HOMA-IR, namun  $\gamma$ -GT dapat mewakili adanya resistensi insulin pada subyek dengan *fatty liver*, perlu penelitian lebih lanjut untuk menentukan *cut off*  $\gamma$ -GT yang dapat membedakan subyek *fatty liver* yang sudah menunjukkan resistensi insulin dan yang belum menunjukkan resistensi insulin.

#### **4. Analisis Jalur $\gamma$ -GT dengan HOMA IR melalui hs-CRP, GPx, tCys**

Analisis tahap selanjutnya untuk melihat jalur  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui hs-CRP, GPx, tCys pada kelompok obesitas sentral tidak dilakukan karena tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR melalui hs-CRP, GPx, tCys.

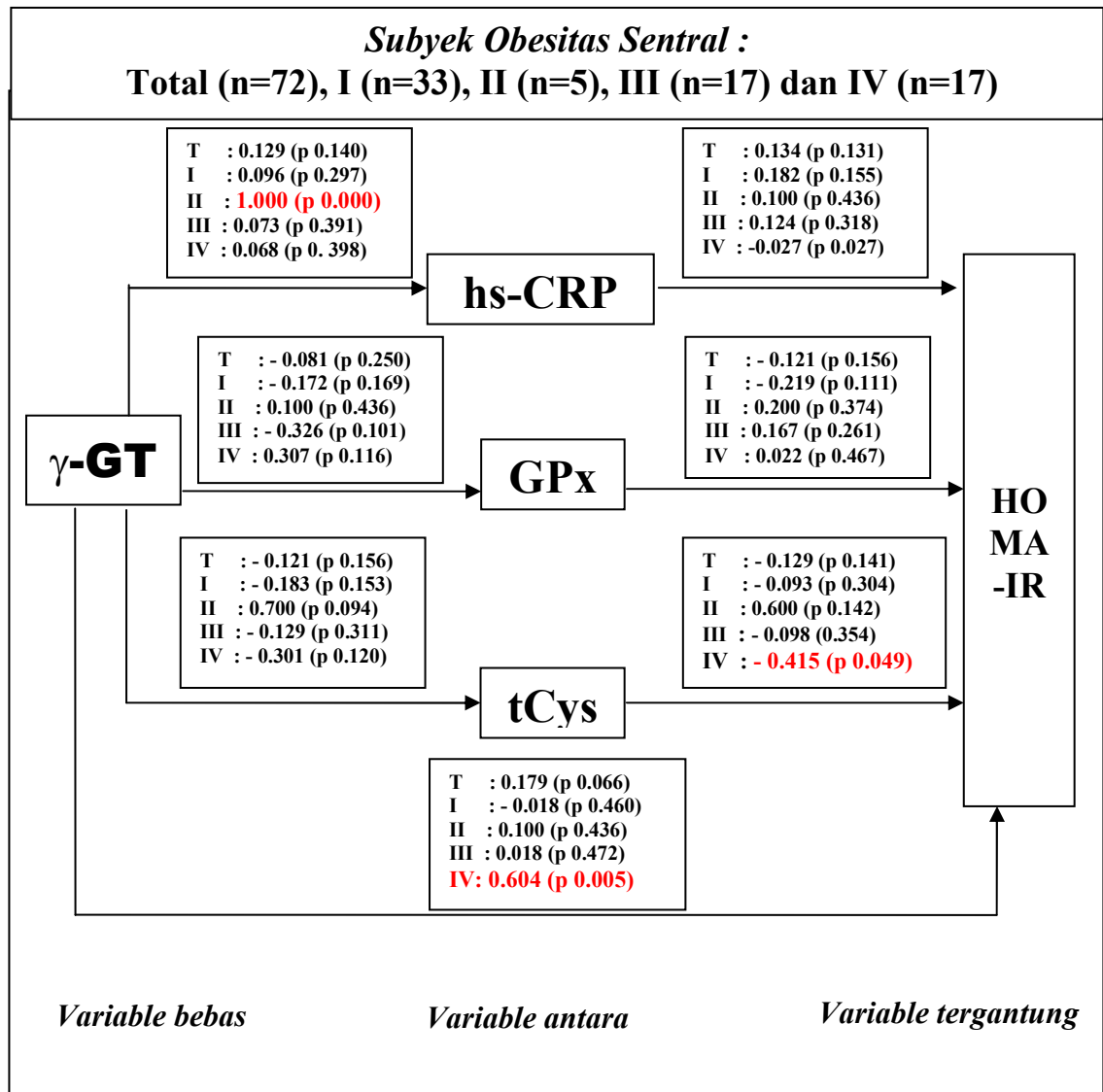
#### **5. Rangkuman Hasil Penelitian**

Berdasarkan data hasil penelitian di atas dan pertanyaan penelitian yang ada, diperoleh rangkuman sebagai berikut :

1. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara  $\gamma$ -GT, hs-CRP, GPx, tCys dan HOMA-IR pada total subyek obesitas sentral. Akan tetapi pada pengelompokan obesitas sentral berdasarkan lingkar pinggang dan *fatty liver*, ditemukan hubungan positif yang bermakna dan cukup kuat antara

$\gamma$ -GT dengan HOMA-IR pada kelompok obesitas sentral dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver*. Begitu pula tCys ditemukan adanya hubungan linier negatif yang bermakna pada kelompok obesitas sentral dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm disertai adanya *fatty liver*.

2. Hubungan antara  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR tidak terbukti melalui GPx pada subyek obes sentral, termasuk kelompok obesitas sentral dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm dan disertai adanya *fatty liver*.
3. Hubungan antara  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR tidak terbukti melalui tCys pada subyek obes sentral, termasuk kelompok obesitas dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm dan disertai adanya *fatty liver*.
4. Hubungan antara  $\gamma$ -GT dengan HOMA-IR tidak terbukti melalui hs-CRP pada subyek obes sentral, termasuk kelompok obesitas dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm dan disertai adanya *fatty liver*.



Gambar 7. Ringkasan hasil penelitian

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, diperoleh beberapa hal yang dapat disimpulkan yaitu :

1. Kontribusi  $\gamma$ -GT dalam patomekanisme terjadinya resistensi insulin pada subyek obesitas sentral, hanya terbukti pada subyek dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm yang sudah mengalami *fatty liver*. Begitupula untuk tCys.
2. Kontribusi  $\gamma$ -GT untuk terjadinya resistensi insulin pada subyek obesitas sentral tidak terbukti melalui hs-CRP, GPx dan tCys, termasuk pada kelompok obesitas sentral dengan lingkaran pinggang lebih dari 100 cm yang sudah mengalami *fatty liver*.

### C. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut pada subyek obesitas sentral yang telah mengalami proses inflamasi dan stress oksidatif yang lebih lanjut atau yang telah mengalami *fatty liver* dengan jumlah sampel yang lebih besar atau pada subyek obesitas sentral yang telah mengalami resistensi insulin.
2. Metode pemeriksaan yang digunakan untuk pemeriksaan tCys perlu dipertimbangkan agar menggunakan metode yang lebih selektif dan sensitif yang khusus untuk pengukuran tCys pada penelitian selanjutnya.
3. Perlu dilakukan penelitian kohort dengan jumlah subyek lebih banyak pada subyek obesitas sentral yang bervariasi dengan kontrol subyek tidak obesitas sehingga diperoleh gambaran yang lengkap tentang peran  $\gamma$ -GT pada patomekanisme resistensi insulin yang dapat menggambarkan progresifitas subyek obesitas sentral menjadi sindroma metabolik.
4. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menentukan *cut off*  $\gamma$ -GT yang dapat membedakan subyek *fatty liver* yang sudah menunjukkan resistensi insulin dan yang belum menunjukkan resistensi insulin.



