

# GAMBARAN KADAR RESISTIN DAN KADAR GULA DARAH PLASMA PADA PASIEN BERISIKO SINDROM METABOLIK DI PUSKESMAS JETIS I BANTUL YOGYAKARTA

Dhimas Adhityasmara<sup>1</sup>, Endang Darmawan<sup>1</sup>, Akrom<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Jln. Prof. Dr Soepomo, S.H. Janturan Yogyakarta 55164

dhimas.ep@gmail.com; enddarmawan@gmail.com; akmaa\_uad@yahoo.co.id

**ABSTRAK-** Pada tahun 2001 Resistin ditemukan pada mencit dan mempunyai kemampuan dalam membuat resist aksi dari insulin. Resistin digambarkan sebagai hormon *adipocyte-specific* yang berperan dengan resisten insulin dan diabetes. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat gambaran dan hubungan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma berdasarkan karakteristik pasien berisiko sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul. Penelitian ini menggunakan design *cross sectional design*. Sampel yang digunakan adalah bahan biologi tersimpan dari pasien yang berisiko sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul sebanyak 88 sampel pasien yang sudah masuk kriteria inklusi dan eksklusi. Kadar gula darah plasma diukur menggunakan spektrofotometri uv-vis dan Resistin diukur menggunakan Elisa dalam sekali waktu. Data yang diperoleh dianalisis hubungan antara demografi pasien & karakteristik klinis berdasarkan kadar gula darah plasma dan Resistin menggunakan *Mannwhitney & T-test*. Juga dilihat hubungan antara kadar Resistin dengan kadar gula darah plasma menggunakan uji korelasi bivariate. Hasil penelitian diperoleh kadar rata-rata Resistin  $2.59 \text{ ng/ml} \pm 0.039$  dan Gula darah plasma  $266.13 \text{ mg/dl} \pm 103.45$ . Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin dan GDP berdasarkan jenis kelamin, kebiasaan merokok, kebiasaan berolahraga, status pekerjaan, BMI dan tekanan darah. Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin berdasarkan kriteria GDP dan ada perbedaan kadar GDP berdasarkan kriteria GDP ( $p < 0.05$ ). Ada perbedaan yang signifikan kadar resistin

berdasarkan usia ( $p < 0.05$ ) dan tidak ada perbedaan kadar GDP berdasarkan usia. Tidak ada hubungan antara Resistin dan GDP pada pasien berisiko sindrom metabolik di puskesmas Jetis I Bantul Yogyakarta.

**Keyword :** Resistin, Kadar gula darah plasma, Sindrom metabolik

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Sindrom metabolik merupakan sekumpulan faktor yang dapat menimbulkan penyakit jantung, diabetes, stroke, dan masalah kesehatan lainnya. Sindrom metabolik dapat didiagnosis ketika 3 dari 5 faktor risiko berikut muncul, yakni glukosa darah tinggi (hiperglikemia), kadar *High density lipoprotein* (HDL) rendah, trigliserida dalam darah tinggi (hipertrigliserida), lingkaran pinggang besar atau badan "berbentuk apel", tekanan darah tinggi (AHA, 2015). Faktor-faktor yang berkontribusi terjadinya sindrom metabolik adalah kebiasaan hidup yang kurang berolahraga, kebiasaan merokok, riwayat keluarga yang menderita penyakit jantung dan penuaan<sup>1</sup>.

Sindrom metabolik merupakan penyakit yang prevalensinya semakin meningkat dari tahun ke tahun di seluruh dunia. Prevalensi sindrom metabolik di dunia adalah 20-25%<sup>2</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Fenti (2016)<sup>3</sup> tentang sindrom metabolik di Cangkringan, Yogyakarta melaporkan bahwa sebesar 25% subjek dari 100

subjek yang ikut dalam penelitian mengalami sindrom metabolik. Penelitian yang dilakukan oleh Soewonda *et al.*, 2010<sup>4</sup> tentang prevalensi sindrom metabolik di Jakarta yang melibatkan 1591 subjek menunjukkan bahwa 28,40% subjek menderita sindrom metabolik. Jumlah penderita sindrom metabolik paling banyak adalah perempuan (30,40%) dibandingkan laki-laki (25,40%). Komponen sindrom metabolik yang paling banyak dijumpai pada laki-laki adalah hipertensi (84,70%), diikuti hipertriglisideridemia (83,40%), obesitas sentral (75,50%), hiperglikemia (50,90%) dan HDL rendah (43,60%). Komponen sindrom metabolik pada wanita paling banyak dijumpai adalah obesitas sentral (84,10%), diikuti dengan hipertensi (84,10%), hipertriglisideridemia (66,10%), HDL rendah (57,80%), dan hiperglikemia (50,20%).

Steppan *et al.*, (2001)<sup>5</sup> menemukan Resistin pada mencit dan mempunyai kemampuan dalam membuat aksi insulin menjadi resisten. Resistin digambarkan sebagai hormon *adipocyte-specific* yang penting karena kaitannya dengan resisten insulin dan diabetes. Ekspresi awal ditemukannya Resistin pada mencit terdapat pada jaringan adiposit, sedangkan tingkat ekspresi resistin yang signifikan pada manusia ditemukan pada leukosit mononuklear, makrofag, limpa dan sel sumsum tulang belakang<sup>6</sup>. Tingkat Resistin yang tinggi dan keadaan hiperglikemia pada pasien sindrom metabolik erat hubungannya dengan penyakit diabetes. Menurut Riskesdas (2013)<sup>7</sup> prevalensi penderita diabetes terbanyak di Indonesia adalah di provinsi D.I Yogyakarta. Hal inilah yang membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang gambaran kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pada pasien berisiko sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul, Yogyakarta.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas didapatkan rumusan masalah sebagai berikut.

1. Bagaimana gambaran kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pada pasien yang berisiko sindrom metabolik ?

2. Apakah ada perbedaan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pasien yang berisiko sindrom metabolik berdasarkan data demografi (usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, kebiasaan berolahraga dan pekerjaan) ?
3. Apakah ada perbedaan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pasien yang berisiko sindrom metabolik berdasarkan data karakteristik klinis pasien (kriteria GDP, tekanan darah dan BMI) ?
4. Apakah ada hubungan antara kadar Resistin dan kadar gula darah sewaktu pada pasien yang berisiko sindrom metabolik ?

## C. Tujuan Penelitian

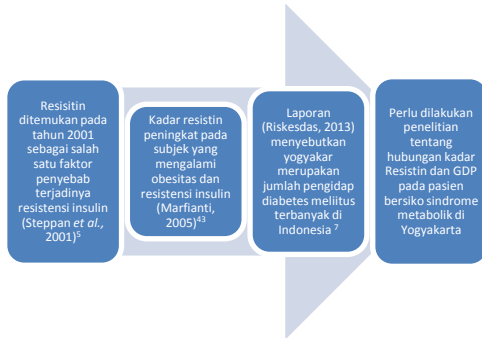
Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Mengetahui gambaran kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pada pasien yang berisiko sindrom metabolik.
2. Mengetahui hubungan antara demografi (usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, kebiasaan berolahraga dan pekerjaan) pasien dengan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pasien yang berisiko sindrom metabolik.
3. Mengetahui antara karakteristik klinis (gula darah plasma, tekanan darah dan BMI) pasien dengan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pasien yang berisiko sindrom metabolik.
4. Untuk mengetahui hubungan antara kadar Resistin dengan kadar gula darah plasma pada pasien yang berisiko sindrom metabolik.

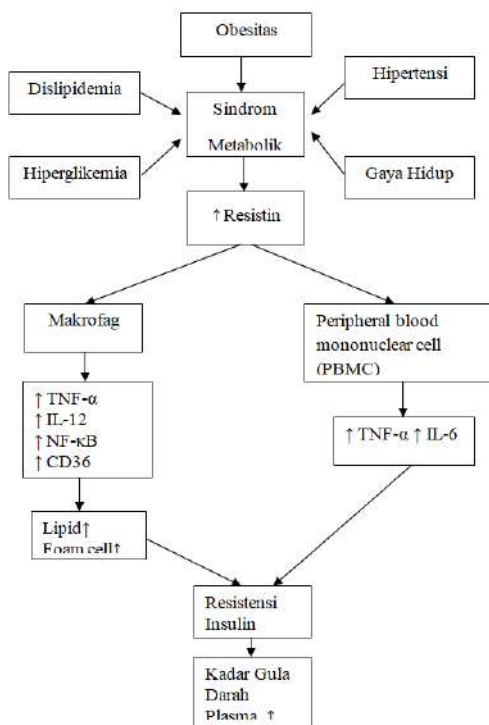
## D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang gambaran kadar Resistin dan kadar gula darah plasma pada pasien yang berisiko mengalami sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul Yogyakarta.

**E. Kajian Pustaka**



**F. Kerangka Teoritis**



Pada sindrom metabolik terjadi berbagai macam mekanisme didalam tubuh salah satunya adalah reaksi inflamasi. Pada saat terjadi sindrom metabolik terjadi manifestasi klinis seperti obesitas, hipertensi dan dislipidemia. Beberapa penelitian menyebutkan adanya peningkatan kadar Resistin didalam tubuh pasien yang

mengalami sindrom metabolik. Resistin yang meningkat menyebabkan makrofag dan *Peripheral blood mononuclear* menghasilkan berbagai macam mediator inflamasi meliputi TNF-α, IL-12, NF-κB, CD36, TNF-α dan IL-6. Mediator inflamasi tersebut menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Efek terjadinya resistensi insulin salah satunya terjadinya peningkatan kadar gula darah.

**II. METODELOGI PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *Cross sectional*, total subjek sebanyak 88 orang yang mengalami sindrom metabolik.

Subyek Penelitian: Subyek pada penelitian ini adalah bahan biologi tersimpan (BBT) 88 pasien yang beresiko sindrom metabolik dari penelitian sebelumnya.

Tempat dan Waktu Penelitian: Penelitian ini dilakukan di laboratorium fitokimia Universitas Ahmad Dahlan (UAD) dilakukan pada periode Desember 2017.

Instrumen penelitian: Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah 1) Form untuk mencatat data demografi pasien, 2) Rekam medik untuk mengetahui status penyakit pasien 3) Spektrofotometri UV-VIS 5010 (Simadzu) digunakan untuk mengukur kadar gula darah sewaktu, 4) *Elisa reader* untuk mengukur kadar Resistin.

Etik Penelitian : Penelitian ini sudah melalui uji kelayakan etik oleh KEP UAD dengan nomor : 011801018

Analisis Data : Dilakukan uji Bivariate/uji beda rerata pada demografi subyek (usia, jenis kelamin, pekerjaan, kebiasaan merokok dan kebiasaan berolahraga) dan karakteristik klinis (BMI, kriteria GDP dan tekanan darah) berdasarkan kadar Resistin dan kadar gula darah plasma. Data yang berdistribusi normal menggunakan uji parametrik (*Independent T-test*) sedangkan data yang tidak berdistribusi normal menggunakan uji non parametrik (*Mannwhitney test*). Dilakukan uji regresi linier menggunakan uji *Corelasi bivariate* untuk mengetahui hubungan antara kadar Resistin dan kadar GDP.

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Gambaran Demografi Pasien

Penelitian ini menggunakan subjek pasien berisiko sindrom metabolik sebanyak 88 pasien.

Tabel I. Gambaran demografi pasien berisiko sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul Tahun 2016.

Variabel	n	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	21	24
Perempuan	67	76
<b>Usia</b>		
Non Lansia (<60 tahun)	57	65
Lansia (>60 tahun)	31	35
<b>Kebiasaan Merokok</b>		
Merokok	8	9
Tidak Merokok	80	91
<b>Kebiasaan Berolahraga</b>		
Olahraga	49	56
Tidak Berolahraga	39	44
<b>Status Pekerjaan</b>		
Bekerja	77	88
Tidak Bekerja	11	13

Berdasarkan tabel I. pasien yang paling banyak berisiko sindrom metabolik berjenis kelamin perempuan yaitu 67 (76%) sedangkan pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu 14 (24%). Menurut Bantas *et al.* (2007)<sup>8</sup> perbedaan status metabolik dari tubuh dan tipe substitusi lemak pada jaringan yang berbeda merupakan salah satu teori tentang meningkatnya insidens SM pada wanita selama periode *postmenopause*. Pada wanita *premenopause*, akumulasi lemak pada ekstremitas bagian bawah diduga akibat dari pengaruh sekresi estrogen. Selama *masamenopause* pola dari sekresi hormon berubah secara bertahap menyebabkan terjadi

akumulasi lemak pada jaringan viseral abdomen dan sebagai akibatnya terjadi obesitas abdominal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Bantas *et al.*, 2007; Beigh & Jain, 2012)<sup>8,9</sup> yang menyebutkan bahwa pasien yang mengalami sindrom metabolik lebih banyak diderita oleh perempuan daripada pasien laki-laki.

Berdasarkan tabel I. kelompok pasien non lansia lebih banyak daripada lansia. Hal ini dimungkinkan karena adanya perubahan gaya hidup yang tidak sehat sehingga pada usia muda rentan terhadap penyakit sindrom metabolik. Menurut Mattsson *et al.* (2005)<sup>10</sup> sindrom metabolik biasa terjadi pada usia muda dan bertambah seiring bertambahnya usia. Anak-anak dan remaja yang mengalami obesitas akan meningkatkan risiko sindrom metabolik dan penyakit jantung pada kemudian hari. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kwon *et al.* (2005)<sup>11</sup> yang menyebutkan bahwa usia puncak subjek yang mengalami sindrom metabolik adalah usia 40-49 tahun.

Usia berpengaruh terhadap terjadinya sindrom metabolik. Usia yang rentan terhadap terjadinya sindrom metabolik adalah 50 tahun dan selanjutnya akan menetap sering berkembangnya usia

Berdasarkan kebiasaan merokok, pasien yang tidak merokok lebih banyak daripada kelompok yang merokok, hal ini mungkin dikarenakan jumlah subjek kebanyakan adalah perempuan yang kebanyakan perempuan yang jarang menyukai rokok. Menurut Xie *et al.* (2009)<sup>12</sup> rokok merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi insulin dan DM tipe 2. Nikotin pada rokok akan mengurangi pelepasan insulin dan akan mengurangi kekuatan kerja insulin. Insulin juga dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menyebabkan disfungsi mitokondria, stress oksidatif, dan peradangan yang menyebabkan hilangnya fungsi sel  $\beta$  pankreas.

Dilihat dari kebiasaan berolahraga, subjek yang berolahraga lebih banyak daripada subjek yang tidak berolahraga. Menurut Benjamin *et al.* (2006)<sup>13</sup> aktivitas fisik yang kurang aktif berisiko menyebabkan 1.5 sampai 2.4 kali penyakit jantung

sebanding dengan resiko perokok dan hiperkolesterolemia.

Berdasarkan status pekerjaan, pasien paling banyak adalah pasien yang bekerja dari pada yang tidak bekerja. Hal ini dimungkinkan adanya faktor stress yang memengaruhi terjadinya sindrom metabolik pada pasien yang bekerja. Penelitian yang dilakukan oleh Kamso et al (2011)<sup>14</sup> menyatakan prevalensi sindrom metabolik cukup tinggi, khususnya pada kalangan eksekutif menunjukkan bahwa sindrom metabolik adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting. BMI dan rasio total kolesterol terhadap HDL-kolesterol merupakan faktor risiko sindrom metabolik.

Berdasarkan status pekerjaan, pasien paling banyak adalah pasien yang bekerja dari pada yang tidak bekerja. Hal ini dimungkinkan adanya faktor stress yang memengaruhi terjadinya sindrom metabolik pada pasien yang bekerja. Penelitian yang dilakukan oleh Kamso et al. (2011)<sup>14</sup> menyatakan prevalensi sindrom metabolik cukup tinggi, khususnya pada kalangan eksekutif menunjukkan bahwa sindrom metabolik adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting. BMI dan rasio total kolesterol terhadap HDL-kolesterol merupakan faktor risiko sindrom metabolik.

Tabel II. Gambaran karakteristik pasien berisiko sindrom metabolik di Puskesmas Jetis I Bantul Tahun 2016.

Variabel	n	%
<b>BMI</b>		
Obesitas (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )	9	10
Non Obesitas(BMI<30kg/m <sup>2</sup> )	79	90
<b>Kriteria GDP</b>		
Normal (GDP <200)	30	34
Hiperglikemia(GDP >200)	58	66
<b>Tekanan Darah</b>		
Non Hipertensi (<140/80 mmHg)	41	47
Hipertensi (>140/80 mmHg)	47	53

Dari tabel II. jumlah pasien yang mengalami obesitas lebih sedikit dari pada pasien yang mengalami obesitas. Menurut Soetiarto (2010)<sup>15</sup> pasien yang mengalami obesitas akan berisiko 2.26 kali berisiko mengalami diabetes mellitus dari pada yang tidak mengalami obesitas. Menurut Wira et al. (2014)<sup>16</sup> Obesitas sentral berhubungan dengan kadar adiponektin yang merupakan factor kardioprotektif. Perbedaan kadar adiponektin darah dapat juga menunjukkan berat ringannya manifestasi PJK yang didapat. Semakin tinggi tingkat obesitas sentral akan menurunkan kadar adiponektin dalam darah dan memperberat manifestasi PJK yang muncul pada pasien tersebut. Penelitian yang dilakukan Sutardarma et al. (2011)<sup>17</sup> menghasilkan hubungan positif sedang antara berat badan, BMI dan lingkaran perut dengan rasio trigliserida dan HDL yang secara statistik signifikan dimana rasio tersebut merupakan indikator pembentukan plak aterosklerosis. Namun pada penelitian ini ditemukan pasien non obesitas lebih sedikit dari pada yang mengalami obesitas.

Berdasarkan kadar gula darah plasma, pasien yang mengalami hiperglikemia jumlahnya lebih tinggi dari pada pasien yang gula darahnya normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sihombing et al (2015)<sup>18</sup> pada subjek yang mengalami sindrom metabolik maka berisiko 7,17 kali lebih besar untuk terjadinya DM. Komponen SM yang dominan untuk terjadinya DM adalah gula darah puasa  $\geq 100$  mg/dL berisiko 6,71 kali lebih besar dibandingkan dengan mereka yang kadar gula darah puasanya kurang dari 100 mg/dL. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wilson et al. (2005)<sup>19</sup> menyebutkan bahwa sindrom metabolik berkaitan dengan meningkatnya penyakit jantung dan DM tipe 2. Sindrom metabolik menyebabkan hingga sepertiga subjek mengalami penyakit jantung pada subjek laki-laki dan 50% terjadi DM tipe 2 yang diikuti selama 8 tahun. Menurut Patel et al. (2013)<sup>20</sup> Intoleransi glukosa secara signifikan dikaitkan dengan komponen sindrom metabolik lainnya. Gangguan glukosa puasa, lingkaran pinggul meningkat dan kadar HDL rendah merupakan faktor risiko intoleransi glukosa.

Berdasarkan tekanan darah pasien, pasien yang mengalami hipertensi lebih banyak dari pada yang non hipertensi. Salah satu hipotesis menyatakan bahwa penyebab primer dari sindrom metabolik adalah resistensi insulin. Obesitas merupakan komponen utama kejadian SM, namun mekanisme yang jelas belum diketahui secara pasti. Obesitas yang diikuti dengan meningkatnya metabolisme lemak akan menyebabkan produksi ROS meningkat, baik di

sirkulasi maupun di sel adiposa. Meningkatnya ROS di dalam sel adiposa menyebabkan terganggunya keseimbangan reaksi reduksi oksidasi (redoks), sehingga enzim antioksidan menurun di dalam sirkulasi. Meningkatnya stres oksidatif menyebabkan disregulasi jaringan adiposa dan merupakan awal patofisiologi terjadinya SM, hipertensi dan aterosklerosis<sup>32</sup>.

## B. Hubungan Kadar Resistin Dan Kadar GDP Berdasarkan Demografi Pasien.

Tabel III Kadar Resistin dan Kadar GDP berdasarkan demografi pasien (Analisis menggunakan *Mann Whitney Test & Independent T-test*)

Status	RESISTIN		GDP	
	Hasil	P	Hasil	P
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	2.59±0.038	0.767	269.08±104.32	0.366
Perempuan	2.59±0.045		250.57±100.97	
<b>Usia</b>				
Non Lansia (<60 tahun)	2.59±0.038	0.034*	277.31±104.32	0.298
Lansia (>60 tahun)	2.58±0.045		245.58±100.97	
<b>Kebiasaan Merokok</b>				
Merokok	2.58±0.037		260±120.09	
Tidak Merokok	2.59±0.039	0.605	266.75±102.49	0.58
<b>Kebiasaan Berolahraga</b>				
Olahraga	2.58±0.040		255.24±109.89	
Tidak Berolahraga	2.59±0.037	0.273	279.82±94.35	0.588
<b>Status Pekerjaan</b>				
Bekerja	2.59±0.037		274.74±105.40	
Tidak Bekerja	2.56±0.048	0.444	205.90±64.11	0.092

\* Signifikan statistik ( $p < 0.05$ )

Berdasarkan jenis kelamin pasien, kadar rata-rata Resistin tidak ada perbedaan yang signifikan. Dalam penelitian ini kadar resistin laki-laki dan perempuan hampir sama yaitu 2.59 ng/ml ( $p=0.353$ ) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan pasien yang berisiko sindrom metabolik berdasarkan jenis kelamin laki-laki atau perempuan. Menurut Rube et al. (2003)<sup>21</sup> ekspresi Resistin pada *white adipose tissue* (WAT) dan *brown adipose tissue* (BAT) lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan namun kadarnya tidak signifikan.

Pada kelompok pasien non lansia rata-rata kadar Resistin pada kelompok (usia < 60 tahun)

lebih tinggi dari pada kelompok lansia (usia > 60 tahun) dan berbeda signifikan secara statistik. Hal ini terjadi karena perubahan fisiologis pada komposisi tubuh pada usia lanjut yang menyebabkan penurunan massa otot dan menyebabkan penurunan basal metabolic rate, penurunan aktifitas dibandingkan pada usia muda. Sehingga dapat diasumsikan pada usia 31-50 tahun merupakan fase puncak kadar Resistin. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh<sup>22</sup> yang meneliti tentang hubungan Resistin dengan penanda inflamasi dan fibrinolitik, resistensi insulin dan sindrome metabolik pada usia muda dan tua di Cina. Hasilnya Resistin lebih kuat hubungannya dengan penanda inflamasi dan

fibrinolitik dibandingkan obesitas, status resistensi insulin dan usia. Hal ini dimungkinkan karena banyak faktor lain yang menyebabkan pada kelompok lansia kadar Resistin dan kadar GDP lebih rendah dari pada kelompok non lansia. Salah satunya adalah aktivitas fisik dan asupan makanan yang dikelola dengan baik

Berdasarkan kebiasaan merokok, tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin dan kadar GDP pada pasien yang merokok dan tidak merokok. Menurut Xie *et al.* (2009)<sup>12</sup> rokok merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi insulin dan DM tipe 2. Nikotin pada rokok didalam tubuh akan mengakibatkan peningkatan dari ekspresi TNF- $\alpha$  yang mengakibatkan terjadi peningkatan oksigen reaktif dan pelemahan dari *Akt phosphorylation* dan translokasi GLUT4. Peningkatan saturasi dari trigliserida intramioseluler dan diasilgliserol bersamaan dengan peningkatan fosforilasi serin dari *insulin-receptor substrate-1*. Nikotin mengaktifasi *innate*, jalur anti-inflamasi melalui makrofag  $\alpha 7$ -*nicotinic acetylcholine receptor* dan gangguan pada jalur ini memperburuk inflamasi yang terkait nikotin dan resistensi insulin pada tikus<sup>33</sup>.

Berdasarkan kebiasaan berolahraga tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin dan kadar GDP. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Monzila *et al.* (2003)<sup>23</sup> yang

meneliti tentang efek perubahan gaya hidup terhadap kadar adipokin pada 24 subjek obesitas dengan Resistin insulin. Hasilnya tidak ada perubahan yang signifikan kadar Resistin pada pasien sindrom metabolik yang melakukan olahraga. Meskipun telah melakukan olahraga pasien sindrome metabolik tidak terjadi perubahan yang signifikan terhadap kadar resistin. Kadar Resistin berhubungan dengan obesitas sehingga selama tidak ada penurunan berat badan maka kadar Resistin akan tetap tinggi.

Pada kelompok pasien yang bekerja kadar Resistin dan kadar GDP lebih tinggi dari pada pasien yang tidak bekerja. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Lu *et al.*, 2017)<sup>24</sup> yang meneliti tentang hubungan *Shift worker* (pekerja malam) dengan kadar Resistin dan sindrom metabolik. Hasilnya ada hubungan yang kuat kadar Resistin dengan pekerja shift /pekerja malam. Hal ini dimungkinkan karena stress kerja berhubungan dengan kejadian kegemukan, karena stress kerja mengubah pola makan menjadi tidak sehat, kurang berolahraga, dan akhirnya akan meningkatkan berat badan<sup>42</sup>. Beban karyawan yang terus meningkat dan waktu kerja yang semakin padat merupakan salah satu penyebab timbulnya stress di tempat kerja<sup>41</sup>. Hal ini dimungkinkan salah satu pemicu Resistin dan GDP meningkat namun mekanisme secara jelas belum diketahui.

### C. Hubungan Kadar Resistin Dan Kadar GDP Pasien Karakteristik Klinis Pasien

Tabel IV Hubungan Kadar Resistin Dan Kadar GDP Pasien Berdasarkan Karakteristik Klinis Pasien (Analisis Statistik Menggunakan Mann Whitney & Independent T-test).

Status	RESISTIN		GDP	
	Hasil	P	Hasil	P
<b>Kriteria GDP</b>				
Normal	2.58 $\pm$ 0.04	0.779	163.60 $\pm$ 22.66	0.000*
Hyperglukemia	2.59 $\pm$ 0.03		319.17 $\pm$ 87.62	
<b>Body Mass Index (BMI)</b>				
Obesitas (>30kg/m <sup>2</sup> )	2.59 $\pm$ 0.033	0.531	259.22 $\pm$ 79.68	0.929
Non Obesitas	2.59 $\pm$ 0.040		266.92 $\pm$ 106.20	
<b>Tekanan Darah</b>				
Non Hipertensi	2.59 $\pm$ 0.043	0.444	278.26 $\pm$ 105.08	0.814
Hipertensi	2.59 $\pm$ 0.036		255 $\pm$ 101.95	

\*Signifikan Statistik (p<0.05)

Kondisi pasien pada saat dilakukan penelitian hampir semuanya mengalami diabetes mellitus dan rutin mengkonsumsi obat DM. Pada tabel X. kadar Resistin kelompok hiperglikemi lebih besar dari pada kelompok normal akan tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p=0.779$ ). Kadar rata-rata kelompok hiperglikemi kadar rata-rata GDP lebih besar dari pada kelompok normal dan dilihat secara statistik terdapat perbedaan yang signifikan ( $P= 0.000$ ). Resistin pertama kali ditemukan hanya sebagai hormon spesifik pada jaringan adiposa. Kadar protein resistin meningkat pada mencit obesitas dan menurunkan sensitivitas insulin. Regulasi kadar protein dan mRNA Resistin pada tikus kemungkinan akan dimediasi melalui insulin dan glukosa. Hubungan antara Resistin, glukosa, dan insulin pada obesitas dapat dijelaskan oleh efek leptin terhadap sensitivitas insulin. Kemampuan leptin untuk mengatur ekspresi Resistin dan konsentrasi protein menunjukkan adanya interaksi regulasi antar adipokin yang mempengaruhi homeostasis glukosa<sup>25</sup>

Menurut Steppan *et al.* (2005)<sup>26</sup> Resistin merupakan hormon adiposit yang memodulasi homeostatis glukosa. Resistin menurunkan beberapa efek insulin termasuk pada fosforilasi *insulin receptor*, fosforilasi *IR substrate 1 (IRS-1)*, aktivasi *phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)*, produksi *phosphatidylinositol triphosphate* dan aktivasi dari protein kinase B/Akt. Resistin menginduksi ekspresi gen supresor dari *cytokine signaling 3 (SOCS-3)*. Penghambatan dari SOCS dikarenakan aksi antagonis insulin pada adiposit, sehingga hal ini akan mempengaruhi sinyal insulin pada adiposit.

Berdasarkan kadar BMI pasien, rata-rata kadar Resistin tidak ada perbedaan yang signifikan antar kedua kelompok tersebut yaitu 2.59 ng/ml ( $p=0.613$ ). Sedangkan berdasarkan kadar GDP, pada kelompok non obesitas rata-rata kadar GDP lebih tinggi dari pada kadar kelompok obesitas, akan tetapi tidak ada perbedaan secara bermakna berdasarkan statistik ( $p<0.929$ ). Hal ini dimungkinkan karena perjalanan penyakit diabetes mellitus yang dialami pasien. Pasien yang

mengalami obesitas berisiko lebih besar mengalami diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular dan perubahan adipositokin dan Resistin secara signifikan<sup>27</sup>. Sedangkan menurut Bays *et al.*, (2007)<sup>28</sup> bahwa kondisi diabetes mellitus dapat terjadi pada pasien pada rentang BMI dari yang normal hingga yang mengalami obesitas.

Berdasarkan tekanan darah didapatkan data kadar Resistin kedua kelompok yang hampir sama yaitu 2,59 ng/ml dan tidak ada perbedaan yang bermakna secara signifikan ( $p=0.444$ ). Dilihat dari kadar gula darah plasma pada kelompok non hipertensi kadar GDP lebih besar dari pada kelompok yang menderita hipertensi akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Beberapa penelitian menyebutkan terdapat efek langsung Resistin pada sel endotel kultur. Sel endothelial yang diinduksi Resistin merespons dengan produksi endothelin-1 (ET-1) yang lebih besar dan ditambah ekspresi ET-1 mRNA. ET-1 merupakan faktor vasoaktif poten yang diturunkan oleh endothelium yang menimbulkan endothelial disfungsi, dan memainkan peran penting dalam perkembangannya beragam penyakit kardiovaskular termasuk Hipertensi terkait obesitas<sup>40</sup>.

#### **D. Hubungan Antara Kadar Resistin Dan Kadar Gula Darah Plasma**

Pada hasil penelitian ditemukan kadar Resistin rata-rata adalah 2,9 ng/ml., sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Rayanova *et al.* (2015)<sup>29</sup> kadar Resistin pada manusia sehat rata-rata hanya 0.71 ng/ml. Dapat disimpulkan bahwa pasien yang berisiko sindrom metabolik di puskesmas Jetis I bantul memiliki kadar Resistin diatas rata-rata manusia sehat, meskipun menurut uji statistik korelasi bivariante tidak ada hubungan yang kuat antara kadar Resistin dan kadar GDP. Resistin merupakan hormon yang memungkinkan penyebab terjadinya resistensi insulin<sup>30</sup>. Resistensi insulin merupakan penyebab utama dari etiologi diabetes mellitus tipe 2 dan juga terkait dengan beragam sekuel patofisiologis lainnya termasuk hipertensi, hiperlipidemia,



aterosklerosis dan penyakit ovarium polistikistik<sup>37</sup>. Berdasarkan hasil statistik bahwa tidak ada hubungan antara kadar resistin dengan kadar gula darah plasma pada pasien berisiko sindrom metabolik khususnya diabetes mellitus. Hal ini dimungkinkan karena pasien yang masuk dalam penelitian merupakan pasien yang merupakan mengalami kondisi diabetes mellitus meskipun beberapa pasien menunjukkan kadar gula darah plasma yang normal.

Eksresi insulin yang berlebihan terutama pada orang gemuk dimungkinkan memediasi modulas sensitivitas insulin<sup>31</sup>. Resistin menginduksi terjadinya resistensi insulin dengan cara memediasi jalur pensinyalan insulin. Penelitian lain mendukung korelasi positif antara obesitas, resistensi insulin dan peningkatan Resistin serum pada manusia. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Sheng *et al*, (2008)<sup>35</sup> dimana telah dijelaskan bahwa Resistin dinyatakan dalam hepatosit manusia dan menginduksi terjadinya resistensi insulin. Mekanisme lain ialah Resistin dapat mempengaruhi terjadinya proses inflamasi didalam tubuh. Resistin sendiri adalah adipokin dan telah ditemukan menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin di manusia<sup>36</sup>.

Resistin diduga menginduksi terjadinya inflamasi intraseluler dengan cara bersaing dengan polisakarida dalam mengikat reseptor TLR4 pada myeloid manusia dan epitel<sup>39</sup>. aktivasi TLR inilah yang menyebabkan beberapa kejadian intraseluler yang menyebabkan perubahan transkripsi dan jalur sinyal termasuk sinyal NFkB. Dengan demikian, pemblokiran antibodi TLR4 digunakan untuk menunjukkan bahwa pengikatan Resistin terhadap leukosit manusia dan sitokin produksi oleh PBMC sebagai respons terhadap stimulasi Resistin. Selain itu penghambatan reseptor TLR4 dan TLR 2 menyebabkan mekanisme pensinyalan MAPK dan memunculkan berbagai mediator inflamasi yaitu IL-6, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  hal inilah yang menyebabkan resistensi insulin.

Menurut Savage *et al*. (2001)<sup>38</sup> pada manusia Resistin juga di ekspresikan oleh

monosit atau makrofag. Makrofag sendiri memegang peranan penting dalam pembentukan arterosklerosis karena pada kondisi hipokolesterol makrofag akan ‘memakan’ kolesterol kaya atogen Apo-B lipoprotein seperti VLDL dan LDL yang nantinya akan membentuk sel busa yang akan menyebabkan arterosklerosis<sup>38</sup>. Meskipun dalam penelitian ini tidak ada hubungan antara kadar Resistin dengan kadar gula darah plasma namun pada kondisi pasien berisiko sindrom metabolik di puskesmas Jetis I Bantul Yogyakarta ditemukan kadar Resistin rata-rata pasien yang cukup tinggi.

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin dan GDP berdasarkan jenis kelamin, kebiasaan merokok, kebiasaan berolahraga, status pekerjaan, BMI dan tekanan darah. Tidak ada perbedaan yang signifikan kadar Resistin berdasarkan kriteria GDP dan ada perbedaan kadar GDP berdasarkan kriteria GDP ( $p < 0.05$ ). Ada perbedaan yang signifikan kadar resistin berdasarkan usia ( $p < 0.05$ ) dan tidak ada perbedaan kadar GDP berdasarkan usia. Tidak ada hubungan antara Resistin dan GDP pada pasien berisiko sindrom metabolik di puskesmas Jetis I Bantul Yogyakarta.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C. & Lenfant, C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109, 433–438 (2004).
2. IDF, 2006 .The IDF Consensus Worldwide Definition Of The METABOLIC SYNDROME
3. Fenty, Widayati A, Virginia DM, H. P. METABOLIC SYNDROME AMONG ADULTS IN RURAL AREAS. *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Lab.* 22, 254–257 (2016).
4. Soewondo, P., Purnamasari, D., Oemardi, M., Waspadji, S. & Soegondo, S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Acta Med. Indones.* 42, 199–203 (2010).
5. Steppan, C. M. et al. The hormone Resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409, 307–312 (2001).
6. Jamaluddin, M. S., Weakley, S. M., Yao, Q. & Chen, C. Resistin: Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 165, 622–632 (2012).
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Lap. Nas. 2013* 1–384 (2013). doi:1 Desember 2013
8. Bantas, K., Yosef, H. K. & Moelyono, B. Perbedaan Gender pada Kejadian Sindrom Metabolik pada Penduduk Perkotaan di Indonesia Urban Population. *J. Kesehat. Masy. Nas.* 7, 219–226 (2007).
9. Beigh, S. H. & Jain, S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation* 8, 613–6 (2012).
10. Mattsson, N. *Metabolic Syndrome in Young Adults Prevalence, Childhood Predictors and Association with Subclinical Atherosclerosis. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study.* (2012).
11. Kwon, H. S. et al. Prevalence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in middle-aged Korean adults. *Korean J. Intern. Med.* 20, 310–316 (2005).
12. Xie, X., Liu, Q., Wu, J. & Wakui, M. Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development. *Acta Pharmacol. Sin.* 30, 784–787 (2009).
13. Benjamin D. Mackie, MD A. Maziar Zafari, MD, PhD, F. Physical activity and the metabolic syndrome. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 26–38 (2006).
14. Kamso, S. et al. Prevalensi dan Determinan Sindrom Metabolik pada Kelompok Eksekutif di Jakarta dan Sekitarnya. *J. Kesehat. Masy. Nas.* 6, 85–90 (2011).
15. Soetiarto, Farida, Roselinda, S. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Obesitas Berdasarkan Indeks Massa Tubuh dan Lingkar Pinggang Data Risesdas 2007. *Bul. Penelit. Kesehat.* 38, 36–42 (2010).
16. Wira Gotera, Suka Aryana, Ketut Suastika, Anwar Santoso, T. K. Hubungan Antara Obesitas Sentral Dengan Adiponektin Pada Pasien Geritari Dengan Penyakit Jantung Koroner. *J. Penyakit Dalam* 7, 1–5 (2014).
17. IWG, S., S, P. & IMW, R. Hubungan Stres Kerja, Status Gizi, dan Sindrom Metabolik pada Karyawan Laki-Laki Dewasa. *Gizi Indones.* 34, 7–13 (2011).
18. Sihombing, M. & Tuminah, S. Hubungan Komponen Sindrom Metabolik dengan Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. *Media Litbangkes* 25, 219–226 (2015).
19. Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L. & Meigs, J. B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112, 3066–3072 (2005).
20. Patel, J., Suthar, A., Dalsaniya, V. & Parikh, A. A Study of Metabolic Syndrome and its Components in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects and their Asymptomatic First-degree Relatives. *Indian J. Clin. Pract.* 23, 520–533 (2013).
21. Rube et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and gender-specific manner. *548*, 21–27 (2003).
22. Qi, Q. et al. Associations of Resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur. J. Endocrinol.* 159, 585–593 (2008).
23. Monzillo, L. U. et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 11, 1048–1054 (2003).
24. Lu, Y. C. et al. Shift work is associated with metabolic syndrome in male steel workers-the role of Resistin and WBC count-related metabolic derangements. *Diabetol. Metab. Syndr.* 9, 1–7 (2017).
25. Rajala, M. W. et al. Regulation of Resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 53, 1671–1679 (2004).
26. Steppan, C. M., Wang, J., Whiteman, E. L., Birnbaum, M. J. & Lazar, M. A. Activation of SOCS-3 by Resistin. *Mol. Cell. Biol.* 25, 1569–1575 (2005).

27. Rajkovic, N. *et al.* Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: Relevance for cardiovascular risk prevention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 11, 4049–4065 (2014).
28. Bays, H. E., Chapman, R. H. & Grandy, S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: Comparison of data from two national surveys. *Int. J. Clin. Pract.* 61, 737–747 (2007).
29. Rayanova, G. H., Ganeva, S. S., Todorova, K. N., Lukanov, T. H. & Gecheva, S. P. Original Article LEVELS OF RESISTIN AND VISFATIN IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME. 8, 40–45 (2015).
30. Chen, J., Wang, L., Boeg, Y. S., Xia, B. & Wang, J. Differential dimerization and association among Resistin family proteins with implications for functional specificity. *J. Endocrinol.* 175, 499–504 (2002).
31. Duman, B. S., Cagatay, P., Hatemi, H. & Öztürk, M. Association of Resistin gene 3'-untranslated region EX4-44G→A polymorphism with obesity- and insulin-related phenotypes in Turkish type 2 diabetes patients. *Rev. Diabet. Stud.* 4, 49–55 (2007).
32. Rini, S. (2015). Sindrom Metabolik. *Jurnal Majority*, 4(4).
33. Tweed, J. O., Hsia, S. H., Lutfy, K., & Friedman, T. C. (2012). The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(7), 334-342
34. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV *et al.* (2001). Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 50: 2199–2202.
35. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y *et al.* (2008). Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 33: 135–143.
36. Zhang Z, Xing X, Hensley G, Chang LW, Liao W, Abu-Amer Y *et al.*(2010). Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum* 62: 1993–2003.
37. Reaven, G., 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.* 75, 473–486.
38. Glass CK, Witztum JL (2001). Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 104: 503–516
39. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI (2010). Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med* 14: 1419–1431.
40. Verma S, Li SH, Badiwala MV, *et al.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890–1896.
41. Spector PE. Employee Control and Occupational Stress. *Psychological Science.* 2002;11: 133-6.
42. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Pelt REV, Wang H, Eckel RH. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews.* 2008;29(7): 777-822.
43. Marfianti, E. (2005). Resistensi Insulin Dan Obes Tanpa Resistensi Insulin.