

**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

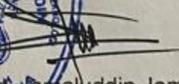
  
Dr. dr. Liang Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)  
NIP. 198407142010121008

  
dr. Uleng Bahrin, 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
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
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
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
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
<b>BAB III DESAIN PENELITIAN</b>	
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</i> Assay (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
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
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
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. KESIMPULAN .....	77
B. SARAN .....	77
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>78</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>85</b>

## DAFTAR TABEL

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

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> 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- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
IL-1 $\alpha$	: <i>Interleukin-1 alpha</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IKK $\beta$	: <i>inhibitor NF-<math>\kappa</math> Subunit B kinase <math>\beta</math></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- $\kappa$ B	: <i>Nuklear Faktor-Kappa <math>\beta</math></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-  $\alpha$  : *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- $\alpha$  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 O<sub>2</sub>) 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 glutathione, *Manganese Superoksida Dismutase* (MnSOD), dan katalase. Obesitas berakibat pada peningkatan sitokin inflamasi pada hipotalamus yang meningkatkan dan mengaktivasi IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 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- $\alpha$ . 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ , 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- $\alpha$ . 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), lingkaran 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 viseral. Penyimpanan lemak pada bagian lemak subkutan dapat berakibat pada obesitas general, sedangkan penyimpanan pada bagian lemak viseral 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)

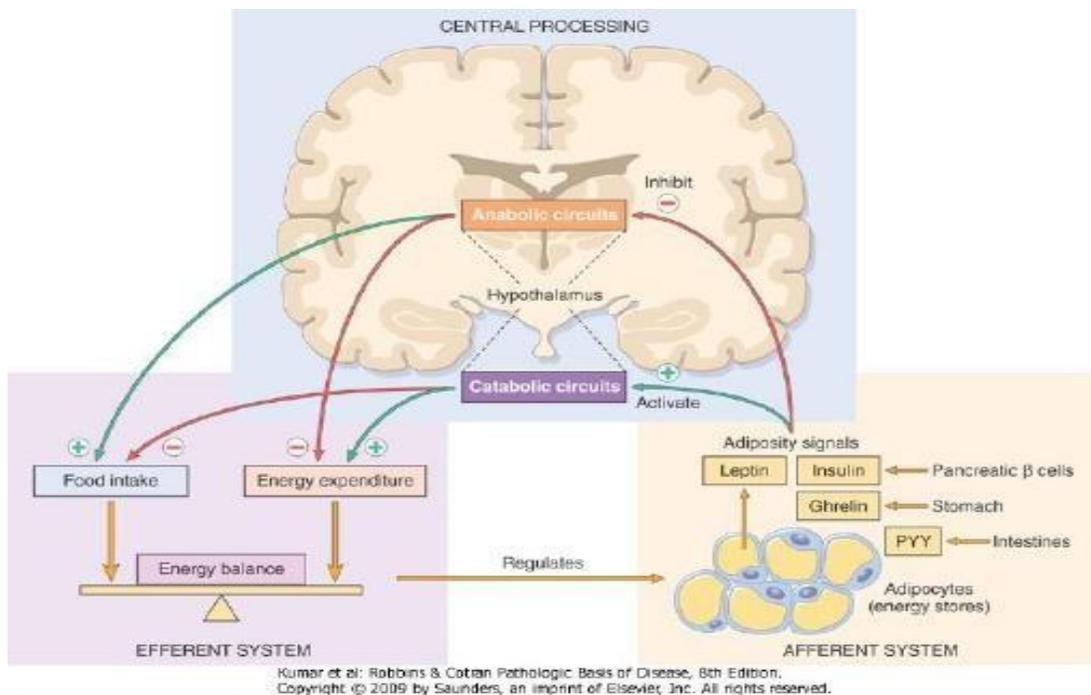
Menurut *World Health Organization* (WHO), 2017 prevalensi *overweight* yaitu sebesar lebih dari 1 miliar orang dan 300 juta orang mengalami obesitas. Indonesia merupakan penderita tertinggi obesitas dengan peringkat 10 besar di dunia pada kelompok dewasa umur di atas 18 tahun sebesar 15,4% dan berat 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 cadangan 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 metabolik 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  $\geq 94$  cm untuk pria  $\geq 80$  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

<b>Klasifikasi IMT</b>	<b>Kg/m<sup>2</sup></b>
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

<b>Klasifikasi</b>	<b>Resiko</b>	<b>IMT (kg/ m<sup>2</sup>)</b>
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  $\beta$*  (NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B1, TNF-Alfa mempunyai produksi sitokin terhadap inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , 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 reumatik. *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  $\geq 20$  tahun. Tingkat prevalensi tertinggi terlihat di antara yang berusia  $\geq 65$  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-Alfa dalam mempengaruhi stres oksidatif. TNF-Alfa 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  $\beta$ , meningkatkan kadar gliserida dan menurunkan kadar HDL. Mediator proinflamasi dari jaringan adipose yakni TNF-Alfa berkontribusi

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

Pada tahun 1993, Hotamisligil dan Spiegelman menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . Baru-baru ini, peneliti melaporkan bahwa palmitat yang meningkat pada CXCL8 dan TNF- $\alpha$  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- $\kappa$ 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- $\kappa$  Subunit B kinase  $\beta$  (IKK  $\beta$ ) 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  $\geq 8.78$  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)

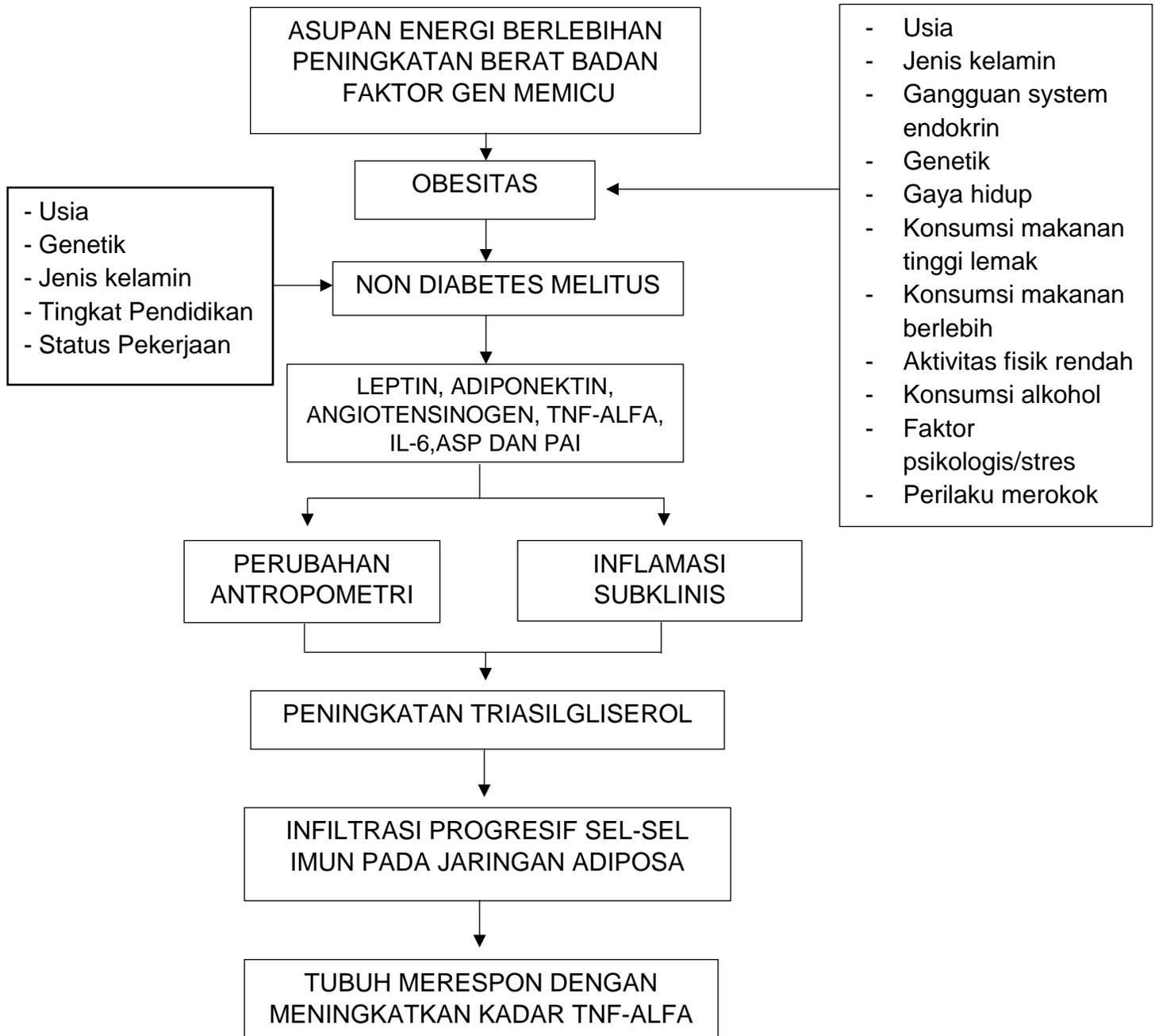
Pada pemeriksaan TNF- $\alpha$  dengan menggunakan metode ELISA yang berbasis plat, menggunakan permukaan solid, biasanya terbuat dari plastik polistirena dengan banyak sumuran (multiwell), yang membedakan ELISA dengan assay lainnya yang berbasis antibodi. Dalam ELISA, analit (substansi yang dianalisa) 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**

