

TESIS

**ANALISIS KADAR HEPCIDIN PADA OBESITAS SENTRAL
DAN NON OBESITAS SENTRAL**

*ANALYSIS OF HEPCIDIN LEVELS IN CENTRAL AND NON
CENTRAL OBESITY*

**IDA MAWADDA RASYID
P062191016**



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

**ANALISIS KADAR HEPCIDIN PADA OBESITAS SENTRAL
DAN NON OBESITAS**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan Diajukan oleh

IDA MAWADDA RASYID

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS KADAR HEPCIDIN PADA OBESITAS SENTRAL DAN
NON OBESITAS SENTRAL**

Disusun dan diajukan oleh

IDA MAWADDA RASYID

Nomor Pokok : P062191016

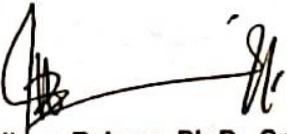
Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 07 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)
NIP : 1984 0714 2010 12 1008


dr. Ulong Bahrin, Ph.D., Sp.PK. (K)
NIP : 1968 0518 1998 02 2001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 1977 0121 2003 12 2003


KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PASCASARJANA
Dr. dr. Japaljudin Jompa, M.Sc
NIP : 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Ida Mawadda Rasyid
Nomor Mahasiswa : P062191016
Program Studi : Ilmu Biomedik (Kimia Klinik)
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Analisis Kadar Hepcidin Pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain dan bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Juli 2021

Yang menyatakan



Ida Mawadda Rasyid

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb...

Alhamdulillah puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas segala rahmat dan hidayah-Nya telah memberikan kesabaran, kekuatan, dan keikhlasan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul : " Analisis Kadar Hecpidin Pada Obesitas Dan Non Obesitas Sentral ". Shalawat serta salam kita kirimkan kepada Nabi Muhammad SAW, beserta Keluarga dan Sahabat setianya, karena dengan syafaat dari beliau kita dapat terbebas dari zaman kejahiliyahan.

Dalam penyusunan tesis ini sangat banyak hambatan, serta kekurangan yang senantiasa mengiringi perjalanan penulis hingga Tesis ini terselesaikan sebagaimana mestinya. Untuk itu, dengan penuh kerendahan dan ketulusan hati penulis mengucapkan 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. dr. Ika Yustisia, M.Sc** selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarja Universitas Hasanuddin Makassar

3. **Yth. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)** selaku Ketua Komisi Penasehat yang dengan penuh keikhlasan dan ketulusan telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam membimbing penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
4. **Yth. dr. Uleng Bahrun, Ph.D, Sp.PK (K)** selaku Anggota Komisi Penasehat yang dengan penuh keikhlasan dan ketulusan telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam membimbing penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. **Yth. Dr. dr. Alfian Zainuddin, MKM, Yth. Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes** dan **Yth. Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD. KEMD**, selaku penguji yang telah memberikan arahan, masukan dan bimbingan selama penyelesaian Tesis ini.
6. Kepala Instansi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Perguruan Tinggi Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) beserta seluruh staf laboratorium yang sangat membantu dalam pengumpulan sampel penelitian.
7. Seluruh dosen dan staf konsentrasi Kimia Klinik Program Studi Ilmu Biomedik yang telah mendidik, membagikan ilmu dan pengalaman selama penulis menempuh pendidikan di Sekolah Pascasarja Universitas Hasanuddin yang telah membantu administrasi penulis selama menempuh pendidikan.
8. Teman seperjuangan “Kimia Klinik angkatan 2019” Asni Ramayana Tina, S.ST, Chika Pratiwi, S.ST dan Nuril Sofiantin, S.Tr. A.K, serta

semua teman – teman yang telah terlibat dalam penelitian ini. Terima kasih untuk kebersamaan, kekompakan, kerja sama dan dorongan semangat selama penulis menempuh pendidikan S2.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada orang tua tercinta, Ayahanda H. Abd. Rasyid Hinar, S.Pd. SD dan Ibunda tercinta Hj. Nurmi Tahir, S.Pd. SD atas do'a yang tulus, kasih sayang dan dukungan selama ini. Terima kasih juga kepada suami tercinta Giffar Andika Muhlisi, S.Tr.A.K, kakak – kakak saya Kasyful Anwar Rasyid, S.Pd, Nurfadhilah Rasyid, S.Hum., S.Pd, Nurzakiah Rasyid, S.Farm dan untuk adik saya satu – satunya Muh. Umar Rasyid yang selalu memberi dukungan serta do'a untuk penulis.

Akhir kalam, penulis menyadari banyak kekurangan, baik isi maupun cara penyajian dalam tesis ini. Oleh karena itu, kritik dan saran penulis harapkan demi kesempurnaan penulisan di masa-masa selanjutnya dan semoga tugas akhir ini dapat menjadi sesuatu yang berguna bagi kita semua. Semoga Rahmat dan Hidayah-Nya selalu tercurah kepada kita semua. Amiin .

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh...

Makassar, 23 Agustus 2020

IDA MAWADDA RASYID

ABSTRAK

IDA MAWADDA RASYID. *Analisis Kadar Hecpidin pada Obesitas dan Nonobesitas Sentral* (dibimbing oleh Uleng Bahrin dan Liong Boy Kurniawan).

Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar hepcidin pada obesitas dan nonobesitas sentral.

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*. Subjek adalah laki-laki dan perempuan usia $\geq 18 - 40$ tahun serta memenuhi kriteria inklusi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa berdasarkan analisis statistik terbukti tidak ada perbedaan yang berarti pada kadar hepcidin kelompok obesitas sentral dan nonobesitas sentral ($p = 0,142$). Hasil uji korelasi Spearman membuktikan tidak ada korelasi yang berarti antara LP dengan hepcidin ($r = 0,076$, $p = 0,643$). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar hepcidin antara subjek obesitas sentral dan subjek nonobesitas sentral dan tidak terdapat korelasi bermakna antara LP dan kadar hepcidin pada subjek dengan obesitas sentral.

Kata kunci: obesitas sentral, lingkaran pinggang, hepcidin



ABSTRACT

IDA MAWADDA RASYID. *The Analysis of Hepcidin Content in Central and Non-Central Obesity* (supervised by Uleng Bahrun and Liong Boy Kurniawan).

The research aims to analyse the hepcidin content in the central and non-central obesity.

The research used the *cross-sectional* design. The research subjects were the males and females of $\geq 18-40$ years old, and fulfilled the inclusive criterion.

The statistical analysis result indicates that there is no significant difference in the hepcidin content of the central obesity group and non-central obesity group ($p = 0.142$). Spearman's correlation test result indicates that there is no significant correlation WC (waist circumference) and hepcidin ($r = 0.76, p = 0.643$). In the research, there is no significant difference of the hepcidin content between the central obesity subjects and non-central obesity subjects, there is no significant correlation between WC and hepcidin content in the subjects with the central obesity.

Key words: Central obesity, waist circumference, hepcidin



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	5
C. Tujuan penelitian	5
D. Hipotesis.....	6
E. Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Obesitas Sentral	
1. Definisi Obesitas Sentral	7
2. Patofisiologi Obesitas Sentral	10
3. Dampak Obesitas Sentral.....	12
4. Penilaian Obesitas Sentral	13
B. Hepcidin	13
1. Definisi	13
2. Sintesis	15

3. Mekanisme Kerja.....	16
4. Faktor Yang Mempengaruhi Aktivitas Hcpidin	18
5. Struktur Hcpidin	20
6. Peran Hcpidin Dalam Metabolisme Besi	22
7. Fungsi Hcpidin Dalam Regulasi Besi	25
8. Obesitas dan Hcpidin	26
9. Pemeriksaan Laboratorium Hcpidin	27
C. Indeks Massa Tubuh (IMT)	31
1. Definisi	31
2. Klasifikasi.....	31
3. Hubungan Hcpidin Serum Dengan IMT	32
D. Lingkar Pinggang.....	33
1. Definisi.....	33
2. Manfaat.....	33
3. Klasifikasi	33
4. Cara Pengukuran	34
a. Lingkar Pinggang	34
b. Lingkar Panggul	35
E. Kerangka Teori	37
F. Kerangka Konsep	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
A. Desain Penelitian.....	39
B. Tempat dan Waktu Penelitian	39
C. Populasi Penelitian	40
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	40
E. Perkiraan Besar Sampel	40
F. Kriteria Inklusi dan Ekslusi	41
G. Izin Subyek penelitian	42
H. Cara Kerja	42
I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium.....	43

J. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	47
K. Metode Analisis	49
L. Alur Penelitian	50

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Karakteristik Penelitian	51
2. Perbedaan Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Kelompok Obesitas Dan Non Obesitas Sentral	52
3. Perbedaan Kadar Hepcidin Pada Subjek Obesitas Dan Non Obesitas Sentral	53
4. Perbedaan Kadar Hepcidin Pada Subjek Jenis Kelamin Laki – Laki Dan Perempuan Obesitas Dan Non Obesitas Sentral	54
5. Uji Korelasi Hepcidin Dengan Lingkar Pinggang (LP) Pada Obesitas Sentral	55

B. PEMBAHASAN	56
----------------------------	----

C. RINGKASAN	60
---------------------------	----

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan	63
B. Saran	63

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
BAB II	
1.	Klasifikasi IMT Menurut WHO Kriteria Asia-Pasifik 32
2.	Kriteria Lingkar Pinggang Terhadap Etnis Dan Jenis Kelamin ...34
3.	Karakteristik Subjek Penelitian52
4.	Perbedaan Kadar Hecpidin Pada Subjek Obesitas Dan Non Obesitas Sentral.....54
5.	Perbedaan Kadar Hecpidin Pada Subejk Laki – laki Dan Perempuan Obesitas dan Non Obesitas Sentral.....55
6.	Korelasi Kadar Heocidin Dengan Lingkar Pinggang (LP) Pada Obesitas Sentral.....55

