

KORELASI INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *NEUTHROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)* PADA SUBJEK DEWASA NON DIABETES MELITUS

CORRELATION OF OBESITY INDEX WITH NEUTHROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) LEVELS IN NON DIABETES MELLITUS ADULTS

HARDYANSA

P062201015



SEKOLAH PASCASARJANA

PROGRAM STUDI S2 ILMU BIOMEDIK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KORELASI INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)* PADA SUBYEK DEWASA NON DIABETES MELITUS

Disusun dan diajukan oleh

HARDYANSA

Nomor Pokok : P062201015

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister **Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin**

pada tanggal 09 Februari 2022 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

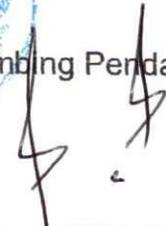
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)
NIP. 198407142010121008

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K)
NIP. 197909052006042001

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



Dr. dr. Ika Yustitia, M.Sc
NIP. 197701212003122003

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP. 196103081990031001

**KORELASI INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *NEUTROPHIL
GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL)* PADA SUBJEK
DEWASA NON DIABETES MELITUS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister Biomedik
(M.Biomed)

Program Studi Ilmu Biomedik

Sekolah Pascasarjana

Disusun dan Diajukan Oleh

HARDYANSA

P062201015

Kepada

PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **HARDYANSA**

NIM : P062201015

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

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

Makassar, 15 November 2021

Yang Menyatakan,



Hardyansa

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**KORELASI INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) PADA SUBJEK DEWASA NON DIABETES MELITUS**" sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Pembimbing I dan Dr.dr. Yuyun Widaningsih , M.Kes, Sp.PK (K), selaku Pembimbing II, dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar., MS, Dr. dr. Himawan Sanusi., Sp.PD, KEMD serta Dr. dr. Nursin Abdul Kadir,, M.Kes., Sp.PK selaku anggota penguji yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya 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 Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

2. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik **Dr. dr. Ika Yustisia, S.Ked, M.Sc** yang senantiasa memberikan petunjuk dan arahan demi kelancaran perkuliahan penulis.
3. Ketua Konsentrasi Kimia Klinik Program Studi Ilmu Biomedik **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)** yang juga merupakan pembimbing utama karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
4. **Dr.dr. Yuyun Widaningsih , M.Kes, Sp.PK (K)** yang juga merupakan Pembimbing II karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
5. Tim penguji : **Dr. dr. Burhanuddin Bahar., MS, Dr. dr. Himawan Sanusi., Sp.PD, KEMD serta Dr. dr. Nursin Abdul Kadir,, M.Kes. , Sp.PK** yang telah memberi kesediaan waktu, arahan dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
6. Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di instansi yang beliau pimpin.
7. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS yang telah membantu menyediakan tempat pengambilan sampel penelitian.

8. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS.
9. Staf Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS yang telah membantu dan mengarahkan penulis selama melakukan penelitian.
10. Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar, atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya, ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada ke dua orang tua, Ibunda Mirnawati dan Ayahanda Abd Hayat. Yang tak henti memberikan doa yang tulus, kasih sayang, kesabaran, jerih payah dan dukungan selama masa pendidikan. Untuk istri saya tercinta Nurwafika Arif yang telah memberikan dukungan doa dan semangat. Terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis ucapkan kepada seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses Pendidikan ini dengan baik.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman seangkatan selama penulis menjalani masa Pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsi bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.

Semoga Allah SWT. senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap langkah pengabdian kita

Makassar, 11 Desember 2021

Hardyansa

ABSTRAK

Hardyansa. Korelasi Indeks Obesitas Dengan Kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* Pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus. (Dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Yuyun Widaningsih).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi indeks obesitas dengan kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* pada subjek dewasa Non Diabetes Melitus.

Sebanyak 70 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari 17 laki-laki obesitas, 18 laki-laki non-obesitas, 17 perempuan obesitas, dan 18 perempuan non obesitas. Desain penelitian ini adalah *cross sectional study*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dengan IMT ($r = -0,200$, $p = 0,096$), Lingkar pinggang (LP) ($r = -0,196$, $p = 0,103$), % Lemak Tubuh ($r = -0,025$, $p = 0,840$), Lemak Visceral ($r = -0,073$, $p = 0,550$) pada subjek dewasa non diabetes melitus. Tidak terdapat korelasi bermakna antara indeks obesitas dengan kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* pada subjek dewasa non diabetes melitus.

Kata Kunci: *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)*, Obesitas, indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang (LP), %Lemak tubuh, Lemak Visceral

ABSTRACT

Hardyansa. *Correlation of Obesity Index with Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) Levels in Non-Diabetes Mellitus Adult Subjects. (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Yuyun Widaningsih).*

This study aims to determine the correlation between obesity index and levels of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in non-diabetic adult subjects.

A total of 70 samples met the inclusion and exclusion criteria, consisting of 17 obese men, 18 non-obese men, 17 obese women, and 18 non-obese women. The design of this research is a cross sectional study.

The results of this study indicate that there is no correlation between Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) and BMI ($r = -0.200$, $p = 0.096$), Waist Circumference (WC) ($r = -0.196$, $p = 0.103$), % Body Fat ($r = -0.025$, $p = 0.840$), Visceral fat ($r = -0.073$, $p = 0.550$) in non-diabetic adult subjects. There is no significant correlation between obesity index and levels of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in non-diabetic adult subjects.

Keywords: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), Obesity, Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC), % Body Fat, Visceral Fat

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN JUDUL	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	16
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Obesitas.....	8
1. Definisi	8
2. Epidemiologi.....	10
3. Patofisiologi.....	11
4. Etiologi	17
B. Pengukuran Obesitas	23
a. Indeks Masa Tubuh (IMT)	23
b. Waits-to-Hip Ratio (WHR)	27

c. Lingkar Pinggang (LP).....	27
d. Persen Lemak Tubuh.....	28
C. Jaringan Adiposa	28
D. Diabetes Melitus	37
1. Definisi	37
2. Diabetes Melitus Tipe 2.....	39
3. Patofisiologi DM Tipe 2	40
4. Diagnosis	41
5. Resistensi Insulin	42
E. Metabolisme Lemak.....	43
1. Metabolisme Jaringan Lemak	43
2. Metabolisme Lipid	46
3. <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> (NGAL)	52
F. <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> (NGAL).....	58
1. Defenisi	58
2. <i>Faktor Resiko Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> (<i>NGAL</i>).....	61
3. <i>Indeks obesitas dan kadar Neutrophil Gelatinase Associated</i> <i>Lipocalin (NGAL)</i>	62
G. Kerangka Teori	63
H. Kerangka Konsep	64
I. Hipotesis Penelitian	65
BAB III METODE PENELITIAN	66
A. Desain Penelitian	66
B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	66
1. Waktu Penelitian	66
2. Lokasi Penelitian	66
C. Populasi dan Sampel	66
D. Kriteria Sampel.....	68
E. Izin Subjek Penelitian.....	69
F. Definisi Operasional	69

1. <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i> (NGAL)	69
2. Subjek Dewasa	70
3. Indeks Obesitas	70
G. Prosedur Penelitian.....	73
H. Alur Penelitian	77
I. Metode Analisis.....	78
BAB HASIL IV DAN PEMBAHASAN	79
A. Hasil Penelitian	79
B. Pembahasan.....	83
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	91
A. Kesimpulan	91
B. Saran	91
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN	99

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Risiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT)	21
Tabel 2. Karakteristik Umum Subjek Penelitian	79
Tabel 3. Uji Normalitas	80
Tabel 4. Uji korelasi IMT, lingkaran pinggang, % lemak tubuh, dan lemak visceral terhadap Kadar <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i>	80

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Peran Sistem Endocannabinoid Dalam Adipogenesis Dan Lipogenesis, dan Pengaturannya.....	16
Gambar 2. Representasi Lokalisasi Anatomi Dari Penyimpanan Jaringan Adiposa Perut Utama.....	29
Gambar 3. Skema mekanisme seluler <i>Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin</i>	53

DAFTAR SINGKATAN

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AS	Amerika Serikat
AMPK	<i>5'-AMP-Activated Protein Kinase</i>
Apo-B	Apolipoprotein-Beta
Asetoasetil-KoA	Asetoasetil Koenzim A
Asetil-KoA	Asetil Koenzim A
Asil-KoA	Asil Koenzim A
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BB	Berat Badan
BIA	<i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
CB1	<i>Cannabinoid Receptor Type-1</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
DM	Diabetes Melitus
PSP	Lembar Penjelasan sebelum Persetujuan Penelitian
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>

FAS	<i>Fatty Acid Synthase</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
GDP	Glukosa Darah Puasa
GGA	Gangguan Ginjal Akut
GH	<i>Growth Hormone</i>
GLUT-4	<i>Glukosa Transporter-4</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-KoA HOMA-	<i>β-hidroksi-β-metilglutaril-KoA Homeostasis</i>
IR	<i>Model Assessment Of Insulin Resistance</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	<i>Insulin Like Growth-1</i>
IGFBP-3	<i>Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3</i>
IMT	<i>Indeks Masa Tubuh</i>
INTERSALT	<i>International Study of Salt and Blood Pressure</i>
KEPK	<i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>
LCN-2	<i>Lipocalin-2</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>

LP	<i>Lingkar Pinggang</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
Malonil-Koa	<i>Malonil Koenzim A</i>
MMP-9	<i>Metaloproteinase 9</i>
MODY	<i>Maturity-Onset Diabetes Of The Young</i>
NADH	<i>Nicotinamide Adenine Diphosphate Hydrogen</i>
NAD	<i>Nicotinamide Adenine Diphosphate</i>
NEFA	<i>Non-Esterifikasi</i>
Oksidasi- β PJK	<i>Oksidasi Beta Penyakit Jantung Koroner</i>
PI3-Kinase	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PPAR- δ	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta</i>
PSP	<i>Lembar Penjelasan sebelum Persetujuan Penelitian</i>
RI	<i>Resistensi Insulin</i>
RSPTN UH	<i>Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negri Universitas Hasanuddin</i>

SD	<i>Standar Deviasi</i>
TB	Tinggi Badan
TCA	<i>Tri Carboxylic Acid</i>
TG	<i>Trigeliserida</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WHR	<i>Waist-To-Hip Ratio</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obesitas yaitu keadaan tubuh yang gemuk akibat kelebihan lemak yang pada umumnya di timbun dalam jaringan subkutan (bawah kulit). Di sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organnya. Terjadinya obesitas akan dipengaruhi oleh terlalu banyaknya makan, tetapi tidak dibarengi dengan aktivitas fisik maka lemak akan tersimpan pada jaringan organ-organ tertentu (Misnadierly, 2007).

Obesitas sentral adalah peningkatan lemak tubuh yang lokasinya lebih banyak di daerah abdominal dari pada di daerah pinggul, paha atau lengan (Soegih & Wiramihardja, 2009). Obesitas sentral hanya dapat terjadi akibat adanya ketidakseimbangan energi yang berasal dari tingginya asupan makanan dan sedikit aktivitas fisik, meskipun obesitas sentral dapat terjadi berdasarkan variasi genetik (Despres, 2006). Ketidakseimbangan energi tersebut menyebabkan disregulasi sistem *endocannabinoid* yang berperan dalam terjadinya obesitas sentral (Marzo, 2008).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa yang berusia 18 tahun ke atas dapat mengalami kelebihan berat badan yang bisa disebabkan oleh beberapa faktor. Di antara dari jumlah tersebut ada sekitar 600 juta lebih dapat mengalami obesitas, namun dari secara keseluruhannya, ada sekitar 13% dari populasi yang ada di dunia yaitu pada orang dewasa (11% laki-laki dan 15% perempuan) yang dapat mengalami obesitas pada tahun 2014. Pada tahun 1980 dan 2014

terjadi peningkatan dua kali lipat prevalensi obesitas di seluruh dunia (WHO, 2015).

Berdasarkan dari Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, prevalensi obesitas pada penduduk berusia ≥ 18 tahun berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah 15,4%. Prevalensi penduduk laki-laki dewasa obesitas pada tahun 2013 sebanyak 19,7 persen, lebih tinggi dari tahun 2007 (13,9%) dan tahun 2010 (7,8%). Pada tahun 2013, prevalensi obesitas perempuan dewasa (>18 tahun) 32,9 persen, naik 18,1 persen dari tahun 2007 (13,9%) dan 17,5 persen dari tahun 2010 (15,5%) (Kemenkes, 2013).

Obesitas dapat dibedakan menjadi dua yaitu obesitas sentral dan non sentral, obesitas sentral merupakan kondisi kelebihan lemak pada area perut atau lemak pada pusat yang ditentukan berdasarkan rasio lingkaran perut sehingga obesitas sentral lebih berkorelasi resiko kesehatan dibandingkan dengan obesitas umum (WHO 2000). Kondisi obesitas sentral berdampak buruk terhadap munculnya penyakit-penyakit degeneratif. Pada obesitas sentral lebih berisiko terkena penyakit jantung koroner (PJK) terbukti jauh lebih tinggi daripada kelompok obesitas yang bukan obesitas sentral (Gotera, 2006).

Terkait dengan peningkatan risiko penyakit degeneratif sangat berkaitan berat dengan obesitas sentral. Obesitas sentral ini dapat mengalami terjadinya penumpukan lemak terutama pada area bagian perut yang diukur dengan cara menggunakan indikator lingkaran perut. Lemak visceral merupakan lemak tubuh yang terkumpul di bagian sentral tubuh dan

melingkupi organ internal. Dampak yang dapat ditimbulkan dari kelebihan lemak visceral berkorelasi erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler, sindrom metabolik seperti keadaan hipertensi, dislipidemia, dan diabetes tipe II, dan resistensi insulin. Kondisi seseorang yang dapat mengalami obesitas cenderung memiliki lemak visceral tubuh yang berlebih, hal ini pernah diungkapkan oleh seorang peneliti sebelumnya (Bertin, 2010).