## DAFTAR PUSTAKA

- Amarnath, K., Amarnath, V., Amarnath, K., Valentine, H.L., Valentine, W.M. 2003. Specific HPLC-UV Method for the Determination of Cysteine and Related Amino Thiols in Biological Samples. *60* : 1229 – 1238
- Andre, P., Balkau, B., Vol, S., Charles, M.A., Eschwege, E. 2007. DESIR Cohort Study :  $\gamma$ -Glutamyltransferase Activity and Development of the Metabolic Syndrome (International Diabetes Federation Definition) in Middle-Aged Men and Women. *Diabetes Care*. *30* : 2355 – 2361
- Arifin, M., Donosepoetro, M., Kasiman, S. 2009. Relationship between  $\gamma$ -Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) with High Sensitive C-Reactive Protein (HsCRP), Oxidized (Ox-LDL) and Glutathione Peroxidase on Coronary Heart Disease (CHD) Patient. *Indones Biomed J*. *2* : 51-58
- Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., and Feve, B. 2006. Recent Advances in Relationship Between Obesity, Inflammation and Insulin Resistance. *Eur Cytokine Netw*. *17* : 4 – 12
- Black, S., Kushner, I., and Samols, D. 2004. C-Reactive Protein. *J Biol Chem*. *279* : 48487 - 48490
- Cornier, M.A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., and Eckel, R.H. 2008. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. *29* : 777-822
- Daniel, G., and Hackam, S.S.A. 2003. Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Disease : A Critical Review of The Evidence. *J Am Heart Assoc*. *290* : 932 – 940
- Deedwania, P.C. 2004. Metabolic Syndrome and Vascular Disease, Is Nature or Nature Leading the New Epidemic of Cardiovascular Disease? *Circulation*. *109* : 2-4
- Duvnjak, L., and Duvnjak, M. 2009. The Metabolic Syndrome – An Ongoing Story. *J Physiol Pharmacol*. *60* : 19-24
- Elshorbagy, A.K., Nurk, E., Gjesdal, C.G., Tell, G.S., and Ueland, P.M. 2008. Homocysteine, Cysteine, and Body Composition in the Hordaland

Homocysteine Study : Does Cysteine Link Amino Acid and Lipid Metabolism. *Am J Clin Nutr.* 88 : 738 – 746

Elshorbagy, A.K., Church, C., Garcia, M.V., Smith, A.D., Refsum, H., and Cox, R. 2010. Dietary Cystine Level Affects Metabolic Rate and Glycaemic Control in Adult Mice. *Nutr Biochem.* 23 : 332-340

Elshorbagy, A.K., Smith, A.D., Kozich, V., and Refsum, H. 2011. Cysteine and Obesity. *Obesity.* 20 : 473-481

Elshorbagy, A.K., Garcia, M.V., Refsum, H., and Butte, N. 2012. The Association of Cysteine with Obesity, Inflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Hispanic Children and Adolescents. *Plos One.* 7 : 1-8

Emdin, M., Pompella, A., and Paolicchi, A. 2005. Gamma-glutamyltransferase, Atherosclerosis, and Chronic Heart Disease: Triggering Oxidative Stress Within Plaque. *Circulation.* 112 : 2078 – 2080

Forgione, M.A., Cap ,A., Liao, R., Moldovan, N.I, Eberhardt, R.T., Lim, C.C., Jones, J., Clermont, P.J., and Loscalzo, J. 2002. Heterozygous Cellular Glutathione Peroxidase Deficiency in the Mouse. *Circulation.* 106 : 1154 – 1158.

Giral, P., Jacob, N., Dourmap, C., Hansel, B., Carrie, A., Bruckert, E., Girerd X., and Chapman, M.J. 2008, Elevated Gamma-glutamyltransferase Activity and Perturbed Thiol Profile are Associated With Features of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28:587-593

Gunawan, S., Santoso, A., and Wijaya, A.. 2011. The Correlation of  $\gamma$ -Glutamyl Transferase ( $\gamma$ -GT), Glutathione Peroxidase (GPx) and Total Antioxidant Status (TAS) with Inflammatory Marker in Individuals with Metabolic Syndrome. *Indones Biomed J.* 3 : 57 – 63

Haan, J.B., Witting, P.K., Stefanovic, N., Pete, J., Daskalakis, M., Kola, I., Stocker, R., and Smolich, J.J. 2006. Lack of Antioxidant Glutathione Peroxidase-1 Does Not Increase Atherosclerosis in C57BL/J6 Mice Fed a High-Fat-Diet. *J Lipid Res.* 47 : 1157 – 1167

Hammond, J.W., Potter, M., Sim, K.G., Wilcken, B. 1999. Reduced glutathione,  $\gamma$ -glutamylcysteine, cysteine and  $\gamma$ -glutamylglutamine in  $\gamma$ -glutamyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 22 : 235 – 239

- Heistad, D.D. Oxidative Stress and Vascular Disease : 2005 Duff Lecture. 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26 :689 - 695
- Iwakami, S., Misu, H., Takeda, T., Sugimori, M., Kaneko, S., and Takamura, T. 2011. Concentration-dependent Dual Effects of Hydrogen Peroxide On Insulin Signal Transduction in H4IIEC Hepatocytes. *Plos One.* 6 : 1 - 10
- Jialal, I., and Devaraj, S. 2001. Inflammation and Atherosclerosis P : The Value of The High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay as a Risk Marker. *Am J Clin Pathol.* 116 : S108 – S115
- Kawamoto, R., Kohara, K., Tabara, Y., Miki, T., Otsuka, N. 2009. Serum Gamma-Glutamyl Transferase Levels are Associated with Metabolic Syndrome in Community-Dwelling Individuals. *J Atheroscler Thromb.* 16 : 355 - 362
- Kirk, E.P., and Klein, S. 2009. Pathogenesis and Pathophysiology of the Cardiometabolic Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 11 : 761-765
- Lee, D.S., Jane, C.E., Sander, J.R., Peter, W.W., Irene, A.C.S.F., Thomas, J. W, Emelia J.B., Ralph, B.D., and Ramachandran, S.V. 2006. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk : The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27 : 127-133
- Lee, D.H., Blomhoff, R., and Jacobs, D.R. 2004. Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress?. *Free Radic Res.* 38 : 535-539
- Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M. 2001. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of The Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 50 : 1844 -18850
- Meigs, J.B., Larson, M.G., Fox, C.S., Keaney, J.F., Vasan, R.S., and Benjamin, E.J. 2007. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes : The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 30 : 2529 -2535

- Nilssen, O., Forde, O.H. 1994. Seven-year Longitudinal Population Study of Change in Gamma-glutamyltransferase : The Tromso Study. *Am J Epidemiol.* 139 : 787 - 792
- Onat, A., Can, G., Ornek, E., Cicek, G., Ayhan, E., and Dogan, Y. 2012. Serum  $\gamma$ -Glutamyltransferase : Independent Predictor of Risk of Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Coronary Disease. *Obesity.* 20 : 842-848
- Qu, H.Q, Li, Q., Rentfro, A.R., Fisher, S.P., and 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
- Ridker, P.M. 2003. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation.* 107 : 363 – 369
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2007. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2010. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Schenk, S., Saberi, M., and Olefsky, J.M. 2008. Insulin Sensitivity : Modulation by Nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 118 : 2992 – 3002
- Schulz, J.B., Lindenau, J., and Dichgans, J. 2000. Glutathione, Oxidative Stress and Neurodegradation. *Eur. J. Biochem.* 267 : 4904 – 4911
- Stipanuk, M.H., Londono, M., Lee, J.I., Hu, M., and Yu, A.F. 2002. Enzymes and Metabolites of Cysteine Metabolism in Nonhepatic Tissues of Rats Show Little Response to Changes in Dietary Protein or Sulfur Amino Acid Levels. *J Nutr.* 132 : 3369 - 3378
- Stocker, R. and Keany, J.F.Jr. 2004. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev.* 84 : 1381 – 1478.
- Tripathy, D., Mohanty, P., Dhindsa, S., Syed, T., Ghanim, H., Aljada, A., and Dandona, P. 2003. Elevation of Free Fatty Acid Induces Inflammation

and Impairs Vascular Reactivity in Healthy Subjects. *Diabetes*. 52 : 2882 – 2887.

Whitfield, J.B. 2001. Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 38 : 263-355

Yokohama, H., Emoto, M., Fujiwara, S., Motoyama, K., Morioka, T., Komatsu, M., Tahara, H., Koyama, H., Shoji, T., Inaba, M., and Nishizawa, Y. 2004. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment Are Useful Indexes of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients with Wide Range of Fasting Plasma Glucose. *J Clin Endocr Metab*. 89 : 1481-1484

## LAMPIRAN

### *Lampiran 1*

#### **NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)**

Selamat pagi, saya Ritawaty, yang akan melakukan penelitian mengenai Hubungan Beberapa Jenis Pemeriksaan Laboratorium Dengan Sekumpulan Faktor Risiko Penyakit Jantung Pada Orang Dengan Lingkar Perut Yang Besar.