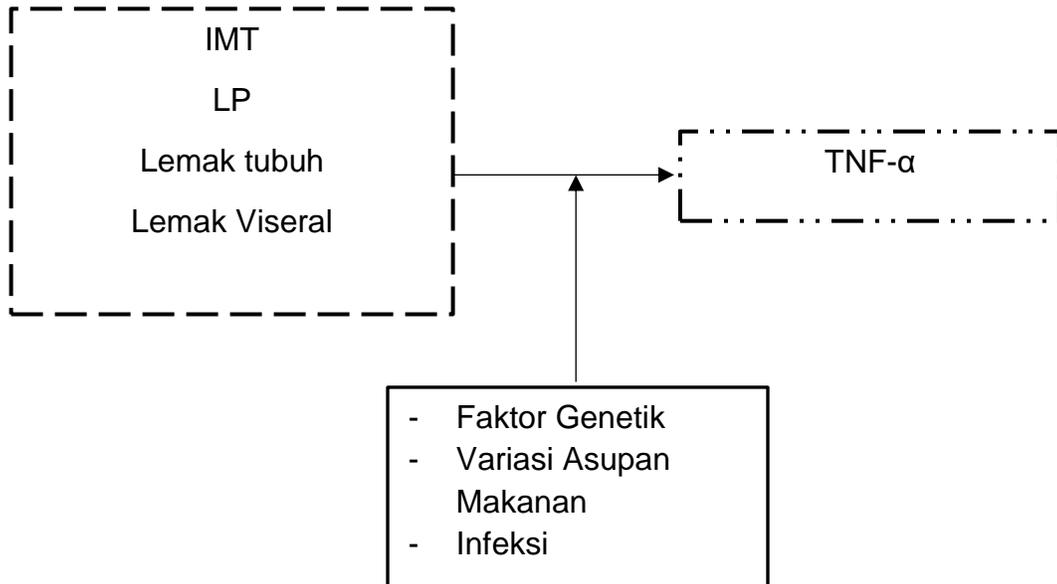
Metode PCR dapat diidentifikasi melalui ukuran dengan menggunakan elektroforesis gel agarosa. Metode ini terdiri atas memasukkan DNA ke dalam gel agarose dan menyatukan gel tersebut dengan listrik. Hasil untai DNA kecil pindah dengan cepat dan untai besar diantara gel menunjukkan hasil positif. Keunggulan 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

### **BAB III**

#### **METODE PENELITIAN**

##### **A. DESAIN PENELITIAN**

Desain penelitian ini adalah *cross sectional study*.

##### **B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik dan Unit Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH), Makassar. Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus hingga November 2021.

##### **C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN**

###### **1. Populasi Penelitian**

Populasi dalam penelitian ini adalah semua subyek dewasa yang secara sukarela menjadi subyek penelitian

###### **2. Sampel Penelitian**

Jenis dan cara pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling* secara *purposive sampling*. Pada penelitian komparatif, perkiraan besar sampel dihitung menggunakan rumus berikut :

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{(z_\alpha + z_\beta)S}{(x^1 - x^2)} \right]^2$$

Keterangan :

$n_1=n_2$  = Besar sampel minimal

$z\alpha$  = Deviat baku alfa

$z\beta$  = Deviat baku beta

S = Simpang baku dari selisih nilai kelompok

$x^1-x^2$  = Selisih minimal rerata bermakna

Dalam penelitian ini, ditetapkan nilai  $\alpha = 5\%$  ( $z\alpha = 1,64$ ) dan nilai  $\beta = 20\%$  ( $z\beta = 0,842$ ). Nilai simpangan baku (S) pada penelitian ini adalah 9 dan selisih minimal rerata bermakna ( $x^1-x^2$ ) adalah 6, sehingga diperoleh perkiraan besar sampel sebagai berikut :

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{(z\alpha + z\beta)S}{(x^1 - x^2)} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{(1,64 + 0,842) \times 9}{6} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 27,7 = 28$$

Dari perhitungan di atas, Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 28 pada setiap kelompok, kelompok obesitas 28 sampel dan non obesitas melitus 28 sampel, sehingga total sampel dalam penelitian ini adalah 56 sampel. Peneliti menentukan 70 subyek untuk di analisis.

#### D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

##### 1. Kriteria Inklusi

- a. Laki-laki dan perempuan berusia 18-40 tahun.
- b. Menerima pemberian informasi serta setuju dalam partisipasi bersifat suka rela dan tertulis (*informed consent*) untuk menjalani pemeriksaan antropometri dan pengambilan darah serta pemeriksaan sampel di laboratorium.

##### 2. Kriteria Eksklusi

- a. Wanita hamil
- b. Memiliki riwayat diabetes melitus.
- c. Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL.
- d. Sedang mengalami inflamasi/infeksi yang terdiagnosa oleh dokter

#### E. DEFENISI OPERASIONAL

- a. Indeks masa tubuh merupakan alat yang berguna untuk mengestimasi berat badan yang sehat berdasarkan tinggi orang tersebut. Karena pengukuran dan penghitungan yang mudah, indeks ini banyak digunakan secara luas sebagai alat diagnostik untuk mengidentifikasi masalah berat badan dalam populasi, biasanya untuk individu yang kurus (di bawah normal), kelebihan berat badan dan obesitas. Indeks massa tubuh adalah pengukuran yang terdiri dari IMT, LP, Persen lemak tubuh.

- b. Indeks masa tubuh merupakan indikator sederhana dari hasil pembagian berat badan dengan kuadrat tinggi badan ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), IMT 18,5-22,9  $\text{Kg}/\text{m}^2$ .
- c. Lingkar pinggang adalah indikator untuk menentukan obesitas abdominal yang diperoleh melalui hasil pengukuran panjang lingkaran yang diukur di antara crista iliaca dan costa XII pada lingkaran terkecil, diukur dengan pita meteran non elastis (ketelitian 1 mm). Kriteria lingkaran pinggang  $\geq 90$  cm untuk pria  $\geq 80$  cm untuk wanita (WHO,2011).
- d. Persentase lemak tubuh adalah perbandingan massa lemak tubuh dibandingkan dengan komposisi tubuh . Seseorang yang mempunyai berat yang sama dan tinggi yang sama belum tentu memiliki persentase lemak yang sama pula karena besarnya lemak dalam tubuh kita juga tergantung pada aktifitas yang kita lakukan
- e. Lemak visceral merupakan akumulasi dari lemak intra - abdomen (obesitas sentral) yang tersimpan dibawah kulit lebih dalam dari lemak subkutan. Peningkatan sekresi mediator inflamasi yang terlihat pada lemak visceral pada individu obesitas mencerminkan inflamasi kronis yang sedang berlangsung didalam jaringan lemak individu tersebut.
- f. Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan, dan didefinisikan oleh WHO memiliki IMT  $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ .

- g. Tumor necrosis factor-alfa adalah salah satu sitokin pleiotropik yang berperan dalam proses inflamasi, menginisiasi polymorphonuclear (PMN) dan mengaktifkannya sehingga PMN dapat mencapai tempat infeksi.
- h. Diabetes melitus didiagnosa berdasarkan penggunaan obat diabetik oral atau berdasarkan kadar gula darah puasa 126 mg/dl atau lebih. Non diabetes adalah kadar gula puasa <126 mg/dl, tidak mempunyai gejala diabetes yang diagnose oleh dokter.

