

**HUBUNGAN KADAR ADIPONEKTIN DENGAN
PENYAKIT PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOL
PADA REMAJA OBESITAS**

*The Association of Adiponectin Level and Non Alcoholic Fatty Liver
Disease in Obese Adolescent*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak**

SUCI ROMADHONA

G4A005013

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN ANAK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

ABSTRACT

Background: Recently NAFLD has been associated with insulin resistance and hypoadiponectinemia. However the study about the relationship of adiponectin level and NAFLD is lacking.

Objective: To determine the association between adiponectin level and NAFLD in obese adolescent. To determine discriminant analysis between adiponectin level and HOMA which may predict NAFLD in obese adolescent.

Method: A cross-sectional study was conducted in August 2007. The inclusion criteria was obesity adolescents aged 11-14 years. Adiponectin was assessed using ELISA and is defined as hypoadiponectinemia $< 2,65 \mu\text{g/ml}$. Insulin resistance was obtained by Homeostasis Model Assessment (HOMA $> 3,16 \text{ mg/dl}$) which is calculated from blood glucose and fasting insulin. NAFLD was confirmed by abdominal Ultrasonography, which is represented by Bright Liver image. The association between categorial variables was analyzed with Chi-square Test.

Result: There were 37 subjects, 26 (70,3%) boys and 11 (29,7%) girls. Twenty subjects (54.1%) had bright liver. Correlation test between adiponectin level and HOMA was negatif ($r = -0,503$, $p: 0,001$). There were no significant association between hypoadiponectinemia and bright liver ($p: 0,350$). Discriminant analysis between adiponectin level and HOMA $> -0,25$ may predict NAFLD in obese adolescent.

Conclusion: Hypoadiponectinemia is not associated with NAFLD in obese adolescent. Discriminant analysis between adiponectin level and HOMA $> -0,25$ may predict NAFLD in obese adolescent.

Keywords: adiponectin, NAFLD, obesity, adolescent

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan dengan resistensi insulin dan hipoadiponektin. Adapun penelitian mengenai hubungan kadar adiponektin dan penyakit perlemakan hati non alkohol masih kurang.

Tujuan: Membuktikan adanya hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas. Membuktikan persamaan kadar adiponektin dan HOMA untuk mengetahui keberadaan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

Metode: Penelitian belah lintang yang dilakukan pada bulan Agustus 2007. Dengan kriteria inklusi remaja obesitas usia 11-14 tahun. Kadar adiponektin diperiksa menggunakan *ELISA*. Hipoadiponektin apabila kadar adiponektin $< 2,65 \mu\text{g/ml}$. Resistensi insulin didapatkan dari nilai *Homeostasis Model Assessment* (HOMA $> 3,16 \text{ mg/dl}$) yang diukur dari kadar glukosa puasa dan kadar insulin. Penyakit perlemakan hati non alkohol diketahui melalui ultrasonografi abdomen dengan hasil Bright Liver. Hubungan dari variabel kategorikal dianalisa dengan *Chi-square Test*.

Hasil: Dari 37 subyek, laki – laki 26 subyek (70,3%) dan perempuan 11 subyek (29,7%). Penyakit perlemakan hati non alkohol 20 subyek (54,1%). Uji korelasi antara kadar adiponektin dengan HOMA ($r = -0,503$, $p: 0,001$). Uji Kai-Kuadrat antara hipoadiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol ($p: 0,350$). Persamaan kadar adiponektin dan HOMA $> -0,25$ dapat mengetahui penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

Simpulan: Hipoadiponektin tidak berhubungan dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas. Persamaan kadar adiponektin dan HOMA $> -0,25$ dapat mengetahui penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

Kata kunci: adiponektin, penyakit perlemakan hati non alkohol, obesitas, remaja.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit perlemakan hati non alkohol atau *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah kumpulan gangguan hati yang ditandai dengan perlemakan hati makrovesikular, fibrosis, sirosis dan tanpa adanya hubungan dengan konsumsi alkohol.^{1,2} Penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan dengan sindrom metabolik atau sindrom resistensi insulin yang terdiri dari obesitas, diabetes melitus tipe 2, dislipidemi dan resistensi insulin.^{3,4} Penyakit perlemakan hati non alkohol merupakan masalah kesehatan pada anak maupun dewasa yang obesitas. Prevalensi penyakit perlemakan hati non alkohol meningkat bersamaan dengan meningkatnya pandemi obesitas.⁴

Penyakit perlemakan hati non alkohol kini diketahui sebagai salah satu bentuk penyakit hati kronik di negara – negara berkembang dengan prevalensi 10%-24% dari seluruh populasi.⁵ Prevalensi penyakit perlemakan hati non alkohol 30%-100% pada laki – laki ⁶ sedangkan 52,8% pada anak yang obesitas.⁶ Penelitian Wilson dkk menunjukkan bahwa penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan kuat dengan obesitas.⁷ Penelitian Arthur mendapatkan bahwa semua anak obesitas menderita penyakit perlemakan hati non alkohol.⁷ Penelitian Cullough mendapatkan 53% anak obesitas menderita perlemakan hati non alkohol.⁸ Prevalensi penyakit perlemakan hati non alkohol tertinggi adalah pada usia 40 – 49 tahun.⁵ Penyakit perlemakan hati non alkohol akan berlanjut menjadi fibrosis atau sirosis hepatis 15%-50% dan mortalitas 10%.⁹ Dari keseluruhan pasien dengan penyakit perlemakan hati non alkohol, 5%

berkembang menjadi sirosis hepatis dalam kurun waktu 7 tahun dan 1,7% meninggal karena sirosis hepatis.¹⁰ Penyakit perlemakan hati non alkohol dapat dideteksi dengan ultrasonografi. Ultrasonografi memiliki sensitivitas 94% dan spesifisitas 84% untuk mendeteksi penyakit perlemakan hati non alkohol yang akan memberikan gambaran peningkatan echogenisitas berupa *bright liver*.^{11,12}

Penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan kuat dengan obesitas. Pada obesitas terjadi penurunan kadar adiponektin yang akan menyebabkan penurunan daya proteksi hati terhadap lemak sehingga terjadi resistensi insulin yang dinilai dari *Homeostasis Model Assessment* (HOMA).^{13,14} Adiponektin adalah faktor protektif untuk terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol pada obesitas.^{13,14} Adiponektin atau plasma protein 244-asam amino yang disekresikan dari jaringan lemak.^{2,15}

Penelitian Haluk dkk menunjukkan kadar adiponektin yang rendah merupakan prediktor untuk terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol pada laki-laki dewasa dan merupakan salah satu tanda penyakit perlemakan hati non alkohol yang berhubungan dengan peningkatan nekroinflamasi.^{1,3,16} Kohtaro dkk meneliti kadar adiponektin pada anak dengan obesitas dan mendapatkan bahwa kadar adiponektin menurun pada anak obesitas.¹³ Hal ini didukung oleh penelitian Yohei dkk bahwa hipoadiponektin berhubungan dengan obesitas pada anak di Jepang.¹⁷ Penelitian Chun dkk menyatakan bahwa adiponektin merupakan faktor protektif penyakit perlemakan hati non alkohol pada anak obesitas dan pemeriksaan kadar adiponektin menjadi pemeriksaan standar pada obesitas untuk mengevaluasi adanya penyakit perlemakan hati non alkohol.²

Obesitas pada anak didefinisikan sebagai peningkatan massa lemak tubuh.¹⁸ Penelitian Loke (2000) di Singapura didapatkan prevalensi obesitas anak usia 6-7

tahun adalah 10,8%¹⁹ sedangkan di Jepang 30,8%²⁰. Di Indonesia prevalensi obesitas tahun 1995 adalah 4,6%,²⁰ tetapi prevalensi obesitas di 3 SD Swasta di Jakarta Timur (2002) didapatkan 27,5%²¹, Mexitalia tahun 2004 di Semarang mendapatkan prevalensi obesitas murid SD usia 6-7 tahun sebesar 10,6% pada laki-laki dan 7,4% pada perempuan.²² Meningkatnya prevalensi obesitas merupakan faktor resiko untuk terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol.²³

Di Indonesia belum ada penelitian tentang kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas yang merupakan Penelitian Payung dari “Model Intervensi Perilaku Makan dan Aktivitas fisik sebagai Upaya Pencegahan Sindroma Metabolik pada Obesitas Masa Anak”.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas, memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“ Apakah terdapat hubungan antara kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas dan apakah dengan persamaan kadar adiponektin dan HOMA dapat mengetahui keberadaan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.”

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum :

1. Membuktikan adanya hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.
2. Membuktikan persamaan kadar adiponektin dan HOMA untuk mengetahui keberadaan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

b. Tujuan Khusus:

1. Mengidentifikasi kadar adiponektin pada remaja obesitas.
2. Membuktikan hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.
3. Mengidentifikasi persamaan kadar adiponektin dan HOMA untuk mengetahui keberadaan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Segi akademis (pendidikan) : memberikan kontribusi tentang kadar adiponektin yang dapat menimbulkan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.
2. Segi penelitian : sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut.
3. Segi pelayanan kesehatan : sebagai dasar informasi ilmiah tentang kadar adiponektin yang dapat menimbulkan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

1.5. Originalitas Penelitian

NO.	NAMA	JUDUL	VARIABEL	DESAIN/ SUBYEK	TEMPAT	HASIL
1.	Zou Chun C et al (2005) ²	Serum adiponectin, resistin levels and non alcoholic fatty liver disease in obese children	Adiponektin, resistin, HOMA, Bright liver, HDL, LDL, Triglisericid, kolesterol,SGPT, insulin puasa, gula darah puasa	Belah Lintang n: 113	Hangzhou, China	Adiponektin merupakan faktor protektif pada anak obesitas terhadap NAFLD
2.	Asayama K et al (2003) ¹³	Decrease in serum adiponectin level due to obesity and viseral fat accumulation in children	Adiponektin, SGPT, triglisericid, kolesterol, HDL, LDL,insulin puasa, viseral adipose tissue (VAT),subcutaneous adipose tissue (SAT)	Belah Lintang n: 53	Yokohama, Japan	Kadar adiponektin menurun pada anak obesitas tergantung dari akumulasi lemak viseral
3.	Ogawa Y et al (2004) ¹⁷	Usefull of serum adiponektin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children	Lingkar pinggang, persentase lemak, tekanan darah sistolik dan diastolik, SGPT, HDL,LDL,Hb A1c, adiponektin, insulin	Belah Lintang n: 100	Niigata, Japan	Hipoadiponektin berhubungan dengan akumulasi lemak viseral dan sindrom metabolik
4.	Sargin H et al (2004) ¹⁶	Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patient	Gula darah puasa, kolesterol, HDl, LDL, Triglisericid, SGOT, SGPT, GGT, insulin, HOMA, Bright liver, proinsulin, C-peptide, adiponectin	Kohort n: 35	Istanbul, Turki	Kadar adiponektin yang rendah dapat memprediksi NAFLD

5.	Pagano C et al (2005) ¹	Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease	Gula darah puasa, insulin puasa, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, HOMA, SGPT, SGPT, GGT	Belah Lintang n: 34	Udine, Italy	Hipoadiponektin berhubungan dengan NAFLD
6.	Yoon D et al (2004) ⁵⁰	Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease	Lingkar pinggang, tekanan dara sistolik & diastolik, Gula darah puasa, insulin puasa, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, HOMA, SGPT, SGPT	Belah Lintang n: 38	Seoul, Korea	Hipoadiponektin berhubungan dengan NAFLD

Penelitian kami berbeda dengan penelitian – penelitian sebelumnya dalam hal metode : belah lintang, usia subyek 11-14 tahun, n: 37 tanpa kontrol (subyek yang tidak obesitas), tempat penelitian di Semarang Indonesia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PENYAKIT PERLEMAKAN HATI NON ALKOHOL

Pada tahun 1980 Ludwig dkk memberi nama *nonalcoholic steatohepatitis* (*NASH*) untuk sekelompok kelainan hati yang secara histopatologi tidak dapat dibedakan dengan perlemakan hati akibat alkohol tetapi terjadi pada pasien bukan peminum alkohol. Penyakit hati yang ditunjukkan oleh Ludwig dkk tersebut mempunyai hubungan dengan obesitas dan diabetes melitus. Secara klinik tanda yang sering dijumpai adalah hepatomegali dan gangguan faal hati ringan. Penelitian – penelitian selanjutnya membuktikan bahwa *NASH* merupakan satu bagian dari kelainan hati yang lebih luas yang disebut Penyakit perlemakan hati non alkohol. Pada mulanya penyakit perlemakan hati non alkohol dianggap sebagai penyakit yang ringan, tetapi anggapan itu ternyata salah. Powell (1990), sebagian pasien penyakit perlemakan hati non alkohol yang diteliti, pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan fibrosis yang luas, sirosis hati bahkan karsinoma hepatoseluler. Selain dapat berlanjut menjadi penyakit hati yang berat dan irreversibel, penyakit perlemakan hati non alkohol juga mempunyai prevalensi yang tinggi dan menunjukkan kecenderungan yang terus meningkat.²⁴

Penyakit perlemakan hati non alkohol telah berkembang sebagai salah satu penyebab penyakit hati kronik. Sindrom metabolik memiliki gambaran berupa

obesitas, hiperinsulinemia, resistensi insulin, diabetes tipe 2, dislipidemia dan hipertensi. Penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan kuat dengan obesitas.