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB II	
1.	Patofisiologi Penyimpanan Dan Keseimbangan Energi 11
2.	Peran Hepcidin Dalam Hemostasis Besi 17
3.	Faktor Yang Mempengaruhi Sintesis Hepcidin 18
4.	Urutan Preptopeptida Hepcidin 84-Asma Amino 20
5.	Struktur Hepcidin Berdasarkan Nuclear Magnetic Resonance.. 21
6.	Pengaturan Besi Sistemik Oleh Hepcidin..... 25

DAFTAR SINGKATAN

BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BB	: Berat Badan
DM	: Diabetes Melitus
DMT-1	: <i>Duodenal cytochrome-1</i>
Cm	: Centi Meter
CRP	: C-Reactive Protein
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FPN1	: Ferroportin-1
HAMP	: <i>Hepatic Antimicrobial Peptidase</i>
<i>HJV</i>	: <i>Hemojuvelin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IL-1	: Interleukin 1
IL-6	: Interleukin-6
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor-1</i>
<i>JAK</i>	: <i>Janus Kinase</i>
LP	: Lingkar Pinggang
LEAP-1	: <i>Liver-Expressed Antimicrobial Peptida</i>
LiPi	: Lingkar Pinggang
LiPa	: Lingkar Panggul
MS	: <i>Mass Spectrometry</i>
m	: Meter
Min-Maks	: Minimum - Maksimum

NCEP ATP III	: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NEFA	: <i>Nonesterified Fatty Acid</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
Nramp2	: <i>Natural Resistance-associated Macrophag Protein 2</i>
NPY	: <i>Neuro Peptida Y</i>
PAGE	: <i>Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
Pg/mL	: <i>Pycogram per milli Liter</i>
RLPP	: <i>Rasio Lingkar Pinggang-Panggul</i>
RSPTN UH	: <i>Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin</i>
SELI-TOF-MS	: <i>Surface-Enhanced Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry (SELDI-TOF-MS)</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
SDS	: <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i>
TB	: <i>Tinggi Badan</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor- Alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

- LAMPIRAN 1.** Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan Dari Subyek Penelitian
- LAMPIRAN 2.** Contoh Pernyataan Persetujuan Pasien
- LAMPIRAN 3.** Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian
- LAMPIRAN 4.** Dasar Dasar Penelitian
- LAMPIRAN 5.** Surat Persetujuan Etik
- LAMPIRAN 6.** Surat Izin Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obesitas saat ini sudah menjadi permasalahan dunia bahkan *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan obesitas sebagai masalah epidemik dan memperkirakan lebih dari 1 miliar orang dewasa di seluruh dunia mengalami kelebihan berat badan dan 300 juta orang mengalami obesitas. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2013) di Indonesia menunjukkan prevalensi obesitas pada wanita dewasa usia > 18 tahun adalah 32,9 % dan pada pria dewasa 19,7% dan prevalensi obesitas sentral adalah 26,6 % (Insani et al, 2019).

Obesitas merupakan faktor resiko yang berkaitan dengan beberapa penyakit kronis yang ditandai dengan terjadinya penumpukan lemak di dalam tubuh. Penumpukan lemak ini diakibatkan oleh jumlah lemak berlebih pada jaringan lemak subkutan dan lemak viseral perut. Seseorang dapat dikatakan obesitas apabila kelebihan berat badannya mencapai lebih dari 20% dari berat normal (Kemenkes RI, 2013).

Obesitas dianggap sebagai kondisi proinflamasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan dan sekresi sitokin – sitokin proinflamasi dan adipokin, asam lemak bebas dan estrogen dari jaringan adiposa sehingga terjadinya inflamasi. Peningkatan ini merupakan faktor resiko penting yang

dapat berkontribusi dalam perkembangan sindrom metabolik dan diabetes melitus (Wang et al, 2011).

Obesitas sentral merupakan obesitas dengan tingkat inflamasi yang ringan. Obesitas sentral merupakan penumpukan lemak berlebih pada jaringan visceral yang didiagnosis menggunakan lingkaran pinggang (LP) (Moraba et al, 2016). Penumpukan lemak pada jaringan lemak visceral merupakan bentuk dari tidak berfungsinya jaringan lemak subkutan dalam menghadapi ketidakseimbangan energi pada tubuh (Tchernof Dan Despres, 2013).

Peningkatan obesitas dapat dikaitkan dengan gangguan pada metabolisme zat besi. Metabolisme besi dimediasi oleh sitokin inflamasi seperti IL-6, leptin dan protein fase akut seperti hepcidin (Abeer et al, 2014). Kadar IL-6, leptin dan hepcidin dalam darah dapat meningkat secara progresif akibat kegemukan dan obesitas (Del Giudice et al, 2009).

Hepcidin merupakan pengatur zat besi utama homeostasis besi sistemik. Besi merupakan elemen penting untuk tubuh tetapi besi bebas sangat beracun karena aktifitas redoksnya yang mengkatalisis pembentukan spesies oksigen reaktif. Konsentrasi zat besi sistemik dikontrol ketat oleh hepcidin sebagai pengatur kunci. Sehingga hepcidin mempengaruhi distribusi zat besi tubuh dengan peningkatan konsentrasi hepcidin yang mengarah pada penurunan aliran zat besi ke aliran darah dan peningkatan jumlah zat besi yang terperangkap di dalam ekspor besi sel (Villaroel, 2013).

Hepcidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan kelebihan besi. Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Studi selanjutnya pada model tikus memberikan informasi lengkap dari struktur, fungsi, dan regulasi hepcidin. Awalnya hepcidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai *liver-expressed antimicrobial peptida* (LEAP-1), selanjutnya diisolasi dari urin manusia dan diberi nama *Hepatic Antimicrobial Peptida* (HAMP). Dewasa ini hormon tersebut dikenal sebagai hepcidin karena berasal dari hati (hepar) dan berefek bakterisidal secara *in vitro* (Park CH, dkk, 2001).

Hepcidin bekerja dengan cara memodulasi pengeluaran besi seluler lewat ferroportin ke plasma dan cairan ekstraseluler. Ferroportin merupakan reseptor hepcidin dan satu-satunya eksportir besi seluler pada vertebrata. Ekspresi hepcidin dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hipoksia jaringan, anemia, eritropoiesis, cadangan zat besi dalam tubuh dan inflamasi. Saat ini hepcidin banyak digunakan sebagai penanda *non invasif* untuk kondisi inflamasi sistemik karena terjadi peningkatan ekspresi hepcidin melalui pelepasan mediator proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), adipokin, dan leptin (Katrine K, 2015).

Hepcidin diproduksi terutama oleh hati, namun banyak penelitian yang mengatakan bahwa ekspresi hepcidin juga terjadi pada jaringan lemak subkutan maupun jaringan lemak visceral meskipun dalam jumlah yang lebih sedikit, bahkan dikatakan bahwa ekspresi hepcidin yang

terdapat di jaringan ekstra hepatic lebih peka terhadap kondisi inflamasi (Ridha et al, 2014).

Terdapat beberapa cara pengukuran jaringan lemak (massa lemak) tubuh yang *non invasif* dan banyak digunakan dalam penelitian, yaitu Indeks Massa Tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang. Indeks massa tubuh atau yang biasa dikenal sebagai *Body Mass Index* (BMI), merupakan suatu konstanta yang didapatkan dari hasil pembagian antara berat badan (dalam kilogram) dan kuadrat tinggi badan (dalam meter). Lingkaran pinggang merupakan besaran panjang keliling badan seseorang pada bagian perut yang sejajar dengan pusar (Shina, 2013).

Indeks Massa Tubuh digunakan sebagai penentu keadaan obesitas yang didefinisikan sebagai kelebihan massa lemak tubuh. Pengukuran menggunakan IMT tidak dapat menggambarkan distribusi jaringan lemak visceral karena dipengaruhi oleh massa otot. Oleh karena itu digunakan pengukuran menggunakan lingkaran pinggang sebagai *cara non invasif* yang terbaik untuk menilai distribusi jaringan lemak abdomen (Michael K, 2016).

Banyak penelitian yang sudah dilakukan untuk melihat hubungan antara kadar hepcidin dengan IMT baik pada subjek dewasa maupun anak. Penelitian oleh Vuppalanchi (2014) menemukan adanya korelasi antara IMT dengan kadar hepcidin serum, semakin tinggi IMT maka makin tinggi pula kadar hepcidinya. Hal ini disebabkan tingginya kadar hepcidin pada subjek dengan IMT tinggi karena memiliki masa lemak yang lebih besar (Cepeda dkk, 2011).

Penelitian di Meksiko, defisiensi besi dapat terjadi 2 – 4 kali pada wanita dan anak – anak obesitas. Hal ini disebabkan karena pada obesitas terjadi inflamasi sehingga terjadi peningkatan kadar hepcidin yang dapat menghambat penyerapan zat besi (Cepeda dkk, 2011). Penelitian di Turki pada obesitas terjadi peningkatan kadar hepcidin dibandingkan dengan berat badan normal (Sal E dkk, 2018). Penelitian di Makassar mengenai hubungan kadar hepcidin dengan status besi pada inflamasi akibat obesitas terdapat perbedaan kadar hepcidin pada superobes dengan berat normal (Ridha et al, 2014).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu bagaimana kadar hepcidin pada obesitas sentral dan non obesitas sentral?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Analisis kadar hepcidin pada Obesitas sentral dan Non Obesitas Sentral

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar hepcidin pada obesitas sentral
- b. Diketuainya kadar hepcidin pada non obesitas sentral
- c. Diketuainya perbedaan kadar hepcidin pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.
- d. Diketuainya korelasi antara hepcidin dan Lingkar Pinggang (LP)

D. Hipotesis

1. Kadar hepcidin pada obesitas sentral lebih tinggi dari pada non obesitas sentral
2. Semakin lebar Lingkar Pinggang (LP), semakin tinggi kadar hepcidin

E. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang perbedaan kadar hepcidin pada obesitas sentral dan non obesitas sentral
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk pengembangan manajemen pasien dengan obesitas sentral
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan data dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai obesitas sentral

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas Sentral

1. Definisi Obesitas Sentral

Obesitas merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan terjadinya penumpukan lemak berlebih di dalam tubuh. 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 pada lansia juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kerusakan pada tulang dan sendi (Haley, M. J dkk, 2016).

