

**PERAN PENURUNAN BERAT BADAN TERHADAP
KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR-1* PADA OBESITAS ABDOMINAL**

A.A.Gd.Budhiarta

Divisi Endokrinologi-Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

**IMPACT OF DECREASED BODY WEIGHT ON LEVEL OF PLASMINOGEN ACTIVATOR
INHIBITOR-1 IN ABDOMINAL OBESITY**

Analytical cross-sectional study involving 77 subjects (male 31, female 46) with abdominal obesity (Ab-Ob) and 27 subjects non obese (male 20; female 7), age between 30-60 years were conducted and continued with randomized pre-post test control group study involving 66 subjects (male 25, female 41) with Ab-Ob recruited from the analytical cross-sectional study. Using random permuted block 30 subjects (male 12; female 18) were treated with hypocaloric diet and regular physical exercise for 12 weeks and 36 subjects (male 13; female 23) as controls. Compare with non obese subjects there were higher levels of active PAI-1, insulin and HOMA-IR in subjects with Ab-Ob ($p < 0.001$; $p = 0.001$ and $p < 0.001$ respectively). There were significant correlation between fasting insulin level and HOMA-IR with active PAI-1 ($r = 0.488$, $p < 0.001$ and $r = 0.543$, $p < 0.001$ respectively). Among treated group decreased in body weight 5.9 kg or 7.4% followed by decreased in WC ($p < 0.001$), insulin ($p = 0.005$), and active PAI-1 ($p < 0.001$). Among treated group decreased in WC ($p < 0.001$), insulin ($p = 0.001$), and active PAI-1 ($p = 0.003$) were higher than control group. There were positive correlation between decreased body weight ($r = 0.297$; $p < 0.001$), decreased FBS ($r = 0.307$; $p = 0.012$), decreased insulin ($r = 0.360$; $p = 0.003$), with decreased active PAI-1. To test the independence of associations between decreased in active PAI-1 and decreased body weight, fasting blood sugar and insulin levels during program, a multivariate linear regression analysis was performed. Only decreased in body weight and decreased fasting blood sugar significantly and independently associated with decreased in active PAI-1 and accounted for 23.4% of the variance of decreased in active PAI-1. Decreased body weight accounted for 17.1% and decreased fasting blood sugar accounted for 6.3% of decreased in active PAI-1.

Key Words : abdominal obesity, insulin, insulin resistance, plasminogen activator inhibitor-1.

PENDAHULUAN

Obesitas abdominal (Ob-Ab) sangat erat kaitannya dengan berbagai komponen sindroma metabolik.¹ Salah satu komponen dari sindroma metabolik (SM) yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler adalah penurunan fungsi fibrinolisis oleh karena peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Pada Ob-Ab terdapat hubungan yang kuat antara penurunan

fungsi fibrinolisis dengan obesitas, dan keadaan ini terutama disebabkan oleh peningkatan kadar PAI-1.^{2,3} Sampai saat ini penyebab langsung terjadinya peningkatan kadar PAI-1 pada Ob-Ab belum sepenuhnya diketahui.⁴ Saat ini diketahui bahwa adiposit dan sel stromal pada jaringan adiposa dapat menghasilkan berbagai protein yang bekerja secara autokrin, parakrin dan endokrin.^{5,6,7} Sebagian dari protein ini produksinya akan meningkat sejalan

dengan peningkatan timbunan jaringan lemak sehingga dapat menimbulkan berbagai kelainan pada obesitas termasuk resistensi insulin dan peningkatan kadar PAI-1.^{5,8} Terdapat hubungan antara peningkatan kadar PAI-1 plasma dengan obesitas, dan jaringan adiposa mensintesis PAI-1 seperti yang telah dibuktikan pada tikus dan mencit, dan akhirnya ini dibuktikan pula pada jaringan berasal dari manusia.^{9,10} Jaringan adiposa dapat menghasilkan berbagai molekul efektor yang dapat meningkatkan sintesis dan sekresi PAI-1. TNF- α dan TGF- β 1 termasuk protein yang dihasilkan jaringan adiposa dan in-vitro dapat merangsang sintesis dan sekresi PAI-1 pada berbagai jenis sel.¹¹ Masih suatu pertanyaan apakah jaringan adiposa secara langsung berperan terhadap kadar PAI-1 plasma atau secara tidak langsung melalui berbagai protein yang dihasilkan jaringan adiposa dan merangsang jaringan lain untuk menghasilkan PAI-1 dan kemudian meningkatkan kadar PAI-1 plasma, belum sepenuhnya diketahui.² In-vitro pada kultur adiposit, berbagai adipokin yang dihasilkan oleh adiposit seperti dan insulin merupakan stimulator untuk ekspresi dan sekresi PAI-1.^{11,12}

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian dilakukan dalam dua tahap penelitian yaitu *Rancangan analytical cross-sectional study* untuk mengetahui perbedaan kadar PAI-1 pada subjek dengan Ob-Ab dan non-obes dan hubungan antara indek antropometri, insulin, resistensi insulin, GDP dan lipid dengan PAI-1. Kemudian dilanjutkan dengan rancangan *randomized pre-post test control group design* untuk mengetahui peran dari penurunan berat badan terhadap penurunan kadar PAI-1 pada Ob-Ab.

Populasi terjangkau adalah karyawan pemerintah / swasta dan perseorangan laki-laki dan wanita umur 30 – 60 tahun yang menjalani *medical check up* rutin di Laboratorium Klinik Prodia Denpasar dan

Singaraja. Subjek dengan penyakit organ seperti gagal jantung, penyakit ginjal akut maupun kronis, penyakit hati akut maupun kronis, penyakit paru obstruktif menahun, penyakit kelenjar tiroid, tidak menderita penyakit peradangan akut maupun kronis, menderita DM, penyakit keganasan dan telah mengalami menopause, menggunakan obat-obatan pengganti hormon seperti oestrogen, obat penurun kadar lemak darah, anti hipertensi, merokok dan minum alkohol tidak disertakan pada penelitian ini

Pengukuran variabel penelitian

1. Ob-Ab ditentukan berdasar pengukuran lingkar pinggang (Lp) yang dilakukan melalui titik pertengahan dari jarak antara bagian atas krista iliaka dan bagian bawah dari kostal terakhir didalam bidang horisontal. Lingkaran diukur dengan ketelitian mendekati 0,1 cm. Dinyatakan sebagai Ob-Ab apabila Lp \geq 90 cm pada laki-laki dan \geq 80 cm pada wanita¹³.
2. Pemeriksaan kolesterol-HDL mempergunakan metode homogenus (Daiichi Pure Chemical Co, Ltd), pemeriksaan trigliserida mempergunakan metoda GPO PAP (Roche Diagnostic), pemeriksaan kolesterol-LDL dengan metoda homogenus (Daiichi Pure Chemicals Co Ltd) dan pemeriksaan kolesterol- total dengan metoda CHOD-PAP (*Roche Diagnostic*). Pengukuran kadar glukosa darah dengan metoda heksokinase (Roche Diagnostic), kadar insulin dengan metoda *chemiluminescence*, *Plasminogen Activator Inhibitor-1* aktif mempergunakan metoda bio immunoassay (*Biopool Chromolize PAI-1*)
3. Resistensi insulin diukur menggunakan cara *homeostasis model assesment insuline resistente* (HOMA-IR)^{14,15}.

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulin} \times \text{glukosa}) / 22.5$$

$$\text{Insulin} = \text{kadar insulin puasa dalam } \mu \text{ IU/mL}$$

$$\text{Glukosa} = \text{kadar glukosa puasa dalam mmol/l}$$

4. Program latihan jasmani untuk kelompok yang mendapat perlakuan diberikan sesuai dengan kondisi dari subjek yang ikut di dalam penelitian ini^{16,17}.
 - a. Dosis 60-85% denyut nadi maksimal
 - b. Pemanasan 5-10 menit
 - c. Fase aerobik 20-30 menit apabila frekwensi 4-5 kali dalam seminggu atau 45-60 menit apabila frekwensinya 2-3 kali seminggu
 - d. Fase pendinginan 5-10 menit
 - e. Jenis latihan aerobik (jalan kaki, jogging, bersepeda, senam dan lain lainnya).
5. Diit rendah kalori. Diit rendah kalori bertujuan untuk menurunkan berat badan hingga mendekati normal, dengan syarat-syarat sebagai berikut¹⁸.
 - a. Kalori dikurangi sebanyak 500-1000 di bawah kebutuhan normal. Diit ini akan menurunkan berat badan ½ - 1 kg per minggu. Pengurangan kalori dilakukan dengan pengurangan karbohidrat dan lemak.
 - b. Protein normal atau sedikit di atas kebutuhan normal (1-1½ gr/kg berat badan)
 - c. Cukup mineral dan vitamin
 - d. Tinggi serat untuk memberi rasa kenyang.

Untuk menjawab permasalahan berdasar tujuan penelitian dilakukan serangkaian tahapan analisis data seperti: uji normalitas Kosmogorov-Smirnov, uji komparasi yaitu uji-t berpasangan untuk membedakan nilai rerata variabel data awal dan data akhir penelitian, uji-t independen dipergunakan untuk melakukan analisis kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada awal dan akhir penelitian dan untuk analisis perubahan (delta) variabel pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 12 minggu penelitian. Apabila data dari variabel yang diperoleh tidak berdistribusi normal dipergunakan uji non parametric yang sesuai (Wilcoxon dan uji Mann-whitney U), uji korelasi Pearson atau Spearman untuk melihat korelasi antara variabel bebas dan

variabel tergantung dan uji regresi untuk melihat pengaruh berbagai variabel bebas terhadap variabel tergantung

HASIL PENELITIAN

Pada *analytical cross-sectional study* diikuti sebanyak 104 orang terdiri dari 77 orang dengan Ob-Ab (31 laki-laki dan 46 wanita) dan 27 orang non-obes (20 laki-laki dan 7 wanita), umur antara 30-60 tahun Untuk penelitian *randomized pre-post control group* pada awalnya diseleksi sebanyak 72 sampel dengan Ob-Ab (26 laki-laki dan 46 wanita). Kemudian dilakukan randomisasi dengan *random permuted block* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapat diit hipokalori dan latihan jasmani secara teratur selama 12 minggu dan kelompok kontrol. Dari kedua kelompok tersebut yang mengikuti penelitian sampai tahap akhir sebanyak 66 orang, terdiri dari 30 orang (12 laki-laki dan 18 wanita) sebagai kelompok perlakuan 36 orang (13 laki-laki dan 23 wanita) sebagai kontrol. Variabel yang berdistribusi normal disajikan di dalam rerata (*mean*) ± simpang baku (SB) dan variabel yang tidak berdistribusi normal disajikan dalam *median* dan *interquartile range* (persentil 25 dan 75). Δ variabel dinyatakan sebagai nilai variabel pada awal penelitian dikurangi nilai variabel pada akhir penelitian (akhir minggu ke 12).

Perbedaan kadar Insulin, HOMA-IR ,PAI-1 aktif dan variabel lainnya pada Obesitas Abdominal dengan Non-Obes

Kadar PAI-1 aktif lebih tinggi pada kelompok dengan Ob-Ab dibandingkan dengan kelompok Non-obes (13,8 vs 5,5 IU/ml, p<0,001) (tabel 2)

Tabel 1. Karakteristik dari subjek penelitian (n= 104)

Variabel	Rerata ± SB
	Median (interquartile range)
Umur	39,3±7,3
Kelamin (L/P)	51/53
Tinggi badan (m)	1,6±0,07
BB(kg)	73,6±10,8
IMT (kg/m ²)	28,5±4,0
Lp (cm)	90,9±9,5
TD sistolik (mmHg)	118,5±13,2
TD diastolik (mmHg)	76,6±9,7
GDP (mg/dl)	91,6±9,7
Trigliserida (mg/dl)	150,0±87,0
Kolesterol-Total (mg/dl)	189,9±32,5
Kolesterol-HDL (mg/dl)	47,1±10,9
Kolesterol -LDL (mg/dl)	120,7±27,0
Insulin (µIU/ml)	7,4(5,5-11,4)
HOMA-IR	1,6(1,2-2,5)
PAI-1 aktif (IU/ml)	11,7±9,7

Keterangan : BB = berat badan; IMT = indek masa tubuh; Lp = lingkar pinggang; GDP = glukosa darah puasa; HDL= *high density lipoprotein* ; LDL= *low density lipoprotein*; PAI-1 = *plasminogen activator inhibitor-1*; HOMA-IR = *Homeostasis model assesment-insulin resistance*

Tabel 2 Beda variabel pada kelompok Obesitas abdominal dengan Non-obes

Variabel	Obesitas	Non-obese	p	Ket
	Abdominal (n=77)	(n=27)		
Umur	40,4±7,6	36,0±5,1	0,006	B
Kelamin (L/P)	31/46	20/7	-	-
Tinggi badan (m)	1,6±0,1	1,6±0,6	0,009	B
BB(kg)	77,24±9,2	63,2±8,3	<0,001	B
IMT (kg/m ²)	30,2±2,9	23,5±2,3	<0,001	B
Lp (cm)	94,9±6,5	79,2±6,4	<0,001	B
TD sistolik (mmHg)	121,3±12,8	110,5±10,8	<0,001	B
TD diastolik (mmHg)	79,0±8,9	69,8±8,8	<0,001	B
GDP (mg/dl)	93,1±10,0	87,4±7,4	0,009	B
Trigliserida (mg/dl)	159,5±92,6	123,0±62,8	0,020	B
Kolesterol-Total (mg/dl)	188,0±33,9	195,4±27,9	0,315	TB
Kolesterol-HDL (mg/dl)	45,0±10,5	53,0±10,2	0,001	B
Kolesterol -LDL (mg/dl)	121,4±28,9	118,8±21,2	0,677	TB
Insulin (µIU/ml)	7,9(6,0-12,0)	6,0(3,7-7,8)	0,001	B
HOMA-IR	1,8(1,3-2,8)	1,2(0,8-1,6)	<0,001	B
PAI-1 aktif (IU/ml)	13,8±9,9	5,5±5,6	<0,001	B

Keterangan : B = bermakna ; TB = tidak bermakna

Peran penurunan Berat Badan terhadap penurunan kadar PAI-1

Pada penelitian tahap kedua diikuti 66 subjek dengan Ob-Ab yang diambil dari populasi pada penelitian tahap pertama. Terdiri dari kelompok yang mendapat perlakuan berupa diet hipokalori dan latihan jasmani sebanyak 30 orang (laki-laki 12 dan wanita 18 orang) dan kelompok kontrol sebanyak 36 orang (laki-laki 13 dan wanita 23 orang). Data-data pada kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Pada kelompok perlakuan setelah menjalani diet dan latihan fisik secara teratur dalam waktu 12 minggu dan pada kelompok kontrol setelah pengamatan selama 12 minggu terjadi perubahan berbagai variabel. Untuk membandingkan perubahan masing-masing variabel setelah pengamatan 12 minggu pada kelompok perlakuan dan kontrol dilakukan uji t-berpasangan sedangkan untuk variabel yang tidak berdistribusi normal dilakukan uji Wilcoxon.

Tabel 4 Karakteristik kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada awal penelitian.

Variabel	Perlakuan (n=30)	Kontrol (n=36)	p
Umur (tahun)	41,5 ± 8,9	40,5 ± 7,0	0,645
TB (m)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,235
BB (kg)	77,8 ± 8,7	76,6 ± 8,3	0,576
IMT (kg/m ²)	31,1 ± 2,9	29,9 ± 2,8	0,089
Lp (cm)	95,9 ± 5,9	94,6 ± 6,6	0,405
TD sistolik (mmHg)	123,5 ± 14,3	121,5 ± 11,9	0,545
TD diastolik (mmHg)	81,0 ± 9,7	78,7 ± 8,1	0,325
GDP (mg/dl)	94,3 ± 11,4	92,6 ± 8,0	0,475
Trigliserida (mg/dl)	156,3 ± 77,4	143,3 ± 67,2	0,467
Kol-Total (mg/dl)	184,7 ± 29,2	183,0 ± 35,7	0,836
Kol-HDL (mg/dl)	44,2 ± 9,5	45,8 ± 11,2	0,535
Kol-LDL (mg/dl)	120,8 ± 25,8	120,2 ± 28,4	0,921
Insulin (µIU/ml)	7,9(6,6-11,5)	7,8(5,5-12,3)	0,410
HOMA-IR	1,8(1,6-2,5)	1,9(1,2-3,0)	0,528
PAI-1 aktif (IU/ml)	16,1 ± 10,5	12,3 ± 7,6	0,096

Pada kelompok perlakuan setelah 12 minggu terjadi penurunan berat badan 5,9 kg atau 7,4%. Dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya terjadi penurunan berat badan 1,0 kg atau 1,3%.

Tabel 5 Data awal dan setelah 12 minggu pada kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok Perlakuan (n=30)		Kelompok Kontrol (n=36)	
	Awal	Setelah 12 minggu	Awal	Setelah 12 minggu
	BB (kg)	77,8 ± 8,7	71,9±7,5	76,6 ± 8,3
IMT (kg/m ²)	31,1 ± 2,9	28,8±2,4	29,9 ± 2,8	29,5±2,9
Lp (cm)	95,9 ± 5,9	88,5±5,9	95,6 ± 6,6	93,1±6,7
TD sistolik (mmHg)	123,5 ± 14,4	120,3±13,1	121,5 ± 11,9	124,0±13,1
TD diastolik (mmHg)	81,0 ± 9,7	81,0±7,6	78,7 ± 8,1	81,8±10,6
GDP (mg/dl)	94,3 ± 11,4	93,1±8,2	92,6 ± 8,0	95,0±11,3
Trigliserida (mg/dl)	156,3 ± 77,4	119,7±64,9	143,3 ± 67,2	141,7±73,5
Kol-Total (mg/dl)	184,7 ± 29,2	190,2±28,2	182,9 ± 35,7	185,1±38,0
Kol-HDL (mg/dl)	44,2 ± 9,5	45,6±9,3	45,8 ± 11,1	44,4±9,7
Kol-LDL (mg/dl)	120,8 ± 25,8	128,6±20,2	120,2 ± 28,3	123,7±30,8
Insulin (µIU/ml)	7,9(6,6-11,5)	6,6(4,9-8,7)	9,2 ± 5,6	10,5 ± 7,4
HOMA-IR	1,8(1,6-2,5)	1,4(1,1-2,1)	2,1±1,3	2,5±1,9
PAI-1 aktif (IU/ml)	16,1 ± 10,5	7,5±5,2	12,3± 7,6	11,2±9,7

Dibandingkan dengan kelompok kontrol, pada kelompok perlakuan terjadi penurunan BB, penurunan Lp, penurunan IMT dan penurunan kadar PAI-1 aktif lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 6). Dari data yang kami dapatkan disimpulkan bahwa penurunan BB pada subjek dengan Ob-Ab disertai dengan penurunan yang bermakna kadar Insulin, HOMA-IR dan kadar PAI-1 aktif.

Tabel 6 Perbedaan Δ BB, Δ Lp, Δ IMT dan Δ PAI-1 aktif antara kelompok perlakuan dan kontrol setelah 12 minggu

Variabel	Kelompok Perlakuan (n=30)	Kelompok Kontrol (n=36)	p
Δ Berat badan	5,9 ± 2,2	1,0 ± 1,7	<0,001
Δ Lp (cm)	7,4 ± 3,6	1,5 ± 3,3	<0,001
Δ IMT (kg/m ²)	2,3 ± 0,9	0,37 ± 0,64	<0,001
Δ PAI-1 Aktif (IU/ml)	8,5±10,0	1,1±9,5	0,003

Tabel 7 Korelasi antara berbagai Δ variabel dengan Δ PAI-1 aktif

Variabel	Δ PAI-1 aktif		
	r	p	Keterangan
Δ BB	0,297	0,016	B
Δ Lp	0,284	0,021	B
Δ TD Sistolik	0,050	0,687	TB
Δ TD Diastolik	-0,095	0,449	TB
Δ GDP	0,307	0,012	B
Δ Trigliserida	0,062	0,621	TB
Δ Kol-Total	0,072	0,564	TB
Δ Kol-HDL	0,004	0,974	TB
Δ Kol-LDL	0,073	0,559	TB
Δ Insulin	0,360	0,003	B
Δ HOMA-IR	0,402	0,001	B

Keterangan: uji statistik korelasi Spearman ; r = koefisien korelasi; p = kemaknaan (bermakna bila p<0,05); Tb = tidak bermakna; B = bermakna

Dengan analisis korelasi Spearman ternyata Δ PAI-1 aktif berkorelasi dengan Δ BB (r = 0,297 ; p = 0,016), Δ Insulin (r = 0,360 ; p = 0,003), Δ HOMA-IR (r=0,402 ; p=0,001) dan Δ GDP (r = 0,307 ; p = 0,012) (Tabel 7). Untuk mengetahui besar pengaruh Δ BB, Δ Insulin, dan Δ GDP terhadap Δ PAI-1 aktif pada Ob-Ab dilakukan analisis dengan regresi linier berganda. Hasil analisis regresi terhadap ke tiga variabel bebas, ternyata hanya penurunan BB dan penurunan GDP terbukti mempengaruhi penurunan kadar PAI-1 aktif sebesar 23,4%, sehingga 76,6% masih ditentukan oleh faktor lainnya. Penurunan BB mempunyai pengaruh yang lebih besar (17,1%) dibandingkan penurunan GDP (6,3%) terhadap penurunan kadar PAI-1 aktif (Tabel 8).

Tabel 8 Hasil analisis regresi linier Δ BB, Δ GDP dengan Δ PAI-1 aktif pada Obesitas Abdominal

Model	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of Estimate	Change Statistics		
				R Square Change	F Change	P Value
1	.171	.158	9.51516	.171	13.160	.001
2	.234	.209	9.21865	.063	5.183	.026

a Predictors: (Constant), Δ BB

b Predictors: (Constant), Δ BB, Δ GDP

c Dependent Variable: Δ PAI-1

PEMBAHASAN

Timbunan lemak di daerah viseral yang dijumpai pada individu dengan Ob-Ab berhubungan dengan berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler seperti resistensi insulin dan hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa, DM tipe 2, hipertensi, dislipidemia dan menurunnya fungsi fibrinolisis.¹ Pada Ob-Ab menurunnya fungsi fibrinolisis terutama disebabkan oleh meningkatnya kadar PAI-1 di dalam plasma.¹⁹ Penelitian *in-vivo* membuktikan bahwa timbunan lemak di daerah viseral merupakan determinan utama peningkatan kadar PAI-1 di dalam plasma.^{20,21} Pada tikus gemuk (*ob/ob*), kadar PAI-1 plasma hampir 5 kali dibandingkan dengan tikus sejenis yang kurus, keadaan ini disebabkan oleh ekspresi yang berlebihan mRNA PAI-1 pada jaringan adiposa.⁹ Pada penelitian yang telah kami kerjakan juga terbukti bahwa kadar PAI-1 aktif pada kelompok Ob-Ab lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non-obes (13,8 vs 5,5 IU/ml, $p < 0,001$). Jaringan lemak viseral adalah organ yang dapat melepaskan berbagai protein yang bekerja secara endokrin, parakrin dan autokrin di mana ekspresi dan sekresinya akan meningkat pada obesitas.^{2,7} Pada obesitas terjadi peningkatan ekspresi dan sekresi berbagai adipokin seperti TNF- α dan TGF- β 1 oleh

jaringan adiposa.^{5,22} Dandona, et al²³ melaporkan bahwa pada subjek dengan obesitas kadar TNF- α lebih tinggi dibandingkan non-obes. Dibandingkan dengan jaringan lemak subkutan, ternyata jaringan lemak viseral menghasilkan TNF- α lebih banyak dibandingkan dengan lemak subkutan.²⁴ Mohamad-Ali et al²⁶ pada penelitian *in-vivo* tidak menjumpai adanya perbedaan kadar TNF- α di arteri dan vena. Penemuan ini memberikan petunjuk bahwa tidak ada sekresi TNF- α dari jaringan adiposa ke sirkulasi. Meningkatnya ekspresi dan sekresi kedua sitokin ini pada jaringan lemak dari tikus obes dan subjek dengan obesitas, meningkatkan kadar PAI-1 melalui jalur autokrin maupun parakrin.^{9,24, 25}

Pada penelitian ini ternyata pada subjek dengan Ob-Ab kadar Insulin (7,9 vs 6,0 μ IU/ml ; $p = 0,001$) dan HOMA-IR (1,8 vs 1,2 ; $p < 0,001$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non-obes. Hasil dari penelitian ini sesuai dengan berbagai laporan sebelumnya dimana peningkatan timbunan lemak viseral yang dijumpai pada individu dengan Ob-Ab disertai dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Peneliti lainnya juga membuktikan bahwa timbunan lemak viseral berhubungan dengan meningkatnya resistensi insulin dan hiperinsulinemia.^{1,27}

Berbagai penelitian juga membuktikan bahwa insulin merupakan regulator fisiologis kadar PAI-1 plasma.^{28,29} Beberapa penelitian pada manusia gagal membuktikan bahwa hiperinsulinemia meningkatkan kadar PAI-1 plasma. Hasil yang berbeda ini mungkin disebabkan oleh perbedaan cara pemberian insulin, status metabolik dari subjek yang diteliti dan apakah penelitian dilakukan pada populasi kurus atau gemuk.⁹ Calles-Escandon et al,³⁰ melaporkan bahwa hiperinsulinemia saja gagal meningkatkan kadar PAI-1 plasma tetapi hiperinsulinemia disertai dengan hiperglikemia dan hipertrigliseridemia ternyata berhasil meningkatkan kadar PAI-1 plasma. Tampaknya dari hasil berbagai penelitian mengenai hubungan antara insulin dengan kadar PAI-1 plasma

melalui mekanisme yang kompleks dengan melibatkan lebih dari satu tipe sel.²

Pada wanita premenopause yang mengalami obesitas terbukti penurunan berat badan akan menurunkan kadar PAI-1 plasma.³¹ Pada penelitian yang telah kami kerjakan pada kelompok perlakuan penurunan berat badan 5,9 kg atau 7,4 % menurunkan kadar insulin, HOMA-IR dan PAI-1 aktif lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol (masing-masing $p=0,001$; $p=0,001$ dan $p=0,003$).

Pada penelitian kami penurunan berat badan 7,4% pada kelompok perlakuan diikuti dengan perbaikan variabel metabolik dan fungsi fibrinolisis. Despres et al,¹ (2001) juga melaporkan bahwa penurunan berat badan 5-10% pada Ob-Ab akan diikuti perbaikan profil lemak, penurunan resistensi insulin dan kadar insulin plasma, perbaikan fungsi fibrinolisis, petanda inflamasi dan perbaikan fungsi endotel.

Analisis lebih lanjut terhadap hubungan dari penurunan berat badan terhadap perubahan kadar insulin dan PAI-1 dilakukan uji korelasi pada kelompok perlakuan dan kontrol. Dari hasil analisis ternyata penurunan berat badan berkorelasi dengan penurunan kadar insulin ($r=0,422$; $p<0,001$) dan penurunan PAI-1 aktif ($r=0,297$; $p=0,016$). Pada penelitian ini terbukti bahwa penurunan kadar insulin berkorelasi dengan penurunan kadar PAI-1 aktif ($r=0,360$; $p=0,003$). Analisis lebih lanjut terhadap peran berbagai perubahan berbagai variabel terhadap penurunan kadar PAI-1 aktif pada kelompok perlakuan dan kontrol terbukti adanya korelasi antara penurunan BB, penurunan GDP, dan penurunan kadar insulin dengan penurunan kadar PAI-1 aktif. Analisis lebih lanjut dengan regresi linier berganda untuk mengetahui peran dari penurunan berbagai variabel terhadap penurunan PAI-1 aktif didapatkan hanya penurunan BB dan penurunan GDP yang dapat mempengaruhi penurunan PAI-1 aktif sebesar 23,4%, sehingga 76,6% masih ditentukan oleh faktor lainnya.

Pengaruh penurunan BB sekitar 17,1% sedangkan penurunan GDP sekitar 6,3%.

KESIMPULAN

Dari hasil-hasil yang ditemukan dalam penelitian ini dan pembahasannya dapat diajukan suatu simpulan sebagai berikut

- 1 Kadar PAI-1 aktif terbukti lebih tinggi pada subjek dengan Ob-Ab dibandingkan dengan non-obes. Ditemukan adanya korelasi antara kadar PAI-1 aktif dengan kadar insulin dan HOMA-IR.
- 2 Penurunan BB sebesar 7,4% (5,9 kg) pada kelompok perlakuan disertai dengan penurunan kadar PAI-1 aktif, insulin dan HOMA-IR yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya mengalami penurunan BB sebesar 1,3% (1,0 kg).
- 3 Dijumpai korelasi antara penurunan insulin dan penurunan HOMA-IR dengan penurunan PAI-1 aktif. Dijumpai korelasi antara penurunan PAI-1 aktif dengan penurunan BB, penurunan GDP dan penurunan kadar insulin. Dengan uji regresi linier, ternyata yang berpengaruh terhadap penurunan PAI-1 aktif hanya penurunan BB dan penurunan GDP sebesar 23,4%, dimana penurunan BB mempunyai pengaruh sebesar 17,1% dan penurunan GDP sebesar 6,3%.

DAFTAR RUJUKAN

1. Despres, J.P., Lemieux, I., Prud'homme, D. Treatment of obesity : need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001 ; 322 : 716-720.
2. Mutch, N.J., Wilson, H.M and Booth, N.A. Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 341-347.