Obesitas dapat berkorelasi dengan terjadinya proses inflamasi. Pada jaringan adiposa melimpahnya trigliserida akan merangsang sel adiposit mensekresi sitokin yang disebut adipokin. Kemudian adipokin akan mengaktifasi monosit menjadi makrofag. Adipokin merupakan sitokin yang berkontribusi di dalam inflamasi sistemik, contohnya pada tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), amino petin, leptin, resisten dan interleukin. Pada obesitas kondisi sitokin akan mengalami peningkatan *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* (Listiyana, 2013).

Lemak atau yang juga dikenal dengan nama lipid merupakan suatu senyawa yang tidak dapat larut dalam air. Naiknya berat badan disebabkan oleh menumpuknya lemak pada bagian tubuh tertentu akibat pasokan sumber makanan yang dicerna secara berlebihan dan pembakarannya terhambat akibat kurangnya aktifitas tubuh dan biasanya juga timbunan lemak dikaitkan dengan berbagai penyakit seperti hiperkolesterolemia, diabetes melitus. Tidak selamanya lemak berdampak buruk bagi manusia, lemak juga dapat berguna sebagai sumber energi bagi tubuh makhluk hidup (Jansen, 2016). Lemak sendiri dapat dibagi dua garis besar yaitu lemak subkutan dan visceral. Lemak subkutan yaitu lemak yang berada di bawah kulit perut

di antara otot dan kulit. Faktor-faktor yang menyebabkan penumpukan lemak termasuk kelebihan kalori diterima oleh tubuh, akibatnya kalori akan tersimpan di dalam tubuh sebagai cadangan energi dalam bentuk lemak atau lipid (Sughy, 2012).

Lipid atau lemak merupakan sekelompok senyawa heterogen yang terkait dengan asam lemak kemudian disimpan di dalam tubuh sebagai sumber energi. Lemak tubuh memiliki korelasi erat terhadap indeks masa tubuh (IMT) karena nilai IMT yang tinggi dapat mengindikasikan lemak tubuh yang lebih tinggi. Lemak tidak terdistribusi secara merata di seluruh tubuh. Deposit terbesar lemak terletak di area subkutan sebagai lemak subkutan yaitu 80% dari seluruh lemak tubuh, sementara sisanya di visceral sebagai lemak visceral yang terdapat dalam rongga abdomen dan rongga dada (Dewi Up, Dieny Ff. 2013).

Lemak tubuh sendiri merupakan sumber energi bagi manusia dalam melakukan aktivitas setiap harinya. Dampak lemak yang berlebih akan memicu terjadinya obesitas dan lebih berisiko menimbulkan berbagai penyakit. Tidak hanya lemak tubuh saja yang dapat memicu timbulnya berbagai penyakit akibat kelebihan lemak pada manusia namun ada juga lemak lainnya seperti lemak visceral (Drolet *et al*, 2008).

Lemak visceral merupakan lemak yang posisinya terdapat di dalam rongga perut dan berada di sekitaran hati, pankreas dan usus. Lemak ini salah satu jenis lemak yang jaringannya aktif. Lemak visceral tidak hanya tertumpuk di bagian perut, tetapi juga dapat melepaskan hormon yang dapat memicu terjadinya peradangan. Lemak visceral terutama di rongga

abdominal dapat menyebabkan terjadinya komplikasi metabolik yang akan meningkatkan risiko terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler (Drolet *et al*, 2008).

Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) biasanya pada penderita gangguan ginjal akut kadarnya pada urine dapat meningkat dengan cepat dan lebih awal dibandingkan dengan peningkatan kadar kreatinin serum sehingga lipocalin dapat dikaitkan dengan penanda pada diagnosis gangguan ginjal akut. Pada gangguan ginjal akut biasanya terdapat penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba dengan peningkatan kreatinin serum di atas atau >1,5 kali dari kadar yang sebelumnya atau terjadi penurunan pada *urine output* (UO) < 0,5 ml/jam selama enam jam (Mustakin. 2016).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) awalnya diidentifikasi sebagai protein fase akut yang konsentrasinya meningkat dalam darah sebagai respon terhadap gangguan inflamasi (respon fase akut), disekresikan dari neutrofil selama infeksi bakter. Kadar NGAL ekspresinya dapat meningkat pada ginjal setelah terjadinya cedera karena berbagai sebab. Kadar pada NGAL dalam urin dan plasma dapat meningkat dalam waktu 2 jam setelah terjadinya cidera pada ginjal (Daniels L.B dkk, 2012).

Alasan peneliti melakukan penelitian ini, pertama ingin mengetahui lebih jauh apa itu *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, fungsi pemeriksaan lipocalin, pada pemeriksaan marker apa lipocalin dapat berkontribusi. Kemudian dalam penelitian ini juga, peneliti ingin mengetahui apakah ada korelasi indeks obesitas dan kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* utamanya pada subyek dewasa non DM.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Bagaimana korelasi kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan indeks obesitas pada subyek dewasa non diabetes melitus?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan indeks obesitas pada subyek dewasa non DM.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan IMT
- b. Mengetahui korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan lingkar pinggang
- c. Mengetahui korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan jumlah lemak visceral
- d. Mengetahui korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL) dengan persen lemak tubuh.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pengembangan Ilmu

- a. Studi ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL)

pada subyek obesitas non DM.

- b. Studi ini diharapkan dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian sejenis selanjutnya.

2. Untuk Pengembangan Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti-bukti secara ilmiah upaya pencegahan atau mengatasi efek negatif dari obesitas sentral dan perubahan gaya hidup yang lebih sehat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas

1. Definisi

Obesitas merupakan terjadinya penumpukan lemak tubuh yang berlebih, salah satunya di akibatkan pada pola makan yang berlebih, kurang gerak atau olahraga. Obesitas suatu masalah yang cukup merisaukan di kalangan remaja selain dapat mengganggu penampilan atau kurangnya percaya diri akibat bentuk tubuh yang kurang ideal juga dapat berdampak dari timbulnya berbagai penyakit. Obesitas terjadi saat tubuh menjadi gemuk yang diakibatkan oleh penumpukan jaringan adiposa (WHO, 2000).

Jaringan adiposa di seluruh tubuh umumnya dibagi menjadi dua komponen utama yaitu jaringan adiposa subkutan dan internal. Jaringan adiposa subkutan di definisikan sebagai lapisan yang ditemukan antara kulit, aponeurosis dan fasciae otot, umumnya termasuk jaringan adiposa mammae. Pemeriksaan yang lebih dekat dari jaringan adiposa subkutan menyebabkan identifikasi dua kompartemen yang berbeda, di dalam tubuh: lapisan superfisial jaringan adiposa didistribusikan secara merata di bawah lapisan kulit perut dan kompartemen jaringan adiposa subkutan yang lebih dalam, terletak di bawah permukaan superfisial lapisan jaringan adiposa. Kompartemen lemak subkutan abdomen yang berbeda secara anatomis dipisahkan oleh bidang fascia (disebut fascia perfusi atau

subkutan), yang melingkar dan menyatu dengan dinding otot di bawahnya dan menyebar di lokasi anatomi tertentu (Tchernof & Després, 2013).

Peningkatan massa jaringan lemak tubuh yang terjadi akibat adanya ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. Obesitas merupakan penyakit kronik multifaktorial kompleks yang berkembang sebagai hasil dari interaksi genotip dan lingkungan, yang melibatkan perilaku, sosial, kebudayaan, psikologi, metabolik dan genetik (Jafar, 2011).

Istilah obesitas ada tiga, yaitu obesitas, *overweight*, dan obesitas sentral. Obesitas adalah peningkatan lemak tubuh (*body fat*). *Overweight* adalah peningkatan berat badan relatif apabila dibandingkan terhadap standar. *Overweight* kemudian menjadi istilah mewakili “obesitas” baik secara klinis ataupun epidemiologis. Sedangkan obesitas sentral adalah peningkatan lemak tubuh yang lokasinya lebih banyak di daerah abdominal dari pada di daerah pinggul, paha atau lengan (Soegih & Wiramihardja, 2009).

Obesitas sentral umumnya adalah rasio pinggang-pinggul diukur dengan pengukuran lingkaran pinggang yang diperoleh pada tingkat krista iliaka superior. Pedoman nasional Amerika Serikat (AS) mengategorikan Laki-laki pada peningkatan risiko relatif untuk komorbiditas seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular jika mereka memiliki lingkaran pinggang lebih besar dari 102 cm (40 inci) dan perempuan jika lingkaran pinggang mereka melebihi 88 cm (35 inci).

Individu yang kelebihan berat badan dengan akumulasi lemak perut berisiko tinggi untuk kardiovaskuler walaupun individu tersebut tidak gemuk dengan kriteria indeks masa tubuh (IMT). Batas lingkaran pinggang ini digunakan untuk mendefinisikan "sindrom metabolik" oleh pedoman terbaru dari *American Heart Association dan National Lipid Association* (Purnell, 2018).

2. Epidemiologi

Prevalensi obesitas di dunia pada kalangan orang dewasa meningkat hampir tiga kali lipat selama 40 tahun terakhir. Pada tahun 2016, *World Health Organisation (WHO)* memperkirakan bahwa 39% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas (39% Laki-laki; 40% perempuan) kelebihan berat badan dan 13% (11% Laki-laki; 15% perempuan) dapat mengalami obesitas. Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas jugameningkat tajam pada anak-anak dan remaja berusia 5-19 tahun, dari hanya 4% pada tahun 1975 menjadi lebih dari 18% pada tahun 2016 (WHO, 2018). Kegemukan dan obesitas adalah faktor risiko utama untuk berbagai penyakit kronis, termasuk DM tipe 2, penyakit kardiovaskular (terutama penyakit jantung dan stroke), kanker tertentu (termasuk endometrium, payudara, ovarium, prostat, usus besar, hati, kandung empedu dan ginjal), dan gangguan muskuloskeletal (terutama osteoarthritis). Peningkatan prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas tidak diragukan lagi disertai dengan peningkatan obesitas terkait morbiditas, kecacatan dan kematian (WHO, 2018).

Prevalensi obesitas sentral di Cina pada tahun 2013-2014 lebih tinggi pada penduduk perkotaan yaitu 11,6% dibandingkan pada penduduk pedesaan 8,7% (Hu, 2017). Prevalensi obesitas sentral pada tahun 2014-2015 di Spanyol adalah 33,4% dan lebih tinggi di pada perempuan yaitu 43,3% dibandingkan Laki-laki sebesar 23,3% dan juga naik seiring bertambahnya usia (Batrina *et al*, 2016).

Prevalensi obesitas sentral di Indonesia menurut Riskesdas (2018) berdasarkan lingkaran perut dapat mengalami peningkatan. Secara Nasional pada tahun 2007 angka obesitas sentral mencapai 18,8%, selanjutnya pada tahun 2013 meningkat mencapai 26,6% dan pada tahun 2018 jumlahnya meningkat menjadi 31,0%. Prevalensi obesitas sentral di provinsi Sulawesi Selatan tahun 2007 yaitu 18,3% pada tahun 2013 meningkat menjadi 29,8%. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar 2013 untuk wilayah Provinsi Sulawesi Selatan, persentase penderita obesitas sentral pada usia >15 tahun di Kota Makassar sebesar 34,6%. Makassar menduduki angka tertinggi ketiga untuk penderita obesitas sentral di provinsi Sulawesi Selatan (Sulsel), sedangkan untuk persentase obesitas umur >18 tahun, perempuan di Makassar menduduki angka tertinggi yaitu sebesar 24,7% dan untuk laki-laki sebesar 12% yang merupakan angka tertinggi kedua setelah Kota Pare-pare (Taslim *et al*, 2018).

3. Patofisiologi

Tubuh memerlukan zat gizi makro dan mikro sebagai sumber energi. Asupan zat gizi makro yaitu karbohidrat, protein dan lemak,

akibatnya bila dikonsumsi berlebihan dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Asupan lemak lebih banyak menghasilkan energi di bandingkan dengan karbohidrat ataupun protein. Setelah mengkonsumsi makanan, lemak atau lipid di kirim ke jaringan adiposa untuk disimpan sampai tubuh membutuhkan kembali sebagai sumber energi. Kelebihan asupan protein juga dapat diubah menjadi suatu timbunan lemak pada tubuh. Dalam proses terbentuknya trigliserida asupan protein yang melebihi kebutuhan tubuh kemudian asam amino akan melepas ikatan nitrogennya dan diubah melalui serangkaian reaksi. Dalam kelebihan karbohidrat di dalam tubuh akan tersimpan dalam bentuk glikogen dan lemak. Glikogen akan disimpan di dalam hati dan otot, kemudian pada lemak akan di simpan disekitar perut dan dibawah kulit (Kharismawati, R dan Sunarto, 2010).

Lemak merupakan salah satu golongan senyawa organik yang terdapat di alam dan tidak dapat larut dalam air namun dapat larut dalam pelarut organik non polar. Keberadaan lemak di dalam tubuh dapat mengganggu penampilan dan dapat berakibat pada kurangnya percaya diri di sebabkan karena adanya asupan makanan yang tertimbung menjadi lemak. Lemak di dalam tubuh di anggap sebagai pengganggu penampilan padahal lemak juga sangat diperlukansebagai nutrisi seperti protein dan karbohidrat namun jika lemak terlalu banyak dalam tubuh akan berdampak pada obesitas (WHO, 2000).

Penyebab mendasar dari obesitas dan overweight adalah ketidakseimbangan antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang

dikeluarkan. Secara mendasar peningkatan asupan makanan padat energi yang tinggi lemak, peningkatan pola hidup sedentary life, pekerjaan, perubahan sarana transportasi, pola tidur yang tidak benar, dan peningkatan urbanisasi merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan insidensi overweight dan obesitas. Perubahan pola makan dan aktivitas fisik sering kali merupakan hasil dari perubahan lingkungan dan sosial yang terpengaruh oleh perubahan jaman. Obesitas yang merupakan suatu penyakit kronik akan meningkatkan risiko diabetes tipe 2, tekanan darah tinggi, penyakit jantung, stroke, masalah pernafasan, dan efek psikologis. Penyakit yang disebabkan oleh obesitas ini dapat muncul di kemudian hari ataupun segera menyerang penderita obesitas (Yanita, B. 2017)

Obesitas sentral disebabkan oleh adipositas di kompartemen subkutan dan intra-abdominal. Lemak intra-abdominal (lemak visceral) adalah lemak yang terletak di sekitar visceral dan di dalam peritoneum, batas punggung usus dan permukaan ventral ginjal. Akumulasi lemak intra-abdominal dapat terjadi pada ke dua jenis kelamin laki-laki atau perempuan, dan pengukuran IMT tidak memberikan indikasi yang tepat tentang tingkat adipositas intra-abdominal (Després, 2006).

