

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Obesitas

II.1.1 Definisi dan Klasifikasi Obesitas

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan energi dan energi yang dikeluarkan. Asupan energi yang masuk lebih tinggi dibanding energi yang dikeluarkan. Konsumsi makanan sumber energi dan lemak tinggi menyebabkan asupan energi menjadi lebih tinggi. Sedangkan pengeluaran energi yang rendah disebabkan karena kurangnya aktivitas fisik dan *sedentary life style* (Dumith dkk, 2011). Obesitas maupun kelebihan bobot badan dapat menjadi faktor resiko penyakit karena gangguan metabolik seperti, penyakit jantung koroner, stroke iskemia dan diabetes mellitus tipe 2 (WHO, 2015).

Bila energi dalam jumlah besar (dalam bentuk makanan) yang masuk ke dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, maka bobot badan akan bertambah dan sebagian besar kelebihan energi tersebut akan di simpan sebagai lemak. Untuk setiap kelebihan energi sebanyak 9,3 kalori yang masuk ke tubuh, kira-kira 1 gram lemak akan disimpan. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan rongga intraperitoneal, walaupun hati dan jaringan tubuh lainnya seringkali menimbun cukup lemak pada orang obesitas. Perkembangan obesitas pada orang dewasa juga terjadi akibat penambahan jumlah adiposit dan peningkatan ukurannya. Seseorang dengan obesitas yang ekstrem dapat memiliki adiposit sebanyak empat kali normal, dan setiap adiposit memiliki lipid dua

kali lebih banyak dari orang yang kurus (Guyton Arthur & Hall, 2007).

Ada beberapa teknik untuk mengukur akumulasi lemak, yaitu: Indeks Massa Tubuh (IMT) = (bobot badan dalam kilogram / tinggi badan dalam meter²), pengukuran lipatan kulit (*skinfold measurements*), lilitan tubuh (yang sering dipakai ialah rasio lilitan pinggul terhadap panggul) (Guyton Arthur & Hall, 2007).

Dalam penelitian ini, peneliti mengacu kepada pengertian obesitas menurut Departemen Kesehatan RI, 2003 yaitu bahwa untuk kategori bobot badan lebih nilai IMT 25.1-27.0 kg mm², obesitas tingkat I nilai IMT 27,1-29,9 kg m² dan obesitas tingkat II nilai $IMT \geq 30,0 \text{ kg m}^2$.

Tabel II.1
Klasifikasi Obesitas berdasarkan IMT untuk Asia Pasifik
(WHO, 2000)

No	Klasifikasi	Keterangan IMT
1.	Underweight	$< 18,5 \text{ kg m}^2$
2.	Normal	$18,5\text{-}22,9 \text{ kg m}^2$
3.	Overweight	$23\text{-}24,9 \text{ kg m}^2$
4.	Obesitas	$>25 \text{ kg m}^2$

II.1.2 Etiologi

Obesitas bisa disebabkan oleh beberapa faktor yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik diwariskan dari orang tua yang merupakan penderita obesitas. Sedangkan dari aspek lingkungan ada beberapa faktor yang menjadi pencetus terjadinya obesitas. Peningkatan konsumsi makanan cepat saji (*fast food*), kurangnya aktivitas fisik, pengaruh iklan, status sosial ekonomi, program diet, usia, dan jenis kelamin merupakan faktor-faktor yang berkontribusi pada perubahan keseimbangan energi dan berujung pada kejadian obesitas (Barasi, 2007).

Remaja yang memiliki ayah dan ibu dengan status obesitas akan beresiko lebih besar menjadi obesitas dibandingkan dengan remaja yang memiliki ayah dan ibu non-obesitas. Pola makan orang tua akan mempengaruhi pola makan anak dan gaya hidup yang sama dalam keluarga. Keluarga mewariskan kebiasaan pola makan dan gaya hidup yang bisa berkontribusi terhadap kejadian obesitas. Keluarga akan berbagi kebiasaan yang sama dari mulai pola makan hingga aktivitas fisik, sehingga hubungan antara gen dan lingkungan saling berkaitan (Kurdanti dkk, 2015).

II.1.3 Patofisiologi Obesitas

Obesitas merupakan suatu gangguan keseimbangan energi. Keseimbangan ini dijaga oleh lipostat, yang bisa mendeteksi kuantitas cadangan energi (jaringan adiposa) dan meregulasi asupan makanan serta penggunaan energi. Proses pengaturan penyimpanan energi terjadi melalui sinyal – sinyal eferen yang berpusat di

hipotalamus yang didapatkan dari perifer seperti jaringan adiposa, usus dan jaringan otot. Sinyal – sinyal tersebut dibagi menjadi 2 kategori yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptide gastrointestinal yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang di atur oleh leptin dan insulin sebagai regulator keseimbangan energi dalam tubuh (DiPiro et al., 2011).

Leptin merupakan sejenis sitokin yang disekresi oleh sel adiposa, berfungsi untuk meregulasi asupan makanan dan penggunaan energi. Efek leptin adalah untuk mengurangi pengambilan makanan dan meningkatkan penggunaan energi. Sekresi leptin akan dipengaruhi oleh banyaknya jumlah adiposa. Jaringan adiposa dalam jumlah banyak akan menstimulasi sekresi leptin. Leptin akan berikatan dengan reseptor leptin di hipotalamus. Terdapat dua jenis neuron. Neuron yang sensitif terhadap leptin menghasilkan neuropeptida yang memicu nafsu makan (orexigenic), neuropeptida Y (NPY) dan protein agouti-related (AgRP). Neuron dengan reseptor leptin yang satu lagi menghasilkan peptida yang menghambat nafsu makan (anorexigenic), hormon alpha-melanocyte stimulating (α -MSH) dan transkrip yang berhubungan dengan kokain- dan amfetamin- (CART). Kerja neuropeptida anoreksigenik dan oreksigenik ditunjukkan dengan berikatan pada set reseptor lain, yang paling utama adalah reseptor NPY dan reseptor melanokortin 4 (MC4R), di mana AgRP dan α -MSH masing-masing berikatan. Pengikatan leptin mengurangi asupan makanan dengan cara menstimulasi produksi

α -MSH dan CART (peptida anoreksigenik) dan menghambat sintesis NPY dan AgRP (peptida oreksigenik) (Kumar dkk, 2013). Keadaan yang sebaliknya berlaku apabila cadangan lemak tubuh tidak adekuat: sekresi leptin berkurang dan pengambilan makanan meningkat. Pada individu dengan bobot badan yang stabil, proses ini dalam keadaan seimbang (Kumar dkk, 2013).

II.1.4 Pencegahan dan Pengobatan Obesitas

Ada beberapa hal yang bisa dilakukan sebagai pencegahan dari obesitas tersebut. Mengatur asupan energi dan menerapkan pola makan seimbang akan mengurangi faktor resiko obesitas. Pembatasan dan pengurangan konsumsi *fastfood/junkfood* dapat mencegah terjadinya obesitas. Kemudian pola hidup sehat seperti melakukan aktivitas fisik menjadi salah satu faktor penting dalam menjaga keseimbangan energi dalam tubuh. Aktivitas fisik yang cukup akan membakar kalori yang berada dalam tubuh sehingga tidak terjadi penumpukan lemak yang berlebihan di dalam tubuh (Junita, 2016). Penatalaksanaan obesitas dapat dilaksanakan untuk mencegah terjadinya komplikasi dari obesitas.

Penatalaksanaan obesitas bisa dilakukan dengan dua tahap, yaitu tahap nonfarmakologi dan tahap farmakologi. Tahap nonfarmakologi merupakan tahapan dengan mengubah gaya hidup seperti mengatur pola makan yang benar, pola aktivitas fisik yang benar serta modifikasi perilaku. Pola makan dan aktivitas fisik yang sehat dapat diterapkan jangka panjang untuk mempertahankan bobot badan tetapi tidak menghambat pertumbuhan dan perkembangan tubuh (Sjarif dkk, 2014). Tahap farmakologi berupa penggunaan obat yang

dapat diterapkan dengan persyaratan pada anak dan remaja obes yang mengalami penyakit penyerta dan tidak memberikan respons pada terapi konvensional (Sjarif dkk, 2014). Secara umum farmakoterapi untuk obesitas dikelompokkan menjadi tiga, yaitu penekan nafsu makan (sibutramin), penghambat absorpsi zat-zat gizi (orlistat), dan rekombinan leptin untuk obesitas karena defisiensi leptin bawaan, serta kelompok obat untuk mengatasi komorbiditas (metformin) (Sjarif dkk, 2014). Pemberian sibutramin juga tidak menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan. Pada tahun 2010 FDA merekomendasikan penghentian pemberian sibutramin dan menginstruksikan produsen agar menarik sibutramin dari pasar (Sjarif dkk, 2014). Review sistematik mengenai penggunaan metformin untuk obesitas pada anak dan remaja memperoleh hasil penggunaan metformin jangka pendek memberikan efek penurunan IMT dan resistensi insulin pada anak dan remaja obes dengan hiperinsulinemia (Park dkk, 2009), tetapi belum cukup bukti untuk menyatakan bahwa obat tersebut dapat berperan dalam tata laksana *overweight* atau obesitas tanpa hiperinsulinemia (Brufani dkk, 2013).