Obesitas adalah kelebihan lemak dalam tubuh yang umumnya ditimbun dalam jaringan subkutan (bawah kulit) sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organ (Misnaderly, 2007). Obesitas merupakan keadaan yang menunjukkan ketidakseimbangan antara tinggi dan berat badan yang melampaui ukuran ideal (Sumanto, 2009).

Dalam tubuh manusia, lemak disimpan dalam jaringan adiposa (Almaster, 2010). Jaringan adiposa ini dapat dijumpai pada semua jaringan subkutan kecuali kelopak mata, penis dan dalam rongga tengkorak (Pearce, 2009). Jaringan adiposa dibagi menjadi 2 yaitu

jaringan lemak subkutan dan jaringan lemak viseral. Pada umumnya jaringan lemak subkutan terletak di bawah kulit, sedangkan lemak viseral terletak di *intra-abdominal* atau dalam perut dan berfungsi sebagai pelapis organ dalam tubuh (Tchernof dan Depres, 2013).

Obesitas erat kaitannya dengan profil lipid dan pendistribusiannya. Menurut pendistribusian lemak, obesitas dapat dibedakan menjadi 2 yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral disebabkan oleh timbunan lemak dalam rongga perut yang meliputi dinding luar usus dan bukan berupa timbunan lemak di bawah kulit perut. Lemak rongga perut ini, selain jumlahnya paling tebal, juga terjadi paling awal dalam proses kegemukan (Pujiati S, 2010).

Obesitas sentral berkaitan erat dengan peningkatan risiko penyakit degenerative, obesitas sentral ini merupakan penumpukan lemak di perut yang diukur dengan menggunakan indikator lingkaran perut. Lemak viseral merupakan lemak tubuh yang terkumpul di bagian sentral tubuh dan melingkupi organ internal. Kelebihan lemak viseral berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik (hipertensi, dislipidemia, dan diabetes tipe II), dan resistensi insulin. Suatu penelitian menyatakan bahwa seseorang yang mengalami obesitas cenderung memiliki lemak viseral tubuh yang berlebih (Sugianti, E, 2009).

Keberadaan obesitas saat ini sedang meningkat di seluruh dunia sejalan dengan kebiasaan makan yang berlebihan, makanan yang dimakan lebih banyak mengandung kalori daripada yang dapat digunakan

oleh tubuh. Kelebihan kalori tanpa diimbangi dengan pengeluaran kalori/tenaga fisik yang setara, akibatnya oleh tubuh kelebihan kalori itu akan disimpan sebagai timbunan lemak, khususnya lemak sentral (perut) (Pujiati S, 2010).

Obesitas sentral ditemukan lebih tinggi pada sampel dengan umur lebih tua. Pada umur lebih tua terjadi penurunan massa otot dan perubahan beberapa jenis hormon yang dapat menimbulkan penumpukan lemak perut. Pada umur 40 – 59 tahun seseorang cenderung mengalami obesitas dibanding dengan yang lebih muda, hal ini diduga karena kurangnya aktifitas fisik, lambatnya metabolisme tubuh dan frekuensi konsumsi makan yang lebih sering (Power dan Jay, 2008).

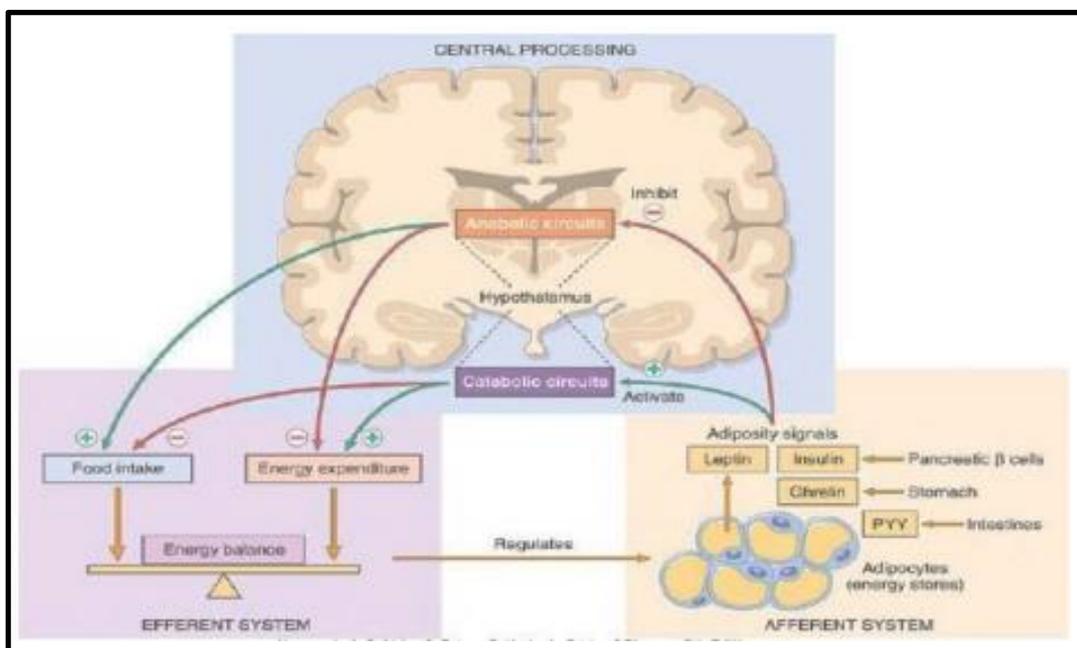
Laki – laki dikatakan mengalami obesitas sentral apabila memiliki lingkar pinggang (LP) > 90 cm dan wanita LP > 80 (WHO, 2008). Pengukuran lingkar pinggang dapat menggambarkan penimbunan lemak dalam tubuh (Sunarti dan Maryani, 2013). Hal ini dikarenakan lingkar pinggang baik pada laki – laki maupun pada perempuan berhubungan dengan lemak pada bagian subkutan dan visceral perut (Power dan Jay, 2008).

2. Patofisiologi Obesitas Sentral

Obesitas terjadi akibat gangguan dari mekanisme homeostasis yang mengontrol keseimbangan energi dalam tubuh, ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktifitas fisik

(*sedentary life style*) yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. Pengontrolan nafsu makan dan tingkat kenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis (Rosen, 2008).

Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot) (Gambar 1) (Rosen, 2008).



Gambar 1. Patofisiologi Penyimpanan dan Keseimbangan Energi (Sumber: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi VIII, 2009).

Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi (Sherwood, 2012).

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Kemudian, leptin merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *Neuro Peptida Y* (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan (Jeffrey, 2009).

3. Dampak Obesitas Sentral

Obesitas sentral dapat menyebabkan gangguan kesehatan seperti diabetes mellitus tipe 2, dislipidemia, penyakit kardiovaskular, hipertensi,

kanker, *sleep apnea* dan sindrom metabolik (Tchernof dan Depres, 2013). Sindrom metabolik adalah kondisi seseorang mengalami hipertensi, obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin pada waktu yang bersamaan (Gibney dkk, 2009).

World Health Organization menjelaskan bahwa seseorang mengalami sindrom metabolik apabila memiliki sedikitnya tiga dari lima kriteria dalam NCEP ATP III (*The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) yaitu obesitas sentral, kenaikan kadar trigliserida, penurunan HDL, kenaikan tekanan darah (Hartono, 2006).

Menurut Gibney dkk (2009), sindrom metabolik merupakan kelompok resiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Pada penelitian Sunarti dan Maryam (2013), diketahui bahwa ada hubungan antara rasio lingk pinggang – pinggul dengan terjadinya penyakit jantung koroner. Pasien yang memiliki rasio lingk pinggang - pinggul tidak normal berisiko 1,76 kali menderita penyakit jantung koroner dibandingkan dengan pasien yang memiliki ukuran pinggang - pinggul yang normal. (Sunarti dan Maryani, 2013).

Obesitas sentral juga dapat menyebabkan resistensi insulin. Kelebihan jaringan lemak akan menyebabkan terbentuknya *Nonesterified Fatty Acid* (NEFA), sitokin, *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-1) dan adipoektin. Tingginya kadar NEFA ini akan membebani otot dan hati dengan lemak sehingga menyebabkan resistensi insulin. Menurut Grundy

dkk (2004), peningkatan resistensi insulin terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar lemak dalam tubuh (Grundy dkk (2004).

4. Penilaian Obesitas Sentral

Pada umumnya, penilaian status gizi seperti obesitas menggunakan IMT (Indeks Massa Tubuh). Indeks massa tubuh ini merupakan metode yang sederhana dalam memantau status gizi, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan (Supriasa dkk, 2012). Akan tetapi, IMT ini tidak dapat digunakan dalam mengukur status obesitas sentral seseorang. Hal tersebut dikarenakan IMT tidak dapat menilai distribusi timbunan lemak tubuh sehingga kurang sensitif dalam menentukan obesitas sentral (Sunarti dan Maryani, 2013).

