

TESIS

ANALISIS HUBUNGAN KADAR FERRITIN, ASAM URAT, DAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* (hs-CRP) SEBAGAI PREDIKTOR MIKROINFLAMASI PADA OBESITAS SENTRAL

ASSOCIATION OF FERRITIN, URIC ACID, AND HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP) IN PREDICTING MICROINFLAMMATION IN CENTRAL OBESITY

Disusun dan diajukan oleh:

WINDA MULYAMIN

P062191001



**PROGRAM STUDI S2 ILMU BIOMEDIK
KONSENTRASI AGING AND REGENERATIVE MEDICINE
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

ANALISIS HUBUNGAN KADAR FERRITIN, ASAM URAT, DAN *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* (hs-CRP) SEBAGAI PREDIKTOR MIKROINFLAMASI PADA OBESITAS SENTRAL

ASSOCIATION OF FERRITIN, URIC ACID, AND HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP) IN PREDICTING MICROINFLAMMATION IN CENTRAL OBESITY

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Master

**Program Studi Ilmu Biomedik
Konsentrasi Aging and Regenerative Medicine**

Disusun dan Diajukan Oleh

**WINDA MULYAMIN
P062191001**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

ANALISIS HUBUNGAN KADAR FERITIN, ASAM URAT, DAN HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP) SEBAGAI PREDIKTOR MIKROINFLAMASI PADA OBESITAS SENTRAL

Disusun dan diajukan oleh:

Winda Mulyamin
Nomor Pokok P062191001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi **Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana** Universitas Hasanuddin pada tanggal 4 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
Nip. 197701212003122003

Pembimbing Pendamping,

dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
Nip. 197707152006041012

Ketua Program Studi,
Magister Ilmu Biomedik,

Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
Nip. 197701212003122003

Dekan Sekolah Pascasarjana,
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Ir. Jamruluddin Jompa, M.Sc
Nip. 196703081990031001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Winda Mulyamin

Nomor Induk Mahasiswa : P062191001

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Aging and Regenerative Medicine

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

Makassar, 2 Februari 2021

Yang Menyatakan

Winda Mulyamin

PRAKATA

Salam Sejahtera buat kita semua. Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa, atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan dan penulisan tesis ini dengan judul "*Analisis Hubungan Kadar Feritin, Asam Urat, dan High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) sebagai Prediktor Mikroinflamasi pada Obesitas Sentral*" sebagai salah satu persyaratan mencapai gelar Magister pada Program Studi S2 Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin (Unhas).

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak terlepas dari keterlibatan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, izinkan penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Makassar; **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar; **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.
2. **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc**, selaku Ketua Komisi Penasehat dan **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D.**, selaku Anggota Komisi Penasehat, yang dengan penuh keikhlasan dan ketulusan telah memberikan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam membimbing penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. **dr. Endy Adnan, Sp.PD-KR, Ph.D**, **Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK**, dan **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**, selaku penguji yang telah memberikan arahan, masukan dan bimbingan selama penyelesaian tesis ini.
4. Seluruh dosen S2 Biomedik konsentrasi Aging and Regenerative Medicine yang telah mendidik, membagikan ilmu dan pengalaman selama penulis menempuh pendidikan di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Seluruh staff dan pegawai Akademik sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah membantu

administrasi penulis selama menempuh pendidikan.

5. Semua teman-teman S2 Biomedik Unhas yang telah menjadi kawan dan sahabat bagi penulis selama menempuh pendidikan.

Tak lupa untaian terima kasih yang sebesar-besarnya atas keluasan cinta, kasih sayang, pengorbanan, motivasi, waktu untuk orang tuaku tercinta **Faisal Mulyamin** dan **Felly Gani** dan untuk kedua ayah dan ibu mertua terkasih **Liong Robbin** dan **Tho Lanny**. Terima kasih kami sampaikan kepada kakak kami **Erick Mulyamin, ST - Vivi Thendy Wardhana** dan **dr. Widyana Mulyamin, M.Kes, Sp.THT-** **dr. Jimmy Sebastian Ollich, M.Kes, Sp KJ** atas dukungan moril dan semangatnya kepada penulis. Buat suamiku tercinta **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)**, terima kasih telah menjadi sumber inspirasi, motivasi, kekuatan, dan sebagai penolong yang setia selama berlangsungnya masa pendidikan hingga penyelesaian studi penulis. Buat anak-anakku terkasih **Bryan Adrian Lionardo** dan **Quinbe Alodiocalista Lionardo**, terima kasih telah menjadi penyemangat dan penyejuk hati buat mami, segala yang mami lakukan dan perjuangkan semuanya buat kebahagiaan kalian.

Kepada seluruh pihak yang telah membantu selama pendidikan dan penyelesaian tesis ini, yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, perkenankan kami dengan segenap ketulusan hati menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa yang akan membalas kebaikan Bapak, Ibu, saudara dan saudari sekalian dengan berkat dan anugrah yang berlimpah, Amin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kekurangan dan keterbatasan karena kesempurnaan hanya milik Tuhan Yang Maha Kuasa, olehnya itu kritikan dan saran membangun diharapkan dari berbagai pihak. Bila ada kesalahan dan kekhilafan, baik disengaja maupun tidak disengaja selama masa pendidikan hingga selesainya disertasi ini, dengan segenap kerendahan dan ketulusan hati, kami mohon dimaafkan.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat untuk kepentingan

ilmu pengetahuan dan aplikasi kepada masyarakat.

Makassar, 2 Februari 2021

Winda Mulyamin

ABSTRAK

Winda Mulyamin. Analisis Hubungan Kadar Feritin, Asam Urat, dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) Sebagai Prediktor Mikroinflamasi pada Obesitas Sentral
(Dibimbing oleh **Ika Yustisia** dan **Arif Santoso**)

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular yang diperantarai oleh proses *inflammaging*. hs-CRP merupakan penanda mikroinflamasi yang dikaitkan dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular di masa mendatang. Peningkatan produksi asam urat banyak dilaporkan pada obesitas dan merupakan prediktor independen penyakit kardiovaskular. Feritin merupakan protein penyimpan besi utama dan dapat berperan sebagai penanda inflamasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan feritin, asam urat, hs-CRP pada obesitas sentral dan peranan obesitas, feritin, asam urat terhadap kadar hs-CRP serum.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel dewasa muda non diabetes melitus. Jumlah subyek dalam penelitian sebanyak 90 orang yang terdiri dari 45 subyek laki-laki dan 45 subyek perempuan yang memenuhi kriteria inklusi dan direkrut dengan *consecutive sampling*. Asam urat diperiksa dengan enzimatis kolorimetri, feritin diperiksa dengan metode *electrochemiluminescence immunoassay*, sedangkan hs-CRP diperiksa dengan metode imunoturbidimetri. Data dianalisis secara statistik dengan uji korelasi dan regresi linier.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar hs-CRP serum berkorelasi positif secara signifikan ($p < 0,05$) dengan berat badan (BB), indeks massa tubuh (IMT), lingkar pinggang (LP), dan asam urat pada subyek laki-laki. Pada subyek perempuan, kadar hs-CRP serum berkorelasi positif secara signifikan ($p < 0,05$) dengan BB, IMT, LP, asam urat, feritin dan tekanan darah sistolik. Uji regresi linier multivariat menunjukkan IMT merupakan satu-satunya variabel yang secara signifikan mempengaruhi kadar hs-CRP serum baik pada laki-laki ($B = 0,123$; $\beta = 0,308$; $p = 0,039$; $R^2 = 7,4\%$) maupun perempuan ($B = 0,348$; $\beta = 0,781$; $p < 0,001$; $R^2 = 60\%$). Disimpulkan bahwa obesitas dapat memprediksi kadar hs-CRP serum pada laki-laki dan perempuan. Hubungan asam urat serta feritin dengan hs-CRP dimediasi oleh obesitas.

Kata kunci: Obesitas, hs-CRP, feritin, asam urat

ABSTRACT

Winda Mulyamin. Association of Ferritin, Uric Acid, and High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) In Predicting Microinflammation In Central Obesity
(Supervised by Ika Yustisia and Arif Santoso)

Obesity is a risk factor for cardiovascular disease which is mediated by the inflammaging process. hs-CRP is a microinflammatory marker associated with the future risk of developing cardiovascular disease. Increased uric acid production is widely reported in obesity and is an independent predictor of cardiovascular disease. Ferritin is a major iron storage protein and may act as a marker of inflammation. The purpose of this study was to determine the relationship between ferritin, uric acid, hs-CRP on central obesity and the role of obesity, ferritin, and uric acid on serum hs-CRP levels.

This cross sectional study was performed on 90 non-diabetes young adult subjects consisting of 45 male and 45 female subjects who met the inclusion criteria and recruited by consecutive sampling. Uric acid was tested by colorimetry enzymatic, ferritin by electrochemiluminescence immunoassay, and hs-CRP by immunoturbidimetric method. Data were analyzed statistically using correlation and linear regression tests.

The results showed that serum hs-CRP levels had a significant positive correlation ($p < 0.05$) with body weight (BW), body mass index (BMI), waist circumference (WC), and uric acid in male subjects. In female subjects, serum hs-CRP levels had a significant positive correlation ($p < 0.05$) with BW, BMI, WC, uric acid, ferritin and systole blood pressure. Further multivariate linear regression test showed that BMI was the only variable which significantly affected serum hs-CRP levels in both men ($B = 0.123$; $\beta = 0.308$; $p = 0.039$; $R^2 = 7.4\%$) and women ($B = 0.348$; $\beta = 0.781$; $p < 0.001$; $R^2 = 60\%$). It was concluded that obesity may predict serum hs-CRP levels in both males and females. The association of uric acid and ferritin with hs-CRP is mediated by obesity.

Keywords: Obesity, hs-CRP, ferritin, uric acid

DAFTAR ISI

	Halaman
PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACK.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Obesitas Sentral	7
B. <i>C-Reactive Protein</i>	18
C. Feritin.....	23
D. Asam Urat.....	27
E. Penelitian Terkait hs-CRP, feritin, asam urat pada inflamasi	30
F. Kerangka Teori	33
G. Kerangka Konsep	34
H. Hipotesis	35
BAB III . METODE PENELITIAN.....	36
A. Desain Penelitian	36
B. Tempat dan waktu Penelitian.....	36
C. Populasi dan Sampel	36
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	37
E. Perkiraan Besar Sampel	37
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37

G. Izin Subjek Penelitian.....	38
H. Cara Kerja.....	38
I. Prosedur Pengukuran Lingkar Pinggang	39
J. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	41
K. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	45
L. Metode Analisis	47
M. Skema Alur Penelitian.....	49
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	50
A. Hasil.....	50
B. Pembahasan.....	60
BAB V. PENUTUP	73
A. Simpulan	73
B. Saran.....	74
DAFTAR PUSTAKA.....	75

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Peran Adipokin pada Obesitas Sentral	13
Tabel 2. Klasifikasi IMT pada Orang Asia Pasifik Dewasa.....	15
Tabel 3. Pedoman Ukuran Lingkar Pinggang untuk Mendiagnosis Obesitas Sentral Berdasarkan Etnis dan Jenis Kelamin	16
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
Tabel 5. Perbedaan Kadar Asam Urat, Feritin, hs-CRP dan Parameter Lainnya pada Laki-Laki dengan dan Tanpa Obesitas Sentral	52
Tabel 6. Perbedaan Kadar Asam Urat, Feritin, hs-CRP dan Parameter Lainnya pada Perempuan Dengan dan Tanpa Obesitas Sentral .	53
Tabel 7. Korelasi hs-CRP dengan Asam Urat, Feritin dan Parameter Lainnya Pada Laki-Laki Dengan dan Tanpa Obesitas Sentral.....	54
Tabel 8. Korelasi hs-CRP dengan Asam Urat, Feritin dan Parameter Lainnya Pada Perempuan Dengan dan tanpa Obesitas Sentral ..	55
Tabel 9. Analisis Regresi Linier Multivariat IMT, Asam Urat dan Feritin Dalam Memprediksi Kadar hs-CRP Pada Laki-Laki Dengan dan Tanpa Obesitas Sentral.....	57
Tabel 10. Analisis Regresi Linier Multivariat IMT, Asam Urat dan Feritin Dalam Memprediksi Kadar hs-CRP Pada Perempuan Dengan dan Tanpa Obesitas Sentral.....	58
Tabel 11. Analisis Risiko Menderita <i>High Risk</i> Penyakit Kardiovaskular Pada Subyek Dengan Obesitas, Hiperurisemia, dan Hiperferitinemia	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Molekul C-Reactive Protein	20
Gambar 2. Peran CRP pada Tunika Intima Dalam Proses Aterosklerosis.	21
Gambar 3. Penggunaan <i>High Sensitive</i> CRP Dalam Stratifikasi Faktor Risiko Kardiovaskular (<i>Primary Prevention</i>) Dan Faktor Prognostik Pada Sindrom Koroner Akut (<i>Secondary Prevention</i>)	23
Gambar 4. Struktur Feritin	25
Gambar 5. Struktur Asam Urat.....	27
Gambar 6. Biosintesis Asam Urat dari Purin.....	29
Gambar 7. Interaksi IMT, Feritin, dan Asam Urat Dengan hs-CRP pada Subyek Laki-Laki Dewasa	68
Gambar 8. Interaksi IMT, Feritin, dan Asam Urat Dengan hs-CRP pada Subyek Perempuan Dewasa.....	69

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Responden	80
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	82
Lampiran 3. Data Dasar Penelitian	84
Lampiran 4. Surat Persetujuan Komisi Etik.....	87
Lampiran 5. Curriculum Vitae.....	88

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

AHA	<i>American Heart Association</i>
AU	Asam Urat
BB	Berat Badan
BIA	<i>Bioimpedance Analysis</i>
C5H4N4O3	7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione
CCK	Cholecystokinin
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DEXA	<i>Dualenergy X-Ray Absorptiometry</i>
DM	Diabetes Melitus
ECLIA	<i>Electrochemiluminescence immunoassay</i>
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
hs-CRP	<i>High Sensitive C-Reactive Protein</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IL-6	Interleukin 6
KEPK	Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LP	Lingkar Pinggang
mCRP	<i>monomeric isoform CRP</i>
mmLDL	<i>minimally modified LDL</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NAFLD	<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer Of Activated B Cells</i>
OA	Osteoarthritis
OR	<i>Odds Ratio</i>
oxLDL	LDL Teroksidasi
pCRP	<i>pentameric isoform CRP</i>
PYY	Peptida YY
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>

RSPTN UH	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
SD	Standar Deviasi
TB	Tinggi Badan
TNF- α	<i>Tumour Necrosis Factor-Alpha</i>
USA	<i>United State of America</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
XO	Xanthine Oxidase

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peningkatan prevalensi berat badan berlebih (*overweight*) dan obesitas merupakan fenomena yang ditemukan di seluruh dunia, yang dikaitkan dengan beberapa penyakit kronis seperti diabetes melitus (DM) tipe 2, kanker, artritis rheumatoid, osteoarthritis (OA), gangguan kognitif dan demensia, serta gangguan kardiovaskular (Frasca et al., 2017).

Obesitas pada *aging* (penuaan) merupakan faktor risiko terjadinya berbagai penyakit kronis serta komplikasinya. Proses *aging* ditandai dengan munculnya inflamasi kronis, dikenal sebagai *inflammaging*. *Inflammaging* menghubungkan terjadinya obesitas, resistensi insulin, *aging*, dan penyakit yang berkaitan dengan usia seperti gangguan kognitif, aterosklerosis, kanker, dan autoimunitas (Frasca et al., 2017). Obesitas tidak hanya meningkatkan kejadian ketidakseimbangan metabolisme, tetapi juga mengurangi usia harapan hidup dan mempengaruhi proses seluler dengan mekanisme yang mirip dengan *aging* (Salvestrini et al., 2019).

Asam urat disintesis terutama di hati, usus dan endotel pembuluh darah sebagai produk akhir *intake* purin eksogen, dan secara endogen dari sel yang rusak dan mati yang melepaskan asam nukleat, adenin dan guanin dan kemudian terdegradasi menjadi asam urat. Asam urat merupakan

penyebab terjadinya gout yang merupakan suatu jenis arthritis yang menimbulkan inflamasi akut dan kronis, dan terlibat dalam terjadinya sindrom metabolik (Maiuolo, et al., 2015, Ridi and Tallima, 2017).

Terdapat korelasi yang positif antara kadar asam urat dengan kejadian obesitas pada populasi orang dewasa (Ali, et al., 2018). Asam urat dilaporkan pula berhubungan secara independen dengan obesitas pada penderita DM tipe 2 (Chen, et al., 2017). Asam urat merupakan prediktor independen terjadinya hipertensi, atrial fibrilasi dan penyakit kardiovaskular dan merupakan faktor risiko independen berkembangnya DM tipe 2 (Benn, et al., 2018).

Feritin merupakan protein penyimpanan besi utama, berperan penting dalam homeostasis besi dan terlibat dalam berbagai macam proses fisiologis maupun patologis. Feritin secara klinis terutama digunakan sebagai penanda total cadangan zat besi tubuh. Peningkatan kadar feritin pada serum dilaporkan juga terkait dengan penyakit arteri koroner dan keganasan (Knovich et al., 2009).

Feritin, selain dikenal sebagai protein penyimpan besi, juga dikenal sebagai salah satu penanda inflamasi, meskipun masih belum jelas apakah feritin serum merefleksikan inflamasi atau menyebabkan inflamasi atau terlibat dalam proses inflamasi. Salah satu pendapat menyebutkan feritin serum berasal dari sel-sel yang mengalami kerusakan, sehingga dianggap sebagai penanda kerusakan sel (Kell and Pretorius, 2014).

Peningkatan feritin dapat disebabkan oleh akumulasi besi tubuh seperti pada hemokromatosis, thalassemia, dapat juga disebabkan oleh keadaan yang tidak berhubungan dengan akumulasi besi seperti pada keganasan, infeksi akut dan kronik, inflamasi kronik, dan penyakit autoimun (Cullis, et al., 2018). Feritin serum dilaporkan memiliki hubungan dengan terjadinya resistensi insulin dan obesitas sentral pada remaja dan dewasa (Shim et al., 2017). Status besi tubuh utamanya feritin juga dikaitkan dengan penyakit kronis seperti aterosklerosis, sindrom metabolik dan diabetes (Basuli, et al., 2014).

C-reactive protein (CRP) merupakan protein fase akut yang berperan sebagai penanda awal peradangan atau infeksi. Protein ini disintesis di hati dalam bentuk pentamer dan biasanya ditemukan dengan konsentrasi kurang dari 10 mg/L dalam darah. Jika terjadi infeksi atau radang, kadar CRP meningkat dengan cepat dalam 6-8 pertama jam dan mencapai kadar puncak setelah 48 jam dan dapat mencapai kadar 350-400 mg/L. Temuan terbaru menunjukkan kegunaan mengukur CRP dalam menilai faktor risiko penyakit kardiovaskular. *C-reactive protein* mengikat *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL) yang teroksidasi dan bersifat aterogenik. Pengembangan tes CRP dengan sensitivitas yang tinggi/ *high sensitive* (hs-CRP) digunakan untuk mendeteksi kadar CRP yang lebih rendah. Tes ini memiliki tingkat kesensitifan hingga 0,5-10 mg/L. (Yousuf, et al., 2013, WHO, 2014).

Laporan *systematic review* dan *meta-analysis* mendeskripsikan bahwa obesitas berhubungan dengan peningkatan kadar CRP (Choi, et al.,

2013). hs-CRP juga dilaporkan berperan dalam menilai kejadian gagal jantung, atrial fibrilasi, kelainan katup jantung, dan prognosis trombosis *stent* koroner maupun restenosis (Adukauskiene et al., 2016).

Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk menghubungkan asam urat, feritin dan hs-CRP sebagai penanda inflamasi. Dilaporkan adanya korelasi positif antara hs-CRP dengan kadar feritin pada populasi diabetik (Waheed, et al., 2009). Penelitian pada orang dewasa menunjukkan bahwa kadar feritin serum berkorelasi positif dengan kadar asam urat dan risiko terjadinya hiperurisemia (Li, et al., 2018). Sebuah penelitian melaporkan tidak ada hubungan antara kadar feritin, asam urat dan CRP pada pasien yang menjalani hemodialisis tetapi ditemukan korelasi positif antara asam urat dan CRP pada populasi tanpa gangguan ginjal (Beciragic et al., 2015).

Penelitian mengenai analisis perbedaan kadar asam urat, feritin dan hs-CRP pada obesitas dan non obesitas serta penilaian terhadap potensi hubungan antar penanda tersebut untuk merefleksikan kondisi mikro inflamasi, khususnya di Makassar, sepanjang pengetahuan peneliti masih jarang dilakukan sehingga berdasarkan latar belakang di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

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

Apakah kadar feritin dan asam urat dapat dipergunakan untuk memprediksi mikroinflamasi melalui pengukuran hs-CRP pada subyek dewasa dengan obesitas sentral dibandingkan dengan non obesitas?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar feritin dan asam urat dengan hs-CRP pada subyek dewasa dengan obesitas sentral dibandingkan dengan non obesitas.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan kadar feritin, asam urat, dan hs-CRP pada subyek laki-laki dewasa dengan obesitas sentral dan non obesitas.
- b. Mengetahui perbedaan kadar feritin, asam urat, dan hs-CRP pada subyek perempuan dewasa dengan obesitas sentral dan non obesitas
- c. Mengetahui korelasi feritin, asam urat dengan hs-CRP pada subyek laki-laki dewasa.
- d. Mengetahui korelasi feritin, asam urat dengan hs-CRP pada subyek perempuan dewasa.
- e. Mengetahui interaksi obesitas, feritin, dan asam urat terhadap hs-CRP pada laki-laki dewasa.
- f. Mengetahui interaksi obesitas, feritin, dan asam urat terhadap hs-CRP pada perempuan dewasa.

- g. Mengetahui risiko *high risk* menderita penyakit kardiovaskular (hs-CRP yang tinggi) pada subyek obesitas dibandingkan non obesitas, pada subyek hiperurisemia dibandingkan dengan normourisemia, dan pada subyek hiperferitinemia dibandingkan dengan normoferitinemia.

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang hubungan feritin dan asam urat dengan hs-CRP.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang peranan asam urat, feritin dan hs-CRP sebagai penanda inflamasi yang berperan dalam proses *aging*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obesitas Sentral

1. Definisi

Obesitas secara sederhana dapat didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang abnormal dan berlebih dan dapat mengganggu kesehatan (Muller dan Geisler, 2017). Obesitas juga dapat didefinisikan sebagai kelebihan berat badan jika dibandingkan dengan tinggi badan seseorang. Dalam prakteknya, obesitas biasa ditegakkan dengan pengukuran indeks massa tubuh (IMT) yang dianggap dapat merefleksikan massa lemak tubuh, yang meskipun tidak mengukur jumlah lemak yang sebenarnya tetapi mudah diaplikasikan untuk skrining kesehatan. Seseorang didefinisikan sebagai *overweight* apabila IMT nya ≥ 25 kg/m² dan obesitas jika IMT nya ≥ 30 kg/m². (Gadde et al., 2018). Pada populasi Asia, *cut off* yang digunakan untuk mendefinisikan obesitas lebih rendah, yaitu ≥ 25 kg/m² (WHO 2000).

Obesitas merupakan masalah kesehatan global saat yang jumlahnya mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Penderita obesitas memiliki risiko tinggi menderita penyakit kardiovaskular, gangguan gastrointestinal, DM tipe 2, penyakit sendi dan muskuler, gangguan respirasi, gangguan psikologis, yang dapat mengganggu

kehidupan sehari-hari dan dapat meningkatkan risiko mortalitas (Fruh, 2017).

Obesitas dapat mencetuskan gangguan gastrointestinal karena obesitas berperan penting dalam patogenesis *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Patogenesis penyakit ini berhubungan dengan resistensi insulin dan stres oksidatif. Faktor risiko terjadinya NAFLD meliputi obesitas, intoleransi glukosa, dislipidemia dan hipertensi (Kaila dan Raman, 2008). Obesitas abdominal/sentralis berhubungan erat dengan sejumlah gangguan metabolik seperti dislipidemia, hipertensi dan hiperglikemia, yang dikenal sebagai sindrom metabolik (Oussaada et al., 2019).

2. Epidemiologi

Prevalensi *overweight* dan obesitas di seluruh dunia naik dua kali lipat sejak tahun 1980 dan kira-kira sepertiga penduduk dunia diklasifikasikan sebagai *overweight* maupun obesitas (Chooi et al., 2018). Pada tahun 2016, dilaporkan sebanyak 1,9 milyar orang dewasa berusia di atas 18 tahun mengalami *overweight*, di antaranya sebanyak 650 juta menderita obesitas. Sebanyak 39% orang dewasa (11% laki-laki dan 40% perempuan) menyandang *overweight* dan 13% (11% laki-laki dan 15% perempuan) mengalami obesitas. Tingkat kematian akibat *overweight* dan obesitas lebih tinggi dibandingkan akibat *underweight* (WHO, 2018).

Prevalensi *overweight* di Asia Tenggara meningkat dari 10,9% di tahun 1980 menjadi 24,3% di tahun 2015, sedangkan prevalensi obesitas meningkat dari 1,7% di tahun 1980 menjadi 6,2% di tahun 2015 (Chooi et al., 2018). Hasil riset kesehatan dasar Republik Indonesia melaporkan proporsi orang dewasa lebih dari 18 tahun dengan berat badan lebih dilaporkan meningkat dari 11,5% di tahun 2013 menjadi 13,6% di tahun 2018, sedangkan obesitas meningkat dari 14,8% menjadi 21,8%. Penyandang obesitas sentral dengan umur 15 tahun atau lebih meningkat dari 26,6% menjadi 31% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

3. Etiologi dan Patogenesis

Penyebab obesitas tidak diketahui dengan pasti. Obesitas setidaknya secara parsial disebabkan oleh konsumsi makanan padat kalori yang berlebihan dan aktivitas fisik yang kurang. Faktor penyebab lainnya adalah gangguan personalitas, depresi, efek samping penggunaan obat-obatan tertentu, adiksi makanan dan predisposisi genetik juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan obesitas (Zhang et al., 2014).

Etiologi obesitas bersifat multi faktor, melibatkan interaksi yang kompleks antara genetik, hormonal dan lingkungan. Sejumlah kandidat gen dilaporkan terlibat dalam patogenesis obesitas, meskipun temuannya masih inkonsisten. Gen-gen tersebut antara lain *beta-3-adrenergic receptor gene*, *peroxisome-proliferator-activated receptor*

gamma 2 gene, kromosom 10p, *melanocortin-4 receptor gene* dan polimorfisme gen-gen lain (Kaila dan Raman, 2008).

Sejumlah hormon terlibat dalam regulasi dan patofisiologi terjadinya obesitas, meliputi hormon-hormon yang terlibat dalam pencernaan, adipokin dan hormon lainnya. Ghrelin merupakan hormon peptida yang ditemukan dalam sirkulasi dan diproduksi oleh usus. Hormon ini berperan dalam meningkatkan selera makan. Pemberian infus ghrelin intra vena pada sukarelawan sehat meningkatkan *intake* makanan hingga 30% tanpa mengubah pengosongan lambung. Hormon lain asal gastrointestinal berperan sebagai agen anoreksia dan bertanggung jawab dalam membatasi *intake* makanan dan absorpsinya dan mencegah konsekuensi dari makan yang berlebihan seperti hiperinsulinemia dan resistensi insulin (Kaila dan Raman, 2008).

Peptida YY (PYY) dihasilkan oleh sel L di distal usus halus dan rektum. Peptida ini disekresikan postprandial, memberi sinyal ke hipotalamus, mengakibatkan tertundanya pengosongan lambung. Pemberian PYY sebelum makan akan mengurangi jumlah makanan yang dikonsumsi (Kaila dan Raman, 2008)..

Cholecystokinin (CCK) diproduksi oleh kandung empedu, pankreas dan lambung, dikonsentrasikan di usus halus. Hormon ini disekresikan sebagai respon atas *intake* lemak dari makanan, berperan dalam mengatur kontraksi kandung empedu, sekresi eksokrin kelenjar pankreas, pengosongan lambung dan motilitas usus. Hormon CCK

berperan di tingkat sentral dengan meningkatkan kepuasan setelah makan, mengurangi selera makan dan berperan sebagai sinyal telah kenyang ke otak sehingga nafsu makan akan menurun (Kaila dan Raman, 2008).

Hormon oxyntomodulin disekresikan postprandial oleh sel yang sama yang juga mensekresikan PYY. Pemberian oxyntomodulin menekan selera makan dan mengurangi *intake* makanan dalam jangka waktu 12 jam. Hal ini berhubungan dengan reduksi hormon ghrelin dalam keadaan puasa (Kaila dan Raman, 2008).

Glucagon-like peptide-1 yang merupakan segmen asam amino ke 6 hingga 29 dari glukagon, memicu rasa kenyang dan mengurangi *intake* makanan jika diberikan secara intra vena (Kaila dan Raman, 2008).

Beberapa hormon yang secara kolektif disebut adipokin, diproduksi oleh adiposit. Produk utama yang dihasilkan adalah tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), leptin dan adiponektin. Peran TNF- α pada obesitas dikaitkan dengan resistensi insulin melalui pelepasan asam lemak bebas, reduksi sintesis adiponektin, dan mengganggu pensinyalan insulin. TNF- α juga mengaktivasi nuclear factor-kappa B dan memicu proses inflamasi pada jaringan vaskular (Kaila dan Raman, 2008, Jura dan Kozak, 2016).

Interleukin-6 merupakan sitokin sirkulasi yang menyebabkan inflamasi, gangguan pertahanan tubuh *host* dan kerusakan jaringan.

Sitokin ini disekresikan oleh berbagai jenis sel termasuk sel imun dan endotel, fibroblast dan adiposit. Interleukin-6 bekerja dengan cara menghambat transduksi sinyal reseptor insulin di hepatosit, meningkatkan jumlah asam lemak bebas yang dilepaskan oleh adiposit ke sirkulasi dan menghambat sekresi adiponektin (Kaila dan Raman, 2008).

Leptin berperan sebagai sinyal jangka panjang dominan yang bertanggung jawab dalam menginformasikan otak mengenai cadangan energi adiposa. Leptin ditransportasikan melewati sawar darah otak, mengikat reseptor spesifik pada neuron yang memodulasi selera makan dan nukleus arkuata di hipotalamus, menghambat nafsu makan. Tikus dengan defisiensi leptin dan kekurangan reseptor leptin akan makan banyak dan menjadi obesitas. Defisiensi leptin pada manusia jarang terjadi, sebagian justru mengalami resistensi leptin (Kaila dan Raman, 2008, Jura dan Kozak, 2016).

Adiponektin merupakan adipokin berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, bersifat anti inflamasi dan anti aterogenik. Jumlah *messenger ribonucleic acid* (mRNA) adiponektin pada adiposit orang dengan obesitas dan diabetes lebih rendah, dan kadarnya akan naik kembali jika berat badan diturunkan (Kaila dan Raman, 2008, Jura dan Kozak, 2016).

Peningkatan lemak visceral mengakibatkan peningkatan kadar IL-6, TNF- α , CRP, serta penurunan kadar adiponektin yang menyebabkan

reaksi pro inflamasi yang memicu resistensi insulin dan disfungsi endotel sehingga dapat mengakibatkan sindrom metabolik, diabetes dan aterosklerosis (Kaila dan Raman, 2008, Despres, 2012). Peran adipokin pada obesitas sentral ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Peran Adipokin pada Obesitas Sentral

Adipokin	Peran	Sekresi pada obesitas sentral
Adiponektin	Anti-aterogenik, mengurangi risiko terjadinya diabetes	↓
IL-6	Meningkatkan inflamasi, diabetes, proaterogenik	↑
TNF- α	Proaterogenik/pro diabetik	↑
<i>C-reactive protein</i>	Meningkatkan inflamasi, proaterogenik	↑
Resistin	Meningkatkan resistensi insulin	↑

Sumber: Despres J., 2006

4. Pengukuran Obesitas

Metode pengukuran lemak tubuh yang paling akurat dapat dilakukan dengan beberapa cara seperti pengukuran dengan *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA) *scanning*, *computed tomography* (CT), maupun dengan *magnetic resonance imaging* (MRI). Pengukuran dengan metode di atas sulit dilakukan secara rutin, mahal dan tidak praktis dilakukan dalam praktik klinis sehari-hari. Beberapa cara lain untuk menilai estimasi lemak tubuh adalah dengan mengukur IMT dan lingkaran pinggang yang lebih sering dilakukan dalam praktek sehari-hari karena lebih mudah dilakukan, meskipun tidak dapat menilai jumlah lemak seakurat metode-metode di atas (Purnell, 2018).

a. Massa Lemak dan Persen Lemak Tubuh

Lemak tubuh dapat diukur secara langsung dengan beberapa modalitas seperti DEXA, CT, dan MRI, tetapi tidak praktis dan mahal sehingga lebih sering digunakan untuk penelitian. Massa lemak juga dapat diukur secara tidak langsung misalnya dengan metode *bioimpedance analysis* (BIA). Pengukuran dengan metode BIA harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti status cairan tubuh seperti pada gagal jantung kongestif dan penyakit ginjal kronik (Purnell, 2018).

b. Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh mengukur lemak tubuh dengan membandingkan berat badan dengan tinggi badan seseorang. Pengukuran IMT dilakukan dengan membagi berat badan seseorang dalam kilogram dengan tinggi kuadrat dalam meter (kg/m^2). Indeks massa tubuh berkorelasi baik dengan persen lemak tubuh kecuali pada individu dengan tubuh yang padat dan berotot akibat latihan yang intens seperti pada binaragawan. *World Health Organisation* mendefinisikan seseorang mengalami *overweight* jika $\text{IMT} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ dan obesitas jika $\text{IMT} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Klasifikasi ini digunakan untuk ras kaukasoid atau turunan Eropa (WHO, 2018). Untuk populasi Asia Selatan termasuk China dan Indonesia, nilai *cut-off* IMT yang digunakan lebih rendah (kriteria Asia Pasifik) yaitu berat badan kurang dengan $\text{IMT} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, berat badan normal dengan IMT antara $18,5\text{-}22,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, *overweight*

dengan IMT 23,0-24,9 kg/m² dan obesitas jika IMT \geq 25,0 kg/m² (Tabel 2) (WHO, 2000).

Tabel 2. Klasifikasi IMT pada Orang Asia Pasifik Dewasa

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko ko-morbiditas
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (meningkat pada masalah klinis lain)
Normal	18,5-22,9	Sedang
Berat badan lebih :	\geq 23	
Berisiko	23-24,9	Meningkat
Obesitas I	25-29,9	Moderat
Obesitas II	\geq 30	Berat

Sumber: WHO, 2000

c. Distribusi Lemak (Obesitas Sentral)

Seiring dengan peningkatan berat badan, secara proporsional terjadi penumpukan lemak di abdomen dan panggul yang dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko DM tipe 2, hipertensi dan penyakit kardiovaskular, baik pada laki-laki maupun perempuan. Obesitas abdominal/sentral dapat dilaporkan sebagai rasio pinggang terhadap panggul, tetapi lebih sering dilaporkan dalam bentuk lingkaran pinggang dengan mengukur pada pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka superior (Purnell, 2018). Pedoman untuk penentuan obesitas sentral berdasarkan etnis dan jenis kelamin ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Pedoman Ukuran Lingkar Pinggang untuk Mendiagnosis
Obesitas Sentral Berdasarkan Etnis dan Jenis Kelamin

Negara/Kelompok etnis	Lingkar Pinggang	
Eropa	Pria	≥ 94 cm
Di Amerika Serikat berlaku sesuai NCEP ATP III (Pria ≥ 102 cm, Wanita ≥ 88 cm)	Wanita	≥ 80 cm
Asia Pasifik berdasarkan populasi China, Melayu, dan Indian-Asia	Pria	≥ 90 cm
	Wanita	≥ 80 cm
China	Pria	≥ 90 cm
	Wanita	≥ 80 cm
Jepang	Pria	≥ 90 cm
	Wanita	≥ 80 cm
Amerika Selatan dan Tengah	Menggunakan data Asia Pasifik sampai ada data yang lebih valid	
Sub-saharan Afrika	Menggunakan data Eropa sampai ada data yang lebih valid	
Mediteranian dan Timur Tengah (Arab)	Menggunakan data Eropa sampai ada data yang lebih valid	

Sumber: *International Diabetes Federation, 2006*

5. Obesitas, Aging, Inflamasi, *Inflammaging*

Aging merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan penurunan gradual kondisi fisiologis tubuh yang berakibat pada kerentanan seseorang terhadap penyakit ataupun kematian (Salvestrini et al., 2019). *Aging* pada manusia ditandai dengan penurunan fungsi pendengaran, gangguan penglihatan, kerutan pada kulit, penurunan hormon seksual dan pertumbuhan, serta peningkatan proses inflamasi (Jura dan Kozak, 2016).

Proses *aging* disertai terjadinya inflamasi kronik yang dikenal sebagai *inflammaging*. *Inflammaging* merupakan faktor utama yang menghubungkan obesitas, resistensi insulin, aging penyakit-penyakit terkait penuaan seperti gangguan kognitif, aterosklerosis, kanker dan

autoimunitas. Peningkatan sitokin pro inflamasi dikaitkan dengan penurunan sensitifitas insulin. Inflamasi derajat rendah yang kronis menyebabkan terjadinya resistensi insulin, yang menyebabkan perubahan dari orang obesitas dengan metabolisme yang normal menjadi sindrom metabolik. Hal tersebut terjadi melalui inflamasi sistemik, disebabkan kelebihan nutrisi memicu inflamasi derajat rendah yang kronis dengan temuan metabolik menunjukkan peningkatan kadar lemak, asam lemak bebas, glukosa, dan *reactive oxygen species* (ROS) (Frasca et al., 2017).

Aging dihubungkan dengan penurunan sistem imunitas, sehingga dikaitkan dengan terjadinya infeksi dan penyakit kronik. Restriksi kalori pada hewan coba yang sudah tua akan menurunkan kadar sitokin pro inflamasi ke level yang mendekati kadar pada hewan coba yang masih muda. Peningkatan sitokin pro inflamasi secara kronis, seperti IL-6 dan TNF- α merupakan hal utama yang ditemukan pada *aging*. Kedua penanda di atas merupakan penanda beratnya *aging* pada manusia meskipun mekanisme yang menyebabkan peninggian penanda tersebut masih belum dimengerti dengan jelas (Jura dan Kozak, 2016).

Molekul Inflamatorik yang memicu inflamasi sistemik derajat rendah disekresikan oleh sel imun dan sel lemak yang mengalami hipertrofi. Pada keadaan obesitas, jaringan adiposa secara aktif mensekresikan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Karena kadar IL-6 ditemukan meningkat pada obesitas dan kadarnya menurun

jika berat badan diturunkan, maka obesitas dikaitkan dengan inflamasi (Jura dan Kozak, 2016).

Perubahan distribusi lemak dan peningkatan akumulasi massa lemak seiring dengan penuaan menyebabkan kegagalan regulasi sekresi adipokin (adiponektin dan leptin) serta kegagalan regulasi sensitivitas insulin. Hal ini dikaitkan dengan inflamasi lokal dan sistemik. Peningkatan insiden obesitas pada orang tua dapat mengakselerasi terjadinya proses inflamasi yang terkait usia, yang meningkatkan terjadinya resistensi insulin, serangan jantung, strok, maupun kanker (Jura dan Kozak, 2016).

B. C-Reactive Protein (CRP)

Terdapat hubungan yang jelas antara inflamasi dan penyakit kardiovaskular. Inflamasi berperan dalam inisiasi dan progresi aterosklerosis sehingga dapat memicu penyakit kardiovaskular (Yousuf et al., 2013). *High sensitive* CRP (hs-CRP) merupakan biomarker pilihan yang direkomendasikan dalam menilai stratifikasi risiko orang akan mengalami penyakit kardiovaskular (Fonseca dan Izar, 2016).

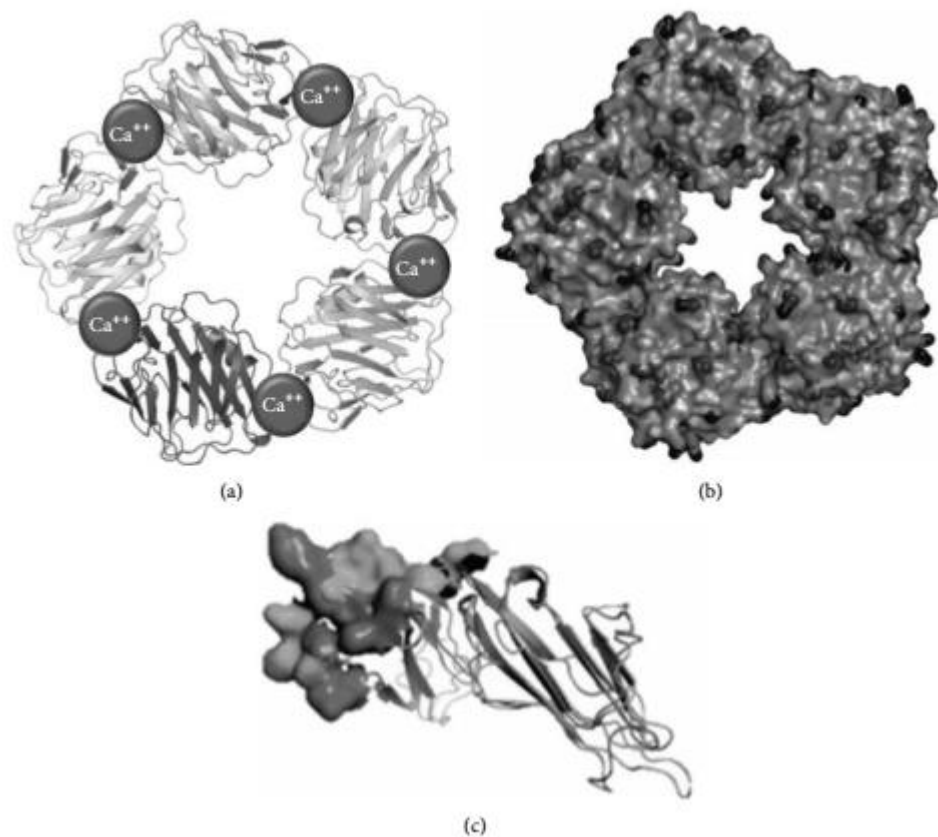
C-reactive protein merupakan protein plasma yang memiliki resistensi yang tinggi terhadap proteolisis, dihasilkan utamanya di hati sebagai respon terhadap protein pro inflamasi khususnya IL-6, IL-1 β , dan TNF- α . CRP terlibat dalam proses aterosklerosis dengan jalan mengaktifkan sistem komplemen, menginduksi apoptosis, aktivasi sel

vaskular, rekrutmen monosit, akumulasi lipid dan trombosis. hs-CRP merupakan salah satu marker yang digunakan untuk penilaian risiko kardiovaskular (Salazar at al., 2014).

CRP pertama kali ditemukan oleh Tillet dan Francis pada tahun 1930, yang meneliti serum pasien yang mengalami infeksi *Pneumococcus* stadium akut, dinamakan demikian karena kemampuannya bereaksi dengan polisakarida kapsuler *Pneumococcus*. Dengan adanya kalsium, CRP mengikat polisakarida seperti fosfokoline pada mikroorganisme dan memicu jalur klasik komplemen dari imunitas *innate* dengan mengaktivasi C1q (Sproston dan Ashworth, 2018). CRP secara klasik merupakan regulator sistem imun *innate* dan mediator respon fase akut, juga dihubungkan dengan sejumlah proses inflamasi kronik (Salazar at al., 2014).

CRP merupakan protein inflamatorik fase akut homopentamerik yang terdiri dari 206 asam amino dengan berat sekitar 23 kDa, anggota famili pentraxin. Pentraxin memiliki struktur yang khas yaitu terdiri dari lima subunit globular nonglikosilated. CRP memiliki dua bentuk yaitu pentamerik isoform (pCRP) dan monomerik isoform (mCRP). CRP diproduksi dalam bentuk pentamerik dan dapat terdisosiasi secara *ireversibel* pada tempat terjadinya inflamasi atau infeksi membentuk lima CRP monomerik yang terpisah (Sproston dan Ashworth, 2018). Gambar molekul CRP ditunjukkan pada Gambar 1. CRP terutama dihasilkan oleh hati sebagai respon terhadap sitokin pro inflamasi, juga dihasilkan oleh sel lain seperti sel otot

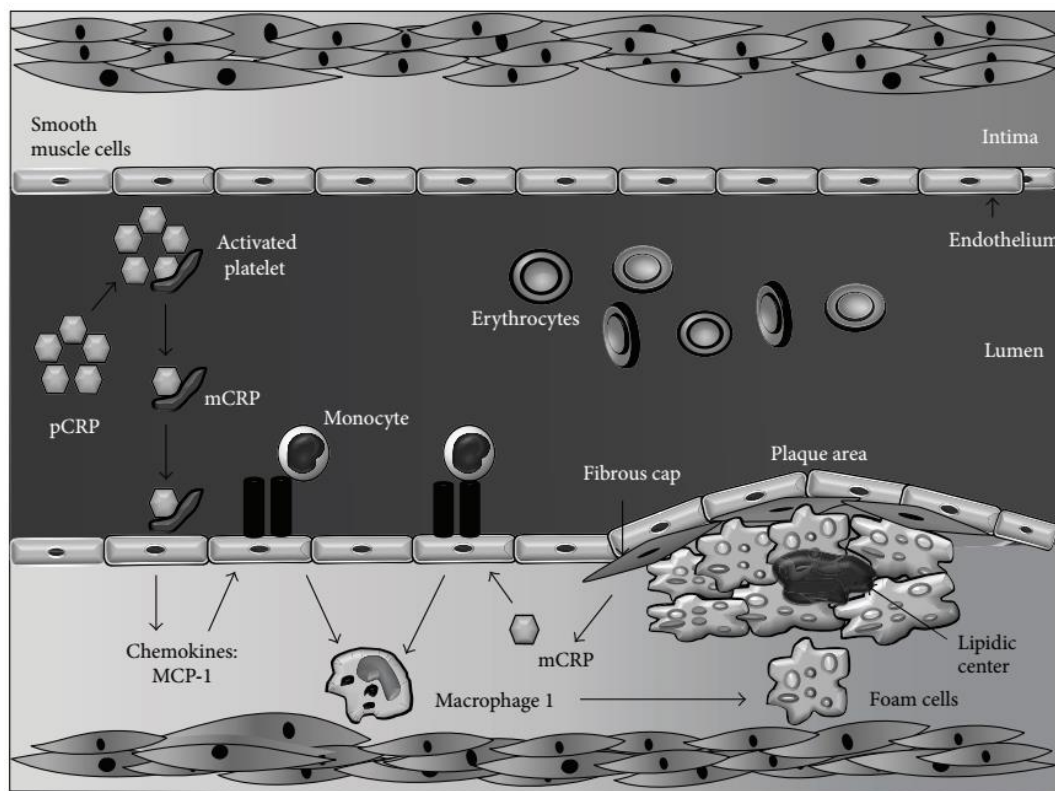
polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit. IL-6 merupakan regulator utama sintesis CRP. Sinyal dari IL-6 dapat diperkuat oleh IL-1 β dan TNF- α yang akan meningkatkan tingkat transkripsi pembentukan CRP. Hipoadiponektinemia dan hiperleptinemia yang sering ditemukan pada obesitas dan resistensi insulin dihubungkan dengan peningkatan produksi CRP hepatic (Salazar at al., 2014).



Gambar 1. Struktur Molekul C-Reactive Protein. (a) Diagram pita CRP, tampak atom Ca²⁺. (b) Model molekul CRP. (c) Subunit monomerik CRP (Salazar at al., 2014).

mCRP secara selektif mengikat *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL), sedangkan pCRP berinteraksi

utamanya dengan bentuk imunogenik dari lipoprotein di atas seperti LDL teroksidasi (oxLDL) dan *minimally modified* LDL (mmLDL). CRP tidak hanya berperan dalam meningkatkan *uptake* oxLDL membentuk *foam cell*, tetapi juga menstimulasi akumulasi kolesterol ester pada makrofag manusia sehingga memicu aterosklerosis (Salazar at al., 2014). Peran CRP pada tunika intima arteri dalam terjadinya aterosklerosis ditunjukkan pada Gambar 2.



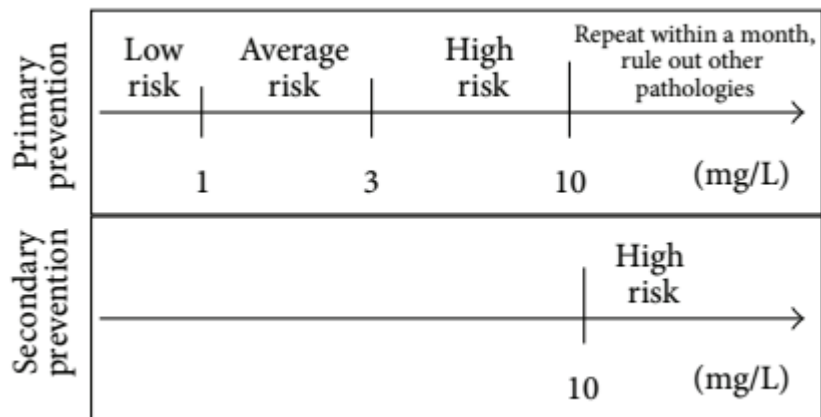
Gambar 2. Peran CRP pada Tunika Intima Dalam Proses Aterosklerosis.

Ikatan pCRP pada trombosit yang teraktivasi akan menyebabkan pembentukan mCRP yang memicu adhesi trombosit ke sel endotel dan menstimulasi pembentukan agregasi netrofil-trombosit (Salazar at al.,

2014)

Metode identifikasi kadar CRP telah mampu mendeteksi hingga kadar di bawah 1 mg/L dengan rerata kadar CRP pada serum dewasa muda tanpa proses inflamasi adalah 0,8 mg/L. Metode kuantifikasi terbaru ini dikenal dengan istilah "*high sensitive*" karena mampu mendeteksi kadar CRP yang rendah (Salazar et al., 2014).

Center for Disease Control and Prevention (CDC) dan *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2003 menetapkan *guidelines* untuk interpretasi CRP. Kadar CRP dibagi menjadi tiga tertile: Tertile pertama <1mg/L, tertile kedua antara 1 dan 3 mg/L dan tertile ketiga >3mg/L. Subyek dengan kadar CRP di tertile kedua memiliki risiko kardiovaskuler 50% lebih tinggi dibandingkan dengan tertile pertama dan subyek di tertile ketiga memiliki risiko kardiovaskular dua kali lipat dibanding kuartil pertama. Subyek di tertile pertama dikenal sebagai *low risk*, di tertile kedua sebagai *average risk* dan di tertile ketiga sebagai *high risk* (Gambar 3) (Salazar et al., 2014).



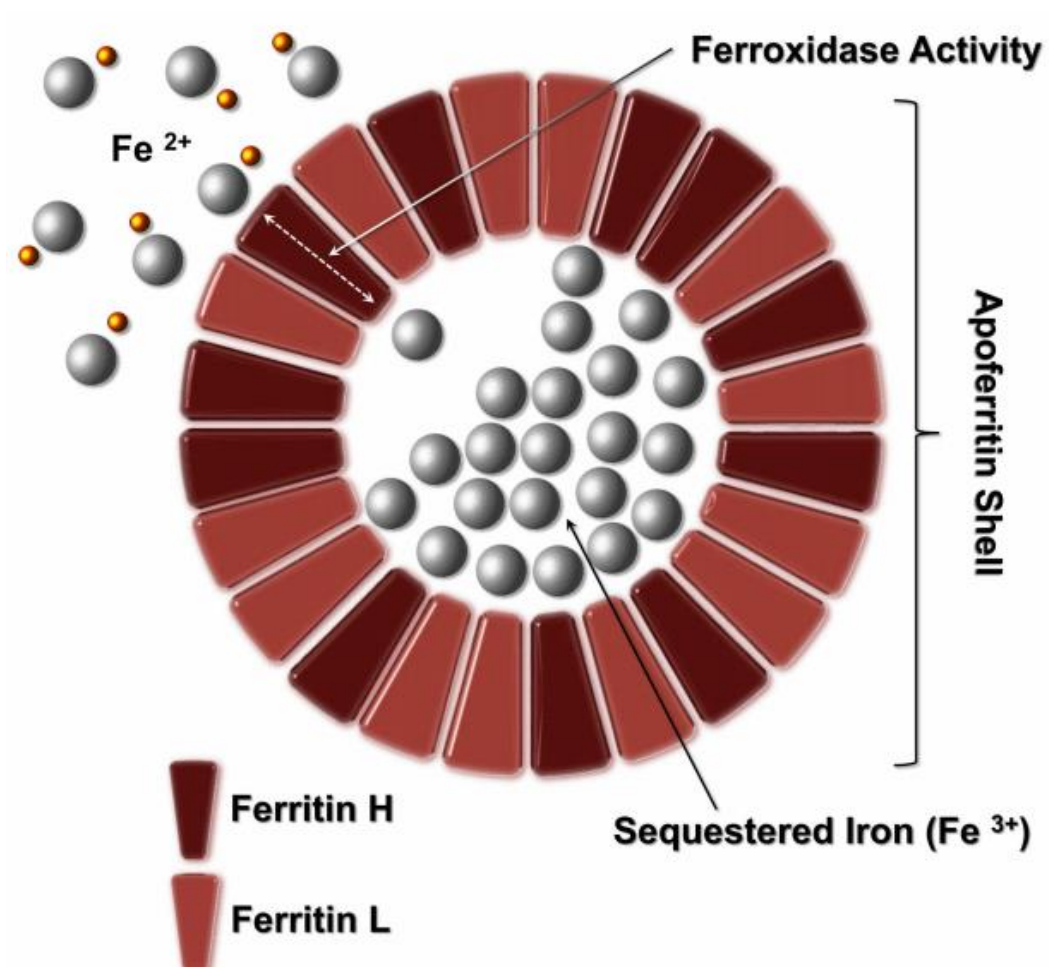
Gambar 3. Penggunaan *High Sensitive* CRP Dalam Stratifikasi Faktor Risiko Kardiovaskular (*Primary Prevention*) Dan Faktor Prognostik Pada Sindrom Koroner Akut (*Secondary Prevention*) (Salazar Et Al., 2014)

C. Feritin

Feritin ditemukan pertama kali pada tahun 1937 oleh Laufberger, seorang peneliti berkebangsaan Perancis yang mengisolasi sejenis protein dari limpa kuda yang mengandung besi hingga 23% dari berat keringnya (Wang et al., 2010). Feritin merupakan protein penyimpan besi dan berperan dalam homeostasis besi. Feritin ditemukan pada seluruh sel tubuh tetapi konsentrasi yang tertinggi ditemukan pada makrofag sumsum tulang, limpa, dan hati. Batas atas normal kadar feritin serum pada laki-laki dewasa dilaporkan 300-400 $\mu\text{g/L}$ sedangkan pada perempuan dewasa 150-200 $\mu\text{g/L}$ (Cullis et al., 2018). Feritin menyediakan besi untuk proses seluler sekaligus melindungi lemak, DNA, dan protein dari efek toksik besi. Kadar feritin yang tidak normal mencerminkan gangguan homeostasis dan

metabolisme besi, selain itu, besi juga dilaporkan berperan pada berbagai kondisi lain seperti inflamasi, neurodegeneratif dan keganasan (Knovich et al., 2009).

Feritin terdiri dari 24 sub unit protein yang tersusun dari dua jenis sub unit, yaitu sub unit H dan L. Rasio sub unit H dan L tergantung dari jenis jaringan yang menghasilkan feritin. Feritin jaringan memiliki variasi rasio sub unit mulai dari yang mengandung banyak sub unit H (ditemukan utamanya pada jantung dan ginjal) hingga yang mengandung banyak sub unit L (ditemukan utamanya pada hati dan limpa). Apoferitin berbentuk sferis seperti kontainer, yang berisi besi ferri. Apoferitin merupakan protein dalam keadaan yang bebas besi sedangkan yang mengandung besi dikenal sebagai holoferitin atau biasa disebut feritin saja (Gambar 4). Setiap molekul apo beratnya kira-kira 450.000 Da. Monomer L terdiri atas 174 asam amino dan memiliki berat molekul 18.500 Da, sedangkan monomer H terdiri atas 182 asam amino dengan berat molekul 21.000 Da (Knovich et al., 2009).



Gambar 4. Struktur Feritin. Apoferritin membentuk kontainer yang berbentuk sferis yang menyimpan besi ferri. Apoferritin terdiri atas 24 sub unit, yang terdiri atas dua jenis, yaitu sub unit H dan L. Besi bersifat toksik pada sistem seluler karena kemampuannya membentuk spesies yang reaktif (ditunjukkan oleh bulatan berwarna kuning) yang dapat secara langsung merusak DNA dan protein (Knovich et al., 2009)

Feritin merupakan komponen penting dalam homeostasis. Peran utamanya adalah dalam sekuestrasi besi yaitu sebagai ferroxidase yang mengubah Fe (II) menjadi Fe (III) saat proses internalisasi besi dan

disimpan pada inti feritin. Feritin bersifat toksik pada sistem seluler karena memiliki kemampuan menghasilkan spesies reaktif yang dapat secara langsung merusak DNA dan protein. Feritin berfungsi mengambil dan menyangga *pool* besi intraseluler (Knovich et al., 2009, Noemia dan Carmen, 2018).

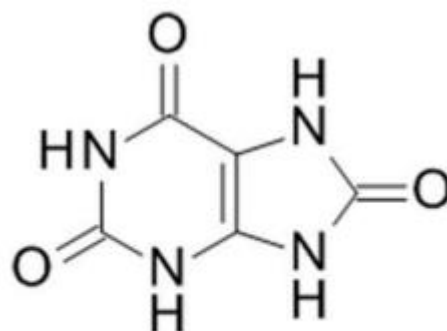
Feritin serum, selain dikenal sebagai cadangan besi tubuh, juga dikenal sebagai protein fase akut dan penanda inflamasi akut dan kronis, yang meningkat kadarnya pada sejumlah keadaan inflamasi seperti obesitas, sindrom koroner akut, penyakit ginjal kronis, artritis reumatoid, infeksi akut dan keganasan. Pada keadaan-keadaan di atas, peningkatan feritin yang meskipun merefleksikan cadangan besi tubuh, tetapi secara paradoks cadangannya tertahan dan tidak dapat digunakan dalam proses hematopoiesis, sehingga dapat menyebabkan anemia karena inflamasi. Keadaan defisiensi besi yang relatif pada inflamasi dan keganasan dianggap merupakan mekanisme pertahanan untuk membatasi penggunaan besi serum oleh patogen ataupun sel tumor (Wang et al., 2010). Patogenesis hiperferitinemia pada inflamasi dan infeksi diperantarai oleh sitokin-sitokin seperti IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α dan interferon gamma (Cullis et al., 2018).

Sebuah teori juga menyatakan bahwa feritin serum berasal dari sel yang mengalami kerusakan sehingga juga dianggap sebagai penanda kerusakan sel. Feritin serum dianggap sudah kehilangan sejumlah muatan besi pada intinya, sehingga besi yang terlepas tersebut menjadi bersifat

toksik, menghasilkan radikal hydroxyl dan menyebabkan kerusakan sel yang lebih lanjut. Hal ini menyebabkan kadar feritin serum berkorelasi dengan sejumlah inflamasi dan sejumlah penyakit degeneratif (Kell dan Pretorius, 2014).

D. Asam Urat

Asam urat adalah senyawa organik heterosiklik dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$ (7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H)-trione) dan memiliki berat molekul 168 Da (Gambar 5). Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin (adenosine dan guanosine) eksogen maupun endogen. Purin asal eksogen berasal dari diet, terutama yang berasal dari protein hewani. Produksi endogen asam urat utamanya berasal dari hati, usus dan jaringan lain seperti otot, ginjal dan endotel vaskular (Maiuolo et al., 2015, Benn et al., 2018).

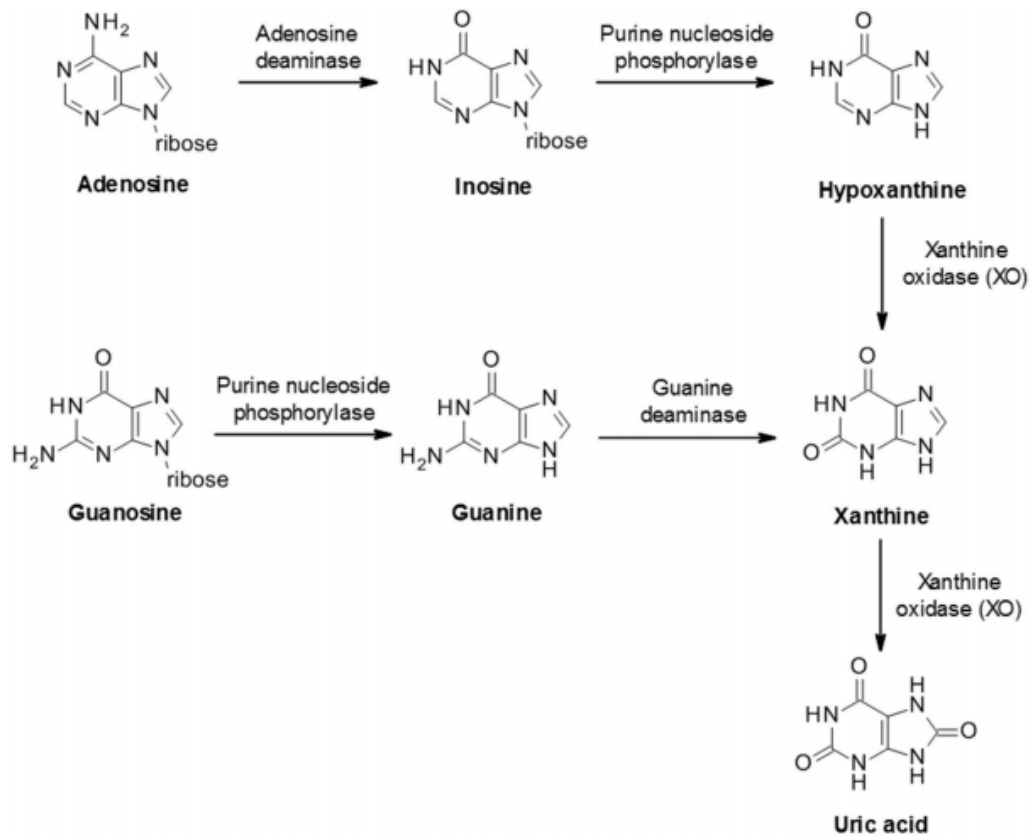


Uric acid

Gambar 5. Struktur Asam Urat (Benn et al., 2018)

Asam urat umumnya ditemukan dalam bentuk anion urat deprotonated pada pH fisiologis. Asam urat larut dalam serum hingga kadar 6,8 mg/dL pada keadaan pH yang fisiologis, kadar di atas itu menyebabkan asam urat berpresipitasi. Nilai referensi asam urat pada laki-laki dewasa adalah 3,5 – 7,2 mg/dL, sedangkan pada wanita premenopause adalah 2,6 – 6,0 mg/dL (Benn et al., 2018).

Asam urat diproduksi baik melalui metabolisme purin endogen (jumlah sintesis harian kira-kira 300-400 mg) dan eksogen (dari diet, kira-kira 300 mg). Biosintesis asam urat dikatalisis oleh enzim xanthine oxidase (XO). Enzim ini terdapat pada berbagai tempat seperti hati, usus, paru-paru, ginjal, hati, otak, dan juga di plasma. Xanthin oxidase terlibat dalam dua tahap pembentukan asam urat, yaitu konversi hypoxanthine ke xanthine dan xanthine ke asam urat (Gambar 6) (Benn et al., 2018).



Gambar 6. Biosintesis Asam Urat dari Purin (Benn et al., 2018).

Pada sebagian besar mamalia, asam urat akan dimetabolisme menjadi allantoin yang lebih larut dengan bantuan enzim uricase, kemudian diekskresikan di urin. Sayangnya, pada manusia dan beberapa primata lainnya tidak menghasilkan enzim uricase sehingga asam urat merupakan produk metabolisme akhir dari purin. Eliminasi asam urat pada manusia terjadi melalui dua jalur, yaitu dua pertiga lewat urin sementara sepertiga sisanya dikeluarkan lewat traktus gastrointestinal (Maiuolo et al., 2015, Benn et al., 2018).

Peningkatan kadar asam urat di atas nilai normal atau yang dikenal dengan hiperurisemia ditemukan sebagai komorbid berbagai kondisi meliputi gangguan kardiovaskular seperti penyakit arteri koroner dan hipertensi, gagal ginjal kronik, maupun DM tipe 2. Masih belum jelas dipahami apakah hiperurisemia merupakan faktor kausal dari perkembangan kondisi-kondisi di atas, atau diakibatkan karena memiliki faktor risiko yang sama, atau sebagai konsekuensi dari manifestasi penyakit-penyakit di atas (Benn et al., 2018).

Sebuah penelitian melaporkan bahwa kadar asam urat berkorelasi dengan reaktan fase akut lainnya seperti hs-CRP, fibrinogen, laju endap darah dan complement C3. Untuk menguji kausalitasnya, dilakukan penilaian efek asam urat terhadap ekspresi penanda inflamasi pada sel hepatoma manusia HepG2, dan ditemukan bahwa asam urat menstimulasi ekspresi CRP, fibrinogen, feritin dan complement C3. Paparan sel terhadap asam urat mengakibatkan *aktivasi nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) signaling pathway* (Spiga et al., 2017).

E. Penelitian Terkait hs-CRP, Feritin dan Asam Urat Pada Inflamasi

Sejumlah penelitian melaporkan hubungan *biomarker-biomarker* di atas dengan keadaan inflamasi. Pada pasien DM dilaporkan kadar feritin dan hs-CRP lebih tinggi dari pada kontrol normal (feritin $272,53 \pm 1,87$ ng/L vs $91,30 \pm 1,78$ ng/dL dan hs-CRP $5,08 \pm 0,16$ vs $1,0 \pm 0,26$ mg/L). Kadar feritin dan hs-CRP ditemukan berkorelasi dengan kolesterol total, LDL dan

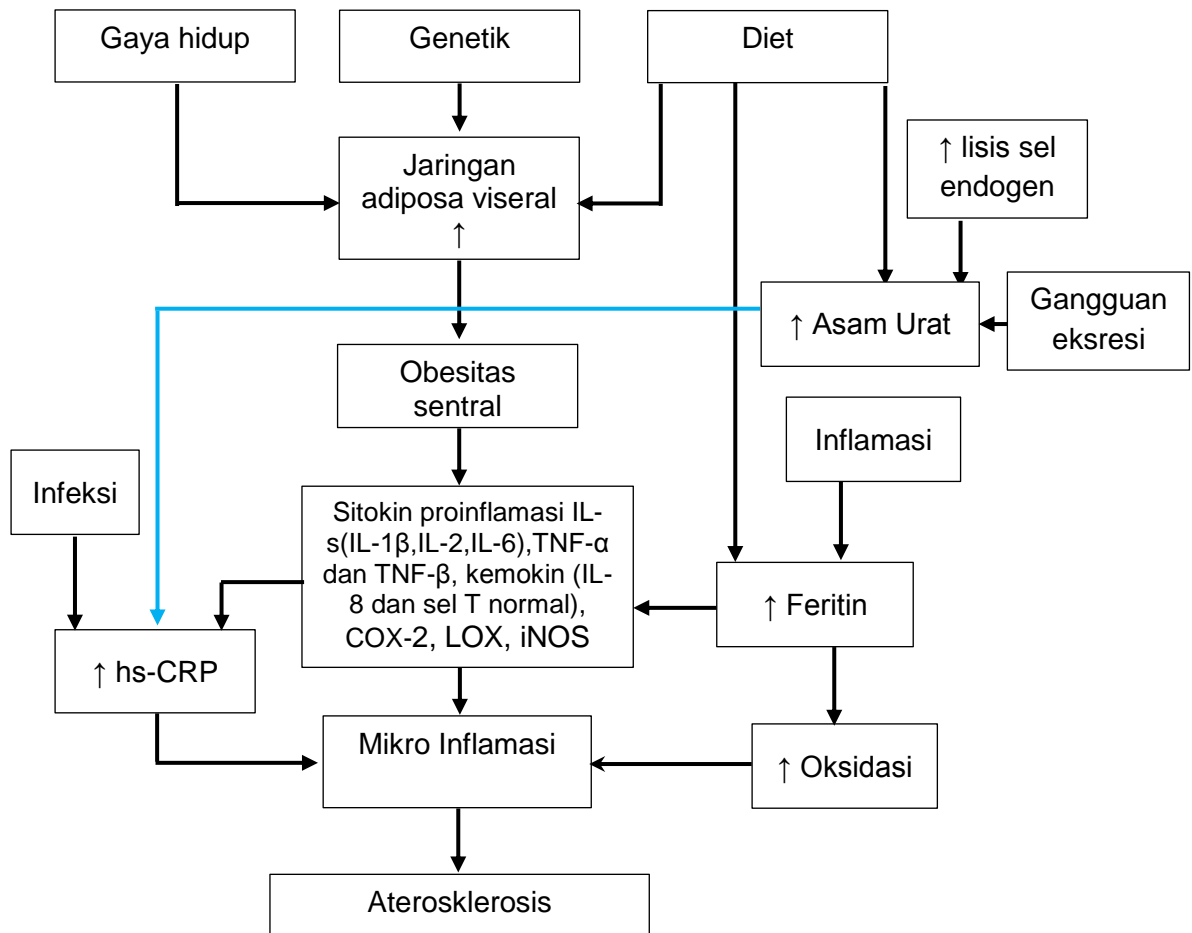
trigliserida (Waheed et al., 2009). Ditemukan pula kadar feritin berkorelasi positif dengan HbA1c pada penderita DM tpe 2 (Petimani dan Adake, 2016).

Semakin tinggi kadar feritin semakin tinggi risiko terjadinya sindrom metabolik baik pada laki-laki maupun perempuan (Shim et al., 2016). Kadar hs-CRP dilaporkan berkorelasi positif dengan kadar glukosa darah dan berkorelasi negatif dengan kolesterol HDL, sedangkan asam urat berkorelasi positif dengan dengan lingkar pinggang, pada populasi dengan sindrom metabolik (Sah et al., 2016). Pada populasi orang dewasa di China, ditemukan kadar feritin berkorelasi positif dengan kadar asam urat. Pasien dengan kadar feritin di kuartil teratas memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi dibandingkan kuartil terbawah dan memiliki risiko menderita hiperurisemia yang lebih tinggi (Li et al., 2018). Feritin juga ditemukan memiliki korelasi yang kuat dengan indeks massa tubuh dan CRP pada populasi dengan *overweight* dan obesitas (Khan et al., 2016).

Penelitian yang menghubungkan kadar asam urat, CRP dan feritin secara bersama-sama, utamanya pada penyandang obesitas masih terbatas datanya. Sebuah penelitian yang dilakukan pada penderita yang menjalani hemodialisis menemukan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar asam urat dengan CRP dan feritin (Biniaz et al., 2014). Laporan lain menyebutkan tidak terdapat korelasi antara CRP dengan feritin dan asam urat pada orang yang menjalani hemodialisis tetapi terdapat korelasi positif yang signifikan antara CRP dan asam urat ($r = 0,438$) dan korelasi negatif

yang signifikan antara CRP dan feritin ($r=-0,391$) pada kontrol normal (Beciragic et al., 2015).

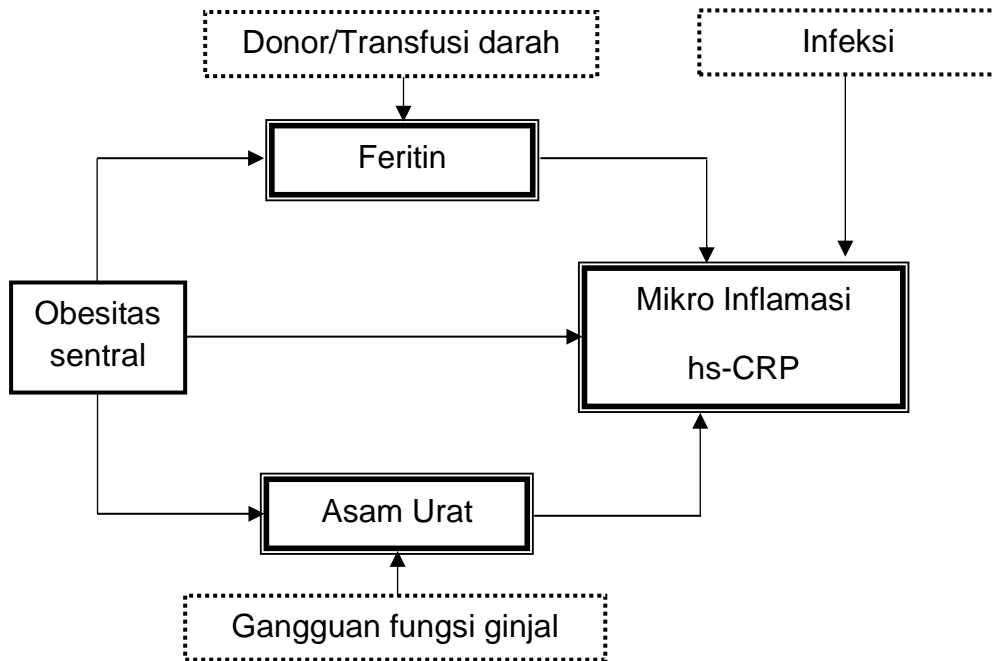
F. Kerangka Teori



Keterangan:

- hs-CRP : *High Sensitivity C-Reactive Protein*
- IL-6 : *Interleukin 6*
- TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α*

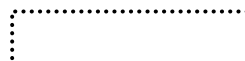
G. Kerangka Konsep



Keterangan:



= Variabel bebas



= Variabel perancu



= Variabel tergantung

H. Hipotesis

1. Kadar feritin lebih tinggi pada obesitas sentral dibandingkan non obesitas sentral.
2. Kadar asam urat lebih tinggi pada obesitas sentral dibandingkan non obesitas sentral.
3. Kadar hs-CRP lebih tinggi pada obesitas sentral dibandingkan non obesitas sentral.
4. Terdapat korelasi positif antara kadar feritin dengan hs-CRP
5. Terdapat korelasi positif antara kadar asam urat dengan hs-CRP