II.2 Inflamasi

II.2.1 Definisi Inflamasi

Dalam arti yang paling sederhana, inflamasi adalah suatu respon protektif yang ditujukan untuk menghilangkan penyebab awal jejas sel serta membuang sel dan jaringan nekrotik yang diakibatkan oleh kerusakan sel (Barros, 2004).

Gejala inflamasi dini ditandai oleh pelepasan berbagai mediator sel mast setempat seperti histamine dan bradikinin. Kejadian ini disertai dengan aktivasi komplemen, system koagulasi, sel – sel inflamasi dan sel endotel yang masing masing melepas mediator yang menimbulkan efek sistemik seperti panas, neutrofilia, dan protein fase akut. Proses inflamasi akan berjalan terus sampai antigen dapat disingkirkan. (Silalahi, 2013).

Penyebab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia, dan pengaruh fisika. Tujuan akhir dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma dan fagosit ke tempat yang mengalami cedera atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan agen yang masuk, membersihkan debris dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin, 2008).

II.2.2 Inflamasi Pada Obesitas

Radikal bebas oksigen atau sering juga disebut *Reactive Oxygen Species* (ROS) dibentuk sebagai hasil samping metabolisme seluler aerobik dan produksinya diamplifikasi oleh beberapa kondisi stres. Kadar ROS yang tinggi dapat merusak sel. *Reactive Oxygen Species* meliputi radikal superoksida, hidroksil, peroksil, dan molekul hidrogen peroksida H_2O_2 . *Reactive Oxygen Species* dapat memodifikasi protein seluler, lipid dan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) sehingga mengubah fungsi sel. Kadar ROS tinggi merupakan kunci utama dalam mekanisme inisiasi dan progresi penyakit degeneratif (Susantiningih, 2015).

Pada keadaan obesitas bisa memicu timbulnya keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh (Susantiningsih, 2015). Obesitas dapat meningkatkan lipogenesis, peningkatan jumlah insulin, menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadinya resistensi insulin, akumulasi trigliserida, serta meningkatkan apoptosis adiposit. Obesitas akhirnya meningkatkan pelepasan ROS dan akan menyebabkan suatu kondisi yang disebut stres oksidatif (Susantiningsih, 2015).

Mekanisme inflamasi pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokine dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh. Bukti menunjukkan bahwa secara keseluruhan, dibandingkan dengan makrofag, sel-sel lemak memiliki kapasitas sama atau lebih besar dari sel-sel inflamasi, dan telah diamati bahwa terjadi peningkatan faktor-faktor yang dikeluarkan oleh adiposit pada inflamasi sistemik. Jaringan adiposa obesitas mengaktifkan CD8 (+) T-sel, yang kemudian mengakibatkan perekrutan dan aktivasi makrofag dalam jaringan ini. CD8 (+) T-sel memainkan peran penting dalam inisiasi adiposa (Nishimura dkk, 2009).

II.3 CRP

C-Reactive Protein adalah globula alfa abnormal yang cepat timbul dalam serum penderita dengan penyakit karena infeksi atau karena sebab lain. Protein ini terdapat dalam darah orang yang sehat. *C-Reactive Protein* dalam plasma diproduksi oleh sel hepatosit hati terutama dipengaruhi oleh *Interleukin 6* (IL-6). *C-Reactive Protein* merupakan marker inflamasi yang diproduksi dan dilepas oleh hati dibawah rangsangan sitokin-sitokin seperti IL-6, Interleukin 1 (IL-1), dan Tumor Necrotizing Factor α (TNF- α). Sintesa CRP di hati berlangsung sangat cepat apabila telah mendapat rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5mg/L selama 6-8 jam dan mencapai puncak sekitar 24-48 jam. Waktu paruh dalam plasma adalah 19 jam dan menetap pada semua keadaan sehat dan sakit, sehingga satu-satunya penentu konsentrasi CRP di sirkulasi adalah menghitung sintesa IL-6 dengan demikian menggambarkan secara langsung intensitas proses patologi yang merangsang produksi CRP. Eisenhardt dkk pada tahun 2009, menemukan bahwa ada dua bentuk *C-Reactive Protein*. bentuk pentamer (pCRP) yang dihasilkan oleh sel hepatosit sebagai reaksi fase akut dalam respon terhadap infeksi, inflamasi dan kerusakan jaringan. Bentuk monomer (mCRP) berasal dari pentamer CRP yang mengalami disosiasi dan mungkin dihasilkan juga oleh sel-sel ekstrahepatik seperti otot polos dinding arteri, jaringan adiposa dan makrofag (Silalahi, 2013).