Penilaian obesitas sentral dapat dilakukan dengan mengukur lingkaran pinggang atau rasio lingkaran pinggang-pinggul. Menurut WHO, pengukuran lingkaran pinggang dilakukan dengan mengukur titik tengah antara puncak tulang panggul dengan tulang rusuk terakhir, sedangkan lingkaran pinggul diukur pada lingkaran panggul terbesar (WHO, 2008). Pengukuran rasio lingkaran panggul – pinggul dihitung dengan membagi ukuran lingkaran pinggang dengan panggul (Sunarti dan Maryani, 2013).

B. Hecpidin

1. Defenisi

Hepcidin dikenal sebagai pusat regulasi besi sistemik dan mediator pertahanan *host* pada infeksi dan inflamasi. Hepcidin adalah peptida yang disekresikan lebih dominan di hepatosit. Kerjanya dipengaruhi oleh ferroportin yang dikenal sebagai satu-satunya eksportir besi yang menghambat efluks besi dari makrofag, duodenum, hepatosit masuk ke aliran sistemik. Hepcidin pertama kali diisolasi dari urin dan plasma yang mirip seperti defensin, *cationic cysteine-rich antimicrobial peptides*. Hepcidin mirip defensin, sehingga hepcidin memiliki aktifitas sebagai antimikroba. Peningkatan sekresi hepcidin sebagai respons dari infeksi dan inflamasi, yang meningkat kadarnya pada infeksi sistemik atau diinjeksi dengan komponen mikroba dan sitokin (Nicolas, G. et al. 2002).

Nama hepcidin berasal dari kata *hep* yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan *cidin* yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. Gen yang mengkode hepcidin (dikenal sebagai HAMP, lokasi pada kromosom 19q13) diekspresikan di hati, jantung, paru, otak, tulang belakang, usus, lambung, pankreas, otot rangka, testis, makrofag dan sel adiposit (Ganz T and Nemeth, 2008).

2. Sintesis

Hepcidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis oleh hepar sebagai respon terhadap rangsangan inflamasi dan kelebihan besi.

Hormon ini pertama kali ditemukan dalam urin dan serum manusia. Studi selanjutnya pada tikus model memberikan informasi lengkap dari struktur, fungsi, dan regulasi hepcidin. Awalnya hepcidin diisolasi dari ultrafiltrat plasma dan disebut sebagai *Liver-Expressed Antimicrobial Peptida* (LEAP-1), selanjutnya diisolasi dari urin manusia dan diberi nama *Hepatic Antimicrobial Peptida* (HAMP) (Nicolas G dkk, 2001).

Hepcidin disintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit, dimulai dengan gen HAMP yang memberikan kode untuk prekursor hepcidin (dikenal sebagai preprohepcidin, terdiri dari 84 asam amino) kemudian dipecah menjadi prohepcidin (terdiri dari 60 asam amino) dan akhirnya menjadi hepcidin. Hepcidin dalam urin memiliki 3 bentuk yaitu peptida 25 asam amino (aa), peptida 22 aa dan peptida 20 aa. Peptida 25 aa dan 20 aa yang juga ditemukan dalam serum manusia dan bentuk peptide 25 aa yang merupakan bentuk utama dari hepcidin. Selain di hati, ekspresi hepcidin juga ditemukan baik pada jaringan lemak subkutan maupun jaringan lemak visceral, walaupun dalam jumlah yang lebih sedikit (Ganz T and Nemeth, 2006). (Michael, 2016).

3. Mekanisme Kerja

Aktivitas hepcidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin1 (FPN1). Ferroportin1 merupakan exporter zat besi trans membran, yang berfungsi sebagai jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepcidin dengan FPN1 akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom

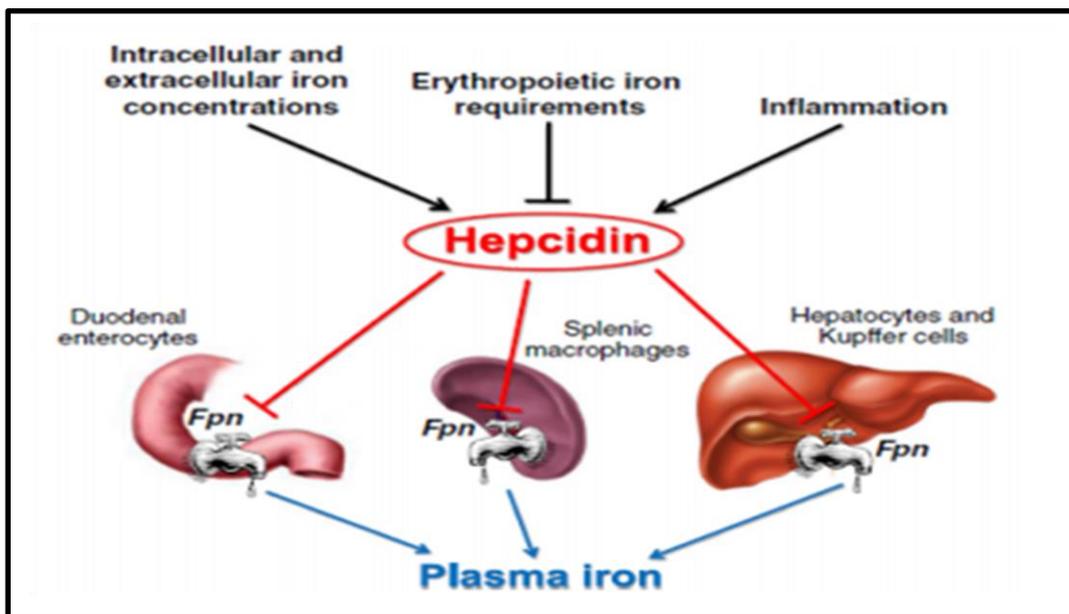
sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin (Michael, 2016).

Sinyal multipel yang menggambarkan simpanan dan kadar besi sistemik, aktifitas eritropoetik, dan pertahanan *host* berkumpul untuk mengatur produksi hepcidin dan akan mempengaruhi hemostasis besi. Hepatosit berkembang sebagai produser predominan bagi hormon hepcidin yang mengatur besi. Hal ini terjadi karena lokasinya di sistem vena porta, yang mengantar besi yang diabsorpsi di intestinal, karena keterlibatannya dalam penyimpanan besi atau karena dekat pada sel *kupffer* yang mendeteksi patogen dan mendaur ulang eritrosit (Ramos E, 2011).

Produksi hepcidin diatur oleh besi, jadi hepcidin lebih banyak diproduksi oleh hepatosit bila besi berlebih, menghambat absorpsi besi dan pelepasan dari penyimpanan. Bila besi kurang, hepatosit memproduksi sedikit atau tidak sama sekali hepcidin, sehingga besi lebih banyak memasuki plasma. Baik *diferric plasma transferrin* maupun simpanan besi di hepatosit dapat merangsang sintesa hepcidin, dengan mekanisme yang berbeda (Ramos E, 2011).

Selain besi, hepatosit diatur secara homeostasis oleh kebutuhan eritropoetik akan besi (Pak M dkk, 2006). Selama eritropoesis aktif produksi hepcidin menurun, sehingga semakin banyak besi yang tersedia untuk sintesa hemoglobin (Gambar 2). Asal sinyal supresi tidak diketahui tapi terdapat bukti bahwa hal ini disebabkan faktor disirkulasi yang

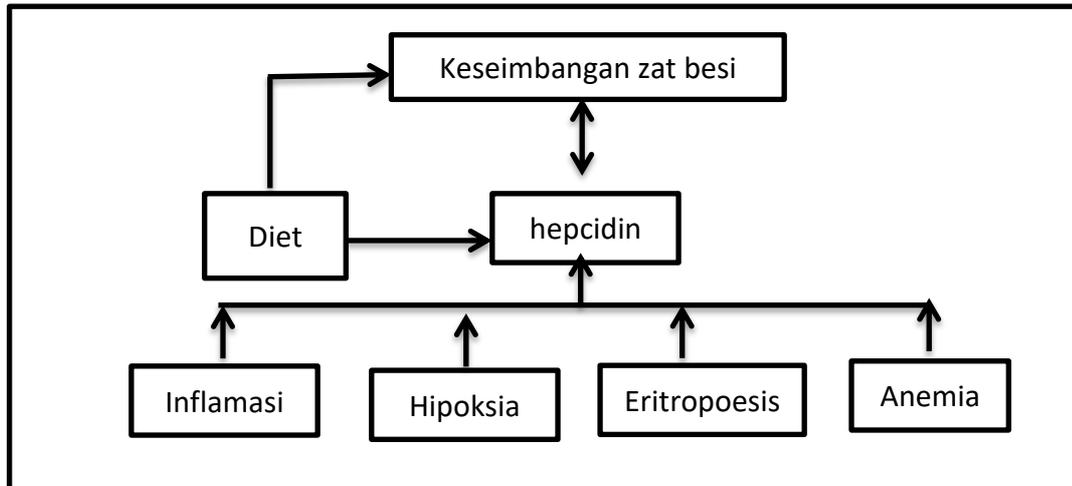
dihasilkan oleh prekursor eritroid di sumsum tulang (faktor eritroid). Selain hepatosit yang merupakan sumber utama hepcidin yang bersirkulasi, beberapa tipe sel lain seperti makrofag dan *adiposity* mengekspresi hepcidin mRNA, tetapi dalam jumlah yang jauh lebih sedikit (Liu XB, 2005 dan Bekri S, 2006).



Gambar 2. Peran Hepcidin dalam hemostasis besi (Liu XB, 2005 dan Bekri S, 2006)

4. Faktor Yang Mempengaruhi Aktivitas Hepcidin

Aktivitas kerja hepcidin dipengaruhi oleh sintesisnya. Keadaan yang meningkatkan sintesis hepcidin dikenal sebagai faktor positif seperti inflamasi dan peningkatan cadangan zat besi dalam tubuh yang berkaitan dengan asupan zat besi dari makanan. Sedangkan faktor negatif artinya menekan sintesis hepcidin seperti hipoksia, anemia, peningkatan eritropoesis dan penurunan cadangan zat besi dalam tubuh (Gambar 3) (Michael, 2016).



