

Hubungan Lingkar Pinggang, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, dan Prostaglandin-I₂ dengan Test Agregasi Trombosit pada Subyek dengan Obesitas Sentral

Lucrezia Renata,¹ Karel Pandelaki,² Linda W.A. Rotty³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

³Divisi Hemato-Onkologi Medik Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: lucrezia.renata@gmail.com

Abstract: Overweight and obese are global health problems and tend to increase in Indonesia. Central obesity is associated with inflammation, insulin resistance, and increased reactive oxidative stress. Insulin resistance can cause a decrease in prostaglandin I₂ (PGI₂) and nitric oxide (NO) levels, and an increase in platelet aggregation. Its effect in platelet aggregation may increase thrombus formation in blood vessels. This study was aimed to determine the relationship between waist circumference (WC) with HOMA-IR, PGI₂ and platelet aggregation test (PAT) in central obese subjects. This was an observational and analytical correlational study with a cross-sectional design conducted at Prof. dr. R. D. Kandou Hospital, Manado. Samples were 33 central obese subjects, 19 were male and 14 were female. Insulin resistance was measured by using HOMA-IR, urine PGI₂, and PAT. The Spearman and Pearson correlation test showed a positive correlation between WC and HOMA-IR ($r=0.366$, $p=0.036$). There was a negative correlation but not significant between WC and PGI₂ ($r=-0.169$, $p=0.347$); between WC and PAT ($r=0.094$, $p=0.603$); between HOMA-IR and PGI₂ ($r=-0.218$, $p=0.223$); and between HOMA-IR and PAT ($r=0.080$, $p=0.658$). In conclusion, in central obese people, there is a relationship between WC and HOMA-IR, but there is no relationship between WC, PGI₂, and PAT.

Keywords: central obesity, HOMA-IR, prostaglandin-I₂, platelet aggregation test

Abstrak: Berat badan berlebih atau obesitas merupakan masalah kesehatan global dan terus meningkat di Indonesia. Pada obesitas sentral terjadi inflamasi, resistensi insulin, dan meningkatnya reaktif oksidatif stress. Resistensi insulin mampu menyebabkan penurunan kadar prostaglandin I₂ (PGI₂) dan nitrik oksida (NO). Penurunan kadar PGI₂ dapat menyebabkan peningkatan agregasi trombosit yang selanjutnya meningkatkan kemungkinan terjadinya trombus dalam pembuluh darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara lingkar pinggang dengan HOMA-IR, PGI₂, dan test agregasi trombosit (TAT) pada subyek obes sentral. Jenis penelitian ialah observasional analitik bentuk korelasional dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado. Total sampel 33 subyek dengan obesitas sentral, 19 laki-laki dan 14 perempuan. Pengukuran resistensi insulin menggunakan HOMA-IR, PGI₂ urin, dan TAT. Uji korelasi Spearman dan Pearson. mendapatkan korelasi positif antara LP dengan HOMA-IR ($r=0,366$; $p=0,036$). Terdapat korelasi negatif tidak bermakna pada hubungan antara LP dengan PGI₂ ($r=-0,169$; $p=0,347$); hubungan antara LP dengan TAT ($r=0,094$; $p=0,603$); hubungan antara HOMA-IR dengan PGI₂ ($r=-0,218$; $p=0,223$); dan hubungan antara HOMA-IR dengan TAT ($r=0,080$; $p=0,658$). Simpulan penelitian ini ialah pada subyek obes sentral terdapat hubungan antara lingkar pinggang dengan HOMA-IR, tetapi tidak terdapat hubungan antara lingkar pinggang dengan PGI₂ dan TAT.

Kata kunci: obesitas sentral, HOMA-IR, prostaglandin-I₂, tes agregasi trombosit

PENDAHULUAN

Berat badan berlebih dan obesitas merupakan masalah kesehatan global. Setidaknya 2,8 juta orang meninggal dikarenakan oleh berat badan berlebih atau obesitas yang dinilai berkaitan erat dengan kelainan metabolik yaitu resistensi insulin, peningkatan kadar kolesterol, dan peningkatan tekanan darah.¹ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 terjadi peningkatan jumlah penduduk dengan berat badan berlebih dan obesitas secara bermakna dibandingkan dengan tahun 2013.² Laporan Riskesdas 2018 di Indonesia mengemukakan 13,6% penduduk memiliki berat badan berlebih dan 21,8% penduduk masuk kedalam kategori obesitas.² Provinsi Sulawesi Utara memiliki prevalensi obesitas dan hipertensi sebesar 30,2% dan 13,2%; sedangkan prevalensi diabetes melitus (DM) dan penyakit jantung di Sulawesi Utara menempati peringkat ke-4 dan ke-7 terbanyak.²

Obesitas diklasifikasikan berdasarkan distribusi jaringan lemak dan indeks massa tubuh (IMT). Berdasarkan distribusi jaringan lemak, obesitas dibagi menjadi obesitas sentral dan obesitas perifer. Pada pasien dengan obesitas sentral di Asia, didapatkan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 (DMT2), hipertensi, dan penyakit jantung walaupun dengan IMT rendah.³ Hal ini membuat metode pengukuran lingkar pinggang pada pasien dengan obesitas sentral dinilai lebih akurat.⁴

Cedera atau disfungsi endotel mempunyai peranan penting terhadap kelainan metabolik pada pasien dengan berat badan berlebih atau obesitas. Pada 1882, Giulio Bizozer mengemukakan kemungkinan hubungan antara trombosit dengan cedera pembuluh darah.⁵ Pada banyak studi penelitian terbaru, dikatakan bahwa hiperaktivitas trombosit berhubungan dengan resistensi insulin, inflamasi, dan adipokin.⁶ Obesitas dan dislipidemia dinilai berkontribusi dalam meningkatkan inflamasi sistemik dan hiperaktivitas trombosit. Berat badan berlebih atau obesitas menginduksi terjadinya resistensi insulin.⁵ Menurut Defronzo, resistensi insulin berhubungan dengan kelainan metabolik dan kardio-

vaskular seperti dislipidemia, hipertensi, obesitas visceral, intoleransi glukosa, dan disfungsi endotel.⁷ *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) dinilai berguna sebagai indeks dari resistensi insulin.⁵

Pasien dengan obesitas seringkali disertai dengan hipertrigliseremia, penurunan *high density lipoprotein* (HDL), dan meningkatnya konsentrasi asam lemak bebas yang kemudian dapat menginduksi efek proagregasi sehingga menyebabkan agregasi trombosit. Belakangan ini, abnormalitas trombosit dinilai dapat menjadi penanda prognostik pada kondisi aterotrombotik seperti sindroma koroner akut dan *stroke*.⁵

Peningkatan stres oksidatif pada obesitas sentral juga meningkatkan kadar kalsium intratrombosit dan memfasilitasi terjadinya agregasi trombosit. Proses ini terjadi melalui tiga jalur, yaitu meningkatnya produksi *F2-isoprotane*, menurunnya aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang berakibat pada turunnya produksi nitrik oksida (NO), serta peningkatan reseptor trombosit.⁵

Aktivitas eNOS juga berhubungan dengan produksi prostaglandin- I_2 (PGI $_2$). Prostaglandin I_2 atau prostasiklin merupakan vasodilator dan inhibitor poten dari agregasi trombosit.⁸ Penilaian fungsi trombosit diukur dengan menggunakan tes agregasi trombosit yang ditemukan oleh Born pada tahun 1962 dan merupakan baku emas untuk mengkaji defek fungsi trombosit.⁹ Sampai saat ini, belum ada penelitian mengenai hubungan lingkar pinggang, resistensi insulin, vasodilator yang dapat menghambat agregasi trombosit, dan agregasi trombosit pada subyek dengan obesitas sentral. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara lingkar pinggang yang merupakan parameter untuk obesitas sentral, HOMA-IR yang merupakan parameter resistensi insulin, PGI $_2$ yang merupakan vasodilator dengan kemampuan inhibisi agregasi trombosit, dan tes agregasi trombosit.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, sejak bulan April

2020 hingga bulan September 2020. Jenis penelitian ini ialah observasional analitik dengan desain potong lintang.

Kriteria inklusi ialah subyek dengan lingkaran pinggang: laki-laki ≥ 90 cm dan perempuan ≥ 80 cm, usia 18-59 tahun, bersedia mengikuti penelitian, serta menandatangani surat persetujuan secara sukarela. Kriteria eksklusi ialah penyandang DM, gangguan fungsi ginjal, kebiasaan merokok, hipertensi, dan gangguan fungsi hepar. Analisis data dengan menggunakan uji korelasi Spearman dan Pearson.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan April s/d September 2020. Pada penelitian ini didapatkan 33 subyek terdiri dari 19 laki-laki dan 14 perempuan. Tabel 1 memperlihatkan data deskriptif penelitian, meliputi nilai rerata usia, lingkaran pinggang, kadar gula darah puasa (GDP), kadar insulin puasa, nilai HOMA-IR, nilai TAT dengan ADP 1,0 μM .

Pada penelitian ini digunakan uji korelasi Spearman dan Pearson sehubungan dengan distribusi data dari setiap variabel. Tabel 2 memperlihatkan hasil uji korelasi Spearman terhadap hubungan antara variabel lingkaran pinggang dan nilai HOMA-IR yang mendapatkan $r=+0,366$ dengan $p=0,036$; hal ini menunjukkan suatu korelasi positif lemah secara statistik antara lingkaran pinggang dan nilai HOMA-IR, yaitu semakin besar lingkaran pinggang semakin tinggi nilai HOMA-IR. Hasil uji korelasi antar variabel lain yang mendapatkan korelasi negatif tidak bermakna yaitu pada hubungan antara lingkaran pinggang dengan PGI_2 ($r=-0,169$; $p=0,347$); hubungan antara HOMA-IR dengan PGI_2 ($r=-0,218$; $p=0,223$); dan hubungan antara PGI_2 dengan TAT ($r=-0,074$; $p=0,681$). Hasil uji korelasi antar variabel lain yang mendapatkan korelasi positif tidak bermakna yaitu pada hubungan antara lingkaran pinggang dengan TAT ($r=0,094$; $p=0,603$); dan HOMA-IR dengan TAT ($r=0,080$; $p=0,658$).

Tabel 1. Data deskriptif penelitian

Variabel	n	Nilai minimum	Nilai maksimum	Rerata	Simpangan baku (SB)	Distribusi
Usia (tahun)	33	27	47	32,24	4,26	Tidak normal
Lingkaran Pinggang (cm)	33	96	147	107,21	11,24	Tidak normal
GDP (mg/dL)	33	76	105	90,76	6,42	Normal
Insulin Puasa ($\mu\text{IU/mL}$)	33	2,7	18,4	8,97	4,03	Normal
HOMA-IR	33	0,61	4,68	2,05	0,99	Normal
Protaglandin- I_2 (pg/mL)	33	293,30	7.548,8	2.035,35	1.553,04	Tidak normal
TAT (ADP 1,0 μM) (%)	33	0,20	9,4	4,29	2,04	Normal

Keterangan: N= jumlah sampel penelitian; GDP = gula darah puasa; HOMA-IR = *Homeostasis model assessment of insulin resistance*; TAT= Tes agregasi trombosit

Tabel 2. Analisis hubungan antar variabel penelitian

Hubungan Variabel	N	Koefisien Korelasi	Kemaknaan	Uji korelasi
Lingkaran pinggang – HOMA-IR	33	$r = 0,366$	$p = 0,036$	Spearman
Lingkaran pinggang – PGI_2	33	$r = -0,169$	$p = 0,347$	Pearson
Lingkaran pinggang – TAT ADP 1,0 μM	33	$r = 0,094$	$p = 0,603$	Spearman
HOMA-IR – PGI_2	33	$r = -0,218$	$p = 0,223$	Spearman
HOMA-IR – TAT ADP 1,0 μM	33	$r = 0,080$	$p = 0,658$	Spearman
PGI_2 - TAT ADP 1,0 μM	33	$r = -0,074$	$p = 0,681$	Spearman

BAHASAN

Obesitas sentral merupakan deposit jaringan lemak pada daerah abdominal yang berkaitan erat dengan resistensi insulin, DM tipe 2, dan penyakit kardiovaskular. Hal ini dapat disebabkan oleh karena jaringan adiposit tersebut bersifat lebih lipolitik. Sifat ini akan meningkatkan kadar *free fatty acid* (FFA) intraportal dan menyebabkan resistensi insulin.¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan korelasi bermakna antara berat badan atau lingkar pinggang dengan sensitivitas insulin ($r=+0,366$; $p=0,036$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Reaven et al¹¹ terhadap hubungan antara lingkar pinggang dan *steady stage plasma glucose* (SSPG) ($r=0,57$; $p<0,001$). Demikian pula penelitian oleh Bari et al¹² di Swedia yang mendapatkan hubungan antara lingkar pinggang subyek obes sentral penyandang DMT2 dengan resistensi insulin ($r=0,40$; $p<0,001$).

Korelasi negatif yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik antara lingkar pinggang dan PGI₂ ($r = -0,169$ dan $p=0,347$) didapatkan pada hasil penelitian ini. Mekanisme mengenai hubungan dari PGI₂ dengan adiposit masih belum jelas, sehingga diperlukan studi lanjut karena dicurigai terdapatnya beberapa jaras lain yang dapat memengaruhi ekskresi PGI₂.¹³ Menurut Mann et al¹³, asupan makanan dinilai memengaruhi kadar PGI₂, yaitu didapatkan hasil PGI₂ metabolit menurun pada percobaan dengan diet vegetarian selama satu minggu, dan didapatkan perbandingan bermakna bila dibandingkan dengan diet daging putih ($p<0,001$) dan diet daging ikan ($p<0,01$). Hamazaki et al¹⁴ mengemukakan bahwa nilai PGI₂ metabolit meningkat pada subyek dengan konsumsi ikan lebih tinggi bila dibandingkan subyek dengan *Western diet*.

Pada penelitian ini juga didapatkan korelasi positif yang sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik antara lingkar pinggang dengan TAT pada subyek obes sentral ($r=+0,094$; $p=0,603$). Hasil ini sejalan dengan penelitian Russo et al¹⁵ di Itali, yang melaporkan tidak terdapat banyak perbedaan mengenai agregasi trombosit dengan menggunakan agregat ADP 4 $\mu\text{mol/l}$ pada

subyek obes dan non obes ($55,1\pm 2,3\%$ dan $54,0\pm 2,3$). Basili et al¹⁶ di Itali mengemukakan bahwa terjadi peningkatan kadar CD40L pada subyek dengan obesitas ($p<0,0001$). Protein transmembran trimetrik seperti CD40L merupakan derivat trombosit yang juga berfungsi sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskular.¹⁵

Hasil korelasi sangat lemah, bisa dikarenakan oleh usia sampel pada penelitian ini yang relatif muda sehingga reaktivitas trombosit masih belum terlalu meningkat seperti studi yang dilakukan oleh Johnson et al yang menyatakan bahwa agregasi trombosit ditemukan mulai meningkat pada usia 45,7 tahun.¹⁷ Nilai rerata usia sampel pada penelitian ini ialah $32,24\pm 4,25$ tahun.

Hasil korelasi negatif tetapi sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik antara HOMA-IR dengan PGI₂ pada subyek obesitas sentral. ($r = -0,218$ dan $p = 0,223$) juga didapatkan pada penelitian ini. Penelitian yang dilakukan oleh Green et al¹⁸ di Swedia melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil ekskresi metabolit PGI₂ pada subyek diabetes dan non diabetes ($p<0,05$). Sejalan dengan penelitian oleh Green et al,¹⁸ penelitian yang dilakukan oleh McNamara et al¹⁹ di New Orleans mengemukakan bahwa tidak terdapat perbedaan aktivitas PGI₂ yang diukur melalui pengukuran kadar metabolitnya pada pasien diabetes dan non diabetes. Hal ini dapat disebabkan karena stabilnya gula darah oleh terapi yang sudah dijalani oleh pasien sehingga tidak sampai pada keadaan hiperglikemia. Menurut Zhang et al,²⁰ gangguan produksi PGI₂ berhubungan dengan turunnya produksi *endothelial progenitor cells* (EPC) yang dapat menyebabkan hiperglikemia. Pada penelitian ini, subyek tidak dalam keadaan hiperglikemia sehingga tidak menyebabkan kelainan yang bermakna pada produksi PGI₂.

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif yang sangat lemah yang tidak bermakna secara statistik antara HOMA-IR dan TAT dengan agregat ADP 1,0 μM ($r=0,080$ dan $p=0,658$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Dogru et al²¹ di Turki yaitu agregasi trombosit pada uji menggunakan ADP

didapatkan tidak berbeda secara bermakna antara pasien dengan prediabetes dan pasien sehat ($p=0,29$). Hal ini dapat disebabkan karena tidak adanya resistensi insulin dan inflamasi subklinis atau faktor penyakit kardiovaskular lain.²¹

Selain itu korelasi negatif sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik didapatkan antara PGI_2 dengan TAT dengan agregat ADP $1,0 \mu M$ pada penelitian ini ($r=-0,074$; $p=0,681$). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Steer et al, didapatkan bahwa penambahan PGI_2 pada *plasma rich protein* (PRP) tidak dapat mengubah agregasi trombosit.²¹ Hal yang agak berbeda dilaporkan oleh Russo et al¹⁵ yaitu terdapat peningkatan bermakna dari kemampuan PGI_2 dan NO untuk menginduksi sintesis nukleotida antiagregasi dengan penurunan berat badan >10%. Kemampuan NO berbanding lurus dengan kemampuan insulin untuk meningkatkan sintesis cGMP dan menghambat agregasi trombosit. Pada penelitian ini juga diobservasi mengenai terjadinya gangguan kemampuan PGI_2 pada pasien dengan obesitas yang kemudian menyebabkan gangguan pada cAMP sehingga menyebabkan penurunan fungsi trombosit.¹⁵

SIMPULAN

Pada subyek dengan obesitas sentral terdapat korelasi positif yang bermakna antara lingkaran pinggang dengan nilai HOMA-IR. artinya semakin besar lingkaran pinggang akan semakin tinggi nilai HOMA-IR yang menandai adanya resistensi insulin. Tidak terdapat korelasi antara lingkaran pinggang dengan kadar PGI_2 maupun nilai tes agregasi trombosit; antara nilai HOMA-IR dengan kadar PGI_2 maupun nilai test agregasi trombosit; dan antara kadar PGI_2 dengan nilai test agregasi trombosit.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Health Observatory data. Mean Body Mass Index. America: World Health Organization; 2019. [cited 2019 Aug

- 16]. Available from: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en/
2. Hasil Utama Riskesdas. Penyakit tidak menular dan kesehatan jiwa. Jakarta: Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018.
3. Purnell JQ. Definitions, classification, and epidemiology of obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000.
4. Kurniati N. Obesity and central obesity. Med J Indones. 2018;27(2):69-70.
5. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. Cardiovasc diabetol. 2018;17(1):121.
6. Juhan-Vague I, Alessi MC. Abdominal obesity, insulin resistance, and alterations in hemostasis. CMR E Journal. 2008;1(2): 11-6.
7. Yazici D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. Adv Exp Med Biol. 2017;960:277-304.
8. Kelton JG, Blajchman MA. Prostaglandin I2 (prostacyclin). Canadian Medical Association Journal (CMAJ). 1980;122(2): 175-9.
9. Dyszkiewicz-Korpanty AM, Frenkel EP, Sarode R. Approach to the assessment of platelet function: comparison between optical-based platelet-rich plasma and impedance-based whole blood platelet aggregation methods. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. 2005.11(1):25-35.
10. Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013;7(1):14-24.
11. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. Med Clin North Am. 2011; 95(5):875-92. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.06.002. PMID:21855697.
12. Bari MR, Ostgren CJ, Rastam L, Lindblad U. Abdominal obesity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes in a Swedish Community. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2006. 24:211-7.
13. Mann N, Sinclair A, Pille M, Johnson L, Warrick G, Reder E, et al. The effect of short term diets rich in fish, red meat, or white meat on thromboxane and prostacyclin synthesis in humans. Lipids. 1997. 32(6):635-44.

14. Hamazaki T, Fisher S, Urakaze M, Sawazaki S, Yano S, Kuwamori T. Urinary excretion of PGI_{2/3}-M and recent N-6/3 fatty acid intake. *Prostaglandins*. 1989; 37(4):417-24.
15. Russo I, Traversa M, Bonomo K, Salve AD, Mattiello L, Mese PD, et al. Central obesity, weight loss restores platelet sensitivity to nitric oxide and prostacyclin. *obesity*. 2010;18:788-97. Rahman MS. Prostacyclin: A major prostaglandin in the regulation of adipose tissue development. *J Cell Physiol*. 2018:1- 9.
16. Basili S, Pacini G, Guagnano MT, Manigrasso MR, Santilli F, Pettinella C, et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese woman. *JACC*. 2006; 48(12):2531-8.
17. Lu H, Lei S, Zhao J, Chen N. Platelet activity in chinese obese adolescents with and without insulin resistance. *J Thrombolysis*. 2014;37(2):165-70. DOI 10.1007/s11239-031-0917-9
18. Green K, Vesterquist O, Grill V. Urinary metabolites of thromboxane and prostacycline in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988. 188(2):301-5.
19. McNamara DB, Donath GR, Kadowitz PJ, Hyman AL, Rush DS, Kerstein MD. Prostacyclin synthetase activity in human diabetic and non-diabetic vascular tissue. *Journal of Vascular Surgery*. 1986.;4(1):63-7.
20. Zhang J, Zhang X, Li H, Cui X, Guan X, Tang K, et al. Hyperglycemia exerts deleterious effects on late endothelial progenitor cell secretion actions. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2012;10(1):49-56.
21. Dogru T, Genc H, Tasci I, Sonmez A, Erdem G, Ural AU, et al. Platelet aggregation is not enhanced in patients with prediabetes. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2007;112(3):338-46.