⁷ Faktor risiko penyakit perlemakan hati non alkohol tersering adalah obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia.²⁵

Selain faktor tersebut diatas, ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kejadian penyakit perlemakan hati non alkohol antara lain genetik, umur, jenis kelamin dan obesitas. Ada beberapa kandidat gen yang berpengaruh pada penyakit perlemakan hati non alkohol antara lain adalah *SOD-1*, *UCP-2*, *PPAR- α* , *CYP2E1*, *CYP4A*.^{7,8,11,26,27}

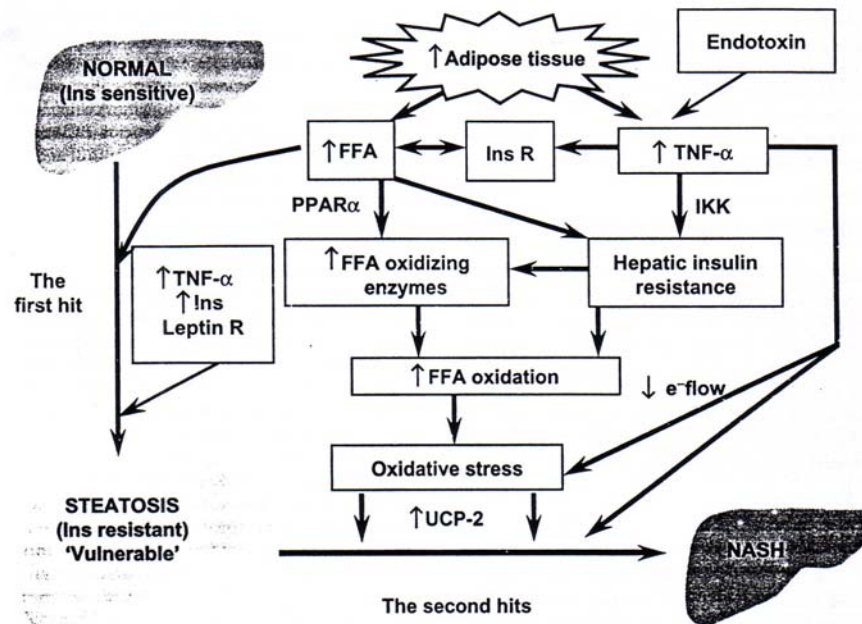
Penyakit perlemakan hati non alkohol merupakan penyakit hati yang paling sering ditemui pada orang Amerika dewasa.^{23,25} Obesitas diketahui sebagai faktor resiko penyakit perlemakan hati non alkohol.^{23,25} Meski demikian, penyakit perlemakan hati non alkohol juga dapat terjadi pada diabetes melitus tipe 2, dislipidemi dan hipertensi.²⁵ Diagnosis penyakit perlemakan hati non alkohol memerlukan bukti adanya perubahan perlemakan pada hati tanpa adanya riwayat konsumsi alkohol berlebihan. Berdasarkan definisi, konsumsi alkohol berlebihan dieklusi dari diagnosis perlemakan hati non alkohol.⁸ Walaupun tidak ada konsensus tentang definisi non alkohol pada pasien perlemakan hati non alkohol, sehingga digunakan kategori dalam mengkonsumsi alkohol apabila dalam sehari lebih dari dua gelas.^{8,28} Spektrum histologis penyakit perlemakan hati non alkohol membentang dari sekedar gambaran steatosis sederhana, jinak sampai steatosis dengan adanya

inflamasi dan kerusakan hepatoseluler, dengan komplikasi berupa fibrosis progresif dan sirosis.^{8,11}

a. Patogenesis

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh dengan berat 1300-1500 gram serta membentuk seperdelapan belas berat lahir atau 2,5 % berat badan orang dewasa. Hati mempunyai fungsi yang sangat kompleks, salah satunya adalah metabolisme lemak.²⁹

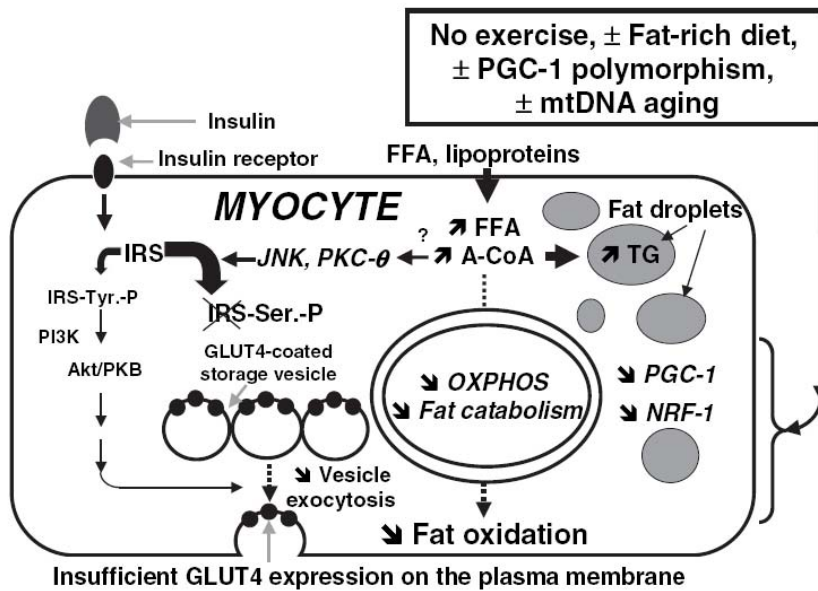
Penyakit perlemakan hati non alkohol dipengaruhi oleh faktor genetik , infeksi (hepatitis B, hepatitis C), Obat – obatan (Glucocorticoid, isoniazid, asam valproat), nutrisi (kwashiokor, obesitas). Pada kwashiokor terjadi perlemakan hati yang disebabkan oleh kegagalan transport lemak ekstrahepatal (trigliserida dari hati ke dalam plasma) karena gangguan sintesa apolipoprotein B.³⁰ Penyakit perlemakan hati ini berhubungan dengan sindrom metabolik yang meliputi obesitas, resistensi insulin, hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dislipidemi.⁸ Beberapa penelitian menunjukkan penyakit perlemakan hati non alkohol lebih banyak ditemukan pada laki – laki karena secara umum memiliki massa lemak visceral abdomen yang lebih banyak sehingga menyebabkan hipoadiponektin.⁷



Gambar 1. Patogenesis perlemakan hati non alkohol ³¹

Penyakit perlemakan hati non alkohol terjadi dalam kurun waktu 5 tahun setelah menderita obesitas atau diabetes melitus tipe 2. ⁸ Peningkatan massa lemak di jaringan adiposa terutama pada keadaan obesitas sentral menyebabkan pelepasan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid / FFA*). Selain itu jaringan adiposa juga mengeluarkan *TNF-α* sehingga mengakibatkan resistensi insulin yang akhirnya akan meningkatkan lipolisis. Peningkatan *FFA* ke dalam hati yang masih sensitif terhadap insulin, pada awalnya akan menyebabkan peningkatan esterifikasi *FFA* hati, hal ini sesuai dengan teori “*The first Hit*”. Keadaan ini difasilitasi oleh kortisol yang dibentuk melalui peningkatan aktivitas *11βhidroksisteroid dehidrogenase tipe 1 (11βHSD-1)* pada jaringan lemak sentral, penghambat oksidasi *FFA* dan *TNF-α* jaringan lemak akan menghambat aktivitas protein *Microsomal Trigiserid Transfer /*

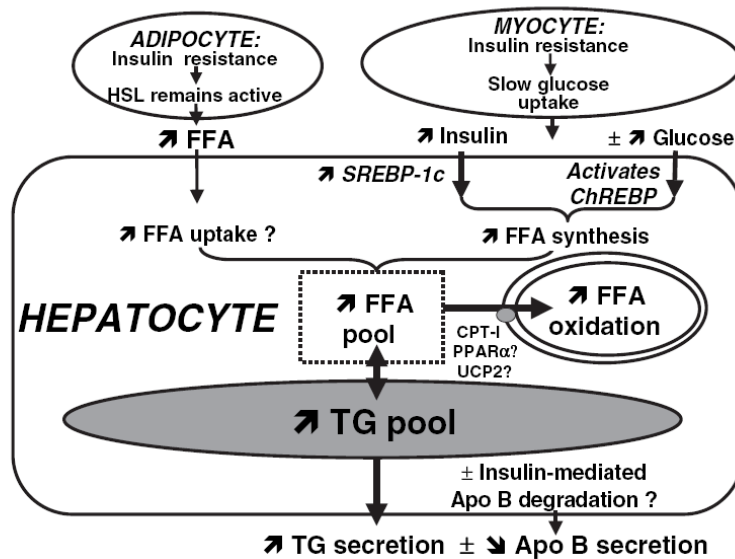
MTP. Resistensi hati terhadap hormon leptin akibat dari adiposit juga berperan dalam pembentukan perlemakan hati. Adapun peranan leptin adalah melindungi jaringan selain jaringan adiposa terhadap perlemakan dan lipotoksisitas selama terjadi kelebihan karbohidrat. Selama terjadi peningkatan lemak hati maka hati akan semakin resisten terhadap insulin. Pada prinsipnya hal tersebut terjadi akibat peningkatan konsentrasi asam lemak tak jenuh (*PUFA*) intraseluler dan akibat *TNF- α* yang diaktivasi oleh karena jaringan adiposa menghambat κ B kinase pada hepatosit. Selain itu endotoksin dari usus melalui stimulasi pelepasan *TNF- α* oleh sel – sel kupffer. Selanjutnya terjadi peningkatan *FFA* dalam mitokondria dan dioksidasi oleh *peroxisome proliferator activated receptor α / PPAR α* . Peningkatan kadar *TNF- α* di hati akan meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species (ROS)* selama oksidasi *FFA* di mitokondria dengan cara mengganggu aliran elektron disepanjang mitokondria. Peningkatan regulasi enzim oksidasi *FFA* oleh *PPAR α* dan resistensi insulin akan menyebabkan stress oksidatif. Adanya stress oksidatif merupakan teori “*The second Hits*”. Kedua teori tersebut menyebabkan peroksidasi lipid, peningkatan *ROS* , *TNF- α* dan resistensi insulin yang akhirnya akan menyebabkan kematian hepatosit. Peningkatan *Uncoupling protein 2 (UCP-2)* oleh *ROS*, *FFA* dan *TNF- α* bersamaan dengan asam dikarboksilat yang dihasilkan oleh oksidasi mikrosomal, akan menyebabkan penurunan *Adenosin Trifosfat (ATP)* dan perubahan permeabilitas membran. Efek ini akan menyebabkan nekrosis dan apoptosis hati. Apoptosis merupakan petanda adanya lipotoksisitas.³⁰⁻³⁵



Gambar 2. Disfungsi mitokondria pada miosit ³⁶

Pada penyakit perlemakan hati dimana terjadi disfungsi dari mitokondria. Mitokondria memegang peranan penting dalam oksidasi lemak dan energi. Oksidasi β lemak menjadi *acetyl-coenzyme A (acetyl-CoA)* dan oksidasi selanjutnya oleh siklus *tricarboxylic acid* menghasilkan pengurangan *nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH)* dan pengurangan *flavine-adenine dinucleotide (FADH₂)* yang mentransfer elektronnya menuju membran mitokondria dalam. Kelemahan fungsi mitokondria pada miosit berperan terhadap deposisi lemak intramioseluler dan resistensi insulin. Dalam keadaan normal insulin bekerja pada reseptornya di miosit untuk memacu fosforilasi tirosin dan aktivasi *insulin receptor substrate (IRS)*. *IRS* akan mengaktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)* dan *protein kinase B (PKB)* untuk

memulai sinyal kaskade yang akan memacu vesikel penyimpan yang dilapisi *glucose transporter-4 (GLUT-4)*. Pada obesitas akan terjadi penurunan ekspresi *proliferator-activated receptor γ coactivator-1 (PGC-1)* dan *nuclear respiratory factor-1 (NRF-1)* otot dan membatasi kapasitas fosforilasi oksidatif dan katabolisme lemak. Asupan makanan yang berlebihan akan menyebabkan akumulasi *FFA* dan perlemakan intramioseluler berhubungan dengan stress seluler, aktivasi *protein kinase C- θ (PKC- θ)* dan *c-Jun N-terminal kinase (JNK)* yang akan memblokir sinyal insulin. Penurunan ekspresi *GLUT-4* pada membran plasma menghambat uptake glukosa oleh otot dan meningkatkan glukosa darah. Asupan makanan yang berlebihan dan oksidasi lemak yang kurang pada otot menyebabkan akumulasi vesikel – vesikel lemak di miosit. Lemak intramioseluler selanjutnya dapat mengganggu fungsi mitokondria dalam miosit melalui efek lipotoksik.^{35,36}

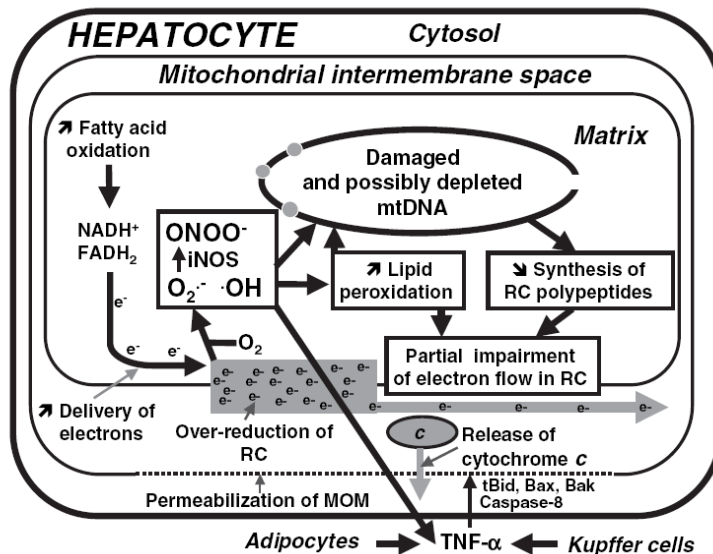


Gambar 3. Lipogenesis dalam hepatosit³⁶

Resistensi insulin meningkatkan lipogenesis hati dan menyebabkan perlemakan hati.⁶² Resistensi insulin pada adiposit menjaga *Hormone-sensitive lipase (HSL)* tetap aktif selama makan sehingga meningkatkan lipolisis adiposit. Kadar *FFA* tinggi dapat mempertahankan ambilan *FFA* hepatosit meskipun kadar *FFA* hepatosit tinggi. Resistensi insulin miosit menyebabkan tingginya insulin. Kadar insulin yang tinggi meningkatkan ekspresi *sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c)* sedangkan kadar glukosa yang tinggi mengaktivasi *carbohydrate response element-binding protein (CREBP)*. Keduanya akan meningkatkan ekspresi gen – gen pembentuk lipid sehingga meningkatkan sintesis *FFA* hati. Kadar *FFA* yang meningkat sebanding dengan penimbunan *triglycerid (TG)* yang membentuk lemak makrovesikuler yang mempunyai vacuola yang besar dalam hepatosit. Peningkatan kadar *FFA* menyebabkan penurunan sensitivitas *carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1)* terhadap efek inhibisi *malonyl-coenzym A (malonyl-CoA)* dan induksi *Uncoupling protein 2 (UCP-2)* dapat menggabungkan masing – masing efeknya untuk meningkatkan ambilan dan oksidasi *FFA* mitokondria. Peningkatan *TG* hepatosit berkaitan dengan kenaikan sekresi *TG* meskipun sekresi *apolipoprotein B (Apo B)* menurun pada perlemakan hati berat yang kemungkinan disebabkan karena degradasi *Apo B* yang diperantarai insulin dalam hepatosit.^{11,30,32-38}

Resistensi insulin merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis penyakit perlemakan hati. Resistensi insulin menyebabkan akumulasi lemak di hepatosit melalui dua mekanisme utama yaitu lipolisis dan hiperinsulinemia. Resistensi insulin adalah suatu kelainan patofisiologi yang mendasari berkembangnya penyakit yang

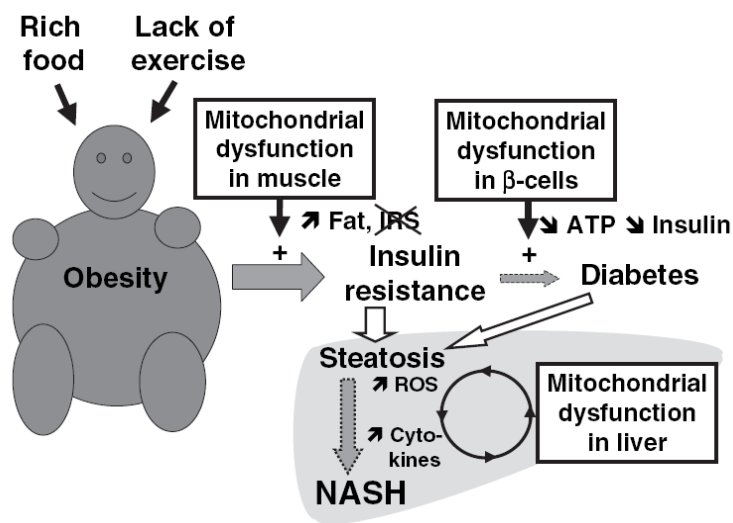
berarti dalam klinik, meliputi kemunduran potensi insulin dalam (a) regulasi metabolisme energi, (b) kontrol terhadap transport ion – ion trans-membran untuk sintesis protein, (c) kontrol transkrip gen, (d) proliferasi sel. Secara praktis resistensi insulin dipakai untuk menjelaskan kemunduran potensi insulin baik endogen maupun eksogen untuk meningkatkan pengambilan maupun penggunaan glukosa oleh sel – sel tubuh. Sedangkan peranan insulin sendiri yang utama dalam hepatosit adalah mengendalikan produksi glukosa hati dengan mekanisme menekan glikogenesis. Berbagai bahan, terutama yang dilepaskan oleh adiposit berpotensi untuk menyebabkan resistensi insulin. Bahan-bahan tersebut mencakup sitokin proinflamasi seperti *Interleukin-6 (IL-6)*, *Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)*, angiotensinogen, leptin, resistin, dan adiponektin. Adiponektin merupakan polipeptida yang bermanfaat sebagai antidiabetik, antiaterogenik, antiinflamasi yang berkaitan erat dengan sensitivitas insulin sistemik. Adiponektin meningkatkan oksidasi asam lemak di otot, meningkatkan kerja insulin di hati dan menurunkan akumulasi lipid pada makrofag.^{7,11,27,37,38} Penilaian Model Homeostasis atau *Homeostasis Model Assessment (HOMA)* adalah salah satu cara untuk mengukur nilai resistensi insulin. HOMA didapatkan dari nilai kadar glukosa puasa dikalikan insulin puasa dibagi 22,5. Pembacaan dengan miligram per desiliter (mg/dl). Keskin dkk menunjukkan nilai batasan HOMA untuk mendiagnosis resistensi insulin adalah 3,16.³⁹



Gambar 4. Disfungsi mitokondria pada hepatosit ³⁶

Mitokondria pada penyakit perlemakan hati non alkohol mengalami penurunan kecepatan resintesis *ATP* setelah pertukaran fruktosa, yang menurunkan *ATP* hati sementara. Mitokondria pada penyakit perlemakan hati non alkohol mengalami lesi struktural dengan adanya benda inklusi parakristalin didalam megamitokondria. Mitokondria ini mengalami penurunan kadar *mtDNA*. Pada penyakit perlemakan hati menyebabkan adiposit, sel kupffer dan hepatosit mensekresi *TNF-α*. *TNF-α* bekerja pada reseptornya untuk memacu aktivasi *caspase-8*, *tBid*, translokasi *Bax*, *Bak* menuju mitokondria untuk membuat *mitochondria outer membran (MOM)* menjadi permeabel dan melepaskan *cytochrome c* secara parsial dari mitokondria sehingga menghambat sebagian aliran elektron pada rantai respirasi. Secara bersamaan, peningkatan β -oxidation meningkatkan pembentukan *nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH)*, *flavine-adenine dinucleotide (FADH₂)*

dan pengiriman elektron menuju rantai respirasi. Ketidakseimbangan antara peningkatan pengiriman elektron menuju rantai respirasi dan blokade parsial aliran elektron keluar dari rantai respirasi menyebabkan akumulasi elektron dalam rantai respirasi. Komponen rantai respirasi tereduksi dengan oksigen membentuk *superoxide anion radical*, *hydrogen peroxide*, *hydroxyl radical* dan *peroxynitrite* ($ONOO^-$) dengan adanya kadar *inducible nitric oxide synthase* (*iNOS*) tereduksi. Species – species reaktif ini dapat menyebabkan lesi oksidatif pada *mtDNA* yang dapat menurunkan sintesis polipeptida rantai respirasi yang dikodekan *mtDNA* sehingga selanjutnya memblokade aliran elektron didalam rantai respirasi dan selanjutnya meningkatkan pembentukan *ROS* mitokondria. *ROS* mitokondria dapat merusak *cardiolipin* mitokondria dan dapat melepaskan produk *reactive lipid peroxidation* yang bereaksi dengan *mtDNA* dan *cytochrome c oxidase* untuk selanjutnya meningkatkan pembentukkan *ROS* mitokondria. Obesitas menyebabkan resistensi insulin, meskipun pada awalnya masih dapat dikompensasi oleh sel β pancreas. Kadar insulin yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan sintesis lemak hati dan menyebabkan perlemakan hati. Pada akhirnya terbentuk “*vicious cycles*” antara obesitas dan penyakit perlemakan hati non alkohol melalui disfungsi mitokondria pada miosit dan hepatosit.^{9,35,36}



Gambar 5. Hubungan Obesitas dan Penyakit perlemakan Hati Non alkohol³⁶

Kadar leptin pada penyakit perlemakan hati non alkohol mengalami peningkatan. Leptin adalah satu dari enam hormon yang dihasilkan jaringan adiposa, dengan ukuran 16-kd. Leptin merupakan hormon yang akan memperberat terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol dengan meningkatkan kejadian resistensi insulin. Adapun peranan leptin adalah melindungi jaringan selain jaringan adiposa terhadap perlemakan dan lipotoksitas selama terjadi kelebihan karbohidrat.^{40,41}

b. Perjalanan alamiah

Perjalanan alamiah penyakit perlemakan hati non alkohol adalah fibrosis, sirosis, karsinoma hepatoseluler, kematian.^{7,11}

c. Gambaran klinis

Penyakit perlemakan hati non alkohol pada anak biasanya asimtomatik dan tidak sengaja teridentifikasi, biasanya rasa tidak nyaman di kuadran kanan atas abdomen yang kadang dikeluhkan.³⁰ Gejala klinis yang paling sering ditemukan adalah hepatomegali.¹⁹

d. Diagnosis

1. Tes Fungsi Hati

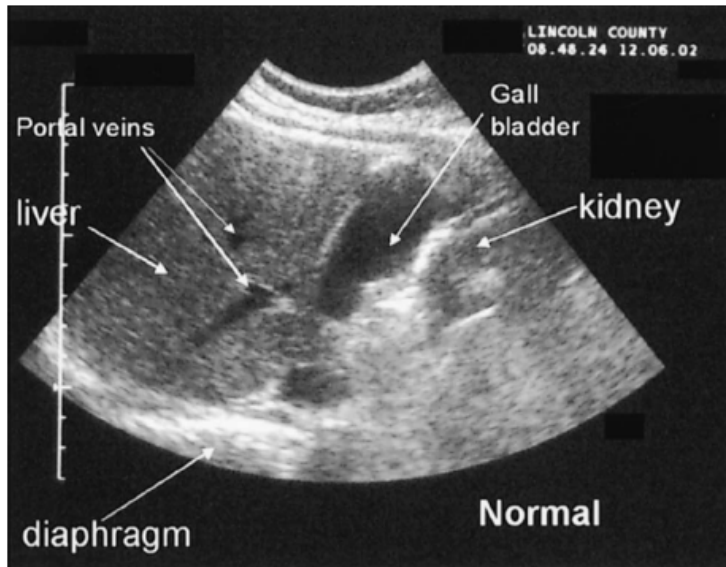
Pemeriksaan tes fungsi hati untuk mendiagnosis penyakit perlemakan hati non alkohol antara lain dengan *serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)*, *serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)* yang meningkat berapapun jumlahnya tanpa penyakit hati lain yang diketahui sebagai penyebabnya. Keterbatasan penggunaan tes fungsi hati untuk mendiagnosis penyakit perlemakan hati non alkohol adalah kurang spesifik, nilai abnormalitasnya tergantung jenis kelamin.^{8,28,30,42,43}

2. Pencitraan

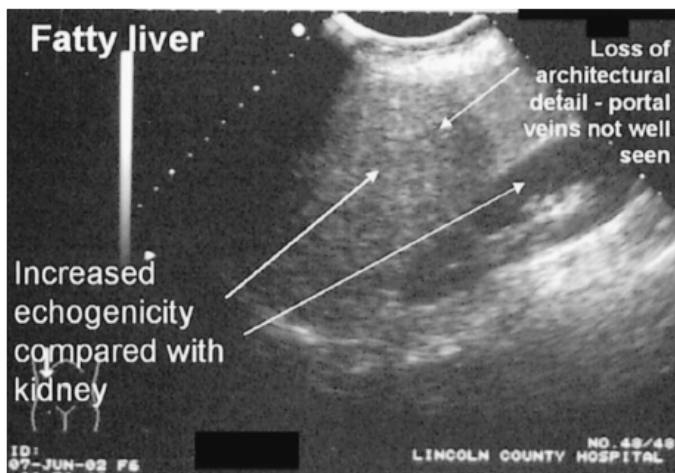
Pemeriksaan ultrasonografi abdomen, CT-scan dan MRI untuk mendeteksi perubahan perlemakan hepar ringan sampai sedang. Perlemakan hati menyebabkan peningkatan *echoic* dalam pemeriksaan ultrasonografi dibandingkan dengan tingkatan *echoic* limpa atau korteks ginjal. Pada pemeriksaan CT non-kontras, perlemakan hati bersifat hipodens dan tampak lebih gelap daripada limpa. Pembuluh darah hati

menunjukkan gambaran yang relatif lebih terang. Sensitivitas ultrasonografi abdomen bervariasi antara 49% sampai 100% dan spesifisitas antara 75% sampai 95%.¹¹

Berdasarkan ultrasonografi abdomen, infiltrasi lemak yang dihasilkan oleh hati menyebar dan meningkat dalam *echogenicity* sebagai perbandingannya dengan ginjal. Gambaran ultrasonografi pada hati yang normal ditandai dengan didaptkannya kesamaan *echogenicity* antara hati dan kortek ginjal, diafragma dan vena porta tampak jelas.⁴⁴ Pada penyakit hati non alkohol didapatkan gambaran ultrasonografi yang ditandai dengan peningkatan *echogenicity* hati dibandingkan dengan kortek ginjal, diafragma dan vena porta tidak tampak jelas.⁴⁴ Ultrasonografi abdomen memiliki sensitivitas 89 % dan spesifitas 93 % dalam mendeteksi perlemakan hati.⁴⁵ Franzese melakukan pemeriksaan ultrasonografi pada anak usia 9,5 tahun yang obesitas dan hasilnya 50% mengalami peningkatan *echogenicity*.⁴⁶ Pemeriksaan ultrasonografi abdomen merupakan pemeriksaan yang murah, mudah dan non invasif. Teknik pemeriksaan ini merupakan alternatif yang baik untuk menggantikan pemeriksaan biopsi hati dalam beberapa kondisi, terutama bila melakukan penelitian pada orang sehat seperti penelitian ini.³ Penyakit perlemakan hati non alkohol dapat terdeteksi dengan ultrasonografi abdomen apabila kadar infiltrasi lemak ke dalam hepatosit >33%.⁴⁷



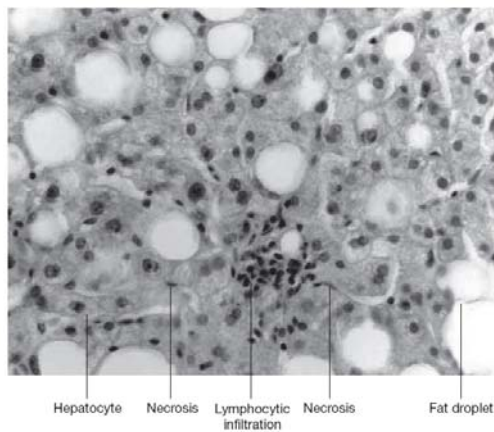
Gambar 6. Ultrasonografi hati yang normal³⁷



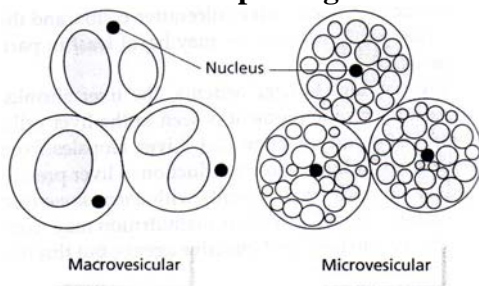
Gambar 7. Ultrasonografi penyakit perlemakan hati non alkohol³⁷

3. Biopsi hati

Biopsi hati merupakan pemeriksaan yang paling sensitif dan spesifik.³³ Untuk mendiagnosis penyakit perlemakan hati non alkohol dibutuhkan minimal perlemakan 5%-10% sesuai dengan berat badan.¹¹ Pada biopsi hati terdapat dua bentuk perlemakan yaitu makrovesikuler dan mikrovesikuler. Pada biopsi hati didapatkan empat tipe yaitu steatosis, steatosis inflamasi lobular, steatosis inflamasi lobular serta degenerasi ballooning dari hepatosit, steatosis dengan degenerasi ballooning dan Mallory bodies atau fibrosis.^{29,31} Pada penyakit perlemakan hati non alkohol didapatkan bentuk yang makrovesikuler.²⁹



Gambar 8. Histopatologi Perlemakan hati non alkohol⁴⁷



Gambar 9. Lemak makrovesikuler²⁹

e. Prognosis

Prognosis penyakit perlemakan hati non alkohol bergantung pada luasnya kerusakan hati. Perlemakan pada umumnya jinak dan perburukannya menjadi sirosis jarang terjadi.⁴⁵

2.2. ADIPONEKTIN

Perkembangan epidemi obesitas telah mendorong berbagai penelitian mengenai peran jaringan lemak sebagai organ endokrin yang mampu mensekresi berbagai faktor yang disebut sebagai adipokin. Adipokin ini menjadi perantara berbagai komplikasi vaskuler dan metabolik dari lemak. Produk-produk ini, antara lain asam lemak bebas, *TNF- α* , interleukin, resistin, dan leptin mereduksi sensitivitas insulin.²⁸

Protein plasma 244-asam amino spesifik dari jaringan lemak, yang secara bersamaan disebut dengan adipokin (1), metabolit antaranya dihubungkan langsung dengan obesitas, yang merupakan faktor resiko dari atherosklerosis. Adiponektin, produk dari gen spesifik jaringan adiposa, yang mempunyai struktur *matrix-like*, sangat banyak dijumpai dalam aliran darah (2). Adiponektin, atau sama dengan protein terikat gelatin (*gelatin-binding protein*) dari 28 kDi (*GBP28*), secara invitro melekat pada dinding pembuluh darah yang rusak (3). Adiponektin terbukti mempunyai efek antiinflamasi pada komponen seluler dari dinding pembuluh darah (4). Adiponektin menghambat sinyal faktor kB dari inti sel endotel (5) dan proliferasi

sel otot polos yang dipengaruhi oleh *heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor* dan *platelet-derived growth factor* (6).^{13,15}

Ekspresi gen (*apM1*) adiponektin di jaringan lemak secara berlawanan menurun, meskipun terjadi penambahan massa jaringan lemak pada obesitas. Ketidaksesuaian ini, paling tidak sebagian, dijelaskan oleh antagonisme peran antara *TNF- α* terhadap adiponektin dan sebaliknya. *TNF- α* yang mengalami ekspresi berlebihan dalam jaringan lemak pada subjek dengan obesitas, menghalangi kerja insulin dalam menghambat *substrat reseptor insulin-1* dan menghambat kerja dari *tyrosin kinase*.^{13,48} Adiponektin mempunyai gen mapping di kromosom *3q27*.⁴⁹ Beberapa analisa dari *SNPs* (*single nucleotide polymorphism*) dan mutasi missense mendapatkan bahwa gen adiponektin berhubungan dengan sindrom metabolik.⁴⁹ Pada gen ini sering terjadi mutasi missense terutama pada posisi 164 pada domain isoleusin yang digantikan oleh *trionin [Ile¹⁶⁴ \rightarrow Thr (I164T)]* yang sering terjadi pada diabetes melitus tipe 2 dan penyakit jantung koroner.⁴⁹ Adiponektin dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain faktor lingkungan (kelebihan nutrisi dan kurangnya aktivitas fisik yang adekuat) dan faktor genetik (*SNPs [I164T]*).⁴⁹ Adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menghambat sinyal *TNF- α* .¹³ Adiponektin mungkin merupakan faktor protektif dalam kejadian penyakit perlemakan hati non alkohol pada anak obese dan bahwa pemeriksaan kadar adiponektin seharusnya menjadi pemeriksaan standar pada anak obese untuk

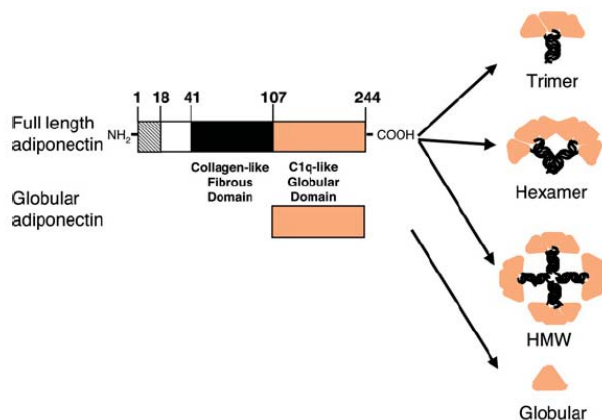
mengevaluasi adanya penyakit perlemakan hati non alkohol. ² Hipoadiponektinemia terjadi pada berbagai subyek yang mengalami berbagai gejala sindrom metabolik. ³

Adiponektin adalah protien plasma yang berukuran lebih dari 30-kd yang sampai saat ini diketahui disekresi khususnya oleh jaringan adiposa. Dua bentuk reseptor telah diklonkan untuk adiponektin yang memiliki distribusi dan afinitas khas untuk bentuk molekuler protein. *AdipoR1* adalah reseptor dengan afinitas tinggi untuk *gAd*, sebaliknya terhadap *fAd* sedangkan *AdipoR2* memiliki afinitas intermedia untuk kedua bentuk adiponektin. *AdipoR1* diekspresikan dalam otot skelet, sedangkan *AdipoR2* terutama diekspresikan diseluruh hati. Penemuan ini sejalan dengan observasi yang menyatakan bahwa *fAd* memiliki efek lebih besar pada sinyal metabolisme di hati. Adiponektin mungkin mempunyai efek anti tumor dengan berperan sebagai regulator negatif pada angiogenesis dengan menginduksi apoptosis sel endotel yang diperantarai oleh caspase, efek ini terlihat tidak dipengaruhi oleh sinyal perantara *AMP-kinase*. Selain itu juga adiponektin mempunyai efek anti inflamasi, anti fibrotik pada jaringan hepar, anti diabetik dan anti lipidemik. *AdipoR2* ditemukan terdahulu di hati dimana *AdipoR1* dilaporkan ditemukan terdahulu pada otot skelet. Kadar adiponektin dalam plasma lebih rendah secara bermakna pada obesitas. ⁴⁸

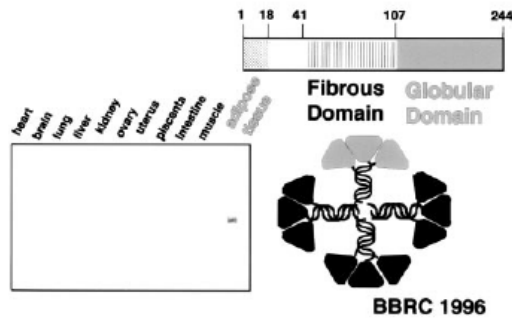
Deskripsi tentang *cDNA* menyandikan adiponektin pertama kali dilaporkan pada tahun 1995 oleh Scherer, dkk. Adiponektin adalah protein dengan 244 asam amino yang terbagi empat bagian, sebuah sinyal sekuens amino-terminal, daerah variabel, *domain kognagenosa (cAd)*, and *domain carboxy-terminal globular (gAd)*.

Pada dasar dari urutan asam amino primernya dan struktur subunitnya, adiponektin mirip dengan *Clq*, anggota dari protein yang berhubungan dengan komplemen. Adiposit visceral ditandai dengan peningkatan lipolisis dan penambahan aliran *FFA* plasma, terutama ke sirkulasi portal. Peningkatan pemasukan *FFA* ke hepar melalui sirkulasi portal diperkirakan menghambat klirens insulin dan meningkatkan sintesa lipid, yang menghasilkan hiperinsulinemia dan hiperlipidemia perifer. Kadar *mRNA* adiponektin dan protein telah diketahui menurun pada lemak omentum dibandingkan dengan lemak subkutan. Lemak visceral juga menghasilkan faktor yang belum dapat diidentifikasi yang membuat labil *mRNA* adiponektin. Korelasi terbalik yang kuat antara kadar adiponektin serum dengan massa lemak intra-abdominal dapat mengambil bagian dalam hubungan antara lemak visceral dengan resistensi insulin.⁴⁸

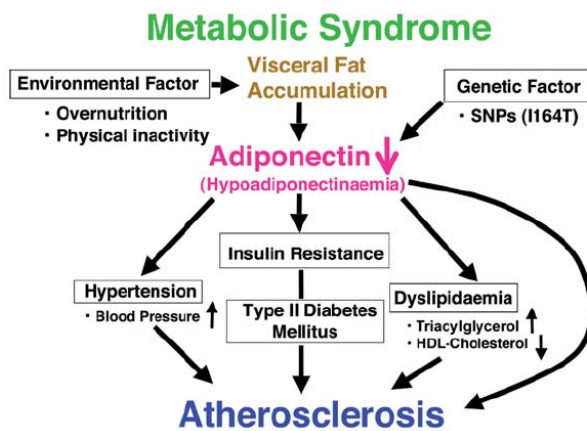
Kadar adiponektin plasma ditentukan terutama oleh lemak visceral bukan lemak subkutan. Oleh karena itu perbedaan jenis kelamin dalam distribusi lemak tubuh berperan dalam perbedaan kadar adiponektin antara laki – laki dan perempuan.^{63,64}



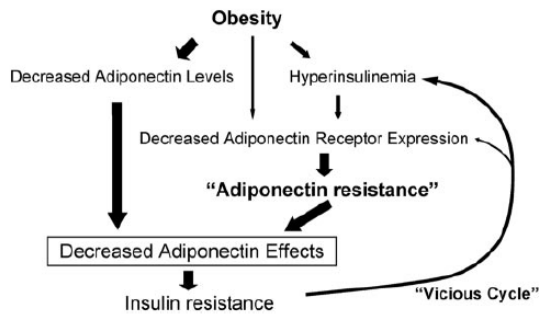
Gambar 10. Struktur adiponektin⁴⁹



Gambar 11. Struktur jaringan adiposa yang mengekspresikan adiponektin Gen⁵¹



Gambar 12. Hubungan adiponektin dengan sindrom metabolik⁴⁹



Gambar 13. Hubungan adiponektin dengan obesitas. ⁵²

2.3. OBESITAS

Suatu keadaan dari akumulasi lemak tubuh yang berlebihan di jaringan lemak dan dapat menimbulkan beberapa penyakit. ⁵³⁻⁵⁶ Indeks Masa Tubuh (IMT) atau disebut juga indeks Quatelet antara persentil ≥ 95 sesuai umur dan jenis kelamin disebut obesitas. ^{57,58} Obesitas merupakan sebuah keadaan akumulasi energi berlebihan dalam tubuh berupa lemak yang mengganggu kesehatan. Derajat gangguan kesehatan ditentukan dari tiga faktor: 1) jumlah lemak, 2) distribusi lemak, dan 3) adanya faktor resiko lainnya. ⁵⁹

Kejadian obesitas di seluruh dunia meningkat sebagai salah satu akibat dari modernisasi gaya hidup dengan meningkatnya masukan kalori dan terbatasnya aktivitas fisik serta urbanisasi yang juga dipengaruhi faktor lingkungan. ⁶⁰

Prevalensi obesitas dan *overweight* berturut-turut adalah di Amerika Serikat sebesar 11,1% dan 14,3% di Rusia 6% dan 10%, dicina 3,6% dan 3,4%. ⁶⁰ Dari data NHANES di Amerika Serikat tahun 1999-2000 menunjukkan bahwa anak 6-19 tahun sebanyak 15% mengalami *overweight*. ^{61,62} Penelitian Loke (2000) di Singapura

didapatkan prevalensi obesitas anak usia 6-7 tahun adalah 10,8%¹⁹ sedangkan di Jepang The Ministry of education (2004), didapatkan prevalensi obesitas meningkat tiga kali lipat dan 40% pada remaja.¹⁷ Di Indonesia prevalensi obesitas tahun 1995 adalah 4,6%,²⁰ tetapi prevalensi obesitas di 3 SD Swasta di Jakarta Timur (2002) didapatkan 27,5%²¹, pada penelitian Mexitalia (2004) di Semarang didapatkan prevalensi obesitas murid SD usia 6-7 tahun sebesar 10,6% pada laki-laki, 7,4% pada perempuan.²² Meningkatnya prevalensi obesitas merupakan faktor resiko untuk terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol.²³

Terdapat hubungan yang kuat antara penyakit perlemakan hati non alkohol dengan obesitas, dan terlebih lagi dengan akumulasi lemak visceral. Meski demikian, tidak semua pasien obese mengalami penyakit perlemakan hati non alkohol. Pada penelitian NHANES III, sekitar 30% laki-laki obesitas dan 40% perempuan obesitas menderita penyakit perlemakan hati non alkohol.⁴⁵

Obesitas berkorelasi kuat dengan kejadian resistensi insulin, terutama ketika terjadi obesitas sentral. Obesitas secara umum berhubungan dengan berbagai faktor predisposisi yang mengarah ke resistensi insulin mencakup gaya hidup yang berubah, diet tinggi lemak, obat-obatan (diuretik, thiazide) dan toksisitas glukosa. Meski sampai saat ini mekanisme yang tepat mengenai resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas visceral belum diketahui, namun diperkirakan pelepasan *FFA* dari adiposit abdomen ke sirkulasi portal dan selanjutnya terjadi resistensi insulin hepar dan stimulasi glukosa berperan dalam keadaan ini. Protein tersebut mencakup *Rad* (*ras associated with diabetes*) dan *PC-1* (sebuah membran glikoprotein yang memiliki

peran dalam resistensi insulin), yang akan menurunkan aktivitas tirosin kinase terstimuli oleh insulin. *TNF- α* berfungsi untuk menurunkan regulasi fosforilasi terinduksi insulin terhadap *substrat-1 reseptor-insulin* dan menurunkan ekspresi molekul *GLUT4*. Hal tersebut mungkin berperan dengan resistensi insulin yang berhubungan dengan penyakit perlemakan hati non alkohol.³²

Obesitas, bila terjadi bersama dengan hiperinsulinemia dan resistensi insulin, akan mengakibatkan berbagai efek metabolik yang sesuai dengan perkembangan perlemakan hati. Efek ini mencakup peningkatan ambilan *FFA* hati secara absolut, peningkatan esterifikasi *FFA* di hati untuk membentuk trigliserida, peningkatan sintesis *FFA* dari substrat sitosolik, penurunan sintesis *Apo-B* dan selanjutnya menurunkan pengeluaran *FFA* dan trigliserida, penurunan hidrolisis trigliserida, hilangnya pengeluaran *FFA* dan trigliserida, serta peningkatan oksidasi beta dari asam lemak rantai panjang mitokondrial. Meski kontribusi relatif dari masing-masing efek terhadap lemak di dalam hepatosit masih belum jelas, tiap efek di atas memiliki potensi ikut serta dalam mekanisme terjadinya steatosis hepar dan muncul sebagai akibat dari resistensi insulin/hiperinsulinemia.³²

