

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Obesitas

Menurut *World Health Organization* (WHO), Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (WHO, 2015). *National Institutes of Health* (NIH) menjelaskan bahwa obesitas terjadi akibat asupan energi lebih tinggi daripada energi yang dikeluarkan. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan sumber energi dan lemak tinggi, sedangkan pengeluaran energi yang rendah disebabkan karena kurangnya aktivitas fisik dan *sedentary life style* (NIH., 2012). Konsumsi makanan berlebih tersebut kemudian akan disimpan oleh tubuh dalam bentuk timbunan lemak yang akan tersebar pada bagian-bagian tertentu seperti pinggang, perut, lengan bagian atas, dan bagian tubuh lainnya yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan.

a. Penyebab Obesitas

Penyebab mendasar terjadinya kegemukan dan obesitas adalah ketidakseimbangan energi antara energi yang masuk dan energi yang keluar. Energi yang masuk adalah jumlah energi berupa kalori yang didapatkan dari makanan dan minuman. Sedangkan energi yang keluar adalah jumlah energi atau kalori yang digunakan tubuh dalam hal seperti bernapas, digesti dan juga melakukan kegiatan fisik (NIH., 2012).

Asupan energi dan pengeluaran energi dipengaruhi oleh berbagai faktor yang dapat dikelompokkan menjadi lebih spesifik seperti faktor dari individu berupa genetik dan proses metabolisme tubuh, faktor dari perilaku hidup seperti kurangnya beraktivitas fisik dan faktor dari luar termasuk faktor lingkungan seperti murahnya harga suatu makanan (Kaestner, 2009). Secara umum obesitas terjadi akibat meningkatnya asupan makanan yang tinggi lemak dan kurangnya aktivitas fisik sehari-hari baik dalam bekerja maupun bertransportasi (WHO., 2015)

b. Faktor Risiko Obesitas

Faktor risiko obesitas sangatlah luas, yang meliputi semua faktor yang memberikan kemungkinan risiko menjadi obesitas. Misalnya, dilihat dari faktor gender, terdapat perbedaan risiko antara laki-laki dengan perempuan dimana perempuan mempunyai kemungkinan untuk obesitas lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Faktor lingkungan, perilaku dan genetik dinyatakan sebagai faktor yang terbukti memberikan kontribusi terhadap terjadinya obesitas. Faktor risiko obesitas adalah faktor-faktor yang mengakibatkan kalori berlebih, karena asupan makanan yang berlebih atau pembakaran yang kurang dari gerak olahraga yang kurang, sehingga kalori berlebih itu disimpan sebagai lemak. Lemak berlebih inilah yang memberi kontribusi terhadap kenaikan berat badan hingga kegemukan. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadi energi lebih dan penimbunan lemak ini biasanya bersifat ganda (*multiple-cause*). Faktor risiko obesitas dapat bersumber dari satu atau lebih dari faktor-faktor berikut ini: (Gormley, 2006).

1). Genetik

Pada dasarnya gen mempengaruhi komposisi dan distribusi lemak tubuh. Faktor genetik juga berperan terhadap efisiensi tubuh dalam metabolisme makanan menjadi energi, dan bagaimana tubuh membakar energi selama beraktivitas fisik dan berolahraga.

2). *Behavior* (Perilaku)

a) Kurang aktivitas fisik

Jika hidup tidak aktif, hanya sedikit kalori yang terbakar. Gaya hidup sedenter lebih memudahkan untuk mendapatkan masukan kalori yang lebih banyak, karena kalori yang terbakar lebih sedikit. Artinya, walaupun makan sedikit (kalori masuk rendah), jika kurang gerak, kelebihan energi tetap bisa terjadi.

b) Perilaku makan yang tidak sehat

Yang tergolong perilaku makan tidak sehat adalah perilaku yang menyebabkan tubuh mendapatkan masukan makanan berenergi terlalu tinggi dan kurang berkualitas (berlebihan lemak) seperti

makan fast food, tidak sarapan pagi, minuman kalori tinggi, makan porsi berlebih.

3). Lingkungan

Lingkungan hidup manusia pada dasarnya mendukung kehidupan yang sehat dan bugar. Hanya saja manusia kurang mampu mengelola lingkungan ini secara bersahabat, sehingga lingkungan berubah menjadi faktor risiko, termasuk memberi risiko kegemukan.

Beberapa contoh lingkungan yang berisiko obesitas adalah:

- a) Kurang tersedianya alur jalan kaki di sekitar rumah dan tempat terbuka yang aman untuk kegiatan olahraga rekreasi.
- b) Tidak tersedianya area parking, trotoar, alur jalan kaki/trails dan gym yang murah menyebabkan orang kesulitan dalam melakukan aktivitas fisik.
- c) Jadwal kerja yang ketat, menjadi alasan tidak punya waktu untuk olahraga, karena jam kerja yang panjang dan habis waktu di perjalanan.
- d) Ketersediaan makanan yang berlebih. Lingkungan dengan ketersediaan makanan dimana-mana, seperti di restoran umum, kedai cepat saji, stasion bensin, bioskop, supermarket, merupakan lingkungan yang memungkinkan orang makan berlebih. Jika ini berlanjut atau menjadi perilaku tetap, akan berakhir dengan obesitas, karena energi masuk lebih besar dari energi keluar.
- e) Kurang tersedianya makanan sehat. Masyarakat kesulitan untuk mendapatkan atau kurang tersedianya makanan sehat. Ataupun tersedia makanan sehat tetapi masyarakat tidak mampu membelinya. Obesitas disini terjadi karena masyarakat lebih cenderung memakan makanan yang kurang berkualitas yang ditandai dengan proporsi lemak yang tinggi dan tidak sehat.
- f) Lingkungan yang kurang sehat untuk terjadinya obesitas dapat juga dalam wujud reklame makanan yang tidak mendidik. Reklame makanan ini juga ditujukan kepada kelompok anak misalnya dengan promosi makanan kalori tinggi, *high-fat snacks* and *sugary drinks*.

4). Sosial

Secara sosial, seseorang yang banyak berteman dan bergaul dengan orang-orang gemuk, dikatakan mempunyai kemungkinan lebih besar juga untuk menjadi gemuk.

5). Ekonomi

Dari segi ekonomi, masyarakat yang kaya cenderung mengalami kegemukan karena mampu membeli makan yang berlebih. Kaya miskin bisa diserang kegemukan. Yang kaya karena makan berlebih, dan yang miskin karena makanan yang tidak berkualitas, khususnya kelebihan lemak. Berkaitan dengan ketidaktahuan dan ketidakmampuan memilih makanan yang sehat, atau tidak mampu memasak makanan sehat, atau tidak punya cukup uang untuk membeli makanan sehat.

6). Penyakit

Mengalami penyakit tertentu, misalnya arthritis, dapat menurunkan aktivitas yang memungkinkan kenaikan berat badan. Obat-obatan yang mempunyai dampak kepada pola makan dan aktivitas fisik akan punya pengaruh terhadap berat badan. Contoh obat semacam itu adalah *antidepressants*, *antiseizure medications*, *diabetes medications*, *antipsychotic medications*, *corticosteroids* dan *beta blockers*, *antidepressant*. Obat-obat ini dapat menurunkan pembakaran kalori, meningkatkan nafsu makan, atau meningkatkan penahanan air dalam tubuh. Selain itu kehamilan pasti menyebabkan berat badan menjadi naik dalam bentuk obesitas relatif karena kandungan bayi dan penambahan cairan tubuh. Hanya saja, kenaikan berat badan ini bisa menetap setelah melahirkan dan berubah menjadi obesitas yang sebenarnya.

7). Psikologi

Faktor psikologi berhubungan dengan kurang tidur dan terlalu sering tidur malam serta faktor emosi (bosan, marah, tegang) bisa mendorong *overeating* yang berakhir dengan obesitas (Bustan N., 2015).

c. Penentuan Obesitas

Obesitas diukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang. IMT merupakan indeks sederhana dari tinggi dan berat badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT dinyatakan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Seseorang dikategorikan kegemukan jika $\text{IMT} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ dan obesitas jika $\text{IMT} > 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Riskesdas, 2018).

Tabel 2.1. Klasifikasi Status gizi berdasarkan IMT untuk Indonesia

IMT	Status Gizi
> 17,0	Sangat kurus
17,0 – 18,4	Kurus
18,5 – 25,0	Normal
25,1 – 27,0	Gemuk (<i>Overweight</i>)
> 27,0	Obesitas

Sumber : (Depkes RI, 2019)

d. Dampak Klinis Obesitas

Pertambahan massa lemak selalu disertai perubahan fisiologis tubuh yang sebagian besar bergantung pada distribusi regional massa lemak. Obesitas menyeluruh (*generalized obesity*) mengakibatkan perubahan volume darah total serta fungsi jantung, sementara penyebaran regional disekitar rongga perut dan dada akan menyebabkan gangguan fungsi respirasi. Timbunan lemak pada jaringan visceral (intra-abdomen), yang tergambar sebagai penambahan ukuran lingkaran pinggang, akan mendorong perkembangan hipertensi, peningkatan kadar insulin plasma, sindrom resistensi insulin, hipertrigliseridemia, dan hiperlidemia serta meningkatkan risiko terjadinya gangguan kesehatan serius, seperti penyakit jantung, diabetes, atau hipertensi. Obesitas juga dapat menyebabkan gangguan kualitas hidup dan masalah psikologi, seperti kurang percaya diri hingga depresi (Arisman, 2010).

2. Sindrom Metabolik

a. Pengertian Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah suatu kondisi dimana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Disfungsi metabolik ini menimbulkan berbagai kelainan dengan konsekuensi klinik yang serius berupa penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus tipe 2, sindrom ovarium polikistik dan perlemakan hati non alkoholik serta penyakit lainnya (Sugondo, 2009).

Berdasarkan *The National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), sindrom metabolik adalah seseorang dengan memiliki sedikitnya 3 kriteria berikut (*Adult Treatment Panel III*, 2001) :

- 1) Obesitas abdominal (lingkar pinggang > 88 cm untuk wanita dan untuk pria > 102 cm)
- 2) Peningkatan kadar trigliserida darah (≥ 50 mg/dL, atau $\geq 1,69$ mmol/ L)
- 3) Penurunan kadar kolesterol HDL (< 40 mg/dL atau $< 1,03$ mmol/ L pada pria dan pada wanita < 50 mg/dL atau $< 1,29$ mmol/L)
- 4) Peningkatan tekanan darah (tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg, tekanan darah diastolik ≥ 85 mmHg atau sedang memakai obat anti hipertensi)
- 5) Peningkatan glukosa darah puasa (kadar glukosa puasa ≥ 110 mg/dL, atau $\geq 6,10$ mmol/ L atau sedang memakai obat anti diabetes).

b. Patogenesis Sindrom Metabolik

Menurut NCEP-ATP III komponen-komponen sindrom metabolik terdiri dari:

- 1) Obesitas abdominal adalah bentuk dari obesitas yang paling kuat berhubungan dengan sindrom metabolik. Hal ini dapat terlihat secara klinis dengan meningkatnya lingkar perut/pinggang.
- 2) Dislipidemia atherogenik bermanifestasi dengan penurunan kadar HDL, peningkatan kadar trigliserida dan LDL.
- 3) Peningkatan tekanan darah berhubungan dengan obesitas dan biasanya terjadi pada resistensi insulin.

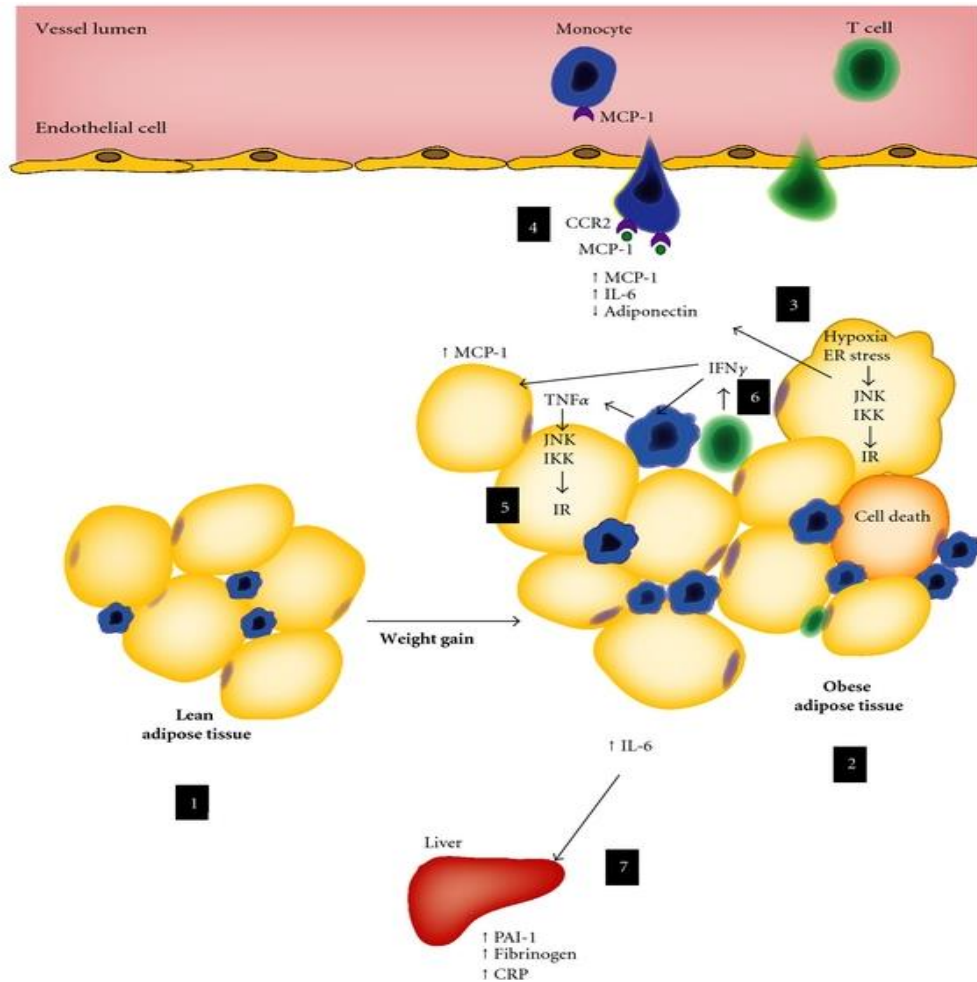
4) Resistensi insulin/intoleransi glukosa terjadi pada sebagian populasi dengan sindrom metabolik. Hal ini berhubungan erat dengan komponen sindrom metabolik lainnya, dan berbanding lurus dengan risiko penyakit kardiovaskular.

Peningkatan faktor risiko metabolik selalu berhubungan dengan tingginya akumulasi jaringan adiposa abdominal, terutama jaringan lemak visceral. Salah satu karakteristik obesitas abdominal/lemak visceral adalah terjadinya pembesaran sel-sel lemak, sehingga sel-sel lemak tersebut akan mensekresi produk-produk metabolik, diantaranya sitokin proinflamasi, prokoagulan, peptida inflamasi, dan angiotensinogen (Tjokroprawiro A., 2005).

3. Inflamasi Pada Obesitas

Inflamasi didefinisikan sebagai respon fisiologis dari jaringan hidup terhadap infeksi atau iritasi untuk melindungi kerusakan dan perbaikan jaringan. Inflamasi melibatkan aktivasi enzim, pelepasan mediator, migrasi sel, dan kerusakan serta perbaikan jaringan. Inflamasi umumnya dibagi menjadi tiga tahap, yaitu inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. Reaksi inflamasi akut biasanya berlangsung cepat dengan membersihkan agen merugikan dan sedikit kerusakan jaringan. Reaksi inflamasi kronis terjadi apabila proses inflamasi akut gagal dan bertahan selama durasi yang lebih lama dengan berbagai tingkat kerusakan jaringan dan melibatkan pelepasan sejumlah mediator (Daniel, 2016).

Obesitas dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa obesitas. Sitokin yang dikeluarkan sel imun meningkatkan inflamasi jaringan dan selanjutnya menginduksi resistensi insulin. Mekanisme inflamasi pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokin dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh (Daniel, 2016).



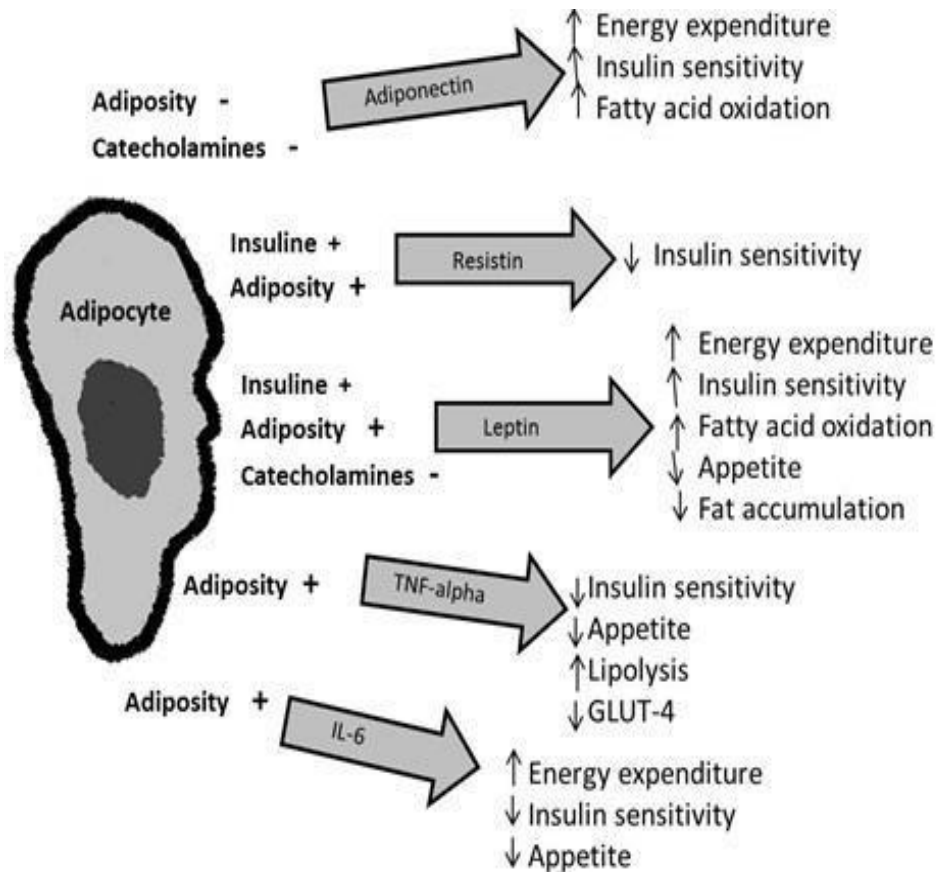
Sumber: https://sinta.unud.ac.id/uploads/dokumen_dir/9ca0f8c3708c4159811f8ce5660f6bf9.pdf

Gambar 2.1 Proses inflamasi pada jaringan adiposa dan mediator pro-inflamasi yang dihasilkan

a. Adiposa Sebagai Sumber Inflamasi Pada Obesitas

Jaringan adiposa manusia dibagi menjadi jaringan adiposa coklat yang berlimpah mitokondria dan bertanggung jawab untuk kegiatan termogenik, dan jaringan adiposa putih yang bertanggung jawab untuk penyimpanan lemak (Sánchez *et al.*, 2011).

Jaringan adiposa bukan hanya penyimpanan trigliserida (TG), penelitian dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan peran jaringan adiposa putih sebagai penghasil zat tertentu dengan aktivitas endokrin, parakrin, dan autokrin. Zat-zat bioaktif ini adalah adipokin atau adipositokin, diantaranya ditemukan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *resistin*, *leptin* dan adiponektin.



Sumber: (International Journal of Molecular Sciences, 2011)

Gambar 2.2 Adiposa pada Obesitas

Gambar ini menunjukkan jaringan adiposa yang menghasilkan beberapa *adipokines* yang memberi efek metabolik, baik di pusat maupun di jaringan perifer. Produksi *adipokines* ini diatur oleh insulin, *catecholamines*, dan adipositas.

Peran hormonal adiposit dalam pengaturan metabolisme, asupan energi, dan penyimpanan lemak juga banyak diketahui. Adiposa saat ini diketahui mengeluarkan sejumlah besar protein yang disebut adipokin yang bertindak baik secara autokrin, parakrin, ataupun endokrin dalam mengontrol berbagai fungsi metabolisme. (Rocha dan Folco, 2008; Greenber dan Obin, 2006).

Tabel 2.2. Hubungan inflamasi dengan penyakit yang dipengaruhi oleh obesitas

Penyakit yang patogenesisnya proses inflamasi

- a. Diabetes mellitus tipe 2
- b. Atherosclerosis

Penyakit yang patogenesisnya berhubungan dengan inflamasi namun belum pasti

- a. *Non-alcoholic fatty liver*
 - b. Sindrom polikistik ovarium
 - c. Hipertensi
 - d. Dislipidemi
 - e. *Obstructive sleep apnoea*
-

Sumber : (Schwarzenberg, dan Sinaiko, 2006).

4. Sitokin

a. Pengertian Sitokin

Sitokin adalah golongan protein/glikoprotein/polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, dan proses inflamasi sel, imunitas, serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Sitokin mempunyai berat molekul rendah, sekitar 8-10 KD, disamping kadarnya juga sangat rendah (Soerosa, 2007).

b. Sifat Sitokin

Sitokin diproduksi oleh sel sebagai respon terhadap rangsangan. Sitokin yang dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan didalam sel, sitokin yang sama juga dapat diproduksi oleh berbagai sel. Dalam kerjanya, satu sitokin dapat bekerja terhadap beberapa jenis sel dan dapat menimbulkan efek melalui berbagai mekanisme serta memiliki banyak fungsi yang sama. Pada dasarnya sitokin berfungsi sebagai autokrin, namun pada kenyataannya juga dapat berfungsi sebagai parakrin ataupun endokrin. Dalam melaksanakan tugasnya, sitokin dapat juga bekerja sebagai inhibitor atau antagonis sitokin lain, bahkan dapat pula menghambat kerja sitokin yang bersangkutan. Diketahui pula bahwa sitokin ikut berperan dalam sistem imunitas alamiah maupun berperan dalam imunitas dapanat/spesifik (Soerosa, 2007).

c. Fungsi Sitokin

Sitokin berperan dalam imunitas spesifik dan nonspesifik, dengan mengawali dan mempengaruhi serta meningkatkan respon imun nonspesifik. Fungsi sitokin dapat disebutkan dalam beberapa kategori, yaitu: sebagai mediator imunitas bawaan, mengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit, mengatur *immune mediated inflammation*, merangsang leukosit yang belum matang/*immature* dalam pertumbuhan dan diferensiasi. Fungsi dasar sitokin yang diproduksi akibat adanya respons terhadap rangsangan yang bersifat imunologik, berperan utama dalam kelanjutan hidup sel, proliferasi sel, diferensiasi sel dan kematian sel (Soerosa, 2007).

d. Sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi pada obesitas

1) *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α)

TNF- α adalah salah satu sitokin yang pertama kali diidentifikasi dan terlibat dalam respon inflamasi sistemik, selain itu juga TNF- α berkaitan dengan perkembangan resistensi insulin, obesitas, dan diabetes. TNF- α diproduksi terutama oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot serta berperan dalam patogenesis sindrom metabolik terkait obesitas. Studi awal menunjukkan bahwa jaringan adiposa orang yang menderita obesitas ditemukan memiliki lebih banyak TNF- α dibandingkan yang tidak mengalami obesitas (Lumeng dan Saltiel, 2011).

TNF- α merangsang peningkatan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dalam adiposit dan menghambat sintesis adiponektin, menyebabkan fosforilasi residu serin dari substrat reseptor insulin sehingga menghambat kemampuan dari substrat reseptor insulin untuk berikatan dengan reseptor insulin, kondisi ini mengakibatkan terhambatnya sinyal dan aktivitas insulin. (Schwarzenberg dan Sinaiko, 2006; Sanchez *et al*, 2011).

Aktivitas pelepasan asam lemak bebas (FFA) oleh TNF- α di adiposit yang memiliki aktivitas *insulin-sensitizing* dalam konsentrasi tinggi pada jaringan adiposa mengganggu aktivitas fosforilasi residu tirosin dalam substrat pertama dari reseptor insulin yang diperlukan untuk perkembangan sinyal intraseluler hormon sehingga meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh

darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa, disfungsi endotel dan akhirnya aterosclerosis (Sanchez *et al*, 2011).

2) Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 adalah sitokin yang berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin. IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. IL-6 memiliki fungsi sangat luas seperti proses inflamasi, pertahanan tubuh dan kerusakan jaringan. Pada sebuah studi tentang jaringan adiposa sebagai organ endokrin menyerupai produksi yang melimpah dari IL-6 dimana jaringan adiposa tampaknya melepaskan sekitar 25-30% dari IL-6 yang beredar pada manusia. Selain jaringan lemak, penghasil IL-6 diantaranya fibroblas, sel endotel dan otot rangka (Rocha dan Folco, 2011).

Normalnya, sepertiga dari kadar IL-6 yang beredar dalam sirkulasi perifer berasal dari jaringan adiposa, keadaan peningkatan berat badan seperti pada obesitas akan meningkatkan jumlah IL-6 yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Kadar IL-6 dalam sirkulasi akan menurun dengan penurunan berat badan. Produksi IL-6 berbeda antara jaringan adiposa visceral dan subkutan, ekspresi dan sekresinya pada jaringan lemak visceral 3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Jenis kelamin dan usia ditemukan mempengaruhi ekspresi IL-6, sitokin inflamasi ini juga merupakan perangsang utama sekresi CRP dari sel hepatosit (Schwarzenberg dan Sinaiko, 2006; Greenber dan Obin, 2006).

Tingkat sirkulasi IL-6 bersama dengan protein c-reaktif (CRP) yang diproduksi di hati berhubungan dengan resistensi insulin dan intoleransi karbohidrat. IL-6 juga meningkatkan kadar trigliserida dengan meningkatkan glukoneogenesis dan glikogenolisis serta menghambat glikogenesis. (Kale *et al*, 2015).

Peningkatan IL-6 pada penderita obesitas sangat berkaitan dengan gangguan kesehatan, hal tersebut dikarenakan peningkatan IL-6 dapat menekan *insulin signaling* di perifer dengan cara menurunkan ekspresi *insulin receptor signaling components*, dan memicu *supresi cytokine*

signaling 3, serta menghambat adipogenesis dan menurunkan sekresi adiponektin yang memiliki sifat anti-inflamasi (Sirkaris, 2004).

3) Adiponektin

Adiponektin merupakan salah satu sitokin anti-inflamasi, anti-aterogenik, dan berperan dalam sensitisasi insulin yang didapatkan di jaringan lemak. Ekspresi dan sekresi adiponektin berbeda dengan adipokin lain, studi awal menunjukkan ekspresi adiponektin dan konsentrasinya dalam plasma tidak meningkat tetapi menurun pada resistensi insulin dan obesitas dan akan kembali meningkat setelah penurunan berat badan. Normalnya kadar adiponektin pada manusia memiliki konsentrasi yang tinggi dan menurun pada individu yang mengalami obesitas. Pada penderita obesitas konsentrasi adiponektin mengalami penurunan dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan komplikasi kesehatan seperti penyakit kardiovaskuler yang merupakan bagian dari sindrom metabolik.

Adiponektin memiliki efek anti-inflamasi dan anti-atherogenic dengan menghambat adhesi monosit ke sel endotel, transformasi makrofag menjadi sel busa dan aktivasi sel endotel, menghambat ekspresi TNF- α , menurunkan tingkat CRP, dan meningkatkan produksi oksida nitrat (NO) dalam sel endotel, (Rocha dan Folco, 2008).

Secara umum, akibat defisiensi adiponektin dalam reduksi oksida nitrat pada dinding pembuluh darah dan meningkatkan adhesi leukosit menyebabkan peradangan pembuluh darah kronis. Peningkatan TNF- α dan IL-6 pada penderita obesitas dapat mempengaruhi jumlah adiponektin yang berfungsi sebagai anti-inflamasi. Penurunan kadar adiponektin menyebabkan sitokin pro-inflamasi semakin memperburuk keadaan dalam proses inflamasi pada penderita obesitas, dan akhirnya, dapat diamati bahwa TNF- α dan IL-6 berpotensi menghambat sekresi dan ekspresi adiponektin (Rocha dan Folco, 2008).

5. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium merupakan pemeriksaan penunjang yang membantu dalam penegakan hasil diagnosa dari suatu penyakit yang diderita. Pemeriksaan laboratorium pada pasien obesitas dengan sindrom metabolik yang berfokus pada sitokin TNF- α , IL-6 dan adiponektin memiliki 2 tahap pemeriksaan, yaitu tahap awal atau skrining dengan melakukan pemeriksaan obesitas dan sindrom metabolik, serta tahap penegakan dengan berfokus pada pemeriksaan profil sitokin (TNF- α , IL-6 dan adiponektin).

a. Pemeriksaan Obesitas

Obesitas diukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang. IMT merupakan indeks sederhana dari tinggi dan berat badan yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT dinyatakan sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2). Seseorang dikategorikan kegemukan jika $\text{IMT} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ dan obesitas jika $\text{IMT} > 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Riskesdas, 2018).

b. Pemeriksaan Sindrom Metabolik

Pemeriksaan sindrom metabolik dapat dilakukan dengan melihat lima parameter pemeriksaan pasien yang terdiri dari pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan kadar gula darah, pemeriksaan trigliserida, pemeriksaan kolesterol serta pemeriksaan lemak dalam perut. Berdasarkan *The National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), sindrom metabolik adalah seseorang dengan memiliki sedikitnya 3 kriteria berikut (*Adult Treatment Panel III*, 2001) :

- 1) Obesitas abdominal (lingkar pinggang $> 88 \text{ cm}$ untuk wanita dan untuk pria $> 102 \text{ cm}$)
- 2) Peningkatan kadar trigliserida darah ($\geq 50 \text{ mg}/\text{dL}$, atau $\geq 1,69 \text{ mmol}/\text{L}$)
- 3) Penurunan kadar kolesterol HDL ($< 40 \text{ mg}/\text{dL}$ atau $< 1,03 \text{ mmol}/\text{L}$ pada pria dan pada wanita $< 50 \text{ mg}/\text{dL}$ atau $< 1,29 \text{ mmol}/\text{L}$)
- 4) Peningkatan tekanan darah (tekanan darah sistolik $\geq 130 \text{ mmHg}$, tekanan darah diastolik $\geq 85 \text{ mmHg}$ atau sedang memakai obat anti hipertensi)

5) Peningkatan glukosa darah puasa (kadar glukosa puasa ≥ 110 mg/dL, atau $\geq 6,10$ mmol/ L atau sedang memakai obat anti diabetes).

c. Pemeriksaan Sitokin (TNF- α , IL-6 dan Adiponektin)

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) adalah metode yang digunakan dalam pemeriksaan sitokin. ELISA merupakan suatu teknik biokimia yang digunakan untuk mendeteksi kehadiran antibodi atau antigen dalam suatu sampel. ELISA dipakai untuk pengujian semua antigen, hapten atau antibodi (Elisa, 2017).



Sumber: <https://indogen.id/perbandingan-elisa-reader-merk-allsheng-dengan-thermo/>

Gambar 2.3 Alat ELISA Reader

Metode ELISA yang digunakan dalam pemeriksaan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi merupakan tes untuk mengukur kadar TNF- α , IL-6 dan adiponektin dalam serum penderita obesitas dengan sindrom metabolik. Teknik dalam metode ELISA didasarkan pada reaksi spesifik antara antigen dengan antibodi yang memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi dengan menggunakan enzim sebagai indikator. Prinsip dasar ELISA adalah analisis interaksi antara antigen dan antibodi dengan menggunakan enzim sebagai penanda reaksi (Elisa, 2017).

Prinsip kerja ELISA adalah adanya ikatan antara antigen dan antibodi kompleks dengan penambahan substrat tertentu dan enzim peroksida yang akan memberikan perubahan warna pada hasil yang positif (Azwar 1985).

Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) memiliki 4 teknik dalam kerjanya, yaitu *direct* ELISA, *indirect* ELISA, *sandwich* ELISA dan *competitive* ELISA (Elisa, 2017).

Direct ELISA merupakan metode ELISA yang paling sederhana yang digunakan untuk mengukur konsentrasi antigen pada sampel. *Direct* ELISA akan mendeteksi antigen dengan cara mengikat antigen dengan antibodi yang telah dilabel secara langsung dengan enzim. Reaksi pengikatan tersebut terjadi secara spesifik. Dalam pemeriksaannya, *direct* ELISA memiliki keuntungan yaitu waktu pengerjaan yang lebih cepat dikarenakan prosedur dan reagen yang dibutuhkan lebih sedikit (Elisa, 2017).

Indirect ELISA merupakan metode ELISA yang banyak digunakan untuk mengukur konsentrasi antibodi. Pengukuran tersebut berlangsung dengan pengikatan enzim pada antibodi sekunder yang berikatan dengan antibodi primer. Antibodi sekunder biasanya adalah antispeies antibodi seperti antibodi poliklonal. *Indirect* ELISA memiliki keuntungan yaitu tingkat sensitivitas tinggi dan lebih hemat karena membutuhkan antibodi berlabel yang lebih sedikit (Elisa, 2017).

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

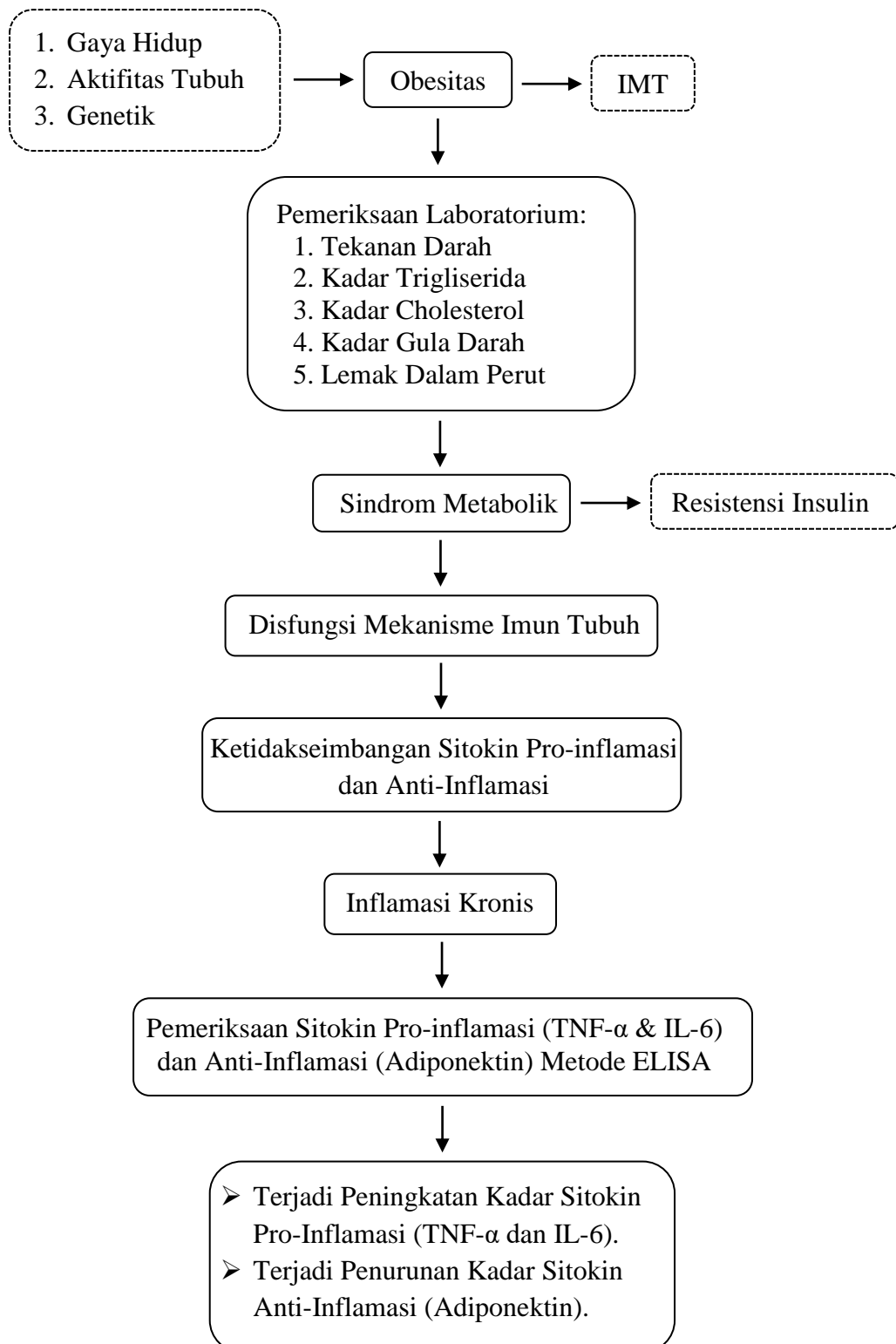
Competitive ELISA adalah teknik paling kompleks yang digunakan untuk mengukur konsentrasi antigen atau antibodi dalam sampel dengan mengobservasi campur tangan pada output sinyal yang diinginkan. Teknik

ini sering digunakan ketika hanya ada satu antibodi tersedia untuk antigen yang diinginkan atau ketika sampel sedikit dan tidak dapat diikat oleh dua antibodi yang berbeda (Elisa, 2017).

Pemeriksaan kadar TNF- α , IL-6 dan adiponektin dengan metode ELISA menggunakan sampel darah puasa pasien yang kemudian disentrifugasi dan dilakukan pengukuran menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) sesuai dengan instruksi pabrik (Elisa, 2017).

Pengamatan hasil ELISA dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Hasil ELISA secara kuantitatif dapat diamati dari nilai *optical density* (OD) yang diukur dengan menggunakan ELISA *Reader*. Hasil kuantitatif diinterpretasikan dalam perbandingan dengan kurva standar (*purifikasi antigen*) agar dapat secara tepat digunakan untuk menghitung konsentrasi antigen dalam berbagai sampel. Bentuk kurva standar yang terbentuk tergantung pada skala x dan y . Kurva standar ELISA dibuat dengan memplot konsentrasi standar pada x dan absorbansi pada y , pada skala normal akan terbentuk garis linier kecuali pada area dengan konsentrasi rendah (Elisa, 2017). Hasil ELISA secara kualitatif dapat diamati dengan adanya perubahan warna menjadi kuning pada reaksi pengujian jika sampel yang diuji mengandung antigen. Semakin tinggi intensitas warna yang terbentuk, maka semakin tinggi pula konsentrasi antigen pada sampel tersebut (Miller, 2006).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep