TESIS

HUBUNGAN RASIO APO-B/APOA-1 TERHADAP KEADAAN OBESITAS

ASSOCIATION OF APO-B/APOA-1 RATIO IN OBESITY

MEGAWATI

P062192027

KONSENTRASI KIMIA KLINIK

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

HUBUNGAN RASIO APO-B/APOA-1 TERHADAP KEADAAN OBESITAS

ASSOCIATION OF APO-B/APOA-1 RATIO IN OBESITY

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh:

MEGAWATI

P062192027

Kepada:

KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN RASIO APOB/APOA-1 TERHADAP KEADAAN OBESITAS

Disusun dan diajukan oleh:

MEGAWATI
P062192027

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Pada tanggal 13 Oktober 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan., M.Kes.Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping,

dr. Ulleng Bahrun., Ph.D., Sp.PK(K)
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik,

Dr.Ika Yustisia,M.Sc
NIP. 19770121 200312 2 003

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

Prof. Dr.Ir.Jamaluddin Jompa,M.sc
NIP. 19670308 199003 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Megawati
NIM	: P062192027
Program Studi	: Ilmu Biomedik
Pendidikan	: Pascasarjana

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut.

Makassar, Oktober 2021

Megawati

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT, Rabb semesta alam yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan Tesis ini yang berjudul **"Hubungan Rasio ApoB/ApoA-I Terhadap Keadaan Obesitas**" sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian studi pada Program Magister Ilmu Biomedik, Konsentrasi Kimia Klinik, Universitas Hasanuddin Makassar. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepadaRasulullah SAW, keluarga dan sahabatnya.

Harapan penulis semoga apa yang tertulis di dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberikan kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin, dan bangsa Indonesia.

Terselesaikannya tesis ini, tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Yth. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A Selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa M.sc Selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Yth. Dr. Ika Yustisia, M.Sc Selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Yth. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) Selaku Ketua Komisi Penasehat dan dr. Uleng Bahrun, Ph.D, Sp.PK(K) Selaku Anggota Komisi

Penasehat, yang telah meluangkan waktunya dan memberikan banyak nasehat, arahan, bantuan, ide-ide, perhatian, serta dukungan motivasi yang sangat berguna bagi penulis sehingga Tesis ini dapat diselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya. Terima kasih banyak.

4. Yth. Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK, Yth. Dr. dr. Tenri Esa, Ph.D, Sp.PK, Yth. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, KEMD, Selaku penguji yang telah memberikan arahan, masukan, dan bimbingan demi kesempurnaan tesis ini.
5. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Perguruan Tinggi Universitas Hasanuddin Makassar (RSPTN UH) beserta seluruh staf laboratorium yang sangat membantu dalam proses penelitian.
6. Seluruh dosen konsentrasi kimia klinik yang telah mendidik, membagikan ilmu dan pengalaman selama penulis menempuh Pendidikan di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
7. Terimakasih serta cinta yang tak terhingga disampaikan kepada Bapak Syamsuddin Hi. Daud selaku ayahanda penulis, Ibu Johra selaku ibunda penulis, saudara-saudara penulis, segenap keluarga besar penulis, serta teman-teman yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan yang luar biasa sehingga penulis bisa bertahan menyelesaikan penulisan tesis ini.
8. Terimakasih yang tiada terhingga disampaikan kepada suami, Mazlan Mansur yang telah mendampingi penulis dengan penuh pengertian, perhatian, memberikan motivasi dan pengorbanan selama penulis mengikuti Pendidikan ini. Serta terimakasih untuk semua pihak yang terlibat dalam membantu penulis selama menempuh Pendidikan S2.

Tesis ini, masih terdapat banyak kesalahan dan kekurangannya. Dalam kesempatan ini penulis mohon maaf atas segala kekurangan yang ada. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk kemajuan di masa yang akan datang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Makassar, 10 September 2021

Megawati

ABSTRAK

MEGAWATI. Hubungan Rasio ApoB/ApoA-I Terhadap Keadaan Obesitas (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Uleng Bahrun).

Obesitas adalah keadaan kelebihan berat badan akibat dari penimbunan lemak tubuh berlebihan. Obesitas dapat menyebabkan dislipidemia yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. ApoA-I merupakan penanda anti-aterogenik sedangkan ApoB merupakan penanda pro-aterogenik. Rasio Apob/ApoA-I menunjukkan kombinasi interaksi faktor pro dan anti-aterogenik yang diharapkan dapat menjadi prediktor proses aterogenitas yang lebih kompleks.

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar ApoB, ApoA-I dan Rasio ApoB/ApoA-I terhadap derajat obesitas yang diklasifikasikan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT). Data pada penelitian ini menggunakan 70 subjek yang terdiri 26 subjek yang tergolong obesitas 1, 18 subjek obesitas 2 dan 26 subjek non obesitas. Kadar ApoB dan ApoA-I diperiksa menggunakan alat Cobas c311/501 dengan metode uji imunoturbidimetri.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar ApoB dan Rasio ApoB/ApoA-I pada kelompok subjek obesitas 2 jika dibandingkan dengan kelompok non obesitas (119,06±27,32 mg/dL vs 96,23±20,67, p=0,016 dan 1,48±0,40 vs 1,15±0,36, p=0,006), sedangkan ApoA-I tidak berbeda bermakna. Hasil yang serupa juga ditemukan pada analisis subpopulasi laki-laki maupun perempuan. Kesimpulan menunjukkan kadar ApoB dan Rasio ApoB/ApoA-I lebih tinggi secara signifikan pada obesitas 2 dibandingkan kelompok non obesitas baik pada populasi laki-laki maupun perempuan.

Kata kunci : Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I, Obesitas, Rasio ApoB/ApoA-I.

ABSTRACT

MEGAWATI. *Association of ApoB/ApoA-I Ratio in Obesity.* (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Uleng Bahrun).

Obesity is a state of being overweight as a result of excessive body fat accumulation. Obesity can cause dyslipidemia which increases the risk of cardiovascular disease. ApoA-I is an anti-atherogenic marker while ApoB is a pro-atherogenic marker. The Apob/ApoA-I ratio shows a combination of pro and anti-atherogenic factor interactions which are expected to be predictors of more complex atherogenic processes.

This study aims to analyze the relationship between levels of ApoB, ApoA-I and the ratio of ApoB/ApoA-I to the degree of obesity classified based on body mass index (BMI). The data in this study used 70 subjects consisting of 26 subjects classified as obese 1, 18 obese 2 subjects and 26 non-obese subjects. The levels of ApoB and ApoA-I were examined using the Cobas c311/501 instrument with the immunoturbidimetric test method.

The results of this study showed that there was a significant difference in ApoB levels and ApoB/ApoA-I ratio in the obese 2 group when compared to the non-obese group (119,06±27,32 mg/dL vs 96,23±20,67, p=0,016 and 1,48±0,40 vs 1,15±0,36, p=0,006), while ApoA-I was not significantly different. Similar results were also found in the analysis of male and female subpopulations. The conclusion showed that ApoB levels and ApoB/ApoA-I ratio were significantly higher in obese 2 than non-obese groups in both male and female populations.

Keywords: Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I, ApoB/ApoA-I Ratio, Obesity.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iv
ABSTRAK viiii
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xiiii
DAFTAR SINGKATAN xiv
BAB I PENDAHULUAN 1
A. LATAR BELAKANG 1
B. Perumusan Masalah 7
C. Hipotesis penelitian 7
D. Tujuan penelitian 7
1. Tujuan umum 7
E. Manfaat penelitian 7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 9
A. LIPID DAN LIPOPROTEIN 9
B. APOLIPOPROTEIN 14
C. PENGUKURAN 28
D. OBESITAS 34
E. KERANGKA TEORI 47
F. KERANGKA KONSEP 48
G. HIPOTESIS PENELITIAN 49
BAB III METODE PENELITIAN 50
A. DESAIN PENELITIAN 50
B. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN 50
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN 50
D. PERKIRAAN BESAR SAMPEL 50
E. KRITERIA SAMPEL 51

F. IZIN PENELITIAN 52
G. CARA KERJA 52
H. IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL 57
I. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF 57
J. PENGUJIAN DAN ANALISIS DATA 60
K. ALUR PENELITIAN 61
BAB IV 62
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 62
A. HASIL PENELITIAN 62
B. PEMBAHASAN 68
BAB V 82
SIMPULAN DAN SARAN 82
A. Simpulan 82
B. Saran 82
DAFTAR PUSTAKA 83

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kelas Lipoprotein Berdasarkan Ukuran, Komposisi Lipid dan Apolipoprotein……11

Tabel 2 Definisi Obesitas oleh WHO ……..……..35

Tabel 3 Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT Menurut Kriteria Asia …….36

Tabel 4 Komplikasi Medis yang Berhubungan dengan Obesitas ……45

Tabel 5 Karakteristik Subjek Penelitian……..66

Tabel 6 Perbedaan ApoB, ApoA-I dan Rasio ApoB/ApoA-I Terhadap Derajat Obesitas……..68

Tabel 7 Perbedaan Kadar ApoB, ApoA-I dan Rasio ApoB/ApoA-I pada Subjek Laki-laki Obesitas 1, Obesitas 2 Terhadap Non Obesitas……..…..69

Tabel 8 Perbedaan Kadar ApoB, ApoA-I dan Rasio ApoB/ApoA-I pada Subjek Perempuan Obesitas 1, Obesitas 2 Terhadap Non Obesitas……...69

Tabel 9 Korelasi ApoB, ApoA-I dan Rasio ApoB/ApoA-I dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Subjek Laki-laki dan Perempuan ……..70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Lipoprotein ……..……10

Gambar 2. Transport Lipid Exogen dan Endogen ……20

Gambar 3. Transport Balik Kolesterol ……..25

Gambar 4. Hubungan Antara Rasio ApoB/ApoA-I dengan Resiko Terjadinya Infark Miokard ……..27

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1 = ATP *Binding Cassette Transporters A-I*

ApoB = Apolipoprotein B

ApoA-I = Apolipoprotein A-I

BIA = *Bioelectrical Impedance Analysis*

BB = Berat Badan

BMI = *Body Mass Index*

CEPT = *Cholesterol Ester Transfer Protein*

DM = Diabetes Melitus

FFA = *Free Fatty Acid*

GDP = Gula Darah Puasa

HDL = *High Density Lipoprotein*

HOMA-IR = *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*

HL = *Hepatic Lipase*

IMT = Indeks Massa Tubuh

IR = *Insulin Resistance*

IDL = *Intermediate Density Lipoprotein*

LCAT = *Lecithin Cholesterol Acyltransferase*

LDL = *Low Density Lipoprotein*

LDL-C = *Low Density Lipoprotein - Cholesterol*

Lp(a) = Lipoprotein (a)

LPL = Lipoprotein Lipase

PJK = Penyakit Jantung Koroner

Riskesdas = Riset Kesehatan Dasar

sdLDL = *small dense Low Density Lipoprotein*

SR-B1 = *Scavenger Receptor Class B Type 1*

TC = *Total Cholesterol*

TB = Tinggi Badan

TG = Trigliserida

TAG = Triasilgliserol

VLDL = *Very Low Density Lipoprotein*

WHO = *World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Apolipoprotein atau apoprotein merupakan komponen penting dari partikel lipoprotein, yang dikenal sebagai gugus protein pada lipoprotein. Fungsi apolipoprotein ini adalah mentransport lemak ke dalam darah. Karena lemak tidak larut dalam air, maka cara pengangkutannya di dalam darah yang berbahan dasar air, lemak ini akan diikat oleh suatu protein yang kemudian membentuk suatu komplek yang disebut lipoprotein yang dapat bercampur dengan air (Mashabi, 2019).

Apolipoprotein terdiri dari apolipoprotein A-I, A-II, B, C-I, C-II, dan E. Apolipoprotein B (apoB) ada dalam dua bentuk, ApoB-48 dan ApoB100. ApoB-48 disintesis di usus dan merupakan komponen penting dalam kilomikron yang dapat ditemukan dalam plasma setelah makan. ApoB-100 disintesis dalam hati dan ditemukan dalam lipoprotein densitas rendah (VLDL), *intermediate-densitylipoprotein* (IDL), partikel LDL dan *small dense* LDL (sdLDL). Sedangkan ApoA-I adalah protein struktural utama untuk HDL, dan mencerminkan sisi atheroprotektif metabolisme lipid dan menginisiasi proses transpor kolesterol balik ke hati (*reverse cholesterol transport*). ApoA-I mampu mengangkut kolesterol berlebihan dari perifer dibawa balik ke hati dalam bentuk partikel kolesterol HDL. Oleh sebab itu, ApoA-I dianggap

memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-oksidan. Rasio apoB/apoA-I telah terbukti sangat terkait dengan resiko infark miokard (MI), stroke dan manifestasi penyakit kardiovaskular lain. Rasio Apo-B/ApoA-I mencerminkan keseimbangan lipoprotein aterogenik dan antierogenik dalam plasma. Berbagai studi klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa rasio ApoB/ApoA-I adalah penanda yang lebih baik untuk penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan LDL-C dan lipid lain (Walldius, 2006; Afandi & Marpaung, 2019).

Pada tahun 2004, INTERHEART Study meneliti satu strategi analisis baru yang menunjukkan bahwa rasio apolipoprotein B (ApoB) dan apolipoprotein A-I (ApoA-I) unggul dari rasio kolesterol total (TC) dan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) sebagai satu ukuran risiko serangan jantung, sehingga penilaian ApoB dan ApoA-I dapat menggantikan pengukuran lipid standar (Yusuf et al, 2004; Mashabi, 2019).

Rasio ApoB dan ApoA-I yang dianggap lebih baik karena memiliki beberapa kelebihan, di antaranya kadar ApoB dan ApoA-I dihitung secara terpisah dan secara langsung dengan panduan dan standar internasional yang tervalidasi, menggambarkan 2 sisi risiko yang setara, yaitu sisi aterogenik yang diwakili oleh kadar ApoB dan sisi anti-aterogenik yang diwakili oleh kadar ApoA-I. Rasio ApoB terhadap ApoA-I merefleksikan keseimbangan transpor kolesterol. Semakin tinggi rasio ApoB dengan ApoA-I mengindikasikan semakin banyak kolesterol yang bersirkulasi dalam plasma

darah dan cenderung mengalami deposit di dinding pembuluh darah menyebabkan aterosklerosis di pembuluh darah dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Jika rasio ApoB dengan ApoA-I semakin rendah maka mengindikasikan sedikit kolesterol yang beredar di sirkulasi, semakin cepat proses transpor kolesterol HDL balik ke hati, dan semakin rendah risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada pasien (Walldius, 2006; Jellinger, 2012).

Prevalensi obesitas yang terus meningkat saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan di Indonesia. Obesitas berkaitan dengan terjadinya dislipidemia dan peningkatan kadar apolipoprotein B. Dislipidemia ditunjukkan dengan adanya peningkatan kolesterol total, LDL, ataupun trigliserida, atau adanya penurunan HDL. Subtipe LDL yang paling bahaya adalah *small dense* LDL (sdLDL). Dislipidemia sangat berkaitan erat dengan terjadinya aterosklerosis yang seringkali berujung pada serangan jantung atau Penyakit Jantung Koroner (PJK) (Holzmann, 2012).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Kementrian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2013, prevalensi obesitas pada remaja adalah sebesar 7,3%. Sementara itu prevalensi obesitas pada laki-laki dewasa adalah sebesar 19,7% dan prevalensi obesitas pada perempuan dewasa adalah sebesar 32,9% (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

Obesitas juga menjadi salah satu faktor utama dari perkembangan sindrom metabolik terlepas dari faktor genetik serta tidak adanya aktivitas. Zheng et al melaporkan bahwa rasio ApoB/ApoA-I adalah penanda prediktif yang baik dari SM dan bahwa indeks androgen bebas (FAI) dapat terlibat dalam kelainan metabolik terkait obesitas pada remaja perempuan Cina dengan PCOS (Zheng et al., 2017).

Beberapa studi epidemiologi dan prospektif menunjukkan bahwa rasio ApoB/Apo A-I merupakan faktor risiko yang penting untuk *coronary hearth disease* (CHD). Studi yang dilakukan oleh *Apolipoprotein related Mortality Risk* (AMORIS) terhadap 98.722 laki-laki dan 76.831 perempuan dengan rentang usia 20 hingga 80 tahun yang berlangsung selama 98 bulan di Swedia, dalam studi tersebut untuk memprediksi risiko infark miokard mendapati bahwa kadar ApoA-I yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya infark miokard sedangkan kadar ApoB berkaitan erat dengan risiko kejadian infark miokard yang fatal dibandingkan non kolesterol HDL (Yusuf et al, 2004; Welldius, 2006).

Rasio apoB/apoA-I juga diteliti oleh studi risiko kematian yang terkait dengan Apolipoprotein atau *Apolipoprotein related Mortality Risk* (AMORIS) diterbitkan yang menunjukkan bahwa konsentrasi apolipoprotein B (ApoB) dan apolipoprotein A1 (Apo-A1) serta rasio Apo-B /Apo-A1 meningkatkan prediksi risiko PJK. (Walldius et al, 2001).

Studi lainnya yang juga membandingkan rasio antara ApoB/ApoA-I dengan lipid lainnya yaitu dengan menggunakan rasio Apo-B/ApoA-I sebagai penanda potensi aterogenisitas plasma. Hasil. Rata-rata rasio ApoB/ApoA-I pada subjek normolipidemik yang diteliti adalah 0,52, dengan nilai berkisar antara 0,19 hingga 2,60. Persentase subyek dengan rasio ApoB/ApoA-I melebihi 0,9 adalah 19,1%. Secara keseluruhan, subjek dengan ApoB/ApoA-I >0,9 memiliki profil lipid aterogenik yang lebih banyak. Dengan demikian, rasio ApoB/ApoA-I dapat dianggap sebagai penanda sensitif aterogenik. (Kaneva, 2015).

Tian et al (2019) memprediksi hasil klinis pada pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan dengan membandingkan rasio apo-B/apoA-I, skor risiko Framingham dan kolestrol total (TC) / HDL-c. Dalam analisis *Receiver Operating Characteristics (*ROC), rasio *Area Under the Curve* (AUC) untuk ApoB/A-I lebih besar dari pada Skor Risiko Framingham (0,604 vs 0,543, p = 0,01) dan TC / HDL-c (0,604 vs 0,525, p <0,01). Hasil menunjukkan hubungan yang signifikan antara rasio ApoB/ApoA1 dan keparahan PJK serta hasil kardiovaskular di antara pasien dengan PJK. Rasio ApoB/ApoA-I yang ada menunjukkan akurasi prediksi yang lebih baik untuk hasil klinis dibandingkan dengan skor risiko Framingham dan TC/HDL-c. (Tian et al, 2019).

Afandi (2019) menghubungkan rasio apoproteinB/apoproteinA-I dengan nilai *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR)

terhadap penderita diabetes mellitus tipe 2. Hasil yang diperoleh adalah terdapat hubungan yang kuat antara rasio apoproteinB/apoproteinA-I dengan nilai HOMA-IR pada penderita diabetes melitus tipe 2 di Laboratorium Klinik Parahita Surabaya, dengan uji korelasi Person. (Afandi, 2019).

Penelitian lain juga meneliti rasio ApoB/ApoA-I terhadap pasien penyakit jantung koroner dengan stenosis lebih besar atau kurang dari 70% dan diperoleh hasil rasio ApoB/ApoA-I di pasien PJK dengan stenosis lebih besar atau sama dengan 70% adalah 0,79±0,20, rasio ApoB/ApoA-I di pasien PJK dengan stenosis lebih kecil 70% adalah 0,55±0,14 dengan nilai p=0,001. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan, bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar ApoB/Apo A-I serta rasio ApoB/ApoA-I pada pasien PJK dengan stenosis $\geq$ 70% dengan pasien PJK dengan stenosis <70% (Ansyari, 2017).

Sehubungan data-data diatas, penulis tertarik untuk meneliti rasio ApoB/ApoA-I terhadap keadaan obesitas.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu “Apakah terdapat hubungan rasio apoB/apoA-I terhadap keadaan obesitas?”.

C. Hipotesis penelitian

Semakin besar IMT, semakin tinggi rasio ApoB/ApoA1.

D. Tujuan penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio apoB/apoA-I terhadap keadaan obesitas.

2. Tujuan khusus

a. Diukur IMT, ApoB, ApoA-I dan rasio ApoB/ApoA-I.

b. Diketahui dan dibandingkan nilai rasio apoB/apoA-I dengan derajat obesitas.

c. Dianalisis hubungan antara rasio ApoB/ApoA-I dengan IMT pada subjek laki-laki dan perempuan.

E. Manfaat penelitian

1. Di bidang penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi data dasar tentang hubungan rasio ApoB/ApoA-I terhadap keadaan obesitas khususnya di kota Makassar, sehingga dapat dipakai pada penelitian selanjutnya.

2. Di bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi ilmu ilmiah dan menambah informasi mengenai hubungan rasio ApoB/ApoA-I terhadap keadaan obesitas.

3. Untuk Aplikasi Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai tes skrining, diagnostik dan sebagainya untuk membantu klinisi memberikan informasi pemeriksaan terhadap pasien obesitas.

4. Untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ke masyarakat mengenai manfaat pemeriksaan rasio ApoB/ApoA-I pada penderita obesitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

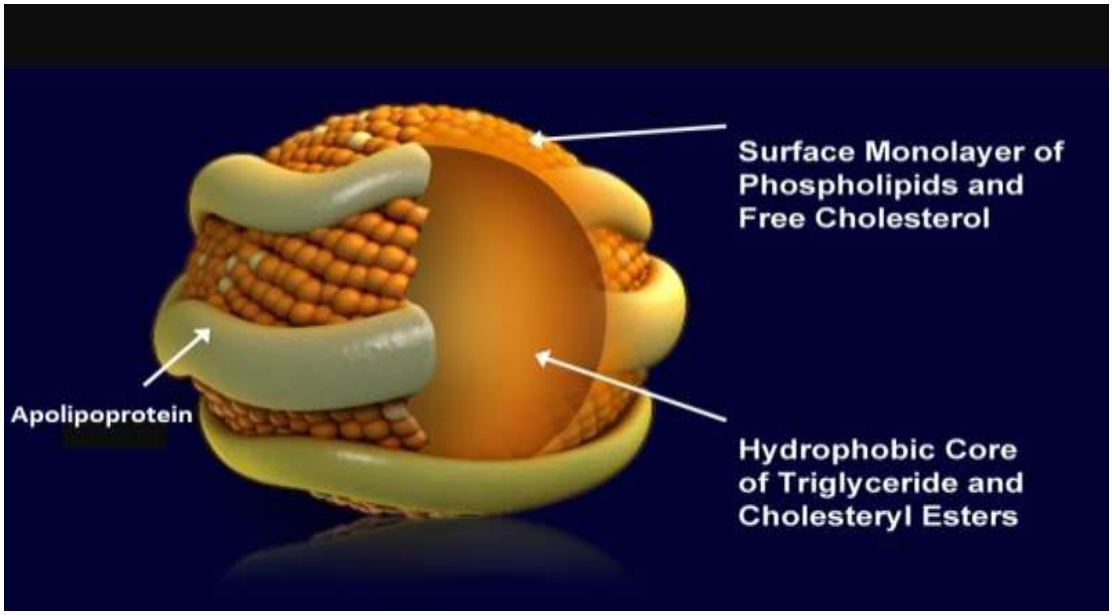
A. LIPID DAN LIPOPROTEIN

1. Def inisi

Lipid atau lemak merupakan suatu senyawa organik yang memiliki sifat hidrofobik atau tidak bisa larut di dalam air. Susunan kimia lemak tersusun atas hidrogen (H), oksigen (O), serta unsur karbon (C). Karena lipid, seperti kolesterol dan trigliserida tidak larut dalam air, maka lipid ini harus diangkut bersama dengan protein dalam sirkulasi. Asam lemak bebas *free fatty acid* (FFA) akan diikat albumin, sedangkan kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam bentuk kompleks lipoprotein. Asam lemak dalam jumlah besar dari makanan harus diangkut sebagai trigliserida untuk menghindari toksisitas. Lipoprotein ini memainkan peran penting dalam penyerapan dan transportasi lipid makanan oleh usus kecil, dalam pengangkutan lipid dari hati ke jaringan perifer, dan pengangkutan lipid dari jaringan perifer ke hati dan usus (membalikkan transportasi kolesterol). Fungsi sekunder adalah untuk mengangkut senyawa asing beracun hidrofobik dan amphipathic, seperti bakteri endotoksin, dari daerah invasi dan infeksi (Feingold and Grufeld, 2018).

Lipoprotein adalah partikel kompleks yang memiliki inti hidrofobik terutama trigliserida dan kolesterol ester. Inti hidrofobik ini dikelilingi oleh

membran hidrofilik yang terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein (Gambar 1). Organisasi lipoprotein ini ke jalur eksogen, yang mengangkut lipid dari usus ke hati, dan jalur endogen, yang mengangkut lipid yang disintesis oleh hati (Feingold and Grufeld, 2018).



Gambar 1. Struktur Lipoprotein

(Sumber : Feingold and Carl Grunfeld, 2018)

Ada enam jenis lipoprotein berdasarkan hasil ultrasentrifusi yaitu *high-density-lipoprotein* (HDL), *low-density-lipoprotein* (LDL), *intermediete-density-lipoprotein* (IDL), *very-low-density-lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil (Lp(a). Masing-masing dari lipoprotein memiliki apolipoprotein tersendiri. Apolipoprotein atau apoprotein adalah suatu pelarut lemak agar bisa bersirkulasi di dalam darah.

Setiap jenis lipoprotein mempunyai apolipoprotein tersendiri, seperti VLDL, IDL, dan LDL, mengandung Apo B-100, sedangkan kilomikron mengandung Apo B-48, Apo A1, Apo A2, Apo A3 ditemukan terutama pada lipoprotein HDL dan kilomikron. Apo-B merupakan dislipidemia yang paling sering terjadi pada obesitas. Lipoprotein plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein (Tabel 1).

Tabel 1. Kelas Lipoprotein Berdasarkan Ukuran, Komposisi Lipid, dan Apoliporotein.

Lipoprotein	Density (g/ml)	Size (nm)	Major Lipids	Major apoproteins
Chylomicrons	<0.930	75-1200	Triglycerides	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Chylomicron Remnants	0.930-1.006	30-80	Triglycerides Cholesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0.930-1.006	30-80	Triglycerides	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	0.930-1.006	25-35	Triglycerides Cholesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1.019-1.063	18- 25	Cholesterol	Apo B-100
HDL	1.063-1.210	15-12	Cholesterol Phospholipids	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1.055-1.085	~30	Cholesterol	Apo B-100, Apo (a)

Sumber : Feingold and Carl Grunfeld, 2018

2. Kolesterol

Kolestrol merupakan derivate lipid yang tergolong steroid atau sterol yang selalu berikatan dengan asam lemak lain dalam bentuk ester. Kolestrol

dalam tubuh berasal dari makanan (eksogen) dan disintesis oleh tubuh (endogen). Kolestrol eksogen hanya terdapat pada hewan seperti otak, usus dan ginjal. Sedangkan kolesterol endogen disintesis dari asetil KoA (*intermediet glikolisis).* Kolesterol mempunyai fungsi dalam tubuh yaitu, pembentukan membrane sel, sintesis hormone-hormon steroid, sintesis asam empedu. Sirkulasi kolesterol memiliki tingkatan yang berbeda pada setiap umur, peningkatannya dimulai pada masa puberitas baik pada laki-laki maupun pada perempuan dan peningkatannya berlanjut pada laki-laki sampai usia 50 tahun dan pada perempuan sampai usia 60 tahun. Kadar pada perempuan lebih rendah dari pada laki-laki dari umur 30 sampai 50 tahun dan lebih tinggi dari laki-laki di atas umur 50 tahun. Pada laki-laki dari umur 30 sampai 70 tahun, kadar kolesterol total meningkat rata-rata dari 190 mg/dl sampai 214 mg/dl dan pada perempuan dari rata-rata 178 mg/dL sampai 233 mg/dL. (Feldman dan Cooper, 2008).

Sekitar dua pertiga dari kolesterol plasma diangkut sebagai LDL, dan kadar LDL-kolesterol (LDL-C) paralel dengan kolesterol total. Kolesterol HDL mengangkut sekitar seperempat dari kolesterol plasma, rata-rata sekitar 45.17 mg/dL pada laki-laki, dan 8.88-16.99 mg/dL pada perempuan (Feldman dan Cooper, 2008).

3. Trigliserida

Trigliserida adalah ester gliserol, suatu alkohol trihidrat dan asam lemak yang tepatnya disebut triasilgliserol. Kadar trigliserida sirkulasi rata-

rata sekitar 100 mg/dL pada orang dewasa muda setelah puasa semalam. Kadarnya meningkat 50% sampai 75% berdasarkan kelompok umur, dan lebih rendah pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Nilai median trigliserida berkisar antara 79,65 mg/dL **-** 130 mg/dL**.** Kadar trigliserida yang labil, bervariasi hingga 50% setiap hari, tergantung pada pola makan terakhir. Dalam keadaan puasa, trigliserida diangkut dalam VLDL, sedangkan kilomikron mengangkut lemak yang baru saja terserap (Holzmann, 2012).

4. Low Density Lipoprotein (LDL)

Low density lipoprotein (LDL) adalah lipoprotein yang merupakan gabungan molekul lemak dan protein yang disintesis di hati, yang mengandung 21% protein dan 78% lemak (11% trigliserida, 45% kolesterol, 22% fosfolipid) dan 1% lemak bebas LDL, berfungsi membawa kolesterol hati ke jaringan perifer, dibentuk pada hati dari sisa-sisa VLDL. Protein utama pembentuk LDL adalah Apolipoprotein B (Apo-B). Protein berukuran besar disebut apolipoprotein B-100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai peranan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol. *Low density lipoprotein* (LDL) diserap oleh hati melalui proses endositosis yang dibantu oleh reseptor. Pencernaan di lisosom mengembalikan kolesterol LDL ke depot simpanan kolesterol hati. Partikel LDL adalah transporter utama kolesterol dalam darah dan dianggap sebagai lipoprotein yang paling aterogenik. (Holzmann, 2012).

B. APOLIPOPROTEIN

Apolipoprotein memiliki empat fungsi utama termasuk 1) berperan struktural, 2) bertindak sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein, 3) berperan dalam pembentukan lipoprotein, dan 4) sebagai aktivator atau penghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme lipoprotein. Apolipoprotein dengan demikian memainkan peran penting dalam metabolisme lipoprotein (Feingold and Grufeld, 2018).

Terdapat dua jenis apolipoprotein yang akan dibahas yang kuat kaitannya dengan keadaan obesitas, yaitu apolipoprotein B/apolipoprotein A-I.

1. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B merupakan protein ampifatik dan satu-satunya protein yang diketahui memerlukan lipid untuk sekresinya. ApoB ada dalam dua bentuk, ApoB-48 dan ApoB100. ApoB-48 disintesis di usus dan merupakan komponen penting dalam kilomikron yang dapat ditemukan dalam plasma setelah makan. ApoB-100 disintesis dalam hati dan ditemukan dalam VLDL, IDL, dan partikel LDL. Dalam keadaan puasa, lebih dari 95% apolipoprotein dalam sirkulasi adalah ApoB-100. Konsentrasi ApoB dalam plasma berkorelasi kuat dengan jumlah LDL-C (Linawaty et al., 2013).

Apolipoprotein B adalah protein besar yang membungkus permukaan lipoprotein yang berfungsi untuk menstabilkan serta sebagai transport kolesterol dan trigliserida, VLDL, IDL, dan sd-LDL di plasma. Apolipoprotein B

mempunyai berat molekul antara 8000-240.000 dan menunjukkan struktural protein untuk partikel aterogenik lipoprotein VLDL, IDL, LDL, dan small dense LDL, serta bertanggung jawab untuk transport lipid dari hati ke jaringan perifer. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa sebagian besar lipoprotein yang mengandung ApoB (berdiameter sekitar 70 nm), kecuali untuk kilomikron yang sepenuhnya terbentuk dan VLDL besar, mampu mempromosikan pembentukan plak (Borén, 2016).

Apolipoprotein B merupakan protein sekretori, agar dapat disekresikan, protein tersebut digabungkan ke dalam VLDL. *Very low density lipoprotein* (VLDL) ini terdiri dari inti berupa lipid netral (trigliserida dan ester kolesterol) dikelilingi oleh satu lapis struktur amfiphatik (fosfolipid, kolesterol tanpa esterifiksasi) tempat apo B-100 terikat. *Very low density lipoprotein* (VLDL) ini terbentuk dalam dua langkah, yang pertama terjadi selama translasi dan translokasi dari apo B-100 ke dalam lumen retikulum endoplasma (RE). Pada langkah kedua apo B-100 berhubungan dengan lipid, membentuk VLDL yang terjadi di luar retikulum endoplasma (Sembiring, 2013).

Mekanismenya terjadi selama biosintesis ApoB-100 dan translokasi melalui translokon ke dalam lumen RE. Selama proses ini, ApoB-100 yang merupakan bagian dari lipid, membentuk lipoprotein primordial, sebuah praVLDL. Lipoprotein ini diisolasi dari retikulum endoplasma. Partikel primordial dengan apo B-100 masih dipertahankan dalam sel, sedangkan apo

B-48 meninggalkan sel untuk disekresikan. Retensi ini tergantung pada struktur antara asam amino 3266 dan 4082 di apo B-100. Pra VLDL berisi trigliserida dan fosfolipid dan terkait erat dengan membran RE (Sembiring, 2013).

Translasi apo B-100 dikatalisis oleh protein transfer yang disebut sebagai transfer protein mikrosoma trigliserida (MTP: *microsomal triglyceride transfer protein*). Pentingnya MTP untuk pembentukan VLDL diilustrasikan dengan pengamatan bahwa MTP adalah gen untuk abeta-lipoproteinaemia, yaitu ketidakmampuan untuk membentuk apo-B. Struktur MTP mengandung kantong hidrofobik yang terlibat dalam transfer lipid. MTP ini berinteraksi dengan apo-B, dan membantu menerjemahkan lipid dari apo B-100, juga membentuk kantong pengikat lipid yang melibatkan struktur amfiphatik-*sheet* di apo B-100. Kantung-kantung pengikat lipid, mendapatkan lipid dari transfer protein (Shahab, 2007; Sembiring 2013).

Studi aterosklerosis resistensi insulin melaporkan bahwa kadar apo B berkorelasi kuat dengan sensitivitas insulin dan ukuran LDL (bukan dengan kadar LDL). Apolipoprotein B lebih superior dibanding kolesterol non-HDL sebagai marker lipoprotein aterogenik pada risiko kardiovaskuler. Harga rujukan apo B untuk perempuan adalah 60-117 mg/dL, untuk laki-laki 66-133 mg/dL dan batas nilai risiko adalah <100 mg/dL (Sniderman et al., 2013).

a. Metabolisme Apolipoprotein B

Lipid plasma utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, phosfolipid dan free fatty acid. Namun karena lipid ini bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik) maka agar dapat larut dalam plasma perlu membentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri, berdasarkan densitasnya, terdiri atas: kilomikron, VLDL, LDL dan HDL (Shahab, 2007; Sembiring 2013).

Metabolisme apolipoprotein B pada dasarnya terbagi atas:

1. Sistem transpor eksogen.

Kolesterol ester dan trigliserida merupakan hasil dari perubahan kolesterol dan lemak bebas yang masuk lewat asupan makanan yang diserap di usus halus. Kedua zat ini bersama dengan posfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein dalam bentuk kilomikron (mempunyai Apo B-48) dan disekresi kedalam system limfatik, selanjutnya memasuki sirkulasi sistemik (Gambar 2). Meskipun mereka memainkan peran yang lebih kecil dalam struktur dan metabolism kilomikron, ApoAI dan A-IV juga termasuk dalam lipoprotein yang dilepaskan dari usus, sedangkan apolipoprotein CI, C-II, C-III, dan E yang tergabung dalam lipoprotein dalam peredaran darah sebagai hasil transfer dari HDL. Penggabungan Apo C-II dalam partikel kilomikron sangat penting bagi katabolisme trigliserida, apolipoprotein ini befungsi sebagai kofaktor untuk enzim lipoprotein lipase (LPL). Lipoprotein lipase yang melekat pada permukaan lumen sel endotel kapiler melalui heparin sulfat-proteoglikan, menghidrolisis asam lemak trigliserida. Sebagian

besar Apo-A dan Apo-C dipindahkan ke HDL dan sisanya untuk katabolisme oleh hati. Hal ini dapat terjadi melalui reseptor LDL atau melalui LDL *receptor related protein* (LRP). Apolipoprotein E berfungsi sebagai ligan untuk reseptor kedua.

2. Sistem transpor endogen

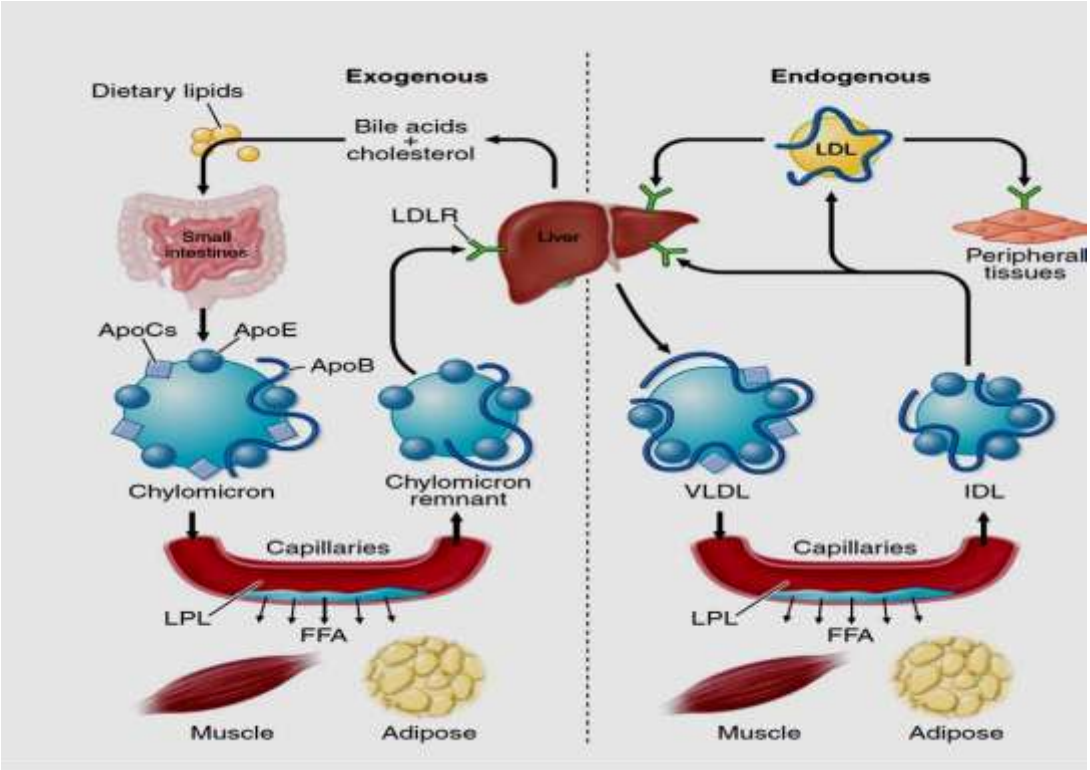
Transportasi kolesterol dan trigliserida yang disintesis oleh hati mulai terjadi melalui pelepasan VLDL, yang mengandung apo B-100 dan apo CI, C-II, C-III, dan E. Seperti kilomikron Apo C-II berfungsi sebagai kofaktor untuk LPL, yang menghidrolisis sebagian besar trigliserida dalam VLDL. Hidrolisis ini menghasilkan partikel IDL. Selanjutnya hidrolisis oleh LPL dan lipase hati (HL) mengakibatkan hilangnya sebagian besar trigliserida, serta sebagian apo E, meninggalkan partikel LDL, yang berisi kolesterol teresterifikasi yang merupakan komponen utama lipid dan apo B-100 sebagai apolipoprotein utama (Gambar 2). Apolipoprotein B-100 dikenali oleh reseptor LDL pada hati dan jaringan lainnya, yang terdapat dalam lipoprotein, membuat kolesterol tersedia untuk struktur membran sel dan sintesis hormon steroid. Mengenai metabolisme kilomikron dan VLDL, hanya apo C-II sebagai kofaktor untuk LPL, sedang apo C-III menghambat LPL dan aktivitas HL. Oleh karena itu, rasio apo C-II dan apo C-III adalah penting dalam mengatur konsentrasi plasma trigliserida, serta VLDL dan LDL.

Pada saat sintesa reseptor LDL jumlahnya terbatas atau reseptor tidak memiliki afinitas yang tepat untuk apo-B (misalnya pada kelainan genetik

pada keluarga hiperkolesterolemia), atau ketika asupan makanan lemak tinggi (yang menyebabkan down-regulasi dari sintesis reseptor LDL), akan meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma yang tidak normal. Akibat kelebihan kolesterol yang mengandung apo-B, terutama LDL, dapat masuk dalam makrofag dan sel busa dalam tunika intima pembuluh darah melalui reseptor scavenger (CD36, SR-A), yang tidak memerlukan ligan apolipoprotein yang spesifik. Reseptor scavenger ini memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk LDL dalam bentuk teroksidasi. LDL teroksidasi juga berkontribusi pada peradangan pembuluh darah dan menghambat *nitric oxide* (NO), sebuah vasodilator yang potensial.

3. Jalur Reverse Cholestrol Transport

   Suatu proses yang membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hepar. HDL merupakan lipoprotein yang berperan pada jalur ini.



Gambar 2 : Trasnport lipid exogen dan endogen.
(Sumber: Rader and Hobbs, 2010).

2. Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I (ApoA-I) adalah struktur dan komponen protein utama *high density lipoprotein* (HDL), atau sering disebut dengan lemak baik dalam plasma. Kilomikron yang dikeluarkan dari enterosit usus juga mengandung apo A1, tetapi dengan cepat dipindahkan ke HDL dalam aliran darah. Apolipoprotein A1 memicu reaksi yang disebut esterifikasi kolesterol yang mengubah kolesterol menjadi bentuk yang dapat terintegrasi ke dalam HDL dan diangkut melalui alirah darah. Apolipoprotein A-I adalah protein utama HDL yang menentukan ukuran dan bentuknya, melarutkan komponen

lipid dan membantu dalam membalikkan transportasi kolesterol atau transpor kolesterol dari sel tubuh ke hati, berperan menjadi kofaktor pada enzim plasma yang berperan sebagai kunci dalam transport kolestrol dan esterifikasi kolesterol yang mengubah kolesterol bebas menjadi kolesterol ester oleh *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). *Lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT) akan berikatan dengan HDL *nascent* lalu diaktivasi oleh ApoA1. Kandungan ApoA-I pada kilomikron yang disekresikan dari sel epitel usus juga segera dikirim ke HDL saat berada di aliran darah (Phillips et al, 1997; Mangaraj, 2016).

Apolipoprotein A-I memiliki homologi struktural dengan faktor penstabil *prostacyclin* (PGI2), dan dengan demikian dapat memiliki efek antikoagulan. Karena struktur alfa heliksnya bisa mengikat PGI2 yang awalnya merupakan zat yang tidak stabil dan menyebabkan stabilisasi PGI2 sehingga memberikan efek anti-agregasi pelindung terhadap trombus trombosit pembentukan di situs kerusakan pembuluh darah. Jadi Apo A-1 berkontribusi terhadap fungsi anti-atherogenik pencegahan penyakit arteri koroner (Mangaraj, 2016).

Apolipoprotein A-I adalah mediator utama transportasi kolesterol plasma dan homeostasis kolesterol seluler. Pada transportasi balik kolesterol oleh HDL, ApoA-1 berinteraksi pada reseptor dan transporter seperti *ATP-Binding Cassete Transporter A1* (ABCA1), *ATP-Binding Cassette G1* (ABCG1) dan *Scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) (Oda et al, 2013).

Mekanisme pengambilan kolesterol sel ini bermacam-macam melalui HDL diskoid tergantung pada proses rekonstitusi, menunjukkan bahwa struktur Apo A-I penting untuk peran HDL dalam transportasi kolesterol balik, properti spesifik ApoA-I berfungsi antara lain untuk menghilangkan kolesterol sel, berinteraksi dengan lipid, meningkatkan aktivitas LCAT, membuat HDL responsif terhadap reseptor dan protein spesifik, dan menghasilkan transportasi kolesterol balik yang efisien (Adachi, 2014).