Obesitas sentral yang disebabkan oleh adipositas intra-abdominal adalah faktor risiko kardiometabolik secara independendari IMT. Terjadi melalui sekresi yang diubah dari zat aktif biologis yang diturunkan adiposit (adipokin), termasuk asam lemak bebas,

adiponektin, *interleukin-6*, *alpha factor necrosis tumor*, dan *inhibitor aktivator plasminogen-1*, dan melalui eksaserbasi resistensi insulin dan risiko kardiometabolik (Després, 2006).

Endocannabinoid (ECs) didefinisikan sebagai agonis endogen cannabinoid reseptor tipe 1 dan 2 (CB1 dan CB2). Enzim anabolik dan katabolik dan reseptor cannabinoid merupakan sistem pensinyalan EC. Sistem EC berpartisipasi dalam kontrol metabolisme lipid dan glukosa, dengan titik akhir dari akumulasi energi sebagai lemak. Namun, setelah asupan energi yang tidak seimbang, sistem EC menjadi tidak teratur dan terlalu aktif di beberapa organ yang berpartisipasi dalam homeostasis energi, khususnya dalam jaringan adiposa intra-abdominal. Disregulasi berkontribusi pada akumulasi lemak visceral yang berlebihan dan mengurangi pelepasan adiponektin dari jaringan menimbulkan beberapa faktor risiko kardiometabolik yang berkorelasi dengan obesitas dan diabetes tipe 2 (Marzo, 2008).

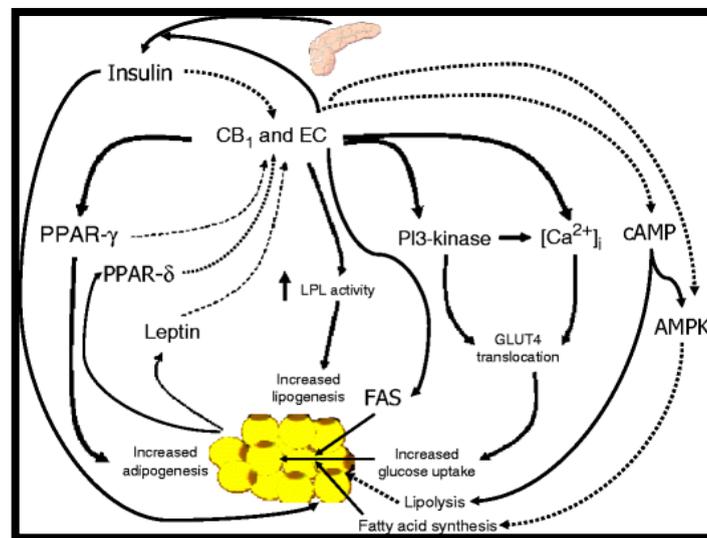
Sistem *endocannabinoid* yang penting dalam obesitas sentral adalah reseptor *cannabinoid* tipe 1 (CB1). *Cannabinoid* tipe 1 terdapat di berbagai organ tubuh, terutama banyak di temukan di jaringan lemak intra-abdominal dibandingkan dengan jaringan lemak subkutan. *Cannabinoid* tipe 1 ini berperan dalam adipogenesis dan lipogenesis (Marzo, 2008).

Diferensiasi dan proliferasi adiposit dipengaruhi oleh stimulasi CB1. Sistem *endocannabinoid* (EC) memainkan peran penting dalam adipogenesis. Stimulasi CB1 dari pra-adiposit manusia disertai dengan

peningkatan regulasi mRNA untuk aktivasi sistem CB1 dengan mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR- γ) dan peningkatan ukuran adiposit dan kandungan triasilgliserol. *Cannabinoid* tipe 1 juga berperan dalam menentukan jumlah adiposit dalam jaringan adipose karena blokade reseptor CB1 menghambat proliferasi adiposity (Marzo, 2008). Pengaruh stimulasi CB1 pada lipogenesis adiposit selain PPAR- γ akumulasi lemak yang dimediasi EC dalam adiposit melibatkan berbagai macam mekanisme molekuler antara lain: (1) aktivasi lipoprotein lipase, untuk menyediakan adiposit dengan asam lemak eksogen untuk sintesis triasilgliserol, (2) penghambatan adenilat siklase, untuk menghambat lipolisis dan merangsang sintesis triasilgliserol, (3) penghambatan 5'- *AMP-activated protein kinase* (AMPK), dengan penghambatan oksidasi asam lemak, (4) peningkatan serapan glukosa basal dan *insulin-stimulated* dan stimulasi produksi *fatty acid synthase* (FAS), untuk menyediakan adiposit dengan glukosa untuk produksi prekursor asam lemak de novo yang dikatalisis oleh sintesis FAS dan gliserol untuk biosintesis triasilgliserol. Peran CB1 dalam penghambatan tonik lipolisis menunjukkan bahwa blokade akut reseptor CB1 menyebabkan lipolisis dalam jaringan lemak ditunjukkan dengan peningkatan asam lemak non-esterifikasi (NEFA) plasma (Marzo, 2008).

Untuk menghindari akumulasi lipid yang berlebihan dalam adiposit, mekanisme ini tunduk pada regulasi autokrin pada adiposit dewasa yang membatasi kadar EC dan CB1 melalui berbagai mediator, di

antaranya (1) leptin, yang mengurangi kadar EC dalam sel-sel, ini juga diamati pada hipotalamus; (2) PPAR- γ , yang memiliki efek umpan balik negatif pada kadar CB1 dan tingkat EC, dengan mengatur salah satu enzim yang bertanggung jawab atas degradasi CB1 dan tingkat EC yaitu *fatty acid amide hydrolase* (FAAH); dan (3) PPAR- δ , yang secara negatif mengatur kadar CB1. Insulin eksogen juga dapat membatasi kadar EC1 karena hiperinsulinemia pada manusia kurus berkorelasi dengan peningkatan regulasi FAAH mRNA dalam jaringan adiposa subkutan, sedangkan hiperinsulinemia postprandial dan postoral disertai dengan penurunan kadar EC plasma, dua efek yang tidak diamati pada individu yang obesitas. Peran sistem EC dalam adipogenesis, lipogenesis dan pengaturannya di tunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Peran Sistem Endocannabinoid Dalam Adipogenesis Dan Lipogenesis, dan Pengaturannya (Marzo, 2008) Keterangan:

CB1 : *CB1 cannabinoid receptor type-1*

EC : *Endocannabinoid*

PPAR- γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor γ*

PPAR- δ : *Peroxisome proliferator-activated receptor δ*

AMPK-AMP : *Activated protein kinase*

FAS : *fatty acid synthase*

LPL : *Lipoprotein lipase*

PI3-Kinase : *Phosphatidylinositol 3-kinase*

Garis solid menunjukkan aktivasi, garis putus-putus menunjukkan penghambatan. Beberapa cara stimulasi CB1 dapat meningkatkan kapasitas penyimpanan jaringan adiposa dengan merangsang diferensiasi preadiposit (melalui peningkatan level PPAR- γ adiposit dan, mungkin, dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta), dan meningkatkan sintesis asam lemak de novo (melalui stimulasi LPL dan peningkatan kadar FAS dan penyerapan glukosa), mengurangi oksidasi asam lemak (melalui penghambatan AMPK), dan meningkatkan akumulasi triasilgliserol (melalui penghambatan lipolisis). Sistem diatur secara negatif oleh PPAR, leptin dan insulin. LPL, lipoprotein lipase; PI3-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase.

4. Etiologi

Faktor etiologi utama yang berkontribusi terhadap akumulasi lemak visceral (Tchernof & Després, 2013):

a. Umur

Umur berkorelasi kuat dengan akumulasi jaringan adiposa abdominal selektif sebagaimana diperkirakan oleh peningkatan lingkaran pinggang. Pada usia dewasa (laki-laki dan perempuan) dan

perempuan paruh baya, kelebihan energi disimpan dalam lemak subkutan, meskipun penyimpanan adiposa visceral juga dapat meningkat secara selektif pada beberapa individu yang mudah terkena penyakit genetik. Rasio jaringan adiposa subkutan abdomen dengan visceral jauh lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki dan menurun dengan bertambahnya umur pada kedua jenis kelamin. Penelitian yang dilakukan Zamboni *et al* pada tahun 1992 menunjukkan bahwa umur berkorelasi positif dengan adipositas visceral dan berkorelasi negatif dengan jumlah jaringan adiposa subkutan abdominal. Pada perempuan tanpa obesitas, area jaringan adiposa visceral yang dinilai oleh *computed tomografi* (CT) meningkat dengan bertambahnya umur pada nilai $2,36 \text{ cm}^2 / \text{tahun}$.

Prevalensi *cardiometabolik disease* (CVD) meningkat dengan bertambahnya umur dan semakin banyak faktor risiko CVD pada orang yang lebih tua daripada orang yang lebih muda. Peningkatan umur dalam adipositas visceral berkorelasi dengan perubahan metabolisme lipoprotein lipid dan dalam homeostasis glukosa plasma pada perempuan premenopause setengah baya dibandingkan dengan perempuan muda (Tchernof & Després, 2013)..

b. Jenis kelamin

Laki-laki dan perempuan memiliki distribusi lemak yang berbeda. Distribusi lemak pada laki-laki terjadi pada jaringan

adiposa di tubuh bagian atas seperti: badan dan abdomen, sedangkan perempuan terjadi pada jaringan adiposa di tubuh bagian bawah seperti: pinggul dan paha. Hormon seks terlibat dalam mengatur perbedaan gender yang khas dalam distribusi lemak tubuh regional. Laki-laki memiliki lebih banyak sel lemak di daerah perut sementara perempuan memiliki lebih banyak sel lemak di adiposa gluteal atau femoralis. Jumlah jaringan adiposa visceral yang diukur dengan CT mencapai dua kali lipat lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan *premenopaus*. Akumulasi jaringan adiposa visceral pada laki-laki meningkat dengan jumlah total lemak tubuh, sedangkan volume jaringan adiposa visceral pada perempuan kurang dipengaruhi oleh jumlah total lemak tubuh dibandingkan dengan laki-laki. Jaringan adiposa visceral pada perempuan lebih sedikit meskipun memiliki indeks masa tubuh (IMT), total lemak tubuh, dan nilai jaringan adiposa subkutan abdominal yang lebih tinggi. Oleh karena itu perempuan premenopause akan mengakumulasi sejumlah besar lemak tubuh sebelum sejumlah besar jaringan adiposa visceral diamati. Pengukuran lingkar pinggang (LP) adalah indeks deposisi jaringan adiposa abdominal pada laki-laki dan perempuan. Lingkar pinggang pada perempuan memiliki massa lemak tubuh dan jaringan adiposa subkutan abdominal yang lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Lingkar pinggang pada laki-laki memiliki lebih banyak jaringan adiposa visceral daripada perempuan.

Pengukuran adipositas visceral dan risiko CVD paada laki-laki dan perempuan menggunakan CT menemukan bahwa walaupun perempuan premenopause memiliki lebih banyak lemak tubuh, tetapi perempuan memiliki akumulasi jaringan adiposa visceral yang lebih rendah dan profil risiko metabolik yang lebih baik daripada laki-laki (Tchernof & Després, 2013).

c. Hormon seks

Perbedaan jenis kelamin dalam distribusi lemak tubuh secara tidak langsung menunjukkan bahwa hormon seks berperan dalam akumulasi lemak regional pada laki-laki. Contoh kasus transeksual dari perempuan menjadi laki-laki yang diberi terapi hormon injeksi testosteron intramuskuler menunjukkan perubahan progresif dalam distribusi lemak tubuh dari pola *gynoid* ke *android* selama berbulan-bulan sampai dengan 3 tahun. Sedangkan pemberian terapi hormon estrogen transeksual dari laki-laki menjadi perempuan secara signifikan meningkatkan pengendapan lemak di semua penyimpanan lemak subkutan, dan memiliki sedikit efek pada penyimpanan lemak visceral. Hal ini menunjukkan bahwa hormon merupakan penentu penting dari distribusi lemak tubuh regional baik pada perempuan maupun laki-laki (Tchernof & Després, 2013).

d. Genetik

Fenotipe obesitas terkait dengan 135 kandidat gen yang telah diidentifikasi selain dari 253 lokus yang bersifat kuantitatif.

Penelitian yang dilakukan oleh Speliotes *et al* pada tahun 2010 mengenai varian genetik yang berkorelasi dengan obesitas dilakukan pada hampir 250.000 orang di mana 2,8 juta polimorfisme nukleotida tunggal adalah genotip. Selain varian yang diketahui, diidentifikasi 18 lokus baru yang terkait dengan IMT. Efek gabungan dari variasi genetik pada obesitas rendah, terhitung 6-11% dari variasi genetik dalam IMT. Oleh karena itu, faktor-faktor selain variasi urutan DNA menjelaskan tingkat heritabilitas yang tinggi dari obesitas termasuk interaksi antara gen dan gen, interaksi gen dan lingkungan, serta epigenetik (Tchernof & Després, 2013).

e. Suku

Perbedaan distribusi jaringan adiposa regional di antara berbagai populasi di seluruh dunia telah diketahui. Jumlah peningkatan berat badan beberapa populasi rentan untuk akumulasi jaringan adiposa di dalam adiposa subkutan, sedangkan populasi lain mengakumulasi jaringan adiposa di rongga visceral (Tchernof & Després, 2013).

f. Aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, stres, dan glukokortikoid

Konsentrasi glukokortikoid yang meningkat seperti pada sindrom Cushing menyebabkan fenotip patologis obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan hipertensi. Kortisol hipersekresi berasal dari kelenjar hipofisis (penyakit Cushing) dan hasil dari sekresi hormon adrenokortikotropik yang berlebihan. Pada individu dengan obesitas sentral idiopatik terdapat beberapa perubahan

morfologis dan metabolik yang diamati pada sindrom Cushing menunjukkan perubahan sensitivitas dan aktivitas aksi *hypothalamo pituitary adrenal* (HPA) yang tidak tampak (Tchernof & Després, 2013).

g. Hormon pertumbuhan

Kadar hormon pertumbuhan atau *growth hormone* (GH) mempengaruhi obesitas visceral pada seseorang dengan risiko kardiometabolik yang tinggi. Adipositas dan distribusi lemak seiring dengan penuaan, interaksi lingkungan dengan hormon seks steroid dengan cara yang sangat kompleks untuk memodulasi sekresi GH. Menurunnya kadar *Insulin growth factor-1* (IGF-1) dan meningkatnya konsentrasi *insulin-like growth factor binding protein-3* (IGFBP-3) dapat terjadi seiring dengan peningkatan berat badan, sehingga mengubah korelasi antara akumulasi jaringan adiposa visceral dan penanda serum ini (Tchernof & Després, 2013).

h. Faktor Gizi

Mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tak jenuh tunggal pada saat diet (diet Mediterania) mencegah penambahan lemak visceral dalam desain *isokalorik* (memiliki nilai kalori yang sama) termasuk jenis lemak makanan lainnya. Diet mediterania dikaitkan dengan nilai lingkar pinggang yang lebih rendah dan tidak tergantung pada IMT pada kedua jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Asam oleat dan asam palmitat memiliki efek berbeda pada akumulasi lipid dalam sel yang diisolasi dari berbagai

penyimpanan lemak pada anak-anak. Komposisi asam lemak dari makanan dapat berdampak pada pola distribusi lemak tubuh bagian atas dan dampaknya melebihi tingkat adipositas secara keseluruhan (Tchernof & Després, 2013).

i. Gaya Hidup

Gaya hidup yang kurang melakukan aktifitas fisik membuat seseorang lebih rentan terhadap ketidakseimbangan energi positif ketika menghadapi diet kontemporer yang tinggi energi padat, makanan olahan, dan minuman yang mengandung gula. Aktivitas fisik yang teratur dapat menurunkan rasio lingkaran pinggang tanpa berat badan. Menurunnya rasio lingkaran pinggang tanpa adanya penurunan berat badan adalah risiko kardiometabolik (Tchernof & Després, 2013).

B. Pengukuran Obesitas

a. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Rasio berat badan per tinggi badan mengindikasikan korelasi berat badan dengan tinggi badan yang digunakan untuk menilai *overweight* dan obesitas pada populasi orang dewasa. Indeks masa tubuh juga diistilahkan dengan indeks Quetelet, dihitung sebagai berat badan (kg)/tinggi badan (m²). Indeks masa tubuh tidak mencerminkan distribusi timbunan lemak di dalam tubuh (Jafar, 2011).

Indeks Massa Tubuh (IMT) pada setiap orang berbeda-beda, faktor-faktor yang mempengaruhi Indeks Massa Tubuh (IMT)

diantaranya:

1) Usia

Usia mempengaruhi Indeks Massa Tubuh (IMT) karena semakin bertambahnya usia manusia cenderung jarang melakukan olahraga. Ketika seseorang jarang melakukan olahraga, maka berat badannya cenderung meningkat sehingga mempengaruhi Indeks Massa Tubuh (IMT).

2) Pola makan

Pola makan adalah pengulangan susunan makanan yang terjadi saat makan. Pola makan berkenaan dengan jenis, proporsi dan kombinasi makanan yang dimakan oleh seorang individu, masyarakat atau sekelompok populasi. Makanan cepat saji berkontribusi terhadap peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) seseorang, ini terjadi karena kandungan lemak dan gula yang tinggi pada makanan cepat saji. Selain makanan cepat saji, peningkatan porsi dan frekuensi makan berpengaruh terhadap peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT). Orang yang mengonsumsi makanan tinggi lemak lebih cepat mengalami peningkatan berat badan dibandingkan orang yang mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat dengan jumlah kalori yang sama.

3) Aktifitas fisik

Aktifitas fisik menggambarkan gerakan tubuh yang disebabkan oleh kontraksi otot yang menghasilkan energy ekpenditur. Indeks Massa Tubuh (IMT) berbanding terbalik dengan aktifitas fisik, apabila aktifitas fisiknya meningkat maka hasil Indeks Massa Tubuh (IMT) akan semakin normal, dan apabila aktifitas fisiknya menurun akan meningkatkan Indeks Massa Tubuh (IMT).

4) Jenis Kelamin

IMT dengan kategori kelebihan berat badan lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Namun angka obesitas lebih tinggi ditemukan pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Distribusi lemak tubuh juga berbeda antara lemak wanita dan pria, pria lebih sering menderita obesitas viscelar dibanding wanita.

Meta analisis beberapa kelompok etnik yang berbeda dengan konsentrasi lemak tubuh, usia, dan *gender* yang sama, menunjukkan etnik Amerika berkulit hitam memiliki IMT lebih tinggi 1,3 kg/m² dan etnik Polinesia memiliki IMT lebih tinggi 4,5 kg/m² dibandingkan dengan etnik Kaukasia. Sebaliknya, nilai IMT pada Bangsa Cina, Ethopia, Indonesia dan Thailand secara berturut-turut 1,9; 4,6; 3,2; dan 2,9 kg/m² lebih rendah daripada etnik Kaukasia. Hal itu memperlihatkan adanya nilai *cut off* IMT untuk obesitas yang spesifik untuk populasi tertentu (Sidartawan, 2006.

Wilayah Asia Pasifik pada saat ini telah mengusulkan criteria dan klasifikasi obesitas sendiri. Klasifikasi IMT pada wilayah Asia Pasifik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Risiko Kesehatan Menurut Indeks Masa Tubuh(IMT).

Klasifikasi	Resiko	IMT (kg/m ²)
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	< 17,0
	Kekurangan berat badan tingkat Ringan	17,0 - 18,4
Normal		18,5 - 25,0
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	25,1 - 27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	> 27,0

Sumber: KEMENKES (2019).

Indeks massa tubuh berkorelasi dengan kegemukan, meskipun pada keadaan tertentu dapat memberikan gambaran yang salah mengenai total lemak tubuh. Hal ini dapat dijumpai pada seseorang atlet. Seseorang atlet yang memiliki IMT tinggi bukanlah disebabkan oleh penumpukan lemak, tetapi oleh peningkatan massa jaringan otot. Hal ini dijumpai pada binaragawan, atlet angkat besi, dan pesumo jepang. Pada pesumo, latihan fisik latihan fisik yang keras diimbangi dengan konsumsi makanan yang berkalori tinggi dalam jumlah banyak. Hal ini menyebabkan lemak dibuang dan otot dibentuk dengan takaran yang berlebihan sehingga yang terbentuk otot yang merata ke seluruh tubuh (Jafar, 2011).

Indeks masa tubuh berkorelasi dengan tekanan darah, Studi *International Study of Salt and Blood Pressure* (INTERSALT) terhadap 10.000 laki-laki yang berumur 20-59 tahun diperoleh bahwa IMT berkorelasi secara signifikan dengan tekanan darah sistolik dan diastolik, independen terhadap umur, konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, dan ekskresi kalium dan natrium (Jafar, 2011).

b. Waits-to-Hip Ratio (WHR)

Distribusi lemak tubuh dapat ditentukan berdasarkan rasio lingkaran pinggang dan pinggul (RLPP) atau disebut *waist-to-hip ratio* yang diperkenalkan pada tahun 1980-an menunjukkan korelasi antara lokasi lemak sentral dengan risiko kejadian penyakit jantung, diabetes dan penyakit kronik lain yang diasosiasikan dengan obesitas. Risiko penyakit meningkat pada saat WHR $>0,9$ pada laki-laki dan $>0,8$ pada perempuan (Jafar, 2011).

c. Lingkar Pinggang (LP)

Pengukuran lingkaran pinggang yang diperoleh pada tingkat krista iliaka superior. Obesitas sentral dikenal sebagai prediktor risiko penyakit yang lebih baik, terutama untuk diabetes tipe 2, daripada IMT. Menurut *Internasional Diabetes Federation* (IDF) yang dirangkum dalam laporan WHO pada tahun 2008, berbagai negara dan organisasi kesehatan telah mengadopsi nilai batas jenis kelamin dan populasi yang berbeda untuk ambang batas pinggang yang memprediksi peningkatan risiko berat badan dan komorbiditas. Selain kriteria AS, ambang batas alternatif untuk

obesitas sentral yang diukur dengan lingkaran pinggang meliputi >94cm (37 inci) dan >80cm (31,5 inci) untuk Laki-laki dan perempuan dari Eropa yang sedang-sedang dan >90cm (35,5 inci) dan >80cm (31,5 inci) untuk Laki-laki dan perempuan yang berasal dari Asia Selatan Jepang, dan Cina (Purnell, 2018).

d. Persen Lemak Tubuh

Persentase lemak tubuh (BF%) adalah variabel penting yang berkorelasi dengan kesehatan yang terkait dengan banyak kondisi kronis. Banyak risiko kesehatan yang terkait dengan akumulasi BF%, profesional perawatan kesehatan sering mendorong subjek mereka untuk menurunkan berat badan untuk mengurangi BF% (Long *et al*, 2019).

Bioelectrical impedance analyzer (BIA) adalah alat yang murah dan praktis berdasarkan pada prinsip bahwa berbagai komponen tubuh memiliki kandungan air lebih banyak atau lebih sedikit dan dengan demikian menawarkan ketahanan yang berbeda terhadap aliran arus listrik, menghasilkan lebih atau kurang resistensi (Long *et al*, 2019).

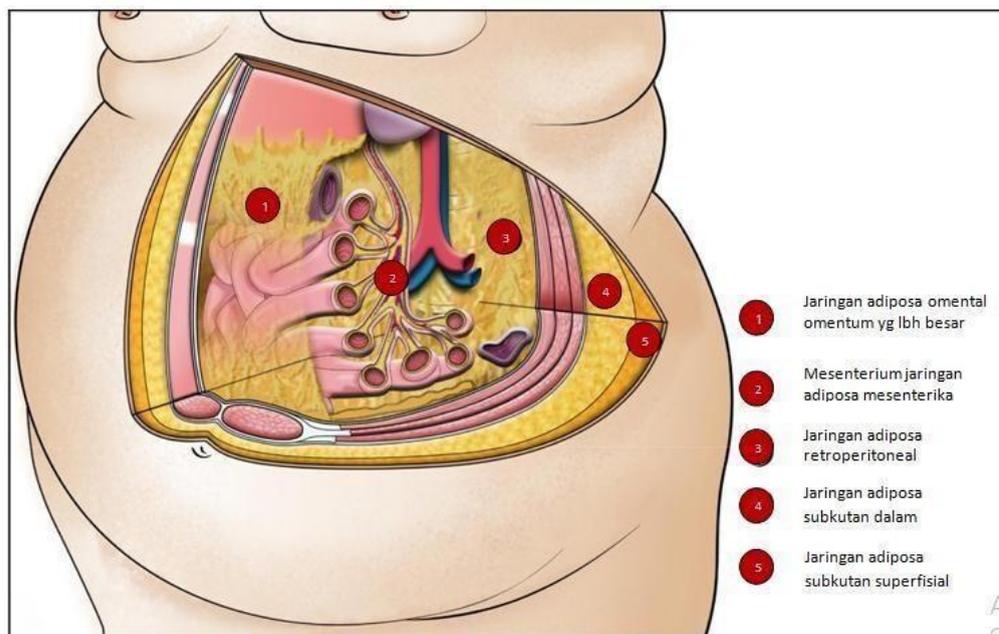
C. Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa di seluruh tubuh umumnya dibagi menjadi dua komponen utama yaitu jaringan adiposa subkutan dan internal. Jaringan adiposa subkutan didefinisikan sebagai lapisan yang ditemukan antara kulit dan aponeurosis dan fasciae otot, umumnya

termasuk jaringan adiposa mammae. Pemeriksaan yang lebih dekat dari jaringan adiposa subkutan menyebabkan identifikasi dua kompartemen yang berbeda, di dalam tubuh: lapisan superfisial jaringan adiposa didistribusikan secara merata di bawah lapisan kulit perut dan kompartemen jaringan adiposa subkutan yang lebih dalam, terletak di bawah permukaan superfisial lapisan jaringan adiposa. Kompartemen lemak subkutan abdomen yang berbeda secara anatomis dipisahkan oleh bidang fasia (disebut fasia perfusi atau subkutan), yang melingkar dan menyatu dengan dinding otot di bawahnya dan menyebar di lokasi anatomi tertentu (Tchernof & Després, 2013). Jaringan adiposa internal termasuk jaringan adiposa *intrathoracic* dan *intra-abdominopelvic*; yang pertama termasuk jaringan adiposa perikardial sedangkan yang terakhir termasuk jaringan adiposa *intraperitoneal* dan *ekstraperitoneal*. Jaringan adiposa *intraperitoneal* terdiri dari dua kompartemen utama: omentum yang lebih besar dan mesenterium, jaringan adiposa retroperitoneal termasuk jaringan adiposa preperitoneal dan retroperitoneal. Studi yang menggunakan metode serupa dari *abdomen* umumnya berfokus pada daerah *abdominopelvic*, dan batas anatomi yang biasa adalah dinding otot perut. Kompartemen yang berkorelasi dengan penunjukan *visceral network adipose* yang banyak digunakan umumnya secara tidak jelas memasukkan jaringan adiposa omental, mesenterik serta ekstraperitoneal. Hanya jaringan adiposa *intraperitoneal* (terutama jaringan mesenterika dan omental) yang dikeluarkan oleh vena porta, suatu sifat yang telah menjadi pusat dari beberapa hipotesis yang

menghubungkan akumulasi jaringan adiposa visceral dan penyakit metabolik. Perbedaan morfologis yang penting telah diamati antara kompartemen jaringan adiposa ini. Secara khusus, lobulus lemak dari lapisan jaringan adiposa subkutan superfisial diatur secara teratur, sedangkan lobus dalam lapisan subkutan dalam dan kompartemen internal, terutama omentum yang lebih besar, berukuran besar, tidak beraturan, dan kurang terorganisir. Vaskularisasi, aliran saraf di antara berbagai kompartemen (Tchernof & Després, 2013).

Representasi lokalisasi anatomi dari penyimpanan jaringan adiposa perut utama ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Representasi lokalisasi anatomi dari penyimpanan jaringan adiposa perut utama (Tchernof & Després, 2013).

Ukuran adiposit merupakan penentu penting dari fungsi jaringan adiposa, terlepas dari tingkat obesitas. Korelasi antara jaringan seluler adiposa dan perubahan metabolisme terkait obesitas juga stabil. Ukuran adiposit subkutan terkait dengan ukuran resistensi insulin pada

perempuan dan Laki-laki. Hipertrofi adiposit subkutan adalah faktor risiko independen untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 2 terlepas dari adipositas dan distribusi lemak tubuh. Karakteristik terperinci dari morfologi adiposit subkutan menunjukkan bahwa hipertrofi jaringan adiposa terkait dengan kadar insulin puasa yang lebih tinggi dan *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) tidak tergantung pada massa lemak tubuh. Ukuran adiposit omental lebih erat terkait dengan perubahan glukosa dan insulin pada individu obesitas daripada ukuran adiposit subkutan. Sekorelasi dengan perubahan lipid darah, hipertrofi adiposit visceral adalah prediktor yang lebih baik dari kadar trigliserida plasma dan VLDL dan rasio HDL-C yang lebih tinggi daripada hipertrofi adiposit subkutan. Ukuran adiposit pada kompartemen jaringan adiposa visceral dan abdominal berkorelasi dengan hipertensi (Tchernof & Després, 2013).

Penjagaan kapasitas relatif untuk menyimpan asam lemak dalam jaringan adiposa dari paha dan daerah femoralis dengan meningkatnya adipositas dapat meningkatkan pengembangan fenotipe partisi lemak *gynoid* pada perempuan. Pada Laki-laki, kapasitas lemak subkutan abdomen untuk mengasimilasi asam lemak lebih tinggi dibandingkan dengan femoralis. Selain itu, proporsi yang signifikan dari penyerapan asam lemak terjadi pada jaringan adiposa visceral Laki-laki selama periode *postprandial*. Penilaian tidak langsung dari penyerapan lipid jaringan adiposa visceral menunjukkan bahwa kompartemen ini berkontribusi lebih signifikan untuk memindahkan kembali asam lemak dari sirkulasi pada Laki-laki daripada pada perempuan. Pengukuran

pengambilan asam lemak langsung secara *in vivo* di setiap kompartemen jaringan adiposa perut yang menunjukkan bahwa penyerapan asam lemak 30% lebih tinggi dalam visceral dibandingkan dengan lemak subkutan dari Laki-laki muda yang sehat. Ketika massa masing-masing kompartemen lemak diperhitungkan, kontribusi bersih lemak subkutan untuk ekstraksi lipid sistemik 1,5 kali lebih tinggi daripada jaringan adiposa visceral (Tchernof & Després, 2013).

Aliran darah jaringan adiposa dalam keadaan *postprandial* juga penentu penting perbedaan regional dalam akumulasi lipid. Peningkatan aliran darah dilakukan pada jaringan adiposa tubuh bagian bawah pada perempuan setelah makan, tetapi tidak pada Laki-laki. Mekanisme yang sedikit berbeda bekerja dalam pengaturan akumulasi lipid di setiap kompartemen lemak. Lemak femoralis memiliki fluks asam lemak yang lebih rendah daripada lemak subkutan abdominal dan dalam proporsi tampaknya lebih banyak bergantung pada asam lemak plasma dan asam lemak turunan trigliserida VLDL yang dibandingkan dengan abdominal. Lemak yang lebih bergantung pada kilomikron (Tchernof & Després, 2013).

Perluasan jaringan adiposa adalah penentu utama dislipidemia dan resistensi insulin pada obesitas, dan juga sebagai target utama untuk intervensi terapi. Resistensi insulin dan dislipidemia dapat diamati dalam bentuk genetik lipodistrofi langka pada manusia atau dalam sejumlah model murine defisiensi penyimpanan lemak. Kurangnya penyimpanan lipid yang memadai seperti penyimpanan

lipid berlebih terkait dengan gangguan metabolisme. Perubahan metabolik dapat timbul dari perluasan jaringan adiposa yang berkurang ketika menghadapi kelebihan kalori dan limpahan lipid ke jaringan lain seperti hati dan otot. Penyimpanan jaringan adiposa, terutama kompartemen subkutan perifer, dianggap sebagai jaringan penyangga lipid yang membantu mempertahankan homeostasis aliran lipid harian. Penyimpanan asam lemak dari kumpulan TG plasma berkurang pada subjek dengan obesitas sentral. Obesitas sentral dikaitkan dengan ketidakmampuan relatif untuk menginduksi penyimpanan lemak setelah makan, dan kegagalan untuk mengekstraksi asam lemak yang berasal dari *chylomicron triglycerides* (Tchernof & Després, 2013).

Adipositas visceral yang berlebihan dapat menjadi penanda disfungsi jaringan adiposa subkutan yang tidak dapat berkembang ketika menghadapi surplus energi (karena ketidakmampuannya untuk meluas melalui hiperplasia atau tidak adanya seperti pada keadaan lipodistrofi). Dalam keadaan seperti itu, ketidakmampuan jaringan adiposa subkutan untuk bertindak sebagai penyangga energi akan menghasilkan pelimpahan lipid yang mengarah pada penumpukan lipid di lokasi yang tidak diinginkan (pengendapan lemak ektopik) dengan konsekuensi kardiometabolik yang berbahaya (Tchernof & Després, 2013).

Akumulasi lipid dalam kompartemen lemak yang diberikan mencerminkan keseimbangan antara sintesis trigliserida dan tingkat lipolitik. Sekali lagi, ukuran sel lemak merupakan penentu penting re-

sponsiveness lipolitik. Analisis populasi adiposit yang dipisahkan berdasarkan ukuran sel menunjukkan bahwa adiposit yang lebih besar memiliki tingkat lipolisis basal dan stimulasi yang lebih tinggi. Lipolisis basal lebih tinggi pada subkutan dibandingkan dengan sel adiposa subkutan abdominal omental, terlepas dari jenis kelamin dan tingkat adipositas (Tchernof & Després, 2013).

Jaringan adiposa subkutan seluruh tubuh adalah sumber utama sirkulasi asam lemak nonesterifikasi, menyumbang lebih dari 85% pelepasan asam lemak sistemik nonesterifikasi dalam berbagai kondisi klinis. Asam lemak nonesterifikasi pada individu kurus yang dilepaskan 5-10% dalam vena porta diperkirakan berasal dari jaringan lemak-lemak adiposa visceral. Jaringan adiposa visceral berkontribusi hampir 50% dalam pelepasan asam lemak portal vena nonesterifikasi (Tchernof & Després, 2013).

Metabolisme jaringan adiposa menunjukkan bahwa ukuran adiposit merupakan penentu penting perbedaan regional dalam metabolisme. Akumulasi lipid yang relatif lebih efisien dalam kompartemen lemak visceral diamati pada Laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Ketidakmampuan untuk menyimpan lipid *postprandial* secara efisien berkontribusi terhadap kelebihan asam lemak nonesterifikasi dan pengembangan perubahan metabolik selanjutnya. Proporsi asam lemak yang dilepaskan dari jaringan adiposa visceral meningkatkan obesitas visceral, melalui kombinasi hipertrofi adiposit visceral serta peningkatan respon relatif lipolitik

terhadap rangsangan lipolitik positif dan penghambatan tumpul oleh insulin khususnya pada jaringan adiposa visceral. Lipolisis jaringan visceral menyumbang sebagian kecil dari pelepasan asam lemak nonesterifikasi seluruh tubuh, kontribusi penyimpanan ini terlihat jelas pada fase nokturnal dan meningkat hingga 50% bersama dengan akumulasi lemak visceral (Tchernof & Després, 2013).

Jaringan adiposa mengeluarkan sejumlah sitokin yang juga disebut adipokin. Adipokin umumnya disekresikan oleh adiposit atau preadiposit, tetapi pada obesitas disekresikan oleh makrofag yang menyerang jaringan. Peradangan kronis dan ringan yang disebabkan oleh perubahan sekresi adipokin yang dapat mengubah metabolisme glukosa dan lipid dan berkontribusi terhadap risiko kardiometabolik pada individu dengan obesitas sentral. Ukuran adiposit dan distribusi jaringan adiposa adalah penentu utama sekresi sitokin inflamasi (Tchernof & Després, 2013).

Konsentrasi adiponektin yang bersirkulasi, adipokin yang diturunkan dari adiposit dengan sifat kepekaan terhadap insulin dan antiinflamasi, berbanding terbalik dengan obesitas sentral. Sekresi adiponektin oleh adiposit omental berkurang pada perempuan obesitas sentral yang menunjukkan bahwa sekresi adiponektin yang berkurang adalah kontributor signifikan terhadap *hipoadiponektinemia* pada perempuan dengan obesitas sentral. Adiponektin memiliki banyak efek pada dinding arteri, pada hati, dan juga pada aksi insulin, kontribusi independennya terhadap etiologi *cardiovascular disease* (CVD) tetap

menjadi perdebatan sebagai tinjauan sistematis dan metaanalisis yang gagal dalam mengidentifikasi adipokin sebagai risiko independen. Adiponektinemia yang rendah menyebabkan peningkatan risiko DM tipe 2. (Tchernof & Després, 2013).

Leptin adalah suatu adipokin yang sebagian besar berasal dari adiposit yang memainkan peran kunci dalam pengaturan asupan energi dan pengeluaran energi dan beredar dalam konsentrasi yang sebanding dengan massa lemak tubuh. Ekspresi dan sekresi leptin lebih tinggi pada subkutan dibandingkan pada adiposit visceral. Ukuran adiposit subkutan berkorelasi positif dengan kadar leptin plasma terlepas dari adipositas, menunjukkan bahwa hiperleptinemia pada subjek obesitas kemungkinan disebabkan oleh kombinasi peningkatan akumulasi lemak subkutan melalui hipertrofi dan tingkat sekresi yang lebih tinggi (Tchernof & Després, 2013).

Jaringan adiposa juga mengeluarkan faktor-faktor lain yang berpotensi terlibat dalam pengaturan jalur metabolisme. Individu yang dapat mengalami obesitas yang tidak normal menunjukkan ekspresi yang berubah dan / atau pola sekresi sitokin atau adipokin kunci seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), inhibitor aktivator plasminogen-1, dan interleukin-6 yang dapat mengubah lipolisis, sensitivitas insulin, dan fibrinolisis. Konsentrasi interleukin-6 yang bersirkulasi dapat menggambarkan jaringan adiposa yang lebih disfungsional termasuk peningkatan infiltrasi makrofag dan produksi sitokin inflamasi. Kadar interleukin-6 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan lipolisis yang

distimulasi isoproterenol, terutama pada adiposit omental, terlepas dari adipositas dan ukuran sel lemak. Dalam sebuah penelitian tentang infiltrasi makrofag jaringan adiposa, dilaporkan bahwa area jaringan adiposa visceral yang diukur dengan *Computerized Tomography* (CT) adalah prediktor independen dan signifikan infiltrasi makrofag yang dinilai dengan persentase sel CD68 dalam lemak omental dan lemak subkutan. Peradangan kronis tingkat rendah dan infiltrasi makrofag yang ditemukan pada obesitas visceral dapat berkontribusi terhadap perubahan metabolisme yang diamati pada individu yang dapat mengalami obesitas sentral, dan selanjutnya pada risikodiabetes tipe 2 dan CVD (Tchernof & Després, 2013).

D. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis yang disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit tertua yang diketahui manusia. Ini pertama kali dilaporkan dalam manuskrip Mesir sekitar 3000 tahun yang lalu. Pada tahun 1936, perbedaan antara DM tipe 1 dan tipe 2 yang jelas dibuat. Diabetes melitus tipe 2 pertama kali dideskripsikan sebagai komponen sindrom metabolik pada tahun 1988 (Baynest, 2015).

Asal dan etiologi DM sangat bervariasi tetapi selalu termasuk

cacat dalam sekresi atau respons insulin atau keduanya pada beberapa titik dalam perjalanan penyakit. Sebagian besar subjek dengan diabetes mellitus memiliki diabetes tipe 1 (yang dimediasi imun atau idiopatik) DM tipe 2 (sebelumnya dikenal sebagai DM yang tidak dipengaruhi insulin) adalah bentuk DM paling umum yang ditandai dengan hiperglikemia, resistensi insulin, dan defisiensi insulin relatif (Baynest, 2015).

Diabetes melitus tipe 2 dihasilkan dari interaksi antara faktor risiko genetik, lingkungan, dan perilaku. Diabetes juga dapat dikaitkan dengan lingkungan hormonal kehamilan, cacat genetik, infeksi lain, dan obat-obatan tertentu (Baynest, 2015).

Klasifikasi diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam kategori umum berikut (ADA, 2019):

- a. Diabetes tipe 1 (karena kerusakan sel β autoimun, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut).
- b. Diabetes tipe 2 (karena hilangnya progresif sekresi insulin sel-B sering pada latar belakang resistensi insulin).
- c. *Gestational diabetes mellitus* (GDM) (diabetes didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas diabetes sebelum kehamilan).
- d. Jenis diabetes spesifik karena penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal dan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), penyakit pada pankreas eksokrin

(seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan obat atau diabetes yang diinduksi bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 disebut sebagai diabetes yang tidak tergantung pada insulin atau diabetes yang menyerang orang dewasa, menyumbang 90-95% dari semua diabetes. Diabetes tipe 2 mencakup individu yang memiliki defisiensi insulin relatif (bukan absolut) dan memiliki resistensi insulin perifer (ADA, 2019).

Ada berbagai penyebab diabetes tipe 2. Meskipun etiologi spesifik tidak diketahui, penghancuran sel- β autoimun tidak terdapat pada subjek yang tidak memiliki penyebab diabetes lain yang diketahui. Sebagian besar tetapi tidak semua subjek dengan diabetes tipe 2 kelebihan berat badan atau obesitas. Kelebihan berat badan itu sendiri menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin. (ADA, 2019).

Diabetes tipe 2 sering tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan pada tahap awal, sering tidak cukup parah bagi subjek untuk melihat gejala diabetes klasik. Namun subjek yang tidak terdiagnosis berisiko lebih tinggi kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dan mengalami komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskular (ADA, 2019).

Sedangkan subjek dengan diabetes tipe 2 memiliki kadar insulin yang tampak normal atau meningkat, kadar glukosa darah yang lebih

tinggi pada subjek ini diharapkan akan menghasilkan nilai insulin yang lebih tinggi jika fungsi sel β normal. Sekresi insulin rusak pada subjek ini dan tidak cukup untuk mengimbangi resistensi insulin. Resistensi insulin dapat meningkat dengan penurunan berat badan dan / atau pengobatan hiperglikemia farmakologis tetapi jarang dikembalikan ke normal (ADA, 2019).

Risiko terkena diabetes tipe 2 meningkat dengan bertambahnya usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik. Hal ini terjadi lebih sering pada perempuan dengan GDM sebelumnya, pada mereka yang hipertensi atau dislipidemia, dan pada subkelompok ras/etnis tertentu (Afrika Amerika, India Amerika, Hispanik / Latino, dan Asia Amerika). Diabetes tipe 2 sering dikaitkan dengan kecenderungan genetik yang kuat atau riwayat keluarga pada kerabat tingkat pertama, lebih dari diabetes tipe 1 (ADA, 2019).

3. Patofisiologi DM Tipe 2

Terdapat 2 mekanisme yang rusak dalam patofisiologi DM tipe 2 yaitu terjadi gangguan aksi insulin melalui mekanisme resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin melalui disfungsi sel β pancreas. Massa sel β NGAL mengalami perubahan yang mampu meningkatkan suplai insulin dan mengimbangi permintaan yang berlebihan dan kelainan pada situasi ketika resistensi terhadap insulin unggul. Kadar insulin plasma (baik puasa maupun dirangsang makan) biasanya meningkat, meskipun tidak mutlak terhadap tingkat keparahan resistensi insulin, kadar insulin plasma tidak cukup untuk mempertahankan

homeostasis glukosa normal. Korelasi erat antara sekresi insulin dan sensitivitas hormon aksi adalah kontrol yang rumit dalam homeostasis glukosa, ini tidak efisien untuk memisahkan kontribusi masing-masing untuk etiopatogenesis DM tipe 2 (Baynest, 2015).

4. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (Soelistijo *et al*, 2015).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti (Soelistijo *et al*, 2015):

- e. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- f. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada Laki-laki, serta pruritus vulva pada perempuan.

Kriteria Diagnosis DM adalah sebagai berikut

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes

Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.

- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).

5. Resistensi Insulin

Pada orang dewasa yang mengalami obesitas, pengeluaran glukosa akan berkurang terutama pada tingkat otot rangka dan penurunan kerja insulin dalam oksidasi asam lemak dapat terlihat. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat sekresi insulin lebih tinggi pada orang gemuk jika dibandingkan dengan orang normal dan bahkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pembersihan insulin dan ekstraksi insulin hati antara individu obesitas dan tidak obesitas. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami obesitas dengan normoinsulinemia ditemukan mengalami resistensi insulin, respon asam lemak yang tidak diesterifikasi terhadap pemasukan insulin yang serupa pada anak-anak yang gemuk maupun yang tidak (Nagami & Naga, 2016).

Mekanisme pada resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas belum diketahui secara jelas. Beberapa ilmuwan menemukan bahwa protein-4 pengikat Retinol yang disekresikan oleh jaringan adiposa berpotensi menginduksi resistensi insulin dengan mengurangi pensinyalan *fosfatidylinositol-3-OH* kinase di otot dan dengan

meningkatkan ekspresi *phosphoenolpyruvate carboxykinase* dalam sel hati (Nagami & Naga, 2016).

Banyak ilmuwan telah menunjukkan bahwa, resistensi insulin meningkatkan resistensi insulin spesifik-adiposa regional yang tidak akan meningkat dengan penurunan berat badan yang mungkin disebabkan karena translokasi *glukosa transporter-4* (GLUT-4) yang tidak dapat diubah dalam jaringan adiposa. Mekanisme ini menunjukkan korelasi molekuler antara obesitas dan disregulasi lemak atau glukosa. Efek negatif utama dari obesitas adalah terjadinya resistensi insulin (Nagami & Naga, 2016).

E. Metabolisme Lemak

1. Metabolisme Jaringan Lemak

Jaringan lemak yang terdiri atas sel-sel adiposit, mempunyai peranan khusus dalam metabolisme lipid, yakni menyimpan trigliserida (TG) sebagai bahan bakar cadangan yang sewaktu-waktu dapat diubah menjadi energi pada saat-saat dibutuhkan. Jaringan lemak juga berperan penting dalam mengatur metabolisme hati dan jaringan ekstrahepatik (Wahjuni, 2013).

Trigliserida disimpan dalam jaringan lemak disintesis dari asil koenzim A (asil-KoA) yang diaktivasi dari asam-asam lemak. Asam-asam lemak ini berasal dari asam lemak dalam TG yang disintesis di hati dan diangkut dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL),

dan dari hasil lipogenesis dalam jaringan lemak. Gliserol-3-phospat yang akan diesterifikasi dengan asam-asam lemak tersebut, dalam jaringan lemak hanya berasal dari glikolisis, karena jumlah/aktivitas gliserokinas sangat rendah (bandingkan dengan sintesis TG dihati, usus dan ginjal). Dalam jaringan lemak TG tersimpan secara statik, akan tetapi senantiasa dapat mengalami lipolisis disamping esterifikasi (reaksi dua arah) (Wahjuni, 2013).

Lipolisis menghasilkan asam lemak dan gliserol asam lemak ini diaktifkan dan diesterifikasi kembali membentuk TG. Gliserol yang terbentuk sebagai hasil lipolisis tidak dapat digunakan di jaringan lemak, karena rendahnya kadar gliserokinase. Senyawa ini kemudian berdifusi ke sirkulasi untuk diambil oleh jaringan-jaringan yang mempunyai gliserokinase, terutama di hati, untuk dipergunakan lebih lanjut (Wahjuni, 2013).

Bila proses esterifikasi melebihi lipolisis, maka TG menumpuk pada jaringan lemak dan orang menjadi gemuk. Sebaliknya, pada keadaan-keadaan tertentu lipolisis dapat lebih besar daripada esterifikasi. Dalam keadaan ini, asam lemak yang terbentuk sebagai hasil lipolisis sebagian tidak dapat diesterifikasi kembali, karena esterifikasi tidak dapat mengimbangi laju lipolisis. Akibatnya, asam lemak bebas menumpuk dalam jaringan lemak dan segera berdifusi ke sirkulasi, menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak dalam darah. Peristiwa keluarnya asam lemak dari jaringan lemak ini disebut mobilisasi asam lemak (Wahjuni, 2013).

Contoh keadaan mobilisasi asam lemak adalah bila dalam keadaan puasa (kelaparan), kadar glukosa darah menurun, hal ini menyebabkan berkurangnya sekresi insulin oleh pankreas, sebaliknya sekresi glukagon meningkat. Berkurangnya kadar glukosa dan insulin dalam darah mengakibatkan turunya jumlah glukosa yang masuk ke dalam adiposit, hingga menurunkan pembentukan gliserol-3-phosphat (Wahjuni, 2013).

Rendahnya jumlah gliserol-3-phosphat dan insulin dalam adiposit menyebabkan berkurangnya esterifikasi. Kadar insulin yang rendah tersebut juga menyebabkan berkurangnya hambatan terhadap aktivitas *hormone sensitive lipase*, mengakibatkan meningkatnya lipolisis. Kadar glukagon yang tinggi pada keadaan ini juga meningkatkan lipolisis, karena memacu aktivasi *hormone sensitive lipase*. Sehingga mengakibatkan meningkatnya asam lemak bebas dalam adiposit yang kemudian dimobilisasi ke sirkulasi (Wahjuni, 2013).

Asam-asam lemak yang bertambah dalam darah tersebut diangkut sebagai kompleks asam lemak albumin dan diambil oleh hati maupun jaringan-jaringan ekstra hepatic (misalnya otot). Asam lemak yang masuk ke hati dan jaringan-jaringan ekstra hepatic tersebut sangat mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan yang bersangkutan. Dengan demikian, metabolisme jaringan lemak secara langsung mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan tubuh yang lain. Semua faktor yang mempengaruhi keseimbangan antara proses

esterifikasi dengan proses lipolisis, akan mempengaruhi pula kadar asam lemak dalam darah yang pada akhirnya akan mempengaruhi metabolisme jaringan-jaringan lemak (Wahjuni, 2013).

2. Metabolisme Lipid

Hati memegang peranan yang penting dalam metabolisme lipid karena di dalam hati terjadi proses sintesis TG, *phosplipid*, kolesterol, dan lipoprotein. Pada hati juga terjadi oksidasi-beta (oksidasi- β) yang aktif, menghasilkan energi bagi keperluan berbagai proses metabolisme. Di samping itu, hati memiliki peranan yang unik dalam metabolisme lipid, yakni kemampuannya membentuk senyawa-senyawa keton (*ketone boddies*), yang merupakan sumber energi bagi berbagai organ tubuh. Pada keadaan-keadaan tertentu (Wahjuni, 2013).

Asam lemak yang banyak disintesis di hati kemudian diesterifikasi menjadi TG, *phospolipid* dan kolesterol ester. Ketiga senyawa ini bersama-sama dengan apoprotein selanjutnya membentuk VLDL untuk ditransport ke jaringan ekstrahepatik, di mana asam lemak dalam TG dibebaskan dan dioksidasi ke jaringan

lemak, asam lemak yang dibebaskan dari TG diesterifikasi kembali. Dengan demikian, hati menghasilkan asam-asam lemak untuk dipakaisebagai sumber energi bagi jaringan-jaringan tubuh/disimpan di jaringan lemak (Wahjuni, 2013).

a. Ketogenesis

Selain disintesis sendiri, asam-asam lemak dalam hati juga diperoleh dan dimobilisasi dari jaringan lemak. Asam-asam lemak yang masuk ke hati, di dalam hati dapat mengalami beberapa kemungkinan. Sebagian akan diesterifikasi sebagian lagi dapat mengalami oksidasi- β menghasilkan asetil koenzim A (asetil-KoA) (energi). Asetil koenzim A yang terbentuk dioksidasi lebih lanjut dalam siklus *tri carboxylic acid* (TCA). Akan tetapi, pada hati, sebagian asetil-KoA juga dapat membentuk senyawa-senyawa keton. Besarnya bagian asam lemak yang diesterifikasi dan alternatifnya, yang juga dapat mengalami oksidasi- β ditentukan oleh laju proses oksidasi- β (Wahjuni, 2013).

Bila karbohidrat dan insulin bersama lemak dalam hati akan diesterifikasi dan hanya sedikit saja yang dapat mengalami oksidasi- β . Hal ini karena mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak hanya sedikit. Maka, asam lemak yang masuk ke dalam hati pun sedikit. Dengan demikian jumlah asetil-KoA (rantai panjang) juga sedikit, sehingga hambatan terhadap aktivitas asetil-KoA karboksilase hanya sedikit/kecil. Akibatnya, lipogenesis berjalan baik dan kadar insulin yang tinggi pada keadaan ini memacu lipogenesis karena mengaktifkan asetil-KoA karboksilase (Wahjuni, 2013).

Aktifnya lipogenesis ini menyebabkan peningkatan kadar malonil koenzim A (malonil-KoA), yang merupakan senyawa antara dalam jalur metabolisme. Kadar malonil-KoA yang tinggi menghambat *karnitin asil transferase I*, sehingga oksidasi- β terhambat. Akibatnya, asam-asam lemak yang berasal dari mobilisasi (walaupun hanya sedikit), dalam

keadaan ini sebagian besar diesterifikasi. Sisanya dapat mengalami oksidasi- β , kemudian dilanjutkan ke siklus TCA, dan sebagian kecil dibentuk menjadi senyawa-senyawa keton (Wahjuni, 2013).

Semakin banyak asam lemak yang masuk ke hati dari sirkulasi, maka semakin banyak pula yang masuk ke jalur oksidasi- β , menambah jumlah asetil-KoA yang terbentuk. Asetil- KoA yang membentuk senyawa-senyawa keton juga bertambah, semakin mengurangi bagian yang dioksidasi dalam siklus TCA. Keseimbangan antara bagian asetil-KoA yang membentuk senyawa- senyawa keton dengan bagian yang masuk ke siklus TCA ini dikendalikan oleh tersedianya *adenosine diphosphate* (ADP), pembentuk *adenosine triphosphate* (ATP) dalam rantai respirasi. Jumlah ATP yang dihasilkan pada oksidasi- β suatu asam lemak yang diikuti oleh oksidasi asetil-KoA dalam siklus TCA jauh lebih besar dari pada jumlah ATP yang dihasilkan apabila asetil-KoA tidak masuk dalam siklus TCA (Wahjuni, 2013). Dengan membentuk senyawa-senyawa keton, asam-asam lemak yang masuk ke hati dalam jumlah besar tersebut diatur oleh terbatasnya jumlah ADP tidak membentuk ATP dalam jumlah berlebihan. Dengan demikian, pembentukan energi yang berlebihan dapat dihindari (Wahjuni, 2013).

Selain itu, kecenderungan pembentukan senyawa-senyawa keton melebihi oksidasi asetil-KoA dalam siklus TCA, pada keadaan-keadaan tersebut juga diduga disebabkan dihambatnya enzim sitrat sintase oleh asil-KoA rantai panjang, sehingga siklus TCA tidak berjalan lancar. Juga berkurangnya oksaloasetat, akibat tingginya rasio *Nicotinamide*

Adenine Diphosphate Hydrogen/ Nicotinamide Adenine Diphosphate (NADH/NAD) dan digunakan untuk glukoneogenesis pada keadaan-keadaan tersebut menyebabkan siklus TCA terhambat (Wahjuni, 2013).

