

**ANALISIS HUBUNGAN INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *TUMOR*
NECROSIS FACTOR-ALFA PADA SUBJEK DEWASA NON
DIABETES MELITUS
ASSOCIATION OF OBESITY INDICES WITH TUMOR NECROSIS
FACTOR-ALFA LEVELS IN NON - DIABETES
*MELLITUS ADULTS***

SUNARTO

P062201006



**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI S2 ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**ANALISIS HUBUNGAN INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *TUMOR*
NECROSIS FACTOR-ALFA PADA SUBJEK DEWASA NON
DIABETES MELITUS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister Biomedik
(M.Biomed)

Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana

Disusun dan Diajukan Oleh

SUNARTO

P062201006

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS HUBUNGAN INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR *TUMOR
NECROSIS FACTOR-ALFA* PADA SUBYEK DEWASA
NON DIABETES MELITUS

Disusun dan diajukan oleh


SUNARTO
Nomor Pokok : P062201006


Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 Januari 2022
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)
NIP. 198407142010121008


dr. Uleng Bahrun, Ph.D, Sp.PK (K)
NIP. 196805181998022001

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik


Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP. 197701212003122003


Prof. Dr. H. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP. 196103081990031001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **SUNARTO**
NIM : P062201006
Program Studi : Ilmu Biomedik
Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Januari 2022

Yang Menyatakan,



Sunarto

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS HUBUNGAN INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA PADA SUBJEK DEWASA NON DIABETES MELITUS**” sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) selaku Pembimbing I dan dr. Uleng Bahrin, Ph,D, Sp.Pk. (K) selaku Pembimbing II, dan Dr. dr. Nurrahmi, M.Kes, Sp.PK, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, KEMD serta Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si selaku anggota penguji yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Yth. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik **Dr. dr. Ika Yustisia, S.Ked, M.Sc** yang senantiasa memberikan petunjuk dan arahan demi kelancaran perkuliahan penulis.
3. Ketua Konsentrasi Kimia Klinik Program Studi Ilmu Biomedik **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)** yang juga merupakan pembimbing utama karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
4. **dr. Uleng Bahrn, Ph.D, Sp.PK (K)** yang merupakan Pembimbing II karya akhir ini, yang senantiasa memberi bimbingan, dukungan dan semangat kepada penulis terutama dalam penyusunan karya akhir ini.
5. Tim penguji : **Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K), Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, KEMD** serta **Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si** yang telah memberi kesediaan waktu, arahan dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.

6. Direktur RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di instansi yang beliau pimpin.
7. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS yang telah membantu menyediakan tempat pengambilan sampel penelitian.
8. Kepala Unit Penelitian RSPTN UNHAS yang telah memberi kesempatan dan mengizinkan penulis untuk melakukan penelitian di Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS.
9. Staf Laboratorium Penelitian RSPTN UNHAS yang telah membantu dan mengarahkan penulis selama melakukan penelitian.
10. Staf Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar, atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya, ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua, Ibunda Halija dan alm. Ayahanda Abbas. Yang tak henti memberikan doa yang tulus, kasih sayang, kesabaran, jerih payah dan dukungan selama masa pendidikan. Untuk kakak saya tercinta Syamsidar, Abdullah, Supiani, Dulman dan Jusni yang telah memberikan dukungan doa dan semangat. Terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis ucapkan kepada seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa

tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses Pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih yang terdalem kepada Dewi Nita Restami calon pendamping hidup atas kasih sayang, dukungan semangat, pengorbanan, pengertian, doa yang tulus dan kesabaran dalam membantu penulis menjalani pendidikan Magister Biomedik ini.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman seangkatan selama penulis menjalani masa Pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsi bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT. senantiasa meridhoi dan memberkahi setiap langkah pengabdian kita

Makassar, 27 Januari 2022

Sunarto

ABSTRAK

SUNARTO. Analisis Hubungan Indeks Obesitas Dengan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alfa Pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan dan Uleung Bahrun**).

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan indeks obesitas dengan kadar Tumor necrosis factor-alfa (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes melitus.

Data sebanyak 70 subjek yang terdiri atas 21 pria obesitas, 14 pria non obesitas, 15 wanita obesitas, dan 20 wanita non obesitas. Kadar TNF-Alfa diperiksa dengan metode Elisa.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi lemah antara IMT dengan TNF-Alfa pada subjek dewasa non diabetes melitus ($p=0,044$, $r=0,242$) tetapi TNF-Alfa tidak berkorelasi dengan LP ($p=0,060$, $r=0,226$), persen lemak tubuh ($p=0,355$, $r=0,112$), dan lemak viseral ($p=0,068$, $r=0,220$). Kesimpulan menunjukkan bahwa indeks masa tubuh berkorelasi positif lemah dengan kadar TNF-Alfa sedangkan LP, persen lemak tubuh, dan lemak viseral tidak berkorelasi dengan TNF-Alfa.

Kata Kunci: tumor necrosis factor-alfa (TNF-Alfa), obesitas, non obesitas, indeks masa tubuh (IMT), lingkaran pinggang (LP)

ABSTRACT

SUNARTO. An Analysis of the Correlation Between Obesity Index the Level of Tumor Necrosis Factor-Alfa in Adults With Non Diabetes Mellitus (supervised by **Liong Boy Kurniawan and Uleng Bahrun**).

The aim of this study is to analyze the correlation between obesity index and the level of tumor necrosis faktor alfa (TNF-Alfa) in non-diabetic subjects.

The data in this study were 70 subjects consisting of 21 obese men, 14 non-obese men, 15 obese women, and 20 no-obese women. TNF-Alfa level was examined by using Elisa method.

The results show that there is a weak correlation between BMI and TNF-Alfa in non-diabetic adult subjects ($p=0.044$, $r=0.242$) but TNF-Alfa does not correlate with waist circumference (LP) ($p=0.060$, $r=0.226$), body fat percentage ($p=0.355$, $r = 0.112$), and visceral fat ($p=0.068$, $r =0.220$). Thus, body mass index has a weak positive correlation with TNF-Alfa level, white LP, body fat percentag, and viseral fat are not correlated whit TNF-Alfa.

Keywords: Tumor necrosis factor-alfa (TNF-Alfa), obesity, non-obesity, body mass index (BMI), waist circumference (LP)

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN JUDUL	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	2
B. RUMUSAN MASALAH	7
C. HIPOTESIS PENELITIAN	7
D. TUJUAN PENELITIAN	7
1. Tujuan Umum	8
2. Tujuan Khusus	8
E. MANFAAT PENELITIAN	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
A. OBESITAS	9
1. Defenisi	9
2. Epidemiologi	11

3. Etiologi	12
4. Patofisiologi	12
5. Keterkaitan Obesitas dan Diabetes Melitus	15
6. Etiologi	15
a. Monogenik	15
b. Sindromik	16
c. Asupan Makanan	17
d. Jenis Kelamin	18
e. Usia	19
f. Konsumsi Alkohol	19
g. Factor Psikologis/ Stres	19
h. Perilaku Merokok	21
7. Klasifikasi Berdasarkan <i>Indek Massa Tubuh</i> (IMT)	21
8. Pengukuran <i>Indeks Massa Tubuh</i> (IMT)	27
a. <i>Gigabit Ethernet Alliance</i> (GEA)	27
b. <i>Bio-electrical Impedence Analysis</i> (BIA)	28
B. <i>TUMOR NEKROSIS FAKTOR</i> (TNF ALFA)	29
1. Definisi	29
2. Mekanisme Fisiologis	30
3. Makna Klinis	32
4. Hubungan Obesitas <i>Pada Tumor Necrosis Faktor-Alfa</i>	

(TNF-Alfa)	33
5. Hubungan Diabetes Melitus Pada <i>Tumor Necrosis Faktor-Alfa</i> (TNF-Alfa)	35
6. Penelitian - Penelitian Terkait TNF-Alfa	37
a. Analisis Kadar <i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i> (TNF-Alfa) Cairan Bilasan Bronkus Pada Pasien Kanker Paru	37
b. Kadar IL-32 Serum Pada Pasien Dengan Diabetes Melitus tipe 2 dan Hubungannya Dengan TNF-Alfa dan IL-6	38
C. PERSENTASE LEMAK TUBUH MENGGUNAKAN ALAT BIA	39
D. METODE PENGUKURAN <i>Tumor Necrosis Faktor-Alfa</i> (TNF-Alfa)	40
1. Metode Elisa	41
2. Metode PCR.....	43
E. KERANGKA TEORI	44
F. KERANGKA KONSEP	45
BAB III DESAIN PENELITIAN	
A. DESAIN PENELITIAN	46
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	46
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	46
1. Populasi Penelitian	46
2. Sampel Penelitian	46
D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	48

1. Kriteria Inklusi	48
2. Kriteria Eksklusi	48
E. DEFENISI OPERASIONAL	48
F. IZIN PENELITIAN	50
G. CARA KERJA	50
1. Alokasi Subyek	50
2. Prosedur Penelitian	50
3. Prosedur	52
a. Pengukuran Lingkar Perut	52
b. Pengukuran Tinggi Badan	52
c. Pengukuran Berat Badan menggunakan Timbangan Digital	53
d. Perhitungan <i>Indeks Massa Tubuh</i> (IMT)	53
e. Pengambilan Darah Vena	55
f. Preparasi Sampel	57
H. Pemeriksaan Kadar Tumor Necrosis Faktor (TNF-Alfa) Metode Immunoturbidimetri dengan Prinsip <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA)	58
1. Prinsip Kerja	58
2. Alat dan Bahan	59
3. Pedoman Penyimpanan	59
4. Persiapan Pengujian	59

5. Prosedur Pemeriksaan	62
6. Analisis Data	63
I. ALUR PENELITIAN	64
J. METODE ANALISIS	65
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL PENELITIAN	66
1. Uji Normalitas	66
2. Perbedaan Kadar TNF-Alfa Antara Subjek Obesitas dan Non Obesitas	67
3. Korelasi IMT, LP, Persen Lemak Tubuh, dan Lemak Viseral Kadar TNF-Alfa	68
B. PEMBAHASAN	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN	77
B. SARAN	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	85

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kriteria Asia Pasifik.....	25
Tabel 2. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kemenkes RI	26
Tabel 3. Nilai <i>Cut-off</i> Lingkar Pinggang Untuk Kelompok Etnis Berbeda Berdasarkan Rekomendasi IDF	26
Tabel 4. Karakteristik Umum Subjek Penelitian	66
Tabel 5. Uji Normalitas	67
Table 6. Perbedaan Kadar TNF-Alfa pada Subjek Obesitas dan Non Obesitas	67
Table 7. Korelasi IMT, LP, Persen Lemak Tubuh, dan Lemak Viseral dengan Kadar <i>Tumor Nekrosis Faktor-Alfa</i> (TNF-Alfa)	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pengaturan keseimbangan energi.....	14
--	----

DAFTAR SINGKATAN

ASP	: <i>Acylation Stimulating Protein</i>
BBS	: <i>Bardet-Biedl syndrome</i>
BIA	: <i>Bio-electrical Impedence Analysis</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
C-C ligand 2	: <i>Chemokine</i>
CDC	: <i>Centres For Disease Control</i>
COP	: <i>Cut Off Point</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DMT2	: <i>Divalent Metal Transporter 2</i>
DALYs	: <i>Disability Adjusted Life Year</i>
EIA	: <i>Enzyme Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbant Assay</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GEA	: <i>Gigabit Ethernet Alliance</i>
GLUT-4	: <i>Glucose Transporter-4</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HCC	: <i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HPAaxis	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis</i>

IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1 alpha</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IKK β	: <i>inhibitor NF-κ Subunit B kinase β</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LEP	: <i>Leptin</i>
LOQ	: <i>Limit Of Quantification</i>
LP	: <i>Lingkar Pinggang</i>
MVK	: <i>Massa Ventrikel kiri</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty liver Disease</i>
NF- κ B	: <i>Nuklear Faktor-Kappa β</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutritional Examination Survey</i>
NOX	: <i>Nitrogen Oksida</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RLPP	: <i>Rasio Lingkar Pinggang dan Pinggul</i>
RTKA	: <i>Receptor Tyrosine Kinase Activiti</i>

ROS : *Reactive Oxygen Species*

sTfR : *Soluble Transferrin Receptor*

TACE : *Enzim Trans Arterial Chemoembolisation*

TfR : *Transferrin Receptor*

tmTNF : *Transmembrane Tumor Necrosis Factor*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*

USG : *Ultrasonography*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

WHO : *World Health Organization*

WHR : *Waist Hip Ratio*

ZIP : *Zink Transporter*

BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Obesitas atau kelebihan berat badan dapat terjadi karena kelebihan akumulasi lemak tubuh yang relatif terhadap masa tubuh tanpa lemak. Prevalensi obesitas di seluruh dunia baik di negara berkembang maupun negara yang sedang berkembang telah meningkat. Sebanyak 42 juta anak secara global mengalami kegemukan 31 juta di antaranya di negara berkembang.(Molintao, 2019)

Obesitas adalah salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan merupakan kunci penting dari terjadinya peningkatan kejadian penyakit jantung koroner. Peningkatan berat badan secara signifikan dapat meningkatkan kejadian angina pectoris dan juga diprediksi timbulnya insidensi penyakit koroner dan gagal jantung kongestif (congestive heart failure). Penentuan tingkat obesitas dapat menggunakan pengukuran antropometri, salah satunya berupa pengukuran IMT.(Sri Rahayu, 2018)

Indeks masa tubuh merupakan salah satu cara untuk menentukan status gizi dengan membandingkan berat badan dan tinggi badan. Indeks masa tubuh dapat digunakan untuk penilaian status gizi atau menentukan standar proporsi komposisi tubuh pada orang dewasa, remaja hingga anak-anak.(Nugroho et al., 2018)

Kelebihan berat badan terjadi karena adanya peningkatan lemak tubuh yang berkaitan dengan resiko dari morbiditas dan mortalitas tubuh yang menjadi faktor sindrom metabolik. Asupan energi antara makanan yang dikonsumsi dengan energi yang dikeluarkan tidak seimbang serta aktivitas fisik yang kurang, sehingga menyebabkan peningkatan kadar lemak di dalam tubuh. Peningkatan *Indeks Massa Tubuh* (IMT) salah satunya dapat terjadi akibat aktivitas fisik yang kurang (WHO, 2015). Rendahnya aktivitas fisik dapat menyebabkan terakumulasinya lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Jika hal ini terus menerus terjadi maka dapat menyebabkan penumpukan lemak yang berlebihan. (Merdita et al., 2013)

Prevalensi obesitas di Indonesia menurut Riset Kesehatan dasar (Riskesdas) 2018 berdasarkan lingkaran perut mengalami peningkatan. Pada tahun 2007 secara nasional angka obesitas mencapai 18,8%, meningkat mencapai 26,6% di tahun 2013 dan pada tahun 2018 jumlahnya menjadi 31%. Prevalensi obesitas di Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2007 yaitu 18,3% dan pada tahun 2013 meningkat menjadi 29,8%. Menurut hasil Riskesdas (2013) untuk wilayah Provinsi Sulawesi Selatan, persentase penderita obesitas pada usia >15 tahun di Kota Makassar sebesar 34,6%. Makassar menduduki angka tertinggi ketiga untuk penderita obesitas sentral di Sulawesi Selatan, sedangkan untuk persentase obesitas umur >18 tahun, perempuan di Makassar menduduki angka tertinggi yaitu sebesar 24,7% dan untuk laki-laki

sebesar 12% yang merupakan angka tertinggi kedua setelah kota Pare-Pare.(Tina, 2021)

Obesitas merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan penurunan kualitas hidup dan faktor risiko perkembangan berbagai penyakit antara lain : diabetes melitus, hipertensi dan penyakit jantung, hal ini terjadi karena peran molekul-molekul yang ada di jaringan adiposa. Jaringan adiposa tidak lagi dianggap sebagai tempat penyimpanan lemak saja, karena sekarang telah diketahui sebagai organ endokrin yang mampu menghasilkan protein biologis aktif (adipokines) antara lain leptin, adiponektin, angiotensinogen, *Tumor Necrosis Factor- Alfa* (TNF-Alfa), *Inter Leukin-6* (IL-6), resistin, *Acylation Stimulating Protein* (ASP) dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI). (Ronti et. al., 2006)

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-Alfa) adalah salah satu sitokin yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid. *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-Alfa) pada jaringan adiposa disekresikan di sel 3T3L1 adiposit dan meningkat konsentrasinya pada penderita obesitas. Peningkatan TNF-Alfa pada obesitas berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin. TNF-Alfa berperan dalam resistensi insulin pada manusia, baik di otot ataupun di jaringan vascular.(Yulia et. al., 2013)

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-Alfa) mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran protrombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel,

berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik, komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. Tumor Necrosis Factor-Alfa juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasit.(Susantiningsih & Mustofa, 2018)

Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF-Alfa) adalah salah satu sitokin yang pertama kali diidentifikasi dan terlibat dalam respon inflamasi sistemik, selain itu juga telah dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin, obesitas, dan diabetes. Hal ini diproduksi terutama oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot dan berperan dalam patogenesis sindrom metabolik terkait obesitas. Aktivitas TNF-Alfa pada resistensi insulin yaitu meningkatkan pelepasan asam lemak bebas *Free Fatty Acid* (FFA) di adiposit, blok sintesis adiponektin, yang memiliki aktivitas *Insulin-Sensitizing* dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan adiposa, dan mengganggu aktivitas fosforilasi residu tirosin dalam substrat pertama dari reseptor insulin, yang diperlukan untuk perkembangan sinyal intraseluler hormon. Tumor Necrosis Factor-Alfa mengaktifkan *Nuklear Faktor-Kappa β* (NF-κB), mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa, disfungsi endotel dan akhirnya aterosclerosis.(Sapti, 2019)

Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C-Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Penelitian juga menunjukkan bahwa keadaan ini akan berkurang seiring dengan penurunan berat badan. TNF-Alfa yang merupakan salah satu sitokin utama yang diproduksi oleh jaringan adiposa menyebabkan peningkatan produksi dari sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-5 (Tiwuk Susantiningsih,2017)

Pada kondisi obesitas, semakin luas jaringan adiposa dapat menimbulkan kondisi hipoksia (kekurangan O₂) dan inflamasi kronik. Hal ini dapat meningkatkan keadaan stres oksidatif dengan memproduksi ROS berlebihan serta menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen. Keadaan ini dapat meningkatkan marker oksidasi lipid, seperti *Malondialdehyde* (MDA) dan carbonil serta menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti glutathion, *Manganese Superoksida Dismutase* (MnSOD), dan katalase. Obesitas berakibat pada peningkatan sitokin inflamasi pada hipotalamus yang meningkatkan dan mengaktivasi IL- β , TNF-Alfa, dan IL-6 yang dapat berpengaruh pada proses metabolisme. Kondisi obesitas secara independen berkorelasi dengan tingginya stres oksidatif dan marker inflamasi. Meningkatnya stres oksidatif dan inflamasi pada obesitas berperan penting dalam inisiasi dan progresivitas penyakit vaskular, atau juga bisa memicu inisiasi karsinogenesis pada keadaan obesitas. (Tiwuk Susantiningsih,2017)

Diabetes seringkali dikaitkan dengan inflamasi. Inflamasi sebenarnya merepresentasikan suatu respon protektif yang mengontrol infeksi dan memicu perbaikan jaringan, namun dapat juga berkontribusi pada kerusakan jaringan sekitarnya. Konsentrasi plasma dari protein fase akut sebagian besar tergantung pada biosintesis hati dari protein tersebut, dan perubahan produksinya dipengaruhi oleh sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α . Sitokin-sitokin tersebut diproduksi selama proses inflamasi dan merupakan stimulator dari protein-protein fase akut dan merupakan penanda dari inflamasi kronis yang sering terdeteksi pada penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. (Shita, 2015)

Banyak penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan nilai indeks obesitas yang diantaranya IMT, *Lingkar Pinggang* (LP), terhadap berbagai sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan pada obesitas termasuk TNF- α , namun hasil dari berbagai penelitian tersebut menunjukkan hasil yang tidak konsisten satu sama lain. Penelitian oleh Supit et al., (2015), menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara IMT pada kadar TNF- α , namun penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sigra, dkk (2018), yang menunjukkan ada hubungan bermakna antara IMT dan LP terhadap kadar TNF- α . Hal ini berkaitan dengan keterbatasan dari masing-masing variable indeks obesitas dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Meningkatnya prevalensi obesitas telah memotivasi peneliti melakukan studi untuk mencegah atau mengatasi efek negatif dari obesitas. Telah diketahui bahwa obesitas

berkorelasi kuat dengan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular yang menyebabkan kematian dibanyak negara termasuk Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan indeks obesitas dengan TNF-Alfa pada subjek dewasa non diabetes.

Berdasarkan penjelasan di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui analisis hubungan indeks obesitas dengan kadar TNF-Alfa pada subjek dewasa non diabetes melitus.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dirumuskan masalah penelitian ini yaitu : “Apakah terdapat hubungan antara indeks obesitas dengan kadar *Tumor Necrosis Factor- Alfa* (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes?”

C. HIPOTESIS PENELITIAN

Semakin besar Indeks Masa Tubuh (IMT), lingkar pinggang, jumlah lemak tubuh dan lemak visceral, semakin tinggi kadar *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa)

D. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan indeks obesitas dengan kadar *Tumor Necrosis Factor- Alfa* (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes.

2. Tujuan Khusus

- a. Melakukan pengukuran IMT, lingkaran pinggang, persen lemak tubuh dan lemak visceral pada subjek dewasa non diabetes
- b. Melakukan pengukuran kadar *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes
- c. Mengetahui perbedaan kadar TNF-Alfa pada subjek obesitas dan non obesitas
- d. Menilai korelasi IMT, lingkaran pinggang, persen lemak tubuh dan lemak visceral, dengan kadar *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Di bidang penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang hubungan antara indeks obesitas dengan kadar *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa* (TNF-Alfa) pada subjek dewasa non diabetes melitus.

2. Untuk Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai sarana untuk melatih cara berfikir dan membuat suatu penelitian berdasarkan metodologi yang baik dan benar dalam proses pendidikan.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA
A. OBESITAS

1. Defenisi

Global Burden of Disease Group melaporkan pada tahun 2017 bahwa sejak 1980, prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat dari 70 negara dan terus meningkat di beberapa besar negara lain. Masalah berat badan berlebih berlaku untuk semua kelompok umur. Namun, ini paling jelas terlihat pada anak-anak dan manula. Faktor penting yang berkontribusi terhadap perubahan negatif terkait usia dalam komposisi tubuh lansia adalah resistensi insulin dan hilangnya massa otot dan tulang secara progresif. Selain berdampak negatif pada kesehatan fisik, berat badan berlebih cenderung berdampak buruk pada kesehatan mental. (Konieczny, 2020)

Peningkatan berat badan akibat jenis asupan makanan, dikaitkan dengan konsumsi karbohidrat yang tinggi seperti minuman bersoda, makanan cepat saji dan makanan mengandung indeks glikemik glukosa darah tinggi yang banyak terdapat pada perkotaan. Selain itu, jumlah asupan makanan berkarbohidrat yang berlebih dan jadwal makan yang sering berdekatan juga dapat menjadi faktor penyebab obesitas. (Suryadinata & Sukarno, 2019)

Penurunan aktivitas fisik akibat perubahan pola gaya hidup yang disebabkan perkembangan teknologi yang semakin maju dapat dijadikan salah

satu pemicu utama terjadinya obesitas. Kegiatan berupa aktivitas ringan yang dilakukan saat waktu luang seperti duduk santai, menonton televisi dan bermain komputer dapat menyebabkan penurunan energi yang dihasilkan oleh tubuh sehingga terjadi ketidak seimbangan antara energi yang dihasilkan dari makanan dengan energi yang digunakan untuk melakukan aktivitas. Hal ini dapat mengakibatkan penumpukan jaringan lemak yang mengakibatkan peningkatan resiko obesitas terutama pada usia dewasa.(Suryadinata & Sukarno, 2019)

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Obesitas merupakan keadaan terjadi akumulasi lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko dari beberapa penyakit degeneratif salah satunya yaitu peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Pada orang obesitas, terdapat peningkatan total lemak tubuh. Penyimpanan lemak tubuh dapat terjadi di lemak subkutan dan lemak visceral. Penyimpanan lemak pada bagian lemak subkutan dapat berakibat pada obesitas general, sedangkan penyimpanan pada bagian lemak visceral dapat berakibat pada obesitas sentral. Obesitas sentral memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya dyslipidemia.(Jati, 2014)

Obesitas pada dasarnya adalah akumulasi berlebihan dari triasilgliserol dalam jaringan lemak yang merupakan hasil asupan energi yang berlebihan dibandingkan dengan penggunaan energi.(Rahmawati, 2013).

2. Epidemiologi

Jumlah penderita obesitas didunia telah meningkat secara signifikan setiap tahunnya. Banyak negara berkembang maupun negara maju yang mengalami peningkatan prevalensi obesitas hingga mencapai 2-4 kali lipat. Pada tahun 2010, diperkirakan kelebihan berat badan dan obesitas telah menyebabkan kematian hingga mencapai 3,4 juta orang dan kerugian sebesar 3,8% yang diukur *Disability Adjusted Life Year* (DALYs). Peningkatan prevalensi obesitas tidak hanya terjadi pada usia dewasa namun juga pada anak-anak. Tahun 2030 diperkirakan 38% populasi dunia pada usia orang dewasa akan mengalami kelebihan berat badan sedangkan 20% lainnya akan menderita obesitas.(Suryadinata & Sukarno, 2019)

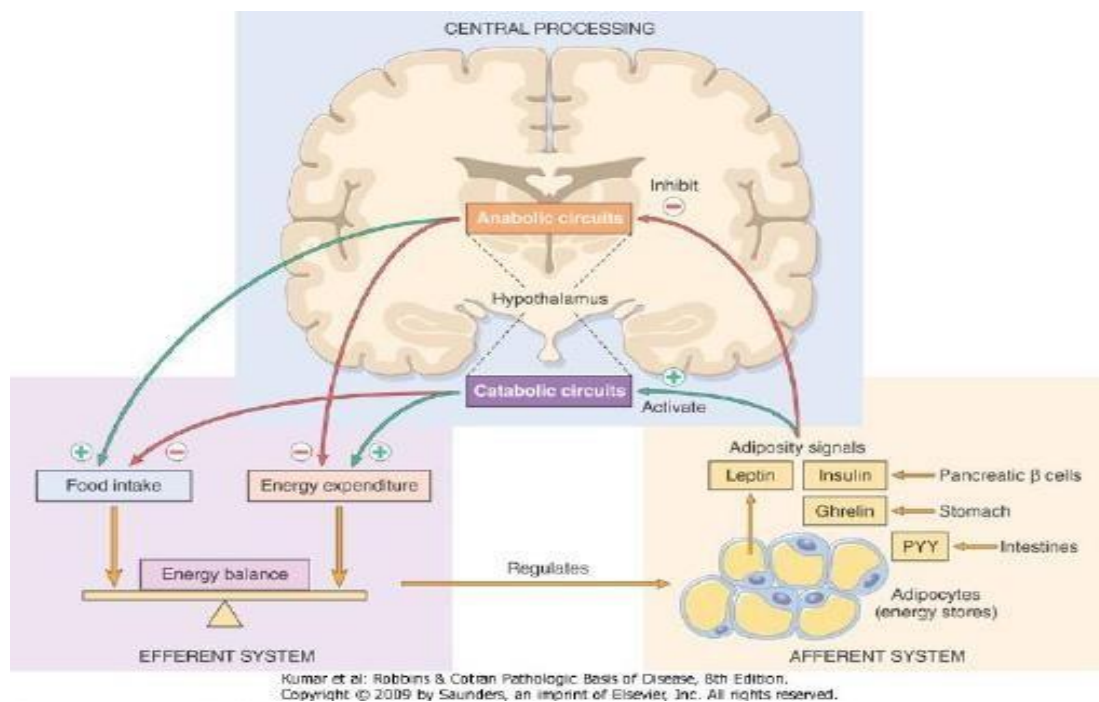
Menurut *World Health Organization* (WHO), 2017 prevalensi *overweight* yaitu sebesar lebih dari 1 miliar orang dan 300 juta orang mengalami obesitas. Indonesia merupakan penderita tertinggi obesitas dengan peringkat 10 besar di dunia pada kelompok dewasa umur di atas 18 tahun sebesar 15,4% dan berat badan sebesar 28,9%. Saat ini prevalensi kelebihan berat badan pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki yaitu masing-masing 32,9% dan 19,7%.(Merdita et al., 2013)

3. Patofisiologi

Obesitas terjadi karena adanya kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Gangguan keseimbangan energi ini dapat disebabkan oleh faktor eksogen (obesitas primer) sebagai akibat nutrisi (90%) dan

faktor endogen (obesitas sekunder) akibat adanya kelainan hormonal, sindrom atau defek genetik (meliputi 10%). Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu: pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi, dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adipose, usus dan jaringan otot). Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan 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 peptida gastrointestinal yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh fat-derived hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Leptin kemudian merangsang anorexigenic center di hipotalamus agar menurunkan produksi Neuro Peptide Y (NPY), sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada orexigenic center di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu

makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan. Pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis.(Cahyaningrum, 2015)



Gambar 1. Pengaturan keseimbangan energi. Jaringan lemak menghasilkan sinyal aferen yang mengaktifkan hipotalamus untuk mengatur nafsu makan dan kekenyangan. Sinyal ini menurunkan intake makanan dan menghambat siklus anabolik, dan mengaktifkan pemakaian energi dan mengaktifkan siklus katabolik.(Cahyaningrum, 2015)

4. Keterkaitan Obesitas dan Diabetes Melitus

Pengukuran obesitas IMT ini saling berkaitan karena untuk mengetahui secara dini apabila individu tersebut mengalami masalah obesitas. Seorang obesitas memiliki lemak yang cukup besar tersimpan di bawah kulit di pinggul, paha dan diperut. Jika lemak pada penderita DM tipe 2 banyak otomatis menyimpan cadangan lemak juga banyak, karena lemak/lipid akan pecah dimetabolik menjadi glukosa. Salah satu resiko penderita DM adalah dengan memiliki candangan lemak yang banyak di dalam rongga perut disebut obesitas sentral. Lingkar perut adalah besaran lingkar pinggang yang diperoleh dari mengukur besar lingkar pinggang pasien secara langsung, yang diukur menggunakan pita pengukur/metline dalam cm. Lingkar perut merupakan ukuran antropometri yang dapat digunakan untuk menentukan obesitas sentral, dan kriteria untuk Asia Pasifik yaitu >90 cm untuk pria, dan >80 cm untuk Wanita.(Suwinawati et al., 2020)

5. Etiologi

a. Monogenik

Bukti terbaru menunjukkan bahwa sel germline atau germinal orang tua mungkin memiliki periode sensitif eksposur kritis untuk memicu respons epigenetik yang dapat mempengaruhi kesehatan metabolik, keturunan salah satu memicu factor terjadinya obesitas, sehingga menunjukkan dasar epigenetik variasi dalam tingkat IMT dan masa lemak.(Toril et al., 2020)

Varian genetik yang terkait dengan indeks masa tubuh, persentase lemak tubuh dan lingkaran pinggang dapat digunakan sebagai indikasi untuk mendapatkan perkiraan tentang pengaruh obesitas terhadap perilaku merokok. Studi asosiasi luas genom mengungkapkan 77 wilayah genetik yang terkait dengan indeks massa tubuh, 12 dengan persentase lemak tubuh dan 45 dengan lingkaran pinggang, ditemukan kasus lebih dari 100.000 peserta di wilayah bagian Eropa. (Carreras-torres et al., 2020)

Varian genetik yang sangat terkait dengan parameter adipositas diidentifikasi berdasarkan hasil dari studi asosiasi luas genom terbesar yang dipublikasikan sejauh ini. Varian genetik ini kemudian digunakan sebagai penunjang untuk parameter adipositas dan dievaluasi dalam hubungannya dengan parameter merokok dalam sampel UK Biobank. (Carreras-torres et al., 2020)

b. Sindromik

Definisi sindrom metabolik pada dewasa telah disepakati, namun kontroversi mengenai etiologi yang mendasari sindrom metabolik sampai saat ini masih tetap ada. Hipotesis terbaik menyatakan bahwa obesitas dan resistensi insulin merupakan kunci terjadinya sindrom metabolik. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan luaran energi, yaitu asupan energi yang tinggi atau luaran energi yang rendah. Asupan energi tinggi disebabkan konsumsi makanan yang berlebihan, sedangkan luaran energi rendah disebabkan metabolisme tubuh yang rendah, aktivitas fisik dan

efek termogenesis makanan. Kelebihan energi disimpan dalam bentuk jaringan lemak.(Haris & Tambunan, 2009)

Faktor risiko sindrom metabolik adalah psikososial stres melalui mekanisme gangguan keseimbangan hormon *Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis* (HPAaxis). Peningkatan lemak di daerah viseral pada penderita obesitas sentral akan meningkatkan risiko resistensi insulin. Aktivitas fisik yang kurang memadai dan asupan kalori yang berlebihan juga merupakan faktor risiko sindrom metabolik. Individu dengan aktivitas fisik yang rendah berisiko menderita sindrom metabolik 2 kali lebih besar dari pada mereka yang mempunyai aktivitas fisik yang baik. Penelitian di Kanada menunjukkan peluang rasio, aktivitas fisik yang baik untuk sindrom metabolik adalah 0,73 (95% CI = 0,54-0,98 nilai $p < 0,05$) dibandingkan aktivitas fisik yang kurang baik. Penelitian di Inggris menunjukkan bahwa aktivitas fisik pada tingkatan sedang dan tinggi mengurangi risiko mendapatkan sindrom metabolic dengan peluang rasio untuk aktivitas fisik sedang adalah 0,78 (95% CI = 0,63-0,96) dan untuk aktivitas tinggi adalah 0,52 (95% CI = 0,40-0,67). Beberapa asupan makanan yang merupakan determinan sindrom metabolik adalah asam lemak jenuh, asam lemak tak jenuh, serat dan karbohidrat.(Kamso et al., 2011)

c. Asupan Makanan

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan, dan didefinisikan oleh WHO memiliki IMT $\geq 30 \text{ kg/m}^2$,

telah dilaporkan munculnya berbagai penyakit, terutama penyakit jantung, diabetes tipe 2, apnea tidur obstruktif, jenis kanker tertentu dan osteoarthritis. Hal ini paling sering terjadi atas dasar faktor interaktif adalah kombinasi asupan energi makanan yang berlebihan dengan latar belakang lingkungan makanan obesogenik modern, kurangnya aktivitas fisik dalam kehidupan sehari-hari serta kerentanan genetik. Lingkungan makanan modern ditandai dengan makanan ringan yang tersedia, minuman berkalori, makanan palatabilitas tinggi, kepadatan energi tinggi, ukuran porsi besar serta harga relatif rendah.(Sander et al., 2017)

d. Jenis Kelamin

Penuaan sering dikaitkan dengan perubahan berat badan. Berat badan umumnya cenderung meningkat sampai usia 70-80 tahun, setelah itu diamati penurunan berat badan. Lebih lanjut, baik kekurangan berat badan atau malnutrisi maupun obesitas merupakan fenomena yang sering diamati pada usia tua. Penuaan juga dikaitkan dengan perubahan komposisi tubuh, penurunan masa otot dan peningkatan masa lemak total. Selain itu, massa lemak subkutan menurun, sedangkan lemak viseral, lemak hati dan infiltrasi lemak otot umumnya meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan massa lemak total dan hilangnya massa otot tidak tergantung pada perubahan berat badan.(Reinders et al., 2017)

e. Usia

Telah terbukti bahwa terlepas dari jenis kelamin, lemak subkutan menurun dan lemak perut meningkat seiring bertambahnya usia. Penumpukan lemak visceral yang meningkat sangat terkait dengan penumpukan lemak ektopik di otot rangka, jantung, hati, pankreas, pembuluh darah, serta mengarah ke lipotoksisitas pada individu lanjut usia. (Jura & Kozak, 2016)

f. Konsumsi Alkohol

Obesitas merupakan suatu kondisi penumpukan lemak yang tidak normal atau berlebihan sehingga kesehatan tubuh terganggu. Yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara energi yang masuk dari makanan serta kebutuhan energi pada tubuh. Akumulasi lemak di berbagai jaringan dapat menyebabkan gangguan metabolisme seperti penyakit *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) atau hepatosteatosi dan myosteatosi. Kedua identitas dapat hidup berdampingan tidak hanya pada pasien obesitas atau kelebihan berat badan, tetapi juga pada orang kurus. (Stefanaki et al., 2018)

Alkohol mempengaruhi beberapa jalur neurologis, termasuk jalur dopaminerserotoninergik, asam butirat gamma-amino dan jalur glutamat, yang menyebabkan perubahan signifikan di otak. (Kieft-dejong & Asllanaj, 2018)

g. Faktor Psikologis/Stres

Stres oksidatif telah dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular dan hipertensi. Meskipun telah dibuktikan bahwa peningkatan stres oksidatif dikaitkan dengan hipertensi pada anak-anak obesitas, tidak ditemukan adanya

hubungannya kelainan tekanan darah preklinik dini. Selain itu, terdapat kolerasi antara stres oksidatif pada obesitas populasi anak.(Ostrow et al., 2011)

Jaringan adiposa secara tradisional dianggap sebagai organ penyimpan energi yang berasal dari lemak. Setelah identifikasi leptin pada tahun 1995, pertimbangan ini berubah secara radikal. Saat ini, jaringan adiposa dianggap sebagai jaringan yang kompleks dan mungkin merupakan organ endokrin terbesar dengan peran pengaturan metabolik dan imun tambahan. Dapat mengeluarkan banyak peptida, secara kolektif disebut adipokin, dengan efek multi-poten pada kesehatan dan penyakit. Hal ini, jaringan adiposa secara dinamis berpartisipasi dalam patogenesis penyakit metabolik, termasuk DM2 dan NAFLD, akan tetapi penyakit non-metabolik termasuk penyakit keganasan misalnya *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) beberapa adipokin mengeluarkan perkembangan sel ganas melalui peningkatan proliferasi dan migrasi sel, inflamasi dan jalur anti-apoptosis, yang kemudian dapat memicu perilaku metastasis ganas.(Stergios A. Jannis k, 2017)

Jaringan adiposa visceral mempunyai kaitan yang sangat erat antara steatosis hati dengan jaringan adiposa subkutan, sebab jaringan adiposa lebih resisten terhadap insulin. Diperkirakan adanya spektroskopi resonansi magnetik menunjukkan bahwa kandungan lipid hati meningkat sekitar 20% untuk setiap peningkatan 1% dalam jaringan adiposa lemak total atau subkutan, sedangkan dua kali lipat untuk setiap peningkatan 1% dalam

jaringan adiposa viseral. Sebagian dapat menjelaskan mengapa perubahan kecil dapat terjadi pada lemak visceral, bahkan tanpa adanya peningkatan IMT, yang dapat menyebabkan steatosis hati.(Stergios A. Jannis k, 2017)

h. Perilaku Merokok

Hubungan antara merokok dan obesitas mempunyai kaitan yang sangat kompleks. Di satu sisi, perokok memiliki berat badan dan IMT yang lebih rendah dibandingkan non-perokok. Di sisi lain, perokok saat ini cenderung memiliki *Lingkar Pinggang* (LP) yang lebih besar dari rasio pinggang-pinggul yang lebih tinggi daripada non-perokok, ini menunjukkan bahwa merokok dapat mendukung terjadinya penumpukan lemak perut. Selain itu, di antara perokok jumlah rokok yang dihisap tampaknya berhubungan langsung dengan LP, massa tubuh dan lemak tubuh yang diukur dengan bioimpedance.(Clair et al., 2011)

Indeks masa tubuh dan lingkar pinggang mempunyai perbandingan dengan ukuran persen lemak tubuh yang tidak diperlukan untuk menguji peran prediktif berbagai ukuran adipositas. Peneliti di Inggris dan Amerika Serikat membuat pedoman tentang kesehatan masyarakat dan mengusulkan untuk menggunakan IMT dan LP secara non-linier untuk memperkirakan kegemukan. Penelitian di AS ditemukan populasi tingkat Nasional dengan menggunakan pedoman data yang muda dibaca berdasarkan jenis kelamin, ras yang membantu menentukan tingkat kegemukan seseorang hanya dengan mengukur berat badan, tinggi badan, dan LP seseorang.(Lee, 2016)

Rata-rata perokok memiliki berat badan lebih rendah dan mempunyai massa lemak lebih rendah dibandingkan non-perokok. Dalam sebuah penelitian di Denmark pada wanita perimenopause, terdapat kaitan yang sangat signifikan antara massa lemak rendah 13,3 kg dan perokok saat ini pada *Bone Mineral Density* (BMD) menunjukkan bahwa di antara wanita dengan massa lemak tinggi 19 kg perokok tidak mempengaruhi BMD. (Lie et al., 2014)

6. KLASIFIKASI BERDASARKAN INDEKS MASSA TUBUH

Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit *Centres For Disease Control* (CDC) mendefinisikan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ sebagai obesitas metabolik tidak sehat. Obesitas abdominal dapat diukur dengan *Waist Hip Ratio* (WHR) pada lingkar pinggang, yang mempunyai ukuran obesitas lain, dan tingkat kesehatan metabolik yang buruk tidak sehat secara metabolik. Menurut WHO pada wanita dengan komplikasi metabolik lingkar pinggang $> 0,85$ dianggap berisiko karena terjadi peningkatan substansial, CDC menilai bahwa ukuran lingkar pinggang $> 88 \text{ cm}$ secara metabolik tidak sehat. Meskipun obesitas secara keseluruhan dikaitkan dengan banyak hasil kesehatan yang merugikan, obesitas lingkar pinggang memiliki dampak buruk yang lebih besar pada kesehatan metabolik penyakit jantung, resistensi insulin pra-diabetes, diabetes tipe-2 dan kanker. (Dietze et al., 2017)

Prevalensi obesitas di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 meningkat jika dibandingkan dengan Riskesdas

2010. Terjadi peningkatan angka obesitas pada laki-laki dewasa >18 tahun Indonesia dari 7,8% pada tahun 2010 menjadi 19,7% pada tahun 2013. Sedangkan pada perempuan dewasa >18 tahun juga mengalami peningkatan dari 15,5% pada tahun 2010 menjadi 32,9% pada tahun 2013. (Syari et al., 2019) Obesitas sentral didefinisikan sesuai dengan kriteria WHO, yaitu lingkaran pinggang ≥ 94 cm untuk pria ≥ 80 cm untuk wanita dan untuk pengukuran rasio pinggang-pinggul yaitu $\geq 0,90$ pada pria $\geq 0,85$ dan pada wanita mempunyai ukuran rasio pinggang yang tinggi yaitu $> 0,50$. (Owolabi et al., 2017)

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan infiltrasi makrofag jaringan adiposa, yang mungkin merupakan komponen penting dari inflamasi kronis yang terkait dengan obesitas. Infiltrasi ini lebih tinggi di viseral daripada di jaringan adiposa subkutan, yang mengakibatkan akumulasi jaringan adiposa di bagian abdomen meningkat. (Taufik, Liong Boy Kurniawan, 2020)

Pada orang Amerika Eropa Non-Hispanik mengatakan bahwa obesitas merupakan suatu pengukuran *Waist Hip Ratio* (WHR) $> 0,85$ atau lingkaran pinggang > 88 cm, ukuran obesitas ini yang paling sering digunakan dan dianggap sebagai ukuran yang lebih baik dari pada IMT pada pemeriksaan diabetes tipe 2. Obesitas abdominal individu berkaitan erat pada ras dan etnis. Tiap ras dan etnis diketahui mempunyai komposisi yang berbeda dari lemak tubuh. (Dietze et al., 2017)

Massa tubuh diukur dengan teliti yang menggunakan standar medis, subjek menggunakan pakaian ringan seperti jaket dan switer tanpa sepatu di

dalam ruangan. Indeks massa tubuh dihitung sebagai masa tubuh kilogram dibagi dengan tinggi meter kuadrat. Subjek adipositas diklasifikasikan menurut standar (WHO). Berat badan kurang ditentukan jika $IMT < 18,5$, normal jika IMT antara 18,5 hingga < 30 , dan obesitas jika $IMT \geq 30$. Lingkar Pinggang diukur di bagian tengah antara tepi bawah tulang rusuk dan puncak iliaka dengan akurasi 0,1 cm menggunakan pita. Semua pengukuran dilakukan dua kali tetapi dalam kasus hasil yang berbeda diulangi untuk tiga kali. (Malara et al., 2015)

Dengan meningkatnya prevalensi obesitas di Asia, perhitungan IMT menjadi sangat penting untuk diketahui sebagai salah satu prediktor untuk obesitas. Namun, ada kontroversi ketika menerapkan kriteria internasional untuk obesitas pada populasi Asia, dan ada upaya untuk menafsirkan ulang *cut-off* IMT untuk populasi Asia-Pasifik. Lebih lanjut, konsultan ahli dari (WHO)-telah menetapkan *cut-off* IMT untuk klasifikasi obesitas dan kegemukan yang sekarang digunakan diseluruh dunia di negara-negara Asia-Pasifik, *cut-off* yang disepakati untuk dimasukkan dalam kategori kelebihan berat badan adalah $23,0 \text{ kg/m}^2$. Populasi Asia memiliki risiko lebih tinggi terkena komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2 pada $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$ yang merupakan titik *cut-off* (WHO) untuk kelebihan berat badan (Tabel 1). Disamping itu, korelasi antara IMT dan lemak tubuh pada orang Eropa tidak sesuai jika menggunakan *cut-off* di atas. Prevalensi pasien yang secara metabolik mengalami obesitas tetapi dengan berat badan normal di negara-

negara Asia-Pasifik hampir dua kali lipat ditemukan pada populasi Amerika Serikat karena perbedaan massa otot. (Lim et al., 2017)

Tabel 1. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi IMT	Kg/m²
Berat badan kurang (underweight)	< 18,5
Normal	18,5 – 22,9
Berat badan lebih (overweight)	≥ 23,0
Berisiko	23,0 – 24,9
Obesitas I	25,0 – 29,9
Obesitas II	≥ 30,0

Sumber: WHO, 2012

Klasifikasi IMT berdasarkan Kemenkes RI ditunjukkan pada Tabel 2

Tabel 2. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Massa Tubuh (IMT) Menurut Kemenkes RI

Klasifikasi	Resiko	IMT (kg/ m²)
Kurus	Kekurangan Berat Badan tingkat berat	< 17,0
	Kekurangan berat badan tingkat ringan	17,0 – 18,4
Normal	-	18,5 – 25,0
Gemuk	Kelebihan Berat Badan tingkat ringan	25,1 – 27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	> 27,0

Sumber: KEMENKES (2019)

Nilai cut-off LP berdasarkan rekomendasi IDF ditunjukkan pada Tabel 3

Tabel 3. Nilai *Cut-off* Lingkar Pinggang Untuk Kelompok Etnis Berbeda Berdasarkan Rekomendasi IDF

Populasi	Pria	Wanita
Eropa	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Asia, Cina, Jepang	≥ 90 cm	≥ 80 cm

Sumber: Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of WHO Expert Consultation Geneva, 8-11 Desember 2008 (WHO,2011)

7. PENGUKURAN INDEKS MASA TUBUH

a. Gigabit Ethernet Alliance

Lingkar pinggang diukur menggunakan pita ukur dengan ketelitian 0,1 cm. Pengukuran dilakukan dengan meletakkan pita ukur pada titik pertengahan antara tepi terbawah kosta terakhir dan bagian teratas dari crista iliaka. Interpretasi lingkar pinggang >90 cm pada laki-laki dan >80 cm pada perempuan dinyatakan mengalami obesitas sentral. Perhitungan IMT ialah dengan membagi berat badan (kg) dengan tinggi badan dikali tinggi badan dalam meter. Pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan berat badan *Gigabit Ethernet Alliance* (GEA) dengan tingkat ketelitian 100 gram dan tinggi badan menggunakan microtoise (GEA) dengan ketelitian 0,1 cm. Perhitungan *Waist To Height Ratio* (WHtR) yaitu dengan membagi lingkar pinggang (cm) dengan tinggi badan (cm). Pengukuran ini memiliki nilai *Cut Off Point* (COP) sebesar >0,5, nilai lebih dari 0,5 yang menandakan seseorang mengalami obesitas sentral dan menjadi risiko besar pada sindroma metabolik serta faktor risiko kardiovaskular. (Wayan et al., 2018)

Akurasi untuk pengukuran jaringan mempunyai batas 0,1–0,2 mm dengan frekuensi probe menunjukkan 12–18 MHz. Mode kecerahan frekuensi tinggi *Ultrasonography* (USG) diagnostik medis adalah satu-satunya metode *In Vivo* yang memungkinkan pengukuran struktur berserat yang terdapat dalam suatu pengukuran obesitas. Struktur ini, menentukan pengukuran yang sangat penting yang tidak boleh diabaikan pada saat pengukuran Obesitas. (Müller et al., 2019)

Kemungkinan untuk mengukur seberapa banyak hubungan antara massa lemak dan *Massa Ventrikel kiri* (MVK) yang dimediasi oleh faktor-faktor lain yang sebelumnya dikaitkan dengan obesitas dan MVK seperti tekanan darah dan glukosa, dengan menggunakan model persamaan structural. (Linda et al., 2019)

b. Bio-electrical Impedence Analysis

Bio-electrical Impedence Analysis (BIA) merupakan alat non-invasif untuk mengukur komposisi tubuh yang tidak membutuhkan biaya mahal. Alat ini dapat mengukur persen lemak tubuh yang merupakan indeks yang paling tepat dalam mengidentifikasi obesitas. Alat ini menganalisis komposisi cairan tubuh dengan tidak langsung serta mencatat perubahan impedance arus listrik segmen tubuh. Impedance yang diukur merupakan perubahan frekuensi arus listrik yang melewati jaringan tubuh. Alat ini termasuk evolusi dari timbangan berat yang bekerja selaku elektroda guna mengukur sinyal listrik dalam tubuh, nilai massa otot, lemak total, kadar air, lemak viseral, *Basal*

Metabolik Rate (BMR) serta massa tulang bisa diketahui. Pengukuran dengan BIA memiliki sensitivitas 90% dan spesifisitas 93%.(Ramirez-Valez et al., 2016)

B. TUMOR NEKROSIS FAKTOR-ALFA

1. Definisi

Tumor Necrosis Factor (TNF-Alfa) merupakan salah satu sitokin yang pertama kali diidentifikasi dalam respon inflamasi sistemik. Selain itu obesitas, dan diabetes telah dikaitkan dengan adanya perkembangan resistensi insulin, senyawa ini diproduksi oleh monosit, limfosit, jaringan adipose dan otot yang berperan dalam patogenesis sindrom metabolik terkait obesitas. Aktivitas TNF-Alfa pada resistensi insulin yaitu meningkatkan pelepasan asam lemak bebas *Free Fatty Acid* (FFA) di jaringan adiposit, sintesis adiponektin memiliki aktivitas penyimpanan glukosa dalam konsentrasi tinggi dalam jaringan adipose dan mengganggu aktivitas fosforilasi residu tirosin dalam substrat pertama dari reseptor insulin yang diperlukan untuk perkembangan sinyal intraseluler pada hormon. *Tumor Necrosis Factor* (TNF-Alfa) mengaktifkan *Nuklear Faktor-Kappa β* (NF- κ B), yang dapat mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pada pembuluh darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa, dan terjadi disfungsi endotel serta aterogenesis.(Sapti, 2019)

2. Fungsi Tumor Nekrosis Faktor-Alfa

Tumor nekrosis faktor-alfa mempunyai beberapa fungsi dalam proses inflamasi, yaitu dapat meningkatkan peran pro trombotik dan merangsang molekul adhesi dari sel leukosit serta menginduksi sel endotel, berperan dalam mengatur aktivitas makrofag dan respon imun dalam jaringan dengan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin lain, berfungsi sebagai regulator dari hematopoetik serta komitogen untuk sel T dan sel B serta aktivitas sel neutrofil dan makrofag. Tumor nekrosis faktor-alfa juga memiliki fungsi tambahan yang menguntungkan termasuk peranannya dalam respon imun terhadap bakteri, virus, jamur, dan invasi parasite(Supit et al., 2015)

Hampir semua proses inflamasi mengakibatkan aktivasi makrofag jaringan dan infiltrasi monosit darah. Aktivasi ini menyebabkan banyak perubahan dalam sel, di antaranya ialah produksi TNF, IL-1, dan IL-6 yaitu sitokin-sitokin yang meyebabkan efek multipel pada hospes. Efek-efek ini meliputi yaitu induksi demam, respon fase akut hepatik yang disertai lekositosis, produksi protein fase akut seperti C-Reactive Protein, dan diferensiasi atau aktivasi dari sel T, sel B dan makrofag.(Supit et al., 2015)

3. Mekanisme Fisiologis

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-Alfa) pertama kali ditemukan pada tahun 1975, dapat menyebabkan nekrosis hemoragik tumor. Dengan demikian, TNF-Alfa dianggap sebagai salah satu sitokin anti kanker yang paling menjanjikan. Sejak saat itu, dua mekanisme utama untuk aksi anti kanker yang

telah diajukan. Ditemukan di jaringan dasar TNF-Alfa pada kerusakan pembuluh darah yang ada pada tumor, sehingga menyebabkan nekrosis tidak langsung ke sel tumor. Selain itu, TNF-Alfa tampaknya sangat berkaitan dengan kemoterapi dan liposom yang dimana dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, akumulasi obat di lokasi tumor ditemukan bahwa TNF-Alfa dapat bekerja secara langsung pada sel-sel ganas dengan menginduksi apoptosis tetapi efek sitotoksik dapat muncul hanya dengan adanya inhibitor metabolik lainnya. Berdasarkan temuan ini, beberapa uji klinis telah dilakukan untuk menguji potensi terapeutik TNF-Alfa dalam berbagai jenis kanker, tetapi kebanyakan dari mereka gagal membuktikannya. (Cruceiru et al., 2019)

Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-Alfa) adalah anggota dari superfamily, TNF-Alfa terdiri dari 19 sitokin yang mengatur sejumlah aktivitas biologis seperti inflamasi, apoptosis, produksi kemokin dan metabolisme. *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-Alfa) adalah polipeptida 17-kDa yang dihasilkan dari pembelahan proteolitik dari prekursor terintegrasi membran 26-kDa dan *Transmembrane Tumor Necrosis Factor* (tmTNF) dari *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-Alfa) yang Mengubah *Enzim Trans Arterial Chemoembolisation* (TACE). Zat ini disekresikan oleh sel imun dan non-imun yang di produksi oleh makrofag, limfosit, sel endotel, fibroblas, neuron, adiposa dan jaringan otot, serta mengikuti rangsangan mikroba dan endogen. Baik *Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor* (sTNF) dan *Transmembrane Tumor Necrosis Factor*

(tmTNF) aktif secara biologis dan berinteraksi dengan dua sub tipe reseptor glikoproteinik trimerik: reseptor TNF 1 (TNFR1, p55, CD120a) dan Reseptor TNF 2 (TNFR2, p75, CD120b). Sementara TNFR1 adalah reseptor yang diekspresikan di semua sel yang berinti dan mengikat sTNF, TNFR2 adalah sub tipe yang dapat diinduksi, biasanya diekspresikan oleh sel sistem kekebalan, aktivitas biologis dan tmTNF. Sel mengekspres *Transmembrane Tumor Necrosis Factor* (tmTNF) saling mentransduksi pensinyalan intraseluler melalui interaksi langsung dengan sel-sel yang membawa TNFR. Melalui aktivasi jalur NF- κ B1, TNF-Alfa mempunyai produksi sitokin terhadap inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8 dan molekul adhesi (misalnya molekul adhesi antar sel). Oleh karena itu, TNF-Alfa berimplikasi pada pertahanan tubuh terhadap agen infeksi, tetapi juga merupakan faktor kunci dalam promosi dan pemeliharaan inflamasi pada penyakit inflamasi kronis. (Campanati et al., 2019)

4. Makna Klinis

Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF-Alfa) dan *Inter Leukin-6* (IL-6) biasanya digunakan sebagai penanda dalam respon inflamasi terhadap peradangan akut, yang ditandai dengan adanya leukositosis serta peningkatan jumlah neutrofil. Rasio neutrofil terhadap *Limfosit Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dikaitkan dengan kadar IL-6, *Cerebro Vascular Disease* (CVD) dan penyakit ginjal stadium akhir berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kanker CVD. Selain itu, NLR sebagai penanda inflamasi dalam diagnosis banding,

tuberkulosis paru dan pneumonia yang terdapat dikomunitas bakteri. Baik pada penyakit hati, TNF serta IL-6.(Yarla et al., 2018)

Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF-Alfa) dan *Inter Lekuin-6* (IL-6) memiliki peran penting dalam *crosstalk* antara jaringan adiposa, hati, otot rangka dan otak yang juga dinamai adipomiokin. Meskipun aktivasi sistem kekebalan tidak kuat secara energi (sekitar 25% dari metabolisme basal), akan tetapi jaringan adiposa mampu mengatur asupan makanan, pengeluaran energi serta sensitivitas insulin dan inflamasi. *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa) dalam jaringan adiposa mempunyai hubungan yang positif pengeluaran energi selama 24 jam, dimana TNF serta IL-6 saling berikatan dengan hipoalbuminemia, indikator malnutrisi, hilangnya massa otot dan IR pada orang tua dan pasien dengan gagal jantung kronis. *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-Alfa) dan *Inter Lekuin-6* (IL-6) juga dikenal sebagai adipokin yang terlibat dalam penyakit yang terkait dengan obesitas.(Yarla et al., 2018)

Penemuan secara *In Vitro* menunjukkan bahwa TNF-Alfa mempromosikan keadaan koagulasi dengan meningkatkan pelepasan reseptor protein C dan menghambat produksi trombomodulin, dan menginduksi aktivasi komplemen dan merangsang produksi faktor jaringan oleh sel endotel dan fagosit mononuklear. Faktor koagulasi dapat mempertahankan aktivitas proinflamasi / prokoagulan dengan meningkatkan produksi sitokin seperti TNF-Alfa melalui interaksi dengan reseptor yang diaktifkan oleh protease pada sel Inflamasi.(Saha & Smith, 2018)

5. Hubungan Obesitas Pada Tumor Necrosis Faktor-Alfa

Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan lemak. Jaringan adiposa termasuk ke dalam organ endokrin aktif. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar seperti leptin, adiponectin, interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa). Produk tersebut tidak hanya mempengaruhi homeostasis berat badan tetapi juga resistensi insulin, diabetes, profil lipid, tekanan darah, koagulasi, fibrinolisis, inflamasi dan atherosclerosis. Individu dengan obesitas juga mengalami adaptasi morfologi struktur jantung dan fungsi hemodinamik. (Susantiningsih & Mustofa, 2018)

Mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin yaitu terjadinya inflamasi kronik derajat rendah pada obesitas, ditandai oleh infiltrasi makrofag dan sekresi adipokin. Adipokin juga berperan penting pada regulasi lemak sistemik dan metabolisme glukosa di otak, hepar dan otot. Sekresi adipokin, di antaranya leptin, *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa), *Interleukin-6* (IL-6), dan chemokine (C-C ligand 2) C-CL2, adiponektin, resistin, omentin, vaspin, vistafin dan chemerin. (Dioni et al., 2020)

Obesitas merupakan suatu kondisi peradangan kronis, yang merupakan sumber penting lain dari stres oksidatif. Peningkatan kadar biomarker stres oksidatif, telah ditemukan di sejumlah penyakit inflamasi seperti penyakit Crohn dan penyakit rematik. *Tumor Necrosis Faktor-Alfa* (TNF-Alfa), *Inter*

Leukin-6 (IL-6), dan *Inter Leukin-1* (IL-1) adalah mediator yang paling terkenal dari respons inflamasi akut. Baik TNF-Alfa dan IL-6 meningkatkan aktivitas NOX dan produksi anion superoksida. (Midah et al., 2021)

Obesitas pada anak dapat meningkatkan resiko berbagai komplikasi ketika usia dewasa, seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus. Selain itu obesitas diartikan sebagai konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai penanda inflamasi kronik dan ringan. Keadaan tersebut tampak dengan adanya peningkatan biomarker inflamasi dalam darah, seperti sitokin pro-inflamasi dan acute phase protein; termasuk *Interleukin-6* (IL-6), TNF-Alfa, *C-Reactive Protein* (CRP) dan hapatoglobulin. (I Putu Budi Wibawa, 2008)

6. Hubungan Diabetes Melitus Pada Tumor Nekrosis Faktor-Alfa

Laporan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit terbaru menunjukkan bahwa dari tahun 1980 sampai 2014, obesitas merupakan faktor resiko utama untuk *Diabetes Melitus Tipe 2* (DMT2) dan prevalensi untuk kejadian DMT2 yang sangat mirip dengan obesitas. Adanya diabetes melitus yang didiagnosis berdasarkan usia hampir dua kali lipat dari 3,5 menjadi 6,6 per 1000 populasi. Antara tahun 1990 sampai 2008 angka tersebut meningkat lebih dua kali lipat dari 3,8 menjadi 8,5 per 1000 populasi pada laki-laki dan perempuan. Namun, dari tahun 2008 sampai 2014 insiden signifikan menurun dari 8,5 menjadi 6,6 per 1000 populasi. Perbedaan ras pada obesitas lebih rendah antara orang kulit putih daripada orang kulit hitam atau Hispanik. (Bhupathiraju & Hu, 2016)

Pradiabetes didefinisikan sebagai hemoglobin A1c 5,7 hingga <6,5% atau glukosa puasa 100 hingga <126 mg/dL yang dikaitkan dengan adanya peningkatan resiko DMT2. Data survey (NHANES) tahun 2011 sampai 2012 yang terbaru menunjukkan bahwa prevalensi pradiabetes adalah 36,5% pada orang dewasa usia lanjut ≥ 20 tahun. Tingkat prevalensi tertinggi terlihat di antara yang berusia ≥ 65 tahun (54,6%) dan di antara laki-laki (39,1%) dibandingkan dengan perempuan (33,8%). Meskipun tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat diseluruh ras atau kelompok etnis, orang kulit hitam non-Hispanik memiliki angka prevalensi tertinggi (38,8%) antara tahun 1999 sampai 2002 dan tahun 2007 sampai 2010. Seiring dengan terjadinya perubahan seluler pada diabetes melitus, prevalensi pradiabetes meningkat dari 29,2% menjadi 36,2% karena upaya pencegahan sudah berjalan sebelum terjadinya proses penyakit. (Bhupathiraju & Hu, 2016)

Tingginya kadar glukosa ekstraseluler dapat terjadi karena suatu peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang pada akhirnya akan membentuk ekspresi TNF- α dalam mempengaruhi stres oksidatif. TNF- α dapat mengakibatkan resistensi penurunan sensitivitas insulin melalui penurunan autofosforilasi dari reseptor insulin subsrak menjadi inhibitor insulin *Receptor Tyrosine Kinase Activiti* (RTKA), penurunan insulin sensitive *Glucose Transporter* (GLUT), mampu meningkatkan sirkulasi asam lemak, merubah fungsi sel β , meningkatkan kadar gliserida dan menurunkan kadar HDL. Mediator proinflamasi dari jaringan adipose yakni TNF- α berkontribusi

secara langsung terhadap kerusakan vaskuler, resistensi insulin dan atherogenesis.(Yu, 2012)

Pada tahun 1993, Hotamisligil dan Spiegelman menunjukkan bahwa TNF- α mampu menetralkan dan memperbaiki respon perifer terhadap insulin yang menghubungkan peradangan metabolik. *Free Fatty Acid* (FFA) jenuh seperti asam palmitat yang telah muncul sebagai salah satu penghubung antara hipertrigliseridemia, peradangan jaringan kronis dan gangguan metabolik. *Free Fatty Acid* (FFA) dapat memicu peradangan pada beberapa jaringan perifer. Misalnya, palmitat meningkatkan miosit dan adiposit ekspresi IL-6, TNF- α . Baru-baru ini, peneliti melaporkan bahwa palmitat yang meningkat pada CXCL8 dan TNF- α pada hepatosit. Ini merupakan suatu bukti eksperimental yang menunjukkan adanya peradangan pada jaringan. *Free Fatty Acid* (FFA) meningkatkan resistensi insulin pada jaringan perifer, seperti otot rangka dan jaringan adipose. Misalnya, penghambatan faktor inti otot rangka kappa-B (NF- κ B) aktivasi mencegah terjadinya resistensi insulin yang diinduksi oleh FFA. Demikian juga, knockdown stress atau inflamasi kinase *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dan inhibitor NF- κ Subunit B kinase β (IKK β) mencegah resistensi insulin yang diinduksi FFA pada adiposit. Menariknya, FFA juga dapat memicu peradangan pada jaringan lain, seperti sel endotel, sel otot polos pembuluh darah atau monosit yang bersirkulasi.(Bernardi et al., 2018)

7. Penelitian - Penelitian Terkait TNF-Alfa

a. ANALISIS KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA CAIRAN BILASAN BRONKUS PADA PASIEN KANKER PARU

Penelitian yang dilakukan oleh Tenri dkk, tujuan penelitian adalah menganalisis kadar TNF-Alfa sebagai cairan bilasan bronkus pada pasien kanker paru dan yang bukan kanker paru. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dan dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar periode Mei 2017- Maret 2018. Diperoleh 56 subyek penelitian yang terdiri atas 32 sampel kelompok kanker paru dan 24 sampel kelompok bukan kanker paru. Kadar TNF-Alfa bilasan bronkus diperiksa menggunakan metode sandwich *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis secara statistik dengan uji Mann Whitney dan uji Kruskal Wallis Hasil penelitian diperoleh perbedaan bermakna kadar TNF-Alfa bilasan bronkus antara kelompok kanker paru (7.93pg/mL) dan kelompok bukan kanker paru (8.78pg/mL) dengan nilai $p=0,05$; lesi sentral (8.21pg/mL) dan lesi perifer (7.38pg/mL) dengan nilai $p<0.05$. Median survival rate pada kadar TNF-Alfa <8.78 pg/mL lebih rendah dibandingkan jika ≥ 8.78 pg/mL pada kanker paru tipe NSCLC meskipun tidak ada perbedaan yang bermakna ($p<0.05$). Disimpulkan kadar TNF-Alfa cairan bilasan bronkus menurun pada kelompok kanker paru dan memberikan prognosis yang buruk jika kadarnya rendah.(Tenri E, 2018)

b. Kadar IL-32 Serum Pada Pasien Dengan diabetes melitus tipe 2 dan Hubungannya Dengan TNF-Alfa dan IL-6

Penelitian ini dilakukan Fadaei dkk, pada 93 pasien diabetes melitus bergejala dan 74 pasien tanpa gejala. Diabetes melitus tipe 2 didiagnosis berdasarkan kriteria. Penelitian ini diukur dengan menggunakan metode teknik ELISA dan Ditemukan adanya peningkatan kadar IL-32 secara independen pada kelompok DMT2 (1061 (841,9 - 1601) pg/mL) hal itu dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya DMT2. IL-32 menunjukkan korelasi positif dengan indeks massa tubuh, glukosa darah puasa, serta TNF-Alfa dan IL-6 pada pasien dengan DMT2. Selanjutnya, akan dilakukan regresi linier yang menunjukkan hubungan independen antara IL-32 dan IL-6 plus TNF-Alfa pada kelompok pasien 93 DMT2 dan 74 kontrol sehat.(Fadaei et al., 2020)

C. PERSENTASE LEMAK TUBUH MENGGUNAKAN ALAT BIOELECTRIC IMPEDANCE ANALYSIS

Persentase Lemak tubuh merupakan salah satu bentuk sumber energi. Lemak menghasilkan 9 kkal energi per gram lemak yang dikonsumsi. Lemak tubuh juga berfungsi sebagai bagian dari membran sel, mediator aktivitas biologik antar sel, isolator dalam menjaga keseimbangan suhu tubuh, pelindung organ-organ tubuh, serta pelarut vitamin A, D, E, dan K.1 Kadar lemak tubuh dinyatakan dalam bentuk persentase sebagai perbandingan

dengan keseluruhan komposisi tubuh dengan nilai normal berkisar antara 20-25%.(Tendean et al., 2018)

Lemak tubuh tidak bisa dilihat dari ukuran atau bentuk badan seseorang, sebab tidak semua orang kurus bebas dari lemak. Bisa saja didalam tubuh seseorang yang kurus terdapat tumpukan lemak yang tidak mereka sadari karena hanya melihat ukuran tubuh yang kecil. Lemak secara umum memang diperlukan oleh tubuh terutama sebagai cadangan energi. Tetapi, kehadirannya yang terlalu banyak dalam tubuh tentu saja akan membahayakan kesehatan kita. Persentase massa lemak tubuh bisa menjadi indikator resiko penyakit. Sebagai contoh, semakin tinggi persentase lemak tubuh Anda terutama jika terpusat di sekitar abdomen, Anda semakin berisiko terhadap penyakit penyakit jantung dan pembuluh darah (penyakit sistem kardiovaskuler), diabetes, osteoarthritis, dan beberapa jenis kanker tertentu. Massa lemak total dianggap normal dan sehat jika memiliki lemak sekitar 25-31% untuk perempuan dan 18-25% untuk laki-laki, sedangkan perempuan sudah dikatakan mengalami obesitas apabila kadar lemaknya sudah melebihi 32% untuk wanita dan lebih dari 26% untuk laki-laki.(Pada et al., 2015)

Persentase lemak tubuh dipengaruhi dua faktor utama yakni konsumsi kalori dan energi ekpenditur. Konsumsi kalori berlebih yang tidak diimbangi dengan energi ekpenditur yang tinggi akan menyebabkan peningkatan persentase lemak tubuh. Energi ekpenditur adalah energi yang dimanfaatkan tubuh untuk menjalankan beberapa fungsinya. Salah satu komponen energi

ekspenditur ialah aktivitas fisik. Peningkatan aktivitas fisik seperti olahraga yang rutin meningkatkan energi expenditur dan berpotensi menurunkan persentase lemak tubuh. (Tendean et al., 2018)

Apabila tubuh kelebihan lemak maka akan meningkatkan kemungkinan terserang penyakit, seperti diabetes tipe dua, masalah jantung dan kanker. Tubuh kekurangan pun akan menimbulkan hal yang tidak baik bagi tubuh terutama pada wanita antara lain kanker payudara. Komposisi tubuh apabila diketahui dengan baik akan memudahkan untuk memutuskan pola dan tindakan lebih lanjut untuk menjaga Kesehatan. Maka dibutuhkan suatu pengukuran yang mampu membedakan masa lemak dan masa non lemak. Body composition assessment merupakan metode yang dapat mengetahui masa lemak dan masa non lemak yang menyusun berat kita. *Bioelectric impedance analysis* yang merupakan salah satu metode body composition banyak digunakan secara luas untuk mengetahui masa lemak tubuh. Hal ini dikarenakan BIA mudah digunakan, cepat, *noninvasie*, dan portable selain itu BIA juga lebih akurat digunakan serta lebih aman. (Nugraha et al., 2016)

Bio-electrical Impendence Analysis mengukur komposisi tubuh manusia dengan menggunakan perbedaan konduktivitas elektrik pada jaringan tubuh manusia. Dengan memodelkan tubuh manusia menjadi dua kompartemen maka tubuh manusia terbagi atas masa lemak atau fat mass dan masa non lemak atau fat-free mass. Fat-free mass terbagi atas intracellular water, extracellular water, bone mineral dan visceral protein. Pada prinsipnya BIA

bekerja sesuai dengan persamaan, dengan memasukkan arus dengan frekuensi tertentu pada elektroda akan menghasilkan tegangan yang digunakan untuk mengukur impedansi tubuh. (Nugraha et al., 2016)

D. METODE PENGUKURAN TUMOR NECROSIS FAKTOR-ALFA

1. Metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Enzyme Immunoassay (EIA) dan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* keduanya banyak digunakan sebagai alat diagnostik dalam pengobatan dan sebagai ukuran kendali mutu di berbagai industri dan juga digunakan sebagai alat analisis dalam penelitian biomedis untuk mendeteksi dan menghitung antigen atau antibodi tertentu dalam sampel tertentu. Kedua prosedur ini memiliki prinsip dasar yang serupa dan berasal dari *Radioimmunoassay (RIA)*. *Radioimmunoassay (RIA)* kemudian dikembangkan menjadi teknik baru untuk mendeteksi dan mengukur molekul biologis yang ada dalam jumlah yang sangat kecil, membuka jalan untuk analisis dan deteksi molekul biologis lain yang tak terhitung jumlahnya termasuk hormon, peptide dan protein. *Enzyme Immunoassay (EIA)* atau *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* menggunakan konsep imunologi dasar dari antigen yang mengikat antibodi spesifiknya, yang memungkinkan deteksi sejumlah kecil antigen seperti protein, peptida, hormone atau antibodi dalam sampel cairan. (Gan et al., 2013)

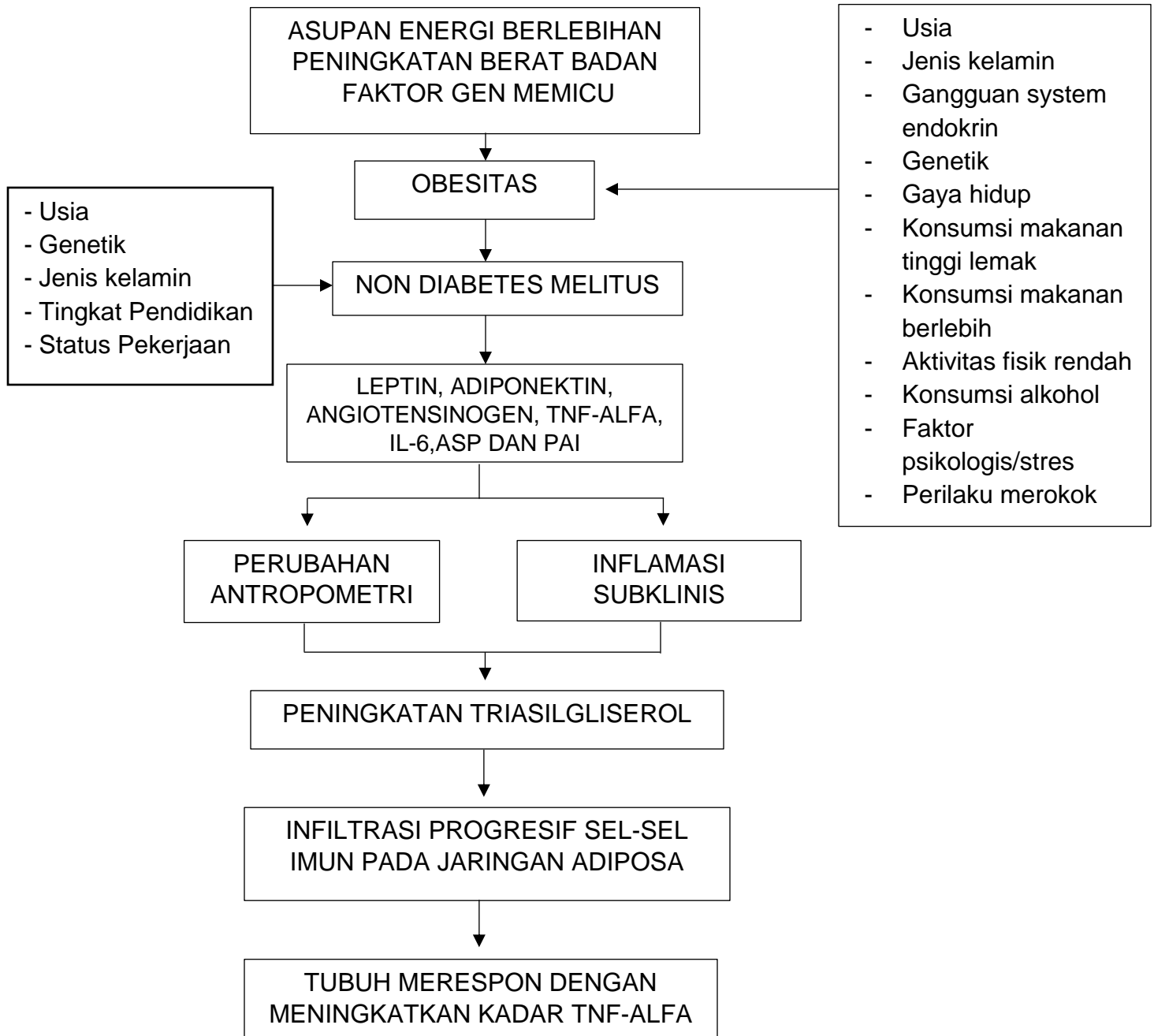
Pada pemeriksaan TNF- α dengan menggunakan metode ELISA yang berbasis plat, menggunakan permukaan solid, biasanya terbuat dari plastik polistirena dengan banyak sumuran (multiwell), yang membedakan ELISA dengan assay lainnya yang berbasis antibodi. Dalam ELISA, analit (substansi yang dianalisa) dalam sampel di immobilisasi ke permukaan solid tersebut, sedangkan komponen lainnya dalam sampel akan dibuang dengan larutan deterjen. Dalam cara ini, permukaan solid mampu memisahkan analit dari sampel. Setelah analit diimmobilisasi, antibodi pendeteksi yang terikat dengan enzim ditambahkan, membentuk kompleks antigen-antibodi. Reaksi enzimatik menghasilkan sinyal yang bisa dilihat, biasanya berupa perubahan warna, yang kemudian diukur. Teknik ELISA ini banyak dipilih karena cukup mudah dengan efektifitas tinggi. ELISA banyak digunakan dalam diagnosa penyakit, riset biomedis dan berbagai industri. Secara virtual tiap tipe molekul (protein, lipida, karbohidrat, asam nukleat, dll. (Elisa, 2018)

2. Metode Polymerase Chain Reaction

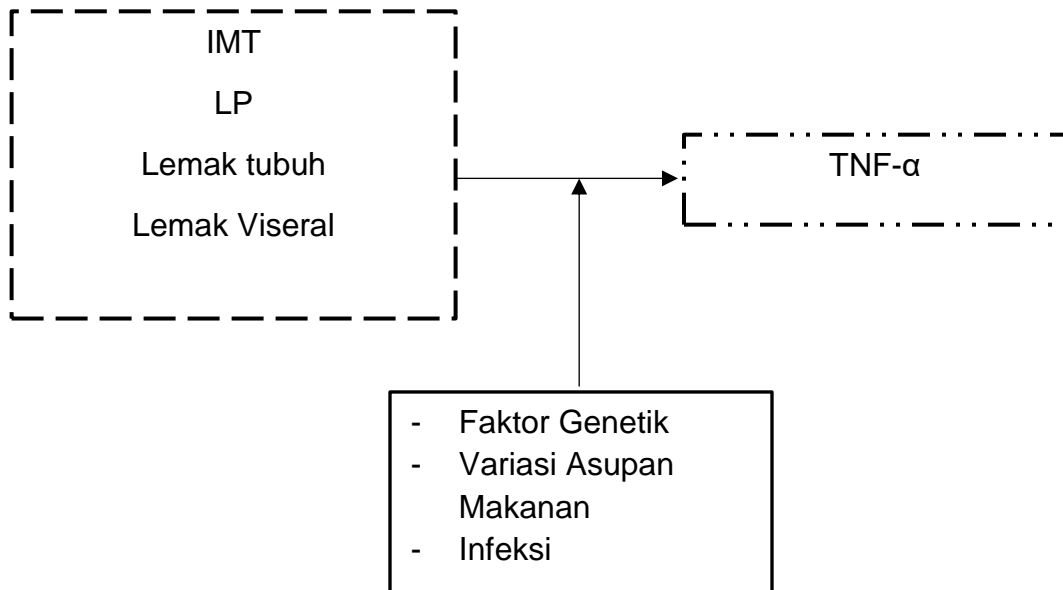
Metode PCR dapat diidentifikasi melalui ukuran dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa. Metode ini terdiri atas memasukkan DNA ke dalam gel agarose dan menyatukan gel tersebut dengan listrik. Hasil untai DNA kecil pindah dengan cepat dan untai besar diantara gel menunjukkan hasil positif. Keunggulan PCR dikatakan sangat tinggi. Hal ini didasarkan atas spesifitas, efisiensi, dan keakurasiannya. Spesifitas PCR terletak pada kemampuannya mengamplifikasi sehingga menghasilkan produk melalui sejumlah siklus.

Keakuratan yang tinggi karena DNA polimerase mampu menghindari kesalahan pada amplifikasi produk. Masalah yang berkenaan dengan metode PCR yaitu biaya PCR yang masih tergolong tinggi.(Yuwono, 2002)

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



[- - -] : Variabel Bebas

[. . .] : Variabel Terikat

[] : Variabel Antara