Gambar 3. Faktor yang mempengaruhi sintesis hepcidin (Michael, 2016).

a. Inflamasi

Hepcidin bukan hanya merupakan hormon regulator zat besi, namun hepcidin juga dikenal sebagai biomarker non invasif pada kondisi inflamasi sistemik. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya regulasi oleh sitokin proinflamasi Interleukin-6 (IL-6). Oleh karena itu adanya kondisi inflamasi (seperti pada sepsis, *inflammatory bowel disease* dan obesitas) juga akan terjadi penurunan kadar zat besi. Sitokin proinflamasi IL-6 ini akan berinteraksi dengan promotor hepcidin sehingga mempengaruhi ekspresi gen *Hepatic Antimicrobial Peptida* (HAMP) dan pada akhirnya mempengaruhi sintesis hepcidin. Ekspresi hepcidin di jaringan ekstrahepatik seperti jaringan lemak ternyata lebih peka terhadap inflamasi. Oleh karena itu jaringan lemak mempunyai kontribusi yang signifikan terhadap *pool* hepcidin terutama pada orang dengan obesitas IMT > 30 kg/m². Berbagai macam zat yang berpengaruh terhadap inflamasi, seperti anti oksidan juga dapat mempengaruhi kadar produksi hepcidin (Michael, 2016).

b. Hipoksia

Hipoksia pada jaringan adiposa, terutama pada sel adiposit yang terletak di lapisan dalam (banyak pada obesitas sentral), merupakan faktor yang meningkatkan reaksi inflamasi dengan cara meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, dengan demikian akan mempengaruhi kadar hepcidin pula (Michael, 2016).

c. Diet

Pengaruh diet terhadap keseimbangan zat besi dalam tubuh sangat penting. Diet dihubungkan dengan besarnya cadangan zat besi melalui konsumsi bahan makanan yang mengandung tinggi zat besi dan juga menghindari hal-hal yang mengganggu absorpsinya. Keseimbangan zat besi ini juga akan mempengaruhi sintesis hepcidin (Michael, 2016).

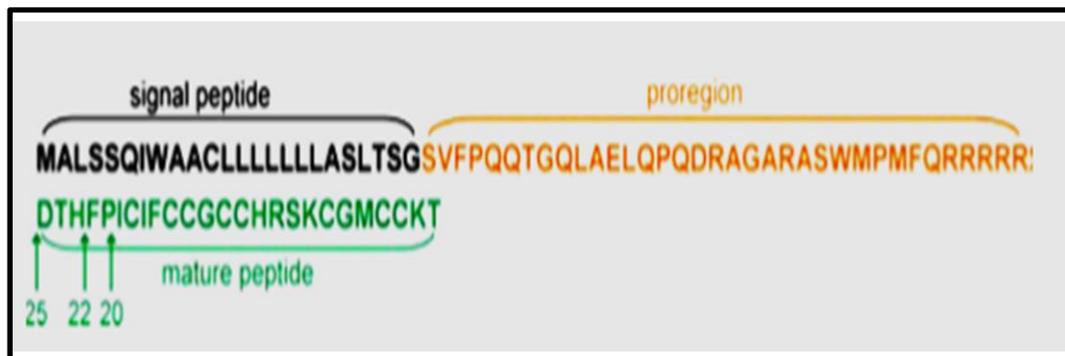
d. Anemia dan eritropoesis

Anemia dan eritropoesis merupakan regulator terhadap ekspresi hepcidin dengan menurunkan ekspresi di tingkat Mrna (Michael, 2016).

5. Struktur Hepcidin

Hepcidin terdapat dalam bentuk preprohepsidin sebagai prekursor protein, yang terdiri atas 84 residu asam amino. Setelah melalui proses pembelahan enzimatik pada bagian terminal C, dihasilkan 64 residu asam amino prohepsidin, yang ditransportasikan dari sitoplasma ke dalam lumen retikulum endoplasma, diikuti pelepasan 39 residu asam amino

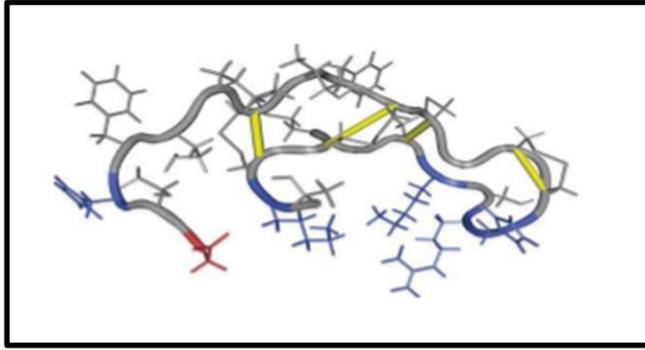
proregion peptida oleh enzim *furin-like proprotein convertase*. Bentuk 25 residu asam amino ini merupakan hepsidin yang aktif. Bentuk residu asam amino, di dalam urin juga terdapat bentuk 20 dan 22 residu asam amino akibat terpotong pada terminal N (Gambar 4) (Sing B dkk, 2011).



Gambar 4. Urutan prepropeptida hepcidin 84-asam amino. Anak panah menandakan tiga bentuk residu asam amino yang diisolasi dan urin manusia (Sing HB dkk, 2011).

Peptida-peptida ini menampilkan aktivitas regulasi besi yang lebih rendah dan merupakan hasil degradasi dari bentuk 25 residu asam amino. Bentuk 25 dan 20 residu asam amino terdeteksi dalam urin dan plasma manusia, sedangkan bentuk 22 residu asam amino hanya teridentifikasi dalam urin. Hal ini menunjukkan bahwa bentuk 22 residu merupakan produk degradasi hepcidin 25 urin (Nemeth E, 2006).

Struktur molekul hepcidin aktif berbentuk seperti jepit rambut sederhana (*hairpin structure*) dengan jembatan disulfida menghubungkan dua lengan dalam suatu konfigurasi seperti tangga (Gambar 5). Analisis struktur hepcidin dengan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) spektroskopi menggambarkan bahwa terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein dalam hepcidin aktif (Hunter HN dkk, 2002).



Gambar 5. Struktur hepcidin berdasarkan nuclear magnetic resonance. Struktur utama dan rantai samping ditampilkan. Terdapat empat ikatan disulfida antara molekul sistein, dengan satu ikatan disulfida antara molekul sistein, dengan satu ikatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan. Sumber: Nemeth Dan Ganz. 2006.

Sebuah fitur yaitu adanya jembatan disulfida antara dua sistein yang berdekatan bertindak sebagai domain penting dalam aktivitas molekul. Seperti peptida antimikroba lainnya, hepcidin memperlihatkan pemisahan spasial sisi rantai hidrofilik bermuatan positif dari yang hidrofobik, hal ini merupakan karakteristik peptida yang berfungsi merusak membran bakteri (Hunter HN dkk, 2002).

6. Peran Hepcidin Dalam Metabolisme Besi

Duodenum dan jejunum bagian atas merupakan daerah absorpsi besi yang maksimal. Untuk transpor oksigen oleh hemoglobin, besi harus berada dalam bentuk fero (Fe^{2+}). Besi yang terdapat dalam makanan hampir seluruhnya berada dalam bentuk feri (Fe^{3+}) atau sebagai *non-heme*. Besi heme lebih *bioavailable* dari pada besi *non-heme* dan diserap dengan mekanisme yang berbeda, sangat mungkin dengan melibatkan karier khusus untuk heme, namun absorpsinya belum dipahami dengan baik.

Pengambilan besi feri dimediasi oleh feri reduktase (*duodenal cytochrome B - Dcytb*) yang mereduksi besi feri (Fe^{3+}) menjadi fero (Fe^{2+}),

dan transpor melalui membran mukosa enterosit difasilitasi oleh protein *divalent metal transporter 1* (DMT1). *Duodenal cytochrome* (DMT1), juga disebut *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 2* (Nramp2), terdapat pada bagian apeks sel-sel epitel intestin. Di dalam enterosit, besi ferro dapat disimpan sebagai feritin atau dibawa ke membran basolateral untuk ditranspor keluar oleh ferroportin (suatu protein transpor basolateral). Besi ferro (Fe^{2+}) akan mengalami oksidasi menjadi feri (Fe^{3+}), yang difasilitasi oleh *hephaestin*. Besi feri kemudian terikat pada transferin untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh melalui sirkulasi darah (Gkouvatsos K dkk, 2012).