Senyawa-senyawa keton yang terbentuk kemudian berdifusi ke sirkulasi dan diambil oleh beberapa jaringan ekstra hepatic (otot, otak, otot jantung dan sebagainya) untuk dioksidasi menghasilkan energi. Dengan demikian sebagian energi potensial dari asam lemak yang disimpan di hati (karena hanya dioksidasi sampai asetil-KoA tanpa diikuti oksidasi dalam siklus TCA) dibebaskan pada jaringan-jaringan ekstra hepatic untuk memenuhi kebutuhan energi jaringan-jaringan tersebut (Wahjuni, 2013).

Hati mampu melakukan ketogenesis karena memiliki perangkat enzim yang diperlukan untuk proses tersebut. Reaksi pembentukan senyawa-senyawa keton tersebut adalah sebagai berikut. Dua molekul asetil-KoA berkondensasi membentuk asetil-asetil-KoA (suatu senyawa dengan 4 atom karbon) Asetil-asetil-KoA bereaksi dengan satu molekul asetil-KoA membentuk β -hidroksi- β -metilglutaril-KoA (HMG-KoA). β -hidroksi- β -metilglutaril-KoA dipecah oleh HMG-KoA liase menghasilkan asetil-asetat. Asetil-asetat oleh NADH direduksi menjadi β -hidroksi butirat. Asetil-asetat juga dapat mengalami dekarboksilasi spontan membentuk aseton. Asetil-asetat, β -hidroksibutirat dan aseton ketiganya disebut senyawa keton (Wahjuni, 2013).

Hati tidak dapat menggunakan senyawa-senyawa keton karena di dalam hati tidak terdapat enzim-enzim yang berfungsi untuk memecah senyawa-senyawa keton tersebut. Asetoasetat dan β -hidroksibutirat diambil, dipecah menjadi asetil-KoA dan dioksidasi oleh jaringan ekstrahepatik menghasilkan energi. Untuk itu, β -hidroksibutirat diubah dengan adanya NADH menjadi asetoasetat. Asetoasetat diaktifkan oleh koenzim A, dengan dikatalisis oleh asetoasetilasetat tiokinase, atau oleh suksinil-KoA yang dikatalisis oleh koenzim-A transterase. Asetoasetil-KoA yang terbentuk oleh tiokinase diubah menjadi asetil-KoA yang selanjutnya dioksidasi dalam siklus TCA. Aseton tidak dapat dipergunakan oleh jaringan ekstra hepatic dan dikeluarkan melalui paru-paru bersama udara pernapasan (Wahjuni, 2013).

b. Ketosis

Dalam keadaan normal, kadar senyawa-senyawa keton dalam darah tidak melebihi 1 mg/dL. Pada waktu puasa/dalam keadaan kelaparan dan pada keadaan lain di mana terjadi peningkatan kadar asam lemak dalam darah seperti pada diet tinggi lemak dan pada kegiatan jasmani yang berat tanpa disertai suplai karbohidrat yang cukup, produksi senyawa-senyawa keton meningkat. Hal yang sama bisa dijumpai pada keadaan-keadaan patologis tertentu seperti diabetes melitus. Keadaan di mana kadar senyawa-senyawa keton dalam darah meningkat melebihi 1 mg/dL ini disebut ketonemia. Peningkatan kadar senyawa-senyawa keton dalam darah ini diimbangi oleh bertambahnya oksidasi senyawa-

senyawa tersebut oleh jaringan ekstra hepatic. Bila produksinya semakin bertambah sampai mencapai 70 g/dL maka kapasitas oksidasi dari jaringan-jaringan ekstra hepatic tersebut tidak dapat ditingkatkan lagi, sehingga peningkatan lebih lanjut produksi senyawa-senyawa keton akan sangat meningkatkan kadarnya dalam darah (Wahjuni, 2013).

Secara normal di samping dioksidasi oleh otot, otak dan jantung, sebagian kecil senyawa keton diekskresi bersama urin yang jumlahnya tidak melampaui 1 mg dalam 24 jam. Ginjal memiliki nilai ambang untuk ekskresi senyawa keton ini, oleh karena itu peningkatan kadarnya dalam darah kurang lebih 70 mg/ dL tidak begitu mempengaruhi yang dikeluarkan bersama urin. Akan tetapi, bila kadarnya dalam darah melebihi jumlah tersebut, maka ekskresinya akan dilakukan melalui ginjal. Peningkatan ekskresi senyawa tersebut disebut ketonurea. Keadaan di mana terjadi ketonurea bersama-sama dengan ketonemia disebut ketosis (Wahjuni, 2013).

Asetoasetat dan β -hidroksibutirat adalah asam-asam yang relatif kuat. Ekskresi asam-asam ini secara berlebihan melewati ginjal, menyebabkan berkurangnya cadangan alkali yang merupakan sistem datar darah mengakibatkan terjadinya asidosis yang disebut ketoasidosis (Wahjuni, 2013).

3. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)*

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), siderocalin, uterocalin, ataupun onkogen 24p3 yang merupakan glikoprotein yang disekresikan dari superfamili adipokin NGAL berfungsi sebagai monomer, homodimer terkait di sulfida, dan heterodimer di sulfida dengan matriks. Dimer protein merupakan suatu kompleks makro molekul dimana makro molekul dibentuk oleh dua monomer protein, baik protein tunggal ataupun non kovalen. Ada banyak makro molekul seperti halnya asam nukleat dan protein yang dapat membentuk Dimer. Metaloproteinase 9 (MMP-9, gelatinase-B) merupakan suatu enzim atau golongan hidrolase yang mampu memotong ikatan peptida dengan bantuan ion logam bovalen sebagai aktivatornya. NGAL pertama kali di isolasi dari neutrofil manusia dan digambarkan sebagai protein yang berkorelasi dengan 2 mikro albumin karena homologinya dengan 2 mikro albumin merupakan protein albumin dalam cairan tubuh manusia yaitu urine sekitar 30 sampai dengan 300 mg per hari (Bao, GH dkk, 2015).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) berfungsi sebagai protein fase akut yang disekresikan dari neutrofil selama infeksi pada bakteri. Dalam hal ini, Goetz et al mencatat bahwa NGAL di isolasi dari neutrofil manusia yang terikat pada enterochelin dan siderofor yang mengandung besi. Enterochelin dan siderophores di sekresikan oleh bakteri untuk memastikan suplai zat besi sebagai proses penambahan lipocalin ke bakteri. Penelitian sebelumnya telah

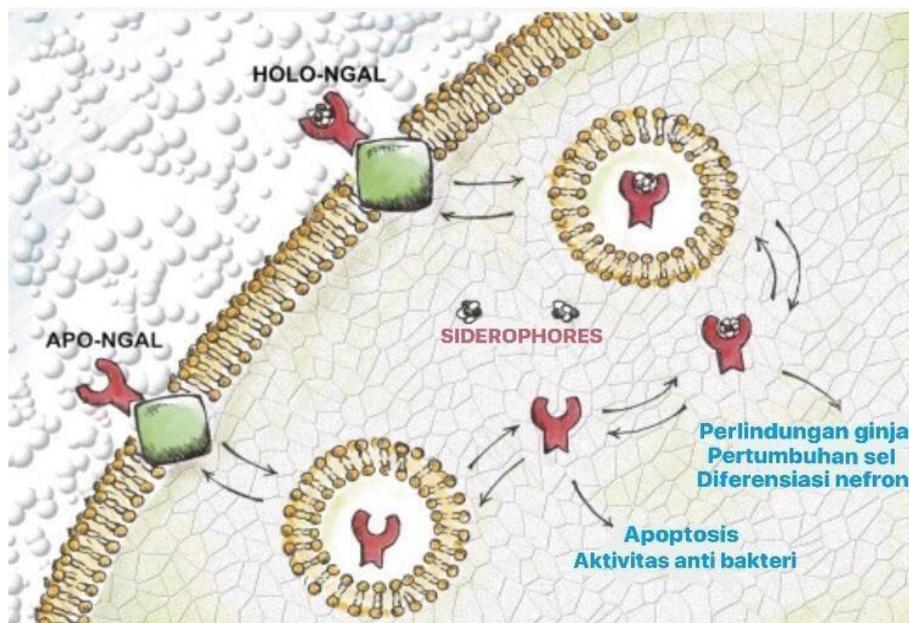
menemukan bahwa banyak siderofor bakteri, mulai dari bakteri Gram-negatif, bakteri Gram positif, dan mikobakteri juga berikatan dengan lipocalin. Spektroskopi NMR mengidentifikasi daerah pengikat ligan untuk siderofor dan molekul hidrofobik pada daerah yang disebut lipatan lipocalin (asam amino 48-136) yang terletak di kantong lipocalin berbentuk menyerupai cangkir. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* berperan sebagai pembawa besi untuk mempertahankan kadar zat besi secara intraseluler dan ekstraseluler. Bao et al. menunjukkan bahwa lipocalin mengirimkan zat besi dari ruang ekstraseluler ke sitoplasma. Setelah berada di dalam jaringan sitoplasma zat besi kemudian memediasi ekspresi dari gen responsif zat besi, termasuk pada reseptor transferrin (Bao, GH dkk, 2015).

Selain *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dapat berikatan dengan bakteri *siderophores*, juga dapat secara kompleks berikatan dengan reseptor dan ligan yang lain, seperti hepatosit, pertumbuhan hepatosit, gelatin lain seperti *matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)*, dan protein kinase ekstraseluler. Ekspresi NGAL meningkat sekitar 1000 kali lipat pada mamalia yang dapat mengalami kerusakan sel tubulus ginjal, yang dapat diidentifikasi melalui urin dan plasma. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dari urin berasal dari sel epitel nefron distal yang dapat mengalami kerusakan, sedangkan NGAL dari plasma berasal dari bagian dua tubular ginjal dan organ ekstrarenal yang rusak (Devarajan P, 2014).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) terdapat pada sel epitel, terlokalisasi di silia primer yang secara normal berada di dalam tubuh. Silia primer berfungsi untuk menjaga pemeliharaan struktur tubulus ginjal dan homeostasis organ serta berfungsi untuk melanjutkan siklus mitosis. Pada saat terjadi kerusakan sel tubulus ginjal, secara otomatis terdapat respon seluler dimana ekspresi silia primer dapat mengalami peningkatan NGAL dalam tubuh. Pada saat proses peningkatan *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin*, silia primer banyak terekspresi keluar, silia primer yang berfungsi menjaga struktur normal sel tubulus ginjal dan mengontrol *proliferasi* sel ginjal akan dapat mengalami penurunan. Penurunan sampai kehilangan total silia primer akan menyebabkan *proliferasi* ginjal tidak terkontrol. Oleh karena itu regulasi NGAL memegang peran penting dalam perlindungan sel ginjal dari kerusakan ginjal akut (Devarajan P, 2010).

Protein *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* diidentifikasi dalam neutrofil dari berbagai sel epitel dalam tubuh, terutama ditemukan pada sel yang terdapat di bagian tubulus proksimal ginjal. Pelepasan NGAL dalam tubuh ini dimulai dengan ekspresi RNA pembawa pesan (mRNA) di bagian atas Lengkung (Cassidy H dkk, 2019).

Skema mekanisme seluler *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* di tunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Skema mekanisme seluler *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* (Dimodifikasi dari Boligano, et al).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) dapat mengikat lemak pada asam retinoat, asam retinoat berperan untuk menengahi termogenesis dan metabolisme lipid pada jaringan adiposa. Pada manusia NGAL dapat mengekspresikan dalam beberapa jaringan seperti adiposa, limfatik (sumsum tulang dan limpa), genitourinari (serviks dan uterus), pencernaan (perut dan kelenjar ludah), pernapasan (bronkus, nasofaring), endokrin, otot, dan pada sel imun lainnya. Selain dari neutrofil yang sebelumnya telah diidentifikasi adapun beberapa penelitian yang telah menyimpulkan bahwa jaringan neoplastik yang berasal dari pankreas, payudara, usus besar, dan paru-paru menunjukkan peningkatan hasil kadar lipocalin. Hasil temuan ini mengarah pada studi yang menghubungkan ekspresi berlebih NGAL dengan perkembangan beberapa kanker dengan prognosis yang buruk dari

bentuk agresif kanker payudara, pankreas kanker, dan karsinoma endometrium. Pengobatan saat ini untuk kanker agresif terbatas, NGAL mungkin menjadi target terapeutik yang menjanjikan melawan subtype kanker (Bao, GH dkk,2015).

Dalam ulasan ini dapat disimpulkan bahwa temuan yang paling relevan mengenai ekspresi *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dalam jaringan neoplastik dari beberapa kanker dan mekanisme molekuler sebagai penyebab ekspresi berlebih NGAL dalam sel kanker. Konsekuensi biologis dan molekuler dari NGAL pada jenis tumor, dan menjelaskan bagaimana interaksinya dengan MMP-9 untuk mendorong pertumbuhan sel kanker dan metastasis. Pendekatan untuk menargetkan *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* untuk pengobatan kanker yang saat ini sedang diteliti, seperti pengeditan gen, gangguan RNA, dan terapi berbasis antibodi. Tingkat ekspresi lipocalin sangat tinggi pada payudara, pankreas, ovarium, kolorektal, tiroid, jaringan kanker, saluran empedu dan garis sel yang berasal dari tumor (Bao, GH dkk, 2015).

Studi Stoesz dkk adalah yang pertama melaporkan tingkat ekspresi *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* yang tinggi pada kanker payudara primer. Dalam penelitian ini, kadar protein NGAL diukur pada 28 tumor Payudara dengan imunohistokimia. Perbandingan 39% sampel menunjukkan pewarnaan NGAL pada sitoplasma di dapatkan hasil positif sebagai

penanda prognostik tampaknya menjanjikan namun sebaiknya penelitian ini diperluas lagi dengan menfokuskan sampel pada subjek kanker yang terkontrol normal. Penting juga untuk memahami sepenuhnya peran *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dalam perkembangan kanker sebelum mengusulkan NGAL sebagai penanda diagnostik atau prognostik sesungguhnya untuk jenis kanker tertentu (Devarajan P, 2010).