## **F. IZIN PENELITIAN**

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH) RSUP dr Wahidin Sudirohusodo Makassar (RSWS), dengan nomor persetujuan etik : 753/UN4.6.4.5.31/PP36/2021.

## **G. CARA KERJA**

### **1. Alokasi Subyek**

Pemeriksaan kadar *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa* (TNF-Alfa) dilakukan pada semua sampel dari responden yang memenuhi kriteria inklusi.

### **2. Prosedur Penelitian**

- a. Melakukan penyortiran responden yang menyetujui pengambilan darah setelah peneliti menjelaskan alur penelitian secara keseluruhan.

- b. Melakukan pengukuran lingkar pinggang, tinggi badan, berat badan dan indeks masa tubuh pasien. Persen lemak tubuh dan lemak visceral diukur dengan metode BIA.
- c. Melakukan pengukuran kadar glukosa puasa responden.
- d. Melakukan pengambilan darah vena responden untuk pemeriksaan kadar TNF-Alfa dengan menggunakan tabung vakum *Serum Separator Tube* atau dengan tabung antikoagulan Litium-Heparin.
- e. Melakukan sentrifugasi spesimen darah pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit untuk memisahkan komponen *liquid* darah dengan komponen sel darah.
- f. Melakukan *aliquot* serum/plasma sebanyak 200  $\mu$ L ke dalam *cup* serum berkapasitas 1,5 – 2 mL.
- g. Sisa sampel darah pada tabung dibuang pada tempat sampah tertutup dengan kantong kuning.
- h. Menyimpan serum yang telah di *aliquot* ke dalam *freezer* terkalibrasi pada suhu  $-40^{\circ}\text{C}$  jika ada penundaan pemeriksaan.
- i. Melakukan *quality control* pemeriksaan kadar TNF-Alfa dan menganalisis status *control* yang telah dilakukan.
- j. Melakukan pemeriksaan kadar TNF-Alfa responden setelah hasil *quality control* masuk dalam rentang *acceptable*.

### **3. Prosedur**

#### **a. Pengukuran Lingkar Perut.** (*World Health Organization, 2010*)

1. Menandai margin terendah dari tulang rusuk terakhir pasien dan puncak ilium dengan pulpen.
2. Mencari dan menandai titik tengah antara tulang rusuk terakhir dengan puncak ilium.
3. Menempelkan pita penegang diatas titik tengah yang telah ditandai dan melingkari perut secara horizontal.
4. Mengarahkan pasien untuk berdiri tegak dengan kedua kaki rapat dan tangan disamping tubuh dengan telapak tangan menghadap kedalam serta menarik nafas dengan perlahan.
5. Mengukur lingkar pinggang dan membaca hasil pengukuran lingkar perut dengan pembulatan ke 0,1 cm terdekat.
6. Mencatat hasil pengukuran pada lembar pemeriksaan.

#### **b. Pengukuran Tinggi Badan** (*World Health Organization, 2010b*)

1. Pasien diarahkan membuka sepatu dan kos kaki serta berdiri tagak
2. Pasien diarahkan untuk berdiri tegak dan menghadap ke depan pemeriksa dan mengarahkan kaki pasien lurus dan rapat serta kepala pasien tegak ke depan.
3. Alat ukur di pindahkan ke atas kepala pasien dan meminta untuk bernapas seperti biasa serta posisi kaki sampai kepala tegak lurus.

4. Membaca hasil pengukuran dalam satuan centimeter pada titik ukur yang sesuai.
5. Pasien diarahkan melangkah kedepan secara perlahan dan catat hasil pengkuran pada lembar pemeriksaan.

**c. Pengukuran Berat Badan menggunakan Timbangan Digital (World Health Organization, 2010)**

1. Pasien diarahkan membuka sepatu dan kos kaki serta berdiri tagak lurus
2. Pasien diarahkan berdiri tegak lurus dan seimbang diatas timbangan digital tersebut.
3. Mencatat hasil penimbangan pada lembar pemeriksaan.

**d. Perhitungan Indeks Massa Tubuh**

(Direktorat P2PTM Kemenkes RI, 2018)

1. Memasukkan data hasil pengukuran tinggi badan dan berat badan pada rumus berikut :

$$IMT = \frac{BB(kg)}{TB^2(m)}$$

Keterangan :

IMT : *Body Mass Index* (kg/m<sup>2</sup>)

BB : Berat Badan dalam kilogram (kg)

TB : Tinggi Badan dalam meter (m).

*Bio-electrical Impedence Analysis* (BIA) merupakan suatu metode untuk mengukur komposisi tubuh. Penggunaan BIA ini cukup mudah. Beberapa studi menunjukkan korelasi yang kuat antara BIA dengan total cairan tubuh menggunakan dilusi isotop, masa bebas lemak menurut hydrodensitometry dan total potasium tubuh pada orang dewasa normal dan obesitas. Saat ini metode BIA juga divalidasi untuk populasi pediatrik atau anak-anak. Pengukuran BIA untuk mengukur lemak tubuh menggunakan berat badan, tinggi badan, umur dan jenis kelamin sebagai parameter. *Bio-electrical Impedence Analysis* (BIA) ini mudah digunakan, murah dan diproduksi secara massal. *Bio-electrical Impedence Analysis* (BIA) memperkirakan jumlah masa bebas lemak dengan merekam hambatan atau resistensi elektrik dengan frekuensi 50kHz yang dialirkan pada tubuh. Semakin banyak otot, semakin banyak simpanan air maka semakin kecil hambatan yang mengalir melalui tubuh. Apabila hambatan semakin besar berarti masa bebas lemak semakin sedikit dan persen lemak tubuh lebih banyak. Perhitungan lemak tubuh dan masa bebas lemak menggunakan BIA membutuhkan data tinggi badan, berat badan, umur dan jenis kelamin. (Arini, 2010)

2. Mencatat hasil perhitungan pada lembar pemeriksaan.

Persen lemak tubuh adalah suatu indikator indeks obesitas yang mencerminkan perbandingan antara masa lemak dengan masa non

lemak atau sering disebut dengan *fat free mass*. Besar lemak tubuh perempuan ukuran normal diantara 25%-30%, sementara untuk laki-laki yakni 18%-23%.(Dwianti dan Widiastuti, 2011).

Prosedur pengukuran BIA menerapkan konsep konduksi listrik tubuh dimana berdasar pada perbedaan hantaran arus listrik antara masa bebas lemak dengan masa lemak. BIA mengukur lemak visceral yang terdapat dalam tubuh. Masa bebas lemak mengandung air dan elektrolit dalam jumlah besar sehingga merupakan konduktor yang baik. Di sisi lain, jaringan lemak dan tulang merupakan konduktor yang buruk. Oleh karena itu, semakin besar jaringan lemak, semakin tinggi pula resistensi terhadap arus listrik dan semakin tinggi adipositas.(Wijayanti et al., 2017)

**e. Pengambilan Darah Vena.**(*Rianti, 2013*).

1. Disiapkan alat yang diperlukan. S spuit dipilih sesuai dengan volume darah yang akan diambil. Ukuran jarum disesuaikan dengan kondisi vena dan usia pasien. Periksa apakah jarum terpasang dengan erat; jika belum terpasang erat, kencangkan.
2. Lakukan pendekatan kepada pasien dengan tenang dan ramah; usahakan pasien nyaman mungkin.
3. Tanyakan identitas pasien, apakah sudah sesuai dengan data dilembar permintaan.

4. Verifikasi persiapan pasien, misalnya puasa atau konsumsi obat. Catatlah bila pasien minum obat tertentu atau tidak puasa dsb.
5. Mintalah pasien duduk dengan tenang disamping meja yang akan dipakai pengambilan darah. Letakkan lengan bawah pasien di atas meja, dengan telapak tangan menghadap ke atas, alasi siku dengan bantal kecil.
6. Kalau pasien berbaring, luruskan tangannya dengan telapak tangan menghadap ke atas.
7. Pasang tali pembendung ikat kira-kira 3-4 jari diatas lipat siku. Mintalah pasien untuk mengepalkan tangannya supaya vena lebih kelihatan.
8. Lakukan perabaan (palpasi) dengan telunjuk kiri anda untuk memastikan posisi vena; vena teraba seperti sebuah pipa kecil, elastis dan memiliki dinding tebal.
9. Desinfeksi kulit pada bagian yang akan diambil darah dengan kapas alkohol 70% dan dibiarkan mengering. Kulit yang sudah dibersihkan tidak boleh dipegang lagi.
10. Posisikan spuit dengan bevel atau lubang jarum menghadap ke atas. Lakukan pungsi vena dengan menusukkan jarum ke dalam lumen vena, jangan ragu-ragu. Jika jarum telah masuk ke dalam lumen vena, akan terlihat darah masuk ke dalam semprit (flash). Penusukan harus upayakan sekali tusuk kena.

11. Tarik perlahan-lahan darah vena ke dalam spuit. Kalau posisinya sudah benar seharusnya darah akan tertarik.
12. Lepaskan tali pembendung dan teruskan penarikan darah vena ke dalam spuit sampai batas volume yang diperlukan.
13. Letakkan kapas yang bersih dan kering di atas tempat tusukan, lalu tarik jarum yang tertutupi kapas tersebut dengan mantap.
14. Mintalah pasien menekan kuat kapas tersebut selama 3 menit, dengan lengan diluruskan. Jika tersedia, dapat dipasang plester/bland aid.
15. Lepas jarum dari spuitnya, masukkan darah ke dalam tabung.
16. Buanglah spuit dalam tempat sampah khusus medis yang tertutup.

**f. Preparasi Sampel**

1. Sampel didiamkan selama 15-30 menit didalam tabung vakum, biarkan sampai membeku.
2. Sampel di sentrifus selama 5-10 menit diputar pada 3000 rpm yang dilengkapi pendingin alat.
3. Setelah di sentrifus, pindahkan serum yang telah terpisah dari sel darah dari tabung ke cup sampel menggunakan pipet disposable dengan volume 200  $\mu$ l tiap *cup* serum
4. Sisa sampel darah pada tabung dibuang pada tempat sampah tertutup dengan kantong kuning.

5. Serum disimpan dalam *freezer* terkalibrasi pada suhu  $\leq 20^{\circ}\text{C}$  agar sampel tetap stabil.

## **H. Pemeriksaan Kadar Tumor Necrosis Faktor Metode Immunturbidimetri dengan Prinsip Enzyme-Linked Immunosorbent Assay**

### **1. Prinsip Kerja.**(AssayGenie, 2021)

Pada pemeriksaan TNF-Alfa sangat spesifik untuk antibodi karena dilapisi lubang plet strip dalam pembuatan sediaan. Penangkap antibodi yang mengikat sampel TNF-Alfa dan standar dapat diketahui pada antibodi sekunder anti TNF-Alfa pada inkubasi yang sama. Kelebihan metode ini, tidak terikat dengan antibodi sekunder karena larutan konjugat HRP ditambahkan ke setiap sumur termasuk sumur nol, setelah inkubasi lebih memperhatikan cara pencucian agar tidak terjadi konjugat. Substrat kromogen ditambahkan ke sumur yang menghasilkan perkembangan progresif kompleks berwarna biru dengan konjugat. Perkembangan warna kemudian dihentikan dengan penambahan asam yang mengubah produk akhir yang dihasilkan menjadi kuning. Intensitas kompleks berwarna yang dihasilkan berbanding lurus dengan konsentrasi TNF-Alfa yang ada dalam sampel dan standar. Absorbansi kompleks warna kemudian diukur dan nilai OD yang dihasilkan untuk setiap standar diplot terhadap konsentrasi yang diharapkan membentuk kurva standar. Kurva standar ini kemudian dapat digunakan untuk secara akurat menentukan konsentrasi TNF-Alfa dalam sampel yang diuji.

## **2. Alat dan Bahan**

- a. Mikropipet multi channel
- b. Batang pengaduk
- c. Tip biru dan tip kuning
- d. Macam-macam kaca laboratorium yang steril
- e. Rack tabung
- f. Stop watch
- g. Kit TNF- $\alpha$

## **3. Prosedur Penyimpanan. (AssayGenie, 2021)**

Penyimpanan Reagen disimpan pada suhu 2°C - 8°C, sisa reagen disimpan kembali ke tempat penyimpanan reagen yang sesuai dengan suhu yang telah ditentukan. Sebelum digunakan periksa terlebih dahulu tanggal pembuatan dan masa expiry pada kit dan kotak reagen. Wash Buffer 1X : setelah disiapkan , simpan pada suhu 2°C - 8°C, stabil selama seminggu. Standar atau kontrol yang dilarutkan : setelah disiapkan, segera gunakan dan jangan disimpan.

## **4. Persiapan Pengujian.(AssayGenie, 2021)**

Tentukan jumlah strip sumur mikro yang diperlukan untuk menguji jumlah sampel yang diinginkan ditambah jumlah sumur yang sesuai yang dibutuhkan untuk menjalankan nol dan standar. Setiap sampel, standar, nol dan kontrol harus diuji dalam rangkap dua. Lepaskan Strip Microwell yang cukup untuk pengujian dari kantong segera sebelum digunakan. Kembalikan semua sumur

yang tidak diperlukan untuk pengujian ini dengan pengering ke kantong. Tutup rapat dan kembalikan ke penyimpanan 2-8°C.

a. Persiapan Reagen Kerja (Wash Buffer)

Encerkan (200x) konsentrasi Wash Buffer 200 kali lipat dengan air suling untuk memberikan solusi kerja 1X. Tuang seluruh isi (10 ml) konsentrasi Wash Buffer ke dalam gelas ukur 2.000 ml yang bersih. Bawa volume akhir menjadi 2.000 ml dengan air suling kaca atau air deionisasi. Aduk perlahan agar tidak berbusa. Pindahkan ke botol cuci bersih dan simpan pada suhu 2-25°C.

b. Pembuatan Penyangga Pengencer Standar 1X

Pembuatan Penyangga Pengencer Standar 1X Jika kristal telah terbentuk dalam pengencer Standar konsentrasi, hangatkan perlahan sampai larut sempurna. Encerkan (10x) konsentrasi Pengencer Standar 10 kali lipat dengan air suling untuk menghasilkan larutan kerja 1X. Tuangkan seluruh isi dari Pengencer Standar konsentrasi ke dalam gelas ukur yang bersih dan sesuai. Bawa volume akhir dengan air suling kaca atau air deionisasi. Pindahkan ke botol cuci bersih dan simpan pada suhu 2°C -25°C.

c. Persiapan Streptavidin-HRP

Persiapan Streptavidin-HRP Disarankan untuk mensentrifugasi vial selama beberapa detik dalam mikrosentrifugasi untuk mengumpulkan semua volume pada bawah. Encerkan 5µl vial dengan 0,5ml pengencer

Streptavidin-HRP segera sebelum digunakan. Jangan simpan vial encer ini untuk eksperimen selanjutnya. Lebih lanjut encerkan larutan HRP ke volume yang sesuai untuk jumlah sumur yang dibutuhkan dalam botol kaca bersih.

d. Persiapan Standar

Untuk sampel serum dan plasma : gunakan Standard Diluent - Serum.

- 1) Campurkan standar yang dilarutkan dengan lembut hanya dengan inversi. Pengenceran serial standar dibuat langsung di pelat uji untuk memberikan rentang konsentrasi dari 800 hingga 25 pg/ml. Kurva standar baru harus dibuat untuk setiap pengujian baru.
- 2) Segera setelah rekonstitusi tambahkan 200µl standar rekonstitusi ke sumur A1 dan A2, yang memberikan standar konsentrasi tertinggi pada 800pg/ml.
- 3) Tambahkan 100µl pengencer standar yang sesuai ke sumur standar yang tersisa B1 dan B2 ke F1 dan F2.
- 4) Pindahkan 100µl dari sumur A1 dan A2 ke B1 dan B2.
- 5) Campurkan isi sumur dengan ejeksi aspirasi berulang-ulang dengan hati-hati agar tidak menggores permukaan bagian dalam sumur..
- 6) Lanjutkan pengenceran 1:1 ini menggunakan 100µl dari sumur B1 dan B2 sampai ke sumur F1 dan F2 dengan memberikan serial
- 7) kurva standar encer mulai dari 800pg/ml hingga 25pg/ml.

- 8) Buang 100µl dari sumur akhir kurva standar (F1 dan F2). Sebagai alternatif, pengenceran ini dapat dilakukan dengan tabung bersih terpisah dan segera dipindahkan langsung ke sumur yang relevan

e. Persiapan Kontrol

kontrol beku-kering juga harus dilarutkan dengan Pengencer Standar yang paling sesuai dengan sampel anda. Kontrol yang disediakan harus dilarutkan dengan volume Pengencer Standar yang tertera pada vial. Rekonstitusi bahan beku-kering dengan volume yang ditunjukkan, akan memberikan solusi pada konsentrasi yang tertera pada vial. Jangan simpan setelah digunakan.

f. Persiapan Biotinylated anti TNF-Alfa

Direkomendasikan reagen ini disiapkan segera sebelum digunakan. Encerkan anti TNF-Alfa terbiotinilasi dengan pengencer antibodi terbiotinilasi dalam botol kaca bersih yang sesuai menggunakan volume yang sesuai dengan jumlah sumur yang dibutuhkan.

**5. Prosedur Pemeriksaan.**(AssayGenie, 2021)

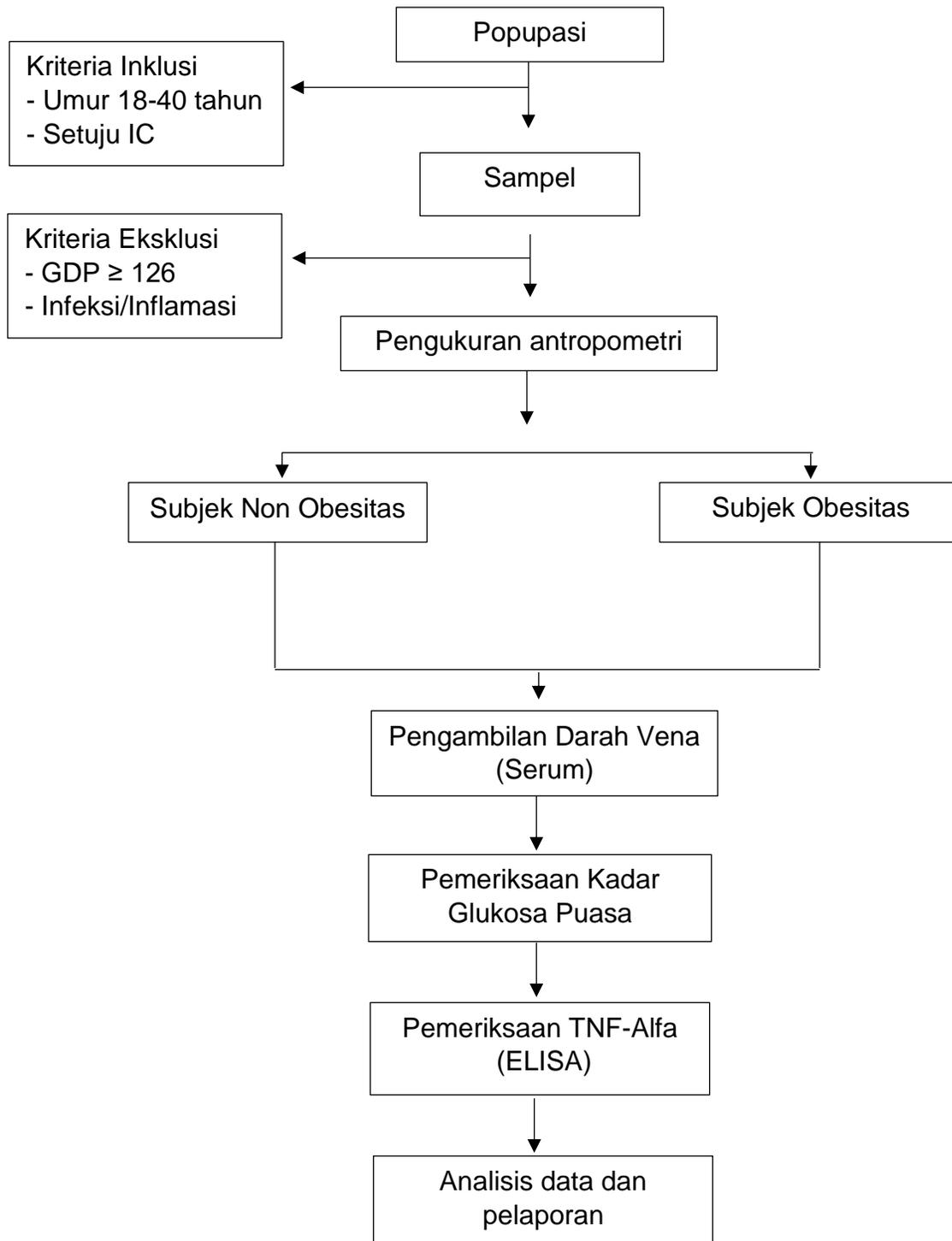
- a. Tambahkan 100µl masing-masing sampel, Standar, Kontrol, standar dan nol (pengenceran standar yang sesuai).
- b. Tambahkan 50µl anti TNF-Alfa yang telah dibuat pengenceran ke semua lubang plet.
- c. Tutup dengan penutup plet plastic dan inkubasi pada suhu ruangan 18°C - 25°C, selama 3 jam.

- d. Lepaskan penutup dan cuci plet, pastikan plet sudah kering kemudian tambahkan semua cairan Buffer 0,3 ml ke dalam lubang plet. Lakukan pencucian 1X, setiap pencucian inkubasi 1 menit.
- e. Tambahkan 100µl larutan Streptavidin-HRP pada semua lubang plet, tutup dengan penutup plet plastic dan inkubasi pada suhu ruangan 18°C - 25°C selama 5 menit.
- f. Ulangi pencucian, ikuti Langkah d.
- g. Tambahkan semua lubang plet 100µl Substrat TMB
- h. Inkubasi selama 12 menit – 15 menit pada suhu ruangan ditempat yang gelap. Hindari dari paparan cahaya dengan membungkus plet dalam aluminium.
- i. Baca absorbansnya pada 450nm dalam 1 menit.

**6. Analisis Data.**(AssayGenie, 2021)

Hitung nilai absorbansi rata-rata untuk setiap set standar, kontrol dan sampel. Idealnya cadangan harus berada dalam 20% dari rata-rata. Hasilkan kurva standar linier dengan memplot absorbansi rata-rata setiap standar pada garis vertikal versus konsentrasi standar TNF $\alpha$  yang sesuai pada garis horizontal. Jumlah TNF-Alfa dalam setiap sampel ditentukan dengan mengeksplorasi nilai OD terhadap konsentrasi standar TNF-Alfa menggunakan kurva standar.

## I. ALUR PENELITIAN



## J. METODE ANALISIS

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik berlisensi (SPSS versi 26). Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan statistik deskriptif (*range, median, mean, standar deviasi* dan sebaran data) dan menggunakan *uji Normalitas Kolmogorov Smirnov*. Uji statistik digunakan berdasarkan analisis sebaran data untuk menilai normalitas data penelitian. Hasil uji statistik signifikan jika nilai  $p < 0,05$  (tingkat sensitivitas yang ditentukan peneliti adalah 95%, atau *standard error* 5%).

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus hingga November 2021 di Laboratorium Patologi Klinik dan Unit Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH), Makassar. Sebanyak 70 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari 21 pria obesitas, 14 pria non-obesitas, 15 wanita obesitas, dan 20 wanita non-obesitas dengan kisaran umur 18 -  $\leq$  40 tahun dan rerata umur 30 tahun (Tabel 4).

**Tabel 4.** Karakteristik Umum Subyek Penelitian

Variabel	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max
Usia (tahun)	31,40 $\pm$ 4,23	31,00	23-40
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	15,58 $\pm$ 12,25	20,23	0,16-47,61
Lingkar pinggang (cm)	86,09 $\pm$ 12,61	84,75	66,00-136,50
% Lemak tubuh	31,57 $\pm$ 8,85	31,35	9,30-19,70
Lemak visceral	11,87 $\pm$ 7,71	9,50	2,00-30,00
TNF-alfa (pg/ml)	4,04 $\pm$ 2,47	4,10	0,16-12,42

Sumber : Data Primer

Keterangan : OB = Obesitas, TNF-Alfa = n = Total Subyek, *Mean* = Rata-Rata, SD = Standar Deviasi, *Median* = Nilai Tengah, *Min* = Minimum, *Max* = Maksimum

#### 1. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan sebagai syarat untuk pengujian data parametris.

Uji Shapiro-Wilk digunakan untuk menguji kenormalan data. Berdasarkan hasil

uji, maka dapat disimpulkan bahwa hanya data pada variabel % lemak tubuh berdistribusi normal ( $p > 0.05$ ), sedangkan pada variabel lainnya data tidak berdistribusi normal ( $p < 0.05$ ). Sehingga diperlukan pendekatan non-parametrik pada uji statistik selanjutnya seperti Uji *Mann-Whitney U* untuk perbandingan dua kelompok dan Uji *Spearman* untuk analisis korelasi.

**Tabel 5.** Uji Normalitas.

Variabel	$p$
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	< 0.001
Lingkar pinggang (cm)	0.002
% Lemak tubuh	0.260
Lemak visceral	< 0.001
TNF-alfa (pg/ml)	0.003

Sumber : Data Primer

Keterangan :  $p$  = Signifikansi pada uji Shapiro-Wilk

## 2. Perbedaan Kadar TNF-Alfa antara Subjek Obesitas dan Non Obesitas

Hasil penelitian ini menemukan bahwa rerata kadar TNF-Alfa kelompok Obesitas (4,28 pg/mL) sedikit tinggi dari Non Obesitas (3,78 pg/mL), namun, perbedaan ini tidak signifikan ( $p > 0,05$ ), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan kadar TNF-Alfa antara subyek Obesitas dan Non Obesitas (Tabel 6).

**Tabel 6.** Perbedaan Kadar TNF-Alfa pada obesitas dan non obesitas

	Variabel	N	Mean	SD	$P$
TNF-Alfa (pg/ml)	Obesitas	36	4,28	2,77	0,925
	Non Obesitas	34	3,78	2,01	

Sumber : Data Primer

Keterangan : TNF-Alfa = *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa* n = Total Subyek, Mean = Rata-Rata, SD = Standar Deviasi,  $p$  = Signifikan pada Uji *Mann-Whitney U*

### 3. Korelasi IMT, LP, Persen Lemak Tubuh, dan Lemak Viseral dengan Kadar TNF-Alfa

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai  $p$  pada variable IMT  $< 0.05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah ( $r=0.242$ ) antara variable IMT dan Kadar TNF-Alfa. Namun pada variable lainnya (lingkar pinggang, % lemak tubuh, dan lemak visceral) nilai  $p > 0.05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga variable tersebut tidak mempunyai hubungan yang signifikan terhadap terhadap Kadar *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa* (Tabel 7)

**Tabel 7.** Uji korelasi IMT, lingkar pinggang, % lemak tubuh, dan lemak visceral terhadap Kadar *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa* menggunakan uji korelasi Spearman (Non-Parametric)

Variabel	TNF-Alfa	
	$r$	$p$
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	0,242	0,044
Lingkar pinggang (cm)	-0,226	0,060
% Lemak tubuh	-0,112	0,355
Lemak visceral	-0,220	0,068

Sumber : Data Primer

Keterangan : TNF-Alfa = *Tumor Nekrosis Faktor-Alfa*,  $r$  = Koefisien Korelasi,  $p$  = Sgnifikansi pada uji korelasi *Spearman*

## B. PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus hingga November 2021 di Laboratorium Patologi Klinik dan Unit Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RSUH), Makassar. Sebanyak 70 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari 21 pria obesitas, 14 pria non obesitas, 15 wanita obesitas, dan 20 wanita non-obesitas dengan kisaran umur 18 -  $\leq$  40 tahun dan rerata umur 30 tahun (Tabel 4).

*Tumor Necrosis Factor* (TNF-*Alfa*) dikenal juga dengan istilah *Cachectin*, *Cytotoxic Factor* (CF), *Hemorrhagic Factor* (HF), *Macrophage Cytotoxic Factor* (MCF) adalah sitokin dengan multifungsi yang berperan dalam regulasi, inflamasi dan efek sitotoksik pada limfosit normal, sel non limfosit serta sel tumor. Tumor Necrosis Factor disekresi oleh makrofag, monosit, neutrofil, sel T dan sel yang mengalami transformasi. (Tenri E, 2018)

*Tumor Necrosis Factor-*Alfa** (TNF-*Alfa*) merupakan sitokin utama pada respon inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan mikroba lain. Sumber utama TNF-*Alfa* ialah fagosit mononuklear dan sel T yang diaktifkan antigen, sel NK dan makrofag. Lipopolisakarida merupakan rangsangan protein terhadap makrofag untuk menyekresi TNF. *Interferon Gamma* (IFN- $\gamma$ ) yang diproduksi sel T dan sel NK juga merangsang makrofag antara lain meningkatkan sintesis TNF. (Supit et al., 2015)

Hasil penelitian ini pada (tabel 6) menemukan bahwa rerata kadar TNF-*Alfa* kelompok obesitas (4,28 pg/mL) sedikit lebih rendah dari non obesitas

(3,78 pg/mL). Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Supit dkk. Menyatakan bahwa terdapat perbedaan hasil obesitas dengan kadar TNF-Alpha yang lebih tinggi namun masih dalam batas normal. Tumor Necrosis Factor-Alpha di atas nilai normal disebabkan karena peningkatan sekresi TNF-Alpha oleh jaringan adiposa. Jaringan adiposa merupakan organ endokrin dinamik yang menyekresikan adipokin dan berkontribusi pada inflamasi sistemikvaskular, salah satunya ialah TNF-Alpha (Supit et al., 2015). Factor lain yang mempengaruhi kadar TNF-Alpha ialah stress. Saat terjadi stress maka hormone glukokortikoid dan kortisol memicu reaksi anti inflamasi sistem imun yang menyebabkan peningkatan kadar TNF-Alpha (Fatmah, 2006) Pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, sehingga menimbulkan inflamasi di jaringan adiposa dan disfungsi endotel.(Susantiningsih et al, 2018)

*Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-Alpha) juga bisa bernilai rendah ketika mengalami penundaan pemeriksaan selama 24 jam dan disimpan pada suhu 3-38 °C. Selain itu, sampel serum diperkirakan akan stabil dalam suhu -20 °C *deep freezer* selama >6 bulan. (Fatmah, 2006)

Beberapa laporan menyatakan efek TNF-Alpha pada obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, peningkatan asam lemak bebas oleh adiposit, penurunan sintesis adiponectin, dan gangguan sinyal insulin. Mekanisme molekuler yang bertanggung jawab terhadap penurunan peran insulin, terutama pada individu obesitas seperti TNF-Alpha yang menyebabkan

fosforilasi serin dari *Insulin Receptor Substrate* (IRS-1) dalam adiposit dan hepatosit yang dikultur, sebaliknya TNF-Alfa menghambat fosforilasi tirosin serta aktivitas reseptor insulin. (Susantiningsih et al, 2018)

*Indeks Massa Tubuh* (IMT) adalah indikator sederhana dari hasil pembagian berat badan dengan kuadrat tinggi badan ( $\text{kg/m}^2$ ) yang dapat menentukan seberapa besar risiko seseorang dapat terkena penyakit kardiovaskular. Indeks Massa Tubuh diatas normal dan obesitas dapat memicu terjadinya dislipidemia yang dapat mengakibatkan perubahan struktur vaskuler. (Heriansyah, 2014)

Hasil penelitian pada (Tabel 7) menunjukkan bahwa nilai  $p$  pada variable IMT ( $p < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif yang lemah ( $r=0,242$ ) antara variable IMT dan Kadar TNF-Alfa. Penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Suci Pramadiani dkk. Yang menyatakan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara variabel IMT dan TNF-Alfa. (Suci, 2014)

Hal ini tidak sesuai dengan teori yang mengatakan kadar TNF-Alfa meningkat dengan meningkatnya IMT, dan berperan dalam mekanisme resistensi insulin perifer. Peningkatan TNF-Alfa yang diobservasi pada jaringan lemak pasien menunjukkan ada hubungan langsung timbulnya resistensi insulin pada pasien obesitas. (Qatanani et al., 2007)

*Indeks Massa Tubuh* (IMT) secara bersama pada faktor umur, asupan natrium, kalium dan magnesium dapat dijadikan sebagai prediktor terjadinya

tekanan darah tinggi dengan kontribusi sebesar 54,4%. *Indeks Massa Tubuh* (IMT) tinggi dapat disebabkan karena kurangnya aktifitas fisik. Teori yang ada menjelaskan bahwa olahraga mempengaruhi terjadinya hipertensi. Manfaat olahraga untuk meningkatkan kerja dan fungsi jantung, paru, dan pembuluh darah yang ditandai dengan denyut nadi menurun, penumpukan asam laktat berkurang, meningkatkan HDL kolesterol, mengurangi aterosklerosis. (Mukiwanti, 2017)

Semakin tinggi nilai IMT dapat terjadi peningkatan persen massa lemak. Oleh karena itu, terdapat kesetaraan kenaikan IMT dengan pemeriksaan massa lemak berdasarkan tebal lemak subkutan, sehingga IMT relevan dipakai untuk memprediksi massa lemak tubuh (Susantini, 2021). Jika nilai IMT di atas normal pada obesitas, diperkirakan kadar TNF- $\alpha$  disebabkan karena peningkatan sekresi TNF- $\alpha$  oleh jaringan adiposa. Jaringan adiposa merupakan organ endokrin dinamik yang menyekresikan adipokin yang berkontribusi pada inflamasi sistemik dan vaskular, salah satunya ialah TNF- $\alpha$ . Faktor lain yang memengaruhi kadar TNF- $\alpha$  ialah stres. Saat terjadi stres maka hormon glukokortikoid dan kortisol memicu reaksi anti inflamasi sistem imun yang menyebabkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$ . (Supit et al., 2015)

*Lingkar Pinggang* (LP) dan *Rasio Lingkar Pinggang Panggul* (RLPP) merupakan metode pengukuran yang dapat digunakan untuk mengetahui distribusi lemak tubuh, dapat menggambarkan obesitas sentral, baik dalam

memprediksi risiko penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan IMT.(Nani Wahyuni, 2016)

Hasil penelitian pada (Tabel 7) menunjukkan bahwa nilai  $p = 0,060$  pada variable lingkaran pinggang ( $p > 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara variable lingkaran pinggang dan kadar TNF-Alfa. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan Suci Pramadiani dkk, yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan lingkaran pinggang dengan kadar TNF-Alfa.(Suci, 2014)

Nilai RLPP yang semakin tinggi maka semakin tinggi pula tingkat risiko terhadap beberapa penyakit. Rasio lingkaran pinggang panggul merupakan salah satu pengukuran antropometri yang baik untuk obesitas sentral dan dapat digunakan untuk deteksi dini pada risiko suatu penyakit yang meliputi jantung, tekanan darah tinggi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus dan dislipidemia.(Nani Wahyuni, 2016)

Hal ini tidak sesuai dengan teori dari Spiegelman dkk. Menyatakan bahwa suatu sitokin TNF-Alfa, mempunyai peranan langsung pada perkembangan resistensi insulin pada kegemukan, TNF-Alfa dilaporkan menyebabkan gangguan glukosa yang dirangsang oleh insulin pada jaringan otot dan sel-sel adipose serta menekan GLUT4. Jadi TNF-Alfa berperan baik secara lokal pada sistem resistensi insulin yang berhubungan dengan kegemukan.(Hotamisligil et al., 1993)

Lemak dalam tubuh adalah lipoprotein yang mengandung trigliserid, fosfolipid dan kolesterol yang bergabung dengan protein. Jenis yang ada pada tubuh adalah HDL, LDL, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), dan glikolipid. Peningkatan kadar kolesterol LDL dan trigliserid serta penurunan kolesterol HDL dapat terjadi pada faktor risiko seperti merokok, hipertensi dapat menyebabkan atherosklerotik kardiovaskular. (Susantini, 2021)

Lemak tubuh terbagi menjadi dua yaitu lemak esensial dan lemak cadangan. Lemak esensial merupakan lemak yang digunakan dalam fungsi fisiologis sehari-hari dan berada pada bagian organ-organ tubuh seperti jantung, hati, ginjal, paru-paru, serta jaringan sistem saraf pusat yang terdiri dari banyak lemak. Lemak cadangan adalah lemak yang terbentuk dalam jaringan adiposa yang melindungi organ-organ tubuh yang terletak di bawah kulit subkutan. (Susantini, 2021)

Hasil penelitian ini pada (Tabel 7) menunjukkan bahwa nilai  $p$  pada lemak tubuh ( $p > 0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara variable lemak tubuh dan kadar TNF- $\alpha$ . Beberapa penelitian yang ditemukan bahwa TNF- $\alpha$  dapat menginduksi atherosklerosis dalam metabolisme lemak tubuh dan memicu proses resistensi insulin terutama pada penderita obesitas. Makrofag merupakan sel yang berperan utama pada inflamasi kronik. Makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan, dapat menangkap, memakan dan mencerna antigen eksigen, seluruh mikroorganisme dan bahan endogen seperti sel yang mati. Makrofag berasal

dari monosit dalam sirkulasi yang diinduksi untuk bermigrasi menembus endotel oleh kemokin. Setelah mencapai jaringan ekstravaskuler, monosit berubah menjadi makrofag. *Tumor Necrosis Factor-Alfa* (TNF-Alfa) adalah salah satu sitokin proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis inflamasi dan dimodulasi oleh stress oksidatif.(Baratawidjaja et al., 2012)

Pada (tabel 7) menunjukkan bahwa nilai  $p=0,068$  variable lemak visceral lebih besar dari ( $p >0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi antara variable lemak viseral dan kadar TNF-Alfa yang tidak signifikan. Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan penyebab fundamental obesitas adalah ketidakseimbangan jangka panjang yang masuk dan pengeluaran energi yang meningkat pada massa tubuh termasuk akumulasi lemak subkutan dan lemak visceral. Obesitas secara umum adalah faktor resiko untuk berbagai penyakit, beberapa penelitian pada manusia telah menunjukkan bahwa penumpukan lemak viseral, yakni lemak yang berlokasi pada viseral, yang paling berpengaruh pada berbagai kondisi kesehatan termasuk penyakit serebrovaskular, resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2.(Huffman et al., 2009)

Peningkatan sekresi mediator inflamasi yang terlihat seperti lemak viseral pada individu obesitas mencerminkan inflamasi kronis yang sedang berlangsung didalam jaringan lemak individu tersebut yakni berat badan, IMT, lingkar pinggang, lemak tubuh, lemak viscelar mempunyai hubungan yang bermakna dengan resisten insulin.(Susantini, 2021)

Limitasi penelitian ini adalah hanya memperlihatkan hubungan antara indeks masa tubuh dengan TNF-Alfa tanpa melihat hubungan kausalnya karena menggunakan desain cross sectional.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian mengenai analisis hubungan indeks obesitas dengan kadar tumor necrosis factor-alfa pada subjek dewasa non diabetes melitus, maka dapat disimpulkan dari indeks obesitas yang ada, hanya IMT yang memiliki korelasi positif lemah terhadap TNF-Alfa, indeks obesitas yang lain seperti LP, % lemak tubuh, dan lemak viseral tidak berkorelasi.

#### **B. Saran**

Bagi peneliti selanjutnya bisa melanjutkan penelitian ini dengan melihat hubungan kausalnya serta melihat beberapa variable lainnya yang terkait dengan penyakit komorbid.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arini, F. A. (2010). *Pengukuran Antropometri dan hubungannya dengan Gloden Standar Persen Lemak Tubuh Bioelectrical Impedance Analysis Studi Validasi Pada Anak Sekolah Dasar Tahun 2010*.  
<https://id.scribd.com/document/426193474/tanita-pdf>
- AssayGenie. (2021). *Human TNF-Alpha Pharmagenia ELISA Kit* (p. KIT).
- Baratawidjaja, K. G., dan R. (2012). *Imunologi Dasar*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta. 259-282.  
[http://repository.umy.ac.id/bitstream/handle/123456789/2510/j.DAFTAR\\_PUSTAKA.pdf?sequence=10&isAllowed=y](http://repository.umy.ac.id/bitstream/handle/123456789/2510/j.DAFTAR_PUSTAKA.pdf?sequence=10&isAllowed=y)
- Bernardi, S., Marcuzzi, A., Piscianz, E., Tommasini, A., & Fabris, B. (2018). The complex interplay between lipids, immune system and interleukins in cardio-metabolic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms19124058>
- Bhupathiraju, S. N., & Hu, F. B. (2016). *Cardiovascular Complications*. 1723–1736. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306825>
- Cahyaningrum. (2015). Leptin sebagai indikator obesitas, Sandubaya Mataram. *Jurnal Kesehatan Prima*, 1(1), 1364–1371.
- Campanati, A., Paolinelli, M., Diotallevi, F., Martina, E., Molinelli, E., Offidani, A., Campanati, A., Paolinelli, M., & Diotallevi, F. (2019). treatment of psoriasis Ac ce pt us cr t. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 0(0), 1. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1681969>
- Carreras-torres, R., Johansson, M., Haycock, P. C., Relton, C. L., Smith, G. D., Brennan, P., & Martin, R. M. (2020). *Role of obesity in smoking behaviour : Mendelian randomisation study in UK Biobank*.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.k1767>
- Clair, C., Chiolero, A., Faeh, D., Cornuz, J., Marques-vidal, P., Paccaud, F., Mooser, V., Waeber, G., & Vollenweider, P. (2011). *Dose-dependent positive association between cigarette smoking , abdominal obesity and body fat : cross-sectional data from a population-based survey*.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-23>
- Cruceriu, D., Baldasici, O., & Balacescu, O. (2019). *The dual role of tumor necrosis factor-alpha ( TNF- α ) in breast cancer : molecular insights and therapeutic approaches*.
- Dietze, E. C., Chavez, T. A., & Seewaldt, V. L. (2017). Obesity and Triple-

