

**TESIS**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 SERUM DAN LAJU  
FILTRASI GLOMERULUS PADA OBESITAS SENTRAL DAN  
NON OBESITAS SENTRAL**

***ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN 18 LEVELS AND  
GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CENTRAL OBESITY  
AND NON CENTRAL OBESITY***

**CHIKA PRATIWI**

**P062191020**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 SERUM DAN LAJU  
FILTRASI GLOMERULUS PADA OBESITAS SENTRAL DAN  
NON OBESITAS SENTRAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

CHIKA PRATIWI

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 SERUM DAN LAJU  
FILTRASI GLOMERULUS PADA OBESITAS SENTRAL DAN  
NON OBESITAS SENTRAL**

Disusun dan diajukan oleh

**CHIKA PRATIWI**

Nomor Pokok : P062191020

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

Menyetujui,

Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK  
NIP : 19790905 200604 2001

Pembimbing Pendamping

  
Dr. dr. Liang Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)  
NIP : 19840714 201012 1008

Ketua Program Studi  
Ilmu Biomedik

  
Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc  
NIP : 19770121 200312 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc  
NIP : 19670308 199003 1001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Chika Pratiwi  
Nomor Mahasiswa : P062191020  
Program Studi : Ilmu Biomedik  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Analisis Kadar Interleukin 18 Serum dan Laju Filtrasi Glomerulus Pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan 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, 13 Agustus 2021

Yang menyatakan



Chika Pratiwi

## **PRAKATA**

Bismillahirrahmanirrahim...

Alhamdulillah dengan memanjatkan Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya pada penulis, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul : “Analisis Kadar Interleukin 18 Serum dan Laju Filtrasi Glomerulus pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral“ sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian studi pada Program Magister Ilmu Biomedik, Konsentrasi Kimia Klinik, Universitas Hasanuddin Makassar. Salam dan Shalawat semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat-sahabatnya.

Pada penulisan tesis ini, penulis menyadari atas kesulitan-kesulitan baik dalam penyusunan maupun dilapangan, hingga akhirnya tesis ini terselesaikan sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orangtua tercinta Ayahanda Risal dan Ibunda Rosnah yang senantiasa memberikan Do'a yang tulus, dukungan, dan motivasi. Dengan penuh kerendahan dan ketulusan hati dalam kesempatan ini izinkan pula 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. Ika Yustisia, M.Sc Selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Yth. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK selaku Ketua komisi penasehat dan Yth. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., 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 terselesaikan dengan baik.
4. Yth. Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH, Yth. Dr. dr. Nurahmi, M.kes., Sp.PK(K), Yth. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK, Selaku penguji yang telah memberikan arahan, masukan dan bimbingan selama penyelesaian 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. Rekan seperjuangan Asni Ramayana Tina, S.ST, Nuril Sofiantin, S.Tr.AK dan Ida Mawadda Rasyid S.Tr.AK atas kebersamaan, kerjasama, dan dorongan semangatnya. Serta terima kasih untuk semua pihak yang terlibat dalam membantu penulis selama menempuh pendidikan S2.

Akhir kalam, penulis menyadari jika penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna sebab keterbatasan ilmu yang penulis miliki. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan dari semua pihak demi perbaikan dan penyempurnaan berikutnya dan penulis berharap naskah tesis ini bisa memberi manfaat bagi siapapun yang membacanya.

Mohon maaf jika terdapat kesalahan yang kurang berkenan dalam penyusunan tesis ini. Semoga Rahmat dan Hidayah-Nya selalu tercurah kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, 13 Agustus 2021

Chika Pratiwi

## ABSTRAK

**CHIKA PRATIWI.** *Analisis Kadar Interleukin 18 Serum dan Laju Filtrasi Glomerulus pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral* (dibimbing oleh **Yuyun Widaningsih** dan **Liong Boy Kurniawan**).

IL-18 adalah proinflamasi yang dihasilkan di glomerulus, meningkat pada keadaan sindrom metabolik diawali dengan obesitas, diekskresikan setelah cedera iskemik ginjal. IL-18 merupakan biomarker untuk mendiagnosis kerusakan ginjal akut. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) adalah salah satu biomarker untuk menilai fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar IL-18 dengan LFG pada obesitas dan non obesitas sentral.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan desain *cross sectional*. Sebanyak 73 sampel terdiri atas 40 subjek obesitas sentral dan 33 subjek non obesitas sentral diukur kadar IL-18 serumnya menggunakan kit human IL-18 dengan metode ELISA. Perhitungan nilai LFG dengan mengukur kadar kreatinin serum menggunakan alat *Clinical Chemistry Analyzer ABX Pentra*. Distribusi data dinilai menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* kemudian data dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* dan uji korelasi *Spearman*.

Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar IL-18 antara kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral ( $15,24 \pm 19,2$  ng/L vs  $17,81 \pm 19,85$  ng/L,  $p=0,576$ ) sedangkan nilai LFG pada obesitas sentral memiliki nilai rerata yang lebih tinggi yaitu  $103,17$  ml/min/ $1,73$ m<sup>2</sup> dibandingkan dengan non obesitas sentral yaitu  $96,47$  ml/min/ $1,73$ m<sup>2</sup>, tetapi secara statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $p=0,207$ ). Uji korelasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-18 dan LFG pada obesitas sentral dan non obesitas sentral ( $p=0,695$ ). Dengan demikian, kadar IL-18 tampaknya tidak dapat digunakan sebagai biomarker untuk menentukan terjadinya kerusakan ginjal secara dini pada obesitas sentral.

**Kata kunci** : Interleukin18, Laju Filtrasi Glomerulus, Obesitas Sentral.

## ABSTRACT

**CHIKA PRATIWI.** *Analysis of Serum Interleukin 18 Levels and Glomerular Filtration Rate in Central Obesity and Non-Central Obesity* (supervised by **Yuyun Widaningsih** and **Liong Boy Kurniawan**).

IL-18 is a proinflammatory produced in the glomerulus, increased in the setting of the metabolic syndrome preceded by obesity, excreted after renal ischemic injury. IL-18 is a biomarker for diagnosing acute kidney damage. Glomerular Filtration Rate (GFR) is one of the biomarkers to assess kidney function. This study aims to analyze the levels of IL-18 with GFR in obesity and non-central obesity.

This research is an experimental study using a cross sectional design. Seventy-three samples consisted of 40 centrally obese subjects and 33 non-central obese subjects whose serum IL-18 levels were measured using the human IL-18 kit using the ELISA method. GFR values were calculated by measuring serum creatinine levels using the ABX Pentra Clinical Chemistry Analyzer. The data distribution was examined using the Kolmogorov-Smirnov normality test and then analyzed using the Mann-Whitney and Spearman correlation tests.

The results showed that there was no significant difference in IL-18 levels between the central obesity and non-central obesity groups ( $15,24 \pm 19,2$  ng/L vs  $17,81 \pm 19,85$  ng/L,  $p=0,576$ ) while the GFR value in central obesity had a higher mean value of  $103.17$  ml/min/ $1.73m^2$  compared to non-central obesity was  $96.47$  ml/min/ $1.73m^2$ , but statistically did not show a significant difference ( $p=0.207$ ). Furthermore, the correlation test showed that there was no significant relationship between IL-18 and GFR levels in central obesity and non-central obesity ( $p=0.695$ ). Thus, IL-18 levels do not appear to be used as a biomarker to determine the occurrence of early kidney damage in central obesity.

**Key words** : Interleukin 18, Glomerular Filtration Rate, Central Obesity.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	9
C. Tujuan Penelitian .....	9
D. Manfaat Penelitian .....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan Teori Obesitas Sentral .....	11
1. Definisi .....	11
2. Etiologi .....	13
3. Jenis Obesitas .....	16
4. Penilaian Obesitas .....	18
5. Dampak Obesitas .....	22
B. Tinjauan Teori Interleukin-18 .....	23
1. Definisi .....	23
2. Fungsi .....	23
3. Produksi dan Aktivasi .....	24
4. Peningkatan IL-18 akibat Obesitas .....	26
C. Tinjauan Teori Ginjal .....	31

1. Definisi .....	31
2. Fungsi dan Kerja Ginjal .....	32
3. GFR dan Kreatinin Serum .....	34
D. Hubungan Obesitas dengan kelainan Ginjal .....	37
E. Patofisiologi Gangguan Ginjal Terkait Obesitas .....	39
E. Kerangka Teori.....	45
F. Kerangka Konsep.....	46
G. Hipotesis Penelitian .....	47
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	48
B. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	48
C. Populasi Penelitian.....	48
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	49
E. Cara Pengambilan Sampel .....	49
F. Perkiraan Besar Sampel .....	49
G. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	50
H. Izin Subyek Penelitian .....	51
I. Cara Kerja .....	51
J. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium.....	53
K. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	57
L. Analisis.....	59
M. Alur penelitian .....	60
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian .....	61
B. Pembahasan .....	66
<b>BAB V PENUTUP</b>	
A. Simpulan .....	73
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
<b>LAMPIRAN</b>	
<b>RIWAYAT HIDUP</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Klasifikasi IMT Dewasa (WHO, 2006).....	19
2. Korelasi Klinis Nilai GFR.....	36
3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	62
4. Perbedaan Subjek Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral....	63
5. Perbedaan kadar IL-18, GFR pada subjek obesitas sentral dan non obesitas sentral.....	64
6. Korelasi Kadar IL-18 dan GFR.....	65

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Kerangka Teori.....	45
2. Kerangka konsep.....	46
3. Alur penelitian.....	60

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan untuk Persetujuan

Lampiran 2. Formulir Persetujuan

Lampiran 3. *Informed Consent*

Lampiran 4. Data Penelitian

Lampiran 5. Persetujuan Etik Penelitian

## NAMA SINGKATAN

BIA	: <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
CDC	: <i>Center for Disease Controls</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
CT-Scan	: <i>Computerised Tomograph-scan</i>
DEXA	: <i>Dual-energy X-ray Absorptionmetry</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
ESRD	: <i>End Stage of Renal Disease</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-18	: <i>Interleukin 18</i>
IL-18BP	: <i>IL-18 Binding Protein</i>
IL-18R $\alpha$	: <i>Interleukin 18 Receptor <math>\alpha</math></i>
IL18R $\beta$	: <i>Interleukin 18 Receptor <math>\beta</math></i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
Kg	: <i>Kilo gram</i>
L	: <i>Liter</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LP	: <i>Lingkar pinggang</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MC4R	: <i>Melanocortin 4 receptor</i>

MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
Ng	: Nano gram
NK	: <i>Natural killer</i>
PCI	: <i>Phormone convertase-1</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
PPAR- $\gamma$	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
RBP4	: <i>Retinol binding protein-4</i>
RIFLE	: <i>Risk Injury failure loss and end stage renal disease</i>
Scr	: Serum kreatinin
SREBP	: <i>Sterol regulatory element-binding proteins</i>
TB	: Tinggi badan
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TLR	: <i>Toll Like Reseptor</i>
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
U-AER	: <i>Urinary albumin excretion-rate</i>
WC	: <i>Waist circumference</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WHR	: <i>Waist hip ratio</i>
$\alpha$ -MSH	: <i>Alpha-melanocyte stimulating hormone</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Obesitas adalah akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (WHO, 2017). Sedangkan menurut Kementerian Kesehatan (2010), obesitas adalah suatu keadaan dimana berat badan seseorang melebihi dari standar kesehatan yang telah ditentukan.

Penumpukan lemak berlebihan pada obesitas memiliki etiologi multifaktorial, tetapi secara luas dianggap sebagai hasil ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran. Obesitas memiliki dampak besar pada kualitas hidup, bahkan pada individu yang tampaknya sehat (Gonzales, 2017).

Sebagian besar obesitas berkembang sebagai hasil dari gaya hidup modern pada individu yang rentan secara genetik. Perubahan ini termasuk konsumsi makanan berenergi tinggi yang berlebihan dikombinasikan dengan tingkat aktivitas fisik yang rendah. Penyebab lain obesitas yang harus dipertimbangkan termasuk konsumsi obat yang meningkatkan nafsu makan dan kerusakan struktural pada area sistem saraf pusat yang terlibat dalam kendali nafsu makan, seperti hipotalamus (Baqai & Wilding, 2015).

Didunia, obesitas meningkat hampir tiga kali lipat sejak tahun 1975. Pada tahun 2016, 39% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan dan 13% mengalami obesitas. Lebih dari 1,9 miliar orang dewasa mengalami kelebihan berat badan dan 650 juta orang mengalami obesitas. Obesitas di dunia telah membunuh banyak penduduk dibandingkan dengan individu yang mengalami kekurangan berat badan (WHO, 2017).

Obesitas dikaitkan dengan peradangan kronis tingkat rendah yang dapat menyebabkan beberapa gangguan kesehatan seperti penyakit kardiovaskular (CVD), Diabetes Mellitus (DM), arthritis dan penyakit lainnya (McArdle MA *et al*, 2013., Wilborn C *et al*, 2005 dalam Kurniawan LB *et al*, 2018 ). Obesitas sentral yang lebih sering ditemukan pada pria daripada wanita merupakan sumber utama sitokin dan adipokin pro-inflamasi. Kelebihan lemak viseral dikaitkan dengan profil metabolik yang lebih buruk daripada penumpukan lemak tubuh lainnya (Bianchi VE *et al*, 2015 dalam Kurniawan, LB *et al*, 2018).

Obesitas terdapat dua jenis yaitu obesitas general dan obesitas sentral. Obesitas general adalah obesitas dengan penumpukan lemak diseluruh tubuh. Obesitas sentral merupakan obesitas dengan penumpukan lemak terjadi pada daerah perut dan pinggang. Obesitas sentral juga dikenal sebagai obesitas viseral. Obesitas sentral didapatkan dengan mengukur lemak viseral yang terdapat di daerah

sekitar perut. Metode yang sering digunakan adalah pengukuran lingkaran pinggang (Janssen, 2004).

Prevalensi obesitas sentral di Indonesia menurut Riskesdas (2018) berdasarkan lingkaran pinggang mengalami peningkatan. Secara nasional angka obesitas sentral mencapai 18,8%, meningkat mencapai 26,6% ditahun 2013 dan pada tahun 2018 jumlahnya menjadi 31%. Berdasarkan Riskesdas prevalensi obesitas sentral di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2013 sebesar 34,6% menjadikan kota Makassar angka tertinggi ketiga untuk penderita obesitas sentral (Taslim et al, 2018). Obesitas sentral berhubungan dengan sindrom metabolik (Lin *et al.*, 2012)

Pertumbuhan massa lemak selalu disertai perubahan fisiologis tubuh. Timbunan lemak pada jaringan viseral (intra-abdomen) yang tergambar sebagai penambahan ukuran lingkaran pinggang akan mendorong perkembangan hipertensi, peningkatan insulin plasma, sindrom resistensi insulin, hipertrigliseridemia dan hiperlipidemia. Gangguan klinis karena obesitas meliputi DM tipe 2, perubahan fungsi kardiovaskular, gangguan hemostasis, penyimpangan pola tidur, gangguan fungsi reproduksi dan fungsi hati, pembentukan batu empedu, peningkatan risiko terhadap kanker tertentu (Arisman, 2010).

Keadaan obesitas sentral yang membuat terjadinya peningkatan kadar pro-inflamasi, terutama IL-18 adalah akibat inflamasi kronis yang terjadi dalam keadaan tersebut. Inflamasi ditandai dengan

penumpukan jaringan lemak atau sel-sel adiposa yang mengisi rongga-rongga kosong di dalam tubuh terutama pada rongga bagian abdominal yang disebut sebagai lemak visceral (lemak abdominal). Peningkatan produksi sel-sel adiposa dianggap sebagai protein atau stimulus asing oleh mekanisme imun tubuh. Mekanisme imun tubuh mengidentifikasi sel-sel adiposa ini berbahaya dan mengancam tubuh, sehingga menghasilkan respon imun yang diawali dengan produksi mediator pro-inflamasi seperti sitokin dan kemokin. Dalam proses inflamasi, umumnya tubuh mengeluarkan agen toksik dan enzim proteolitik untuk mengeliminasi protein dan menetralsasi stimulus asing dari tubuh. Bila proses pengeliminasian dan netralisasi berhasil, maka selanjutnya mediator-mediator pro-inflamasi yang diproduksi berapoptosis dan mengalami fagositosis oleh makrofag yang nantinya dibuang lewat drainase limfatik. Proses pengeliminasian dan netralisasi protein dan stimulus asing yang gagal membuat proses inflamasi tetap berlangsung dan produksi agen pro-inflamasi terutama IL-18 terus meningkat, proses inilah yang disebut sebagai inflamasi kronis. (Monteiro & Azevedo, 2010).

Kegemukan dan obesitas adalah salah faktor risiko yang signifikan terjadinya gangguan ginjal. Beberapa penelitian menunjukkan obesitas sebagai faktor risiko terjadinya *End Stage Of Renal Disease* (ESRD) dan *Chronic Kidney Disease* (CKD). Penelitian di univesity of California, San Fransisco tahun 2006 telah membuktikan

bahwa ada hubungan kuat antara obesitas dan terjadinya gangguan ginjal. Penelitian ini menemukan bahwa penderita obesitas memiliki risiko tujuh kali lebih besar terjadinya gagal ginjal daripada orang dengan berat badan normal. Hal ini disebabkan karena pada penderita obesitas cenderung mengalami hipertensi dan diabetes. Alasan lain adalah karena terjadinya hiperfiltrasi glomerulus ginjal (Culloch *et al*, 2006). Sebuah studi prospektif juga melaporkan obesitas berhubungan dengan risiko terjadinya CKD dan ESRD, mekanisme terjadinya gagal ginjal pada obesitas masih sulit dipahami dan masih bersifat spekulatif. Disamping faktor hemodinamik dan inflamasi, efek metabolik juga berhubungan dengan terjadinya obesitas (Marwyne *et al*, 2011).

Obesitas secara luas telah diakui sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan berbagai gangguan metabolik seperti penyakit diabetes mellitus. Selama ini perhatian yang ditujukan mengenai hubungan antar meningkatnya berat badan dan PGK sangat kurang, walaupun telah diketahui hubungan yang erat antara prevalensi PGK dengan faktor-faktor yang berkaitan dengan obesitas, seperti hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia, inflamasi dan aterosklerosis. Faktor-faktor ini terjadi bersama-sama, khususnya bila terdapat kelebihan lemak visceral seperti yang dikenal sebagai sindrom metabolik. Selain itu, terdapat bukti yang sangat kuat bahwa lemak visceral merupakan faktor utama dari timbulnya semua kelainan yang berkaitan dengan sindrom metabolik, termasuk PGK. Meningkatnya

kejadian PGK paralel dengan meningkatnya kejadian kelebihan berat badan dan obesitas. Selain menyebabkan meningkatnya biaya perawatan, komplikasi PGK meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Raka *et al.*,2017).

Penderita obesitas dengan penyakit ginjal kronik memiliki tingkat yang lebih tinggi untuk penurunan laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan lebih cepat mengalami *End Stage Of Renal Disease* (ESRD) pada individu obesitas dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan normal (De Boer (Arslan *et al.*,2010)., 2009). GFR telah diterima secara luas sebagai indeks terbaik untuk menilai fungsi ginjal. Pengukuran GFR merupakan hal yang penting dalam pengelolaan pasien dengan penyakit ginjal (Rita *et al*, 2007). Saat ini penanda endogen yang paling sering digunakan adalah kreatinin serum, baik sendiri maupun dikombinasikan dengan urin tampung 24 jam untuk menentukan bersihan kreatinin (kreatinin clearance) (Lamb E *et al*; 2006 dan Pardede, 2001).

Interleukin-18 diproduksi oleh berbagai tipe sel, misalnya : sel-sel Kupffer, fibroblas, kondrosit, makrofag, keratinosit, dan osteoblas. IL-18 juga diproduksi oleh tubulus proksimal, tepatnya di epital tubular ginjal, dan makrofag interstitial. IL-18 berperan aktif disejumlah penyakit ginjal, seperti: cedera reperfusi-iskemi, rejeksi transplantasi, dan infeksi saluran kemih. Kadar IL-18 secara fisiologi sangat rendah, namun dapat meningkat beberapa kali lipat pada pasien dengan cedera ginjal.

Peningkatan IL-18 urin, terjadi akibat cedera di tubulus pasien dengan sepsis. Cedera yang ditimbulkan pada sel-sel tubular ginjal melalui berbagai mekanisme akan memicu respon inflamasi lokal, salah satu sitokin penting yang memodulasi proses inflamasi intra-renal adalah Interleukin 18 (IL-18), yang disekresikan oleh sel-sel tubular yang cedera (Dito&Taruna, 2016).

Beberapa studi menyebutkan bahwa IL-18 yang bertindak sebagai mediator inflamasi lokal berpotensi sebagai prediktor penyakit kardiovaskuler, karena mekanisme IL-18 yang dapat menginduksi INF- $\gamma$ . INF- $\gamma$  dikeluarkan sebagai respon imun untuk menunjukkan kejadian lesi aterosklerosis, serta menunjukkan adanya pembentukan plak-plak dalam pembuluh darah (Whitman *et al.*,2002). Peranan IL-18 yang menunjukkan adanya plak pada pembuluh darah dari mekanisme penginduksian INF- $\gamma$ , membuat IL-18 menjadi mediator inflamasi yang penting. Obesitas merupakan hasil dari adanya inflamasi kronis di dalam tubuh yang mungkin menjadi penyebab peningkatan kadar IL-18 didalam tubuh (Silviera *et al.*,2003). Kelebihan asupan dan *physical inactivity* yang menyebabkan obesitas timbul ekspresi berbagai mediator-mediator pro-inflamasi terutama IL-18 yang diduga meningkat kadarnya bila diikuti dengan kejadian sindrom metabolik (Misra *et al*, 2013; Bonomini *et al.*, 2014).

Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) adalah laju rata-rata penyaringan darah yang terjadi pada glomerulus ginjal (Verdiansah, 2016).

Memperkirakan laju filtrasi glomerulus (LFG) sangat penting untuk praktek klinis, penelitian, dan kesehatan masyarakat. Perhitungan estimasi LFG dapat menggunakan rumus CKD-EPI (CKD *Epidemiology Collaboration*) dan rumus MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (Levey, 2014)

Laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR) adalah salah satu biomarker untuk menilai fungsi ginjal yang terjadi di glomerulus, sedangkan IL-18 merupakan biomarker baru untuk mendiagnosis AKI. Ginjal merupakan organ yang dapat langsung dipengaruhi oleh obesitas, hipertensi maupun diabetes (Graf *et al.*, 2016; Savino *et al.*, 2010). Namun disfungsi ginjal pada obesitas dapat terjadi sebelum terdapat hipertensi maupun diabetes. Kelainan ginjal sebagai komplikasi obesitas disebut gangguan ginjal terkait obesitas atau *obesity-related renal injury* (Wahba, 2007; Wang Y *et al.*, 2006).

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko penyakit ginjal, namun sebagian besar penelitian tentang pro-inflamatori sitokin IL-18 dengan penurunan fungsi ginjal pada obesitas masih sangat terbatas, padahal pemahaman tentang kerusakan ginjal tahap dini pada dewasa muda dengan obesitas sentral sangat penting, untuk dilakukan intervensi dalam rangka mencegah kerusakan ginjal yang lebih lanjut. Hal tersebut mendorong peneliti untuk ditelitinya kadar Interleukin-18 dan laju filtrasi glomerulus

pada obesitas sentral dan obesitas sentral untuk melihat seberapa besar tingkat inflamasi dan dampak yang diakibatkan oleh obesitas terhadap fungsi ginjal.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu “Bagaimana kadar serum Interleukin-18 dan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada obesitas dan non obesitas sentral.

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### 1. Tujuan Umum

- a. Menganalisis kadar serum Interleukin-18 dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada obesitas dan non obesitas sentral

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar serum Interleukin-18 penderita obesitas dan non obesitas sentral
- b. Mengetahui nilai *Glomerular Filtration Rate* (GFR) penderita obesitas dan non obesitas sentral
- c. Menganalisis perbedaan kadar serum Interleukin-18 dan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada obesitas dan non obesitas sentral

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

### 1. Manfaat Teoritis

Peneliti dapat mengetahui bagaimana fungsi ginjal, utamanya pada obesitas dan non obesitas sentral

## 2. Manfaat Praktis

- a. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang bahaya obesitas sentral yang menyebabkan inflamasi kronik sehingga memicu banyak penyakit degenerative khususnya kaitannya dengan fungsi ginjal
- b. Mengedukasi masyarakat tentang fungsi pemeriksaan Interleukin-18 dan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) untuk menilai fungsi ginjal dan inflamasi yang diakibatkan oleh obesitas sentral.
- c. Penelitian ini dapat memberikan rujukan untuk penelitian selanjutnya berkaitan dengan kadar IL-18 serum dan LFG pada obesitas sentral.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TINJAUAN TEORI OBESITAS**

##### **1. Definisi obesitas**

Obesitas merupakan akumulasi lemak yang berlebihan dan berisiko terhadap kesehatan (WHO,2013). Obesitas ini terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan dan keluaran energi sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak (Nevid, 2005).

Ada tiga tipe obesitas berdasarkan distribusinya dalam tubuh yaitu (Misnandiarly, 2007) :

- a. Tipe gynoid (buah pear) yaitu lemak yang tersimpan disekitar pinggul pada umumnya terjadi setelah umur 30 tahun dan bila dibiarkan maka pada umur 35-50 tahun sering menjadi usia kritis. Pada usia ini, sering terjadi penyakit jantung koroner, diabetes melitus dan penyakit lainnya.
- b. Tipe android (buah apel) yaitu lemak yang tersimpan disekitar perut, pundak dan leher dan biasanya terdapat pada pria dan wanita monopause. Resiko kesehatan pada tipe ini lebih tinggi dibandingkan tipe gynoid karena sel-sel lemak berada disekitar perut, dimana sel-sel lemak tersebut mudah lepas kedalam

pembuluh darah dibanding sel-sel lemak ditempat lain, sehingga dapat menyebabkan penyempitan arteri dan hipertensi.

- c. Tipe ovid (kotak buah) yaitu ukuran yang besar dan timbunan lemak yang banyak pada daerah bagian seluruh badan. Tipe ovid umumnya terdapat pada orang-orang gemuk secara genetik.

Berdasarkan penelitian Hirsch dan Knittle, tipe obesitas juga terbagi dalam tiga bagian berdasarkan kondisi lemak yang ada dalam tubuh yaitu (misnandiarly, 2007)

- a. Tipe hiperplastik yaitu seseorang yang mempunyai lebih banyak jumlah sel dibanding dengan kondisi normal, tetapi i ukuran selnya sama dengan sel normal. Tipe ini biasa terjadi sejak masa kanak-kanak sehingga penurunan berat badan akan sulit terjadi.
- b. Tipe Hipertropik yaitu seseorang yang mempunyai jumlah sel yang normal tetapi ukurannya lebih besar dari ukuran normal. Tipe ini biasanya terjadi setelah dewasa dan tipe ini lebih mudah diturunkan dibandingkan tipe hiperplastik, akan tetapi biasanya mempunyai resiko untuk menderita diabetes militus dan hipertensi.
- c. Tipe hiperplastik-hipertropik yaitu mempunyai jumlah dan ukuran sel yang melebihi normal, biasanya pada tipe ini terjadi sejak anak-anak dan berlanjut setelah dewasa. Tipe ini paling

sulit untuk menurunkan berat badan dan paling rentan terhadap berbagai penyakit degeneratif.

## 2. Etiologi Obesitas

Obesitas mencakup obesitas primer dan obesitas sekunder. Obesitas primer disebabkan oleh faktor genetik, nutrisi dan faktor lingkungan. Obesitas sekunder disebabkan oleh faktor neural (lesi hipotalamus, amigdalah, lobus temporal), faktor endokrin (oophorectomy, insulinoma, terapi insulin, cushing syndrome, terapi kortikosteroid) dan obat-obatan (Smith, 2008).

Penyebab obesitas biasanya multifaktorial, meliputi faktor umur, jenis kelamin, genetik, lingkungan dan biologik, dan paling sering karena faktor eksogen. Berikut adalah penyebab obesitas (Smith, 2008; Peebles, 2008) yaitu :

### a. Faktor umur

Peningkatan umur diikuti dengan terjadinya penurunan metabolisme dan aktivitas fisik. Penurunan massa otot juga terjadi pada perempuan dewasa sekaligus penurunan *Basal Metabolic Rate* (BMR) dan peningkatan lemak tubuh yang dimulai pada umur 30 tahun sehingga terjadi penurunan kebutuhan energi, kebutuhan energi harus diseimbangkan dengan energi yang diperlukan agar tidak terjadi penumpukkan lemak dalam tubuh (Novitasari dkk, 2013).

b. Jenis kelamin

Proporsi lemak pada laki-laki banyak terdapat pada bagian atas tubuh seperti bagian abdominal atau perut, sedangkan proporsi lemak pada wanita lebih banyak pada bagian bawah tubuh, seperti pada pinggang dan panggul (Pujiati 2010).

c. Faktor genetik

Beberapa sindrom genetik seperti Prader-Willi, Turner, Klinefelter dan *Lawrence-Moon-Biedl* syndrome, diketahui menyebabkan obesitas. Sindrom ini umumnya disertai retardasi mental dan hipogonadisme. Beberapa gen diketahui menyebabkan obesitas pada manusia dan berkaitan dengan resistensi insulin yaitu gen *leptin*, *leptin receptor*, *melanocortin 4 receptor* (MC4R), *alpha-melanocyte stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH), *phormone convertase-1* (PC1), *proopiomelanocortin* (POMC), *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ), *bardert-Biedl*, dan *Dunnigan partial lypodystrophy* (O'Rahilly and Farooqi, 2006).

d. Faktor lingkungan

1. Nutrisi

Asupan makanan yang berlebihan berpengaruh terhadap perkembangan obesitas. Saat ini, anak-anak dan remaja sering mengonsumsi *fast food*, gula tambahan,

sedangkan sayuran dan buah kurang, yang semuanya berkontribusi pada kelebihan berat badan. Lemak dari makanan diubah menjadi lemak tubuh sekitar 25% lebih efisiensi dari karbohidrat. Diet lemak mungkin kurang mengenyangkan dibandingkan protein dan karbohidrat kompleks, meskipun makanan dengan indeks glikemik tinggi (cepat diubah menjadi glukosa) dapat merangsang rasa lapar dan menyebabkan lebih sering makan.

## 2. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan kebutuhan energi (*energy expenditure*), sehingga apabila aktivitas fisik rendah maka kemungkinan terjadinya obesitas akan meningkat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lamanya kebiasaan menonton televisi (inaktivitas) berhubungan dengan peningkatan prevalensi obesitas. Sedangkan aktivitas fisik yang sedang hingga tinggi akan mengurangi kemungkinan obesitas (Soegih, 2009).

## 3. Faktor psikososial

Hubungan status sosial ekonomi dan obesitas telah dibuktikan. Gangguan perilaku makan juga berkaitan dengan peningkatan berat badan. Stres emosi dapat menyebabkan kelebihan makan.

#### 4. Faktor biologik

Pengaruh prenatal dan periode pertumbuhan anak usia dini diketahui berperan terhadap perkembangan obesitas saat remaja dan dewasa. Periode prenatal merupakan periode pertumbuhan penting, dimana malnutrisi prenatal, diabetes gestasional, dan berat lahir tinggi berkorelasi positif dengan tingkat obesitas dikemudian hari. Selain itu, penelitian oleh Skinner dkk (2004) menyatakan bahwa onset awal "*adiposity rebound*" (didefinisikan sebagai usia dimana adipositas mencapai titik rendah pada *postinfancy* dan kemudian meningkat) berkorelasi negatif dengan IMT dan berkorelasi positif dengan gangguan toleransi glukosa di kemudian hari. Pubertas juga merupakan waktu yang sangat dinamis dalam pertumbuhan dan perubahan komposisi tubuh serta *menarche* dini telah terbukti meningkatkan risiko obesitas dan sindrom metabolik.

### 3. Jenis obesitas

#### a. Obesitas umum

Obesitas umum secara klinik biasanya dinyatakan dalam bentuk indeks massa tubuh (IMT)  $>30 \text{ kg/m}^2$ . Untuk orang asia, kriteria obesitas apabila IMT  $>25 \text{ kg/m}^2$  (Salam, 2010).

b. Obesitas sentral

Obesitas sentral dapat dibedakan menjadi obesitas sentral dan non sentral. Obesitas sentral diketahui dengan mengukur lingkaran pinggang *waist circumference* (WC), menghitung rasio lingkaran pinggang sampai pinggul *waist hipratio* (WHR). Obesitas sentral berdasarkan WC adalah >120 cm pada laki-laki dewasa dan >88 cm pada perempuan dewasa (Janssen, *et al.*,2005). Pengertian obesitas abdominal atau sentral yang didapatkan penimbunan lemak tubuh terutama di daerah pinggang dan abdominal. Bentuk ini menunjukkan bahwa distribusi lemak pada obesitas ini bersifat sentral sehingga sering juga dikatakan obesitas sentral (Cipta, 2001).

Sugondo (2007) mengemukakan bahwa obesitas sentral adalah kegemukan yang ditandai dengan penumpukan lemak yang berlebih dibagian tubuh atas sekitar dada, perut, pundak, leher, muka. Lemak yang menumpuk lebih banyak terdiri dari lemak jenuh yang mengandung sel lemak besar dan lebih berpotensi menimbulkan berbagai macam penyakit kardiovaskuler.

Berdasarkan distribusi lemak, obesitas dibagi dua bentuk yaitu obesitas visceral dan obesitas perifer (Mccance *et al.*,2014). Obesitas visceral atau yang biasa disebut dengan obesitas intra-abdominal sentral atau maskulin terjadi ketika distribusi lemak

terlokalisasi pada bagian perut atau bagian atas tubuh. Obesitas visceral ini biasanya dihasilkan bentuk tubuh seperti apel, sedangkan obesitas perifer terjadi ketika distribusi lemak tubuh terlokalisasi pada bagian bawah tubuh seperti pinggul dan paha (Tchernof dan Despres, 2013). Memasuki usia pertengahan baik perempuan maupun laki-laki biasanya propors lemak tubuh akan bertambah (Kopelman *et al*, 2005).

#### 4. Penilaian Obesitas

Ada beberapa cara penentuan obesitas yaitu :

a. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Salah satu kriteria untuk menentukan kelebihan berat badan berdasarkan rekomendasi dari *National Center for Health Statistics* (NCHS) – *Centers for Disease Controls* (CDC) adalah dengan mengukur IMT.

IMT adalah perhitungan berat badan dan kuadrat dari tinggi badan dalam meter. Dengan rumus dan klasifikasi sebagai berikut :

$$\text{IMT (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m)}^2}$$

Tabel 1; Klasifikasi IMT Dewasa

Kriteria	IMT (Eropa)	IMT (Asia Pasifik)
Normal	< 18,5 - 24,9	<18,5 - 22,9
Overweight	25,0 - 29,9	23,0 - 24,9
Obesitas I	30,0 - 34,9	25,0 - 29,9
Obesitas II	35,0 - 39,9	≥30,0
Obesitas III	≥40,0	

(Sumber : WHO, 2006)

Adapun keterbatasan IMT adalah tidak dapat membedakan berat yang berasal dari lemak dan berat dari otot atau tulang, serta tidak dapat mengidentifikasi distribusi dari lemak tubuh (Pudjaji, 2000).

#### b. Lingkar pinggang

Lemak yang berada di sekitar perut memberikan risiko gangguan kesehatan yang lebih tinggi dibandingkan lemak dibagian paha dan bagian tubuh lainnya. Pengukuran lingkar pinggang (LP) merupakan metode sederhana namun cukup akurat untuk mengetahui deposit lemak khususnya lemak visceral. Lingkar pinggang merupakan indikator risiko gangguan kardiovaskuler dan diabetes melitus yang lebih baik daripada IMT (WHO, 2011). Lingkar pinggang sangat berkorelasi dengan lemak abdominal yang diukur dengan teknik pencitraan canggih (Browning *et al.*,2010).

c. Tebal Lipatan Kulit (TLK)

Meskipun pengukuran TLK tidak mahal, namun standarisasi masih kurang. Ketebalan lipatan kulit dan obesitas pada usia muda dapat melebihi kapasitas standar *caliper*, *variabilitas* kesalahan pengukuran cukup tinggi serta pengukuran yang berulang memberikan hasil yang kurang akurat (Smith, 2006).

d. Rasio Lingkar Panggul (rasio LP/LPa)

Cara ini dapat mengukur distribusi lemak tubuh, lebih akurat dibanding TLK dan merupakan indeks jaringan adiposa abdominal dan jaringan adiposa subkutaneus. Rasio ini telah mencerminkan obesita sentral dan dapat memprediksi risiko penyakit kardiovaskuler yang lebih baik dibanding IMT (WHO, 2011). Selama bertahun-tahun, rasio ini banyak digunakan namun tidak membantu dalam manajemen risiko yang praktis karena saat terjadi penurunan berat badan, baik lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul keduanya akan berkurang sehingga perubahan rasio hanya sedikit (Browning *et al.*, 2010).

e. Rasio Lingkar Pinggang-Tinggi Badan (rasio LP/TB)

Seperti pengukuran LP, rasio ini juga sangat berkorelasi dengan lemak abdominal yang diukur dengan teknik pencitraan. Bukti ilmiah telah mendukung penggunaan rasio ini untuk mengetahui lemak abdominal sebagai prediktor penyakit

kardiovaskuler dan diabetes (Browning *et al.*, 2010).

f. *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA)

Penentuan obesitas dengan alat ini merupakan teknik yang praktis dan non invasif untuk mengukur cairan tubuh total, lemak tubuh total, dan *lean body mass* (Smith, 2008).

g. Hidrodensitometri

Pengukuran berat badan dibawah air yang membutuhkan peralatan khusus dan terutama digunakan untuk tujuan penelitian. Alat ini berguna untuk validasi metode lain dalam pengukuran lemak tubuh namun tidak digunakan untuk pemeriksaan rutin pada anak karena sulit dan tidak praktis (Pudjaji, 2000).

h. *Dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA)

Pemeriksaan ini relatif mahal, tetapi merupakan metode yang mana digunakan untuk menilai lemak tubuh total dengan keakuratan yang cukup tinggi dan sederhana. Penggunaannya terbatas dalam membedakan antara lemak subkutaneus dan lemak visceral (Pudjaji, 2000).

i. CT-Scan dan MRI

CT-Scan dan MRI abdomen merupakan metode yang akurat dan dapat digunakan untuk menilai lemak visceral dan distribusi lemak tubuh, namun pemeriksaan ini cukup mahal, terbatas, dan terpapar radiasi (Pudjaji, 2000).

## 5. Dampak Obesitas

Dampak obesitas menyebabkan gangguan metabolik, endokrin, kardiovaskuler, gastrointestinal, pernafasan, neurologik, hematologi, psikis, ortopedi dan kanker. Gangguan metabolik pada obesitas akan meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin, DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler (Arslan *et al.*,2010). Obesitas juga dapat menyebabkan *early menarche* dini, *late monopause* bahkan *polycystic ovary syndrome* (Salehi *et al.*,2004). Khususnya obesitas sentral juga merupakan faktor risikoterjadinya *obstructive sleep apnea* (Panossian and Veasey, 2012). Masalah psikososial yang sering timbul pada obesitas seperti kurang percaya diri, terisolasi dari pergaulan dan depresi (Merten M.Jet *al.*, 2008).

Nutrisi yang berlebihan akibat dari kombinasi meningkatnya asupan makanan dan menurunnya energi yang dipakai dapat menyebabkan meluasnya jaringan lemak, meningkatnya ukuran dan jumlah sel lemak, dan meningkatnya infiltrasi makrofag akan mengakibatkan meningkatnya pelepasan asam lemak bebas, disregulasi sekresi adipokin dari sel lemak termasuk adiponektin, leptin, resistin, dan *retinol binding protein-4* (RBP4), dan meningkatnya pelepasan sitokin inflamasi dari makrofag, *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) dan Interleukin 6 (IL-6). Disregulasi sekresi adipokin ini dapat menyebabkan efek samping pada sejumlah jaringan termasuk hipotalamus, hati, otot rangka, pankreas dan

pembuluh darah yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin sistemik yang dapat meningkatkan risiko sindrom metabolik, diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler (J Harwood, 2012).

## **B. TINJAUAN TEORI INTERLEUKIN 18 (IL-18)**

### **1. Definisi**

Interleukin 18 (IL-18) dikenal sebagai interferon-gamma inducing factor adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen IL-18. Protein yang dikodekan oleh gen ini adalah sitokin proinflamasi merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat dalam pengaturan respon imun bawaan dan didapat. Dalam sistem imun IL-18 adalah inducer kuat IFN-gamma, sel (NK) dan CD4 T (T helper). Namun, IL-18 juga memodulasi respon sel Th2 dan Th1, serta aktivitas CD8 sel sitotoksik dan neutrofil. (Biet F, 2012).

### **2. Fungsi**

Interleukin-18 adalah sitokin yang termasuk dalam superfamili IL-1 dan diproduksi oleh makrofag. IL-18 bekerja dengan mengikat reseptor interleukin-18, dan bersama-sama dengan IL-12 itu menginduksi imunitas yang diperantarai setelah terpapar dengan agen infeksi atau produk mikroba seperti lipopolisakarida (LPS). Setelah stimulasi dengan IL-18, sel pembunuh alami (NK) dan sel T tertentu melepaskan sitokin penting

lainnya yang disebut interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) atau interferon tipe II yang memainkan peran penting dalam mengaktifkan makrofag. (Diakowska D,2016).

### 3. Produksi dan Aktivasi

Di dalam tubuh, IL-18 secara konstitutif diproduksi oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag, sel Kupfer, keratinosit, osteoblas, sel korteks adrenal, sel epitel usus, sel mikroglial dan fibroblas sinovial. Sitokin ini diproduksi oleh sel imun termasuk sel dendritik, monosit dan makrofag, Limfosit T dan B, sel pembunuh alami (NK) dan neutrofil. IL-18 diproduksi dalam bentuk 24 kDa dan dalam bentuk tidak aktif prekursor (pro IL-18) dan tidak memiliki sinyal peptide yang diperlukan untuk sekresi. (Garcie *et al*, 2013).

Untuk diaktifkan, IL-18 harus diproses terlebih dahulu oleh sistein intraseluler protease caspase-1, yang merubah precursor bentuk tidak aktif menjadi molekul dewasa aktif dalam bentuk 17.200 kDa (Dinarelo *et al.*, 2013; Wei *et al.*, 2014). Pemutusan pro IL-18 ( bentuk tidak aktif ) menjadi matang IL-18 memungkinkan molekul ini dilepaskan dari sel. Sebuah sinyal, yang dipasok oleh IL-18 ke bagian dalam sel mengaktifkan pengikatan sitokin matang ke ligannya, yang merupakan IL-18 receptor alpha chain (IL-18R $\alpha$ ). (Schneider *et al.*, 2010).

Aktivasi IL-18 membutuhkan interaksi antara Interleukin-18 Receptor- $\alpha$  (IL18R $\alpha$ ) dan rantai IL-18 beta co-receptor (IL-18R $\beta$ ). Reaksi kompleks ini berfungsi dan secara struktural mirip dengan anggota lain dari keluarga IL-1, dengan IL-1RAcP co-receptor (aksesori reseptor IL-1 protein). Fragmen sitoplasma dari reseptor IL-18 dan reseptor lain dari keluarga IL-1 memiliki TIR domain (Toll IL-1 receptor), milik Toll-like (TLR) reseptor. Aktivasi IL-18 menghasilkan kaskade reaksi di mana Toll-IL-1 receptor (TIR) merekrut dan mengikat faktor diferensiasi myeloid 88 (MyD88), yang memediasi transduksi sinyal ke Reseptor TNF terkait faktor 6 (TRAF6) dan reseptor IL-1 kinase (IRAKs). Reaksi itu menyebabkan aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, yang menstimulasi transkripsi gen yang mengarah ke produksi sitokin proinflamasi. IL-18 memodulasi banyak reaksi kekebalan terutama dengan menstimulasi produksi IFN- $\gamma$  dan efek modulatornya bergantung pada koeksistensi IL-18 dengan IL-12 atau IL-15 di lingkungan mikro. Sitokin ini dapat meningkatkan ekspresi reseptor IL-18R $\beta$ , yang sangat penting untuk transduksi sinyal IL-18 (Robinson *et al*, 2012).

IL-18 dianggap sebagai pengatur yang kuat dari system imun bawaan dan didapat. Dengan partisipasi IL-12 atau IL-15, IL-18 menginduksi aktivitas sel NK dan mengaktifkan respon sel Th1, ditandai dengan produksi IFN- $\gamma$ . Tanpa IL-12 atau IL-15, IL-18 tidak

dapat menginduksi produksi IFN $\gamma$  karena dua sitokin ini meningkatkan ekspresi IL-18R $\beta$ , yang penting untuk transduksi sinyal IL-18. Telah ditunjukkan juga bahwa IL-18 mempromosikan produksi IFN- $\gamma$  bersinergi dengan yang lain Sitokin terkait Th-1, IL-2 dan IL-23. (Okamoto *et al.*,2002,Nakahira*et al.*,2002, Okazawa*et al.*,2004).

#### **4. Peningkatan Kadar Interleukin-18 (IL-18) Akibat Obesitas**

Mekanisme keadaan obesitas yang membuat terjadinya peningkatan kadar pro-inflamator, terutama IL-18 adalah akibat inflamasi kronis yang terjadi dalam keadaan tersebut (Silviera *et al*, 2013). Keadaan obesitas disebut sebagai inflamasi dikarenakan penumpukkan jaringan lemak atau sel-sel adiposa yang mengisi rongga-rongga kosong di dalam tubuh terutama pada rongga di bagian abdominal sehingga disebut sebagai lemak visceral (lemak abdominal). Aktivitas terus menerus yaitu peningkatan produksi sel-sel adiposa inilah yang dianggap sebagai protein atau stimulus asing oleh mekanisme imun tubuh. Mekanisme imun tubuh mengidentifikasi sel-sel adiposa ini berbahaya dan mengancam tubuh, sehingga dikeluarkan respon imun oleh tubuh yaitu proses inflamasi yang memproduksi mediator-mediator pro-inflamasi seperti sitokin dan kemokin. Dalam proses inflamasi ini tubuh pada umumnya mengeluarkan agen toxic dan enzim proteolitik

untuk mengeliminasi protein asing dan menetralkan stimulus asing ini dari tubuh. Bila proses pengeliminasi dan netralisasi berhasil maka selanjutnya, mediator-mediator pro-inflamasi yang diproduksi tadi berapoptosis dan mengalami fagositosis oleh makrofag yang nantinya dibuang lewat drainase limfatik. Proses pengeliminasi dan netralisasi protein dan stimulus asing yang gagal membuat proses inflamasi tetap berlangsung dan produksi agen pro-inflamator terutama IL-18 terus meningkat, proses inilah yang disebut sebagai inflamasi kronis atau dikenal sebagai obesitas (Monteiro *et al*, 2010).

Proses inflamasi kronis yang disebutkan di atas yang membuat produksi agen pro-inflamator terutama sitokin IL-18 meningkat dari kadar normalnya. Pernyataan ini diperkuat dari studi yang menyebutkan bahwa pola spesifik dari low-grade immune pada remaja laki-laki dan perempuan dengan IMT dan lingkar pinggang yang tinggi atau resistensi insulin memiliki pola peningkatan agen pro-inflamator (Herder, 2007).

Interleukin-18 merupakan sitokin pro-inflamasi dari superfamily IL-1 dengan berat molekul 18,3 kDa yang terdiri dari 157 residu asam amino. IL-18 dihasilkan oleh epitelium tubular ginjal dan makrofag interstitial dalam bentuk non-aktif, kemudian diaktivasi oleh *Cysteine protease intrasel-1* (caspase-1) yang kemudian diekskresikan ke dalam urin setelah cedera iskemik

sehingga dapat digunakan sebagai biomarker *Acute Kidney Injury* (AKI) pada manusia. IL-18 serum dan urin memiliki kadar fisiologis (kadar normal) yang rendah dan dapat meningkat beberapa kali lipat pada pasien yang mengalami cedera ginjal (Sismek A, 2013 ; Yang Yunbo, 2015).

Caspase-1 merupakan caspase pro-inflamatori melalui aktivasi sitokin IL-1 $\beta$  dan IL-18. Pemberian antagonis reseptor IL-18 pada mencit tidak dapat melindungi terhadap AKI iskemik. Mencit yang kekurangan IL-1 $\beta$  tidak terlindungi terhadap AKI iskemik. Dengan demikian, IL-18 telah diteliti sebagai mediator potensial untuk perlindungan terhadap AKI iskemik pada mencit yang kekurangan caspase-1. Aktivasi IL-18 oleh caspase-1 menghasilkan produksi beberapa sitokin dan kemokin, aktivasi sel T helper, dan prolifesi limfosit. Telah dilaporkan bahwa mencit yang kekurangan caspase-1 terlindungi secara fungsional dan histologis terhadap AKI iskemik dan perlindungan ini terkait dengan penurunan konversi prekursor IL-18 menjadi bentuk matang dalam ginjal (Akcaay, 2009).

Penelitian AKI dengan pemberian IL-18 neutralizing antiserum dapat melindungi terhadap gagal ginjal akut iskemik. Penelitian selanjutnya, telah ditemukan bahwa mencit transgenik yang menghasilkan IL-18 Binding protein dalam jumlah berlebih terlindungi terhadap AKI iskemik. Sebuah penelitian terbaru

menguatkan peran patogenik IL-18 pada AKI iskemik pada mencit : pra-perlakuan mencit tipe-normal dengan IL-18 *Binding Protein* (IL-18BP) dapat memberikan efek renoprotektif dan mencit yang kekurangan IL-18 terlindungi dari AKI iskemik. Interleukin-18 Binding Protein adalah inhibitor alami IL-18 yang terikat pada IL-18 dengan afinitas tinggi, mengurangi bioavailabilitas, memblokir efek dan mengurangi inflamasi (Akcaý, 2009).

*Acute Kidney Injury* (AKI) menyebabkan peningkatan kemokin seperti fractalkin dan CXCL1 dan molekul-molekul adhesi seperti P-selectin dalam endotelium pembuluh darah dalam ginjal, akibat peningkatan kemokin dan molekul adhesi dalam endotelium menyebabkan infiltrasi sel-sel inflamatori seperti neutrofil (N), limfosit (L), dan makrofag (M) dari pembuluh darah ke dalam interstitium ginjal. Sel-sel epitelium tubular proksimal menghasilkan sitokin seperti IL-18 dan IL-6. IL-18 dan IL-6 yang dihasilkan oleh tubulus proksimal memasuki interstitium dan menghasilkan aktivasi dan proliferasi neutrofil (N), limfosit (L), dan makrofag (M). IL-18 dan IL-6 juga dilepaskan dari sel tubulus proksimal ke dalam lumen tubular dimana mereka berfungsi sebagai biomarker diagnostik dini untuk AKI. Sel-sel inflamatori menghasilkan vasokonstriksi (prostaglandin, leukotrin, dan tromboksan) yang dapat mempengaruhi cedera vaskuler dan radikal oksigen yang mungkin memperburuk cedera tubular dan vaskuler. Sel-sel dendritik

menetap membentuk sebuah jejaring tanpa putus pada seluruh ginjal. Peran sel dendritik pada AKI belum sepenuhnya diketahui. Setelah reperfusi-iskemia ginjal, sel-sel dendritik menetap melepaskan sitokin-sitokin seperti TNF dan IL-6 dan kemokin seperti MCP-1 (Akcaý, 2009).

Interleukin-18 berpartisipasi dalam berbagai penyakit seperti cedera reperfusi-iskemia, sindrom nefrotik, perubahan minimal atau penolakan transplan, IL-18 adalah mediator dan biomarker kerusakan jaringan iskemia yang menyebabkan AKI. Lebih lanjut, IL-18 tampak sebagai penanda spesifik untuk cedera ginjal jenis khusus ini seperti dilaporkan oleh Parikh dan rekan-rekannya yang menunjukkan peningkatan kadar IL-18 pada pasien-pasien penderita AKI tetapi tidak pada pasien yang mengalami infeksi saluran kencing, azotemia pra-renal, penyakit ginjal kronis atau pada individu yang kontrol. Sebuah penelitian lain menunjukkan bahwa mencit *knockout* yang kekurangan enzim caspase, cenderung mengalami nekrosis tubular yang kurang parah dibanding mencit normal (Parikh *et al*, 2006; JC Sirota *et al*, 2013). Seperti sitokin proinflamasi lainnya ( Interleukin-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), hs-C Reactiv Protein, dan kadar IL-18 meningkat merupakan ciri khas obesitas dan sindrom metabolik. Sindrom metabolik dikaitkan dengan konsentrasi IL-18 yang lebih tinggi daripada obesitas saja (Van *et al*, 2006).

Interleukin adalah sekelompok sitokin (protein yang disekresikan dan molekul sinyal yang pertama kali disekresikan oleh sel darah putih). Kadar interleukin-18 plasma yang meningkat telah diamati secara *invivo* dalam menanggapi hiperglikemia akut pada sukarelawan yang sehat dan sukarelawan dengan gangguan toleransi glukosa. Penelitian juga telah dilakukan oleh Wira dkk (2018), yang menunjukkan bahwa kadar IL-18 serum lebih tinggi pada kelompok gangguan ginjal akut daripada subyek dengan tidak gangguan ginjal akut.

## **C. TINJAUAN TEORI GINJAL**

### **1. Definisi Ginjal**

Ginjal terletak dibagian belakang abdomen atas, di belakang peritoneum, di depan dua iga terakhir, dan tiga otot besar (*transversus abdominis, kuadratus lumborum, dan psoas mayor*). Ginjal dipertahankan dalam posisi tersebut oleh bantalan lemak yang tebal. Kelenjar adrenal terletak diatas kutub masing-masing ginjal (Price, 2006).

## 2. Fungsi dan Kerja Ginjal

Beberapa fungsi ginjal antara lain :

- a. Mengatur keseimbangan pH darah
- b. Meregulasikan tekanan darah. Ginjal menghasilkan enzim *renin* yang bertugas mengontrol tekanan darah dan keseimbangan *elektrolisis*. *Renin* mengubah protein dalam darah menjadi hormon *angiotensin*. Selanjutnya *angiotensin* akan diubah menjadi *aldosterone* yang mengabsorpsi *sodium* dan air ke dalam darah.
- c. Memproses vitamin D sehingga dapat distimulasi oleh tulang.
- d. Membuang racun dan produk buangan / limbah dari darah. Racun di dalam darah diantaranya *urea* dan *uric acid*. Jika kandungankedua racun ini terlalu berlebihan, akan mengganggu metabolisme tubuh.
- e. Menjaga kebersihan darah dengan meregulasi seluruh cairan (air dan garam) di dalam tubuh (Colvy *et al*, 2010).

Fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstrasel dalam batas-batas normal. Tentu saja ini dapat terlaksana dengan mengubah ekskresi air dan solut dimana kecepatan filtrasi yang tinggi memungkinkan pelaksanaan fungsi ini dengan ketepatan yang tinggi. Komposisi dan volume cairan ekstrasel ini dikontrol oleh filtrasi glomerulus, reabsorpsi dan sekresi tubulus. Fungsi ginjal yang lainnya antara lain

mengekskresikan bahan-bahan kimia tertentu (obat-obatan dan sebagainya), hormon-hormon dan metabolit lain (Sutanto, 2003).

Proses kerja ginjal yaitu :

1. Darah yang akan disaring dialirkan melalui arteri ginjal masuk ke dalam ginjal yang di dalamnya terkandung air dan larutan lain. Sebagian larutan yang tidak terfiltrasi akan kembali ke sirkulasi ke dalam vena
2. Proses filtrasi / penyaringan dimana darah kemudian masuk ke kapiler glomerulus. Dinding kapiler dari glomerulus memiliki pori-pori untuk filtrasi atau penyaringan. Di dalam glomerulus ini zat terlarut dan air di saring dan menghasilkan filtrat glomeruli (urin primer) untuk disalurkan ke kapsula Bowman.
3. Filtrat glomeruli yang mengandung zat yang masih dapat dipakai oleh tubuh misalnya asam amino, glukosa, air dan garam di bawah ke tubulus proksimal, lengkung henle, dan tubulus distal untuk melalui proses reabsorpsi (peyerapan kembali).
4. Cairan reabsorpsi tersebut melalui proses augmentasi dimana terjadi penambahan (sekresi) zat-zat dari tubulus distal, antara lain ion hidrogen ( $H^+$ ), ion klorida ( $Cl^-$ ), racun dan sisa obat yang tidak terpakai.
5. Urin lalu menuju saluran pengumpulan pada medulla yang bermuara di pelvis renal pada rongga ginjal. Urin lalu di alirkan

ke ureter menuju kandung kemih dan disalurkan ke uretra (Fransisca, 2011).

### 3. *Glomerular Filtration Rate (GFR) dan Kreatinin serum*

*Glomerular Filtration Rate (GFR)* adalah volume plasma yang dapat dibersihkan secara sempurna terhadap senyawa tertentu oleh ginjal dalam satu unit waktu. GFR dapat diperkirakan dengan mengukur kadar kreatinin serum dari pasien yang terduga dan atau memiliki faktor risiko gangguan fungsi ginjal. Kerusakan fungsi glomerulus mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Irshad, 2011).

*The Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* mempunyai persamaan untuk mengukur GFR dengan meliputi empat variabel, yaitu kreatinin plasma, usia, jenis kelamin, dan ras. Persamaan MDRD digunakan untuk mengukur *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)*, yaitu (Irshad, 2011) :

$$\mathbf{eGFR \text{ (ml/menit/1,73 m}^2\text{)} = 175 \text{ (Scr)}^{-1,54} \times \text{(Usia)}^{-0,203} \times \text{(0,742 pada perempuan)} \times \text{1,210 pada ras African-American}$$

Kreatinin merupakan produk dari metabolisme otot yang dikonversi secara non-enzimatik menjadi kreatinin. Pada sebagian besar orang, produksi kreatinin konstan secara relatif dan berhubungan dengan massa otot, dengan nilai rata-rata 20-25

mg/kg untuk laki-laki dan 15-20 mg/kg untuk wanita. Kreatinin kemudian difiltrasi dan disekresi dalam jumlah kecil tetapi tidak direabsorpsi dalam ginjal. Oleh karena itu, kadar kreatinin serum berbanding langsung dengan massa otot tubuh dan berbanding terbalik dengan filtrasi glomerulus. Oleh karena massa otot tubuh biasanya konstan, pengukuran kadar kreatinin serum secara umum dapat dipercaya sebagai petunjuk GFR. Kadar kreatinin serum yang normal adalah 0,8-1,3 mg/dl untuk laki-laki dan 0,6-1,0 mg/kg untuk perempuan. Pada setiap kelipatan kadar kreatinin serum mewakili 50% penurunan GFR. Konsumsi daging yang banyak, terapi simetidin, dan peningkatan asetoasetat selama ketoasidosis dapat meningkatkan hasil kreatinin serum tanpa perubahan GFR. Konsumsi daging meningkatkan beban kreatinin, dan kadar tinggi asetoasetat mengganggu metode pengukuran laboratorium yang paling sering digunakan untuk menghitung kadar kreatinin. Cimetidin nampaknya menghambat sekresi kreatinin oleh tubulus ginjal (Prowle JR, 2013).

Kadar kreatinin serum membutuhkan waktu 48-72 jam untuk menjadi seimbang terhadap kadar yang baru setelah perubahan akut pada GFR. Kreatinin merupakan hasil konversi non-enzimatik dari kreatinin (produk metabolisme otot). Produksinya relatif konstan dan berhubungan dengan massa otot. Di ginjal, kreatinin difiltrasi tapi tidak direabsorpsi. Pengurangan GFR lebih dari 50%

dapat terjadi sebelum terefleksikan dalam kreatinin serum. Kemampuan untuk mendeteksi AKI bertujuan merubah kreatinin serum yang secara signifikan menjadi pedoman dalam manajemen AKI. Kreatinin merupakan parameter fungsi ginjal yang kurang sensitif karena butuh waktu lama (47-72 jam) untuk terakumulasi dan baru terlihat mulai meningkat setelah terjadi penurunan GFR lebih dari 50%. GFR menurun seiring bertambahnya usia (5% per dekade setelah usia 20 tahun), namun karena massa otot juga berkurang, kadarnya kreatinin relatif normal (Gross JL & Prowle JR; Calvert S & Shaw A, 2012; Prowle JR, 2013).

Tabel 2. Korelasi Klinis Nilai GFR

GFR (mL/menit/1,7 3 m <sup>2</sup> )	Kreatinin Serum (mg/dL)	Implikasi
120	1,0	Normal (usia 20 tahun, sehat)
80	1,2	Normal (usia 65 tahun, sehat)
60	1,1	Normal (usia 85 tahun, sehat)
30-60	1,2-2,5	Disfungsi ginjal moderats, butuh penyesuaian dosis obat
15-29	1,7-3,5	Penurunan GFR berat menggambarkan proses kronis, gagal ginjal prerenal, ANT
<15	2,0- 18,0	Gagal ginjal (kronis eksaserbasi akut) yang membutuhkan dialisa

Dikutip dari: Stafford-Smith M, Lappas G, Shaw AD (2008).

#### **D. HUBUNGAN OBESITAS DENGAN KELAINAN GINJAL**

Hubungan antara obesitas dan proteinuria pertama kali dilaporkan oleh Weisinger dkk pada tahun 1974. Setahun kemudian, Cohen (1975) menggambarkan pembesaran glomerulus, hiper selularitas ringan, dan pelebaran daerah mesangium pada pasien obesitas berat dengan fungsi ginjal normal. Gambaran ini juga ditemukan pada anak, bahkan telah dijumpai pada anak usia 3 tahun (Savino *et al*, 2010; Bagby, 2004). Sejak saat itu, beberapa peneliti melaporkan hubungan antara obesitas dan kelainan ginjal seperti Glomerulomegali dan Glomerulosklerosis Fokal Segmental (GSFS) pada obesitas (Savino *et al*, 2010).

Selama bertahun-tahun telah diketahui bahwa obesitas berhubungan dengan GSFS, meskipun derajat hubungan dan patogenesisnya masih belum diketahui. Akhir-akhir ini insiden GSFS meningkat seiring dengan peningkatan obesitas. Terdapat bukti yang mendukung peranan resistensi insulin atau hiperinsulinemia dalam hubungan obesitas dengan penyakit ginjal (Savino *et al*, 2010; Agnani *et al*, 2005; Ferris *et al*, 2007; Abrass, 2004). Penelitian Epidemiologis dan observasi klinis menunjukkan bukti kuat tentang obesitas atau sindrom metabolik yang dicetuskan obesitas sebagai penyebab penyakit ginjal kronik (PGK) (Wahba IM dan Mak RH, 2007).

Kelainan ginjal akibat obesitas dapat dibedakan menjadi dua, yaitu kelainan morfologis dan fungsional. Penelitian pada hewan coba

menunjukkan terjadinya perubahan morfologis pada ginjal, berupa ekspansi Kapsula Bowman, proliferasi sel glomerulus, penebalan membran basalis glomerulus dan tubulus ginjal, peningkatan matriks mesangium glomerulus, dan peningkatan ukuran ginjal. Kelainan fungsional yang terjadi berupa hiperfiltrasi glomerulus, peningkatan aliran darah ginjal, hipertensi, peningkatan kadar renin dalam plasma, dan hiperinsulinemia (Papafragkaki dan Tollis G, 2005).

Obesitas menyebabkan perubahan hemodinamik ginjal seperti hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi umumnya ditemukan pada individu obesitas yang menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis, peningkatan level angiotensin II dan hiperinsulinemia. Individu obes mengalami peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal dan tidak dapat dengan cepat meningkatkan ekskresi natrium. Peningkatan reabsorpsi garam di tubulus proksimal menyebabkan berkurangnya pengiriman natrium ke macula densa dan karena itu menyebabkan vasodilatasi aferen dan peningkatan sintesis renin. Sehingga menimbulkan peningkatan kadar angiotensin II lokal dan vasokonstriksi arteriol efferent pada obesitas. Glomerulopati dan Fokal Glomerulosclerosis (FGS) timbul sebagai kerusakan anatomi akibat glomerular hiperfiltrasi-hipertensi. Kemungkinan besar glomerulopati dan FGS pada obesitas dengan proteinuria mendasari perubahan mikrosirkular ginjal yaitu terjadinya aliran glomerulus yang tinggi dan

hiperfiltrasi. Perubahan ini terjadi pada tahap awal obes (Zoccali, 2010).

Selain obesitas, hipertensi dan DM juga memiliki hubungan yang kuat dengan penyakit ginjal kronik. Hipertensi yang berlangsung lama menyebabkan perubahan resistensi arteriol afferen dan terjadi penyempitan arteriol afferen akibat perubahan mikrovaskuler. Kondisi ini akan menyebabkan iskemik glomerular dan mengaktivasi respon inflamasi. Hasilnya akan terjadi pelepasan mediator inflamasi, endotelin, dan aktivasi angiotensin II Intrarenal. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya apoptosis meningkatkan produksi matriks dan deposit pada mikrovaskuler glomerulus dan terjadilah sklerosis glomerulus atau nefrosklerosis (Karangora, 2017).

Penyakit DM tipe 2 ditandai dengan inflamasi kronik derajat rendah (Mengko, 2013). Hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 meningkatkan produksi sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan disfungsi pankreas. Diabetes militus tipe 2 terjadi proses inflamasi, ditandai dengan peningkatan interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1 dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) (Barbara, 2014).

## **E. PATOFISIOLOGI GANGGUAN GINJAL TERKAIT OBESITAS**

Salah satu fungsi ginjal adalah filtrasi yang terjadi di glomerulus. Secara histologis glomerulus terdiri atas tiga lapisan yaitu endotel, membran basalis, dan epitel atau podosit. Pada endotel

terdapat lobang yang disebut dengan fenestra, sedangkan pada sel epitel terdapat jonjot yang disebut dengan *foot processus* dan di antara *foot processus* terdapat lobang yang disebut dengan *slit pore* yang dilapisi dengan slit diafragma. Membran basalis terdiri atas tiga lapisan yakni lamina rara interna, lamina densa, dan lamina rara eksterna. Proses filtrasi terjadi pada ketiga lapisan glomerulus dan ultrafiltrat akan masuk ke dalam rongga urin.

Patofisiologi gangguan ginjal terkait obesitas adalah multifaktorial (Graf *et al.*,2016). Kelainan pada ginjal dapat terjadi sebagai akibat langsung pada ginjal atau melalui mekanisme tidak langsung (Graf *et al.*, 2016; Savino *et al.*, 2010). Obesitas berkaitan dengan hiperperfusi dan hiperfiltrasi glomerulus karena maladaptasi fisiologi akibat vasodilatasi arteriol aferen (Savino *et al.*,2010). Penelitian eksperimental melaporkan terdapat perubahan hemodinamik ginjal akibat obesitas, berupa hiperperfusi dan hiperfiltrasi ginjal, sehingga terjadi peningkatan LFG, aliran darah ginjal, tekanan glomerulus, dan fraksi filtrasi akibat dilatasiarteriol aferen (Praga dan Motaes, 2006). Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron akan menyebabkan aktivasi system saraf simpatetik, retensi natrium, dan ekspansi volume vaskular sehingga timbul hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, inhibisi sinyal insulin serta perubahan hemodinamik ginjal (Savino *et al.*, 2010). Perubahan pada ginjal tersebut dapat menyebabkan inflamasi vaskular sistemik dan

disfungsi endotel sehingga mengakibatkan *cardiovascular-renal injury feedback loop* yang progresif (JR Sowers, 2007)

Hiperinsulinemia yang merupakan penanda penurunan sensitivitas insulin, memegang peran penting dalam patogenesis kelainan hemodinamik ginjal (Savino *et al*, 2010). Penurunan sensitivitas urin berperan meningkatkan tekanan arteriol eferen, sehingga terjadi peningkatan gradien tekanan transkapiler yang selanjutnya mengakibatkan hiperfiltrasi ginjal (Papafragkaki dan Tollis, 2005). Chagnac *et al* (2000) melaporkan bahwa ada hubungan antara LFG dengan menurunnya sensitivitas insulin, dan diduga bahwa LFG yang meningkat pada obesitas disebabkan oleh perbedaan peningkatan tekanan hidraulik transkapiler.

Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan laju ekskresi albumin urin (*urinary albumin excretion-rate*, U-AER), akibat peran angiotensin II yang meningkatkan NADPH *oksidase/reactive oxygen species* (Sowers, 2007; Chagnac *et al*,2000). Akibat peningkatan aktivitas angiotensin II, terjadi hipertensi, peningkatan tekanan intraglomerular, proteinuria, serta apoptosis (Savino *et al*,2010). Hiperinsulinemia juga menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi intrarenal dan growth factor, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, *tumor necrosing factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *C-reactive protein*(CRP), leptin, dan resistin (Savino *et al*,2020; JR Sowers, 2007).Peningkatan sitokin dan hipertensi menyebabkan pertumbuhan sel ginjal berupa proliferasi sel

mesangium, peningkatan produksi protein matriks ekstraselular, dan stimulasi ekspresi *growth factor* yang kemudian menyebabkan terjadinya hipertrofi glomerulus (Savino *et al.*,2010; Papafragkaki dan Tollis, 2005) remodeling podosit, hilangnya integritas *slit pore diaphragm*, dan penebalan membran basalis, yang kemudian dapat menyebabkan glomerulosklerosis dan kerusakan tubulointerstisial (JR Sowers, 2007).

Pada tubulus hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan penurunan ekskresi natrium akibat efekanti-natriuretik, tanpa memengaruhi LFG. Pada glomerulus, hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan LFG yang ringan baik secara langsung atau akibat efek pada tubulus yang menyebabkan dilatasi arteriol aferen dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron.

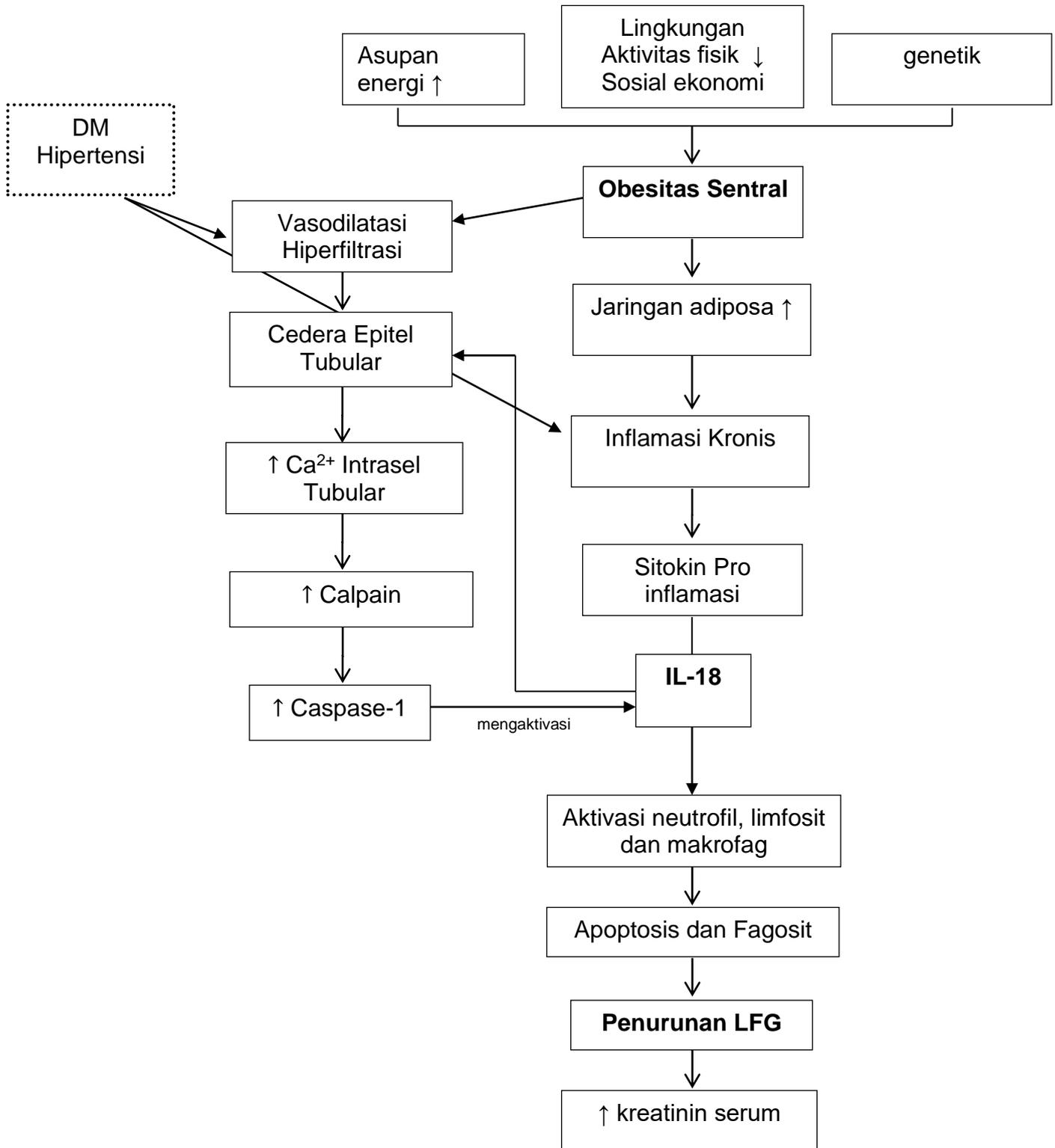
Mikroalbumin dan proteinuria berbagai derajat juga berkorelasi positif dengan beratnya obesitas. Upaya meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan tekanan darah, dan pengendalian gula darah dapatmengurangi mikroalbuminuria (Savino *et al*, 2010). Penelitian Csernus dkk (2005) melaporkan peningkatan kadar albuminuria dan  $\beta$ 2-mikroglobinuria pada anak obes dan tidak terjadi pada anak dengan berat badan normal. Hal ini mengindikasikan terdapatnya disfungsi glomerulus dan tubulus ginjal dini sebagai akibat obesitas pada masa anak-anak.

Hiperinsulinemia dapat juga menyebabkan toleransi glukosa terganggu, peningkatan stres oksidatif dan penurunan produksi *Nitrite Oxide* (NO) akibat disfungsi endotel (Savino *et al*, 2010). Hiperlipidemia pada obesitas terbukti menyebabkan kerusakan ginjal pada beberapa penelitian eksperimental (Wahba dan Mak, 2007; Praga, 2006). Penelitian oleh Jiang dkk (2005) melaporkan terdapatnya peningkatan ekspresi *sterol regulatory element-binding proteins* (SREBP-1 dan SREPB-2) oleh ginjal pada hewan coba yang mengalami obesitas. Hal ini menyebabkan akumulasi kolesterol dan trigliserida di ginjal, serta peningkatan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), kolagen tipe IV dan fibronektin. Akumulasi faktor tersebut pada ginjal mempunyai hubungan kuat dengan terjadinya glomerulosklerosis dan proteinuria (Praga dan Morales, 2006).

Penelitian Maddox dkk (2002) pada tikus coba menunjukkan bahwa kadar trigliserida plasma pada tikus yang obes lebih tinggi dibandingkan dengan tikus non-obes. Pada restriksi diet, didapatkan hubungan antara penurunan trigliserida plasma dan penurunan proteinuria. Hal ini menunjukkan bahwa kadar trigliserida plasma memiliki peran penting terhadap kerusakan glomerulus pada tikus yang obes. Ditemukan juga hiperkolesterolemia sebagai akibat peningkatan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL). Pada tikus yang obes, kerusakan glomerulus akibat

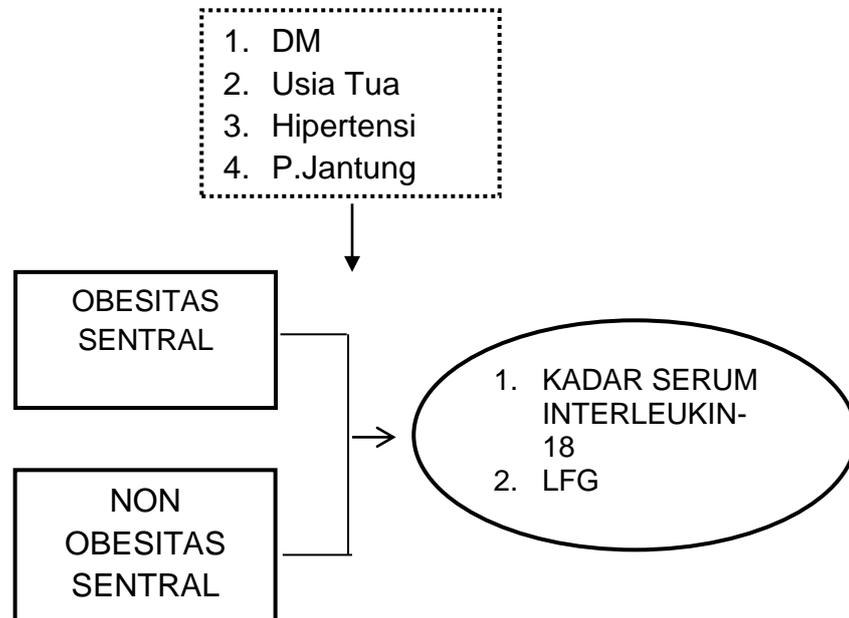
hiperlipidemia dapat diperantarai oleh peningkatan LDL. Sel mesangium glomerulus memiliki reseptor untuk LDL sehingga peningkatan kadar LDL meningkatkan produksi *monocyte chemoattractant molecules* oleh sel mesangium. Hiperkolesterolemia juga menstimulasi produksi *macrophage colony-stimulating factor* yang menyebabkan proliferasi dan diferensiasi monosit menjadi makrofag.

## F. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka teori

### G. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel Bebas : 

Variabel Terikat 

Variabel Kendali : 

Gambar 3. Kerangka Konsep

## **H. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Kadar Interleukin-18 (IL-18) serum lebih tinggi pada obesitas sentral di bandingkan dengan non obesitas sentral
2. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) rendah pada obesitas sentral dibandingkan dengan non obesitas sentral
3. Semakin tinggi kadar Interleukin-18 serum maka semakin rendah Laju Filtrasi Glomerulus (LFG).