

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Obesitas Sentral

Obesitas adalah peningkatan berat badan karena akumulasi lemak yang berlebihan di didalam tubuh yang melebihi dari kebutuhan fisik maupun skeletal. Obesitas sentral disebut juga dengan obesitas abdominal atau *visceral* dimana terdapat penumpukan lemak di area sekitar pinggang dan tubuh bagian atas, yang sering dijumpai pada laki-laki. Obesitas tipe ini memiliki prognosis dan mortalitas yang lebih buruk dibandingkan dengan obesitas tipe *gynoid* (Dorland, 2012).

Dikatakan obesitas sentral apabila lingkaran pinggang yang berdasarkan jenis kelamin maupun etnis tertentu khususnya untuk wilayah Jepang, Cina, dan Asia Selatan termasuk Indonesia melebihi  $\geq 90$ cm pada laki-laki dan  $\geq 80$  pada perempuan. Kriteria ini penting untuk menentukan seseorang mempunyai sindrom metabolik ataupun tidak. Untuk dapat dikatakan mengalami sindrom metabolik harus memenuhi kriteria obesitas sentral dan ditambah dengan dua dari empat faktor seperti peningkatan *triglycerid*, penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan tekanan darah, peningkatan gula darah puasa (telah terdiagnosis diabetes melitus tipe 2) (*International Diabetes Federation*, 2006).

### A.1. Klasifikasi

Tipe obesitas ada bermacam-macam, salah satunya berdasarkan distribusi lemak tubuh dan bentuk tubuh. Berikut ini pengelompokkannya menurut Patidar (2013):

#### a. *Gynoid*

Obesitas tipe *gynoid* mirip berbentuk seperti pir. Lemak terdistribusi secara merata dan cenderung ke bagian perifer seperti pada perut, paha, pantat, dan kaki. Penderita obesitas *gynoid* kurang beresiko untuk mengembangkan penyakit kronis terkait dengan obesitas. Organ vital yang dapat terpengaruh seperti ginjal, uterus, *intestinum*, dan *vesika urinaria*.

#### b. *Android*

Obesitas tipe *android* atau disebut obesitas sentral berbentuk seperti buah apel. Pada bahu, wajah, lengan, leher, dada dan bagian atas abdomen terlihat tampak membesar. Bagian *extremitas* bawah seperti pinggul, paha dan kaki lebih kecil dibandingkan dengan proporsi *extremitas* atas. Organ dalam yang terpengaruh adalah jantung, hati, ginjal dan paru-paru. Jenis obesitas ini ditemukan lebih sering pada laki-laki daripada perempuan. Pada perempuan setelah melahirkan ataupun sedang mendapatkan terapi hormon untuk gangguan menstruasi lebih rentan terhadap jenis obesitas ini. Selain itu obesitas ini merupakan faktor risiko untuk kerusakan jantung dan penyakit jantung karena kolesterol tinggi.

Tabel 2. Klasifikasi Obesitas yang direkomendasikan oleh Asia-Pasifik Task Force

Klasifikasi	BMI/IMT(kg/m <sup>2</sup> )	Lingkar pinggang ( <i>waist circumference</i> )	
		<90cm (laki-laki) <80cm (perempuan)	≥90cm (laki-laki) ≥80cm (perempuan)
Underweigh	<18,50	Rendah*	Rata-rata
Normal	18,50 – 22,9	Rata-rata	Meningkat
<i>Overweight</i>	≥23		
Beresiko	23,0 - 24,9	Meningkat	Sedang
Obese I	25,0 – 29,9	Sedang	Berat
Obese II	≥30	Berat	Sangat Berat

\*Peningkatan resiko masalah klinis lainnya

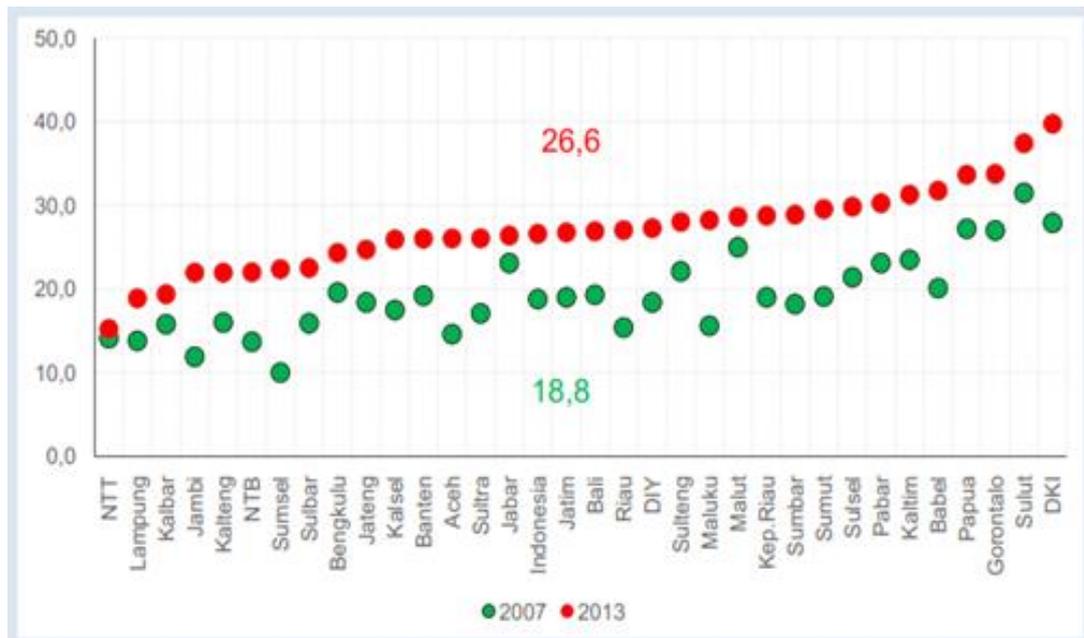
(Sumber: *Western Pacific Region of World Health Organization*, 2000)

*Body mass index* (BMI) didefinisikan sebagai berat badan dibagi tinggi badan kuadrat (kg/m<sup>2</sup>). Karena didasarkan hanya pada berat badan dan tinggi badan, BMI tidak mengukur lemak tubuh secara langsung. Sebagai ukuran tidak langsung dari obesitas, BMI memiliki beberapa kelemahan karena presentasi lemak tubuh meningkat seiring dengan bertambah usia, sedangkan massa otot cenderung berkurang, tapi berat badan dan tinggi badan seseorang tidak selalu mencerminkan perubahan lemak tubuh dan massa otot. Beberapa orang tua yang obesitas tapi memiliki massa otot yang rendah memiliki nilai BMI normal atau bahkan rendah (Rothman, 2008).

*Waist circumference* (WC) adalah salah satu pengukuran antropometri sederhana untuk mengukur lemak *intra-abdominal* dan lemak total. Parameter obesitas sentral yang sering digunakan seperti WC dan *Waist to hip ratio* (WHR). Rasio pinggang-pinggul merupakan pengukuran sejumlah lemak yang berada

pada pinggang dan pinggul. Rasio pinggang-pinggul yang normal pada laki-laki adalah  $\leq 0,95$  sedangkan pada perempuan  $\leq 0,80$  (Misra *et.al.*, 2009).

Tabel 3. Proporsi Obesitas Sentral :2007-2013  
(Lingkar Perut: Laki-laki>90cm, Perempuan>80cm)



(Sumber: Riset Kesehatan Dasar Nasional, 2013)

Dapat disimpulkan dari Riskesdas bahwa prevalensi obesitas sentral mengalami kenaikan pada tahun 2013.

Tabel 4. Prevalensi obesitas pada penduduk umur 15 tahun keatas menurut statistik, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) Tahun 2013

Karakteristik responden	Obesitas sentral LP: L>90cm, P>80cm
<b>Kelompok umur</b>	
• 15-24	13,3
• 25-34	26,1
• 35-44	34,6
• 45-54	37,6
• 55-64	31,1
• 65-74	24,3
• 75+	16,9
<b>Jenis kelamin</b>	
• Laki-laki	15,2
• Perempuan	19,0
<b>Pendidikan</b>	
• Tidak pernah sekolah	16,6
• Tidak tamat SD	25,6
• Tamat SD	24,7
• Tamat SLTP	21,7
• Tamat SLTA	27,2
• Tamat D1-D3/PT	47,2
<b>Pekerjaan</b>	
• Tidak bekerja	26,2
• Pegawai	34,6
• Wiraswasta	36,7
• Petani/nelayan/buruh	16,9
• Lainnya	30,6
<b>Tempat tinggal</b>	
• Perkotaan	30,1
• Pedesaan	21,5

(Sumber: Riset Kesehatan Dasar DIY, 2013)

Tabel 5. Prevalensi obesitas sentral pada penduduk umur 15 tahun keatas menurut kabupaten/kota, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) Tahun 2013

Kabupaten/Kota	Obesitas sentral LP: L>90cm, P>80cm
Kulon Progo	24,4
Bantul	26,1
Gunung Kidul	18,8
Sleman	19,8
Kota Yogyakarta	39,6
Daerah Istimewa Yogyakarta	27,3

(Sumber: Riset Kesehatan Dasar DIY, 2013)

Kabupaten Bantul menempati peringkat ke 2 tertinggi prevalensi obesitasnya dibandingkan dengan kabupaten/kota di Daerah Istimewa Yogyakarta

#### A.2.Patofisiologi

Mekanisme terjadinya sindrom metabolik dan komponennya (obesitas sentral) sangat kompleks dan tidak sepenuhnya diketahui (*International Diabetes Federation*, 2006).

Pengaturan nafsu makan tampak sebagai dasar obesitas pada kebanyakan orang. Regulasi nafsu makan diatur oleh dua komponen utama yaitu sistem saraf pusat (SSP) terutama hipotalamus dan jaringan perifer seperti usus dan jaringan adiposa.

##### a. Hipotalamus

*Hipotalamus* dapat memberikan respon terhadap *leptin* yang dikeluarkan oleh *adiposit*. Impuls yang berasal dari korteks (melihat, mencium, dan mencicipi makanan) dan rangsangan saraf perifer seperti distensi *gaster* akan mengirim umpan balik negatif ke hipotalamus melalui saraf *afere*n *vagal*. Impuls yang berasal dari aliran darah, saraf perifer, dan korteks akan melalui *nucleus arcuata*

dankembali ke sistem saraf pusat (SSP) dan perifer sehingga akan merangsang atau menekan rasa lapar dan (Frantzides *et.al.*, 2016).

*b. Leptin*

*Leptin* dapat menghambat nafsu makan dan meningkatkan pemanfaatan kalori melalui hipotalamus. *Leptin* dapat meningkatkan sekresi inhibitor nafsu makan hipotalamus seperti pro-hormon *proopiomelanokortin*, dan kokain-amfetamin *peptida*. Selain itu *leptin* dapat bekerja sebagai penghambat pelepasan stimulator nafsu makan dari hipotalamus yang berupa *neuropeptide Y*, protein *agouti*, dan *orexin A* dan *B*. Orang gemuk berada dalam keadaan resistensi *leptin* relatif dan tidak merespon secara memadai terhadap peningkatan *leptin* (Frantzides *et.al.*, 2016).

*c. Gut-derived hunger signals*

*Ghrelin* yang disekresikan terutama oleh *abdomen*, bertindak baik secara langsung maupun tidak langsung melalui saraf vagus dari hipotalamus untuk meningkatkan nafsu makan. *Triiodothyronine* (T3) meningkatkan nafsu makan, tapi hipertiroidisme biasanya menyebabkan penurunan berat badan sekunder karena pengeluaran energi meningkat (Frantzides *et.al.*, 2016).

*d. Gut-derived satiety signals*

*Peptida YY* disekresi oleh *intestinum distal* dan bekerja pada hipotalamus untuk mengurangi nafsu makan. *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *oxyntomodulin* diproduksi di dalam *intestinum* dan otak. GLP-1 serta *oxyntomodulin* menghambat nafsu makanan. *Cholecystokinin* dilepaskan dari *intestinum* setelah makan dan bertindak untuk menghambat nafsu makan.

Polipeptida pankreas dilepaskan setelah makan oleh sel-sel pulau pankreas dan mengurangi asupan makanan (Frantzides *et.al.*,2016).

### A.3.Etiologi

Menurut *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), obesitas dapat disebabkan oleh banyak faktor yaitu:

#### a. Ketidakseimbangan penggunaan energi

Ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi, keadaan keseimbangan energi positif terjadi dan konsekuensinya adalah peningkatan massa tubuh, proporsi lemak tubuh yang awalnya 60% menjadi 80%. Sebaliknya, ketika pengeluaran energi melebihi asupan energi, keadaan keseimbangan energi negatif terjadi konsekuensinya adalah hilangnya massa tubuh (Hill *et.al.*, 2012).

#### b. Gaya hidup sedenterian

Orang yang memiliki gaya hidup sedentari lebih mungkin untuk mengalami peningkatan berat badan karena tidak ada pembakaran kalori yang berasal dari makanan dan minuman . Gaya hidup sedenterian juga menimbulkan risiko penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, diabetes, kanker *colon*, dan masalah kesehatan lainnya (Ladabaum *et.al.*, 2014).

### A.4.Faktor resiko

#### a. Usia

Usia antara 20 hingga 70 tahun, akan terjadi penurunan progresif massa otot sekitar 40% dan kenaikan massa lemak. Karena hilangnya otot rangka, selain itu metabolisme basal mengalami penurunan 2-3% per dekade setelah usia 20 tahun, dan saat usia memasuki 50 tahun penurunannya menjadi 4% per

dekade. Sehingga akan terjadi penurunan intensitas dan durasi aktivitas fisik (Vliegen *et.al.*, 2012).

b. Merokok

Meskipun perokok memiliki rata-rata BMI yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok, perokok berat memiliki profil distribusi lemak pada perut (obesitas sentral) yang lebih tinggi dibandingkan dengan perokok ringan (Kim *et.al.*, 2012).

c. Pola tidur

Durasi tidur yang pendek pada individu non-obesitas memiliki risiko untuk mengalami obesitas (Mendoza *et.al.*, 2013).

d. Riwayat keluarga dan gen

Adanya hubungan positif antara obesitas maternal pada pre-kehamilan ataupun saat kehamilan dengan peningkatan BMI pada anak dikemudian hari (Kanciruk *et.al.*, 2014).

Variasi dalam gen *Fat mass and Obesity-associated* (FTO) terkait dengan obesitas. Namun, mekanisme neurobiologis yang mendasari varian genetik yang mempengaruhi obesitas, perilaku, dan otak tidak diketahui. Pada penelitian manusia varian FTO dapat berinteraksi dengan varian pada gen *ankyrin repeat and kinase domain containing 1* (ANKK1 dan ini berhubungan dengan obesitas (Sevgi *et.al.*, 2015).

Polimorfisme K153R dan A55T dari gen *myostatin* dikaitkan dengan obesitas perifer dan obesitas sentral pada non-diabetes. Peningkatan ekspresi *myostatin* pada otot rangka dikaitkan dengan massa otot yang lebih rendah, penurunan

ukuran serat dan jumlah *myonuclear*, penurunan massa otot jantung, dan peningkatan lemak pada mencit jantan, sehingga *myostatin* memiliki peran sebagai inhibitor penting pada massa otot rangka dan mempengaruhi jaringan adiposa (Bhatt. *et.al*, 2012).

c. Gangguan hormonal

Gangguan hormon dapat meliputi:

1) Hipotiroidisme

Hipotiroidisme menyebabkan peningkatan berat badan karena penurunan tingkat metabolisme basal dan *thermogenesis* (Longhi and Radetti, 2013).

2) Sindrom *Cushing*

Hiperkortisolisme dapat mempengaruhi akumulasi dan pematangan adiposit, Hal ini dapat akan menyebabkan penambahan berat badan (Rodriguez, 2015).

3) *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

Penelitian telah menunjukkan bahwa wanita dengan PCOS 50-60% diantaranya memiliki distribusi lemak tubuh pada perut (obesitas sentral). Adanya hubungan yang kompleks antara obesitas, resistensi insulin dan kelainan endokrin pada PCOS (Kandarakis, 2007).

A.5. Manifestasi klinis

a. Paru

Kelebihan jaringan adiposa di sekitar tulang rusuk, perut dan di rongga *visceral* akan memberikan beban ke dinding dada dan mengurangi kapasitas residual fungsional. Kapasitas residual fungsional yang rendah akan meningkatkan risiko keterbatasan aliran udara ekspirasi dan penutupan saluran

pernafasan. Penutupan jalan napas atau *bronkokonstriksi* selama pernafasan tidal dikaitkan dengan saturasi oksigen arteri yang rendah. Sehingga pada orang gemuk kecenderungan mudah mengalami sesak nafas dan gangguan pernafasan (Salome *et.al.*, 2008).

b. Tulang

Pada orang gemuk terjadi peningkatan diferensiasi *adiposit* dan akumulasi lemak akan tetapi diferensiasi *osteoblas* dan pembentukan tulang akan berkurang. Obesitas dikaitkan dengan peradangan kronis. Peningkatan sirkulasi sitokin proinflamasi pada obesitas dapat mempromosikan aktivitas *osteoklas* dan resorpsi tulang melalui memodifikasi aktivator reseptor *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells* (NF- $\kappa$ B). Asupan makanan tinggi lemak dapat mengganggu penyerapan kalsium usus sehingga menurunkan ketersediaan kalsium untuk pembentukan tulang. Maka dari itu rentan terjadi osteoporosis (Cao, 2011).

c. Jantung

Fungsi jaringan adiposa sebagai organ endokrin dengan mengeluarkan beberapa protein imunomodulator dikenal sebagai *adipokine*. Obesitas menyebabkan peningkatan ekspresi proinflamasi *adipokine* dan penurunan ekspresi anti-inflamasi *adipokine*. Ketidakseimbangan adipokine ini dianggap sebagai peristiwa penting dalam terjadinya disfungsi metabolik sistemik dan penyakit kardiovaskular (Nakamura, 2014).

## A.6.Komplikasi

### a. Hipertensi arterial

Hipertensi ini terjadi dikaitkan dengan retensi natrium ginjal dan gangguan tekanan natriuresis. Obesitas cenderung relatif sensitif terhadap garam. Pemberian diet tinggi sodium pada perempuan yang mengalami obesitas akan meningkatkan sekresi aldosteron, hal ini menyebabkan kenaikan tekanan darah (Krug *and* Bornstein, 2008).

### b. Diabetes melitus tipe 2

Adanya peran dari *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) di otot rangka, jantung, adiposit, dan pankreas yang berpengaruh terhadap resistensi insulin dan diabetes (Underwood *and* Adler, 2013).

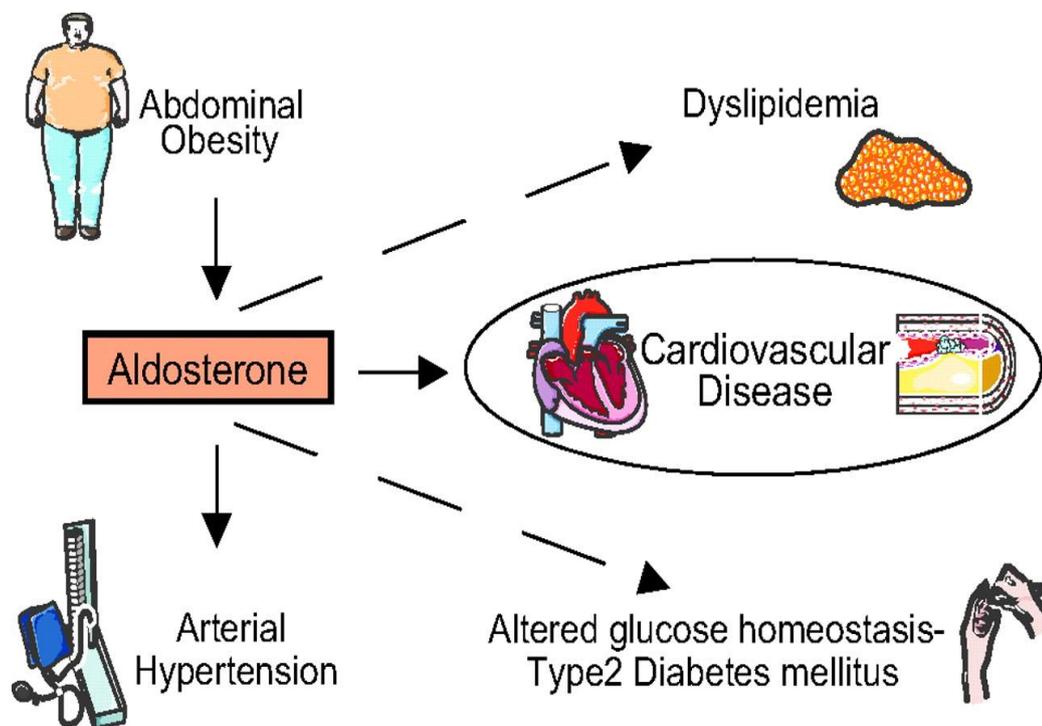
### c. Dislipidemia

Bukti terbaru menyatakan bahwa jalur reseptor aldosteron atau mineralokortikoid yang terdapat pada jaringan jaringan adiposa telah dikonfirmasi memiliki peran patogenik dalam inflamasi sistemik, disfungsi endotel, resistensi insulin, dan dislipidemia (Vecchiola *et.al.*, 2016).

### d. Penyakit kardiovaskular

Biasanya, pasien obesitas memiliki curah jantung yang lebih tinggi tetapi tingkat resistensi perifer total lebih rendah. Sebagian besar peningkatan curah jantung pada obesitas disebabkan oleh *stroke volume* karena meningkatnya aktivasi simpatik dan peran dari *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) sehingga denyut jantung biasanya meningkat. Peningkatan tekanan pengisian

(*filling pressure*) pada *overweight* dan obesitas sering mengembangkan dilatasi ventrikel kiri (Lavie *et.al.*, 2009).



Gambar 1 : Aldosteron dan sindrom metabolik

(Sumber: Krug *and* Bornstein, 2008 )

## B. Hiperurisemia

### 1. Definisi

Asam urat adalah produk akhir katabolisme dari *nukleotidapurin*. Pada pH fisiologis 7.40, 99% asam urat terionisasi sebagai urat (seperti monosodium urat dalam darah dan kalium, amonium, dan kalsium urat dalam urine). Jumlah harian fisiologis asam urat endogen dan eksogen adalah sekitar 700 mg, pengeluarannya melalui feses dan urin. Sebesar 30% asam urat dipecah oleh

flora usus dan dikeluarkan melalui tinja, sedangkan sisanya 70% (sekitar 500 mg per hari) melalui ginjal (Burini *and* Oliveira, 2012).

Hiperurisemia yaitu jumlah asam urat atau urat yang berlebihan di dalam darah (Dorland, 2012). Hiperurisemia terjadi apabila konsentrasi urat serum pada laki-laki melebihi 7.0mg / dL dan perempuan lebih dari 6.0mg / dL. Namun kriteria untuk hiperurisemia tidaklah selalu sama karena konsentrasi asam urat pada serum sangat bervariasi antara populasi yang berbeda dan nilai-nilai dipengaruhi oleh hal-hal seperti usia, jenis kelamin, etnis, berat badan dan luas permukaan tubuh (Grassi *et.al.*, 2013).

## 2. Epidemiologi

Prevalensi hiperurisemia pada remaja obesitas yang berusia 13-18 tahun di tingkat SMA di kota Tomohon provinsi Sulawesi Utara, sebesar 25% dengan prevalensi terbanyak pada perempuan (Manampiring *and* Bodhy, 2011).

Dari hasil meta-analisis, prevalensi hiperurisemia di daratan Cina adalah 13,3% (19,4% pada laki-laki dan 7,9% pada perempuan). Pada negara maju hasilnya jauh lebih tinggi dibandingkan dengan China, seperti Amerika Serikat (21,2% pada laki-laki dan 21,6% pada perempuan) dan Jepang (34,5% pada laki-laki dan 11,6% pada perempuan). Prevalensi negara berkembang seperti Thailand (18,4% pada laki-laki dan 7,8% pada perempuan) (Liu *et.al.*, 2015).

## 3. Klasifikasi dan etiologi

Tabel 6. Klasifikasi Hiperurisemia

<b>Peningkatan produksi asam urat</b>	Hiperurisemia primer	Idiopatik Lesch-Nyan syndrom
	Hiperurisemia sekunder	Intake diet purin berlebihan <b>Obesitas</b> Kronik hemodialisis Konsumsi alkohol
<b>Penurunan ekskresi asam urat</b>	Hiperurisemia primer	Penurunan fungsi ginjal Inhibisi tubular sekresi urat
	Peningkatan reabsorpsi urat tubular	Dehidrasi Diuretik
	Lainnya	Obat ( <i>Cyclosporin</i> ) Toksin Asidosis

(Sumber: Sutej *et.al*, 2007)

Klasifikasi hiperurisemia berdasarkan *Urinary Urate Excretion* (UUE) atau sering disebut ekskresi asam urat urin dan *Fractional Excretion of Urate* (FE<sub>UA</sub>) atau disebut fraksi ekskresi asam urat.

a. Peningkatan produksi asam urat (Ichida *et.al.*, 2012)

Kadar UUE > 25.0 mg h<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup> (600 mg per hari/1.73 m<sup>2</sup>) dan

FE<sub>UA</sub> ≥ 5,5 %.

b. Kombinasi (Ichida *et.al.*, 2012)

Kadar UUE > 25.0 mg h<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup> (600 mg per hari/1.73 m<sup>2</sup>)

dan FE<sub>UA</sub> < 5,5%.

c. Penurunan ekskresi asam urat (Ichida *et.al.*, 2012)

Kadar UUE ≤ 25.0 mg h<sup>-1</sup>/1.73 m<sup>2</sup> dan FE<sub>UA</sub> < 5.5% .

#### 4. Fruktosa

Konsumsi fruktosa lebih dari 15 gram/ hari akan meningkatkan kadar asam urat dan perubahan dari ATP liver (Wiley, 2012).

Tabel 7. Kadar fruktosa buah

Nama Buah	Takaran penyajian	Fruktosa (gram)
Mangga	½ medium	16,2
Anggur	1 cangkir	12,4
Pir	1 medium	11,8
Semangka	1/16 medium	11,3
Apel	1 medium	9,5
Pisang	1 medium	7,1
Pepaya	½ medium	6,3
Jeruk	1 medium	6,1

(Sumber: Mercola, 2010)

Tabel 8. Kadar purin pada bahan makanan lain

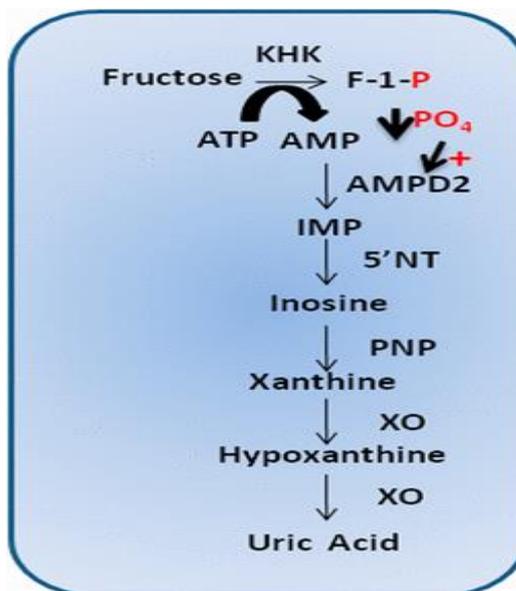
Nama bahan makanan	Kadar purin mg/ 100 gram
Sarden	480
Hati sapi	460
Leher sapi	1260
Jamur	488
Ayam dengan kulit	175
Kedelai, kacang	190
Ikan	160
Jantung kambing	241
Hati ayam	243

(Sumber: *American Medical Association*, 2010)

Menurut *American Medical Association* (AMA), purin yang mengandung makanan yang harus dihindari meliputi:

- a. Bir, minuman beralkohol lainnya.
- b. Sarden, telur ikan, ikan haring.
- c. Ragi.
- d. Daging Organ (hati, ginjal)
- e. Ekstrak daging, kaldu.

## 5. Metabolisme



Skema 1. Metabolisme asam urat

(Sumber: Johnson *et.al.*, 2013)

Terdapat hipotesis bahwa asupan fruktosa berlebihan akan meningkatkan risiko sindrom metabolik. Fruktosa difosforilasi di *hepatosit* oleh *ketoheksokinase* (KHK) menjadi *fruktosa-1-fosfat* (F-1-P), dengan menggunakan ATP sebagai donor fosfat. Kadar intraseluler fosfat (PO<sub>4</sub>) menurun, sehingga merangsang aktivitas *adenosine monophosphate deaminase 2* (AMPD 2). *Adenosine monophosphate deaminase 2* akan mengkonversi AMP menjadi *inosine monophosphate* (IMP). *Inosine monophosphate* diubah menjadi *inosine* oleh *5' nucleotidase* (5'NT), yang selanjutnya terdegradasi menjadi *xanthine* dan *hypoxanthine* oleh enzim *xanthine oksidase* (XO), dan akhirnya menghasilkan asam urat (Johnson *et.al.*, 2013).

## 6. Patofisiologi

Efek kristal monosodium urat pada sel monosit ataupun makrofag akan memicu terbentuknya *inflammasome*. Melalui *inflammasome NOD like receptor* (NLRP3) menyebabkan sekresi *interleukin 1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) sehingga akan terjadi perekrutan sel inflamasi lainnya dan menguatkan reaksi inflamasi. Melalui pelepasan sitokin anti-inflamasi *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), peradangan akan dihentikan. Asam urat juga memainkan fungsi penting pada manusia karena asam urat merupakan agen pereduksi kuat (donor elektron) dan antioksidan kuat. Pada manusia, kapasitas antioksidan darah berasal dari urat, tapi urat juga bisa pro-oksidan tergantung pada kondisi. Otak rentan terhadap stres oksidatif karena tingkat metabolisme yang tinggi dan tingginya tingkat asam lemak tak jenuh maka disini asam urat berperan penting sebagai pelindung saraf (Gustafsson *and* Unwin, 2013).

## 7. Komplikasi

### a. Gout arthritis

Gout dapat terjadi pada beberapa orang yang memiliki kadar asam urat darah berlebihan. Namun tidak semua orang dengan kadar asam urat darah tinggi akan berkembang menjadi gout, kenyataannya hingga dua-pertiga dari individu dengan hiperurisemia tidak pernah mengembangkan gejala gout. Gejala terjadi karena reaksi tubuh terhadap deposito kristal urat dalam jaringan (Becker, 2016).

#### b. Nephrolithiasis

Dua faktor utama yang menyebabkan asam urat mengendap di ginjal adalah konsentrasi asam urat urin tinggi dan keasaman pH urin (Curhan *and* Becker, 2016).

### C. Hubungan Obesitas sentral dengan hiperurisemia

Berdasarkan penelitian dari Matsura *et.al.*, kadar asam urat relatif lebih tinggi pada grup obesitas *subkutan* dan *visceral* pada subjek laki-laki daripada grup kontrol non-obesitas. Hiperurisemia ditunjukkan dengan ekskresi asam urat urin lebih tinggi pada grup obesitas *visceral* dibandingkan dengan grup obesitas *subkutan*, dari itu dapat disimpulkan bahwa akumulasi lemak berkaitan dengan peningkatan produksi asam urat. Hipotesis tersebut dikuatkan dengan penelitian Hikita *et.al.*, yang melaporkan kadar asam urat berhubungan pada penumpukan lemak di area *visceral* maupun *subkutan* pada 508 orang Jepang yang berkerja di perkantoran. Akan tetapi pada studi Kim *et.al.*, hanya lemak di area *visceral* yang berkaitan dengan kadar asam urat dan untuk lemak di area *subkutan* tidak ada hubungannya dengan kadar asam urat.

*Nukleotida* purin yang berasal dari endogen (*sintesis de novo* molekul dan pemecahan asam nukleat) dan sumber eksogen (*intake* makanan). *Sintesis de novo* purin tergantung pada senyawa *5-phosphoribosyl-1-pirofosfat* (Fane *and* Lan, 2015). Inflamasi dan hipertrofi jaringan adiposit pada obesitas memegang peranan penting dalam meningkatkan aktivitas sitokin pro-inflamasi, peningkatan aktivitas *sitokin* ini menyebabkan *apoptosis* sel dan nekrosis jaringan dan aktivitas *sitokin*

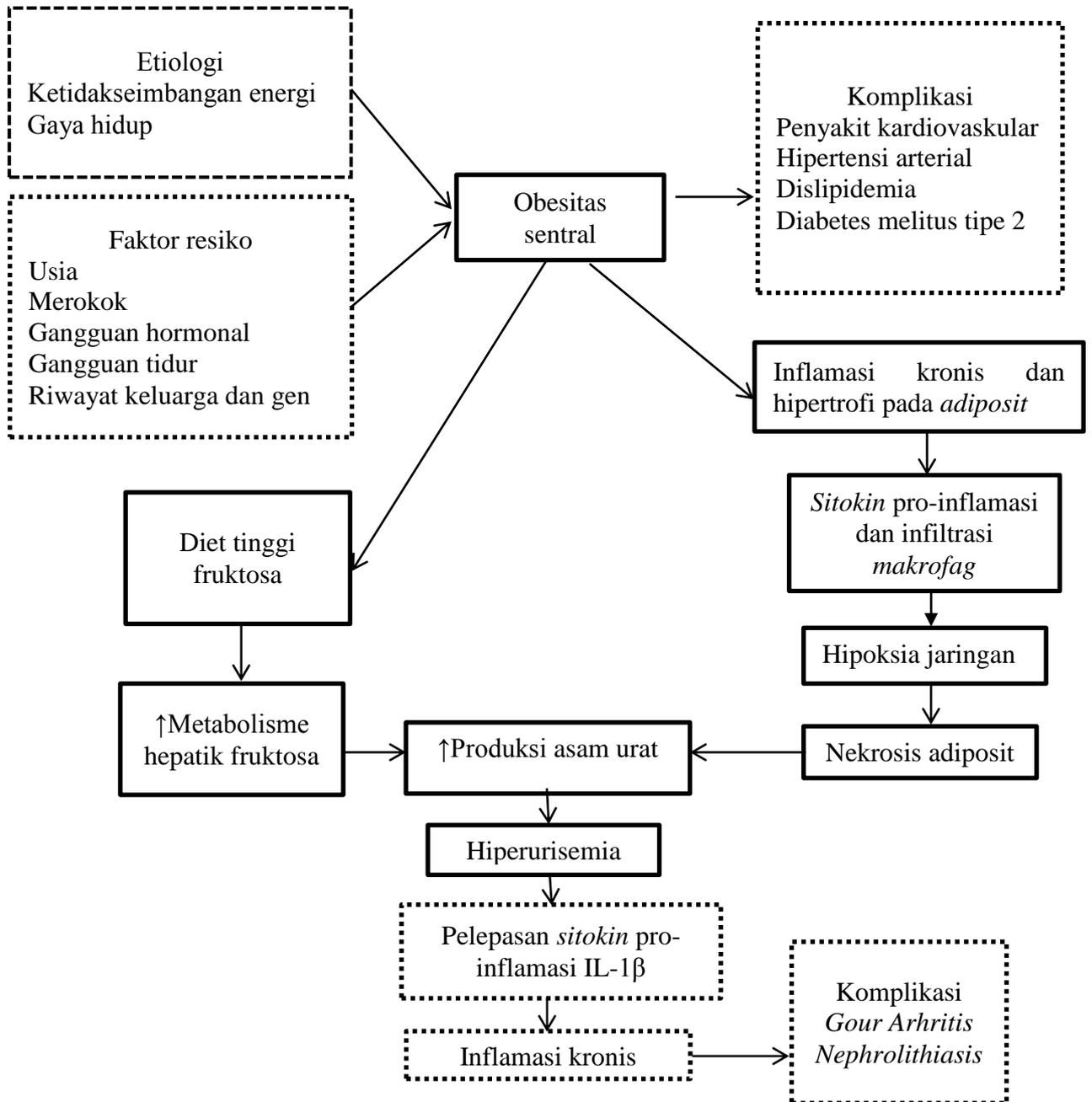
ini meningkatkan aktivitas *xanthine oxidase* yang berperan pada proses pembentukan asam urat (Wu, 2008).

*Alel* rs2231142 pada gen ABCG2 memiliki efek terhadap tingkat asam urat yang dipengaruhi oleh jenis kelamin dan obesitas. Frekuensi terjadinya hiperurisemia tertinggi pada obesitas dan laki-laki sedangkan terendah pada non-obesitas dan perempuan dilihat dari adanya *alel* rs2231142 (Cheng *et.al.*, 2015).

Pada obesitas terdapat peningkatan ekspresi lokal dari *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-6* (IL -6), dan molekul proinflamasi lainnya. *Monocyte chemotactic protein-1* memiliki peran kunci dalam infiltrasi *makrofag* dalam jaringan adiposa. Peradangan kronis dalam tingkat rendah biasanya terjadi. Peningkatan produksi dan pelepasan *sitokin* oleh adiposit berpotensi mengakibatkan hipoksia lokal di jaringan adiposa meluas. Adiposit yang mengalami nekrosis akan tampak struktur *crown-like structures*. Asam urat terbentuk dari sel yang mengalami kematian (Balwin *et.al.*, 2011).

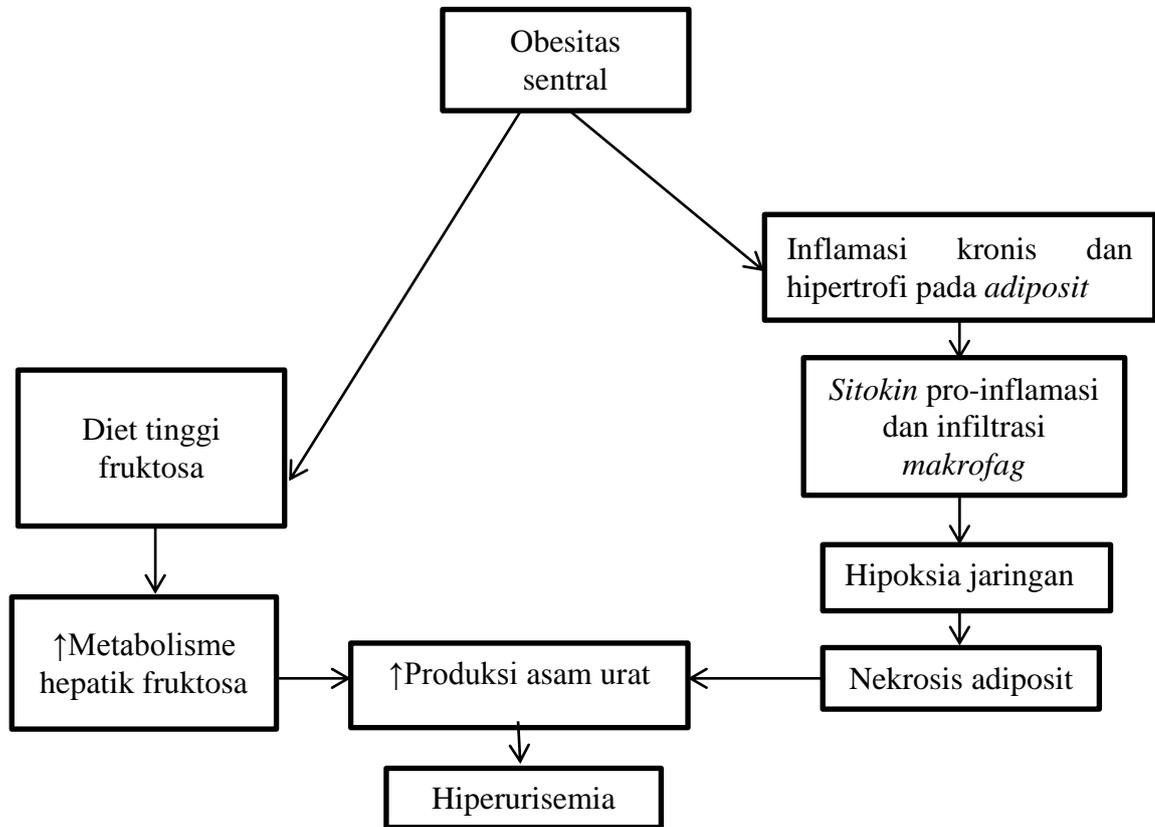
Pada mencit yang diberikan asupan diet sukrosa selama 16 minggu menunjukkan bahwa ada peningkatan kadar asam urat. Hal ini disebabkan adiposit memproduksi dan mengeluarkan *xanthine oxidoreductase* (XOR). Selain itu hasil penelitian menunjukkan bahwa jaringan adiposa pada usus halus dan hati yang memiliki aktivitas XOR yang berlebih. Ditemukan bahwa jaringan adiposa pada obesitas mengalami hipoksia sehingga menyebabkan disfungsi jaringan adiposa, disregulasi *adipositokin*, dan inflamasi kronis tingkat rendah (Tsushima *et.al.*, 2013).

### D. Kerangka Teori



Skema 2. Kerangka teori

### E. Kerangka Konsep



Skema 3. Kerangka konsep

Keterangan:

→ : Arah Korelasi

□ : Variabel yang diteliti

□ : Variabel yang tidak diteliti.

:

### F. Hipotesis

H<sub>0</sub> : Tidak terdapat hubungan obesitas sentral dengan hiperurisemia

H<sub>1</sub> : Terdapat hubungan obesitas sentral dengan hiperurisemia