Sebagai konstituen penting kepadatan lipoprotein, Apo A-I membantu mentransport kolesterol dari sel darah putih (makrofag) di dalam dinding arteri, sehingga membantu mencegah lebih jauh pengembangan aterosklerosis dengan menghambat penumpukan lemak dalam makrofag dan memperlambat konversi mereka menjadi sel busa dengan degenerasi lebih lanjut. Studi terbaru oleh Huang et al. (2014) melalui pengamatan *in vitro* menemukan bahwa HDL dan protein strukturalnya, apo A-I, yang diperoleh dari atheroma disfungsional manusia dan sangat teroksidasi oleh myeloperoxidase (MPO) yang merupakan suatu enzim peroxidase yang banyak terdapat di dalam granulosit neutrophil, menyebabkan HDL dan Apo-AI kehilangan kemampuan untuk menerima kolesterol dan membentuk konten lipid yang buruk. Keduanya berperilaku sebagai pro molekul inflamasi dan mulailah prosesnya atherogenesis meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Huang et al, 2014).

a. Metabolisme Apolipoprotein A-I

Gen apoA1 memberikan instruksi untuk membuat protein yang disebut apolipoproteinA-I (apoA-I). Gen apoA1 terletak pada kromosom ke-11, dengan lokasi spesifiknya menjadi 11q23-q24. Gen tersebut mengandung 4 ekson. Apolipoprotein A1 mengkodekan protein 45,4 kDa yang terdiri dari 396 asam amino dan 21 peptida yang telah diamati melalui data spektrometri massa. Apolipoprotein A-I adalah komponen dari *high-density lipoprotein* (HDL). *High-density lipoprotein* (HDL) adalah lipoprotein terkecil yang membawa kolesterol dan fosfolipid dalam aliran darah dari jaringan tubuh ke hati. Sekali di hati, kolesterol dan fosfolipid didistribusikan ke jaringan lain atau dikeluarkan dari tubuh (Cuellar, 2014).

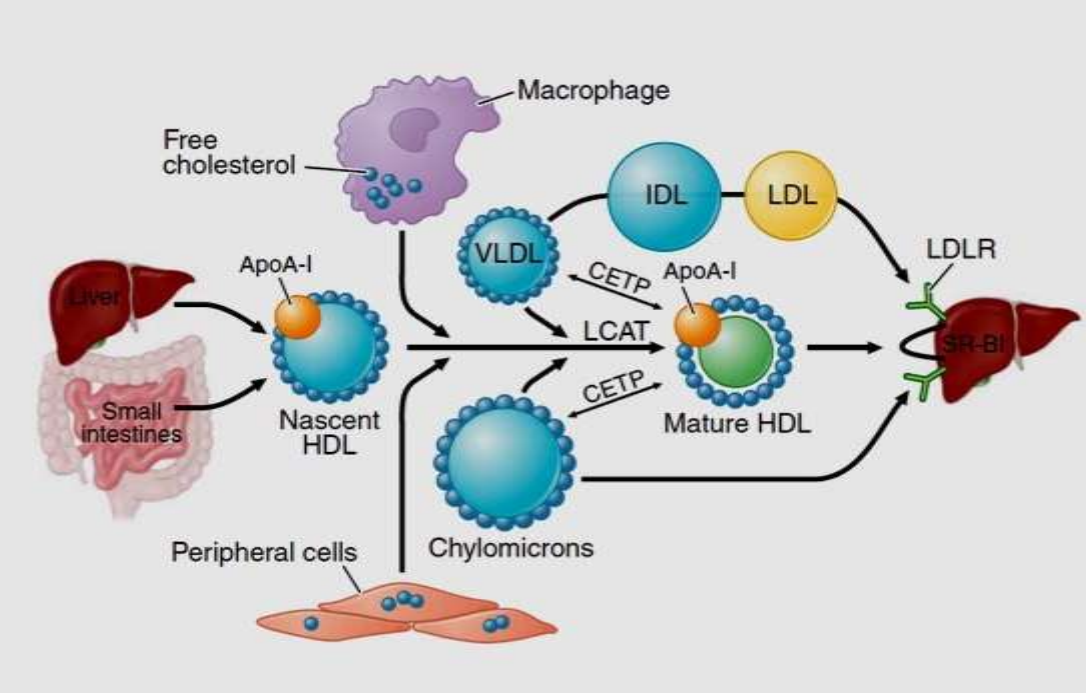
Apolipoprotein A-I menempel pada membran sel dan meningkatkan pergerakan kolesterol dan fosfolipid dari dalam sel ke permukaan luar. Apolipoprotein A-I juga memicu reaksi yang disebut esterifikasi kolesterol yang mengubah kolesterol menjadi bentuk yang dapat sepenuhnya terintegrasi ke HDL dan diangkut melalui aliran darah (Cuellar, 2014).

High Density Llipoprotein (HDL) dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (Apo) A, C dan E, dan disebut HDL *nascent.* HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein AI. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent*

berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent* kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphatebinding cassette transporter-1* (ABC-1) (Adam, 2009).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya, sebagian kolestererol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Reseptor SR-B1 memiliki peran ganda, yaitu membantu penerimaan kolesterol pada hati dan organ steroidogenik dari HDL, serta membantu penerimaan kolesterol dari jaringan ke HDL pada jaringan lainnya. HDL_3 yang terus menerima kolesterol dari jaringan akan membesar dan membentuk HDL_2. Enzim lipase hepatik menghidrolisis fosfolipid pada permukaan HDL_2 dan triasilgliserol yang melepaskan muatan ester kolesteril ke hati membentuk kembali HDL_3. Di samping itu, kolesterol yang ada di jaringan, melalui ABCA-I (ATP *Binding Cassette transporters A-I),* mengalami siklus HDL *Reverse Cholesterol Transport* sehingga melepaskan Apo A-I. Apolipoprotein A-I bebas dilepaskan dan masuk kembali ke sirkulasi dengan membentuk pre-β HDL setelah berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol dalam jumlah yang minimal. Pre-β HDL merupakan bentuk HDL yang paling

poten dalam menarik keluar kolesterol dari jaringan untuk membentuk HDL diskoid yang selanjutnya akan mengambil lebih banyak lagi kolesterol untuk membentuk HDL. Setiap kelebihan ApoA-I akan diekskresikan di ginjal. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai "penyerap" kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Gambar 3) (Adam, 2009).



Gambar 3. Transport balik kolesterol
(Sumber : Rader and Hobbs, 2010).

3. Ratio Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A-I

Rasio Apo-B/A-1

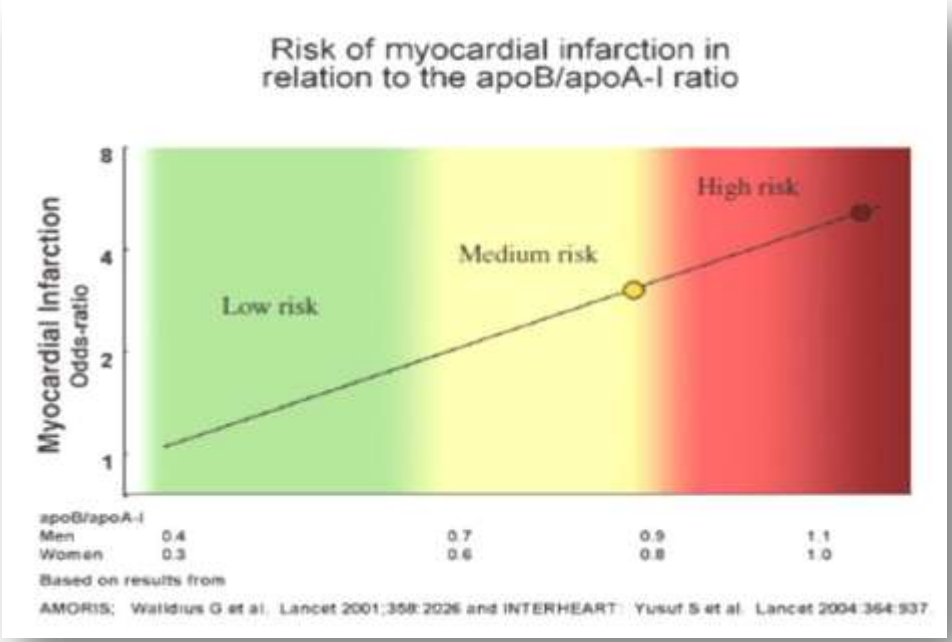
Nilai rujukan rasio Apo-B/ApoA-1 yang digunakan adalah sebagai berikut :

Nilai rujukan : 0,90.

Nilai *cut off* Rasio ApoB/ApoA-I untuk menentukan risiko kardiovaskular yang tinggi adalah >0,90. Nilai Rasio ApoB/ApoA-I >0,90 menunjukkan risiko PAP dan dibawah nilai rujukan tidak berisiko PAP (Kaneva *et al.,* 2015).

Jika kita mengukur baik apo B dan apo A-I dan mengekspresikan mereka sebagai rasio apoB/apoA-I, kita mendapatkan penanda risiko kardiovaskular yang kuat. Pasien dengan rasio yang lebih tinggi berarti apoB (LDL) meningkat dan / atau apo A-I (HDL) rendah dan dengan demikian meningkatkan risiko. Dengan menggabungkan kedua penanda dalam rasio, kita mendapatkan sinergi dan peningkatan daya prediksi (Yusuf et al, 2004; Mashabi, 2019).

Hasil dari studi prospektif studi termasuk AMORIS dan studi MONICA/KORA27, menunjukkan bahwa rasio Apo B/Apo A-I merupakan indeks yang berguna dari resiko fatal dan nonfatal MI (Gambar 4). Keseluruhan hasil juga menyarankan rasio ini, di hampir semua kasus, lebih baik dari cara konvensional menggunakan LDL-C dan bermacam rasio lipid lainnya (Waldius et al, 2006; Mashabi, 2019).



Gambar 4. Hubungan antara rasio ApoB dan ApoA-I dengan risiko terjadinya infark miokard

Tingginya nilai ApoB dan tingginya rasio ApoB/Apo A-I sering ditemukan pada subjek obesitas dan banyak dari mereka masuk kedalam kriteria sindrom metabolik. Konsep ini memiliki keuntungan lebih lanjut dengan ditemukannya hubungan yang erat antara resiko ApoB/Apo A-I rasio dan stroke serta manifestasi dari penyakit aterosklerotik seperti kerusakan jantung, aneurisma aorta dan kerusakan ginjal (Waldius, 2006; Mashabi 2019).

Beberapa studi telah mencari *cut-off* dari pada rasio ApoB /ApoA-I akibat kesulitan para dokter untuk mengingat dan mengikuti semua *cut-off* dari rasio apoB / Apo A-I, study yg dilakukan oleh *Wallenfeldt et al* (2004)

pada penelitiannya menggunakan *cut off* yang disarankan yaitu 0.90 untuk rasio ApoB/Apo A-I, subjek dengan nilai diatas limit memiliki perubahan pada penebalan arteri carotid intima media dari mereka dengan ratio dibawah nilai cut-off. *Lind et al* (2006) melakukan follow up pada pasien umur 50 tahun, dengan 462 subjek yang berkembang dari *myocardial Infarction (MI).* menggunakan cut off rasio ApoB/ApoA-1 ≥ 0,9. (Wallenfeldt et al, 2004; Lind et al, 2006)

C. PENGUKURAN KADAR APO-B/APOA-I

Pengukuran lipid serum yang paling relevan adalah kolesterol total, trigliserida dan fraksionasi kolesterol menjadi fraksi HDL dengan kalkulasi fraksi LDL kolesterol. Selain itu, laboratorium klinik sekarang memiliki kemampuan untuk mengukur apolipoprotein A1 (ApoA1) dan apolipoprotein B (ApoB) dalam sampel serum. Asam lemak bebas yang juga disebut asam lemak nonesterifikasi dan fosfolipid biasanya tidak diukur dalam serum kecuali pada kasus-kasus penyakit metabolik tertentu.