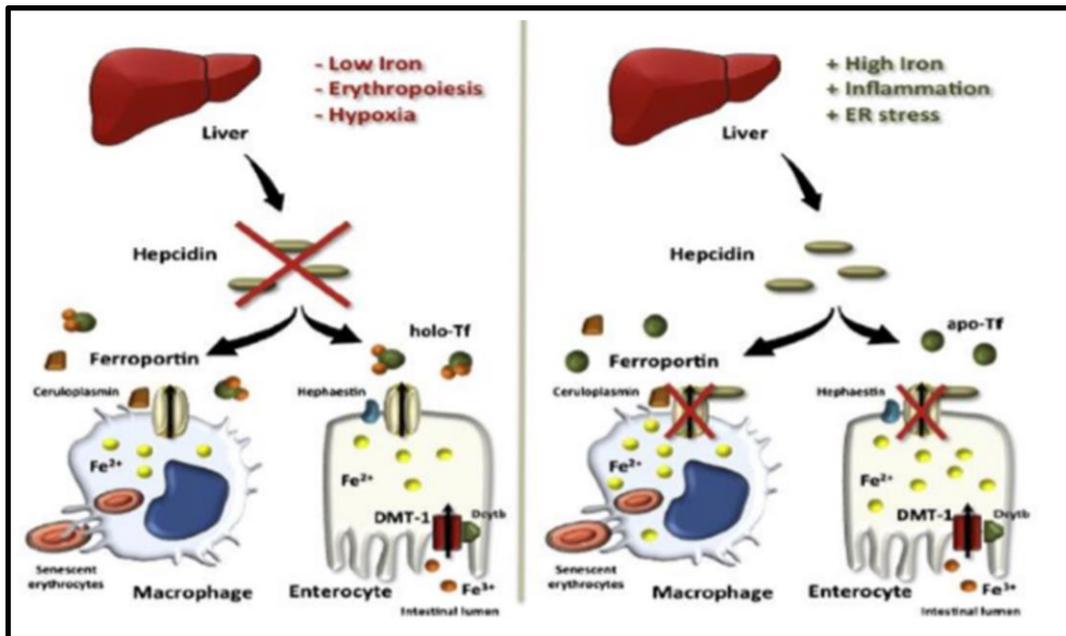
Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh *heme oksigenase*. Sel-sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferin dan selanjutnya terjadi *endositosis transferin diferi*. Pada pH rendah dalam vakuola endositosis, besi dipisahkan dari transferin-kompleks reseptor transferin. Transpor besi melewati membran vakuola makrofag dan sel lain dengan melibatkan DMT1. Di dalam sitoplasma, besi yang disimpan terikat pada feritin. Pengeluaran besi dari sel-sel yang berbeda (enterosit, makrofag, hepatosit, trofoblas plasenta) melibatkan ferroportin dan juga membutuhkan fero-oksidasase (*hephaestin* dalam enterosit dan seruloplasmin dalam makrofag) untuk mengangkut besi feri ke transferrin (Gkouvatsos K dkk, 2012).

Hepcidin berperan sebagai regulator negatif absorpsi besi intestinal dan pelepasan oleh makrofag. Hepsidin terikat pada reseptor ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi ferroportin serta retensi besi dalam enterosit. Sebagai akibat, absorpsi dan mobilisasi penyimpanan besi dari hepar dan makrofag menurun. Sintesis hepcidin akan meningkat ketika saturasi transferin tinggi (saat kapasitas transferin mengikat besi serum maksimal), sebaliknya sintesis hepcidin menurun ketika saturasi besi rendah (Ganz T, 2006).

Penelitian Nemeth et al (2004) mengindikasikan bahwa :

- a) Hepsidin terikat pada ferroportin secara langsung
- b) Terikatnya hepcidin menyebabkan ferroportin diinternalisasi dan didegradasi dan
- c) Hilangnya ferroportin dari membran sel meniadakan ekspor besi sel.

Ketika simpanan besi memadai atau tinggi, hepar menghasilkan hepcidin yang bersirkulasi ke usus halus. Di sini, hepcidin akan menyebabkan ferroportin diinternalisasi, memblokir satu-satunya jalur untuk transfer besi dari enterosit ke plasma (Gambar 6).



Gambar 6. Pengaturan besi sistemik oleh hepcidin. Enterosit duodenum menyerap besi makanan dari lumen intestin melalui DMT1 setelah reduksi Fe³⁺ menjadi Fe²⁺ oleh Dcytb. Daur ulang besi dari eritrosit tua dilakukan oleh makrofag yang dimulai saat fagositosis dan lisis eritrosit. Baik enterosit maupun makrofag melepaskan Fe²⁺ ke plasma melalui ferroportin, yang kemudian direoksidasi menjadi Fe³⁺ oleh *hephaestin* atau seruloplasmin, dan ditangkap oleh apo-Tf sirkulasi. Kiri: kekurangan zat besi. Sekresi hepcidin ditekan dan ferroportin diekspresikan kuat pada membran basolateral. Penyerapan zat besi maksimal. Kanan: kelebihan zat besi. Hepar menyekresi hepcidin, yang berinteraksi dengan molekul ferroportin pada membran basolateral, sehingga ferroportin diendositosis dan terdegradasi. Ekspor besi dari enterosit menurun, dan sel-sel diisi dengan besi. Akhirnya, enterosit yang penuh dengan besi akan dikeluarkan ke dalam lumen usus. Sumber: Gkouvatso et al (sumber : Gkouvatso K dkk, 2012)

Bila simpanan besi rendah, produksi hepcidin ditekan dan molekul ferroportin dihasilkan pada membran basolateral enterosit untuk mengangkut besi dari sitoplasma enterosit untuk transferin plasma. Interaksi hepcidin-feroportin juga menjelaskan pengaturan daur ulang besi dalam makrofag dan bertanggung jawab dalam keadaan inflamasi, terdapat banyak makrofag yang mengandung besi dan produksi hepcidin tinggi. Dengan adanya hepcidin, ferroportin diinternalisasi, ekspor besi dihambat dan besi terjebak di dalam makrofag (Gkouvatso K dkk, 2012).

7. Fungsi hepcidin dalam regulasi besi normal

Besi diserap di duodenum dan diangkut ke epitel mukosa enteric sel (enterosit) oleh transpoter logam divalen-1 (DMT-1). Di dalam sel, DMT-1 diubah secara enzimatis ke bentuk besi dan kemudian diekspor ke sirkulasi oleh ferroportin. Ketika besi dilepas dari enterosit, besi akan terikat oleh transferrin dan diangkut ke sel lain, baik untuk metabolisme ataupun penyimpanan. Penyimpanan ke dalam sel dimediasi melalui reseptor transferrin spesifik. Seperti halnya enterosit, ekspor besi dari sel lain juga bergantung pada ferroportin. Ferroportin adalah satu-satunya pengeksport besi seluler yang didefinisikan dalam enterosit, makrofag, dan hepatosit dan satu – satunya ligan yang diketahui untuk hepcidin. Hepcidin berikatan dengan ferroportin dan menyebabkan internalisasi dan degradasi. Sehingga dengan adanya peningkatan kadar hepcidin, ekspor zat besi dihalangi dari enterosit duodenum atau dari penyimpanan di hepatosit atau makrofag. Sebaliknya, tingkat hepcidin yang ditekan mendukung transfer zat besi ke dalam sirkulasi (Robert T et al, 2013).

8. Obesitas dan Hepcidin

Hepcidin terutama diproduksi oleh hati tetapi peningkatan ekspresi juga ditemukan pada jaringan adiposa orang gemuk yang memiliki hubungan yang lebih besar antara plasma Fe dan adipositas pada anak – anak, remaja, wanita dewasa dan wanita pasca menopause. Jaringan adiposa adalah organ endokrin aktif yang mengeluarkan banyak hormon dan sitokin proinflamasi yang berperan pada perkembangan peradangan

(Dandona, 2004). Pada obesitas infiltrasi makrofag menginduksi produksi dari serangkaian adipokin yang terhubung pada respon inflamasi termasuk Tumor Necrosis Faktor ($\text{TNF}\alpha$), IL- β , IL-8 dan IL-10 (33). Dengan demikian ungkapan ini menyimpulkan bahwa hepcidin berperan sebagai modulator antar inflamasi obesitas (Weisberg, 2003).

Selain itu, jaringan adiposa terutama visceral menyebabkan hipoksia adiposit yang menyebabkan peradangan kronis yang disebabkan oleh perbedaan tegangan oksigen yang menghasilkan perbedaan nyata dalam ekspresi sitokin inflamasi yang akhirnya dapat meningkatkan ekspresi hepcidin dan memaminkan peran dalam hubungan antara obesitas dan tingkat Fe rendah (Hintze, 2010).

Jaringan adiposa dapat memengaruhi homeostasis besi pada obesitas dengan mengatur jalur pensinyalan Hemojuvelin (HJV). Ekspresi dari HJV di jaringan adiposa yang terlibat dalam regulasi ekspresi hepcidin di jalur HJV (Luciani, 2011). Hubungan antara kelebihan berat badan dan status zat besi yang buruk berkaitan dengan peradangan subklinis kronis yang menyertai kelebihan berat badan dan obesitas. Selama peradangan, sitokin proinflamasi terutama Interleukin-6 (IL-6) dan leptin, merangsang peningkatan hepcidin yang mengatur homeostasis besi. Hepcidin adalah 25-asam amino peptida yang diproduksi terutama oleh hati dan oleh jaringan adiposa yang akan mengatur zat besi tubuh dengan cara mengurangi kedua usus penyerapan zat besi dan pelepasannya dari sistem retikulo endothelial. IL-6 adalah mediator inflamasi utama pada

kelebihan berat badan. Leptin memiliki kesamaan struktural dengan IL-6 dan juga sintesis dalam *adiposity*. Leptin berperan dalam pengaturan dan komposisi berat tubuh dan merupakan konsentrasi yang mencerminkan total lemak tubuh dalam kisaran indeks massa tubuh. Namun, leptin juga terlibat dalam rangsangan sekresi hepcidin pada individu yang memiliki kelebihan berat badan (Meinze, 2008).

9. Pemeriksaan Laboratorium Hepcidin

Peran hepcidin dalam metabolisme besi tubuh mulai diobservasi, tetapi alat-alat yang tersedia untuk pemeriksaan masih kurang. Teknik-teknik pemeriksaan terbatas pada metode *immunodot* untuk mengukur hepcidin urin dan serum berdasarkan *Surface-Enhanced Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (SELDI-TOF-MS) atau *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (Ganz T, 2008).

Nemeth et al (2006) mengemukakan metode ekstrak urin dianalisis dengan *Sodium Dodecyl Sulfate* (SDS) – *Tricinepolyacrylamide Gel Electrophoresis* (PAGE) dan *Western blotting*. Kuantifikasi protein dicapai pada *blot* yang menggunakan antibodi kelinci anti hepcidin manusia. Bentuk aktif hepcidin terdiri dari 25 residu asam amino, tetapi dua isoform lain yaitu hepcidin-20 dan hepcidin-22 telah dideteksi. Metode baru berdasarkan pada SELDI-TOF-MS telah dikembangkan untuk menilai konsentrasi semua *isoform* dalam serum dan urin baik dari kontrol sehat maupun pasien-pasien dengan penyakit berbeda (Castagna, 2010).