II.4 Inflamasi, Hs-CRP, HDL dan Obesitas

Obesitas akan berkaitan dengan indikator-indikator penanda inflamasi seperti CRP. Inflamasi yang muncul berhubungan dengan

peningkatan resiko penyakit degeneratif seperti penyakit diabetes dan penyakit kardiovaskular. Resiko ini akan semakin meningkat pada individu yang menderita sindrom metabolik (Yerizel dkk, 2015). CRP merupakan penanda inflamasi sebagai respon terhadap berbagai rangsangan inflamasi baik inflamasi akut (infeksi) maupun kronik (Hendrika dkk, 2016).

Pada individu yang mengalami obesitas, akan mengalami peningkatan kadar CRP yang merupakan indikator terhadap gangguan metabolik dan beresiko terkena penyakit kardiovaskular (Yerizel dkk, 2015). *C-Reactive Protein* merupakan suatu prediktor untuk mengetahui penyakit kardiovaskular, dimana penyakit kardiovaskular akan berhubungan dengan kadar HDL yang rendah (Rachmawati, 2014). Berdasarkan penelitian yang dilakukan dalam sebuah populasi didapatkan peningkatan kadar CRP diikuti dengan penurunan kadar kolesterol HDL. Penelitian di Semarang juga menunjukkan peningkatan kadar CRP berhubungan dengan peningkatan IMT dan persen lemak tubuh, tetapi tidak ada hubungannya dengan peningkatan profil lipid, kecuali HDL yang berbanding terbalik dengan CRP (Mexitalia dkk, 2009).

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan adanya hubungan antara asupan asam lemak jenuh dengan lingkar pinggang, kadar trigliserida dan kadar HDL serta terdapat hubungan antara asupan kolesterol dan kadar HDL yang rendah. Hal ini terjadi karena asupan makanan tinggi lemak dapat menyebabkan peningkatan lemak visceral pada obesitas sentral. Asupan lemak berlebih akan mempengaruhi jaringan adiposa terutama lemak visceral untuk mengekspresikan

respon terhadap berbagai rangsangan salah satunya adalah peningkatan pengeluaran asam lemak bebas oleh jaringan adiposa yang dapat merangsang peningkatan sekresi VLDL di hepar yang selanjutnya akan menghasilkan peningkatan trigliserida, LDL, dan penurunan HDL (Hao dkk, 2011).

Makanan yang tinggi lemak akan menyebabkan kadar LDL dan kolesterol di sirkulasi meningkat. Peningkatan itu akan memicu pengeluaran HDL dari hati untuk mengangkut kolesterol di sirkulasi (reverse cholesterol transport). HDL ini diesterifikasi menjadi ester kolesterol yang dapat langsung dibawa ke hati untuk langsung diekskresi atau ditukar dengan trigliserida dari VLDL dan kilomikron. Ketika ester kolesterol berlebih, HDL yang kaya akan trigliserida (HDL densitas rendah) dipecah oleh lipase hepatik sehingga menurunkan kadar HDL yang bersirkulasi. Akibatnya proses *reverse cholesterol transport* berkurang dan kadar kolesterol dalam sirkulasi dan jaringan meningkat. Pada suatu kondisi, peningkatan kadar kolesterol berlebih di sirkulasi menyebabkan suatu reaksi abnormal yang menyebabkan aktivasi makrofag scavenger. Makrofag ini bertugas untuk membersihkan kolesterol dan HDL densitas rendah dari sirkulasi dengan cara fagositosis. Makrofag yang penuh dengan kolesterol selanjutnya akan menjadi sel busa yang menyebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF α). Aktivasi sitokin pro inflamasi ini merupakan tanda awal terjadinya peradangan. Peradangan yang berlanjut akan menyebabkan pengeluaran CRP dari hati (Rachmawati, 2014). Mekanisme ini juga mendukung hasil penelitian yang menunjukkan remaja dengan kadar HDL yang rendah berisiko 1,2 kali lebih besar

meningkatkan kadar CRP dibandingkan remaja dengan kadar HDL normal (Cruz dkk, 2013). Penurunan HDL sebanyak 1 mg/dl dapat meningkatkan risiko terhadap penyakit jantung koroner sebesar 2-3% (Colpo, 2005).