Pemeriksaan kadar apolipoprotein B serum dapat dilakukan baik dengan menggunakan metode *immunoturbidimetry* dan *immunonephelometric* maupun metode *integra* termasuk *radial immunodiffusion, electroimmunoassay, radioimmunoassay* (RIA), *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), *immunonephelometric assay* dan *immunoturbidimetric assay*. Metode untuk mengukur ApoB sudah distandarisasi secara internasional oleh *World Health Organization-*

International Federation of Clinical Chemistry (WHO-IFCC). Apolipoprotein A1 diukur secara rutin menggunakan *immunoassay* seperti ELISA atau *nephelometry.* (Sniderman et al., 2012).

a. Immunoturbidimetri dan immunonephelometri

Immunoturbidimetri dan immunonephelometri baik dalam mengukur kekeruhan sampel untuk menentukan kadar dari suatu analit. Setelah penambahan reagen tes, antibody dan cluster antigen membentuk kompleks imun yang mengendap dan meningkatkan kekeruhan sampel. Ketika cahaya dilewatkan melalui larutan reaksi cahaya sebagian diserap oleh sampel dan sisanya melewati sampel. Immunoturbidimetri mengukur absorbansi cahaya oleh sampel, sedangkan nephelometri mengukur cahaya yang tersebar pada sudut tetap. Kadar analit ditentukan oleh perbandingan dengan kalibrator dari konsentrasi yang diketahui. Immunoturbidimetri sangat ideal untuk mendeteksi protein, konsentrasi analit berbanding terbalik dengan sinar cahaya yang ditransmisikan. Nephelometri lebih sensitif dibandingkan dengan immunoturbidimetri. Nephelometri adalah alat analisa yang khusus hanya mampu melakukan jenis pemeriksaan ini saja. Selain itu nephelometri lambat, memilki biaya operasional yang tinggi dan memerlukan tenaga yang terlatih. Test immunoturbidimetri dilakukan pada analisis klinis rutin yang serbaguna, cepat, hemat biaya dan menawarkan stabilitas reagen. Keuntungan utama dari nephelometri adalah kepekaannya, namun lateks yang disempurnakan pada imunoturbidimetri telah menutup kesenjangan ini.

Tes immunoturbidimetri merupakan alternatif semakin diterimanya tes ini untuk pengukuran protein spesifik (Sniderman et al., 2012).

Pengaruh penyimpanan spesimen untuk ApoB stabil setidaknya 4 minggu dalam lemari pendingin, tetapi untuk ApoA-I dapat disimpan sedikit lebih lama dari ApoB. Pembekuan dan pencairan berulang dapat merusak sampel, terutama pada ApoB. Oleh karena itu penggunaan spesimen serum yang segar di anjurkan untuk kedua tes (Sniderman et al., 2012).

Saat ini telah dikembangkan model statistik untuk menghitung Apo AI berdasarkan *Vertikal Auto Profile* (VAP). Rumus untuk menghitung ApoA-I ini dikembangkan dengan *stepwise forward multiple linear regression*. Penelitian menggunakan metode ini telah dilakukan oleh Atherotech. Mereka meneliti rasio ApoB/Apo A-I menggunakan metode ini. Rumus ini diverifikasi dengan membandingkannya dengan *direct* ApoA-I menggunakan 1058 sampel. Perbandingan rasio ApoB/Apo A-I juga dihitung dengan pengukuran *direct* ApoB, kemudian di hitung rasionya menggunakan 842 dari 1058 sampel. Hasilnya, menyatakan bahwa rasio ApoB/Apo AI dapat diukur menggunakan VAP kolesterol test tanpa biaya tambahan (Kulkarni, 2007; Mashabi 2019).

VAP Calculated Apo AI =[(2.4591*HDL3)+(0.611* HDL2)+(0.555*VLDL) + 33.75].

b. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) merupakan suatu teknik biokimia untuk mendeteksi kehadiran antibodi atau antigen dalam suatu sampel. ELISA dipakai untuk pengujian semua antigen, hapten atau antibody. Prinsip kerja dari teknik ELISA adalah berdasarkan reaksi spesifik antara antibody dan antigen dengan menggunakan enzim sebagai penanda (marker). Enzim tersebut akan memberikan suatu tanda terdapatnya suatu antigen jika antigen tersebut sudah bereaksi dengan antibodi. Reaksi tersebut memerlukan antibody spesifik yang berikatan dengan antigen (Baker dkk, 2007).

Teknik ELISA didasarkan pada reaksi spesifik antara antigen dengan antibodi yang memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi dengan menggunakan enzim sebagai indikator. Prinsip dasar ELISA adalah analisis interaksi antara antigen dan antibodi dengan menggunakan enzim sebagai penanda reaksi (Yusrini 2005). Prinsip kerja ELISA adalah adanya ikatan antara antigen dan antibodi kompleks dengan penambahan substrat tertentu dan enzim peroksida yang akan memberikan perubahan warna pada hasil yang positif (Azwar 1985).

ELISA memiliki 4 teknik yaitu *direct* ELISA, *indirect* ELISA, *sandwich* ELISA dan *competitive* ELISA. *Direct* ELISA merupakan metode ELISA yang paling sederhana. *Direct* ELISA digunakan untuk mengukur konsentrasi antigen pada sampel. *Direct* ELISA mendeteksi antigen dengan cara

mengikat antigen dengan antibodi yang telah dilabel seara langsung dengan enzim. Reaksi pengikatan tersebut terjadi secara spesifik. *Diret* ELISA memiliki keuntungan diantaranya lebih cepat karena prosedur dan reagen yang dibutuhkan lebih sedikit (Elisa, 2017).

Indirect ELISA banyak digunakan untuk mengukur konsentrasi antibodi. Enzim diikatkan pada antibodi sekunder yang berikatan dengan antibodi primer. Antibodi sekunder biasanya adalah antispeies antibody dan sering dipakai antibody poliklonal. *Indirect* ELISA memeiliki keuntungan diantaranya sensitivitasnya tinggi dan lebih hemat karena membutuhkan antibody berlabel yang lebih sedikit (Elisa, 2017).

Sandwich ELISA dicirikan oleh antibodi penangkap antigen yang diikatkan pada fase padat. Teknik tersebut terdiri dari dua macam, yaitu *direct sandwich* ELISA dan *indirect sandwich* ELISA. Antibodi penangkap pertama kali diletakkan ke dalam *well* kemudian antigen dari darah atau urin ditambahkan ke dalam *well* sehingga berikatan dengan antibodi penangkap. Jika ke dalam *well* langsung ditambahkan antibodi detektor yang telah dilabel enzim maka disebut dengan *direct sandwich* ELISA, sedangkan apabila ditambahkan antibodi detektor yang tanpa dilabel enzim terlebih dahulu disebut dengan *indirect sandwich* ELISA (Berg 2002). Prosedur ini memiliki keuntungan diantaranya spesifitasnya tinggi, dapat digunakan untuk sampel kompleks dan sensitif (Elisa, 2017).

Competitive ELISA adalah teknik paling kompleks yang digunakan untuk mengukur konsentrasi antigen atau antibodi dalam sampel dengan mengobservasi campur tangan pada output sinyal yang diinginkan. Teknik ini sering digunakan ketika hanya ada satu antibodi tersedia untuk antigen yang diinginkan atau ketika sampel sedikit dan tidak dapat diikat oleh dua antibodi yang berbeda (Elisa, 2017).

Pengamatan hasil ELISA dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Hasil ELISA secara kuantitatif dapat diamati dari nilai *optical density* (OD) yang diukur dengan menggunakan ELISA *reader*. Hasil kuantitatif diinterpretasikan dalam perbandingan dengan kurva standar (*purifikasi antigen*) agar dapat secara tepat digunakan untuk menghitung konsentrasi antigen dalam berbagai sampel (Elisa, 2017). Hasil ELISA secara kualitatif dapat diamati dengan adanya perubahan warna menjadi kuning pada reaksi pengujian jika sampel yang diuji mengandung antigen. Semakin tinggi intensitas warna yang terbentuk, maka semakin tinggi pula konsentrasi antigen pada sampel tersebut (Miller, 2006). Data ELISA biasanya digambarkan dengan nilai *optical density* (OD) dan konsentrasi log untuk menghasilkan kurva sigmodial. Hal ini dapat dilakukan dengan menggambar grafik langsung atau dengan software *MS Excel curve fitting* yang ada pada ELISA *reader* (Elisa, 2017).

D. OBESITAS

Obesitas adalah suatu keadaan kelebihan berat badan sebagai akibat dari penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Setiap orang memerlukan sejumlah lemak tubuh untuk menyimpan energi, sebagai penyekat panas, penahan guncangan organ dan fungsi lainnya. Rata-rata perempuan memiliki lemak tubuh yang lebih banyak dibandingkan laki-laki. Perbandingan yang normal antara lemak tubuh dengan berat badan adalah sekitar 25-30% pada perempuan dan 1823% pada laki-laki. Perempuan dengan lemak tubuh lebih dari 30% dan laki-laki dengan lemak tubuh lebih dari 25% dianggap mengalami obesitas. Obesitas merupakan faktor risiko penyakit metabolik. Obesitas diketahui menjadi salah satu faktor risiko munculnya berbagai penyakit degeneratif seperti penyakit jantung dan stroke. Penyakit-penyakit tersebut merupakan penyebab kematian terbesar penduduk dunia, terutama pada kelompok usia lanjut. Obesitas dapat dicegah dengan aktivitas fisik, diet, obat-obatan dan operasi (Lahino, 2014).

Obesitas timbul karena jumlah kalori yang masuk melalui makanan lebih banyak daripada kalori yang dibakar, keadaan ini bila berlangsung bertahun-tahun akan mengakibatkan penumpukan jaringan lemak yang berlebihan dalam tubuh, sehingga terjadilah obesitas. Misalnya satu batang coklat sehari yang dikonsumsi, ini setara dengan kelebihan 100 kalori per hari, bila berlangsung terus menerus, akan berakibat penambahan 5 kg berat badan dalam 12 bulan, atau lebih dari 50 kg dalam 10 tahun. Disamping itu,

keadaan lingkungan seseorang dan faktor keturunan juga berpengaruh akan timbulnya obesitas. Obat-obatan tertentu, beberapa hormon tertentu yang mempengaruhi nafsu makan seseorang dapat pula menimbulkkan obesitas (Husnah, 2012).

1. Definisi

Obesitas merupakan penyakit kompleks, multifactorial yang berkembang akibat faktor gen dan faktor lingkungan. Pada saat ini, presentase penduduk yang mengalami obesitas meningkat di berbagai Negara. Definisi obesitas yaitu berdasarkan index masa tubuh (IMT) dan dikatakan obesitas apabila memiliki IMT 30 atau lebih.

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Tinggi Badan (m)}^2}$$

Umumnya laki-laki memiliki IMT lebih tinggi dari pada perempuan, salah satu kekurangan dari pengukuran IMT dalam merelasikan penyakit yang terkait obesitas adalah tidak mempresentasikan jumlah lemak atau otot seseorang, maupun distribusi lemak pada tubuh.

Pembagian kategori obesitas berdasarkan IMT ditunjukkan padaTabel 2

Tabel 2: Definisi Obesitas oleh WHO (2008).

Klasifikasi	IMT (Kg/m²)
Normal	18,5 ± 24,9
Overweight	25 ± 29,9
Obesity, Grade I	30 ± 34,9
Obesity, Grade II	35 ± 34,9
Obesity, Grade III	40 ±

Sumber : WHO 2008.

Akumulasi dalam jumlah yang tinggi pada jaringan lemak di abdomen, terutama pada jaringan lemak viseral (intraabdominal) memicu risiko untuk menderita penyakit terkait obesitas. Lingkar pinggang merupakan pengukuran yang mudah dan informatif yang menggambarkan jumlah lemak total pada abdomen. Lingkar pinggang yang dapat menimbulkan risiko penyakit terkait obesitas di Asia yaitu apabila linggar pinggang pada laki-laki ≥90 cm dan ≥80 cm untuk perempuan yang disebut sebagai obesitas sentral.

Klasifikasi obesitas berdasarkan IMT menurut kriteria asia ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3: Klasifikasi Obesitas Berdasarkan IMT Menurut Kriteria Asia

Klasifikasi	IMT
Berat badan kurang	<18,5
Kisaran Normal	18,5-22,9
Berat badan lebih	>23,0
Beresiko	23,0-24,9
Obes I	25,0-29,9
Obes II	>30,0

Sumber : WHO 2000.

2. Epidemiologi

Data dari *American Heart Association* tahun 2014 memperlihatkan prevalensi dari berat badan berlebih dan obesitas pada populasi di Amerika adalah 154.7 juta orang yang berarti 68.2 % dari populasi di Amerika Serikat yang berusia lebih dari 20 tahun. Populasi dengan kadar kolesterol ≥ 240 mg/dl diperkirakan 31.9 juta orang (13.8 %) dari populasi. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15.9 % populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22.9 % mempunyai kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11.9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl), prevalensi obesitas pada remaja adalah sebesar 7,3%. Sementara itu prevalensi obesitas pada laki-laki dewasa adalah sebesar 19,7% dan prevalensi obesitas pada perempuan dewasa adalah sebesar 32,9% (Kemenkes, 2013).

Obesitas memicu adanya dislipidemia yang merupakana faktor risiko primer untuk PJK, stroke, atau masalah sirkulasi darah lainnya dan mungkin berperan sebelum faktor risiko utama lainnya muncul. Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko untuk

stroke iskemia. Grundy dkk menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan risiko relatif untuk penyakit jantung koroner sebesar 30 % (Go & Mozzaffarian, 2014).

3. Etiologi

Obesitas merupakan hasil dari pemasukan energy yang terlalu banyak atau penggunaan energi yang terlalu sedikit, atau kombinasi dari keduannya.

a. Pemasukan Energi

Energi merupakan turunan dari makanan dan minuman berupa lemak, karbohidrat dan protein. Karbohidrat dan protein memiliki energi lebih sedikit per-unit nya di bandingkan dengan lemak. Mekanisme regulasi tubuh terhadap karbohidrat dan protein relatif terbatas, sedangkan lemak dapat disimpan tubuh dalam jumlah yang besar (Östman, 2004; Lahino, 2014).

Beberapa negara dengan banyak penduduk obesitas memiliki presentase lemak pada makanan sehari-hari yang cukup tinggi. Alkohol memiliki kandungan energi lebih rendah daripada lemak akan tetapi dua kali lebih banyak daripada protein dan karbohidrat. Telah terdokumentasi bahwa konsumsi alkohol menyebabkan obesitas maupun obesitas sentral (Guyton, 2006; Lahino, 2014).

Konten energy per gram :

1. Karbohidrat = 17 kJ/4 kcal
2. Lemak = 38 kJ/9 kcal
3. Alkohol = 29 kJ/7 kcal

b. Penggunaan Energi

Energi digunakan melalui generasi panas tubuh yang berasal dari metabolisme dan melalui aktivasi fisik. Produksi panas normalnya melebihi yang diperlukan untuk menjaga panas tubuh. Aktivasi fisik tingkat rendah (berjalan) menggunakan energi 50% lebih besar daripada duduk diam atau istirahat, sedangkan untuk aktivitas tinggi seperti jogging menggunakan energi tiga atau empat kali lebih tinggi daripada duduk atau istirahat (Lahino, 2014).

Aktivitas fisik memiliki efek mengurangi nafsu makan dan membentuk kondisi yang lebih baik untuk meregulasi pemasukan makanan. Maka dari itu aktivitas fisik dapat mencegah insiden obesitas dengan menurunkan angka IMT (Lahino, 2014).

4. Faktor Risiko

Obesitas merupakan penyakit multifaktoral yang di antaranya dipengaruhi oleh genetik maupun lingkungan. Kombinasi antara akses untuk mendapatkan makanan dan gaya hidup turut berkontribusi dalam peningkatan insidensi obesitas (Lahino, 2014).

Gen mempengaruhi variasi adiposit tubuh. Peran gen yaitu dalam regulasi hipotalamus terhadap perilaku makan, termasuk gen leptin, gen *pro-opiomelanocortin* (PMOC) dan gen *melanocortin-4-receptor* (MC4R). Obesitas menurun dalam keluarga berkaitan dengan adanya mutasi genetik maupun asupan makan dan pola olah raga yang sama. 20-25% data

penelitian menyatakan bahwa obesitas disebabkan oleh faktor genetik (Gummesson, 2009).

Obesitas juga dipengaruhi oleh budaya, hal ini berkaitan dengan ketersediaan dan komposisi dari makanan dan perubahan tingkat aktivitas fisik. Misalnya pada lingkungan industri, obesitas banyak dijumpai pada perempuan dengan golongan ekonomi menengah kebawah, sedangkan di negara yang belum berkembang, obesitas banyak dijumpai pada perempuan yang sosial ekonominya menengah keatas. Sedangkan obesitas pada anak-anak berhubungan dengan intensitas anak menonton televisi. Waktu tidur juga merupakan faktor risiko obesitas. Waktu tidur yang tidak cukup dapat menyebabkan peningkatan obesitas (Fauci et al, 2008).

Gangguan hormonal juga turut mempengaruhi walaupun keadaan ini masih jarang ditemui, namun adakalanya obesitas disebabkan oleh *endocrine disorder*, seperti pada *Sindroma Cushing,* hiperaktivitas adrenokortikal, hipogonadisme, dan penyakit hormon lain (Fauci et al, 2008).

5. Patofisiologi

a) Regulasi Neuronal

Pusat pengaturan asupan makan terdapat pada hipotalamus. Nukleus lateral dari hipotalamus sebagai pusat makan dan nukleus ventromedial merupakan pusat kenyang. Nukleus paraventrikular, dorsomedial, dan arkuata juga turut berpengaruh pada regulasi makan (Gatineau, 2011).

Nukleus arkuata memiliki dua macam neuron yang penting dalam nafsu makan dan penggunaan energi yaitu: (1) neuron *pro-opiomelanocortin* (POMC) yang memproduksi *α-melanocyte stimulating hormone* (α-MSH) dan *cocaine-and-amphetamine transcript* (CART) dan (2) neuron yang memproduksi *orexigenic substance neuropeptide Y* (NPY) dan *agouti-related protein* (AGRP) (Gatineau, 2011).

Regulasi kuantitas asupan makan dapat di bagi menjadi regulasi jangka pendek dan regulasi jangka panjang. Regulasi jangka pendek yang mencegah makan berlebihan setiap kali makan dan regulasi jangka panjang yang menjaga kuantitas dari energi yang di simpan di dalam tubuh (Fauci et al, 2008).

Regulasi jangka pendek di inisiasi ketika traktus digestif terutama lambung dan duodenum terdistensi yang akan mengirimkan sinyal inhibisi ke pusat makan. Salah satu contohnya ialah kolesistokinin (CCK) yang berespon ketika lemak memasuki duodenum dan memberi sinyal untuk menekan asupan makan. Regulasi jangka panjang berupa pelepasan hormon peptida dari adiposit, leptin. Ketika jumlah adiposit banyak, makan pelepasan leptin pun akan banyak. Leptin yang bersirkulasi ke otak dan melewati sawar darah otak dan bertemu reseptor dari neuron POMC (Lahino, 2014).

b) Genetik

Faktor genetik berperan dalam insiden obesitas, contohnya dalam keluarga. Kontribusi faktor genetik pada obesitas yaitu dengan menyebabkan

abnormalitas pada (1) satu atau lebih jalur yang meregulasi pusat makan (2) penggunaan energi dan penyimpanan lemak (Lahino, 2014).

mutasi monogenik juga dapat terjadi pada gen yang meregulasi asupan makan seperti : (1) mutasi pada MCR-4 (paling sering ditemukan) (2) defisiensi leptin kongenital yang disebabkan oleh mutasi gen leptin (jarang ditemukan) dan (3) mutasi pada reseptor leptin (sangat jarang) (Guyton, 2006).

c) Adiposit

Adiposit juga dikenal sebagai liposit dan sel lemak yaitu sel yang menyusun jaringan adiposa yang tersusun dari sel prekursor adiposit, sel stroma- vaskular, sel imun dan sel saraf. Fungsi utama menyimpan energi dalam bentuk lemak dan sebagai organ endokrin. Jaringan adiposa berperan penting dalam perkembangan keadaan obesitas maupun komplikasi metabolik (Lahino, 2014).

Terjadinya kelebihan kapasitas penyimpanan pada jaringan adiposa atau saat jaringan adiposa tidak berfungsi secara normal, maka akan terjadi peningkatan asam lemak di sirkulasi serta akumulasi trigliserida pada organ seperti hati, otot, jantung dan sel beta pankreas. Gangguan pada lipolisis (mengubah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol) dapat menyebabkan penurunan kapasitas adiposit dalam menjauhkan lipid dari sirkulasi dan jaringan perifer. Enzim penting dalam lipolisis adiposit yaitu hormon sensitif

lipase dan adiposa trigliserida lipase serta hormon regulator utama, katekolamin dan insulin (Lahino, 2014).

d) Obesitas Viseral

Obesitas viseral merupakan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, disebut obesitas viseral karena penimbunan lemak terjadi di dalam rongga perut (abdomen), tepatnya disekitar omentum usus (visceral). Dapat menimbulkan berbagai penyakit degeneratif seperti jantung eskemi, stroke dan kerusakan tulang pada lansia, juga merupakan prediktor kuat untuk diabetes mellitus tipe 2, faktor risiko penyakit kardiovaskular dan infark miokardium daripada obesitas umum (Gummesson, 2009).

Jaringan adiposa viseral memiliki kandungan yang berbeda dari jaringan lemak subkutan. Salah satu contohnya lipolisis terjadi lebih banyak pada penyimpanan lemak viseral dibandingkan dengan lemak subkutan akibat adanya letak variasi dari reseptor insulin, katekolamin dan adenosin. Perbedaan lainnya yaitu pada lemak viseral terdapat jaringan limfoid seperti nodus limfatik pada jaringan lemak mesenterik dan *milky spot* pada omentum. Selain itu pada jaringan adiposa viseral memiliki lebih banyak sitokin, immunoglobulin dan faktor komplemen yang menunjukkan peran aktif dari sistem imun. Adiposit omentum dan mesenteri berinteraksi kuat dengan sel imun seperti sel dendritik dan makrofag (Gummesson, 2009).