Walaupun hepcidin-20, -22, -25, dan isoform telah dapat dideteksi dalam urin, hepcidin-22 tidak terdeteksi dalam serum. Secara keseluruhan, pemeriksaan-pemeriksaan ini relatif mudah untuk dilakukan, namun pengujian hepcidin dalam serum memerlukan protokol pengambilan sampel yang sesuai dengan standar. Kepekaan analisis berkisar antara 1-5 ng/mL, dengan impresi (variasi koefisien, CV) 3-21%. Manfaat klinisnya juga telah dinilai (antara lain terdapat perbedaan jelas antara gangguan klinis yang relevan dengan besi) sehingga dapat digunakan untuk pemahaman lebih baik mengenai peran biologik *isoform* hepcidin, baik dalam keadaan sehat maupun sakit (Kemna EH dkk, 2007).

Ganz et al (2008) mengembangkan dan mengesahkan ELISA kompetitif hepcidin serum yang pertama dengan menggunakan peptida sintetik terbiotinilasi (analog hepcidin) sebagai pelacak. Batas bawah deteksi 5 ng/mL dan konsentrasi hepcidin serum sangat berkorelasi dengan konsentrasi hepcidin urin ($r = 0,82$). Selanjutnya, Koliaraki et al (2009) menjelaskan lagi uji imunologi untuk kuantifikasi hepcidin dalam serum manusia berdasarkan peptida hepcidin rekombinan (hepcidin-25 His) dan antibodi poliklonal. Kedua metode ini telah dikembangkan dalam format sederhana dengan menggunakan plate mikrotiter 96-lubang. Dengan demikian, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk pasien dalam jumlah relatif besar. Kekurangan pemeriksaan ini ialah kepekaan yang lebih rendah dari SELDI-TOF-MS dengan CV 519 % (Franchini M dkk, 2010).

Pendekatan berdasarkan identifikasi domain yang mengikat hepcidin pada molekul ferroportin digambarkan oleh De Domenico et al (2008) untuk mengukur hepcidin biologik aktif yang benar (antara lain kemampuan untuk mengikat ferroportin). Pada uji ini digunakan peptida 19 residu asam amino yang sesuai, dimulai dari asam amino 324-343 *loop* ekstrasel keempat ferroportin dalam uji kompetitif, untuk menilai kemampuan serum sampel bersaing dengan hepcidin radioaktif agar terikat ke domain peptida yang mengikat hepcidin. Meskipun tampaknya cocok untuk mengukur hepcidin serum biologik aktif dengan menampilkan CV <5%, uji ini masih memerlukan validasi lanjut sebelum diaplikasikan dalam diagnosis rutin metabolisme besi (Franchini M, 2010).

Deteksi dan kuantifikasi hepcidin manusia dalam plasma dan serum terhambat oleh kesulitan teknis, termasuk ukuran protein yang kecil, terbatasnya ketersediaan antigen *putative*, serta prosedur isolasi hepcidin dari urin yang cukup sulit dan menyita waktu. Selain itu, yang menjadi kelemahan utamanya ialah uji hepcidin dalam berbagai studi klinis mempunyai perbedaan metode yang besar (Franchini M, 2010).

Hasil dari pertemuan internasional pertama untuk kuantifikasi uji hepcidin urin dan plasma yang melibatkan delapan laboratorium di seluruh dunia menyoroti bahwa konsentrasi hepcidin absolut berbeda tiap metode, tetapi secara komparatif cukup memuaskan (korelasi *Spearman* antar metode umumnya tinggi) dan variasi antar-sampel dan variasi analisis dari semua metode sebanding (antara lain CV yang dapat diterima untuk

semua metode menunjukkan kemampuan untuk membedakan konsentrasi hepcidin pada sampel yang berbeda) (Kroot JJ et al, 2009).

Dengan demikian, keselarasan lanjut berbagai uji hepcidin direkomendasikan dengan pengenalan suatu standar internal untuk semua metode berbasis *Mass Spectrometry* (MS), pencapaian konsensus tentang penyesuaian konsentrasi kalibrator, produksi kalibrator yang menyerupai serum pasien, dan pengenalan kualitas kontrol eksternal berdasarkan pengujian rutin sampel umum dan/atau kalibrator yang dapat diganti dan yang telah dinilai (Kroot JJ et al, 2009).

Terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi pengganggu proses pemeriksaan hepcidin dengan menggunakan metode ELISA, antara lain hemolisis, kandungan lemak dalam darah yang tinggi (hiperlipidemia), obat-obat anestesi (terutama golongan eter), dan antikoagulan, kehilangan karbon dioksida dan peningkatan pH yang disebabkan karena menyimpan sampel dalam suhu ruangan terlalu lama (Ganz T et al, 2008).

C. Indeks Masa Tubuh

1. Definisi

Indeks Masa Tubuh (IMT) merupakan cara utama yang digunakan untuk mengukur komposisi tubuh secara keseluruhan dan perimbangan antara berat badan dengan tinggi badan. Indeks massa tubuh juga bisa digunakan untuk mengidentifikasi obesitas dan memonitor efek terapi

obesitas. Metode ini dilakukan dengan cara membagi berat badan (dalam kg) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter) (Arora, 2007).

$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{tinggi badan (m)} \times \text{tinggi badan (m)}}$$

Penggunaan rumus ini hanya dapat diterapkan pada orang dengan usia 18 hingga 70 tahun, dengan struktur tulang belakang normal, bukan atlet atau binaragawan dan bukan ibu hamil atau menyusui. Pengukuran IMT dapat digunakan terutama jika pengukuran tebal lipatan kulit tidak dapat dilakukan atau nilai bakunya tidak tersedia (Arisman, 2011).

2. Klasifikasi

Ada 2 klasifikasi IMT yang banyak digunakan yaitu klasifikasi menurut WHO dan Asia-Pasifik. *World Health Organization* (WHO) mengategorikan berat badan normal dengan IMT 18,5 – 24,9, Sedangkan klasifikasi Asia Pasifik menggunakan batasan 18,5 – 22,9 seperti terlihat dalam Tabel 1. Klasifikasi yang dianjurkan untuk digunakan bagi orang Indonesia adalah dari Asia Pasifik (Sudoyo, 2009).

Table 1. Klasifikasi IMT Menurut Kriteria Asia Pasifik (Sudoyo, 2009)

Klasifikasi	IMT (Kg/m²)
Berat badan kurang	<18,5
Kisaran normal	18,5 – 22,9
Berat badan lebih	≥ 23,0
Berisiko	23,0 – 24,9
Obesitas I	≥ 25,0 – 29,9
Obesitas II	≥ 30,0

Sumber: WHO WPR/ IASO/ IOTF dalam The Asia Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment dalam Sudoyo, 2009.

3. Hubungan Hecpidin Serum Dengan Indeks Masa Tubuh

Penelitian yang dilakukan oleh Vuppalanchi R membuktikan adanya korelasi positif antara IMT dengan kadar hepcidin serum, semakin tinggi IMT maka semakin tinggi pula kadar hepcidinya, dengan $p = 0,002$ dan $r = 0,51$. Hal ini disebabkan tingginya kadar hepcidin pada subjek dengan IMT tinggi karena memiliki masa lemak yang lebih besar (Cepeda dkk, 2011).

Korelasi positif hepcidin serum dengan IMT disebabkan karena pada subjek dengan IMT tinggi memiliki massa lemak yang lebih besar. Greenberg S et al (2006) membuktikan bahwa massa lemak yang besar akan meningkatkan sitokin pro inflamasi dan juga meningkatkan kadar hepcidin serum (Greenberg S et al (2006)).

D. Lingkar Pinggang

1. Definisi

Lingkar pinggang adalah hasil yang didapatkan dari perhitungan/pengukuran keliling perut dari pertengahan antara krista iliaca, dan bagian kosta terakhir yang dapat teraba, yang merupakan salah satu cara untuk menilai distribusi masa lemak tubuh (*fat-mass*). Pengukuran ini lebih akurat untuk mengukur lemak visceral (Wang et al, 2005).

2. Manfaat

Pengukuran lingkar pinggang belakang ini menjadi salah satu tolak ukur lain dalam menentukan kondisi kesehatan seseorang selain IMT, karena menjadi salah satu hal yang penting untuk bisa menilai obesitas sentral yang berkaitan secara langsung dengan sindroma metabolik. Kondisi sindroma metabolik merupakan suatu kondisi inflamasi, karena banyaknya pelepasan mediator-mediator pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan hepcidin (Ridha NR, 2014).

3. Klasifikasi

Klasifikasi lingkar pinggang dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain etnis dan jenis kelamin, oleh karena itu terdapat beberapa klasifikasi yang digunakan untuk ukuran lingkar pinggang. Untuk orang Indonesia digunakan kriteria yang digunakan oleh bangsa Asia termasuk Cina dan Jepang seperti tampak dalam Tabel 2 (Arora, 2007).

Table 2. Kriteria Lingkar Pinggang Terhadap Etnis dan Jenis Kelamin

Etnis / Asal Negara	Ukuran Lingkar Pinggang (Cm)	
	Laki - Laki	Perempuan
USA (Kanada)	102 (90)	88 (85)
Eropa	94	80
Timur Tengah, Eropa Timur, Afrika Utara	94	80
Asian (Cina, Asia Selatan, Jepang)	90	80
Amerika, Selatan Dan Tengah	90	80

Sumber : (Arora, 2008)

4. Cara pengukuran

a. Lingkar Pinggang

Lingkar pinggang adalah salah satu indikator untuk menentukan jenis obesitas yang diperoleh melalui hasil pengukuran panjang lingkar yang diukur di antara crista iliaca dan costa XII pada lingkar terkecil, diukur dengan pita meteran *non elastis* (ketelitian 1 mm) (Risksedas, 2013).

