

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom metabolik adalah suatu kondisi di mana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Disfungsi metabolik ini menimbulkan berbagai kelainan dengan konsekuensi klinik yang serius berupa penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus tipe 2, sindrom ovarium polikistik dan perlemakan hati non alkoholik serta penyakit-penyakit lainnya. Hal ini merupakan suatu keadaan yang sangat berperan dalam kualitas hidup. Jaringan adiposa merupakan suatu model terintegrasi antara sistem endokrin dengan signaling dalam regulasi metabolisme energi. Dari penelitian yang ada dapat disimpulkan bahwa jaringan adiposa mempunyai peranan multifungsi pada tubuh manusia. Dari gen mencit ini ternyata dihasilkan hormon antara lain leptin, resistin, adiponektin, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), ataupun Interleukin-6 (IL-6). Adiposit mengeluarkan zat yang dinamakan adipositokin yang memiliki efek terhadap obesitas, diabetes dan penyakit kardiovaskuler, sehingga jaringan lemak secara langsung berhubungan kelainan yang diakibatkan obesitas.^{1,2}

Leptin merupakan *cytokine-like hormone* yang mengatur jaringan adiposa dan keseimbangan energi dengan membuat ikatan reseptor Leptin (OB-R). Antara leptin dan OB-R ada di jaringan payudara manusia dan ditemukan meningkat pada pasien dengan keganasan. Kedua-duanya ditemukan dalam jalur karsinogenesis melalui proliferasi atau progresi tumor. Reseptor leptin sangat banyak tersebar di hipotalamus, sel islet, hepar, ginjal, paru, otot skelet dan sumsum tulang, sekresi leptin dari adiposit dan kadarnya dalam peredaran diatur oleh insulin. Leptin bereksresi pada reseptor Ob-R terdapat dua subsekuen Ob-R yaitu Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc,

Ob-Rd, Ob-Re, dan Ob-Rf. Ob-Rb adalah isoform yang paling dominan. Aktivasinya menggunakan *Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT) yang kemudian mengaktifkan *Phosphatidylinositol-3 Kinase* (PI3K) yang meningkatkan pertumbuhan, migrasi, dan invasi seluler.^{1,2}

Adiponektin adalah asam amino dengan 244 rantai protein yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Gen yang paling banyak diekspresikan adalah ApM1 yang ditemukan pada kromosom 3 lokus 3q27 di jaringan adiposa. Molekul ini mengandung tiga ekson dan 2 intron yang memiliki kesamaan dengan gen yang dimiliki oleh leptin. Insulin-like growth factor (IGF-1), *Peroksisom proliferator activated receptor* (PPAR) tidak hanya merangsang gen adiponektin di jaringan adiposa tetapi juga berperan dalam sintesis adiponektin. Adiponektin adalah hormon yang aktif saat pasien kelaparan, kadar adiponektin yang tinggi akan menstimulasi sistem saraf pusat dan AMPK perifer kemudian menyebabkan meningkatnya nafsu makan, mengurangi penggunaan energi, dan menyebabkan penumpukan lemak. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa aktivasi AMPK pleiotropik adalah bagian dari kaskade adiponektin. AMPK adalah serin dan treonin yang berevolusi dengan sub unit katalis α , β regulator, dan sub unit γ , membentuk sebuah kompleks heterotrimetrik. Obesitas merupakan salah satu faktor dari keganasan, yang telah dihubungkan dengan berkembangnya dari keganasan payudara, adipositokin yang merupakan dari kumpulan faktor polipeptida dan sitokin yang diproduksi secara eksklusif oleh jaringan adiposa. Adiponektin adalah hormon yang disekresi oleh jaringan adiposa dan sirkulasinya berhubungan dengan risiko dari obesitas dan keganasan. Konsentrasi yang rendah dalam darah berhubungan dengan tingginya insidensi dan prognosis pada keganasan.³

Pada pasien keganasan, dalam penelitian sebelumnya ditemukan bahwa leptin dan adiponektin terlibat dalam poses proliferasi dalam peristiwa terjadinya keganasan.³ Dikatakan

bahwa terdapat suatu aksi molekular dan klinis yang signifikan pada kadar leptin dan adiponektin pada keganasan. Atas dasar tersebut peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mempelajari korelasi kadar leptin dan adiponektin pada pasien keganasan dengan sindroma metabolik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, bahwa kadar leptin dan adiponektin terlibat dalam proses terjadinya keganasan, maka disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

1.2.1 Umum

Bagaimana gambaran kecenderungan kadar leptin dan adiponektin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan?

1.2.2 Khusus

2. Berapa rerata kadar leptin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan?
3. Berapa rerata kadar adiponektin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan?
4. Bagaimana perbedaan kadar leptin dan adiponektin antara pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan?
5. Apakah terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian keganasan pada pasien sindroma metabolik?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian terbagi menjadi tujuan umum dan khusus sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum yang akan didapatkan pada penelitian ini adalah mengetahui profil kadar leptin dan adiponektin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus yang akan didapat pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui rerata kadar leptin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan.
2. Mengetahui rerata kadar adiponektin pada pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan.
3. Mengetahui perbedaan kadar leptin dan adiponektin antara pasien sindroma metabolik dengan keganasan dibandingkan non keganasan.
4. Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian keganasan pada pasien sindroma metabolik.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian sebagai berikut:

1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Adanya suatu pilihan antara leptin dan adiponektin yang dapat memberikan gambaran bermakna pada pasien keganasan dengan sindroma metabolik.

1.4.2 Rumah Sakit

Pemeriksaan kadar leptin dan adiponektin dapat dijadikan pemeriksaan pada pasien keganasan dengan sindroma metabolik.

1.4.3 Penelitian

Sebagai masukan bagi penelitian di masa yang akan datang dengan hal yang berhubungan mengenai leptin dan adiponektin pada pasien keganasan dengan sindroma metabolik.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
1.	Niu J, dkk. The Association between Leptin Level and Breast Cancer: A Meta-Analysis. (2013)	Desain: <i>Meta analysis</i> Sampel: 23 artikel Variabel bebas: kadar leptin Variabel terikat: kejadian kanker payudara	Secara keseluruhan, rata-rata kadar leptin serum kelompok kasus secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.	1. Desain 2. Sampel 3. Variabel bebas 4. Variabel terikat
2.	Wu MH, dkk. Circulating levels of leptin, adiposity, and breast cancer risk. (2009)	Desain: <i>Case control</i> Sampel: 297 pasien kanker payudara dan 593 kontrol sehat Variabel bebas: kadar leptin plasma dan antropometri adipositas Variabel terikat: resiko kanker payudara	Secara keseluruhan, kadar leptin yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara (OR (95% CI) untuk tertile atas vs terbawah leptin adalah 1,63 (1,07–2,49, p=0,009)	1. Desain 2. Variabel bebas 3. Variabel terikat
3.	Izadi V, dkk. Serum Adiponectin Level and Different Kinds of Cancer: A Review of Recent Evidence. (2012)	Desain: <i>review article</i> Sampel: 45 artikel Variabel bebas: kadar adiponektin serum Variabel terikat: jenis kanker	Beberapa temuan menyatakan adanya hubungan terbalik antara kadar hormone adiponektin dan risiko kanker payudara. Kadar adiponektin yang rendah meningkatkan risiko kanker endometrium pada wanita. Kadar adiponektin secara	1. Desain 2. Sampel 3. Variabel bebas 4. Variabel terikat

			signifikan terkait dengan kejadian kanker prostat pada pria. Ada korelasi terbalik antara kadar adiponektin dan kanker kolorektal.	
4.	Zhang L, dkk. The association of leptin and adiponectin with hepatocellular carcinoma risk and prognosis: a combination of traditional, survival, and dose-response meta-analysis. (2020)	Desain: <i>meta analysis</i> Sampel: 30 artikel penelitian Variabel bebas: kadar leptin dan adiponektin Variabel terikat: resiko dan prognosis Ca hepatoseluler	Kadar leptin yang tinggi dikaitkan dengan risiko karsinoma hepatoseluler yang lebih tinggi. Kadar adiponektin sebanding dengan risiko karsinoma hepatoseluler, dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.	1. Desain 2. Sampel 3. Variabel terikat
5.	Fontana CML, dkk. Influence of Leptin and Adiponectin on Prostate Cancer. (2009)	Desain: <i>Review article</i> Sampel: artikel penelitian Variabel bebas: kadar leptin dan adiponektin Variabel terikat: kejadian kanker prostat	Leptin dapat berperan dalam perkembangan kanker prostat, sementara adiponektin dapat berperan sebagai adipokin “anti-kanker prostat”.	1. Desain 2. Sampel 3. Variabel terikat