6. Komplikasi Obesitas

Permasalahan utama dari obesitas adalah obesitas bukanlah merupakan variasi jinak, namun memiiki komplikasi sejumlah penyakit akibat dari obesitas. Hubungan ini di temukan dari banyaknya perubahan metabolik dan hormonal yang berkontribusi atau merupakan turunan dari kelebihan jaringan lemak. Sebagai contoh yaitu rendahnya kesanggupan sistem kardiorespirasi yang dapat menjadi prediktor dari penyakit kardiovaskular dan kematian. Terdapat beberapa penyakit yang berhubungan langsung dengan kondisi obesitas ini, diantaranya adalah: (Gardner, 2007).

a. Diabetes Melitus Tipe 2

Risiko DM tipe 2 meningkat seiring dengan peningkatan BMI pada populasi secara umum. Yang menghawatirkan ialah tingginya angka diabetes pada anak dan remaja yang mengalami obesitas atau *overweight* berupa DM tipe 1. Diabetes tipe 2 jarang di temukan pada anak dan remaja pada dekade ini, namun seiring berjalan nya waktu angka kejadian DM tipe 2 turut meningkat pada anak- anak (Gardner, 2007).

Patogenesis dari perubahan yang tidak biasa ini dikaitkan dengan peningkatan prevalensi julah anak dengan obesitas, gaya hidup sedentari, atau faktor diet spesifik yang sulit di hiraukan. Apabila angka ini terus meningkat, maka yang akan terjadi berupa permasalahan kesehatan seperti

penyakit jantung prematur, penyakit vaskular perifer, gagal ginjal, kebutaan, disfungsi ereksi. Bahkan menurut beberapa studi menyatakan bahwa angka kelangsungan hidup menjadi lebih pendek pada anak dan remaja di Amerika akibat obesitas dan komplikasinya (Gardner, 2007).

b. Hipertensi

Tekanan darah tinggi merupakan kondisi keseharian yang berkaitan erat dengan obesitas atau *overweight* di US. Risiko hipertensi bertingkat sesuai dengan tingkatan dari obesitas (kelas 1,2 atau 3). Serta turut berpengaruh pertambahan usia, walalupun pada masyarakat dengan berat badan normal (Gardner, 2007).

c. Hiperlipidemia dan Dislipidemia

Hubungan antara obesitas dan kolesterol darah yang tinggi bersifat moderat. Lain hal nya dengan lipid darah lain seperti hipertrigliseridemia, rendahnya kolesterol HDL dan komposisi lipoprotein yang berubah yang lebih kuat. Perbedaan trig liserida serum antara individu dengan BMI kurang dari 21 dan lebih dari 30 berkisar antara 65 mg/dL (perempuan) dan 62-118 mg/dL (laki-laki) (Gardner, 2007).

d. Stroke dan Penyakit Jantung Arterosklerosis

Prevalensi penyakit jantung koroner memiliki kecendurungan signifikan dengan BMI pada kedua gender pada semua usia. Selain itu peningkatan

insiden dari kejadian gangguan atau penyakit serebrovaskular turut berhubungan dengan obesitas (Gardner, 2007).

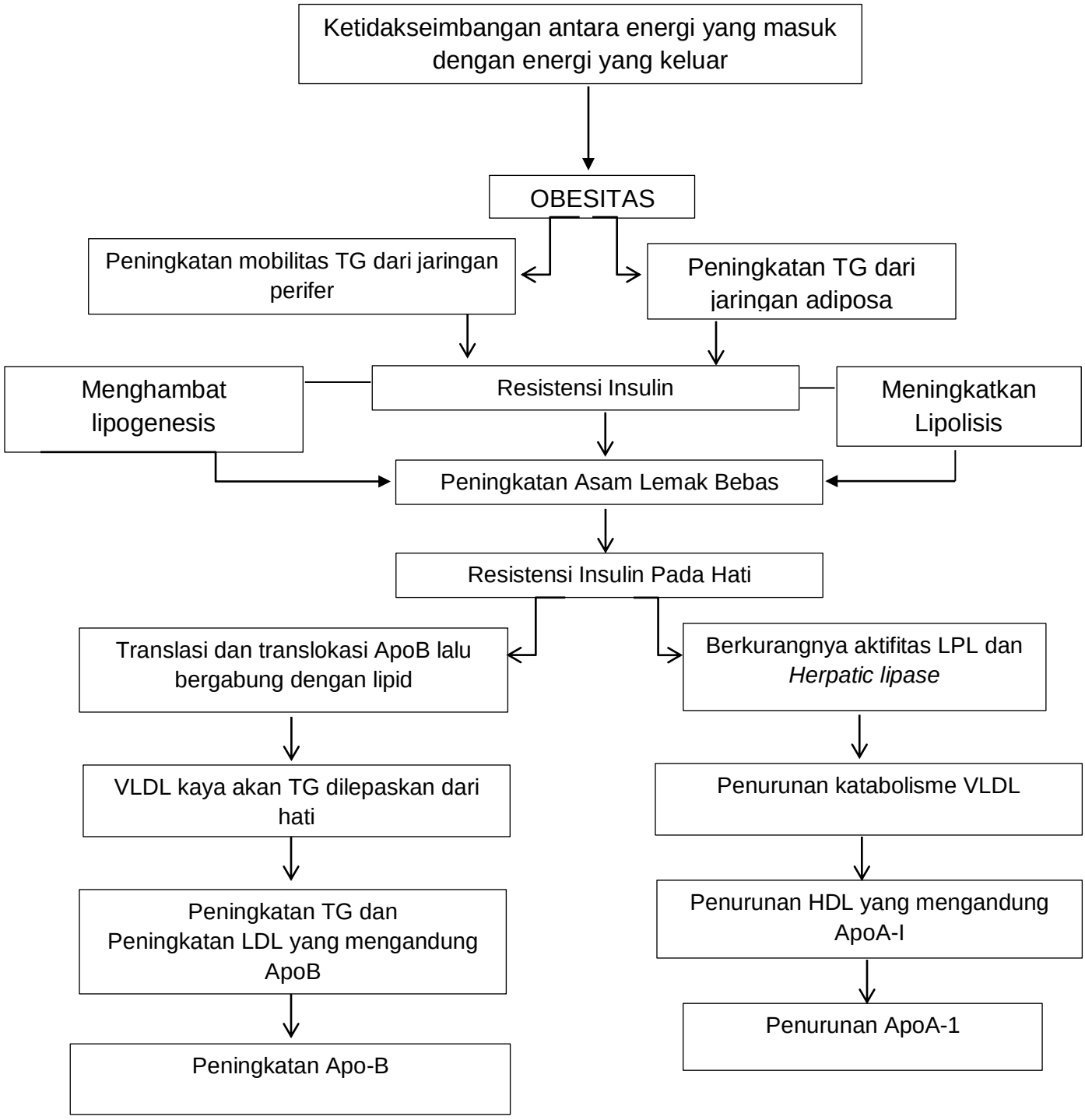
Komplikasi medis yang berhubungan dengan obesitas ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Komplikasi Medis yang Berhubungan dengan Obesitas.

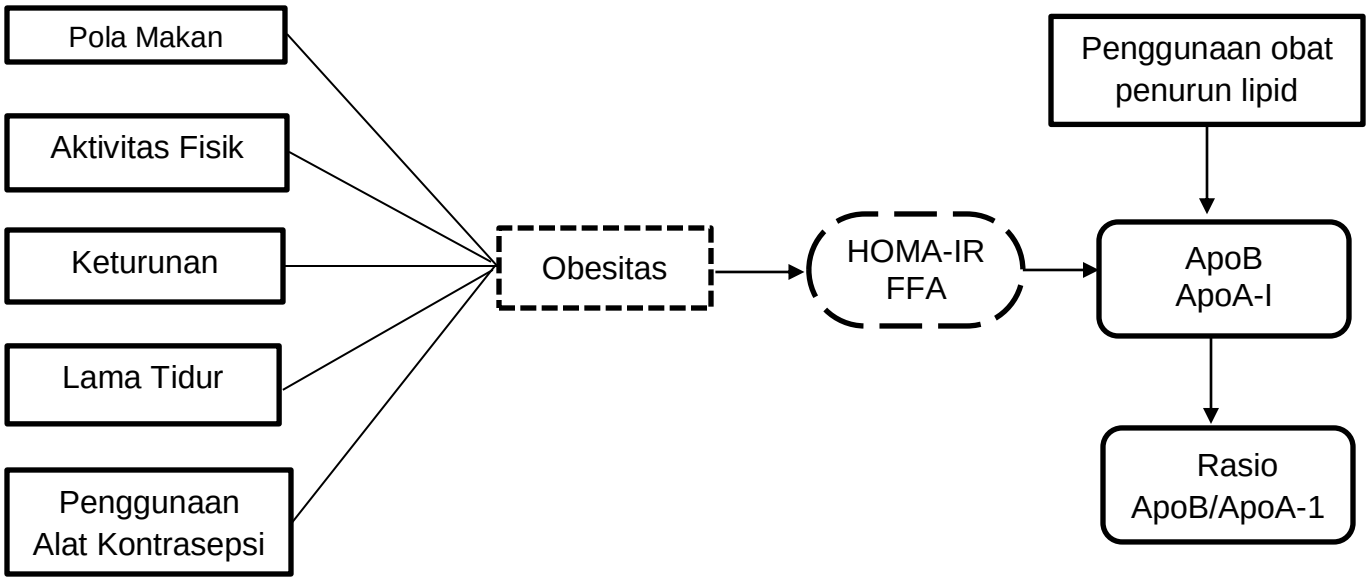
sistem	Komplikasi Obesitas
Gastrointestinal	Kolelitiatis, pankreatitis, hernia abdomen, GERD.
Metabolik	*Metabolic syndrome,* resistensi insulin, toleransi glukosa
Endokrin	terganggu, DM tipe 2, dislipidemia, sindrom ovarium polikistik
Kardiovaskuler	Hipertensi, penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, aritmia, cor pulmonale, stroke iskemik, thrombosis vena dalam, emboli paru.
Respirasi	Abnormalitas fungsi paru, *obstructive sleep apnea,* sindrom hipoventilasi obesitas.
Muskuloskeletal	Osteoarthritis, *gout arthritis, low back pain.*
Ginekologi	Menstruasi abnormal, infertilitas.
Genitourinaria	*Urinary stress incontinence.*
Opthalmologi	Katarak
Neurologi	Hipertensi intrakranial idiopatik (pseudotumor cerebri)
Kanker	Esophagus, kolon, empedu, prostat, payudara, uterus, serviks, ginjal.

Sumber : Lahino, 2014.

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

: Variabel bebas

: Variabel terikat

: Variabel antara

: Variabel perancu

G. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Hipotesis Nol (Ho)

   Tidak ada hubungan antara kadar ApoB/ApoA-1 terhadap keadaan obesitas.

2. Hipotesis Alternatif (Ha)

   Semakin obesitas, semakin tinggi rasio ApoB/ApoA1.