Kanker payudara manusia ditemukan kadar lipocalin meningkat pada stadium lanjut kanker. Seperti ada tingkat *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* yang secara signifikan lebih tinggi pada jaringan tumor payudara di stadium 2-3 dibandingkan pada stroma payudara normal, ini di karenakan kanker payudara stadium 2-3 ditandai dengan terjadinya proses ekstrasvasi ke kelenjar getah bening. Tingkat NGAL yang tinggi akan meningkatkan invasif potensi dari sel kanker payudara. Selain itu, ekspresi lipocalin meningkat pada area pankreas neoplastik lesi jaringan yang biasanya akan berkembang dengan seiring bertambah parah menjadi kanker pankreas (Devarajan P, 2010).

F. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)*

1. Defenisi

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) merupakan protein *lipocalin* yang dapat mengoksidasi dan mengangkut molekul lipofilik. NGAL dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara berikatan dengan *siderophores* (protein yang diinduksi oleh bakteri). *Siderophores* ini memerangkap besi dalam sel dengan afinitas tinggi untuk keberlangsungan hidup bakteri, sehingga sel dapat mengalami defisiensi besi. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* (Apo-NGAL) secara aktif berikatan dengan *siderophores* dan mengembalikan cadangan besi yang diperangkap *siderophores* ke dalam sel, selain itu *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* (Holo- NGAL) secara efektif mengangkut besi ke dalam sel, dimana besi akan diinduksi dan dilepaskan ke peredaran darah melalui respon seluler, sehingga kadar besi di dalam sel terpenuhi. Proses induksi besi oleh NGAL ini termasuk proses menghambat pertumbuhan bakteri dan mencegah kematian sel, meningkatkan *proliferasi* pada tubulus ginjal, yang secara tidak langsung NGAL menjadi jalan untuk memediasi perlindungan dari kerusakan ginjal (Mårtensson J, 2014).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) memiliki kemampuan untuk berikatan dengan siderofor bakteri yang diperlukan sebagai suplemen zat besi untuk pertumbuhan bakteri. Ketika NGAL berikatan dengan kompleks besi-siderofor, bakteri tidak memiliki nutrisi besi dan ini dapat mengurangi pertumbuhan

bakteri. Sebagai respons terhadap infeksi, leukosit berlipat ganda secara dramatis yang melepaskan NGAL. Jadi *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* berfungsi sebagai komponen pertahanan bakteriostatik. Dalam penelitian ini, peningkatan level NGAL mungkin sebagai akibat dari pertahanan mekanisme melawan infeksi (Wen-HuiTsa, 2013).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) adalah pengikat MMP-9 spesifik lainnya, mencegahnya dari degradasi dan, dengan demikian, mempertahankan aktivitasnya. Namun, NGAL terutama menempati posisi mapan penanda keparahan gangguan ginjal (Bolignano et al, 2008).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) adalah suatu protein dengan berat molekul 25 kD yang terikat pada gelatinase dari sel netrofil. Pada keadaan normal NGAL diekskresi dalam kadar yang sangat rendah dari berbagai jaringan tubuh, seperti ginjal, paru, lambung dan kolon. Pada berbagai penelitian, penanda biologis tahap satu (percobaan binatang) telah dibuktikan bahwa NGAL adalah jenis protein yang paling cepat dan secara bermakna meningkat akibat adanya gangguan (injury) pada ginjal atau terjadinya proses nefrotoksik. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dapat diperiksa dari darah maupun urin dan dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dini AKI oleh karena dapat terdeteksi 1 – 2 hari sebelum terjadinya kenaikan SC. NGAL tidak secara bermakna meningkat pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

(Ronco C, 2007).

Devarajan merangkum sejumlah studi *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* pada AKI. Pada suatu studi potong lintang dengan subyek di ruang intensif yang terdiagnosis AKI menunjukkan adanya suatu peningkatan konsentrasi NGAL plasma lebih dari 10 kali lipat dan bahkan sampai 100 kali pada NGAL urin dengan metode Western blotting dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* plasma maupun urin berkorelasi kuat dengan konsentrasi SC. Biopsi ginjal pada subjek-subjek ini memperlihatkan adanya akumulasi yang intens dari immuno-reaktive NGAL pada 50% korteks tubulus. Hasil ini merupakan petunjuk bahwa NGAL adalah protein yang memberikan respon sangat sensitif pada AKI (Devarajan, 2010).

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)* dan *Interleukin-18 (IL18)*. Petanda-petanda biologis untuk renal injury yang baru ini secara substansial tampaknya akan dapat meningkatkan pendekatan diagnosis AKI. Sebelum dapat diterapkan dalam klinik praktis petanda biologis ini harus diuji pada studi klinis yang memiliki kekuatan memadai sehingga dengan demikian akan di dapatkan petanda biologis AKI yang lebih sensitif dan spesifik yang pada akhirnya juga dapat mempengaruhi transformasi perawatan subjek dengan penyakit ginjal (Waikar SS dkk, 2008)

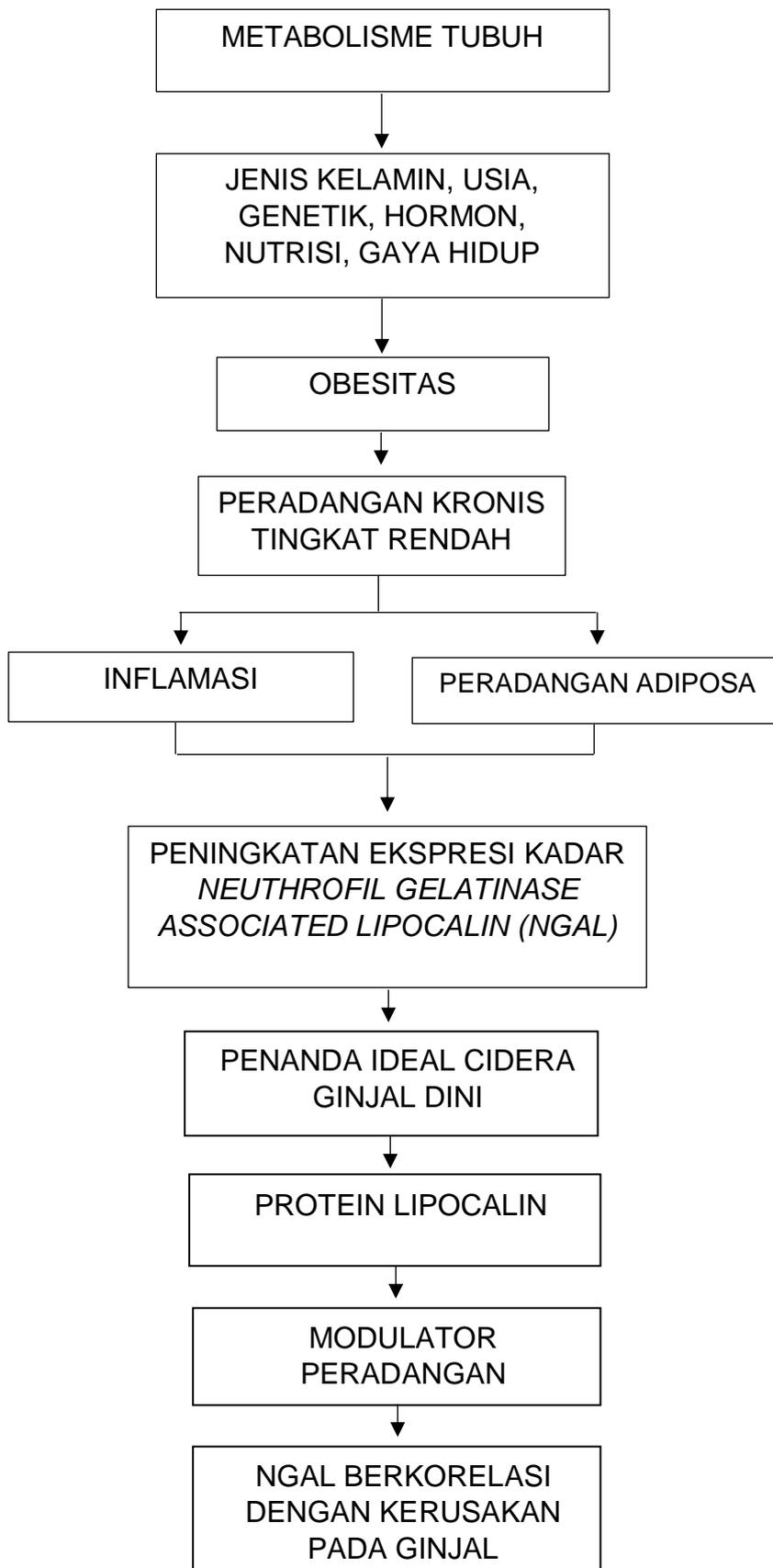
2. Faktor Resiko Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) berkorelasi positif dengan kadar kreatinin serum yang menunjukkan kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dapat mengalami peningkatan di ikuti dengan peningkatan kreatinin serum, dengan itu *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dapat menjadi pendeteksi yang lebih awal untuk mengetahui kerusakan ginjal akut. Subjek yang sedang dapat mengalami infeksi kemungkinan besar memiliki tingkat risiko kerusakan ginjal akut yang tinggi, apabila kerusakan ginjal akut dapat di deteksi segera, maka tindakan klinis yang dilakukan mampu menghindari faktor risiko lain yang dapat memperparah kondisi, serta dapat dilakukan terapi untuk mencegah kerusakan ginjal secara progresif. Kadar NGAL dapat diukur untuk menguji apakah subjek dapat mengalami *nefrotoksitas* yang disebabkan karena terapi yang sedang digunakan, selain itu NGAL dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan mengetahui prognosis kerusakan akut ginjal sebelum terjadi kenaikan kadar kreatinin serum karena infeksi (Park SY dkk, 2018).

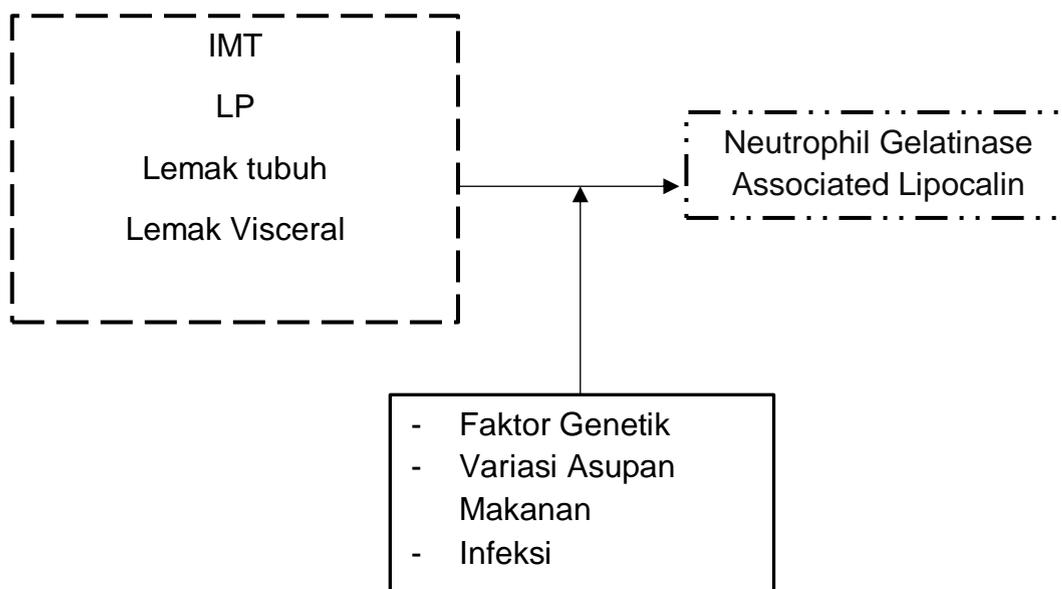
3. Indeks obesitas dan kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)*

Penelitian baru-baru ini menemukan jalur yang mekanistik yang di mediasi oleh adipokin, leptin pada inflamasi yang terjadi di ginjal pada model MAFLD urine dengan steatohepatitis yang progresif. NGAL seperti pada leptin merupakan adipokin lain yang juga terkait dengan cedera yang terjadi di hati, ginjal termasuk pada peradangan akut dan kronis, resistensi insulin, dan lipogenesis. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dapat mengangkut molekul lipofilik seperti steroid, lipopolisakarida, dan besi dalam sirkulasi dan dianggap sebagai biomarker prognostik dari sirosis. Dalam sebuah studi klinis, Auguet et al. menemukan bahwa kadar NGAL secara signifikan lebih tinggi di hati dan dalam sirkulasi pada subjek MAFLD perempuan dibandingkan dengan laki-laki dengan yang mempunyai lemak berlebih ataupun obesitas berat dan dengan penyakit hati yang tidak signifikan. Studi klinis sebelumnya juga berdedikasi korelasi yang kuat dengan penyakit ektopik seperti penyakit jantung, radang usus, radang neuro, dan penyakit metabolik lainnya seperti DM Tipe 2 dan obesitas dengan peningkatan ekspresi pada kadar NGAL. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dilaporkan di produksi dalam jumlah rendah, memang itu cepat diregulasi selama dalam proses inflamasi. NGAL dapat berkontribusi pada respon imun yang mengarah pada patogenesis penyakit neuro degeneratif. Namun peran NGAL dalam prognosis penyakit masih belum dipahami dengan jelas hingga saat ini (Devarajan P, 2010).

G. Kerangka Teori



H. Kerangka Konsep



[- - -] : Variabel Bebas

[. . .] : Variabel Terikat

[] : Variabel Antara

I. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak ada korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dengan indeks obesitas padasubyek dewasa non DM.

2. Hipotesis Alternatif (H_a)

Ada korelasi antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)* dengan indeks obesitas pada subyek dewasa non DM.