

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hecpidin

2.1.1. Definisi

Hepcidin merupakan hormon regulator kadar zat besi dalam tubuh, yang tersusun atas 25 asam amino peptida. Pertama kali ditemukan tahun 2000 sebagai bagian dari upaya manusia untuk mendapatkan antimikroba baru.¹⁰ Dalam sampel ultra filtrat darah dan urin manusia, hepcidin sebagai bentuk peptida kecil dengan efek bakterisidal (dalam bentuk *defensin* dan *cathelicidin*). Efek bakterisidal ini ternyata hanya dicapai secara in vitro karena konsentrasi sebagai antibakterial in vivo tidak mencukupi. Adapun efek anti bakterial hepcidin ditemukan untuk kuman *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. group B dan efek anti fungal untuk *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*.¹¹

Nama hepcidin berasal dari kata *hep* yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan *cidin* yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. Gen yang mengkode hepcidin (dikenal sebagai HAMP, lokasi pada kromosom 19q13) diekspresikan di hati, jantung, paru, otak, tulang belakang, usus, lambung, pankreas, otot rangka, testis, makrofag dan sel adiposit. Ternyata ekspresi gen HAMP, 19q13 juga ditemukan pada tikus, babi, burung dan ikan.¹²

2.1.2. Sintesis

Hepcidin di sintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit, dimulai dengan gen HAMP yang memberikan kode untuk prekursor hepcidin (dikenal sebagai preprohepcidin, terdiri dari 84 asam amino) kemudian dipecah menjadi prohepcidin (terdiri dari 60 asam amino) dan akhirnya menjadi hepcidin. Hepcidin dalam urin memiliki 3 bentuk yaitu peptida 25 asam amino (aa), peptida 22 aa dan peptida 20 aa. Hanya peptida 25 aa dan 20 aa yang juga ditemukan dalam serum manusia dan bentuk peptide 25 aa yang merupakan bentuk utama dari hepcidin.¹³

Selain di hati, ekspresi hepcidin juga ditemukan baik pada jaringan lemak subkutan maupun jaringan lemak visceral, walaupun dalam jumlah yang lebih sedikit.

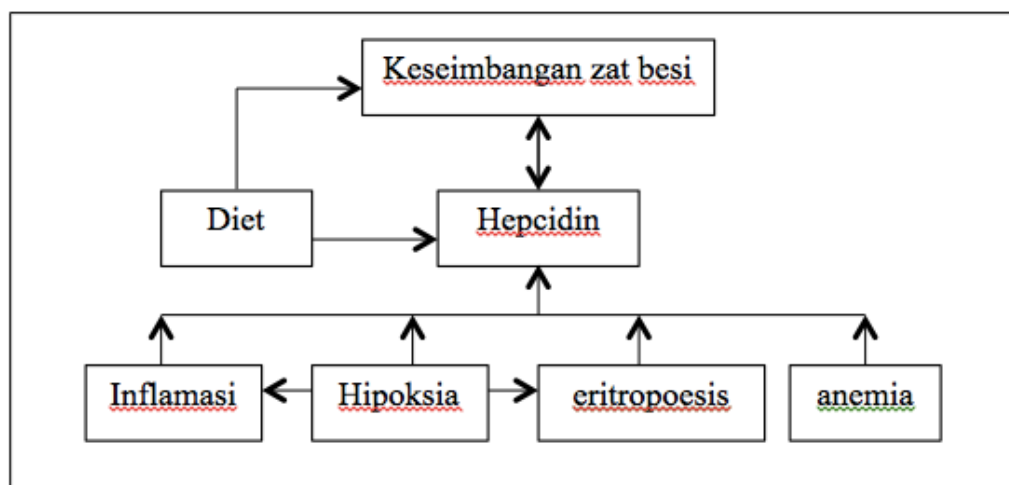
2.1.3 Mekanisme kerja

Aktivitas hepcidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin1 (FPN1). Ferroportin1 merupakan *exporter* zat besi trans membran, yang berfungsi sebagai jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepcidin dengan FPN1 akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin. Mekanisme kerja ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh, jika cadangan zat besi cukup atau banyak, maka terjadi peningkatan produksi hepcidin sehingga terjadi penghambatan absorpsi zat besi dari intestinal. Sebaliknya jika cadangan zat

besi tinggi, maka produksi hepcidin akan ditekan sehingga terjadi peningkatan absorpsi zat besi dari intestinal. Dengan demikian homeostasis zat besi dalam tubuh akan terjaga.¹⁴

2.1.4 Faktor yang mempengaruhi aktivitas hepcidin

Aktivitas kerja hepcidin dipengaruhi oleh sintesisnya. Keadaan yang meningkatkan sintesis hepcidin dikenal sebagai faktor yang positif seperti inflamasi dan peningkatan cadangan zat besi dalam tubuh yang berkaitan dengan asupan zat besi dari makanan. Sedangkan faktor negatif artinya menekan sintesis hepcidin seperti hipoksia, anemia, peningkatan eritropoesis dan penurunan cadangan zat besi dalam tubuh.



Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi sintesis hepcidin¹⁵

2.1.4.1 Inflamasi

Hepcidin bukan hanya merupakan hormon regulator zat besi, namun hepcidin juga dikenal sebagai biomarker non invasif pada kondisi inflamasi sistemik. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya

regulasi oleh sitokin proinflamasi IL-6. Oleh karena itu adanya kondisi inflamasi (seperti pada sepsis, *inflammatory bowel disease* dan obesitas) juga akan terjadi penurunan kadar zat besi. Sitokin proinflamasi IL-6 ini akan berinteraksi dengan promotor hepcidin sehingga mempengaruhi ekspresi gen HAMP dan pada akhirnya mempengaruhi sintesis hepcidin. Ekspresi hepcidin di jaringan ekstrahepatik seperti jaringan lemak ternyata lebih peka terhadap inflamasi. Oleh karena itu jaringan lemak mempunyai kontribusi yang signifikan terhadap *pool* hepcidin terutama pada orang obes dengan $IMT > 30 \text{ kg/m}^2$.¹⁶ Berbagai macam zat yang berpengaruh terhadap inflamasi, seperti anti oksidan juga dapat mempengaruhi kadar produksi hepcidin.

2.1.4.2 Hipoksia

Hipoksia pada jaringan adiposa, terutama pada sel adiposit yang terletak di lapisan dalam (banyak pada obesitas sentral), merupakan faktor yang meningkatkan reaksi inflamasi dengan cara meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, dengan demikian akan mempengaruhi kadar hepcidin pula.¹⁵

2.1.4.3 Diet

Pengaruh diet terhadap keseimbangan zat besi dalam tubuh sudah tidak diragukan lagi. Diet dihubungkan dengan besarnya cadangan zat besi melalui konsumsi bahan makanan yang mengandung

tinggi besi dan juga menghindari hal-hal yang mengganggu absorpsinya. Keseimbangan zat besi ini juga akan mempengaruhi sintesis hepcidin.

2.1.4.4 Anemia dan eritropoesis

Anemia dan eritropoesis mempunyai regulator terhadap ekspresi hepcidin dengan menurunkan ekspresi di tingkat mRNA.

2.1.5. Pemeriksaan Hepcidin

Pemeriksaan kadar hepcidin serum dengan metode ELISA (*Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay*).¹⁷ Terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi pengganggu proses pemeriksaan hepcidin dengan menggunakan metode ELISA, antara lain hemolisis, kandungan lemak dalam darah yang tinggi (hiperlipidemia), obat-obat anestesi (terutama golongan eter), dan antikoagulan, kehilangan karbon dioksida dan peningkatan pH yang disebabkan oleh menyimpan sampel dalam suhu ruangan terlalu lama.¹⁸

2.2. Indeks Masa Tubuh

2.2.1. Definisi

Indeks masa tubuh (IMT), merupakan tehnik pertama yang digunakan untuk mengukur komposisi tubuh secara keseluruhan. Indeks masa tubuh juga bisa digunakan untuk mengidentifikasi obesitas dan memonitor efek terapi obesitas. Yang dimaksud dengan obesitas adalah kelebihan masa lemak

$$IMT = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m)} \times \text{tinggi badan (m)}} = \text{Kg/m}^2$$

tubuh. Adapun rumus untuk menghitung IMT ialah membagi berat badan (dalam kg) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter).¹⁹

2.2.2. Klasifikasi

Ada 2 klasifikasi IMT yang saat ini banyak digunakan yaitu klasifikasi menurut WHO dan IOTF regio Asia-Pasifik. Terdapat perbedaan batasan diantara kedua klasifikasi tersebut, dimana klasifikasi WHO mengkategorikan berat badan normal dengan IMT 18,5 – 24,9. Sedangkan klasifikasi Asia Pasifik menggunakan batasan 18,5 – 22,9 seperti terlihat dalam tabel 1. Klasifikasi yang dianjurkan untuk digunakan bagi orang Indonesia ialah dari Asia Pasifik.⁶

Tabel 2. Klasifikasi Indeks Masa Tubuh (IMT) di Asia-Pasifik⁶

Nilai Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	Kategori
< 18,5	Berat badan kurang
18,5 – 22,9	Normal
23,0 – 24,9	Resiko obesitas
25,0 – 29,9	Obesitas 1
> 30	Obesitas 2

2.2.3 Hubungan hepcidin serum dengan indeks masa tubuh

Penelitian yang dilakukan oleh Vuppalandhi R, *et al* (2014) membuktikan adanya korelasi positif antara IMT dengan kadar hepcidin serum, dimana makin tinggi IMT maka makin tinggi pula kadar hepcidinnya,

dengan $p = 0,002$, dan $r = 0,51$. Hal ini disebabkan tingginya kadar hepcidin pada subjek dengan IMT besar karena memiliki masa lemak yang lebih besar.

Korelasi positif hepcidin serum dengan IMT disebabkan karena pada subjek dengan IMT tinggi memiliki massa lemak yang lebih besar, Amato, A *et al* (2010) membuktikan bahwa pada subjek penelitian dengan IMT tinggi dijumpai massa lemak yang lebih besar juga, Greenberg, S *et al* (2006) membuktikan bahwa massa lemak yang besar akan meningkatkan sitokin pro inflamasi, dan juga meningkatkan kadar hepcidin serum.

2.3. Lingkar pinggang

2.3.1. Definisi

Lingkar pinggang adalah hasil yang didapatkan dari perhitungan/pengukuran keliling perut dari pertengahan antara krista iliaca, dan bagian kosta terakhir yang dapat teraba, yang merupakan salah satu cara untuk menilai distribusi masa lemak tubuh (*fat-mass*). Pengukuran ini lebih akurat untuk mengukur lemak visceral.¹⁹

2.3.2. Manfaat

Pengukuran lingkar pinggang belakangan ini menjadi salah satu tolak ukur lain dalam menentukan kondisi kesehatan seseorang selain IMT, karena belakangan ini menjadi salah satu hal yang penting untuk bisa menilai obesitas sentral yang berkaitan secara langsung dengan sindroma metabolik.²⁰

Kondisi sindroma metabolik juga dibuktikan oleh Martinelli, N *et al* (2012)²¹, merupakan suatu kondisi inflamasi, karena banyak dilepaskannya mediator-mediator pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan hepcidin.

2.3.3. Klasifikasi

Klasifikasi lingkaran pinggang dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain etnis dan jenis kelamin, oleh karena itu terdapat beberapa klasifikasi yang digunakan untuk ukuran lingkaran pinggang. Untuk orang Indonesia digunakan kriteria yang digunakan oleh bangsa Asia termasuk Cina dan Jepang seperti tampak dalam tabel 3.

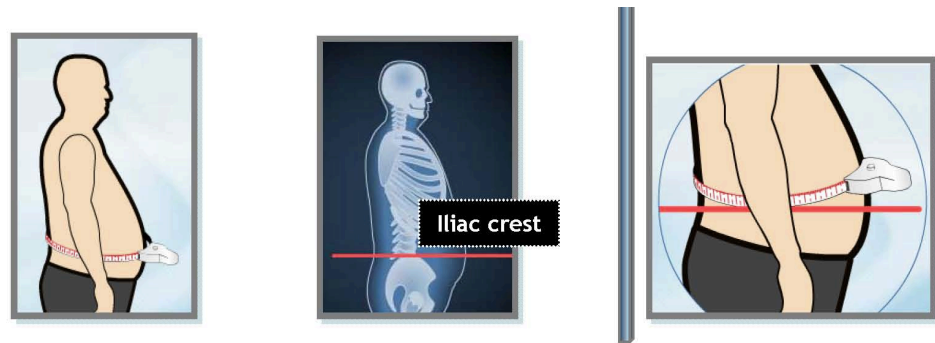
Tabel 3. Kriteria lingkaran pinggang terhadap etnis dan jenis kelamin²²

Etnis / asal negara	Ukuran lingkaran pinggang (cm)	
	Laki-laki	Perempuan
USA (Kanada)	102 (90)	88 (85)
Eropa	94	80
Timur Tengah, Eropa Timur, Afrika Utara	94	80
Asian (Cina, Asia Selatan, Jepang)	90	80
Amerika Selatan dan Tengah	90	80

2.3.4. Cara pengukuran

Pengukuran lingkaran pinggang dilakukan dengan menggunakan tali pengukur fleksibel (meteran). Posisi pengukuran harus berdiri dengan tegak, tangan berada di sisi tubuh, kaki rapat, dan berat badan terdistribusi pada

kedua kaki. Lokasi pengukuran di pertengahan bagian antara kosta terbawah yang masih bisa teraba, dan krista iliaca. Pengukuran dilakukan pada akhir fase ekspirasi normal.¹⁹



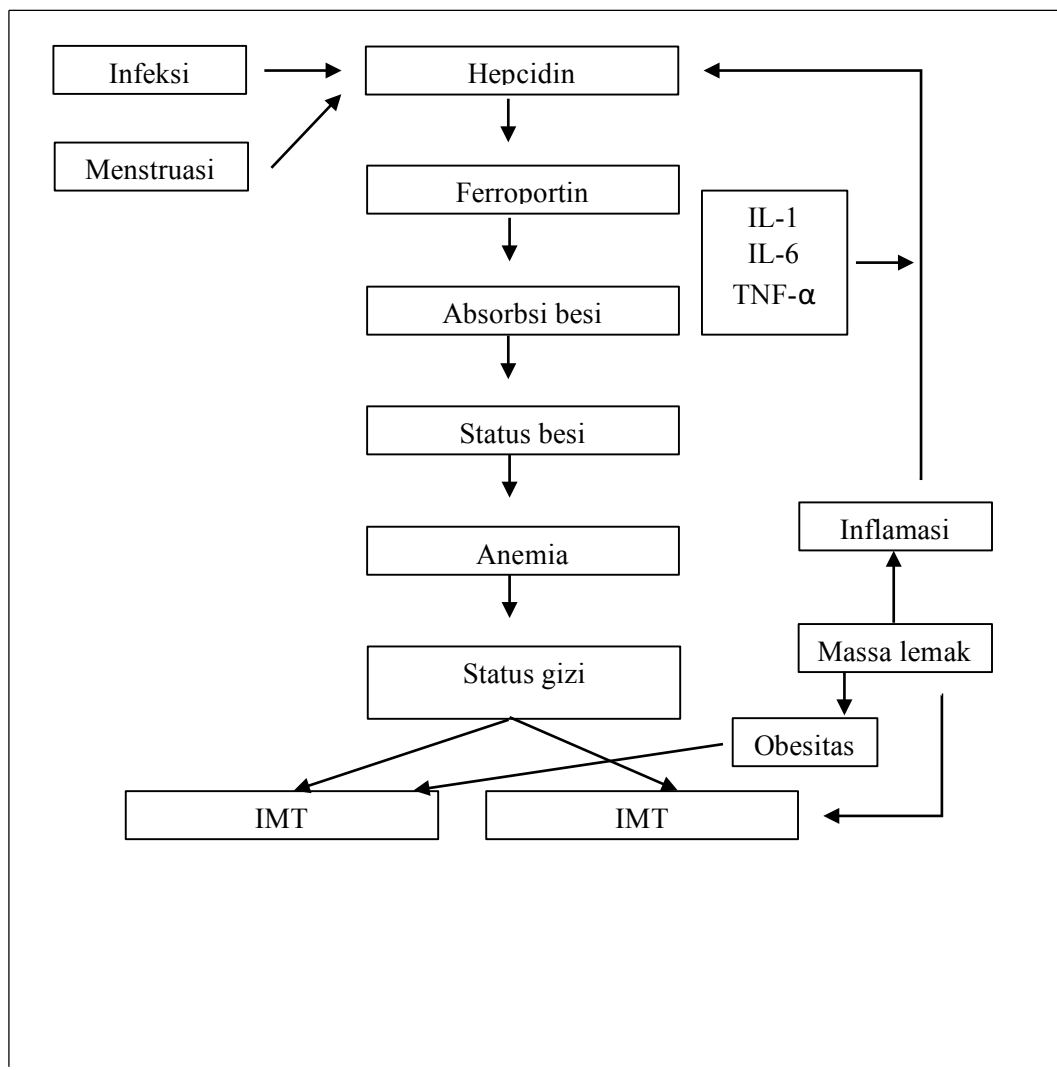
Gambar 2. Cara mengukur lingkar pinggang²²

2.3.5. Hubungan hepcidin serum dengan lingkar pinggang

Penelitian Tussing-Humphreys L.M *et al* (2010) pada subyek wanita premenopause obese dan tidak obese membuktikan bahwa hepcidin serum mempunyai korelasi dengan IMT ($p < 0,0001$), lingkar pinggang ($p = 0,05$ $r = 0,51$), inflamasi ($p < 0,001$), kadar zat besi ($p = 0,93$ $r = -0,02$), dan ferritin ($p < 0,0001$ $r = 0,81$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa serum hepcidin memiliki korelasi positif dengan IMT dan lingkar pinggang.¹⁸

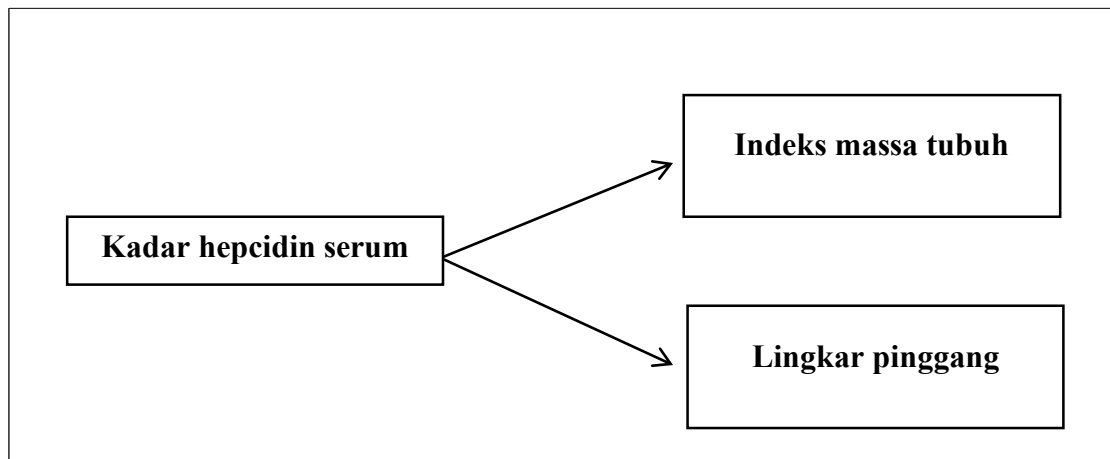
Penelitian Tussing-Humphreys L.M *et al* (2010) tentang korelasi hepcidin serum dengan IMT pada subyek wanita premenopause obese dan tidak obese di Amerika Serikat. Sejauh ini belum ditemukan penelitian tentang korelasi hepcidin serum dengan IMT dan LP pada subyek laki-laki maupun perempuan usia pubertas (18-21 tahun) di Indonesia.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis mayor

Terdapat korelasi antara kadar hepcidin serum dengan indeks massa tubuh, dan lingkar pinggang.

2.6.2 Hipotesis minor

- Terdapat korelasi antara kadar hepcidin serum dengan indeks massa tubuh subjek penelitian.
- Terdapat korelasi antara kadar hepcidin serum dengan ukuran lingkar pinggang subjek penelitian.