Pada penelitian lain yang dilakukan Wang et al (2013), ukuran lingkar pinggang yang besar berhubungan dengan peningkatan faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskular karena lingkar pinggang dapat menggambarkan akumulasi dari lemak intraabdominal atau lemak visceral. Berikut adalah teknik pengukuran lingkar pinggang menurut Riskesdas, 2013 :

1. Responden diminta dengan cara yang santun untuk membuka pakaian bagian atas atau menyingkapkan pakaian bagian atas

dan raba tulang rusuk terakhir responden untuk menetapkan titik pengukuran.

2. Tetapkan titik batas tepi tulang rusuk paling bawah.
3. Tetapkan titik ujung lengkung tulang pangkal paha/panggul.
4. Tetapkan titik tengah di antara diantara titik tulang rusuk terakhir titik ujung lengkung tulang pangkal paha/panggul dan tandai titik tengah tersebut dengan alat tulis. Minta responden untuk berdiri tegak dan bernafas dengan normal (ekspirasi normal).
5. Lakukan pengukuran lingkaran perut dimulai/diambil dari titik tengah kemudian secara sejajar horizontal melingkari pinggang dan perut kembali menuju titik tengah diawal pengukuran.
6. Apabila responden mempunyai perut yang gendut kebawah, pengukuran mengambil bagian yang paling buncit lalu berakhir pada titik tengah tersebut lagi.
7. Pita pengukur tidak boleh melipat dan ukur lingkaran pinggang mendekati angka 0,1 cm .

b. Lingkaran Panggul

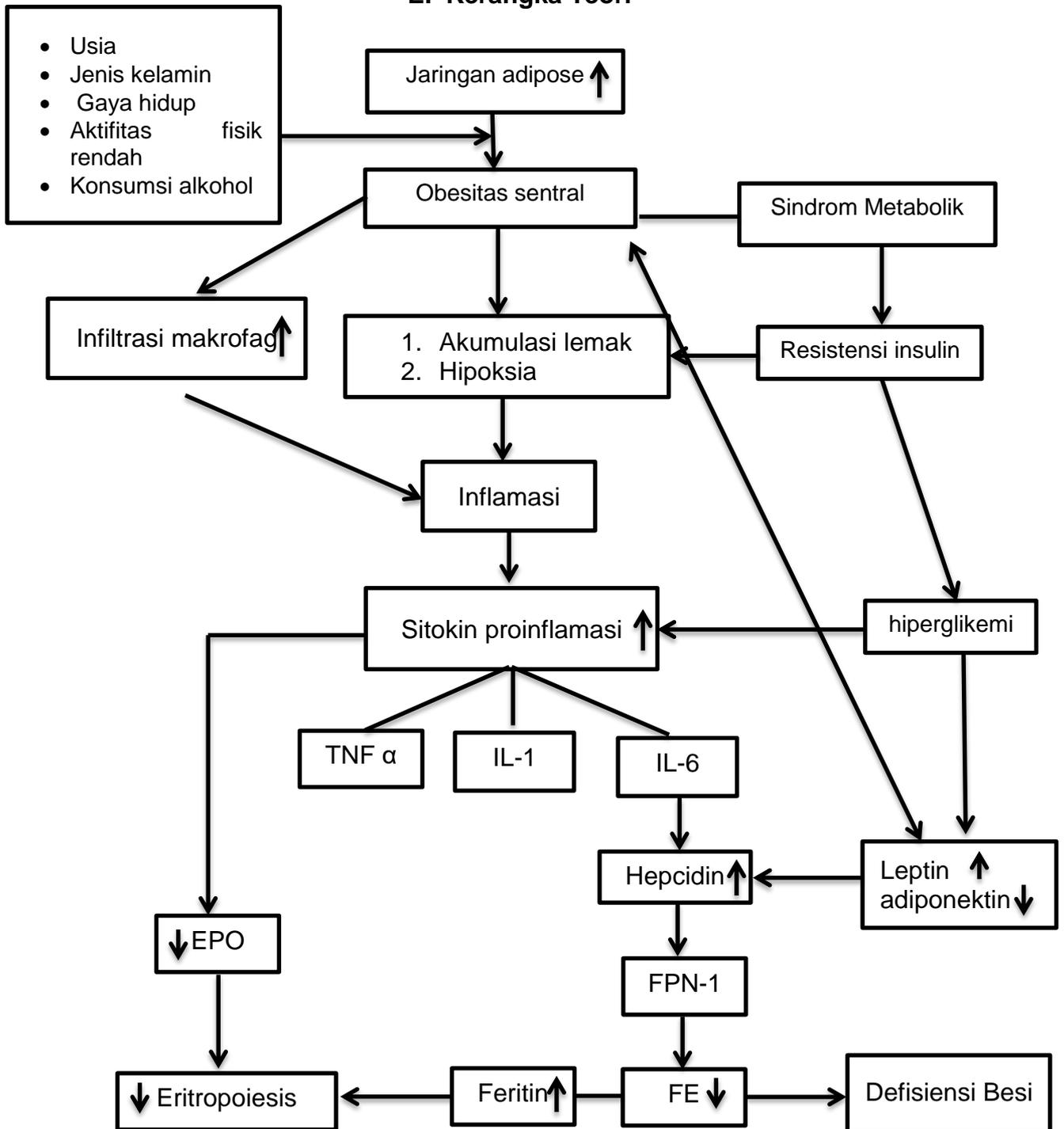
Lingkaran panggul merupakan salah satu indikator untuk menentukan jenis obesitas yang diperoleh melalui hasil pengukuran panjang lingkaran maksimal dari pantat dan pada bagian atas symphysis ossis pubis. Lingkaran panggul yang besar (tanpa menilai IMT dan lingkaran pinggang) memiliki risiko diabetes melitus dan penyakit

kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan dengan obesitas apple shaped (Oviyanti, 2010).

Berikut adalah teknik pengukuran lingkaran pinggang menurut Riskesdas, 2013 :

1. Responden diminta berdiri tegap dengan kedua kaki dan berat merata pada setiap kaki
2. Palpasi dan tetapkan daerah trochanter mayor pada tulang paha
3. Lingkarkan pita ukur tanpa melakukan penekanan
4. Posisikan pita ukur pada lingkaran maksimum dari bokong, untuk wanita biasanya di tingkat pangkal paha, sedangkan untuk pria biasanya sekitar 2 - 4 cm bawah pusar
5. Lingkaran pinggul mendekati angka 0,1cm

E. Kerangka Teori



Keterangan :

TNF- α : Tumor Necrosis Faktor

IL-1 : Interleukin-1

IL-6 : Interleukin-6

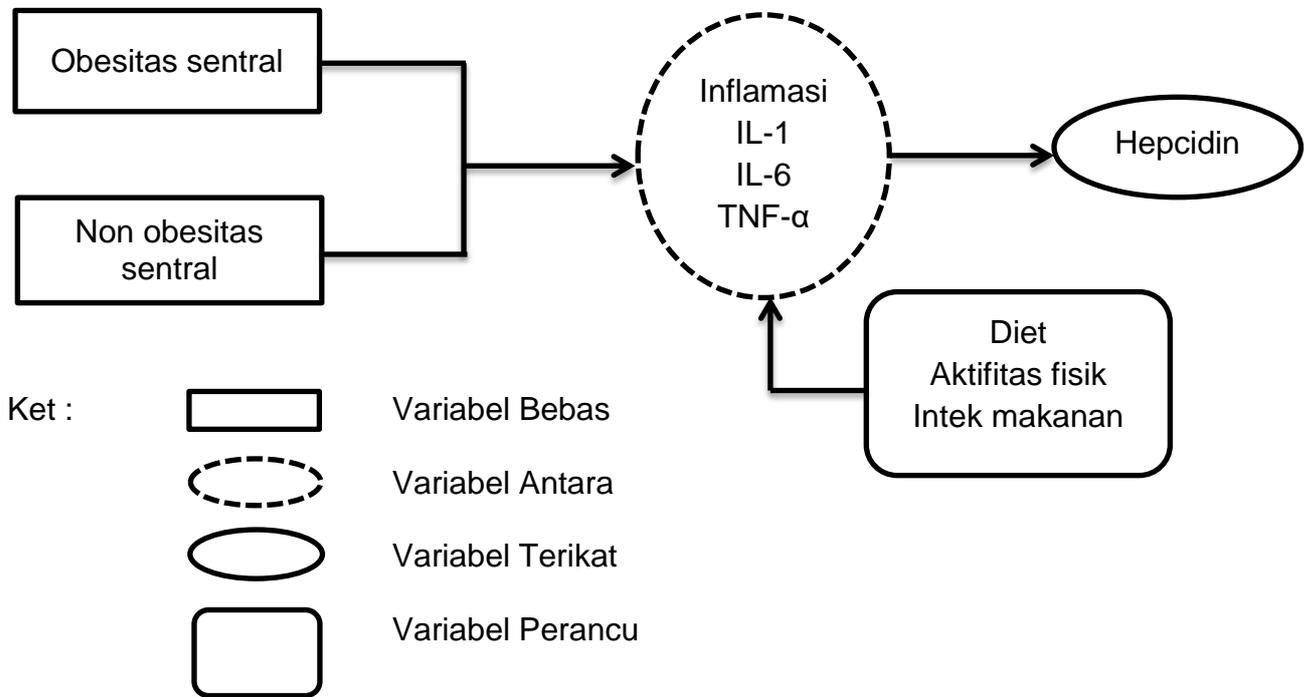
EPO : Eritropoetin

FE : Zat Besi

FPN-1 : Ferroportin-1

Gambar 7. Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep