

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Obesitas

II.1.1 Pengertian Obesitas

Obesitas merupakan suatu kondisi di mana jumlah energi dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, maka berat badan akan semakin meningkat. Obesitas ditandai dengan akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa (Ahima, 2011).

Obesitas terjadi karena gaya hidup yang kurang baik sehingga menjadi penyebab utama kenaikan berat badan. Data dari *National Health Nutrition Examination Survey* (NHANES) menunjukkan hubungan erat antara rendahnya tingkat aktivitas fisik dengan penambahan berat badan pada pria dan wanita (Ahima, 2011).

Pengukuran obesitas dapat dilakukan dengan perhitungan *Body Mass Index* (BMI) berdasarkan rasio berat badan dan tinggi badan, yang di ambil sebagai pengganti persentase massa lemak. BMI di gunakan untuk penilaian massa lemak serta diagnosis kelebihan berat badan dan gangguan metabolit lain terkait dengan obesitas (Müller and Geisler, 2017).

Klasifikasi obesitas menurut *World Health Organization* (WHO), BMI <18,5 kg/m² di anggap kekurangan berat badan, 18,5-24,9 kg/m² berat badan ideal dan kelebihan berat badan atau pra-obesitas 25-29,9 kg/m². Kategori obesitas di bagi lagi ke dalam 3 kelas yaitu:

obesitas kelas I (30-34,9 kg/m²), obesitas kelas II (35-34,9 kg/m²), dan obesitas kelas III (>40 kg/m²) (Müller and Geisler, 2017).

II.1.2 Tipe Obesitas

Secara umum obesitas dapat di bagi atas dua kelompok besar (Husnah, 2012).

1. Obesitas tipe android atau tipe sentral

Badan berbentuk gendut seperti gentong, perut membuncit kedepan, banyak di temukan pada kaum pria. Tipe ini cenderung akan timbul penyakit jantung koroner, diabetes dan stroke.

2. Obesitas tipe ginoid

Banyak di temukan pada kaum wanita terutama yang telah masuk masa menopause, panggul dan pantatnya besar, dari jauh tampak seperti buah pir.

II.1.3 Patofisiologi Obesitas

Obesitas terjadi karena adanya kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk lemak secara perlahan dalam jangka waktu yang panjang di jaringan adiposa. Gangguan keseimbangan jumlah makanan yang masuk dibandingkan dengan pengeluaran energi yang dilakukan oleh tubuh. Faktor gen dan lingkungan berinteraksi secara kompleks pada sistem pengatur keseimbangan terkait dengan proses fisiologis tubuh. Dua pasang neuron di inti arkus hipotalamus memberikan sinyal ke jaringan perifer yang berfungsi untuk menghambat atau mempercepat peredaran hormon neuropeptida yang berfungsi mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi.

Apabila jumlah asupan energi melebihi jumlah yang dibutuhkan maka akan disimpan di jaringan adiposa sehingga jaringan adiposa akan meningkat disertai dengan peningkatan asam lemak bebas dan leptin. Leptin dilepaskan dari jaringan adiposa sehingga merangsang hipotalamus untuk menurunkan kadar hormon neuropeptida sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Obesitas sangat terkait dengan resistensi leptin, sehingga peningkatan kadar leptin tidak merangsang hipotalamus untuk menurunkan nafsu makan (Nam, 2017).

II.1.4 Faktor-Faktor Penyebab Terjadinya Obesitas

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dengan energi yang keluar. Namun ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan obesitas, antara lain disebabkan oleh:

1. Genetik

Faktor genetik adalah salah satu penyebab obesitas, sampai saat ini telah ditemukan lebih dari 60 penanda genetik dalam kromosom, di mana gen tersebut mengandung satuan informasi genetik yang mengatur sifat-sifat turunan. Gen tersebut relatif umum telah terlibat dalam kerentanan yang tinggi terhadap obesitas, namun 32 varian genetik yang paling umum diperkirakan mencapai $> 15\%$ dari keseluruhan variasi antarindividu dalam BMI (Hruby and Hu, 2015).

2. Perilaku Individu

Sebagian besar penelitian tentang faktor risiko obesitas berfokus pada tingkat perilaku individu, sebagian besar

dapat dimodifikasi. Peran diet dan aktivitas fisik dalam mengurangi risiko obesitas dan mengurangi prevalensi obesitas telah mendapat perhatian paling besar. Kematian pada tahun 2000 di Amerika Serikat sebanyak 15 % disebabkan oleh kelebihan berat badan, pola makan dan aktivitas fisik yang buruk. Asupan kalori dan pengeluaran yang diperlukan untuk pemeliharaan berat badan atau pertumbuhan yang sehat telah menjadi pusat perhatian, dan pembatasan kalori tetap menjadi fokus utama untuk pemeliharaan berat badan. Di luar asupan kalori secara keseluruhan untuk mengatur berat badan, sejumlah besar penelitian telah berusaha untuk menyelesaikan peran kualitas diet dan pola diet. Bukti dan uji klinis hampir secara universal menunjukkan bahwa pembatasan kalori, terlepas dari pola diet, dikaitkan dengan hasil berat badan yang lebih baik (Hruby and Hu, 2015).

II.1.5 Diagnosis Obesitas

Ada beberapa cara untuk melihat adanya gejala atau tanda-tanda obesitas dan kelebihan berat badan yaitu melalui Indeks Masa Tubuh (IMT). Diagnosa kelebihan berat badan dan obesitas didasarkan pada rasio berat badan dalam satuan kg/m^2 (Valerio. *et al.*, 2018).

Kondisi yang ditandai dengan peningkatan berat badan secara terus menerus, kadar lemak dalam tubuh sangat tinggi, keterlambatan perkembangan psikomotor, defisiensi kognitif, perawakan pendek, bentuk wajah okular, dan tekanan darah tinggi (Valerio. *et al.*, 2018).

Kriteria obesitas menurut *World Health Organization* (WHO), BMI $>18,5 \text{ kg/m}^2$ di anggap kekurangan berat badan, $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ berat badan ideal dan kelebihan berat badan atau pra-obesitas $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$. Kategori obesitas di bagi lagi ke dalam 3 kelas yaitu : obesitas kelas I ($30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$), obesitas kelas II ($35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas kelas III ($>40 \text{ kg/m}^2$) (Müller and Geisler, 2017).

Dan berdasarkan *International Diabetes Federation* (IFD), obesitas dapat didefinisikan memiliki tiga atau lebih dari kondisi berikut : lingkar perut $\geq 90 \text{ cm}$ pada pria dan $\geq 80 \text{ cm}$ pada wanita, trigliserida puasa $\geq 1,70 \text{ mmol/L}$, tekanan darah tinggi $>130/85 \text{ mmHg}$, kolesterol HDL $<1,40 \text{ mmol/L}$ pada pria dan kolesterol HDL $<1,30 \text{ mmol/L}$ pada wanita.

II.1.6 Penanganan Obesitas

Ada beberapa cara yang dapat dilakukan untuk menangani obesitas yaitu melalui terapi non farmakologi, terapi farmakologi, dan operasi bariatrik (Valerio. *et al.*, 2018).

1. Terapi non farmakologi

Penanganan obesitas pada anak dengan cara perubahan pola makan dan gaya hidup, keseimbangan asupan kalori dianjurkan untuk mengurangi BMI, mengurangi kelebihan berat badan tanpa perlu mencapai berat badan yang ideal.

Ada beberapa cara untuk menangani obesitas, yaitu :

1. Diet

Makan secara teratur tepat pada waktunya batasi porsi makan, kurangi makanan tinggi kalori dan

rendah nutrisi misalnya minuman manis, jus buah, makanan cepat saji, dan cemilan tinggi kalori. Tingkatkan asupan buah dan sayuran yang kaya serat.

2. Olahraga

Disarankan untuk melengkapi latihan fisik dengan diet. Latihan fisik memperbaiki komposisi tubuh khususnya pengurangan lemak sehingga mengurangi BMI. Olahraga yang disarankan adalah olahraga yang melibatkan sejumlah besar masa tubuh seperti berenang, sepak bola, bola basket, bola voli. Olahraga lain seperti senam atau judo dianjurkan untuk penderita obesitas yang parah.

3. Terapi kognitif

Perawatan perilaku kognitif dalam keluarga dianjurkan untuk mendukung diet dan aktivitas fisik. Teknik yang paling efektif adalah penetapan tujuan, pemantauan diri melalui makanan dan aktivitas fisik. Terapi kognitif dalam keluarga bertujuan untuk mengubah gaya hidup di mana orang tua berperan aktif pada perubahan perilaku pada anak.

2. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diterapkan ketika penurunan berat badan tidak dapat di capai melalui perubahan gaya hidup. Penggunaan obat-obatan adalah pilihan lain terutama pada

penderita obesitas berat dengan kardiometabolik, gangguan hati dan pernafasan. Orlistat adalah satu-satunya obat yang tersedia untuk pengobatan anak-anak dan remaja dengan obesitas yang parah. Beberapa penelitian dengan dosis yang kecil dan jangka waktu yang pendek orlistat berhasil menurunkan berat badan yang signifikan dan mendukung perubahan gaya hidup.

3. Operasi Bariatrik

Operasi adalah jalan terakhir jika penderita obesitas tidak bisa ditangani dengan terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. kriteria penderita obesitas yang harus di operasi adalah BMI ≥ 35 kg/m² dengan salah satu komorbiditi seperti tekanan darah tinggi, gangguan pernafasan pada saat sedang tidur, BMI ≥ 40 kg/m² dengan komorbiditas yang kurang serius.

II.2 Dislipidemia

II.2.1 Pengertian Dislipidemia

Dislipidemia diakui sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular, dislipidemia didefinisikan sebagai profil lipid yang abnormal dalam tubuh termasuk peningkatan kadar trigliserida (TG), peningkatan kolesterol total, peningkatan LDL-C (*Low Density Lipoprotein-Cholesterol*), dan penurunan kadar HDL-C (*High Density Lipoprotein-Cholesterol*). Hasil penelitian menemukan adanya LDL yang berukuran kecil dan padat (*Small Dense LDL*) yang digunakan sebagai parameter untuk pengukuran lipid terkait dengan aterosklerosis sebagai penyebab terjadinya PJK (Li *et al.*, 2017).

Dislipidemia dapat ditentukan menggunakan *National Cholesterol Evaluation Program* (NCEP). Tiga ciri utama dislipidemia pada orang dewasa yaitu : HDL-C <40 mg/dL, TG ≥ 200 mg/dL, dan LDL-C ≥ 160 mg/dL (Sarzynski and Jr, 2015).

II.2.2 Patofisiologi Dislipidemia

Kadar lipid dan lipoprotein yang abnormal dalam plasma merupakan faktor risiko untuk penyakit metabolik dan kardiovaskular. Sel membutuhkan kolesterol dan triasilgliserol (TAG) yang berasal dari makanan dan hati untuk sintesis membran dan energi. Lipid ini beredar dalam darah sebagai partikel lipoprotein, termasuk kilomikron, VLDL, LDL, HDL. Dalam sirkulasi darah kilomikron, VLDL, dan TAG mengalami hidrolisis, dikatalis oleh lipoprotein lipase (LPL), untuk menghasilkan asam lemak bebas (FFA) yang digunakan sebagai sumber energi dalam jaringan, termasuk otot. Kelebihan FFA akan disimpan dalam adiposit dalam bentuk TAG. Kelebihan kalori seperti itu akan mengarah ke ekspansi jaringan adiposa yang tidak terkendali akhirnya mengarah ke obesitas dan komplikasi metabolik seperti dislipidemia yang terkait dengan resistensi insulin. TAG yang tersimpan dalam jaringan adiposa mengalami lipolisis karena ada *Hormon Sensitif Lipase* (HSL), mengarah ke tingkat FFA yang tidak seimbang dalam plasma. dalam jaringan adiposa menunjukkan tingkat lipolisis yang tinggi dan sangat responsif terhadap enzim pemacu lemak tetapi berakibat buruk terhadap lipolisis yang menahan insulin. Selanjutnya resistensi insulin menekan aktivitas LPL, tetapi di adiposit orang obes, transportasi dan serapan FFA akan meningkat sehingga terjadi penumpukan asam lemak bebas dalam jaringan adiposa. Kadar FFA

yang tinggi dalam plasma meningkatkan serapan kedalam hati yang melebihi jumlah normal menyebabkan steatosis dan inflamasi hati. beberapa TAG di ekspor sebagai VLDL, berkontribusi terhadap hipertrigliseridemia (Quehenberger and Dennis, 2012).

II.2.3 Faktor Risiko Dislipidemia

1. Riwayat keluarga (genetik)

Terjadi mutasi gen atau polimorfisme yang terlibat dalam sintesis, transportasi, dan metabolisme lipoprotein merupakan salah satu pencetus terjadinya dislipidemia primer.

2. Faktor usia

Semakin tua usia individu maka fungsi organ tubuh akan semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL-C sehingga bercak perlemakan dalam tubuh semakin meningkat dan menyebabkan kadar LDL-C semakin tinggi.

3. Jenis kelamin

Distribusi lemak dalam tubuh berbeda berdasarkan jenis kelamin. Risiko terjadinya dislipidemia pada pria lebih besar daripada wanita. Hal tersebut bisa terjadi karena pada wanita produktif terdapat efek perlindungan terhadap aterosklerosis dari hormon reproduksi yaitu esterogen.

4. Obesitas

Orang yang obes cenderung memiliki kadar TG dan LDL tinggi akibat dari asupan makanan yang berlebihan. Obesitas pada individu terbukti bersifat

aterogenik, meningkatkan partikel sd-LDL dan meningkatkan apoB.

5. Gaya hidup

Asupan karbohidrat yang tinggi, kebiasaan merokok dan konsumsi minuman yang mengandung alkohol jelas mempengaruhi konsentrasi TG. Selain itu aktivitas fisik yang kurang juga dapat menyebabkan koesterol total meningkat terutama TG (Qi *et al.*, 2015).

II.2.4 Manifestasi Klinik

Kebanyakan pasien asimtomatis selama bertahun-tahun sebelum penyakit yang terbukti secara klinis. Pasien dengan sindrom metabolik mungkin memiliki tiga atau lebih dari berikut : obesitas, dislipidemia aterogenik, hipertensi, resistensi insulin glukosa intoleransi, keadaan protrombotik, atau keadaan proinflamasi. Gejala yang timbul akibat dislipidemia diantaranya adalah palpitasi, berkeringat, cemas, pendek nafas, kehilangan kesadaran atau kesulitan berbicara, sakit perut dan kematian mendadak (dipiro).

II.2.5 Diagnosis Dislipidemia

Dislipidemia pada umumnya tidak memiliki gejala oleh karena itu perlu dilakukan beberapa tes laboratorium dengan tes sederhana pada darah untuk mengetahui kadar kolesterol total dan TG. Dislipidemia didefinisikan jika kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dL, kolesterol LDL ≥ 130 mg/dL, kolesterol HDL < 40 mg/dL dan TG ≥ 150 (Lee *et al.*, 2017).

II.2.6 Low Density Lipoprotein (LDL)

Lipid berasal dari makanan (eksogen) disintesis dalam tubuh (endogen). Lipid sukar larut dalam air, pengangkutannya dalam tubuh berbentuk kompleks dengan protein yang disebut lipoprotein. Lipoprotein tersusun atas inti yang sukar larut (non polar) yang terdiri atas ester kolesterol dan trigliserida serta bagian yang mudah larut (polar) yang terdiri dari protein fosfolipid dan kolesterol bebas.

Klasifikasi lipoprotein didasarkan pada densitas yang menggambarkan ukuran partikel. Semakin besar rasio lipid/protein maka semakin besar ukurannya dan semakin rendah densitasnya. Terdapat lima kelas utama lipoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL). Kilomikron, VLDL dan IDL merupakan partikel yang kaya trigliserida. Kilomikron berfungsi membawa lipid eksogen dari usus ke semua sel, sedangkan VLDL membawa lipid endogen dari hati ke sel. Selain kaya trigliserida, VLDL juga mengandung apolipoprotein B (apoB). Apolipoprotein C (apoC), dan apolipoprotein E (apoE). IDL adalah lipoprotein antara yang terbentuk pada saat konversi VLDL menjadi LDL. Lipoprotein ini hanya terdapat untuk sementara dan tidak dapat dideteksi pada plasma normal.

LDL dibentuk melalui jalur endogen. Hati merupakan sumber utama lipid endogen. Trigliserida dibentuk dari gliserol dan asam lemak yang berasal dari cadangan lemak atau glukosa. Kolesterol dapat berasal dari hati atau dari lipoprotein. Lipid ini dibawa dari hati

dalam bentuk VLDL yang mengandung apoB, apoC, dan apoE. Setelah disekresi VLDL akan mendapat tambahan apoC dari HDL. Pada jaringan perifer, trigliserida VLDL berkurang karena dihidrolisis oleh lipoprotein lipase.

LDL mempunyai densitas 1,019 – 1,063 g/mL dan diameter 20 – 30 nm. Pada elektroforesis kertas atau agarose, LDL mempunyai mobilitas β . Partikel LDL mempunyai inti hidrofobik yang terdiri dari kolesterol ester (35-40%) dengan sedikit trigliserida (8-12%). Lapisan polar permukaan terdiri dari fosfolipid (20-25%), kolesterol bebas (5-10%) dan apolipoprotein B (apo B-100) (20-24%).

LDL merupakan turunan VLDL yang kehilangan inti trigliserida sehingga menghasilkan zat baru dengan berat jenis antara 1019 - 1063 g/mL. Mengukur diameter rata-rata partikel LDL menggunakan *gradient gel electrophoresis* (GGE) dan menemukan LDL kecil dengan diameter $<255 \text{ \AA}$ sebagai LDL padat kecil (*small dense-LDL*). Orang dengan LDL padat kecil menunjukkan pola B sedangkan orang yang LDL-nya berdiameter $>255 \text{ \AA}$ menunjukkan pola A. Terdapat korelasi kuat antara ukuran partikel LDL yang diukur dengan GGE dan densitas yang diukur dengan ultra sentrifugasi gradien. Saat ini informasi mengenai LDL didapat dari komposisi lipoprotein. LDL padat kecil mengandung kolesterol dalam jumlah sedikit dan kaya apoB. Kita dapat melakukan identifikasi adanya LDL padat kecil pada individu karena pada orang tersebut menunjukkan kadar apoB yang meningkat walaupun kadar kolesterol LDL normal. Selain itu dapat juga digunakan dengan cara melakukan pembagian antara kolesterol LDL dan kadar apoB. Nilai

hasil pengrasioan yang $< 1,2$ menunjukkan adanya LDL padat kecil (Pusparini, 2006).

II.2.7 Apolipoprotein B (Apo B)

ApoB memainkan peran penting dalam metabolisme lipoprotein. Dalam sirkulasi, setiap partikel dari lipoprotein aterogenik seperti kilomikron, VLDL, IDL, dan LDL membawa satu molekul apoB, sehingga tingkat apoB secara langsung terkait dengan kadar lipid yang tinggi termasuk TG, TC dan LDL-C. ApoB dibagi menjadi apoB-100 dan apoB-48 menurut ukuran molekulnya. ApoB-100 dan apoB-48 dikodekan oleh gen apoB mengandung 29 ekson dan 28 intron dengan panjang total 48 kb, dan terletak dilengan pendek kromosom pada manusia (p23-24). Gen apoB sangat polimorfik, dan ada lebih dari 5000 situs polimorfik disekitar gen apoB (Niu *et al.*, 2017).

II.2.8 Penanganan Dislipidemia

Ada beberapa cara untuk penanganan dislipidemia, yaitu :

1. Terapi non farmakologi

Perubahan gaya hidup adalah langkah awal dalam penanganan dislipidemia pada semua individu, termasuk diet dengan cara membatasi asupan makanan, hindari rokok, minuman yang mengandung alkohol, aktivitas fisik seperti olah raga, dan pengelolaan stres yang baik telah terbukti efektif dalam penanganan dislipidemia. Terapi ini membutuhkan banyak motivasi dari pasien dan keluarganya. Karena itu keterlibatan dokter dan ahli gizi

sangat membantu untuk menjelaskan perubahan gaya hidup terkait dengan dislipidemia (Chandra, 2014).

2. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi dengan obat-obatan digunakan pada individu yang gagal dalam melakukan perubahan gaya hidup. Berikut obat-obatan yang bisa digunakan untuk terapi dislipidemia, yaitu (Chandra *et al.*, 2014) :

1. Statin

Statin adalah obat yang paling efektif menurunkan kadar LDL-C. Statin bekerja dengan cara menghambat 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA reduktase) menghambat sintesis kolesterol dalam hati, mengarah ke peningkatan reseptor LDL-C, selanjutnya peningkatan pembersihan partikel LDL dan VLDL, sehingga terjadi penurunan kadar kolesterol dalam hati.

2. Fibrat

Obat golongan fibrat dapat menurunkan kadar TG 20-50% dan meningkatkan kadar HDL-C 10-20%. Fibrat juga dapat merubah partikel LDL yang kecil dan ringan menjadi partikel LDL yang besar dan berat. Fibrat bekerja melalui Peroxisom Proliferasi Receptor- α (PPAR- α) yang bertanggung jawab untuk pleiotropic non lipid pada fungsi endotel, peradangan vaskular, dan jalur fibrinolitik.

3. Niasin

Obat ini dapat menurunkan kadar LDL, VLDL, TG, dan meningkatkan kadar HDL. Efek utamanya adalah menurunkan produksi asam lemak bebas yang dilepaskan dari jaringan adiposa.

4. Asam lemak omega-3

Minyak ikan yang berasal dari laut, dihasilkan dalam bentuk asam rantai panjang yaitu asam Eicosa Pentaenoic Acid (EPA) dan asam Docosa Hexaenoic Acid (DHA) yang dapat menurunkan kadar TG pada pasien hipertrigliseridemia berat.

5. Ezetimibe

Adalah obat yang dapat menghambat penyerapan kolesterol di usus. Ezetimibe bekerja dengan cara mengganggu pengangkutan kolesterol ke hati, mencegah pengangkutan misel ke dalam usus, dan meningkatkan pembersihan kolesterol dalam darah.