Dengan semakin meningkatnya gaya hidup yang kurang baik seperti konsumsi makanan yang berlebih namun kurangnya aktivitas fisik sehari – hari serta adanya pengaruh faktor keturunan mengakibatkan semakin meningkatnya faktor – faktor risiko penyakit jantung. Sekumpulan faktor risiko penyakit jantung tersebut di tandai adanya lingkar perut besar (pria  $\geq 90$  cm atau wanita  $\geq 80$  cm) disertai adanya gula darah tinggi/kencing manis, tekanan darah tinggi, lemak darah yang tinggi. Penelitian ini bertujuan mencari pemeriksaan laboratorium yang relatif terjangkau yang dapat mewakili bertambahnya faktor – faktor risiko penyakit jantung pada seseorang dengan lingkar perut yang besar.

Apabila Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, ada beberapa tahapan yang akan Bapak/Ibu jalani :

1. Pengisian kuisioner (data pribadi Bapak/Ibu, obat-obatan yang diminum (jika ada), serta riwayat penyakit yang pernah dialami).
2. Pemeriksaan fisik (lingkar perut, tinggi badan, berat badan, suhu tubuh, tekanan darah) dan USG bila Bapak/Ibu belum melakukan USG dalam waktu 6 bulan terakhir.
3. Pengambilan darah hanya dilakukan sekali, sebanyak 20 ml dari pembuluh darah di lipatan siku. Pengambilan darah akan menimbulkan sedikit rasa sakit sebagaimana rasanya bila disuntik. Kemungkinan juga bisa timbul memar ringan atau terjadi infeksi, namun resiko ini akan kami minimalkan dengan prosedur pengambilan darah yang steril dan dilakukan oleh petugas yang terlatih. Namun bila terjadi hal yang tidak diharapkan akibat

pengambilan darah ini, maka Bapak/Ibu akan ditangani sebagaimana mestinya.

Darah yang diambil tadi akan digunakan untuk beberapa pemeriksaan laboratorium, antara lain kadar hs-CRP, kreatinin, trigliserida, glukosa puasa, Kolesterol HDL, Gamma GT, Darah lengkap, Insulin Puasa, GPx dan tCys.

Keuntungan mengikuti penelitian ini adalah dapat mengetahui status kesehatan dan faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan lingkaran perut yang besar.

Biaya-biaya yang berkaitan dengan penelitian ini akan ditanggung oleh peneliti. Keikut-sertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela tanpa paksaan, oleh karena itu Bapak/Ibu berhak menolak atau mengundurkan diri. Penolakan atau pengunduran diri Bapak/Ibu tidak akan mempengaruhi pelayanan kesehatan yang seharusnya diberikan bagi Bapak/Ibu. Bila masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka Bapak/Ibu dapat meminta penjelasan lebih lanjut kepada kepada saya: Ritawaty.

Untuk menunjang kemajuan ilmu pengetahuan, kami juga meminta ijin dari Bapak/Ibu untuk melaporkan hasil penelitian kami ini pada :

- Forum ilmiah Program Pasca sarjana (S2) Universitas Hasanuddin.
- Publikasi pada jurnal ilmiah dalam maupun luar negeri.

Jika Bapak/Ibu setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, Bapak/Ibu dapat menanda tangani surat persetujuan terlampir. Penandatanganan ini juga berarti bahwa Bapak/Ibu telah mendapatkan penjelasan penelitian. Atas kesediaan dan kerja samanya diucapkan terima kasih.

#### **Identitas peneliti**

Nama : Ritawaty, S.Si., Apt.

Alamat Kantor : Prodia Malang, Jl. Merbabu 10 Malang

Telepon Kantor : (0341) 366042

Hp : 081 330 21 9090

**Lampiran 2.****FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN SETELAH  
MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan.

Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari, kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

	<b>NAMA</b>	<b>TANDA TANGAN</b>	<b>TGL/BLN/THN</b>
Klien	.....	.....	.....
Saksi 1	.....	.....	.....
Saksi 2	.....	.....	.....

**Penanggung Jawab Penelitian :**

Nama : Ritawaty, S.Si, Apt  
 Alamat : Jl. Merbabu 10 Malang  
 No. Hp : 081-330219090  
 Telepon : 0341-366042

**Penanggung Jawab Medis :**

Nama : dr. Juliani Dewi, SpPK  
 Alamat : Jl. Merbabu 10 Malang  
 Telepon : 0341-366042

<p>DISETUJUI OLEH KOMISI ETIK          PENELITIAN KESEHATAN          FAK. KEDOKTERAN UNHAS          Tanggal 8 April 2013</p>
--







lemak									
Penurun gula									
Penurun tensi									
Obat lain									

**Kebiasaan/Pola Hidup**

<b>Kebiasaan/Pola Hidup</b>	<b>Ya</b>	<b>Tidak</b>	<b>Frekuensi/Jumlah</b>	<b>Telah dilakukan berapa lama</b>	<b>Sudah tidak dilakukan sejak</b>
Merokok					
Minum Alkohol					
Minum Red Wine					
Vegetarian					
Konsumsi telur					
Konsumsi keju					
Konsumsi daging					
Konsumsi wijen					
Olahraga					

**Lampiran 4.****Prosedur Kerja Pemeriksaan Sistein Total****Prinsip :**

HPLC derivatisasi dengan detektor fluoresensi. Preparasi sampel dengan bahan pereduksi untuk memecah bentuk terikat berupa dimer homosistein atau yang terikat dengan sistein. Setelah itu dilakukan deproteinase menggunakan reagen presipitasi dan endapan dipisahkan melalui sentrifugasi. Kemudian analit diberi penanda fluoresens (reagen derivatisasi). Setelah dipisahkan secara kromatografi baru dideteksi fluoresensinya. Peak area setara dengan konsentrasi substansi yang diukur.

**Spesimen :**

Plasma EDTA (sentrifugasi dari Whole Blood segera atau dari satu setengah jam setelah pengambilan sampel)

**Reagen dan Alat:**

1. Homocysteine ClinRep, Cat. 23000
2. Analytical Column with test chromatogram, Cat. No. 23030
3. Derivatisation vial with cap (PE), Cat No. 23060
4. Plasma Control, Lyophil, Level I, II, Cat No. 23082
5. Fluorescence detector (panjang gelombang eksitasi 385 nm, panjang gelombang emisi 515 nm).

**Langkah Kerja :**

1. Pelarutan kalibrator plasma liofilisat : tambahkan 3.0 ml air HPLC pada vial dan lakukan pencampuran dengan menggunakan rotator selama 15 menit.
2. Reduksi : pindahkan 100 µl kalibrator, kontrol, atau plasma pasien pada vial preparasi sampel. Pipet 25 µl standar internal dan 25 µl reagen A ke dalam vial dan lakukan pencampuran menggunakan vortex selama 5 detik.
3. Pengendapan : Tambahkan 100 µl reagen B pada sampel yang telah direduksi dan lakukan pencampuran lagi menggunakan vortex selama 5 detik. Kemudian centrifugasi sampel pada 10000g selama 5 menit.
4. Derivatisasi : Pipet 50 µl supernatan pada vial khusus derivatisasi yang tertutup, dan pindahkan 100 µl reagen C dan 50 µl reagen D ke dalam vial pada saat penambahan reagen D pastikan sampel terlindung dari cahaya,. Lakukan pencampuran sampel menggunakan vortex-mixer selama 5 detik. Kemudian inkubasi pada suhu 60 °C selama 60 menit. Setelah diinkubasi , sampel didinginkan selama 5 menit pada suhu 4-8 °C (kulkas). Setelah itu sampel diinjeksi secara manual atau menggunakan autosampler sebanyak 20 µl menggunakan sistem HPLC.

## Lampiran 5.



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.  
Contact person dr. Agussalim Bukhari,PhD,SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**  
Nomor : 560 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **6 Maret 2013**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

*Kontribusi Gamma Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), Glutation Peroksidase (GPx), hsCRP (high sensitivity C-Reactive Protein), Sistein Total Plasma (tCys) Dalam Patomekanisme Terjadinya Resistensi Insulin Pada Subyek Sindroma Metabolik*

dengan Peneliti Utama: **Ritawaty.,SSI, Apt**

No. Register

U	H	1	3	0	2	0	0	5	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal: **13 Februari 2013**

Perbaikan diterima tanggal: **2 April 2013**

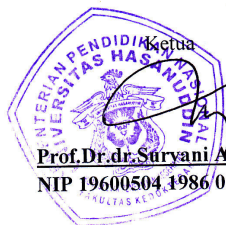
dapat disetujui untuk dilaksanakan di **Laboratorium Klinik Prodia Malang dan Denpasar.**

Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, **laporan pelaksanaan penelitian** harus diserahkan kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan /atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Makassar, 8 April 2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas



**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK**  
NIP 19600504 1986 01 2 002