3. Anand, S.S., Yi, Q., Gerstein, H., Lonn, E., Jacobs, R., Vuksan, V., Teo, K., Bonnie Davis, R.N., Montague, P., Yusuf S. Relationship of Metabolic Syndrome and Fibrinolytic Dysfunction to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003;108:420-425.
4. Corry, D.B and Tuck, M.L. Selective aspects of the insulin resistance syndrome. *Curr Opinion in Nephrology and Hypertension* 2001;10: 507-514.
5. Frühbeck, G., Gomez-Ambrosi, J., Muruzabal, F.J and Burrell, M.A. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-E847.
6. Trayhurn, P and Beattie, J. Physiological role of adipose tissue : white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60 : 329-339.
7. Kirkland, J.L., Tchkonja, T., Giorgadze, N and Pirtskhalava. Adipose tissue as an endocrine organ: regional differences in adipocyte endocrine function. In: *Progress in Obesity Research:9*. Editor Medeiros-Neto,G., Halpern, A and Bouchard, C. *Proceedings of The 9 th International Congress on Obesity*. Sao Paulo 2002. John Libbey Eurotext, 2003, p 87-95.
8. Diamond,F. The Endocrine Function of Adipose Tissue. *Growth Genetic & Hormone* 2002; 18 : 17-22.
9. Loskutoff, D., Samad, F. The Adipocyte and Hemostatic Balance in Obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1-6
10. Birgel, M., Gottschiling-Zeller, H., Rohring, K., Hauner, H. Role of Cytokines in the Regulation of Plasminogen Activator-1 Expression and Secretion in Newly Differentiated Subcutaneous Human Adipocytes, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1682-1687.
11. Samad, F., Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Pandey, M., Hotamisligil, G.S., Lostukoff, D.J. Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity linked elevation of plasminogen activator inhibitor-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6902-6907.
12. Banfi, C., Ericksson, P., Giandomenico,G., Mussoni, L., Sironi, L., Hamsten, A and Tremoli, E. Transcriptional Regulation of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene by Insulin. *Insight Into the Signaling Pathway. Diabetes* 2001; 50: 1522-1530.
13. WHO Western Pacific Region. *The Asia-Pacific perspective : Redefining obesity and its treatment,2000*
14. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor. B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. Homeostasis model assesment : Insulin resistance and beta-cell function from plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
15. Haffner, S.M., Gonzales, C., Miettinen,H., Kannedy,E., Stern, M. Prospective Analysis of the HOMA Model. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138-1141.
16. Wita, I.W. *Program Intervensi Terpadu Mengendalikan Faktor Risiko Koroner dan Meningkatkan Kualitas Hidup Pasca Infark Miokard Akut*. Disertasi, Surabaya Universitas Airlangga, 1992
17. Assmann, G. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. Primary Prevention, Diagnosis and Therapy Guidelines for General Practice*. 2 nd Edition,1993. Munich: MMV Medizin Verlag GmbH Munchen.

18. Bagian Gizi RS Dr Cipto Mangunkusumo dan Persatuan Ahli Gizi. Penuntun Diet, 2001. Jakarta : Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama.
19. Juhan-Vague, I., Alessi, M.C., Morange, P.E. 1999. PAI-1, Obesity and Insulin Resistance. In : Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. Editor Reaven, G.M and Laws, A. Human Press, Totowa, New Jersey, p317-332
20. Cigolini, M., Targher, G., Andreis, I.A.B., Tonoli, M., Agostino, G and DeSandre, G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16: 368-374.
21. Janand-Delanne, B., Chagnaud, C., Raccah, D., Alessi, M.C., Juhan-Vague, I., Vague, P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes* 1998; 22: 312-317.
22. Despres, J.P and Maretta, A.M. 1999. Obesity and Insulin Resistance. Epidemiologic, Metabolic and Molecular Aspects. In: Insulin Resistance . The Metabolic Syndrome X. Editor : Reaven, G.M and Laws, A. Totowa, New Jersey Humana Press. 1999, p 51-81
23. Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Aljada, A and Wadden, T. Tumor Necrosis Factor- α in Sera of Obese Patients: Fall with Weight Loss. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907-2910.
24. Alessi, M.C., Bastelica, D., Morange, P., Berthet, B., Leduc, I., Verdier, M., Geel, O and Juhan-Vague, I. Plasminogen Activator Inhibitor 1, Transforming Growth Factor- β 1, and BMI Are Closely associated in Human Adipose Tissue During Morbid Obesity. *Diabetes* 2000; 49: 1374-1380
25. Skurk, T and Hauner, H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes* 2004; 28: 1357-1364.
26. Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Klein, S and Coppel, S.W. 1997. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, but not Tumor Necrosis Factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4196-4200.
27. Banerji, M.A., Faridi, N., Atluri, R., Chaiken, R.L and Lebovitz. Body Composition, Visceral Fat, Leptin, and Insulin Resistance in Asian Indian Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 137-144.
28. Hamsten, A., Eriksson, P., Karpe, F and Silveira. Relationship of thrombosis and fibrinolysis to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 382-389.
29. Panahloo, A and Yudkin, J.S. Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease. *Coronary Artery Disease* 1996; 7: 723-731.
30. Calles-Escandon, J., Mirza, S.A., Sobel, B.E., Schneider, D.J. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increased plasminogen activator inhibitor-1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290-293.
31. Mavri, A., Stegnar, M., Krebs, M., Sentocnik, J.T., Geiger, M., Binder, B.R. Impact of Adipose Tissue on Plasma Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Dieting Obese Women. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1999; 19: 1582-1587.