

**HUBUNGAN ANTARA *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DAN
LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PADA WANITA OBES**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Dinda Heldawati Septrila

13171054



**SEKOLAH TINGGI FARMASI BANDUNG
PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI
BANDUNG
2019**

**HUBUNGAN ANTARA *C-REACTIVE PROTEIN (CRP)* DAN
LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PADA WANITA OBES**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu

Dinda Heldawati Septrila

13171054

Bandung, Juli 2019

Menyetujui,

Pembimbing utama

Pembimbing serta



(Dr. Marita Kaniawati, M.Si., Apt.) (Dr. Yani Mulyani, M.Si., Apt.)

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi di lingkungan Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Bismillahirrahmanirrahim

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih
lagi Maha Penyayang)

Saya persembahkan karya ini kepada kedua orang tua
dan para sahabat

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DAN *LOW-DENSITY LIPOPROTEIN* (LDL) PADA WANITA OBES

Oleh :
Dinda Heldawati Septrila
13171054

Obesitas merupakan akumulasi lemak abnormal atau berlebihan di dalam tubuh yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Salah satu gangguan kesehatan yang dapat disebabkan oleh obesitas adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). Penanda inflamasi PJK diantaranya *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL). **Tujuan** : Mengetahui hubungan antara CRP dan LDL berdasarkan pemeriksaan kadar CRP dan LDL di dalam tubuh pada wanita dewasa muda yang obes dan non obes. **Metode** : Penelitian observasional dengan pendekatan analitik menggunakan metode *cross-sectional*. Populasi berupa wanita yang menempuh pendidikan di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung (STFB). Sampel yang dianalisis berjumlah 70 orang dengan teknik sampling menggunakan metode *purposive sampling*. **Hasil** : Diperoleh 24 (34,3%) subjek obes dan 11 (15,7%) subjek non obes dengan kadar CRP ≥ 1 mg/L (risiko tinggi) dan 13 (18,6%) subjek obes dan 10 (14,3%) subjek non obes dengan kadar LDL ≥ 130 mg/dL. Wanita dewasa muda yang obes memiliki risiko 1,7 kali lebih besar untuk memiliki kadar LDL yang tinggi (≥ 130 mg/dL) dibandingkan dengan wanita dewasa muda yang non obes. Wanita dewasa muda yang obes juga memiliki risiko 6,3 kali lebih besar untuk mengalami kejadian PJK dibandingkan dengan wanita dewasa muda non obes. **Kesimpulan** : Wanita dewasa muda yang obes memiliki kadar CRP dan LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita usia muda yang non obes.

Kata Kunci : Obesitas, Penyakit Jantung Koroner, *C-Reactive Protein* (CRP), *Low-Density Lipoprotein* (LDL).

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN *C-REACTIVE PROTEIN (CRP)* AND *LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL)* IN OBESE WOMAN

By :

Dinda Heldawati Septrila
13171054

Obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. Coronary Heart Disease (CHD) is one of the diseases caused by obesity. Inflammatory markers of CHD are released by C-Reactive Protein (CRP) and Low-Density Lipoprotein (LDL). **Purpose** : This study aims to know the relation between CRP and LDL with determine the level of CRP and LDL on obese and non obese in young adult woman. **Methods** : This study was an observational study with cross-sectional study design. The population is women who study at Sekolah Tinggi Farmasi Bandung (STFB). To choose the subjects were 70 people with purposive sampling technique. **Results** : Obtained 24 subjects on obese (34,3%) and 11 subjects on non obese with the level of CRP ≥ 1 mg/L (high risk) and 13 subjects on obese (18,6%) and 10 subjects on non obese (14,3%) with the level of LDL ≥ 130 mg/dL. The young adult woman on obese have 1,7 times greater risk of high LDL (≥ 130 mg/dL) than young adult woman on non obese. The young adult woman on obese have 6,3 times greater risk CHD than young adult woman on non obese. **Conclusions** : The young adult woman on obese have high level of CRP and LDL than young adult woman on non obese.

Keywords : Obesity, Coronary Heart Disease (CHD), C-Reactive Protein (CRP), Low-Density Lipoprotein (LDL).

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis sampaikan kepada Allah *Subhānahu wa ta'alā* karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (LDL) PADA WANITA OBES”**.

Dalam proses pembuatan laporan tugas akhir ini, penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Bapak Dr. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes., Apt. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
2. Ibu Lia Marliani, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
3. Ibu R. Herni Kusriani, M. Si., Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dan dukungan kepada penulis selama menjalani kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung.
4. Ibu Dr. Marita Kaniawati, M.Si., Apt., Ibu Dr. Yani Mulyani, M.Si., Apt., dan Bapak Dr. Agus Sulaeman yang telah menyediakan waktu, pikiran dan tenaga untuk memberikan doa, bimbingan dan perhatian yang sangat berharga bagi penulis.
5. Seluruh dosen Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang telah memberikan ilmu dan bimbingan yang sangat berharga selama perkuliahan.

6. Kedua orang tua penulis yaitu ayahanda Didin dan ibunda Relly Ernawati serta kakak-kakak dan adik tercinta yang selalu memberikan do'a, dukungan moril dan materiil serta perhatian kepada penulis sehingga dapat menjalani masa kuliah dan menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Teman-teman seperjuangan di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang saling membantu dan memberi semangat satu sama lainnya serta teman-teman yang berada di luar area Sekolah Tinggi Farmasi Bandung yang selalu memberikan do'a dan mendukung penulis dalam menjalani masa kuliah dan menyelesaikan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa proposal tugas akhir ini tidak luput dari keasalahan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan masukan, kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk kesempurnaan penulisan ini. Semoga proposal tugas akhir ini bermanfaat untuk kita semua.

Bandung, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
Bab I Pendahuluan.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
I.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	5
Bab II Tinjauan Pustaka.....	6
II.1 Obesitas.....	6
II.1.1 Definisi dan Jenis Obesitas.....	6
II.1.2 Etiologi dan Epidemiologi.....	7
II.1.3 Patofisiologi.....	10
II.1.4 Presentasi Klinis dan Diagnosis.....	16
II.1.5 Terapi.....	19
II.2 Penyakit Jantung Koroner (PJK).....	24
II.2.1 Definisi.....	24
II.2.2 Faktor Risiko.....	24
II.2.3 Patofisiologi.....	31
II.3 Low Density Lipoprotein (LDL).....	34
II.4 C-Reactive Protein (CRP).....	38
Bab III Metode Penelitian.....	42
III.1 Rancangan Penelitian.....	42
III.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	42
III.3 Populasi dan Sampel.....	42
III.3.1 Kriteria Inklusi.....	43
III.3.2 Kriteria Eksklusi.....	43
III.3.3 Perhitungan Sampel.....	43
III.4 Definisi Operasional.....	44
III.5 Alur Penelitian.....	45

Bab IV Alat dan Bahan.....	46
IV.1 Alat	46
IV.2 Bahan	46
IV.3 Sampel Uji	46
Bab V Prosedur	47
V.1 Observasi.....	47
V.2 Permohonan Izin	47
V.2.1 Pembuatan Komisi Etik Penelitian	47
V.2.2 Pembuatan <i>Informed Consent</i>	47
V.3 Rekrutmen Subjek Penelitian	48
V.4 Pengukuran Antropometri	48
V.5 Pengambilan dan Pengolahan Sampel.....	49
V.6 Pemeriksaan Laboratorium	49
V.6.1 Pemantapan Mutu Alat	49
V.6.2 Pemeriksaan CRP	49
V.6.3 Pemeriksaan kolesterol LDL.....	51
V.7 Pengolahan Data.....	51
Bab VI Hasil Dan Pembahasan	53
VI.1 Gambaran Umum Hasil Penelitian	53
VI.2 Hubungan Lingkar Perut Terhadap CRP dan LDL	55
VI.3 Perbedaan Kadar CRP dan LDL	58
VI.4 Hubungan CRP dan LDL Terhadap PJK	61
Bab VII Kesimpulan dan Saran	73
VII.1 Kesimpulan.....	73
VII.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Kuisisioner Penelitian	83
Lampiran 2. Informasi Untuk Subjek Penelitian.....	89
Lampiran 3. <i>Informed Consent</i>	94
Lampiran 4. Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	95
Lampiran 5. Dokumentasi Rekrutmen Subjek Penelitian.....	96
Lampiran 6. Data Subjek Penelitian.....	97
Lampiran 7. Dokumentasi Pemeriksaan Subjek Penelitian.....	100
Lampiran 8. Dokumentasi Instrumen Pemeriksaan Darah.....	103
Lampiran 9. Hasil Olah Data.....	105

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1. Interaksi Jaringan Adiposa dan Dinding Pembuluh Darah.....	12
Gambar II.2. Pembentukan Plak Aterosklerosis	32
Gambar II.3. Skema Hubungan Antara Senyawa Makanan, Aktivitas Fisik, Dan Kebiasaan Terhadap LDL yang Berpengaruh Terhadap Fisiologi Kesehatan Manusia	35
Gambar II.4. Mekanisme Oksidasi LDL	37
Gambar VI.1. Sumber Penanda Inflamasi dan Sitokin	56
Gambar VI.2. Sebaran Data Kadar LDL Subjek Obes dan Non Obes.....	59
Gambar VI.3. Sebaran Data CRP Subjek Obes dan Non Obes.....	60
Gambar VI.4. Sebaran data antara kadar LDL dan CRP.....	61
Gambar VI.5. Algoritma Penilaian Risiko Penyakit Kardiovaskular	62
Gambar VI.6. Persentase Kadar LDL Terhadap Kadar CRP	65
Gambar VI.7. Persentase Kadar LDL Terhadap Subjek Obes dan Non Obes.....	67
Gambar VI.8. Persentase Kadar CRP Terhadap Subjek Obes dan Non Obes.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel II.1. Fungsi Zat Dari Sekresi Adipokin.....	14
Tabel II.2. Klasifikasi IMT.....	17
Tabel II.3. Risiko Morbiditas Yang Berhubungan Dengan IMT Dan Lingkar Perut Pada Orang Dewasa Asia.....	18
Tabel II.4. Lingkar Perut Berbagai Etnik.....	19
Tabel II.5. Klasifikasi Hiperlipidemia.....	37
Tabel VI.1. Gambaran Umum dan Uji Normalitas.....	54
Tabel VI.2. Hubungan LP Terhadap CRP dan LDL	55
Tabel VI.3. Uji Beda Kadar CRP dan LDL Pada Subjek Obes dan Non Obes.....	58
Tabel VI.4. Risiko Penyakit Kardiovaskular Berdasarkan Korelasi Kadar CRP dengan Kadar LDL.....	63
Tabel VI.5. Hubungan Antara LDL dan CRP.....	64
Tabel VI.6. Hubungan Obesitas Terhadap LDL.....	66
Tabel VI.7. Hubungan CRP Terhadap Risiko PJK.....	68
Tabel VI.8. Angka Kejadian Terhadap Risiko PJK.....	70

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN/LAMBANG	NAMA
CO	Carbon dioxide
CRP	C-Reactive Protein
EC	Endothelial Cell
HDL	High Density Lipoprotein
hs-CRP	High Sensitivity C-Reactive Protein
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFN- γ	Interferon Gamma
IL	Interleukin
IMT	Indeks Masa Tubuh
kg/m ²	kilogram/meter kuadrat
Kkal	Kilokalori
LDL	Low Density Lipoprotein
LOX-1	LDL Oxidized Receptor 1
LP	Lingkar Perut
MCSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
mg/L	milligram/Liter
mg/dL	milligram/deciliter
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NEFA	Non-Esterified Fatty Acids
NO	Nitric Oxide
O ₂	Oksigen
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PJK	Penyakit Jantung Koroner
PVAT	Perivascular Adipose Tissue
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cells

Bab I Pendahuluan

I.1 Latar Belakang

Pola hidup yang tidak sehat dan tidak teratur menjadi salah satu faktor utama tingginya penyakit degeneratif yang terjadi pada saat ini. Obesitas menjadi salah satu faktor risiko penyebab penyakit degeneratif. Peningkatan konsumsi *junk food*, rendahnya aktivitas fisik, program diet, faktor psikologis, status sosial ekonomi, faktor genetik, usia, dan jenis kelamin merupakan faktor-faktor yang berkontribusi pada perubahan keseimbangan energi dan berujung pada kejadian obesitas (Kurdanti dkk., 2015). Menurut hasil Riskesdas tahun 2018, penduduk Indonesia pada usia ≥ 5 tahun diketahui kurang mengonsumsi buah atau sayur dari 5 porsi per hari sebanyak 95,5%, lebih tinggi dibandingkan data Riskesdas 2013 yaitu 93,5% dengan usia ≥ 10 tahun dan kurang melakukan aktivitas fisik selama 150 menit per minggu yaitu 33,5% pada usia ≥ 10 tahun, lebih tinggi dibandingkan data Riskesdas 2013 yaitu 26,1% pada usia ≥ 10 tahun. Pada tahun 2018, prevalensi penduduk dewasa obesitas ($IMT \geq 27 \text{ kg/m}^2$) dengan usia > 18 tahun di Indonesia adalah 21,8%, lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2013 yaitu 14,8% dan pada tahun 2007 yaitu 10,5% (Kemenkes RI, 2018).

Penelitian Sudikno dkk. (2016) menunjukkan bahwa obesitas sentral berhubungan dengan profil lipid, di antaranya kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida. Kelebihan LDL akan melalui proses hidrolisis oleh enzim lipase hepatik atau lipase lipoprotein yang mengarah ke pembentukan partikel kecil LDL padat yang lebih beracun dan bersifat aterogenik.

Sifat aterogenik dapat memicu komplikasi penyakit terkait dengan obesitas (Bays, 2003). Menurut WHO (2018), sebagian besar penduduk dunia mengalami kelebihan berat badan dan obesitas yang dapat membunuh lebih banyak orang dibandingkan kekurangan berat badan. Hal tersebut diakibatkan obesitas merupakan faktor risiko utama untuk penyakit tidak menular seperti penyakit kardiovaskular (terutama penyakit jantung dan stroke) yang merupakan penyebab utama kematian orang obes pada tahun 2012.

Penumpukan lipid yang melebihi batas normal pada orang obes dapat mempengaruhi berbagai macam sistem organ di dalam tubuh, salah satunya adalah sistem kardiovaskular. Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyakit kardiovaskular yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas tertinggi pada kelompok penyakit degeneratif di dunia maupun di Indonesia. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Lebih dari 3/4 kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang. Pada seluruh kematian penyakit kardiovaskular 7,4 juta (42,3%) disebabkan oleh PJK (WHO, 2012). Data Riskesdas tahun 2013 untuk prevalensi tertinggi kedua penyakit kardiovaskular di Indonesia usia ≥ 15 tahun adalah PJK, yakni sebesar 0,5% dari hasil diagnosis dokter dan 1,5% dari diagnosis dan gejala, di mana yang mendominasi PJK adalah wanita.

Dislipidemia obesitas ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL (*Low-Density Lipoprotein*), diikuti oleh peningkatan kadar CRP (*C-Reactive Protein*) (Prihaningtyas dkk., 2018). Peran CRP adalah sebagai sistem penanda inflamasi yang sensitif dan terbukti menjadi prediktor independen dari risiko PJK. CRP merupakan anggota dari kelas protein fase akut yang kadarnya meningkat secara dramatis selama terjadinya proses inflamasi dalam tubuh. Peningkatan ini disebabkan kenaikan konsentrasi plasma IL-6 yang diproduksi terutama oleh makrofag serta adiposit (Asztalos dkk., 2014). Inflamasi adalah respon fisiologis sebagai mekanisme proteksi. Pada obesitas, terjadi peradangan kronis tingkat rendah atau *low-grade inflammation* yang dipengaruhi oleh asupan makanan sehingga membangkitkan respon inflamasi. Sinyal inflamasi dimulai dari jalur asal dalam jaringan yang terlibat dalam metabolisme, yaitu jaringan adiposa, hati, dan otot (Gregor & Hotamisligil, 2011).

Prevalensi tahun 2013 penduduk laki-laki dewasa obes usia > 18 tahun sebanyak 19,7%, lebih tinggi dari tahun 2010 yaitu 7,8% dan tahun 2007 yaitu 13,9%. Prevalensi wanita dewasa obes tahun 2013 pada usia > 18 tahun adalah 32,9%, naik 18,1% dari tahun 2007 (13,9%) dan naik 17,5% dari tahun 2010 (15,5%) (Kemenkes RI, 2013). Dari data di atas, angka tertinggi terjadi pada wanita. Oleh karena itu, akan dilakukan penelitian yang melibatkan wanita obes sebagai subjek penelitian. Kontrol dilakukan pada wanita non-obes. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) pada wanita obes dengan kolesterol LDL sebagai faktor risiko PJK.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, dapat dibuat identifikasi masalah untuk penelitian ini, yaitu :

I.2.1 Bagaimana profil *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) pada mahasiswi di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung ?

I.2.1 Bagaimana hubungan antara *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) pada mahasiswi obes yang diukur berdasarkan lingkaran perut di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui adanya hubungan antara *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) pada mahasiswi obes yang diukur berdasarkan lingkaran perut sebagai faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK).

I.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini, yaitu:

I.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Bagi peneliti, manfaat dari penelitian ini dapat menambah wawasan mengenai teknik pemeriksaan laboratorium terhadap sampel darah dan menambah wawasan mengenai hubungan CRP dan LDL pada wanita obes sebagai penentu faktor risiko PJK.

I.4.2 Manfaat Bagi Subjek Penelitian

Subjek penelitian berupa wanita obes dan wanita non-obes mendapatkan hasil pemeriksaan laboratorium mengenai kadar CRP dan kolesterol LDL.

I.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Menambah wawasan mengenai hubungan antara CRP dan LDL pada wanita obes terhadap risiko PJK sehingga masyarakat dapat kembali menata pola hidup yang lebih sehat sebagai upaya pencegahan dini.

I.5 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dari bulan Februari 2019 sampai dengan bulan April 2019. Tempat penelitian akan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Sekolah Tinggi Farmasi Bandung dan Laboratorium Klinik Prodia cabang Bandung

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi dan Jenis Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat merusak kesehatan (WHO, 2018). Akumulasi lemak yang berlebihan dapat melebihi 50% berat badan total yang dapat menyebabkan konsekuensi patologis yang berat (Barasi, 2007). Obesitas merupakan faktor risiko yang signifikan sebagai faktor predisposisi terjadinya sindroma metabolik, termasuk intoleransi glukosa, hipertensi, dislipidemia, dan resistensi insulin. Sindrom metabolik meningkatkan risiko perkembangan penyakit kronis seperti aterosklerosis (Fernández-Sánchez dkk., 2011).

Pengukuran lemak tubuh bukan suatu proses yang mudah. Oleh karena itu, beberapa metode pengganti yang sederhana digunakan untuk mengukur obesitas. Metode tersebut mencakup pengukuran Indeks massa tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) dan pengukuran lingkaran pinggang atau lingkaran perut (LP) (Barasi., 2007).

Tipe obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dibedakan menjadi obesitas tubuh bagian atas (*upper body obesity*) dan obesitas tubuh bagian bawah (*lower body obesity*). Obesitas tubuh bagian atas (perut, dada, punggung, dan muka) merupakan dominasi penimbunan lemak tubuh di trunkal subkutanea yang merupakan kompartemen umum, di mana jaringan lemak pada trunkal memiliki beberapa kompartemen. Selain itu terdapat intraperitoneal (abdominal) dan retroperitoneal. Obesitas tubuh bagian atas lebih banyak dialami pada pria yang dikenal sebagai

android obesity atau tipe sentral. Tipe obesitas ini berhubungan lebih kuat dengan diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Obesitas tubuh bagian bawah (pinggul dan paha) merupakan suatu keadaan tingginya akumulasi lemak tubuh pada region gluteofemoral. Tipe obesitas ini umumnya terjadi pada wanita, disebut *gynoid obesity* atau tipe perifer. Tipe obesitas ini berhubungan erat dengan gangguan menstruasi pada wanita (Wiyono, 2016).

II.1.2 Etiologi dan Epidemiologi

Obesitas adalah penyakit kompleks multifaktorial yang terjadi karena ada interaksi antara genotipe dan lingkungan. Obesitas berkontribusi terhadap peningkatan risiko kematian terhadap dislipidemia, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, *sleep apnea*, penyakit kandung empedu, osteoarthritis, dan beberapa penyakit yang lain. Mayoritas obesitas adalah orang dewasa, tetapi penyakit ini juga ada pada anak-anak dengan kisaran usia 2 tahun. Ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan obesitas, berikut adalah etiologi dari obesitas (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.2.1 Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan merupakan faktor risiko obesitas dari segi pola hidup. Ketersediaan makanan terutama makanan lezat yang berkalori tinggi dalam porsi besar yang sering dikonsumsi dapat memicu obesitas. Meningkatnya penggunaan obat-obatan yang memiliki efek samping penambahan berat badan dan kurang tidur juga dapat menjadi faktor risiko obesitas. Selain itu, aktivitas fisik juga dapat

mempengaruhi seseorang terkena obesitas. Aktivitas fisik yang jarang dilakukan akibat kesibukan atau saat ada waktu luang tetapi hanya melakukan kegiatan ringan seperti menonton televisi dan penggunaan perangkat elektronik dapat memicu terjadinya penumpukan lemak di dalam tubuh akibat asupan makanan yang terus dilakukan tetapi tidak ada penggunaan energi dari makanan (Heymsfield & Wadden, 2017). Setiap aktivitas fisik memerlukan energi. Jika asupan makanan lebih besar dibandingkan aktivitas fisik, maka energi yang diperoleh dari makanan tidak digunakan secara signifikan. Energi yang masuk ke dalam tubuh dari makanan akan disimpan menjadi lemak tubuh sebagai cadangan energi pada saat melakukan aktivitas berat yang memerlukan energi banyak atau saat kekurangan energi seperti saat sakit (Galgani & Ravussin, 2008).

II.1.2.2 Faktor Genetik

Studi pada manusia dan studi eksperimental hewan percobaan telah menunjukkan peran genetika yang kuat dalam menentukan obesitas dan distribusi lemak di tubuh. Pada beberapa individu, faktor genetik adalah penentu utama obesitas, dan yang lainnya disebabkan oleh faktor lingkungan (DiPiro dkk., 2017). Ditemukan variasi perkiraan genetik pada keluarga kembar dengan heritabilitas IMT yang tinggi berisiko terkena obesitas yaitu mulai dari 40-70%. Selain itu, terdapat bentuk monogenik langka penanda obesitas, termasuk kekurangan leptin dan reseptor melanocortin-4 yang ada di dalam hipotalamus dan terlibat dalam sistem saraf pengatur homeostasis energi. Mutasi heterozigot pada gen reseptor melanocortin-4 saat ini penyebab paling umum dari obesitas monogenik yang terjadi pada anak-anak dengan jumlah 2-5% (Heymsfield & Wadden, 2017).

II.1.2.3 Faktor Pertumbuhan

Dalam tahap pertumbuhan ada 2 mekanisme yang terjadi secara simultan yakni perbelahan sel atau hiperplasia dan penambahan jumlah sel atau hipertropi. Bertambahnya jumlah lemak yang disimpan di dalam tubuh dipengaruhi oleh penambahan ukuran atau jumlah sel-sel lemak (atau keduanya). Penderita obesitas, terutama yang telah gemuk dari masa kanak-kanak, dapat memiliki sel lemak sampai 5 kali lebih banyak dibandingkan dengan orang berat badan normal. Jumlah sel-sel lemak tidak dapat dikurangi, sehingga penurunan berat badan hanya dapat dilakukan dengan cara mengurangi jumlah lemak di dalam setiap sel (Wiyono, 2016).

II.1.2.4 Faktor Psikologis

Asumsi makanan setiap individu dapat dipengaruhi oleh kondisi *mood* dan mental, kepribadian, dan persepsi bentuk tubuh yang dipengaruhi oleh budaya, sikap terhadap makanan dalam konteks sosial, serta faktor eksternal seperti pengaruh sesama anggota kelompok, iklan, dan media (Barasi, 2007). Obesitas dikaitkan dengan peningkatan suasana hati, kecemasan, dan gangguan kejiwaan, khususnya di kalangan orang-orang dengan obesitas berat (Heymsfield & Wadden, 2017).

II.1.2.5 Faktor Metabolisme

Tingkat metabolisme seseorang merupakan penentu utama pengeluaran energi. Kecepatan metabolisme meningkat setelah mengonsumsi makanan. Gangguan terkait endokrin (misalnya hipotiroidisme dan sindrom Cushing) dapat menurunkan kecepatan metabolisme pada penderita obesitas (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.3 Patofisiologi

Faktor utama obesitas adalah ketidakseimbangan yang terjadi antara asupan energi dan pengeluaran energi. Obesitas berat ditentukan oleh jangka waktu yang lama terhadap ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi. Asupan energi dipengaruhi oleh faktor lingkungan, faktor sosial, perilaku, dan budaya, sedangkan komposisi genetik dan metabolisme mempengaruhi pengeluaran energi (Chisholm-Burns dkk., 2016). Asupan makanan diatur oleh berbagai sistem reseptor seperti menentukan rasa kenyang atau lapar, pemilihan selera makan dan frekuensi makan. Saat dirangsang untuk makan, akan dikirim ke sistem saraf sentral melalui mediator leptin dan sinyal-sinyal lain (WHO, 2004).

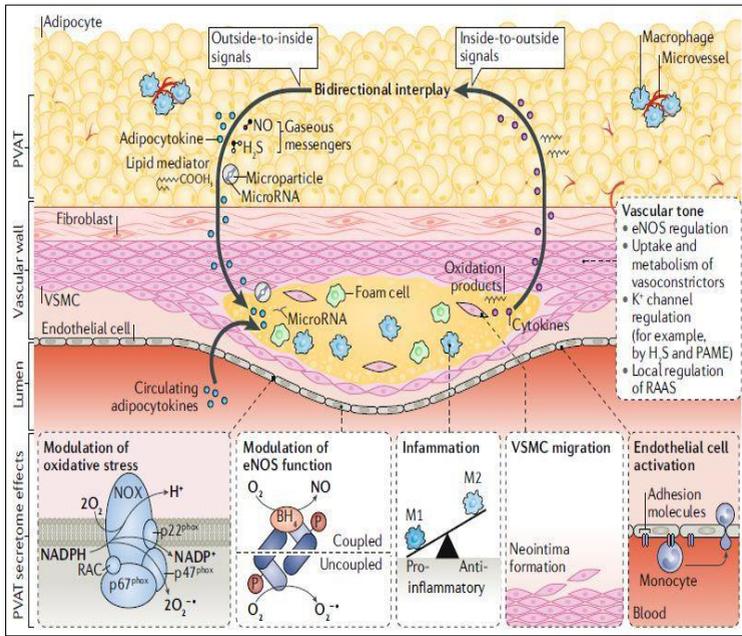
Obesitas terjadi apabila asupan energi lebih banyak dibandingkan penggunaannya. Saat energi tidak banyak digunakan, kelebihan energi disimpan di jaringan adiposit (WHO, 2004). Kelebihan adiposit berkembang perlahan dari waktu ke waktu disertai pemasukan energi yang berlangsung dalam jangka panjang. Pertambahan lipid yang berada di dalam jaringan adiposa terjadi bersamaan dengan kenaikan volume pada otot rangka, hati, organ-organ dan jaringan lain. Pertambahan berat badan dari waktu ke waktu akan memicu kelebihan lipid yang didistribusikan ke banyak kompartemen tubuh (Heymsfield & Wadden, 2017).

Jenis obesitas yang memiliki faktor risiko PJK, diabetes mellitus, dan penyakit lainnya adalah obesitas sentral. Kelebihan lemak di perut menyebabkan terbentuknya asam lemak tidak diesterifikasi (NEFA). NEFA akan membebani otot dan hati dengan lemak sehingga menyebabkan resistensi insulin. Peningkatan resistensi

insulin terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar lemak dalam tubuh. Otot hati yang terbebani juga dapat menyebabkan gangguan metabolisme asam lemak sehingga dapat memicu kadar LDL tinggi yang akan menjadi faktor risiko PJK (Grundy et al., 2009).

Jaringan adiposa terdiri dari 2 jenis yaitu jaringan adiposa subkutan dan jaringan adiposa visceral. Jaringan adiposa subkutan memiliki sebagian besar tempat penyimpanan lipid di bawah kulit. Sebagian besar adiposit di jaringan adiposa subkutan orang dewasa merupakan adiposa berwarna putih (*white adipocytes*) yang menyimpan trigliserida. Selain itu, terdapat adiposa berwarna coklat (*brown adipocytes*) dan berwarna krem (*beige adipocytes*) dalam jumlah yang relatif kecil. Jaringan adiposa visceral merupakan sebuah kompartemen penyimpanan yang lebih kecil untuk lipid dibandingkan jaringan subkutan adiposa. Jaringan adiposa visceral menghasilkan mediator inflamasi yang menginduksi produksi reaktan fase akut. Jaringan adiposa visceral terletak di hepatosit dan sel endotel (Heymsfield & Wadden, 2017).

Adiposit menghasilkan adipokin (sinyal sel protein) dan hormon, tingkat sekresi dengan efek dipengaruhi oleh distribusi dan jumlah jaringan adiposa yang ada. Sekresi berlebih dari adipokin proinflamasi yang ada di jaringan akan menimbulkan inflamasi sistemik pada beberapa orang obes. Hidrolisis trigliserida di dalam adiposit akan mengeluarkan asam lemak bebas yang kemudian di transpor ke dalam plasma untuk metabolisme. Pada orang obes, kadar asam lemak tinggi ditandai dengan pembesaran jaringan adiposa (Heymsfield & Wadden, 2017).



Gambar II.1: Interaksi antara Jaringan Adiposa dan Dinding Pembuluh Darah (Oikonomou & Antoniades, 2018)

Jaringan adiposa terlibat dalam 2 jalur interaksi dengan dinding pembuluh darah yang dimediasi oleh pelepasan produk-produk endokrin atau parakrin (efek lokal). Jaringan adiposa menghasilkan dan melepaskan berbagai produk bioaktif seperti adipokin (leptin, adiponektin, resistin, dan visfatin), sitokin (sitokin anti-inflamasi atau pro-inflamasi), kemokin, pembawa gas seperti hidrogen sulfida (H_2S) dan nitrat oksida (NO), asam lemak seperti metil ester asam palmitat (PAME), oksigen reaktif dan mikropartikel yang dapat membawa mikro-RNA dan molekul lain ke pembuluh yang berdekatan serta interleukin IL-4, interferon- γ , tumor necrosis factor α ($\text{TNF-}\alpha$), dan IL-6 (Galic dkk., 2010). Di dalam dinding pembuluh

darah, molekul-molekul ini memiliki efek pleiotropik pada beberapa target dan telah terlibat dalam pengaturan redoks lokal (aktivitas modulasi oksidasi NADPH (NO dan endotel NO), aktivasi sel endotel lokal (pengaturan aktivitas Endotel NO), peradangan (pengaturan polarisasi makrofag M1-M2), migrasi vaskular otot polos (VSMC), pembentukan neointima dan tonus vaskular. Peradangan vaskular dan stres oksidatif juga dapat mempengaruhi jaringan adiposa (terutama PVAT). Sinyal inflamasi (seperti sitokin pro-inflamasi) atau produk lipid peroksidasi (seperti 4-hydroxynonenal) dapat berdifusi ke PVAT yang berdekatan dan mengaktifkan sinyal di adiposit (Oikonomou & Antoniadis, 2018).

Jaringan adiposa yang berperan penting pada obesitas bertugas untuk menyimpan energi dan aktif dalam pengaturan fisiologis dan patologis seperti kekebalan dan inflamasi. Zat-zat bioaktif yang dikeluarkan dan dilepaskan oleh jaringan adiposa memainkan peran sentral dalam homeostasis seluruh tubuh dengan mempengaruhi berbagai proses biologis dan fisiologis, seperti mengendalikan asupan makanan, keseimbangan energi, kerja insulin, lipid dan metabolisme glukosa, angiogenesis dan remodeling vaskular (tekanan darah dan koagulasi). Molekul pro-inflamasi yang diproduksi oleh jaringan adiposa aktif terlibat dalam perkembangan penyakit metabolik seperti diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Berikut merupakan rincian fungsi dari zat-zat bioaktif yang disekresikan oleh adipokin pada jaringan adiposa dan respon zat-zat bioaktif tersebut pada orang obes (Lee dkk., 2013).

Tabel II.1
Fungsi Zat Dari Sekresi Adipokin Pada Jaringan Adiposa

Zat Bioaktif	Fungsi	Respon Pada Obesitas
Leptin	Mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi, juga mengatur respon inflamasi, termasuk tanggapan kekebalan sel-T, proliferasi sel-T-helper, dan produksi sitokin pro-inflamasi	Meningkatkan
Adiponektin	Mengatur metabolisme glukosa dan lipid, sensitivitas insulin, dan asupan makanan, juga melindungi terhadap peradangan kronis	Menurunkan
Adipsin	Meningkatkan penyimpanan lemak di jaringan adiposa melalui stimulasi transportasi glukosa dan asam lemak re-esterifikasi serta penghambatan lipolisis	Meningkatkan
Resistin	Pengatur inflamasi	Meningkatkan
C-reactive protein (CRP)	Salah satu protein fase akut, meningkat selama kondisi inflamasi	Meningkatkan
Tumor necrosis factor (TNF- α)	TNF- α adalah sitokin pro-inflamasi terutama disintesis oleh makrofag di jaringan adiposa dan antagonisme pensinyalan insulin	Meningkatkan
Interleukin-1	Pro-inflamasi, mediator awal peradangan	Meningkatkan
Interleukin -4	Anti-inflamasi, penghambatan sitokin pro-inflamasi	Menurunkan
Interleukin -6	Pro-inflamasi, mengatur homeostasis energi dan inflamasi	Meningkatkan
Interleukin -10	Sitokin anti-inflamasi pada respon imun dengan inang terhadap inflamasi sistemik	Menurunkan
Vascular	Merangsang vasculogenesis,	Meningkatkan

endothelial growth factor (VEGF)	angiogenesis, dan produksi sel-T	
Transforming growth factor (TGF- β)	Mengatur pertumbuhan sel, proliferasi sel, diferensiasi sel dan apoptosis	Meningkatkan
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	Menghambat aktivator plasminogen endotel, meningkat pada inflamasi dan kondisi kegemukan	Meningkatkan
Serum amyloid A (SAA)	Salah satu protein fase akut, meningkat dengan inflamasi	Meningkatkan

Sumber: (Lee dkk., 2013).

Obesitas disertai oleh peningkatan makrofag dan sel-sel kekebalan lainnya dalam jaringan adiposa. Sebagian karena regenerasi jaringan dalam menanggapi apoptosis dari adiposa. Sel-sel kekebalan ini mensekresi sitokin proinflamasi yang memberikan kontribusi pada resistensi insulin yang sering dialami pada orang obes. Resistensi insulin juga dapat diakibatkan kadar asam lemak yang tinggi dan kelebihan jaringan adiposa intraabdominal. Jaringan adiposa mengelilingi ginjal sehingga pada orang obes yang memiliki jaringan adiposa yang besar dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah akibat kompresi jaringan adiposa pada ginjal. Oleh karena itu, seorang obesitas berhubungan erat dengan tingginya curah jantung (*cardiac output*) dan tekanan darah. Pada beberapa orang obes dengan dislipidemia ditemukan kadar trigliserida dan kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi, sedangkan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) yang rendah. Obesitas sering disertai dengan menumpahnya lemak di jaringan lunak faring yang dapat memblokir saluran udara selama tidur dan menyebabkan

obstruktif sleep apnea. Kelebihan adiposit dapat menjadi beban pada sendi saat bergerak, membuat obesitas menjadi faktor risiko perkembangan osteoarthritis. Peningkatan tekanan intraabdominal pada orang obes juga menjadi faktor risiko tinggi penyakit Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), Barret esofagus, dan kanker esofagus (adenokarsinoma). Akumulasi intermediet lipid berlebih (misalnya, ceramide) pada beberapa jaringan non-adiposa dapat menyebabkan *lipotoxicity* dengan disfungsi seluler dan apoptosis Lipid juga ditemukan di liposom. Jika kelebihan adiposit, liposom di hepatosit dapat membesar dan menumpuk (steatosis), membentuk vakuola besar yang disertai dengan penyakit hati berlemak (tidak termasuk penyakit hati akibat konsumsi alkohol, steatohepatitis, dan sirosis) (Heymsfield & Wadden, 2017).

II.1.4 Presentasi Klinis dan Diagnosis

Diagnosis utama untuk menilai obesitas yaitu dengan mengukur Indeks Masa Tubuh (IMT) dan lingkar perut (Chisholm-Burns dkk., 2016). Selain itu dapat menggunakan perbandingan ligkar pinggang dan panggul, serta pengukuran lingkar leher. Berikut penjelasan masing-masing metode pengukuran antropometri tubuh yang sering digunakan (Wiyono, 2016).

II.1.4. 1 Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) dikenal sebagai indeks skeletal merupakan antropometri untuk menilai massa tubuh yang terdiri tulang, otot, dan lemak. IMT merupakan cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa (dengan usia lebih dari 18 tahun) khususnya yang berkaitan dengan

kekurangan dan kelebihan berat badan. IMT tidak dapat diterapkan pada kelompok umur yang masih tumbuh yaitu bayi, anak, remaja, dan kelompok khusus seperti ibu hamil yang mengalami penambahan berat badan ketika hamil dan pada keadaan khusus (penyakit) seperti edema, asites, dan hepatomegali (Wiyono, 2016). Perhitungan nilai IMT seseorang berdasarkan indeks berat badan berbanding lurus terhadap tinggi badan yang digunakan untuk mengklasifikasikan obesitas pada orang dewasa. IMT didefinisikan sebagai berat seseorang dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter, sehingga rumus untuk perhitungan nilai IMT, yaitu (WHO, 2018) :

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

Klasifikasi IMT dari WHO untuk populasi dunia dan untuk populasi Asia dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel II.2
Klasifikasi IMT

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)			
	Asia	WHO	Indonesia	
			Pria	Wanita
<i>Underweight</i>	< 18,5	< 18,5	< 18	< 17
Normal	18,5-22,9	18,5-24,9	18-25	17-23
<i>Overweight</i>	23,0-24,9	25,0-29,9	25-27	23-27
Obesitas I	25,0-29,9	35,0-39,9	> 27	> 27
Obesitas II	≥ 30,0	≥ 40,0		

Sumber : WHO, 2000; Pedoman praktis terapi gizi medis Depkes RI, 2003

Penjelasan hubungan antara IMT, lingkaran perut (LP) dan risiko derajat morbiditas dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel II.3
Risiko morbiditas yang berhubungan dengan IMT dan lingkaran perut pada orang dewasa Asia

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko Morbiditas	
		Lingkar Perut	
		<90 cm (pria)	<90 cm (pria)
		<80 cm (wanita)	<80 cm (wanita)
<i>Underweight</i>	< 18,5	Rendah (tapi risiko klinis lain meningkat)	Rata-rata
Normal	18,5-22,9	Rata-rata	Meningkat
<i>Overweight</i>	≥ 23,0	-	-
Obesitas I	25,0-29,9	Sedang	Berat
Obesitas II	≥30,0	Berat	Sangat berat

Sumber : Wiyono, 2016

II.1.4. 2 Lingkar Perut

Lingkar perut (LP) menggambarkan adanya timbunan lemak di dalam rongga perut. Semakin panjang lingkar perut menunjukkan semakin banyak timbunan lemak di dalam rongga perut yang dapat memicu timbulnya penyakit jantung dan diabetes mellitus. Pengukuran dilakukan dengan melilitkan pita ukur pada titik tengah antara tulang iga paling bawah dengan puncak tulang iliaka. Lemak pada darah abdominal (visceral) berhubungan dengan faktor risiko kardiovaskular, diabetes tipe II, gangguan toleransi glukosa, dan dislipidemia (Wiyono, 2016).

Parameter penentuan obesitas merupakan hal yang paling sulit dilakukan karena terdapat perbedaan *cut of point* setiap etnik terhadap IMT maupun lingkar perut, sehingga *International Diabetes Federation* (IDF) mengeluarkan kriteria ukuran lingkar perut berdasarkan etnik (IDF, 2006).

Tabel II.4
Lingkar Perut Berbagai Etnik

Negara/grup etnis	Lingkar perut (cm) pada obesitas	
Eropa	Pria	> 94
	Wanita	> 80
Asia Selatan Populasi China, Melayu, dan Asia India	Pria	> 90
	Wanita	> 80
China	Pria	> 90
	Wanita	> 80
Jepang	Pria	> 85
	Wanita	> 90

Sumber : IDF, 2006

II.1.5 Terapi

Tujuan terapi obesitas yaitu mencegah bertambahnya kenaikan berat badan dan mengurangi berat badan dengan mempertimbangkan berat badan awal, motivasi atau keinginan pasien, komplikasi, dan usia. Target penurunan berat badan adalah 5%-10%. Penurunan hingga 5% kemungkinan akan mengurangi kadar trigliserida dan kadar glukosa darah sehingga dapat mencegah risiko diabetes mellitus tipe 2. Penurunan berat badan yang signifikan akan mengurangi tekanan darah dan menurunkan kolesterol LDL serta menaikkan kadar HDL (Chisholm-Burns dkk., 2016).

Pengobatan obesitas meliputi perubahan pola hidup dengan diet kalori (mengonsumsi kalori secara terbatas), peningkatan aktivitas fisik, dan terapi kebiasaan untuk memfasilitasi kepatuhan terhadap diet dan olahraga. Terapi selanjutnya dapat menggunakan terapi farmakologi atau bedah. Sebelum memulai terapi, penyebab sekunder obesitas (misalnya, hipotiroidisme dan sindrom Cushing)

harus dipertimbangkan. Pada saat terapi penurunan berat badan, hasil terapi yang diinginkan adalah tidak ada risiko untuk menderita penyakit lain. Terapi penurunan berat badan tidak boleh dimulai saat hamil atau pasien sedang menyusui bayi, serta pasien yang dalam keadaan mengurangi asupan kalori dapat memperburuk keadaan akut atau sakit parah (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.5.1 Terapi Non-Farmakologi

Ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi merupakan faktor utama obesitas. Terapi dicapai dengan diet kalori dan peningkatan aktivitas fisik. Kedua strategi ini adalah bagian dari program intervensi gizi untuk pola hidup yang komprehensif, yaitu dasar untuk penurunan berat badan dan direkomendasikan untuk pasien yang belum pernah berpartisipasi dalam program tersebut (Chisholm-Burns dkk., 2016). Diet kalori dapat dicapai dengan mengurangi asupan kalori sebanyak 500-750 kkal/hari (2.093-3.138 kJ/hari) yang umumnya berkorelasi dengan total asupan 1.200-1500 kkal/hari (5.021-6.276 kJ/hari) untuk wanita dan 1.500 hingga 1.800 kkal/hari (6.276-7.531 kJ/hari) untuk pria. Ketaatan pada diet rendah kalori telah terbukti menghasilkan penurunan berat badan rata-rata 8% setelah 6 bulan (DiPiro dkk., 2017).

Peningkatan aktivitas fisik sebagai terapi obesitas dapat membantu mencegah berat badan kembali dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Aerobik adalah aktivitas fisik yang sebagian besar dilakukan oleh pasien, sedangkan jalan cepat setiap hari adalah rekomendasi untuk sebagian besar pasien (DiPiro dkk., 2017).

Ketidakpatuhan pasien terhadap pola hidup baru yang direkomendasikan sebagai terapi non-farmakologi obesitas dapat mengakibatkan penurunan berat badan menjadi gagal. Kebiasaan pada pola hidup lama yang dapat menghambat proses terapi harus dirubah sehingga hasil yang diinginkan tercapai dan bermanfaat. Pasien perlu dipantau terhadap asupan makanan dan aktivitas fisik yang dilakukan. Oleh karena itu keluarga pasien berpengaruh besar terhadap kepatuhan pasien untuk mencegah penambahan berat badan. Beberapa hal yang perlu dipantau adalah pembatasan konsumsi minuman manis dan makanan cepat saji, mengatur jumlah porsi makan, dan pembatasan jumlah waktu menikmati perangkat elektronik (televisi, komputer, dan lain-lain) yaitu hanya 2 jam atau kurang dari 2 jam dalam sehari (Chisholm-Burns dkk., 2016).

Pasien dengan obesitas ekstrim ($IMT \geq 40 \text{ kg/m}^2$ atau $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dengan komplikasi signifikan seperti hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, atau obstruktif *sleep apnea*, terapi non-farmakologi yang disarankan adalah operasi bariatrik. Saat ini, terapi pembedahan atau operasi bariatrik tetap yang paling efektif dan tahan lama untuk pengobatan obesitas. Pilihan penurunan berat badan dengan cara operasi bariatrik harus memenuhi kriteria persyaratan operasi bariatrik dan telah gagal saat mencoba metode terapi yang lain. Jika ingin melakukan operasi bariatrik, pasien harus sepenuhnya memahami risiko pada saat operasi dan dapat mematuhi aturan setelah operasi, meliputi perawatan dan penyesuaian pola hidup yang diperlukan untuk memastikan keberhasilan prosedur terapi yang berdampak dalam jangka panjang (DiPiro dkk., 2017).

II.1.5.2 Terapi Farmakologi

Obat penurunan berat badan diklasifikasikan menurut mekanisme aksinya, seperti pencegahan nafsu makan dan penghambatan penyerapan lemak. Penggunaan obat dilaksanakan dalam jangka pendek, namun jika obesitas kambuh kembali, pengobatan jangka panjang mungkin diperlukan untuk meminimalkan obesitas kambuh kembali. Berikut adalah beberapa obat yang disetujui untuk penggunaan jangka panjang dalam mengatasi penurunan berat badan dan mencegah berat badan kembali (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.5.2.1 Orlistat

Orlistat bertindak secara lokal di saluran pencernaan dengan menghambat enzim lipase di pankreas dan lambung, serta hidrolisis trigliserida. Akibat trigliserida yang tidak diserap, tubuh menjadi kekurangan kalori dan berat badan menjadi turun. Efek samping yang umum dilaporkan adalah volume flatus meningkat, kotoran berminyak, meningkatnya defekasi, dan inkontinensia tinja (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.5. 2. 2 Lorcaserin

Lorcaserin bekerja terhadap reseptor agonis yang mengontrol rasa kenyang. Reaksi merugikan adalah sakit kepala, kelelahan, mual, mulut kering, dan sembelit. Jika gejala sindrom serotonin terjadi (halusinasi, takikardia, hipertermia, kekakuan otot, mual/muntah dan diare), konsumsi lorcaserin tidak dilanjutkan dan segera memulai perawatan suportif. Obat harus dihentikan jika pasien belum mencapai penurunan berat badan 5% pada minggu ke-12 pengobatan (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.5. 2. 3 Phentermine-topiramate

Phentermine-topiramate merupakan kombinasi produk *extended-release* yang disetujui untuk menurunkan berat badan. Phentermine dapat mengurangi asupan makanan dengan meningkatkan pengiriman neurotransmitter norepinefrin dan dopamin dalam sistem saraf pusat (SSP). Topiramate diduga dapat meningkatkan rasa kenyang dan menekan nafsu makan melalui beberapa jalur. Reaksi merugikan pada saat mengonsumsi obat ini adalah parestesia, pusing, dysgeusia, insomnia, sembelit, dan mulut kering. Penggunaan phentermine-topiramate berhubungan dengan peningkatan denyut jantung. Topiramate dapat memicu perilaku pasien untuk bunuh diri dan depresi. Topiramate juga terkait dengan miopia akut dan glaucoma sudut tertutup sekunder. Phentermine dapat menyebabkan gangguan *mood* (depresi dan kecemasan) dan insomnia. Obat dihentikan jika penurunan berat badan 5% tidak tercapai setelah 12 minggu masa pengobatan (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.1.5. 2. 4 Diethylpropion

Diethylpropion bekerja terhadap penghambatan pengiriman sinyal nafsu makan pada sistem saraf tepi. Efek samping yang umum yaitu overstimulasi, gelisah, pusing, insomnia, euforia, dysphoria, tremor, sakit kepala, gelisah, cemas, gugup, depresi, mengantuk, malaise, midriasis dan penglihatan kabur. Selain itu, diethylpropion dapat mengakibatkan takikardia, tekanan darah tinggi, mulut kering, ketidaknyamanan perut, dan sembelit. Diethylpropion kontraindikasi pada pasien dengan hipertensi pulmonal, arteriosklerosis, hipertensi berat, hipertiroidisme, atau glaukoma (Chisholm-Burns dkk., 2016).

II.2 Penyakit Jantung Koroner (PJK)

II.2.1 Definisi

Penyakit jantung koroner adalah penyakit akut pembuluh darah yang memasok otot jantung. Aliran darah pada pembuluh menjadi terganggu akibat penyumbatan darah yang mengalir ke jantung. Penyumbatan disebabkan oleh penumpukan lemak simpanan pada dinding bagian dalam pembuluh darah yang memasok jantung, yaitu pembuluh arteri. Penumpukan tersebut dinamakan arteriosklerosis, yang merupakan penyebab utama terjadinya penyakit jantung koroner (WHO, 2017). Secara klinis, ditandai dengan nyeri dada atau dada terasa tertekan berat ketika sedang mendaki/kerja berat ataupun berjalan terburu-buru (Kemenkes RI, 2013).

II.2.2 Faktor Risiko

Faktor risiko PJK dibagi berdasarkan 2 sifat, yang pertama dapat dikurangi, diperbaiki atau dimodifikasi, seperti kebiasaan merokok, psikologis, pola hidup (aktivitas fisik dan asupan makanan), obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia serta gangguan pada darah (fibrinogen, faktor trombosis, dan sebagainya), dan yang kedua bersifat alami, tidak dapat dicegah atau tidak bisa dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, serta riwayat (Iskandar dkk., 2017).

II.2.2.1 Merokok

Efek merokok adalah menyebabkan beban miokard bertambah karena rangsangan oleh katekolamin dan menurunnya konsumsi O₂ akibat inhalasi CO yang dapat menyebabkan takikardi, vasokonstriksi pembuluh darah, dan merubah permeabilitas dinding pembuluh darah. Setiap batang rokok memiliki banyak unsur kimia

seperti nikotin, gas CO₂, dan NH₃, gas nitrosamine, hidrogen sianida, gas sulfur, alkohol dan ammonia serta unsur karsinogen (USDHHS, 2010). Pengaruh asap rokok terhadap jasmani, yaitu (Wiyono, 2016):

- a. Memberikan akibat langsung pada fungsi kardiovaskular, terutama menurunnya kemampuan oksigenisasi darah di jaringan-jaringan tubuh selama beraktivitas.
- b. Kolesterol total tinggi dibandingkan dengan bukan perokok.
- c. Mengakibatkan kenaikan denyut jantung yang berlebihan selama beraktivitas fisik.
- d. Mengakibatkan penurunan daya tahan fisik.

Bagi perokok, rata-rata kolesterol total bertambah 0,33 mg/dl untuk setiap batang rokok pada laki-laki berumur 31-50 tahun. Merokok juga mempengaruhi perekatan trombosit dan mencederai endotel arteri serta menurunkan kadar kolesterol HDL. Semakin banyak jumlah rokok yang dikonsumsi, maka kadar HDL kolesterol semakin menurun. Berhenti merokok akan menurunkan risiko PJK sebanyak 50% pada akhir tahun pertama setelah berhenti merokok dan kembali seperti yang tidak merokok setelah berhenti merokok 10 tahun, risiko infark akan turun 50% dalam waktu 5 tahun setelah berhenti merokok (Papathanasiou dkk., 2014).

II.2.2.2 Obesitas

Obesitas sentral merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu semua kriteria sindrom metabolik menggunakan parameter lingkaran perut untuk penentuan kriteria obesitas, bukan menggunakan IMT (PERKENI, 2012). Pada obesitas jenis perifer, penentuan kriteria obesitas dapat menggunakan parameter IMT. Pada penelitian Iskandar dkk., (2017) dikemukakan

bahwa IMT merupakan salah satu faktor risiko dari PJK. Subjek yang mempunyai IMT ≥ 25 kg/m² mempunyai risiko 2,7 kali lebih tinggi terkena PJK dibandingkan dengan subjek dengan IMT < 25 kg/m². Studi terbaru tersebut mengindikasikan bahwa efek negatif berat badan lebih terhadap tekanan darah dan kadar kolesterol darah berkontribusi sekitar 45% dalam meningkatkan risiko terkena PJK. Risiko PJK juga dapat terjadi bila ada sedikit peningkatan berat badan di atas nilai normal (Iskandar dkk., 2017).

II.2.2.3 Riwayat Keluarga

Memiliki keluarga yang menderita PJK dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, terutama bila kejadian PJK pada orang tua yang berusia relatif muda (PERKENI, 2012).

II.2.2.4 Riwayat PJK

Pasien yang pernah mengalami infark miokard, angina, PJK asimtomatik, bedah pintas koroner, PTCA dan kejadian vaskular lain mempunyai risiko paling tinggi untuk serangan berikutnya (PERKENI, 2012).

II.2.2.5 Stres

Setiap orang yang merasakan stres akan bereaksi dengan cara yang berbeda, tergantung berapa banyak stres yang dialami. Stres berlebihan memicu masalah kesehatan mulai dari hipertensi, asma, hingga iritasi organ pencernaan. Saat terjadi stress, tubuh akan melepaskan adrenalin, hormon yang secara sementara dapat menyebabkan pernapasan dan detak jantung menjadi lebih cepat dan tekanan darah menjadi meningkat. Reaksi-reaksi tersebut muncul disaat

menghadapi situasi yang tegang. Beberapa orang melampiaskan stres dengan merokok atau meminum alkohol yang menyebabkan kerusakan pada dinding arteri sehingga hal ini juga merupakan faktor pemicu penyakit kardiovaskular (AHA, 2014). Pekerjaan yang terkait dengan tuntutan tugas-tugas yang intens dan *deadline* pekerjaan yang sempit dapat memicu otak untuk berpikir keras dalam waktu yang singkat. Hal ini berhubungan dengan ketegangan kerja yang tinggi, sehingga pada akhirnya akan menjadi stres kerja yang tinggi (Sara dkk., 2018).

II.2.2.6 Aktivitas fisik

Individu yang biasa melakukan olahraga >2,5 jam/minggu dapat menurunkan kolesterol total $\pm 0,3\%$. Manfaat dari latihan fisik, yaitu (Huffman dkk., 2013) :

- a. Memperbaiki fungsi paru dan pemberian O₂ ke miokard.
- b. Menurunkan berat badan sehingga kadar lemak tubuh yang tinggi menjadi berkurang.
- c. Menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus dan menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi.

II.2.2.8 Jenis kelamin

Gejala PJK dialami sebelum umur 60 tahun yang didapatkan pada 1 dari 5 laki-laki dan 1 dari 17 perempuan. Hal tersebut menandakan bahwa laki-laki mempunyai risiko PJK lebih besar dibandingkan wanita (Wakabayashi, 2017). Dampak faktor risiko pada wanita lebih kecil, kecuali wanita dengan diabetes mellitus dan obesitas sentral. PJK jarang terjadi pada wanita premenopause, kecuali bila terdapat faktor ganda. Pada wanita pasca menopause, risiko PJK

mendekati risiko pada pria sehingga penting sekali untuk mengendalikan faktor risiko PJK sejak dini (PERKENI, 2012). Pemakaian kontrasepsi oral atau pada saat hamil dapat meningkatkan kadar kolesterol. Pada wanita hamil, kolesterol akan kembali normal setelah 20 minggu dari waktu melahirkan (Kealey, 2010).

II.2.2.9 Usia

Pertambahan usia meningkatkan risiko PJK baik pada pria maupun wanita. Hal ini merupakan pencerminan lamanya terapan faktor risiko dan kecenderungan bertambah beratnya deraja tiap faktor risiko dengan pertambahan usia. Sebagian besar pasien dengan kejadian kardiovaskular berusia > 65 tahun (PERKENI, 2012).

II.2.2.10 Diabetes mellitus

Sebagian penderita diabetes mellitus yang meninggal bukan disebabkan peningkatan kadar gula darah, namun karena kondisi komplikasi penyakit jantung yang dialaminya. Intoleransi terhadap glukosa diketahui sebagai predisposisi penyakit pembuluh darah. Penelitian menunjukkan laki-laki yang menderita diabetes mellitus berisiko PJK 50% lebih tinggi daripada orang normal, sedangkan pada perempuan, risiko PJK menjadi 2x lipat (Wiyono, 2016). Pasien diabetes mellitus tipe 2 tanpa infark miokard akut mempunyai risiko kejadian infark miokard yang sama besar dengan yang non-diabetes yang sebelumnya sudah ada infark miokard akut sebelumnya. Oleh karena itu setiap pasien diabetes mellitus diperlakukan sebagai pencegahan sekunder (PERKENI, 2012)

II.2.2.11 Hipertensi

Hipertensi terhadap penyakit jantung disebabkan karena meningkatnya tekanan darah. Tekanan darah yang tinggi menjadi beban berat bagi jantung sehingga menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri (faktor miokard). Hal ini tergantung waktu dan keparahan hipertensi. Tekanan darah tinggi dapat mempercepat timbulnya aterosklerosis karena tekanan darah tinggi dapat menimbulkan trauma langsung terhadap dinding pembuluh darah arteri koronaria sehingga menyebabkan angina pektoris, insufisiensi koroner dan infark miokard yang mudah didapatkan pasien hipertensi dibandingkan orang normal (Picariello dkk., 2011)

II.2.2.12 Faktor Risiko non-tradisional

Pada saat ini berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskular non-tradisional yang diajukan sebagai faktor risiko misalnya hsCRP, PAI-1, dan adiponektin. Faktor risiko yang saat ini digunakan secara rutin terutama untuk PJK adalah hsCRP (PERKENI, 2012).

II.2.2.13 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama PJK disamping hipertensi dan merokok. Kadar kolesterol total >200 mg/dL dapat memicu PJK, namun jika tidak ada faktor risiko PJK pada 200-239 mg/dL, maka tidak perlu penanggulangan yang serius (Wiyono, 2016). Kadar kolesterol LDL lebih tepat sebagai petunjuk untuk mengetahui risiko PJK daripada kadar kolesterol total saja. Kadar kolesterol >130 mg/dL akan meningkatkan risiko terjadinya PJK. Kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) merupakan kolesterol yang bersifat baik atau menguntungkan karena

mengangkut kolesterol dari pembuluh darah untuk kembali ke hati dan dibuang sehingga mencegah penebalan dinding pembuluh darah atau mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Kadar kolesterol HDL yang rendah merupakan faktor risiko independen untuk PJK. Sasaran kadar kolesterol HDL adalah >40 mg/dL, sedangkan rasio kolesterol total : kolesterol HDL sebaiknya $<4,5$. Semakin tinggi rasio kolesterol total : kolesterol HDL, semakin meningkat risiko PJK. Pada beberapa orang dengan kadar kolesterol total yang normal juga dapat menderita PJK jika didapatkan rasio kolesterol total : HDL yang tinggi. Sebagai contoh, penderita dengan kolesterol total 140-185 mg/dL, kolesterol HDL 20-22 mg/dL, maka rasio kolesterol total : kolesterol HDL adalah >7 . Jadi, rasio kolesterol total : HDL yang tinggi juga merupakan faktor risiko PJK. Trigliserida merupakan lemak di dalam tubuh yang terdiri dari 3 jenis lemak yaitu lemak jenuh, lemak tidak jenuh tunggal dan lemak tidak jenuh ganda. Kadar trigliserida yang tinggi pada sindrom metabolik perlu mendapatkan perhatian tersendiri karena adanya peningkatan kolesterol LDL kecil padat yang sangat aterogenik (PERKENI, 2012). Pengukuran kadar trigliserida terkadang diperlukan untuk mengukur LDL, karena pemeriksaan laboratorium langsung hanya dapat mengukur kolesterol total, kolesterol HDL dan trigliserida, sedangkan untuk mendapatkan kadar LDL dapat digunakan rumus *Friedwald* sebagai berikut (Wiyono, 2016) :

$$\text{LDL} = \text{Kolesterol total} - \text{kolesterol HDL} - \left(\frac{\text{Trigliserida}}{5} \right)$$

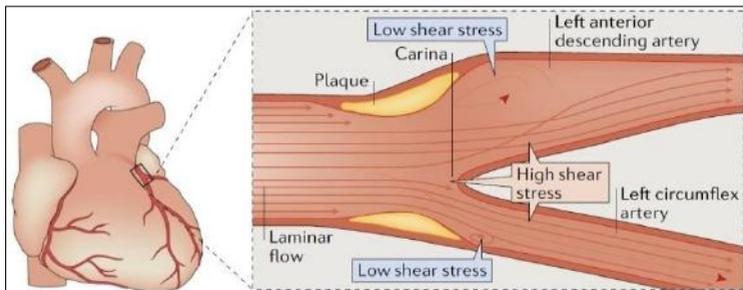
II.2.3 Patofisiologi

Salah satu faktor risiko PJK ditandai dengan kadar kolesterol tinggi. Individu dengan kadar kolesterol total > 260 mg/dL memiliki risiko 2x terkena PJK dibandingkan dengan individu yang memiliki kadar kolesterol total yang normal (< 200 mg/dL). Populasi dengan harapan hidup yang optimal dan insiden PJK yang rendah mempunyai nilai kolesterol rata-rata dalam batas 160-180 mg/dL (Wiyono, 2016).

Infark miokard dan PJK merupakan respon iskemik dari miokardium yang disebabkan oleh penyempitan arteri koronaria secara permanen atau tidak permanen. Jantung yang normal dapat dengan mudah menyesuaikan terhadap peningkatan tuntutan tekanan oksigen dengan menambah percepatan dan kontraksi untuk menekan volume darah ke sekat-sekat jantung. Pada jantung yang mengalami obstruksi aliran darah miokard, suplai darah tidak dapat mencukupi terhadap tuntutan yang terjadi (Wiyono, 2016).

Mekanisme yang mendasari PJK dimulai pada proses aterosklerosis yang berkembang dan berlangsung dalam jangka panjang. Aterosklerosis dapat digambarkan sebagai keadaan inflamasi *lowgrade* dari intima (lapisan dalam) arteri berukuran sedang yang dapat menjadi parah jika didukung faktor risiko seperti tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, merokok, diabetes, dan genetika. Perkembangan aterosklerosis koroner berjalan dengan lambat sehingga menyebabkan penebalan secara bertahap dari intima arteri koroner, akibatnya dari waktu ke waktu dapat mempersempit lumen arteri. Aterosklerosis mengarah ke penyakit infark miokard akut dan

serangan jantung mendadak yang memiliki kecenderungan di segmen proksimal arteri koroner utama pada titik-titik bifurkasi arteri yang mengubah aliran dalam arteri. Perkembangan aterosklerosis dapat terputus oleh satu atau lebih siklus perkembangan yang berjalan lebih cepat, di antaranya proses gangguan pembentukan plak asimtomatik dari trombus intraluminal non-oklusif dan perdarahan plak (Ambrose & Singh, 2015).



Gambar II.2 Pembentukan Plak Aterosklerosis (Collet dkk., 2018)

Plak aterosklerosis terdiri dari sel-sel inflamasi, sel-sel imun, sel-sel otot polos, dan kolesterol total maupun kolesterol ester, beberapa di antaranya adalah dalam bentuk kristal kolesterol. Lipid berada di beberapa plak di bawah jaringan fibrosa yang tersusun dari kolagen, sel-sel otot polos, dan elastin. Jaringan fibrosa terletak pada sisi luminal sebesar 1 lapisan sel endotel yang menutupi seluruhnya. Sel-sel inflamasi berlebih berasal dari sel busa (sel makrofag yang berisi kolesterol maupun kolesterol ester) pada monosit yang beredar untuk bermigrasi ke dinding arteri yang tipis dan lemah sehingga menembus keluar dari jaringan fibrosa. Plak yang keluar ini disebut *fibroatheroma* tipis tertutup. Proses-proses ini pada akhirnya dapat membentuk trombus intraluminal koroner (Yahagi dkk., 2016).

Penumpukan lipid dan jaringan fibrosa dalam arteri, secara progresif dapat mempersempit lumen pembuluh darah, sehingga aliran darah menjadi terhambat. Bila penyakit ini terus berlanjut, maka penyempitan lumen akan diikuti perubahan kemampuan pembuluh darah untuk melebar kembali. Dengan demikian, keseimbangan antara penyediaan dan kebutuhan oksigen menjadi tidak stabil sehingga membahayakan miokardium yang terletak di sebelah distal dari daerah lesi. Gejala koroner akut akan terjadi sesuai dengan faktor yang mempengaruhinya, di antaranya komposisi plak, volume plak, tingkat penyempitan lumen, aliran darah dan pembekuan darah yang terjadi (Yahagi dkk., 2016).

Pada proses perdarahan plak, intima dari arteri menebal sehingga harus dipasok oleh suplai darah dari pembuluh darah kecil yang cukup. Pembuluh darah kecil yang mensuplai darah untuk pembuluh darah besar biasanya berada pada lapisan luar dari arteri dan intima. Pembuluh darah ini berdinding tipis dan integritas lapisan endotel pembuluh darah ini tidak selalu sepenuhnya utuh. Pecahnya pembuluh ini secara akut akan memperbesar ukuran plak dengan proses pengendapan darah. Selain itu, membran sel darah merah kaya akan lipid, sehingga perdarahan juga dapat meningkatkan lipid dan isi sel inflamasi dalam plak (Kolodgie dkk., 2003). Volume plak mendekati 40% dapat mempersempit lumen, sehingga jika kurang dari angka tersebut, plak tidak terlalu mempengaruhi penyempitan lumen. Pengikisan plak adalah penyebab lain untuk pembentukan trombus intraluminal koroner. Plak ini tidak menyebabkan inflamasi (Ambrose & Singh, 2015).

II.3 Low Density Lipoprotein (LDL)

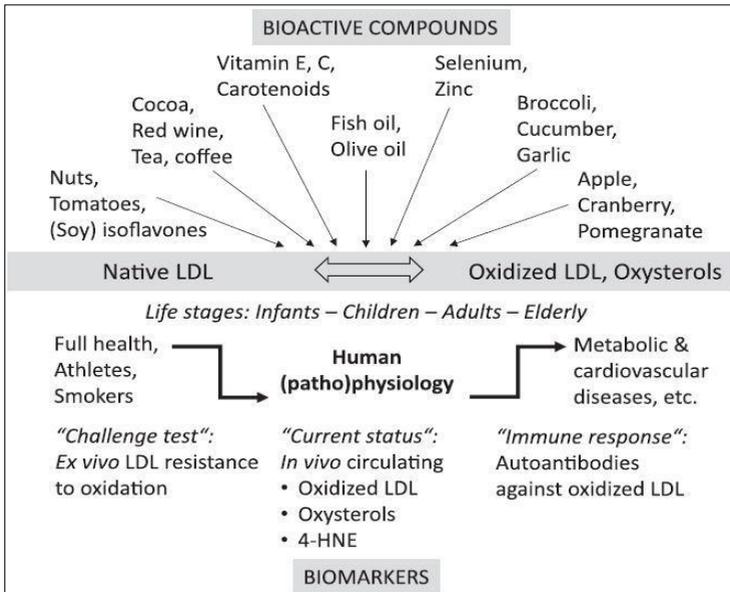
Hiperlipidemia adalah peningkatan satu atau lebih kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserid. Hiperlipoproteinemia adalah peningkatan konsentrasi makromolekul lipoprotein yang membawa lipid dalam plasma. Hiperkolesterolemia dan kelainan lain di lipid serum memainkan peran utama dalam aterosklerosis dan pembentukan plak yang menyebabkan PJK serta bentuk-bentuk lain dari penyakit kardiovaskular aterosklerosis seperti karosis dan penyakit arteri perifer (Chisholm-Burns dkk., 2016).

Kolesterol diproduksi oleh sebagian besar sel-sel di dalam tubuh untuk menjaga integritas dinding sel dan biosintesis asam empedu serta hormon steroid. Kolesterol, trigliserida dan fosfolipid beredar dalam darah sebagai lipoprotein. Lipoprotein terdiri atas kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high-density lipoprotein* (HDL) (Chisholm-Burns dkk., 2016).

Fungsi LDL yaitu mengangkut sebagian besar (sekitar 70%) kolesterol darah dari hati ke jaringan. Mekanisme utama dalam pengendalian level LDL yaitu melalui proses pengambilan LDL dari plasma dengan bantuan reseptor. Dalam hal tertentu, LDL dapat teroksidasi oleh radikal bebas. Hasil oksidasi dapat mengendap pada dinding pembuluh (Tjay & Rahardja, 2015).

Pada beberapa biomarker peroksidasi lipid, oksidasi LDL telah menarik perhatian utama karena peran patofisiologi dalam memulai kejadian aterosklerosis. Senyawa makanan (bioaktif) memiliki

pengaruh besar terhadap kadar LDL di dalam tubuh, terutama berperan dalam membentuk LDL menjadi teroksidasi. LDL teroksidasi memainkan peran penting dalam memperburuk fisiologi manusia seperti sindrom metabolik, penyakit kardiovaskular dan gangguan lainnya (Winklhofer-Roob dkk., 2017).

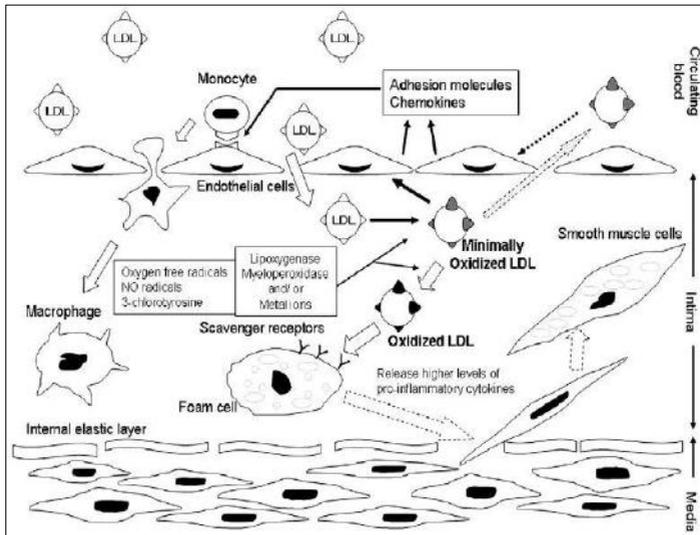


Gambar II.3 Skema hubungan antara senyawa makanan, aktivitas fisik, dan kebiasaan terhadap LDL yang berpengaruh terhadap fisiologi kesehatan manusia (Winklhofer-Roob dkk., 2017).

Faktor risiko disfungsi endotelial akan memuncak menjadi aterosklerosis dalam jangka waktu yang lama, dipengaruhi oleh LDL teroksidasi. Gejala klinis yang dapat muncul adalah angina, infark miokard, aritmia, stroke, penyakit arteri perifer, aneurisme pada aorta abdomen dan kematian mendadak. Perkembangan dari

transport dan retensi LDL plasma melalui lapisan sel endotelial ke dalam matriks ekstraselular daerah subendotelial diduga dapat menyebabkan lesi aterosklerosis. Pada dinding arteri, LDL dapat dimodifikasi secara kimia dengan proses oksidasi dan glikasi nonenzimatik. LDL teroksidasi perlahan menarik monosit ke dalam dinding arteri. Monosit-monosit akan berubah menjadi makrofag yang mempercepat oksidasi LDL. Oksidasi LDL mempengaruhi respon inflamasi yang dimediasi beberapa zat kimia penarik dan memicu produksi sitokin proinflamasi (misalnya faktor stimulasi-koloni-monosit (MCSF), molekul adhesi intraselular, faktor pertumbuhan turunan-platelet (PDGF), faktor pertumbuhan transformasi (TGF), interleukin-1, interleukin-6 dan kemokin (Sukandar, 2011). Akumulasi beberapa substansi tersebut menyebabkan rekrutmen monosit, kemudian terbentuk *foam cell* pada lapisan intima pembuluh darah (Angeli dkk., 2004)

Oksidasi LDL tidak terjadi dalam jalur sirkulasi, namun terjadi pada dinding arteri karena serum lipoprotein terlindung dengan baik dari oksidasi. Perlindungan dapat terjadi karena serum lipoprotein lipid (LDL) mengandung sebagian besar alfa-tokoferol dan vitamin antioksidan yang dapat mencegah LDL dari oksidasi pada saat bertransportasi. LDL dapat terkena oksidan sel yang diturunkan dalam ruang subendotelial arteri. LDL pada dinding arteri dapat dioksidasi oleh sel-sel vaskular (sel-sel endotelial, halus sel otot, dan makrofag) dengan enzim pengoksidasi termasuk lipoxigenase dan myeloperoxidase dengan adanya zat non-enzimatis yaitu ion logam transisi (besi atau tembaga), hemin, atau katalisator lainnya. (Yoshida & Kisugi, 2010).



Gambar II.4 Mekanisme Oksidasi LDL (Yoshida & Kisugi, 2010)

Tabel II.5
Klasifikasi Hiperlipidemia

Klasifikasi Fredrickson	Lipid	Lipoprotein	Terapi
Tipe 1	↑TG	↑Kilomikron	Diet
Tipe 2A	↑TC	↑LDL	Statin (+ neomisin)
Tipe 2B	↑TC, ↑TG	↑VLDL, ↑LDL	Statin (+ fibrat/nikotinat)
Tipe 3	↑TC, ↑TG	↑IDL	Fibrat/nikotinat
Tipe 4	↑TG	↑VLDL	Fibrat (+ nikotinat)
Tipe 5	↑TC, ↑TG	↑VLDL, ↑Kilomikron	Diet, mengurangi berat badan

Sumber : Tjay & Kirana, 2015

Keterangan :

- TG = Triglicerida
- TC = Total kolesterol
- LDL = *Low-density Lipoprotein*
- VLDL = *Very Low-density Lipoprotein*
- IDL = *Intermediate-density Lipoprotein*

II.4 C-Reactive Protein (CRP)

Inflamasi berhubungan dengan sitokin, sel mononuklear yang bersirkulasi, kolesterol LDL teroksidasi, dan endotel vaskular yang memberikan risiko serangan jantung dan stroke (Libby dkk., 2011). Beberapa penyakit kronis melibatkan respon peningkatan inflamasi oleh sitokin dan konsentrasi plasma reaktan fase akut (penanda aktif inflamasi) seperti fibrinogen, CRP, serum amyloid A, haptoglobin, dan konsentrasi albumin rendah (Pickup dkk., 2004). Reaktan fase akut disintesis di hati dan produksinya diatur oleh sitokin, termasuk IL-6 dan TNF- α . Konsentrasi serum CRP meningkat dengan cepat sebagai respon terhadap rangsangan. Pada kondisi normal, CRP ada dalam konsentrasi rendah (Hernández dkk., 2013).

Reaktivitas terhadap polisakarida C yang merupakan protein imun alami, berperan dalam fagositosis patogen dan aktivasi sistem komplemen merupakan sifat dan fungsi dari CRP (Baratawidjaja & Rengganis, 2014). Sifat fungsional CRP mirip dengan immunoglobulin seperti kemampuan aglutinasi, aktivasi komplemen jalur klasik, dan fagositosis, meskipun CRP dan immunoglobulin berbeda secara struktural (Ansar & Ghosh, 2013). Analogi dengan antibodi tersebut memungkinkan CRP berkontribusi dalam peningkatan kerusakan jaringan inflamasi (Shrivastava dkk., 2015).

Sintesis CRP dirangsang oleh IL-1, IL-6, dan TNF- α (Baratawidjaja & Rengganis, 2014). Produksi CRP juga dipengaruhi oleh sel-sel di dinding pembuluh darah seperti sel-sel endotel, sel-sel otot polos, dan juga oleh jaringan adiposa (McPherson, 2011).

Perubahan dalam CRP serum terjadi lebih cepat dibandingkan LED (Laju Endapan Darah) dan karenanya CRP merefleksikan hal yang lebih baik untuk inflamasi yang sedang berjalan. CRP merupakan protein serum stabil dalam jangka panjang sehingga pengukurannya tidak dipengaruhi waktu dan komponen serum lain, tidak memiliki variasi diurnal, dapat diukur murah dengan tersedia tes sensitivitas tinggi, dan telah menunjukkan spesifisitas dalam memprediksi risiko PJK. Besar inflamasi berhubungan langsung dengan kadar CRP (Baratawidjaja & Rengganis, 2014).

Interaksi CRP ditemukan dengan banyak protein, termasuk lektin LDL teroksidasi reseptor-1 (LOX-1) dan LDL teroksidasi. Ditemukan bahwa CRP menjadi ligan dari LOX-1 dan meningkatkan ekspresi LOX-1 pada sel endotel aorta manusia sehingga meningkatkan penyerapan LDL teroksidasi atau L5 oleh LOX-1 ke dalam sel endotel (Stancel dkk., 2016).

Beberapa penelitian menunjukkan adiposit perut berhubungan dengan peningkatan kadar CRP yang dinilai melalui IMT (Lapice dkk., 2009). Individu obes yang memiliki risiko tinggi penyakit kronis memiliki konsentrasi CRP yang meningkat. Obesitas terkait dengan proses inflamasi tingkat rendah yang ditandai oleh peningkatan sirkulasi pro-inflamasi sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan protein fase akut (CRP dan haptoglobin) pada individu obes yang masih sehat. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa penurunan berat badan dan diet, dikaitkan dengan penurunan tingkat sirkulasi IL-6, TNF- α , CRP, dan penanda peradangan lainnya, terlepas dari usia, jenis kelamin, dan IMT (Hernández dkk., 2013).

Konsentrasi serum CRP terbukti memiliki nilai prediktif yang kuat untuk kejadian kardiovaskular, mungkin lebih kuat daripada parameter faktor risiko penyakit kardiovaskular standar seperti LDL (Stancel dkk., 2016). CRP dapat mengurangi ekspresi NO *synthase* dan prostasiklin *synthase*, serta mengikat kolesterol LDL yang merupakan asal-usul terjadinya aterosclerosis. CRP mengatur ekspresi molekul adhesi pada sel endotel (EC), di mana hal ini berhubungan dengan aterosklerosis. Beberapa penelitian kohort prospektif telah menetapkan bahwa peningkatan kadar CRP berhubungan dengan peningkatan risiko PJK pada kedua jenis kelamin dan pada semua kalangan usia. Temuan ini dilakukan pada populasi yang berbeda dengan latar belakang etnis yang beragam dan dalam pengaturan klinis yang beragam (Shrivastava dkk., 2015).

Penelitian Stancel dkk. (2016) telah menunjukkan bahwa protein fase akut CRP memiliki efek pro-inflamasi pada sel pembuluh darah dan mungkin memainkan peran kausal dalam patogenesis penyakit arteri koroner. Bukti-bukti telah ditemukan bahwa interaksi antara CRP, lektin seperti LDL teroksidasi reseptor-1 (LOX-1), dan aterogenik LDL dapat mendasari mekanisme disfungsi endotel yang mengarah ke aterosklerosis.

Penurunan kadar CRP dapat dilakukan dengan meningkatkan aktivitas fisik seperti olahraga dengan hasil akhir yaitu penurunan berat badan. Peningkatan aktivitas fisik harus diimbangi dengan mengonsumsi makanan yang bernutrisi baik. Penurunan kadar CRP dapat dilakukan dengan terapi obat-obatan seperti statin, niacin, dan fibrat (Burriss, 2006). Kegagalan CRP untuk kembali normal

menandakan kerusakan jaringan pada jaringan jantung atau organ lainnya. Tidak adanya peningkatan CRP menimbulkan pertanyaan tentang nekrosis sebelum 2 hingga 10 hari. Kadar CRP biasanya tidak meningkat pada pasien dengan angina yang tidak stabil. Kadar CRP dapat tetap tinggi setidaknya selama 3 bulan setelah infark miokard akut (Burriss, 2006).