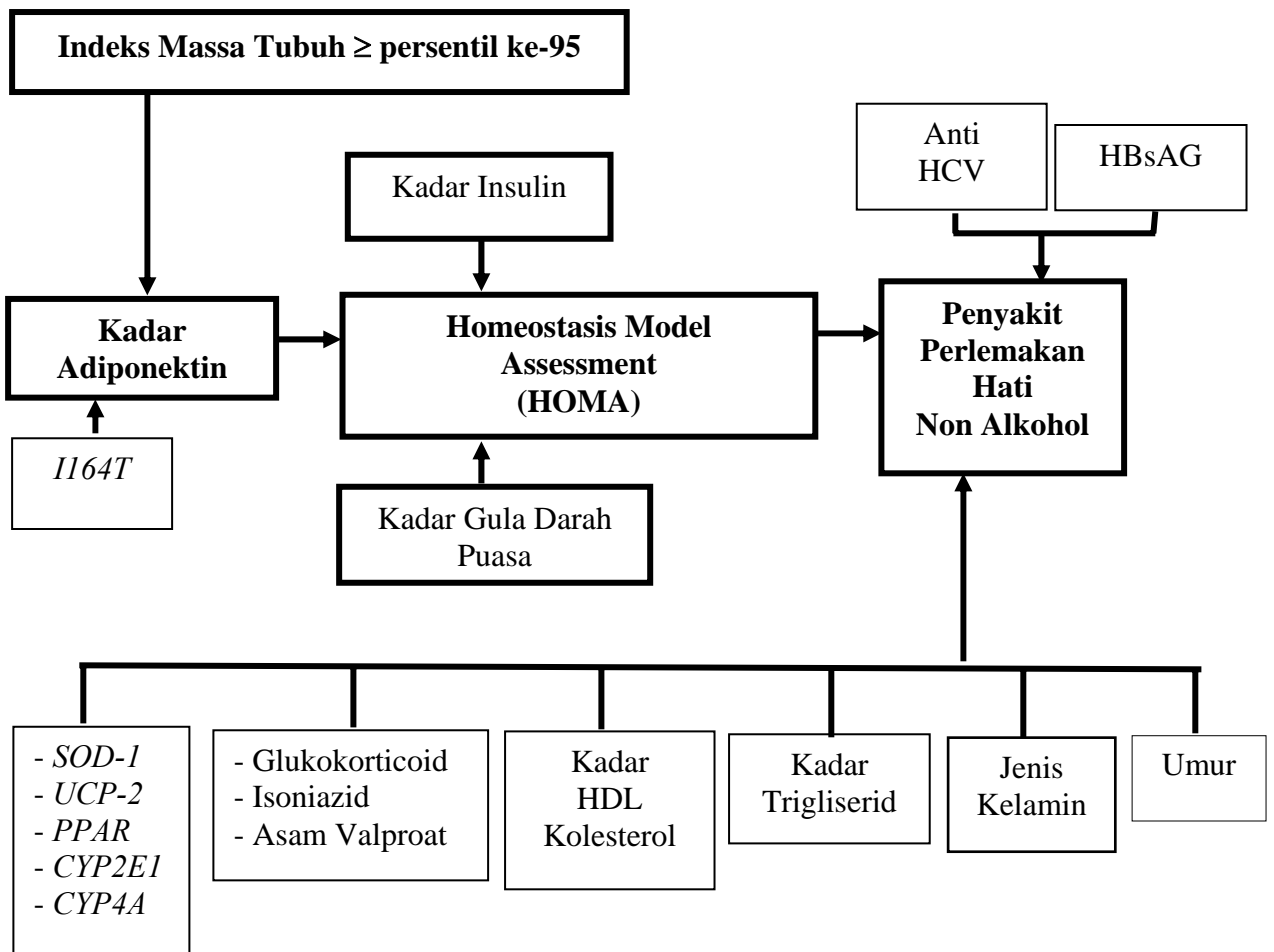
Obesitas sentral atau obesitas abdominal berhubungan dengan resistensi insulin yang menyebabkan terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol. Total masa lemak abdominal di deskripsikan dari dari penjumlahan dari tiga bagian abdomen yaitu lemak subkutan, visceral (organ didalam kavum peritoneal) dan retroperitoneal (organ diluar dan dibelakang kavum peritoneal). Penelitian

membuktikan bahwa peningkatan lemak didalam kompartemen viseral akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Pengukuran masa lemak abdominal dilakukan dengan MRI atau CT Scan, adapun cara yang lebih mudah dan murah adalah dengan mengukur lingkaran pinggang atau menghitung perbandingan antara pinggang dan pinggul (Waist to hip ratio / WHR) dengan cara membagi lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul. Normal bila didapatkan < 0,9 untuk laki – laki dan < 0,8 untuk perempuan. Penelitian terakhir membuktikan bahwa untuk mengetahui masa lemak abdominal lebih baik menggunakan pengukuran lingkaran pinggang daripada menggunakan rasio lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul. Lingkaran pinggang normal untuk laki – laki ≤ 90 cm dan untuk perempuan ≤ 80 cm. ⁶³

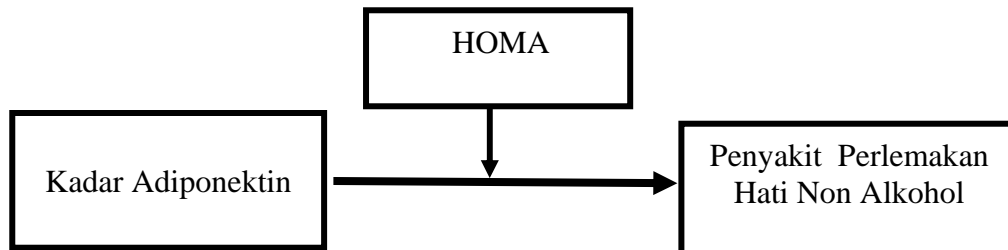
BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka teori



3.2. kerangka konsep



Faktor genetika (*II64T*, *SOD-1*, *UCP-2*, *PPAR*, *CYP2E1*, *CYP4A*), penggunaan obat – obatan hepatotoksik (Glukokortikoid, Isoniazid, Asam Valproat), Anti HCV, HBsAG, Kadar HDL kolesterol, kadar trigliserid , tidak dimasukkan dan merupakan keterbatasan penelitian. Untuk Anti HCV dan HbsAG tidak diukur tetapi di anamnesis, bila ada penyakit tersebut anak diekslusi.

3.3. HIPOTESIS

1. Terdapat hubungan antara kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.
2. Persamaan kadar adiponektin dan HOMA dapat mengetahui keberadaan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang lingkup penelitian

Ilmu Kesehatan Anak khususnya bagian Nutrisi & Penyakit Metabolik dan Hepatologi.

4.2. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di SMP Pangudi Luhur Domenico Savio Semarang pada bulan Agustus - September 2007 dengan melibatkan siswa sebagai obyek penelitian. Pemilihan SMP Pangudi Luhur Domenico Savio Semarang sebagai tempat penelitian didasarkan pada sekolah swasta yang tingkat prevalensi obesitasnya tinggi. Tempat pemeriksaan laboratorium di GAKY.

4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Jenis penelitian adalah belah lintang

4.4. Populasi target

Populasi target penelitian adalah remaja obesitas.

4.5. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah remaja obesitas yang bersekolah di SMP Pangudi Luhur Domenico Savio Semarang.

4.6. Subyek penelitian

Kriteria inklusi :

1. Remaja usia 11-14 tahun
2. Remaja obesitas dengan kriteria $IMT \geq$ persentil ke-95
Grafik NCHS/CDC 2000
3. Bersedia ikut dalam penelitian

Kriteria eksklusi :

1. Menderita Hepatitis B atau C (Anamnesis)
2. Menderita Diabetes melitus tipe 2 (Kadar gula darah puasa)

4.7. Cara pemilihan subyek penelitian

Metoda pengambilan sampel dengan random sederhana. Dilakukan pemilihan remaja SMP yang berada di sekolah favorit oleh karena hasil penelitian sebelumnya insiden obesitas lebih tinggi di sekolah – sekolah favorit. Apabila jumlah sampel yang diperlukan lebih dari 33 maka subyek penelitian ditentukan dengan metoda random sederhana dengan tabel angka random.

4.8. Besar sampel

Sesuai dengan tujuan penelitian yang mencari hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas.

Apabila diinginkan power penelitian adalah 80% ($Z\beta=0,84$), $\alpha= 0.05$ ($Z\alpha=1.96$),

$SD = 4,8$ dan $X_1 - X_2 = 3,4$ ⁽³⁾ maka besar sampel minimal adalah :

$$N = \frac{2 \left[(Z\alpha + Z\beta) S \right]^2}{X_1 - X_2}$$

$$n = 33 \text{ orang} + 10 \% \text{ Drop out (4 orang)}$$

$$n = 37 \text{ orang}$$

4.9. Variabel Penelitian

4.9.1. Variabel bebas : Kadar adiponektin.

4.9.2. Variabel tergantung : Penyakit Perlemakan Hati Non alkohol.

4.9.3. Variabel perancu : Resistensi insulin.

4.10. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Skala
1.	Berat Badan	Adalah massa tubuh yang meliputi otot – tulang, lemak, cairan tubuh dan lain – lainnya yang diukur dengan timbangan Bioelectrical Impedence Analysis (BIA. TANITA BC 545) yang sudah distandarisasi dapat menimbang anak dengan kapasitas 150 kg dengan tingkat ketelitian 100 gram. Penimbangan dilakukan dengan melepas sepatu namun masih menggunakan seragam olahraga. Pembacaan berat badan dalam kilogram (kg).	Rasio
2.	Tinggi Badan	Adalah hasil jumlah pengukuran ruas – ruas tulang tubuh yang meliputi tungkai bawah, tulang panggul, tulang belakang, tulang leher dan kepala pada posisi tegak sempurna yang diukur dengan microtoise yang sudah distandarisasi 0,1 cm (dikonversi dalam meter untuk perhitungan Indeks Massa Tubuh [IMT]). Pengukuran dilakukan dengan posisi tegak, muka menghadap lurus ke depan tanpa memakai alas kaki.	Rasio
3.	Jenis Kelamin	Adalah sifat kelamin subyek. Kategori : Laki – laki dan Perempuan	Nominal
4.	Umur	Umur adalah umur subyek saat pengumpulan data. Umur dinyatakan dalam tahun	Rasio
5.	Menderita hepatitis C	Didapatkan dari anamnesis adanya riwayat sakit kuning setelah transfusi darah. Kategori : - Ya - Tidak	Nominal
6.	Menderita hepatitis B	Didapatkan dari anamnesis adanya riwayat sakit kuning setelah penggunaan jarum suntik dan sebelumnya pernah mendapat vaksinasi hepatitis A, riwayat dilahirkan dari ibu yang menderita hepatitis B. Kategori : -Ya -Tidak	Nominal
7.	Kadar Adiponektin	Adalah protein plasma jaringan adiposa yang diukur setelah melakukan puasa 8 jam. Pengukuran menggunakan ELISA ELX 800 Universal Microplate Reader dan hasil	Numerik

		pembacaan dalam mikrogram per mililiter ($\mu\text{g/ml}$).	
8.	Kadar Gula Darah Puasa	Adalah kadar gula darah yang diperiksa setelah puasa 8 jam. Pengukuran dengan Spectrofotometer COBAS MIRA. Pembacaan dengan miligram per desiliter (mg/dl).	Numerik
9.	Kadar Insulin	Adalah kadar insulin puasa yang diperiksa setelah melakukan puasa 8 jam. Pengukuran dengan menggunakan ELISA ELX 800 Universal Microplate Reader dan hasil pembacaan dalam Internasional Unit per Liter (IU/L).	Numerik
10.	HOMA	HOMA adalah pemeriksaan untuk resistensi insulin didapatkan dari nilai kadar glukosa puasa dikalikan insulin puasa dibagi 22,5. Pembacaan dengan miligram per desiliter (mg/dl). Kategori: <i>Insulin Resisten</i> : > 3,16 mg/dl	Numerik
11.	Perlemakan Hati Non Alkohol	Adalah Penyakit perlemakan hati yang disebabkan oleh obesitas. Pengukuran dengan menggunakan ultrasonografi abdomen. Ketagori : <i>Normal</i> : Hati dan kortek ginjal mempunyai echogenitcity yang sama, diafragma dan vena porta tampak jelas. <i>Perlemakan Hati</i> : Peningkatan echogenicity dari hati dibandingkan kortek ginjal, diaphragma dan vena porta tidak tampak jelas.	Nominal

4.10. Alat dan cara pengumpulan data

4.10.1 Pengukuran

4.10.1.1. Interpretasi hasil pengukuran antropometri

Penelitian obesitas pada anak menggunakan parameter indeks massa tubuh (IMT) terhadap umur terletak pada persentil di atas persentil ke-95.

Hasil IMT didapatkan dengan pengukuran :

a. Berat badan

Alat yang digunakan adalah timbangan BIA.TANITA BC 545 yang sudah distandarisasi dengan kapasitas maksimum 150 kg dengan tingkat ketelitian 100 gram. Penimbangan dilakukan dengan melepas sepatu dan masih menggunakan seragam sekolah. Satuan kilogram.

b. Tinggi badan

Alat yang digunakan adalah *microtoise* yang sudah distandarisasi. Dapat mengukur tinggi badan anak dengan kapasitas maksimum 200 cm dengan tingkat ketelitian 0.1 cm. Pengukuran dilakukan dengan posisi tegak, muka menghadap lurus ke depan tanpa memakai alas kaki.

(*frankfurt plane horizontal*)

IMT didapatkan dari rumus berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter.

4.10.1.2. Interpretasi hasil pengukuran kadar Adiponektin

Kadar adiponektin diperiksa dengan menggunakan ELISA ELX 800 Universal Microplate Reader di laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Satuan mikrogram per mililiter ($\mu\text{g/ml}$).

4.10.1.3. Interpretasi hasil pengukuran kadar Gula Darah Puasa

Kadar Gula Darah Puasa diperiksa dengan Spectrofotometer COBAS MIRA. Satuan miligram per desiliter (mg/dl).

4.10.1.4. Interpretasi hasil pengukuran kadar Insulin

Kadar Insulin diperiksa dengan menggunakan Spectrofotometer COBAS MIRA. Satuan Internasional Unit per liter (IU/L).

4.10.1.5. Interpretasi hasil pengukuran Model Hemostasis (HOMA)

HOMA didapatkan dari nilai kadar glukosa puasa dikalikan insulin puasa dibagi 22,5. HOMA digunakan untuk mengukur nilai resistensi insulin. Satuan miligram per desiliter (mg/dl).

4.10.1.6. Interpretasi hasil pengukuran Ultrasonografi Abomen

Untuk mengetahui apakah sudah terjadi Penyakit Perlemakan hati Non Alkohol dilakukan Ultrasonografi abdomen yang dibaca oleh 1 ahli radiologi dengan pembacaan hasil *Hiperechoic* atau tidak *hiperechoic*.

4.10.1.7. Uji Kappa (Derajat Kesesuaian) Pemeriksa USG Abdomen.

Untuk menunjukkan kesesuaian pemeriksaan USG Abdomen pada Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol.

Tabel 4.1. Uji Kappa Pemeriksa USG Abdomen

	Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	Normal	Total
Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	18	2	20
Normal	3	14	17
Total	21	16	37

Kesesuaian nyata : $(18 + 14) / 37 = 32 / 37 = 0,86 = 86\%$

Kesesuaian karena peluang: $\{(21 \times 20) / 37 + (16 \times 17) / 37\} / 37 = 0,33 = 33\%$

Kesesuaian bukan akibat peluang: $(86 - 33)\% = 53\%$

Potensi kesesuaian bukan peluang: $(100 - 33)\% = 67\%$

Kappa : $53\% / 67\% = 0,8 = 80\%$

4.11. Bahan dan cara kerja

Dilakukan *technical meeting* dua minggu sebelum dilakukan penelitian dengan siswa – siswi SMP Pangudi Luhur Domenico Savio Semarang klas VIII yang terpilih berdasarkan indeks massa tubuh dan telah dilakukan randomisasi.

Jika orang tua subyek penelitian setuju untuk mengikuti penelitian, maka diminta bukti persetujuan secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan pada lembaran *informed concent*.

Subyek yang masuk kriteria inklusi dilakukan anamnesis dengan orang tua mengenai riwayat minum alkohol, riwayat sakit kuning setelah tranfusi darah, riwayat sakit kuning setelah penggunaan jarum suntik dan sebelumnya pernah mendapat vaksinasi hepatitis A, riwayat dilahirkan dari ibu yang menderita hepatitis B.

Pengambilan sampel darah vena sebanyak 1 cc untuk pemeriksaan kadar adiponektin, 1 cc kadar insulin dan 1cc kadar gula darah puasa dilakukan setelah puasa 8 jam. Pengambilan sampel dilakukan antara pukul 08.00 – 10.00 di sekolah dan makan pagi disediakan di sekolah. Kemudian sampel dikirim dan diperiksa di laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kadar adiponektin ($\mu\text{g/ml}$) diperiksa dengan menggunakan ELISA ELX 800 Universal Microplate Reader di laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kadar Gula Darah Puasa (mg/dl) diperiksa dengan Spectrofotometer COBAS

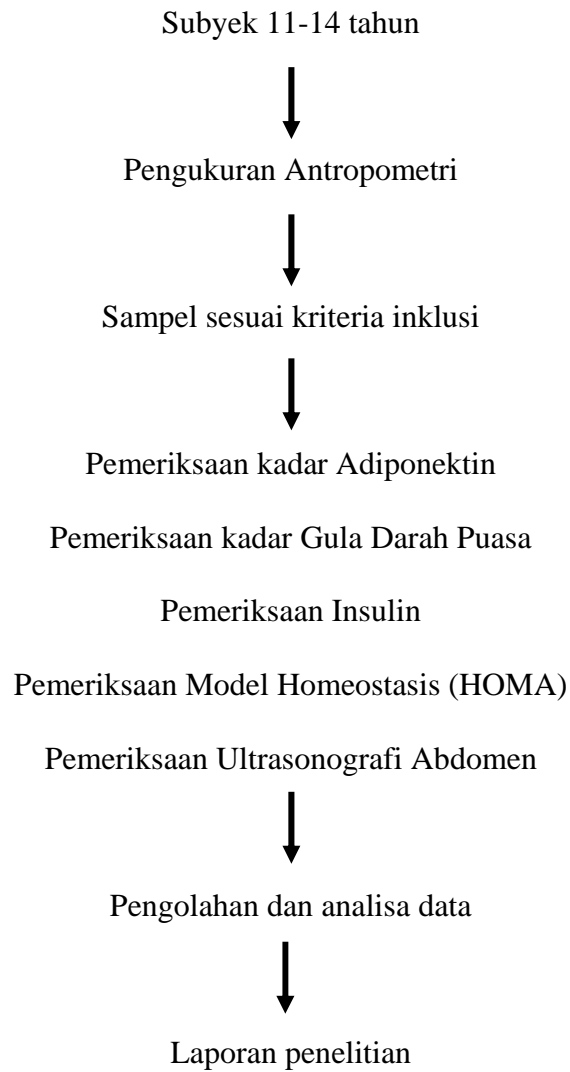
MIRA di laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kadar Insulin (IU/L) diperiksa dengan menggunakan Spectrofotometer COBAS MIRA di laboratorium GAKY Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Dilakukan perhitungan HOMA (mg/dl) dari nilai kadar glukosa puasa dikalikan insulin puasa dibagi 22,5. HOMA > 3,16 mg/dl termasuk resistensi insulin.

Dilakukan pemeriksaan ultrasonografi abdomen di RS. DR. Kariadi Semarang yang dibaca oleh 1 ahli radiologi (kappa 0,8). Dengan jadwal pemeriksaan 4 subyek/hari. Subyek dijemput dan diantar kembali ke sekolah oleh peneliti.

4.12. Alur Penelitian



4.13. Analisis data

Data yang terkumpul akan dilakukan pemeriksaan data (data cleaning), koding, tabulasi dan selanjutnya akan dimasukkan kedalam komputer.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data yang berskala numerik seperti umur, kadar adiponektin, kadar insulin, kadar gula darah puasa, HOMA akan dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan variabel berskala katagorikal seperti jenis kelamin, penyakit perlemakan hati non alkohol. Normalitas data di uji dengan *Shapiro-Wilk* distribusi data dikatakan normal jika $p > 0,05$.

Perbedaan kelompok laki – laki dan perempuan untuk variabel umur dianalisis dengan menggunakan *Mann-Whitney* (sebaran tidak normal). Nilai p bermakna apabila $p \leq 0.05$.

Perbedaan kelompok laki – laki dan perempuan untuk variabel kadar insulin, kadar gula darah puasa, kadar adiponektin dan HOMA dianalisis menggunakan *T Test* (sebaran normal). Nilai p bermakna apabila $p \leq 0.05$.

Perbedaan kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol dan normal untuk variabel umur dianalisis dengan menggunakan *Mann-Whitney* (sebaran tidak normal). Nilai p bermakna apabila $p \leq 0.05$.

Perbedaan kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol dan normal untuk variabel kadar insulin, kadar gula darah puasa, kadar adiponektin dan HOMA dianalisis menggunakan *T Test* (sebaran normal). Nilai p bermakna apabila $p \leq 0.05$.

Hubungan antara kadar adiponektin dengan kadar insulin, kadar gula darah dan HOMA dianalisis menggunakan uji korelasi *Pearson* karena distribusinya normal.

Cutoff point untuk hipoadiponektin yang dapat menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkohol dianalisis dengan *Receiver Operator Curve* (ROC) dengan *Area Under the Curve* 0,982.

Hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol dianalisis menggunakan uji Kai-Kuadrat.

Prediksi penyakit perlemakan hati non alkohol dianalisis dengan menggunakan persamaan diskriminan yang terdiri dari kadar adiponektin dan HOMA.

Analisis data dilakukan dengan program *Statistics Program for Social Science* v.15,0. (SPSS Inc, USA). Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.

4.14. Etika penelitian

Persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian dimintakan dari orang tua murid dalam bentuk tanda tangan pada lembar persetujuan (*Informed Consent*). Orang tua remaja sebelumnya telah diberikan penjelasan tentang tujuan dan prosedur penelitian. Seluruh biaya untuk penelitian ditanggung oleh peneliti. Responden tidak dibebani biaya tambahan apapun untuk penelitian. Data pribadi penderita akan dijamin kerahasiaannya.

Penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RS dr. Kariadi Semarang dengan nomor surat 45/EC/FK/RSDK/2007.

BAB 5
HASIL PENELITIAN

Tabel 5.1. Gambaran umum variabel yang diteliti berdasarkan jenis kelamin.

Variabel	Kelompok Laki - Laki (Rerata±SB) (n=26)	Kelompok Perempuan (Rerata±SB) (n=11)	<i>p</i>
1. Umur (Tahun)	13,38±0,49	13,45±0,52	0,696**
2. Kadar Insulin (IU/L)	23,44±15,73	35,76±22,03	0,062*
3. Kadar Gula Darah Puasa (mg/dl)	95,57±9,61	91,09±10,26	0,149*
4. Kadar Adiponektin (µg/ml)	4,08±0,81	4,74±0,82	0,029*
5. HOMA (mg/dl)	1,66±0,62	1,73±0,92	0,807*

* *T test* ** *Mann Whitney test*

Umur, kadar insulin, kadar gula darah puasa, HOMA tidak berbeda bermakna antara kelompok laki – laki dan perempuan ($p > 0,05$). Kadar adiponektin berbeda bermakna ($p: 0,029$) antara kelompok laki – laki dan perempuan. Kadar adiponektin kelompok laki – laki lebih rendah daripada kelompok perempuan.

Tabel 5.2. Gambaran umum variabel yang diteliti berdasarkan penyakit perlemakan hati non alkohol.

Variabel	Kelompok Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol (Rerata±SB) (n=20)	Kelompok Normal (Rerata±SB) (n=17)	<i>p</i>
	1. Umur (Tahun)	13,30±0,47	
2. Kadar Insulin (IU/L)	27,29±19,32	26,88±17,90	0,948*
3. Kadar Gula Darah Puasa (mg/dl)	97,10±8,91	90,88±10,17	0,055*
4. Kadar Adiponektin (µg/ml)	3,73±0,57	4,92±0,68	<0,001*
5. HOMA (mg/dl)	2,02±0,61	1,31±0,68	0,002*

* *T test* ***Mann Whitney test*

Umur, kadar insulin, kadar gula darah puasa tidak berbeda bermakna antara kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol dan kelompok normal ($p>0,05$). Kadar adiponektin berbeda bermakna ($p<0,001$) dan HOMA berbeda bermakna dimana ($p:0,002$) antara kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol dan kelompok normal. Kadar adiponektin lebih rendah pada kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol.

Tabel 5.3. Uji Korelasi kadar adiponektin dengan kadar gula darah puasa, kadar insulin dan HOMA

Variabel	Kadar Adiponektin (µg/ml)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
1. Kadar Gula Darah Puasa (mg/dl)	-0,249	0,137
2. Kadar Insulin (IU/L)	0,098	0,564
3. HOMA (mg/dl)	-0,503*	0,001

* *Pearson test*

Dari hasil uji korelasi antara kadar adiponektin dengan kadar gula darah puasa dan kadar insulin tidak didapatkan korelasi secara bermakna ($p > 0,05$), sedangkan uji korelasi antara kadar adiponektin dengan HOMA didapatkan korelasi secara bermakna ($p < 0,05$). Semakin rendah kadar adiponektin akan didapatkan HOMA yang semakin tinggi.

Tabel 5.4. Uji Kai-Kuadrat antara kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol

Variabel	Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	Normal	Total
Hipoadiponektin	1 (100%)	0 (0%)	1
Normal	19 (52,8%)	17 (47,2%)	36
Total	20	17	37

$\chi^2 = 0,000$ $p: 0,350$

Dari hasil uji kai – kuadrat didapatkan hasil hipoadiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol mempunyai hasil yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

A. Persamaan Diskriminan sebagai prediktor penyakit perlemakan hati non alkohol.

Persamaan diskriminan ini dibuat untuk menentukan *cutoff point* faktor – faktor yang berhubungan dengan penyakit perlemakan hati non alkohol.

$$Z = 2,656 + X1 (-1,274) + X2 (1,657)$$

$$X1 = \text{Kadar adiponektin} \quad X2 = \text{HOMA}$$

$$\text{Cutoff} = \frac{NaZb + NbZa}{Na + Nb}$$

$$\text{Cutoff} = \frac{17 (1,468) + 20 (-1,727)}{20 + 17}$$

$$\text{Cutoff} = -0,259$$

Dari persamaan diatas didapatkan bahwa untuk memprediksi penyakit perlemakan hati non alkohol dapat dilakukan dengan mengetahui kadar adiponektin dan HOMA tanpa dilakukan USG abdomen. Apabila hasil persamaan $> -0,259$ maka merupakan suatu prediktor terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol dan apabila hasil persamaan $< -0,259$ maka tidak didapatkan penyakit perlemakan hati non alkohol.

BAB 6

PEMBAHASAN

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin dimana kelompok laki – laki dan perempuan didapatkan kadar adiponektin yang berbeda bermakna. Hal ini sesuai dengan kepustakaan sebelumnya yang menerangkan bahwa massa lemak visceral pada laki – laki lebih banyak sehingga menyebabkan penurunan kadar adiponektin lebih banyak terjadi pada laki – laki daripada perempuan.⁷

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan penyakit perlemakan hati non alkohol dimana kelompok penyakit perlemakan hati non alkohol dan normal didapatkan kadar adiponektin dan HOMA berbeda bermakna. Hal ini sesuai dengan kepustakaan sebelumnya yang menjelaskan bahwa pada penyakit perlemakan hati non alkohol terjadi penurunan kadar adiponektin yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin yang dapat dilihat dari nilai HOMA.⁶⁵ Resistensi insulin merupakan kunci terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol.¹¹

Pada penelitian ini kadar adiponektin dan HOMA didapatkan hubungan bermakna dengan korelasi yang sedang (- 0,503). Apabila kadar adiponektin yang semakin rendah akan didapatkan HOMA yang semakin tinggi dan apabila kadar adiponektin tinggi maka akan didapatkan HOMA yang rendah. Hal ini sesuai dengan kepustakaan sebelumnya yang menjelaskan bahwa hipoadiponektin berhubungan dengan resistensi insulin.^{64,65} Kadar adiponektin yang rendah pada obesitas dapat terjadi pada anak maupun dewasa. Kadar adiponektin yang rendah menurunkan

oksidasi asam lemak bebas (*FFA*) di hepatosit sehingga menyebabkan terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol.⁶⁵

Pada penelitian ini didapatkan kadar adiponektin yang rendah atau hipoadiponektin apabila kadar adiponektin $< 2,65 \mu\text{g/ml}$ yang dapat menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkohol. Zou (2005) mendapatkan hipoadiponektin apabila kadar adiponektin $< 3,37 \mu\text{g/ml}$ dari subyek yang berusia 8-13 tahun.² Asayama (2003) mendapatkan hipoadiponektin apabila kadar adiponektin $< 5,80 \mu\text{g/ml}$ dari subyek yang berusia 6-14 tahun.¹³ Ogawa (2005) mendapatkan hipoadiponektin apabila kadar adiponektin $< 6,65 \mu\text{g/ml}$ dari subyek yang berusia 6-14 tahun.¹⁷

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara hipoadiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol. Hal ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang menjelaskan bahwa penyakit perlemakan hati non alkohol berhubungan dengan hipoadiponektin melalui proses resistensi insulin.^{1,23} Selain itu kadar adiponektin yang rendah menurunkan oksidasi asam lemak bebas (*FFA*) di hepatosit dan meningkatkan lipolisis sehingga menyebabkan terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol.⁶⁵ Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang tidak bermakna antara hipoadiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas yang masih mungkin disebabkan oleh *cut off point* dari kadar adiponektin yang lebih rendah ($< 2,65 \mu\text{g/ml}$) dari tiga penelitian sebelumnya (Zou, Asayama dan Ogawa) meskipun dengan umur subyek yang sama dengan subyek

penelitian ini. Dengan kadar adiponektin yang $< 2,65 \mu\text{g/ml}$ dikategorikan sebagai hipoadiponektin, pada penelitian ini hanya didapatkan 1 subyek dengan hipoadiponektin yang mengalami penyakit perlemakan hati non alkohol dan 19 subyek dengan kadar adiponektin normal yang mengalami penyakit perlemakan hati non alkohol. Hal ini masih mungkin karena *cut off point* dari kadar adiponektin yang lebih rendah ($< 2,65 \mu\text{g/ml}$) dari tiga penelitian sebelumnya (Zou, Asayama dan Ogawa) maka terkesan bahwa 19 subyek tersebut masih memiliki kadar adiponektin yang normal tetapi masih mungkin diantara 19 subyek tersebut sudah ada yang hipoadiponektin. Hal lain yang masih mungkin berpengaruh pada 19 subyek yang memiliki kadar adiponektin normal yang mengalami penyakit perlemakan hati non alkohol adalah dislipidemia (kadar HDL kolesterol dan kadar trigliserid), genetik (*SOD-1*, *UCP-2*, *PPAR- α* , *CYP2E1*, *CYP4A*) dan penggunaan obat – obat hepatotoksik (glucocorticoid, isoniazid, asam valproat).^{3,47,8,11,26,27,30}

Pada penelitian ini didapatkan faktor – faktor yang menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkohol diantaranya adalah kadar adiponektin dengan HOMA. Dari persamaan diskriminan didapatkan nilai $> -0,25$ maka hal tersebut merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit perlemakan hati non alkohol tanpa melakukan ultrasonografi abdomen.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan pemeriksaan genetika, tidak dilakukan pemeriksaan marker untuk hepatitis B dan hepatitis C, tidak dilakukan pemeriksaan terhadap penggunaan obat – obat hepatotoksik, subyek penelitian hanya didapatkan dari satu sekolah dan tidak menggunakan kontrol (subyek yang tidak obesitas).

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

7.1.1. Hipoadiponektin pada remaja obesitas adalah kadar adiponektin $< 2,65 \mu\text{g/ml}$.

7.1.2. Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara Hipoadiponektin dengan Penyakit perlemakan Hati Non Alkohol pada remaja obesitas.

7.1.3. Dengan persamaan kadar adiponektin dan HOMA dapat mengetahui keberadaan Penyakit perlemakan Hati Non Alkohol pada remaja obesitas, nilai persamaan tersebut adalah $> -0,25$.

7.2. Saran

7.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar adiponektin dan Penyakit perlemakan Hati Non Alkohol pada remaja obesitas dengan menggunakan biopsi hati.

7.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar adiponektin dan Penyakit perlemakan Hati Non Alkohol pada remaja obesitas dengan menambah kontrol (subyek penelitian yang tidak obesitas).

DAFTAR PUSTAKA

1. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-8.
2. Zou C, Liang L, Hong F, Feng F and Yan Z. Serum adiponectin resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-24.
3. Kim SG, Kim YH, Seo JA, Lee KW, Oh JH, Kim NH, et al. Relationship between serum adiponectin concentration, pulse wave velocity and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 225-31.
4. Mathur P, Das KM dan Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 401-7.
5. Sey AV. Nonalcoholic fatty liver disease: Epidemiology and diagnosis. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
6. Prodia. Konsep terkini perlemakan hepatitis nonalkoholik. *Informasi laboratorium* 2003; 2: 1-2.
7. Salgado JW, Santos SJ, Sankarankutty KA, De Castro SO. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras* 2006; 21: 72-8.
8. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. In: Farrel CG, Jacob PD, Arthur JM, penyunting. *Fatty liver disease NASH and related disorders*. Blackwell Publishing; 2005. 23-37.

9. Sears D. Fatty liver. Diunduh dari <http://www.emedicine.com>. 6 June 2007
10. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, et al.
Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes Care* 2003; 26: 2015-20.
11. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease.
CMAJ 2005; 7: 899-905.
12. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J* 1986; 292: 13-5.
13. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, et al.
Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003; 11: 1072-7.
14. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, et al.
Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and its Association with inflammatory Markers and Components of the Metabolic syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4415-23.
15. Isobe T, Saitoh S, Tagaki S, Takeuchi H, Chiba Yu, Katoh N, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 91-8.
16. Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, et al.
Is adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients?. *J Gastroenterol* 2005; 11: 5874-7.

17. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y and Uchiyama M.
Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005; 28. 51-7.
18. Kaistha A, Deckelbaum R, Starc T. Overrestriction of dietary fat intake before formal nutritional counsel in children with hyperlipidemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1225-30.
19. Loke KY. Consequences of childhood and adolescent obesity. *J Clin Nutr* 2002;11:S702-4.
20. Satoto, Karjati S, Darmojo B, Tjokroprawiro A, Kodyat BA. Gemuk dan penyakit degeneratif: epidemiologi dan strategi penanggulangan. *Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi VI*. Serpong. 1998:787-808.
21. Sjarif DR. Obesitas pada anak dan permasalahannya. Dalam: Trihono PP, S Purnamawati, Sjarif DR, Hegar B, Gunardi H, Oswari H, Kadim M, penyunting. *Hot topics in pediatrics II*. Jakarta. BP FKUI;2002:219-34.
22. M Mexitalia, JC Susanto, Faizah Z, Hardian. Hubungan pola makan dan aktifitas fisik pada anak dengan obesitas usia 6-7 tahun di Semarang. *Media Medika Indonesia*. 2005;40:62-70.
23. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuda G, De Cobelli F, Canu T, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *J Physiol Endocrinol Metab* 2006 May 9; 1-31.

24. Hirlan. Penyakit Perlemakan Hati Non alkohol. Dalam: Djokomoeljanto, Darmono, Tony Suhartono, penyunting. Pertemuan Ilmiah Tahunan V Endokrinologi. Balai Penerbit Universitas Diponegoro; 2004. p 127-38.
25. Sey AV. Nonalcoholic fatty liver Disease: Epidemiology and diagnosis. E-liver online 2004; 1: 1-5.
26. Day PC and Daly AK. NASH is a genetically determined disease. In: Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, Detmer WM and Chou TM, penyunting. Pocket guide to diagnostic tests. McGraw-Hill International Edition; 2001. p. 66-73.
27. Darmono. Obesitas dan lipid: Aspek global terhadap sindroma metabolik. Dalam: Tony S, Tjokorda GDP, penyunting. Perpektif baru dalam endokrinologi dasar & klinik. Balai Penerbit Universitas Diponegoro; 2007. 1-9.
28. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. Cleve Clin J Med 2004; 71: 657-64.
29. Sherlock S & Dooley J. Nutrisional and metabolic liver disease. Dalam: Sherlock S & Dooley J, penyunting. Disease of the liver and biliary system. USA: Blackwell Science; 1997. 427-33.
30. Levine JE, Schwimmer JB. NAFLD/NASH in Children. In: Geoffrey CF, Jacob Pauline D, Arthur JM, penyunting. Fatty liver disease NASH and related disorders. Blackwell Publishing; 2005. 229-40.

31. Day PC & Daly KA. NASH is a genetically determined disease. In: Geoffrey CF, Jacob Pauline D, Arthur JM, penyunting. Fatty liver disease NASH and related disorders. USA: Blackwell Publishing; 2005. 69-70.
32. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: A review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2: 1048-58.
33. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
34. Sanyal JA. The pathogenesis of NASH: human studies. In: Farrel CG, Jacob Pauline D, Arthur JM, penyunting. Fatty liver disease NASH and related disorders. USA: Blackwell Publishing; 2005. 76-90.
35. Fromenty B & Pessayre D. Mitochondrial injury and NASH. In: Farrel CG, Jacob PD, Arthur JM, penyunting. Fatty liver disease NASH and related disorders. USA: Blackwell Publishing; 2005. 132-42.
36. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 22: S20-7.
37. Samuel TV & Shulman IG. Insulin resistance in NAFLD: potential mechanism and therapies. In: Farrel CG, Jacob PD, Arthur JM, penyunting. Fatty liver disease NASH and related disorders. USA: Blackwell Publishing; 2005. 44-7.
38. Sanyal AJ. Mechanism of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 46-53.

39. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, and Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 115: e500-3.
40. Ding X, Saxena NK, Lin S, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin : A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005; 166: 1655-69.
41. Kirsch R. Recent advances. In: Farrel CG, Jacob PD, Arthur JM, penyunting. *Fatty liver disease NASH and related disorders*. Blackwell Publishing; 2005. 290.
42. McPhee SJ, Nicoll D, Pignone M. Diagnostic Testing: Algorithms, Nomograms and Tables. In: Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, Detmer WM and Chou TM, penyunting. *Pocket guide to diagnostic tests*. McGraw-Hill International Edition; 2001. 333-402.
43. Nicoll D, Mcphee JS, Pignone M. Common laboratory test: Selection and Interpretasion. Dalam: Nicoll D, Mcphee JS, Pignone M, Detmer MW, Chou MT, penyunting. *Diagnostic Test*. USA: Mc graw Hill; 2001. 41.
44. Joy D, Thava VR and Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: Is biopsy necessary?. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.
45. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1961 – 8.

46. Franzese A., Vajro P, Argenziano A. Liver involvement in obese children: ultrasonografi and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1428-32.
47. Schaffer A, Scholmerich J, Buchler C. Mechanism of disease adipocytokines and visceral adipose tissue emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 2: 273-80.
48. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. *Diabetes care* 2003; 26 : 2442 – 50.
49. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y and Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Science* 2006; 110: 267-78.
50. Yoon D, Lee HS, Park HS, Lee HJ, Park SJ, Cho HK, et al. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 421-6.
51. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
52. Kadowaki T and Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-51.
53. Rippe J, McInnis K, Melanson K, Physician involvement in the management of obesity as a primary medical condition. *Obes Res* 2001; 9: 302 – 11.

54. Berkowitz R. Obesity in childhood and adolescence. In: Walker W, Watkins J, penyunting. Nutrition in pediatrics basic science and clinical application. London: B.C.Decker Inc.Publisher; 1977. 716 – 23.
55. Robert SB, Vinken AG. Energy and substrate regulation in obesity. In: Walker W, Watkins J, penyunting. Nutrition in pediatrics basic science and clinical application. London: B.C.Decker Inc.Publisher; 1977. 181-95.
56. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 34 – 8.
57. American Academy of Pediatrics. Prevention of pediatric overweight and obesity. Pediatrics 2003; 112: 424 – 430.
58. Hassink S. Problem in childhood obesity. Primary care: Clinics in Office Practice 2003; 30: 1-17.
59. Jose FC. Definition and classification of obesity. Endotext 2002; 2: 1-7.
60. Dietz WH. Prevalence of obesity in children. In : Bray GA, Bouchard C, James WPT, penyunting. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker. Inc;1998. 93-100.
61. Salbe AD, Weyer C, Harper I, Lindsay RS, Ravussin E, Tataranni A. Assesing risk factors for obesity between childhood and adolescence : energy metabolism and physical activity. Pediatrics 2002; 110:307-14.
62. Ekelund, Aman J, Yngve A, Renman C, Westerterp K, Sjostrom M. Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescent: a case-control study. Am J Clin Nutr. 2002; 76:935-41.

63. Lee DR, Nieman CD. Anthropometry. Dalam Lee DR, Nieman CD, penyunting, Nutritional Assessment. New York: Mc Graw Hill; 2003. 182-3.
64. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponektin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Phys Res* 2004; 53: 123-9.
65. Campos MG, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.

UJI NORMALITAS

NPAR TESTS

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Umur	BMI	Adiponectin	Homa
N		37	37	37	37
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	13,4054	29,2162	4,2759	1,6843
	Std. Deviation	,49774	2,43966	,86216	,70940
Most Extreme Differences	Absolute	,387	,115	,113	,148
	Positive	,387	,115	,110	,148
	Negative	-,289	-,094	-,113	-,095
Kolmogorov-Smirnov Z		2,353	,702	,686	,902
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000	,707	,734	,390

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

NPAR TESTS

/K-S(NORMAL)= WAIST TC KHDL KLDL KTRI
/MISSING ANALYSIS.

NPAR TEST

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Lingkar Pinggang	Total Cholestrol	Kadar HDL	Kadar LDL	Kadar Trig
N		37	37	37	37	37
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	92,0541	172,7297	45,2432	100,6757	126,5405
	Std. Deviation	8,62150	27,75353	10,03163	25,13193	55,46851
Most Extreme Differences	Absolute	,108	,100	,117	,149	,196
	Positive	,108	,097	,117	,149	,196
	Negative	-,060	-,100	-,077	-,070	-,140
Kolmogorov-Smirnov Z		,655	,605	,711	,904	1,193
Asymp. Sig. (2-tailed)		,784	,857	,693	,388	,116

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

NPART TESTS

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kadar SGPT	Kadar SGOT	Kadar Glukose	Kadar Insulin
N		37	37	37	37
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	38,7297	25,2432	94,7568	27,1078
	Std. Deviation	46,13486	17,62165	10,73003	18,42284
Most Extreme Differences	Absolute	,281	,226	,066	,187
	Positive	,242	,213	,066	,187
	Negative	-,281	-,226	-,066	-,124
Kolmogorov-Smirnov Z		1,710	1,376	,403	1,136
Asymp. Sig. (2-tailed)		,006	,045	,997	,152

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

GAMBARAN UMUM BERDASARKAN JENIS KELAMIN

Descriptives

Jenis Kelamin				Statistic	Std. Error	
Umur	laki-laki	Mean		13,3846	,09730	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13,1842		
			Upper Bound	13,5850		
		5% Trimmed Mean		13,3718		
		Median		13,0000		
		Variance		,246		
		Std. Deviation		,49614		
		Minimum		13,00		
		Maximum		14,00		
		Range		1,00		
		Interquartile Range		1,00		
		Skewness		,504		,456
		Kurtosis		-1,899		,887
			perempuan	Mean		
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			13,1037		
	Upper Bound			13,8054		
5% Trimmed Mean				13,4495		
Median				13,0000		
Variance				,273		
Std. Deviation				,52223		
Minimum				13,00		
Maximum				14,00		
Range				1,00		
Interquartile Range				1,00		
Skewness				,213	,661	
Kurtosis				-2,444	1,279	

MANN-WHITNEY TEST

Ranks

Jenis Kelamin		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Umur	laki-laki	26	18,62	484,00
	perempuan	11	19,91	219,00
Total		37		

Test Statistics^b

	Umur
Mann-Whitney U	133,000
Wilcoxon W	484,000
Z	-,391
Asymp. Sig. (2-tailed)	,696
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,756 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Jenis Kelamin

T-TEST

Group Statistics

Jenis Kelamin		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Insulin	laki-laki	26	23,4454	15,73942	3,08676
	perempuan	11	35,7645	22,02754	6,64155

Independent Samples Test

		Kadar Insulin	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	,833	
	Sig.	,368	
t-test for Equality of Means	t	-1,928	-1,682
	df	35	14,516
	Sig. (2-tailed)	,062	,114
	Mean Difference	-12,31916	-12,31916
	Std. Error Difference	6,38960	7,32382
95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-25,29074	-27,97498
	Upper	,65242	3,33666

T-TEST

Group Statistics

Jenis Kelamin		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Glukose	laki-laki	26	95,5769	9,61737	1,88612
	perempuan	11	91,0909	10,26114	3,09385

Independent Samples Test

		Kadar Glukose	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F Sig.	,008 ,930	
t-test for Equality of Means	t	1,272	1,238
	df	35	17,829
	Sig. (2-tailed)	,212	,232
	Mean Difference	4,48601	4,48601
	Std. Error Difference	3,52690	3,62345
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower Upper	-2,67397 -3,13179
		11,64600	12,10382

T-TEST

Group Statistics

Jenis Kelamin		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin	laki-laki	26	4,0777	,81458	,15975
	perempuan	11	4,7445	,82058	,24741

Independent Samples Test

		Adiponectin	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	,214	
	Sig.	,646	
t-test for Equality of Means	t	-2,271	-2,264
	df	35	18,771
	Sig. (2-tailed)	,029	,036
	Mean Difference	-,66685	-,66685
	Std. Error Difference	,29361	,29451
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-1,26291	-1,28377
	Upper	-,07080	-,04994

T-TEST

Group Statistics

Jenis Kelamin		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Homa	laki-laki	26	1,6654	,61999	,12159
	perempuan	11	1,7291	,92066	,27759

Independent Samples Test

		Homa	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	1,507	
	Sig.	,228	
t-test for Equality of Means	t	-,246	-,210
	df	35	13,999
	Sig. (2-tailed)	,807	,837
	Mean Difference	-,06371	-,06371
	Std. Error Difference	,25855	,30305
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-,58860	-,71369
	Upper	,46119	,58628

GAMBARAN UMUM BERDASARKAN PENYAKIT PELEMAKAN HATI

Descriptives

USG			Statistic	Std. Error		
Umur	Bright Liver	Mean	13,3000	,10513		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13,0800		
			Upper Bound	13,5200		
		5% Trimmed Mean	13,2778			
		Median	13,0000			
		Variance	,221			
		Std. Deviation	,47016			
		Minimum	13,00			
		Maximum	14,00			
		Range	1,00			
		Interquartile Range	1,00			
		Skewness	,945	,512		
		Kurtosis	-1,242	,992		
		Normal		Mean	13,5294	,12478
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13,2649
Upper Bound	13,7939					
5% Trimmed Mean	13,5327					
Median	14,0000					
Variance	,265					
Std. Deviation	,51450					
Minimum	13,00					
Maximum	14,00					
Range	1,00					
Interquartile Range	1,00					
Skewness	-,130			,550		
Kurtosis	-2,267			1,063		

MANN-WHITNEY TEST

Ranks

	USG	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Umur	Bright Liver	20	17,05	341,00
	Normal	17	21,29	362,00
	Total	37		

Test Statistics^b

	Umur
Mann-Whitney U	131,000
Wilcoxon W	341,000
Z	-1,397
Asymp. Sig. (2-tailed)	,162
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,244 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: USG

T-TEST

[DATASET4] F:\DIKTI DAN SPSS\DR SUCI\DATA YANG DIPAKAI.SAV

GROUP STATISTICS

Group Statistics

	USG	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Glukose	Bright Liver	20	97,1000	8,91421	1,99328
	Normal	17	90,8824	10,17277	2,46726

Independent Samples Test

		Kadar Glukose	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	,609	
	Sig.	,440	
t-test for Equality of Means	t	1,982	1,960
	df	35	32,164
	Sig. (2-tailed)	,055	,059
	Mean Difference	6,21765	6,21765
	Std. Error Difference	3,13728	3,17183
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-,15137	-,24188
	Upper	12,58666	12,67717

T-TEST

Group Statistics

USG	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin Bright Liver	20	3,7280	,57478	,12853
Normal	17	4,9206	,68066	,16508

Independent Samples Test

		Adiponectin	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	,003	
	Sig.	,954	
t-test for Equality of Means	t	-5,780	-5,700
	df	35	31,522
	Sig. (2-tailed)	,000	,000
	Mean Difference	-1,19259	-1,19259
	Std. Error Difference	,20631	,20922
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-1,61143	-1,61900
	Upper	-,77375	-,76618

T-TEST

Group Statistics

USG		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Homa	Bright Liver	20	2,1490	,60658	,13563
	Normal	17	1,1376	,32857	,07969

Independent Samples Test

		Homa	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F Sig.	5,417 ,026	
t-test for Equality of Means	t	6,143	6,429
	df	35	30,119
	Sig. (2-tailed)	,000	,000
	Mean Difference	1,01135	1,01135
	Std. Error Difference	,16464	,15731
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower Upper	,67711 1,33257

Uji Korelasi

CORRELATIONS

Correlations

		Adiponectin	Homa
Adiponectin	Pearson Correlation	1	-,503**
	Sig. (2-tailed)		,001
	N	37	37
Homa	Pearson Correlation	-,503**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	
	N	37	37

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

CORRELATIONS

```

/VARIABLES=ADIPONECTIN KINS
/PRINT=TWOTAIL NOSIG
/MISSING=PAIRWISE .
    
```

CORRELATIONS

Correlations

		Adiponectin	Kadar Insulin
Adiponectin	Pearson Correlation	1	,098
	Sig. (2-tailed)		,564
	N	37	37
Kadar Insulin	Pearson Correlation	,098	1
	Sig. (2-tailed)	,564	
	N	37	37

CORRELATIONS

```

/VARIABLES=ADIPONECTIN KGLU
/PRINT=TWOTAIL NOSIG
/MISSING=PAIRWISE .
    
```

CORRELATIONS

Correlations

		Adiponectin	Kadar Glukose
Adiponectin	Pearson Correlation	1	-,249
	Sig. (2-tailed)		,137
	N	37	37
Kadar Glukose	Pearson Correlation	-,249	1
	Sig. (2-tailed)	,137	
	N	37	37

DISCRIMINANT

Analysis Case Processing Summary

Unweighted Cases		N	Percent
Valid		37	100,0
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0	,0
	At least one missing discriminating variable	0	,0
	Both missing or out-of-range group codes and at least one missing discriminating variable	0	,0
	Total	0	,0
Total		37	100,0

Group Statistics

USG homa		Mean	Std. Deviation	Valid N (listwise)	
				Unweighted	Weighted
Bright Liver	Adiponectin	3,7280	,57478	20	20,000
	Homa	2,1490	,60658	20	20,000
Normal	Adiponectin	4,9206	,68066	17	17,000
	Homa	1,1376	,32857	17	17,000
Total	Adiponectin	4,2759	,86216	37	37,000
	Homa	1,6843	,70940	37	37,000

Tests of Equality of Group Means

	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig.
Adiponectin	,512	33,414	1	35	,000
Homa	,481	37,734	1	35	,000

Pooled Within-Groups Matrices

		Adiponectin	Homa
Correlation	Adiponectin	1,000	,242
	Homa	,242	1,000

ANALYSIS 1

BOX'S TEST OF EQUALITY OF COVARIANCE MATRICES

Log Determinants

USG homa	Rank	Log Determinant
Bright Liver	2	-2,240
Normal	2	-3,003
Pooled within-groups	2	-2,389

The ranks and natural logarithms of determinants printed are those of the group covariance matrices.

Test Results

Box's M		6,991
F	Approx.	2,185
	df1	3
	df2	3252630
	Sig.	,088

Tests null hypothesis of equal population covariance matrices.

STEPWISE STATISTICS

Variables Entered/Removed^{a,b,c,d}

Step	Entered	Min. D Squared					
		Statistic	Between Groups	Exact F			
				Statistic	df1	df2	Sig.
1	Homa	4,106	Bright Liver and Normal	37,734	1	35,000	5,01E-007
2	Adiponectin	10,205	Bright Liver and Normal	45,547	2	34,000	2,41E-010

At each step, the variable that maximizes the Mahalanobis distance between the two closest groups is entered.

- a. Maximum number of steps is 4.
- b. Maximum significance of F to enter is .05.
- c. Minimum significance of F to remove is .10.
- d. F level, tolerance, or VIN insufficient for further computation.

Variables in the Analysis

Step		Tolerance	Sig. of F to Remove	Min. D Squared	Between Groups
1	Homa	1,000	,000		
2	Homa	,942	,000	3,636	Bright Liver and Normal
	Adiponectin	,942	,000	4,106	Bright Liver and Normal

Variables Not in the Analysis

Step		Tolerance	Min. Tolerance	Sig. of F to Enter	Min. D Squared	Between Groups
0	Adiponectin	1,000	1,000	,000	3,636	Bright Liver and Normal
	Homa	1,000	1,000	,000	4,106	Bright Liver and Normal
1	Adiponectin	,942	,942	,000	10,205	Bright Liver and Normal

Wilks' Lambda

		Step	
		1	2
Number of Variables		1	2
Lambda		,481	,272
df1		1	2
df2		1	1
df3		35	35
Exact F	Statistic	37,734	45,547
	df1	1	2
	df2	35,000	34,000
	Sig.	,000	,000

SUMMARY OF CANONICAL DISCRIMINANT FUNCTIONS

Eigenvalues

Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
1	2,679 ^a	100,0	100,0	,853

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Wilks' Lambda

Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
1	,272	44,292	2	,000

Standardized Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
	1
Adiponectin	-,797
Homa	,827

Structure Matrix

	Function
	1
Homa	,634
Adiponectin	-,597

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions
Variables ordered by absolute size of correlation within function.

Canonical Discriminant Function Coefficients

	Function
	1
Adiponectin	-1,274
Homa	1,657
(Constant)	2,656

Unstandardized coefficients

Functions at Group Centroids

	Function
USG homa	1
Bright Liver	1,468
Normal	-1,727

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means

Classification Processing Summary

Processed		37
Excluded	Missing or out-of-range group codes	0
	At least one missing discriminating variable	0
Used in Output		37

Prior Probabilities for Groups

USG homa	Prior	Cases Used in Analysis	
		Unweighted	Weighted
Bright Liver	,500	20	20,000
Normal	,500	17	17,000
Total	1,000	37	37,000

Classification Function Coefficients

	USG homa	
	Bright Liver	Normal
Adiponectin	8,356	12,425
Homa	6,098	,807
(Constant)	-22,821	-31,720

Fisher's linear discriminant functions

CROSSTABS

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
grup adiponektin * USG	37	100.0%	0	.0%	37	100.0%

grup adiponektin * USG Crosstabulation

			USG		Total
			Bright Liver	Normal	
grup adiponektin	Hipoadiponektin	Count	1	0	1
		% within grup adiponektin	100.0%	.0%	100.0%
	Normal	Count	19	17	36
		% within grup adiponektin	52.8%	47.2%	100.0%
Total		Count	20	17	37
		% within grup adiponektin	54.1%	45.9%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.874 ^b	1	.350		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	1.254	1	.263		
Fisher's Exact Test				1.000	.541
Linear-by-Linear Association	.850	1	.357		
N of Valid Cases	37				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .46.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort USG = Bright Liver	1.895	1.391	2.581
N of Valid Cases	37		

ROC CURVE

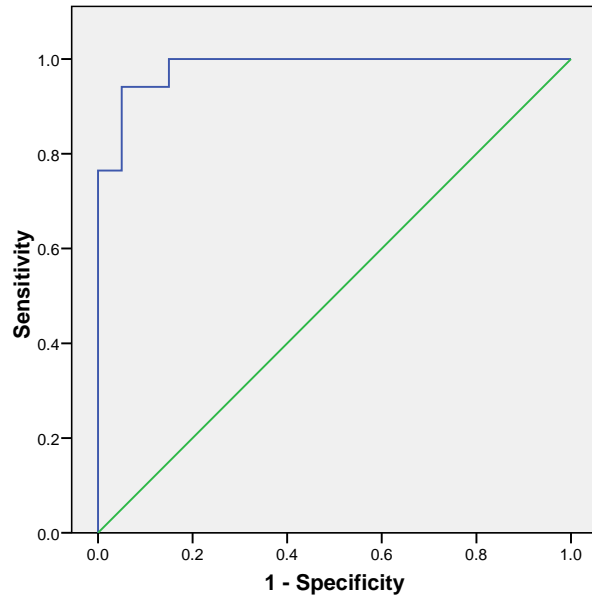
Case Processing Summary

USG	Valid N (listwise)
Positive ^a	17
Negative	20

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The positive actual state is Normal.

ROC Curve



AREA UNDER THE CURVE

TEST RESULT VARIABLE(S): ADIPONECTIN

AREA
.982

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Adiponectin

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
1.4200	1.000	1.000
2.6550	1.000	.950
2.8950	1.000	.900
2.9050	1.000	.850
3.1550	1.000	.800
3.5050	1.000	.750
3.6250	1.000	.650
3.6700	1.000	.600
3.8900	1.000	.450
4.1050	1.000	.400
4.1500	1.000	.350
4.1800	1.000	.300
4.2150	1.000	.250
4.2500	1.000	.150
4.2750	.941	.150
4.3050	.941	.100
4.3250	.941	.050
4.3400	.882	.050
4.3800	.824	.050
4.4150	.765	.050
4.4650	.765	.000
4.5550	.706	.000
4.6500	.647	.000
4.7150	.471	.000
4.8550	.412	.000
4.9900	.353	.000
5.0100	.294	.000
5.0300	.235	.000
5.1800	.176	.000
5.6850	.118	.000
6.5000	.059	.000
7.9500	.000	.000

a. The smallest cutoff value is the minimum observed test value minus 1, and the largest cutoff value is the maximum observed test value plus 1. All the other cutoff values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

RECODE

```

ADIPONECTIN
  (LOWEST THRU 2.64=1) (2.65 THRU HIGHEST=2) INTO ADIGROUP .
VARIABLE LABELS ADIGROUP 'GRUP ADIPONEKTIN'.
EXECUTE .
SAVE OUTFILE='D:\DATA\RESEARCH\PEDIATRIC UNIT\RESIDENTS\DR. SUCI R\DATA FINAL
YA
  NG DIPAKAI . SAV '
/COMPRESSED.
CROSSTABS
  
```

/TABLES=ADIGROUP BY USG
 /FORMAT= AVALUE TABLES
 /STATISTIC=CHISQ RISK
 /CELLS= COUNT ROW
 /COUNT ROUND CELL

Kadar Adiponektin	HOMA	USG
4,29	2,78	1,00
2,90	1,76	1,00
3,40	2,39	1,00
5,00	1,18	2,00
4,60	1,16	2,00
4,35	,89	2,00
4,41	1,28	2,00
4,26	1,28	2,00
4,08	3,19	1,00
4,98	1,21	2,00
4,42	1,84	1,00
5,02	,35	2,00
4,17	1,77	1,00
4,19	2,21	1,00
2,89	1,93	1,00
5,32	1,73	2,00
4,73	1,09	2,00
4,51	1,41	2,00
4,24	3,88	1,00
4,70	1,22	2,00
4,24	1,71	1,00
4,33	1,32	2,00
3,64	1,68	1,00
2,42	1,90	1,00
5,04	,67	2,00
4,32	1,75	1,00
3,61	2,37	1,00
3,70	1,88	1,00
6,95	1,19	2,00
4,70	,67	2,00
3,70	2,63	1,00
4,13	2,47	1,00
3,70	1,80	1,00
4,70	1,30	2,00
3,61	1,59	1,00

6,05	1,39	2,00
2,91	1,45	1,00

Tabel a. Uji Kai-Kuadrat antara kadar adiponektin (3,37 µg/ml) dengan penyakit perlemakan hati non alkohol

Variabel	Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	Normal	Total
Hipoadiponektin	4 (10,8%)	0 (0%)	4
Normal	16 (43,2%)	17 (45,9%)	33
Total	20	17	37

$X^2 = 2,020$ $p: 0,051$

Tabel b. Uji Kai-Kuadrat antara kadar adiponektin (5,80 µg/ml) dengan penyakit perlemakan hati non alkohol

Variabel	Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	Normal	Total
Hipoadiponektin	20 (57,1%)	15 (42,9%)	35
Normal	0 (0%)	2 (100%)	2
Total	20	17	37

$X^2 = 0,791$ $p: 0,115$

Tabel c. Uji Kai-Kuadrat antara kadar adiponektin (6,65 $\mu\text{g/ml}$) dengan penyakit perlemakan hati non alkohol

Variabel	Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol	Normal	Total
Hipoadiponektin	20 (54,1%)	16 (43,2%)	36
Normal	0 (0%)	1 (100%)	1
Total	20	17	37

$X^2 = 0,007$ $p: 0,272$