- Negative Breast Cancer: Disparities, Controversies, and Biology. *The American Journal of Pathology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.09.018>
- Dioni, S., Rini, E. A., & Yerizel, E. (2020). Hubungan Kadar Plasma Chemerin dengan Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance pada Remaja Obesitas. *Sari Pediatri*, 22(1), 24.  
<https://doi.org/10.14238/sp22.1.2020.24-9>
- Direktorat P2PTM Kemenkes RI. (2018). *Bagaimana cara menghitung IMT (Indeks Massa Tubuh) ? - Direktorat P2PTM*. Indeks Massa Tubuh.
- Elisa, K. (2018). *11 Tips Memiliki Elisa Kit Yang Tepat*. <https://indogen.id/11-tips-memilih-elisa-kit-yang-tepat/>
- Fadaei, R., Bagheri, N., Heidarian, E., Nouri, A., Hesari, Z., Moradi, N., Ahmadi, A., & Ahmadi, R. (2020). Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6. *Cytokine*, 125(August 2019), 154832.  
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>
- Fatmah. (2006). Respons Imunitas yang Rendah pada Tubuh Manusia Usia Lanjut. *Makara Kesehatan*, 10(1), 47–53.
- Gan, S. D., Patel, K. R., & Elisa, S. (2013). *Enzyme Immunoassay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. 133(9), e12-3.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2013.287>
- Haris, S., & Tambunan, T. (2009). *Hipertensi pada Sindrom Metabolik*. 11(4), 257–263.
- Heriansyah, T. (2014). Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Jumlah Circulating Endothelial Cell. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 14(1), 1–6.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). 9. H. Semb, J. Peterson, J. Tavernier, T. Olivecrona, *J. Biol. Chem.* 262, 8390 (1987). 259(January), 87–92.
- Huffman, D. M., & Barzilai, N. (2009). Role of visceral adipose tissue in aging. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1790(10), 1117–1123.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.01.008>
- I Putu Budi Wibawa, I. M. B. (2008). *CORRELATION OF IL-6 WITH SERUM IRON IN ANAEMIA*. 9, 36–46.
- Jati, L. (2014). Perbedaan Asupan Lemak, Lingkar Pinggang Dan Persentase Lemak Tubuh Pada Wanita Dislipidemia Dan Non Dislipidemia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 2(5), 292–299.

- Jura, M., & Kozak, L. P. (2016). *Obesity and related consequences to ageing. August 2015*. <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9884-3>
- Kamso, S., Dharmayati, P., Lubis, U., Juwita, R., Kurnia, Y., & Besral, R. (2011). Prevalensi dan Determinan Sindrom Metabolik pada Kelompok Eksekutif di Jakarta dan Sekitarnya Prevalency and Determinant Metabolic Syndrome on Executive Group in Jakarta and Nearby Areas. *FKM Universitas Indonesia*, 1, 85–90.
- Kieffe-dejong, J., & Asllanaj, E. (2018). *Toappearin: Maturitas*.
- Konieczny, M. (2020). *Effect of a Six-Week Intermittent Fasting Intervention Program on the Composition of the Human Body in Women over 60 Years of Age*.
- Lee, W. (2016). *Body Fatness Charts Based on BMI and Waist Circumference*. 24(1), 245–249. <https://doi.org/10.1002/oby.21307>
- Lie, S. A., Meyer, H. E., Øyen, J., Gjesdal, C. G., & Nyga, O. K. (2014). *Smoking and Body Fat Mass in Relation to Bone Mineral Density and Hip Fracture : The Hordaland Health Study*. 9(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092882>
- Lim, J. U., Lee, J. H., Kim, J. S., Hwang, Y. Il, Kim, T., Yong, S., & Yoo, K. H. (2017). *Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients*. 2465–2475.
- Linda, A., Michaelsson, K., Derberg, S. S., Larsson, A., Johansson, L., Kullberg, J., Md, H. A., & Ma, and J. S. (2019). *ventricular mass*. 1699–1704. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002095>
- Malara, M., Kęska, A., Tkaczyk, J., & Lutoslawska, G. (2015). Body shape index versus body mass index as correlates of health risk in young healthy sedentary men. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0426-z>
- Merdita, I. G. O. J., Agustini, N. I. B., & Wulansari, N. T. (2013). Hubungan Kadar Lemak Tubuh Dengan Ketahanan Kardiovaskular Pada Mahasiswa Tingkat III Ilmu Keperawatan STIKES Bali. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Midah, Z., Fajriansyah, F., Makmun, A., & Rasfahyana, R. (2021). Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*, 6(1), 62–69. <https://doi.org/10.33096/umj.v6i1.140>
- Molintao. (2019). HUBUNGAN KOMPETENSI IBU, AKTIVITAS FISIK, DAN KONSUMSI JUNK FOOD DENGAN KEJADIAN OBESITAS PADA

BALITA. *Ayan*, 8(5), 55.

- Mukiwanti. (2017). Hubungan rasio lingkaran pinggang pinggul dan indeks massa tubuh terhadap tekanan darah pada middle age (45-59 tahun) di desa polaman kota semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2(September), 679–686.
- Müller, W., Fürhapter, A., Helmut, R., Timothy, A., & Nanna, G. L. (2019). Relative Body Weight and Standardised Brightness - Mode Ultrasound Measurement of Subcutaneous Fat in Athletes : An International Multicentre Reliability Study , Under the Auspices of the IOC Medical Commission. *Sports Medicine*, *mm*. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01192-9>
- Nani Wahyuni, E. A. M. (2016). HUBUNGAN LINGKAR PINGGANG DAN RASIO LINGKAR PINGGANG PANGGUL DENGAN KADAR SERUM HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hsCRP) PADA REMAJA OBESITAS. *Nature*, 184(4681), 156. <https://doi.org/10.1038/184156a0>
- Nugraha, A., Riyadi, M. A., & Prakoso, T. (2016). *RANCANG BANGUN ALAT PENGUKUR PERSENTASE LEMAK TUBUH DENGAN METODE WHOLE BODY MEASUREMENT BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS ( BIA ) EMPAT ELEKTRODA BERBASIS MIKROKONTROLER ATMEGA 32 Metode*.
- Nugroho, A. M. A., Kinasih, A., & Messakh, S. T. (2018). Gambaran Aktivitas Fisik Siswa Dengan Imt Kategori Gemuk Di Sekolah Dasar Desa Butuh. *Jurnal Mitra Pendidikan*, 2(8), 730–737.
- Ostrow, V., Wu, S., Aguilar, A., Bonner, R., Suarez, E., & Luca, F. De. (2011). Association between Oxidative Stress and Masked Hypertension in a Multi-Ethnic Population of Obese Children and Adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 158(4), 628-633.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.09.081>
- Owolabi, E. O., Ter Goon, D., & Adeniyi, O. V. (2017). Central obesity and normal-weight central obesity among adults attending healthcare facilities in Buffalo City Metropolitan Municipality, South Africa: A cross-sectional study. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 36(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s41043-017-0133-x>
- Pada, K., Futsal, A., & Fik, M. (2015). *Program Studi Ilmu Keolahragaan Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Makassar. Pembimbing I*.
- Qatanani, M., & Lazar, M. A. (2007). Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu. *Genes and Development*,

- 21(12), 1443–1455. <https://doi.org/10.1101/gad.1550907>
- Rahmawati, A. (2013). MEKANISME TERJADINYA INFLAMASI DAN STRES OKSIDATIF PADA OBESITAS. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
- Reinders, I., Visser, M., & Schaap, L. (2017). *Body weight and body composition in old age and their relationship with frailty*. 11–15. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000332>
- Rianti, R. A. (2013). *Gambaran Jumlah Eritrosit pada Penderita Leukemia di RSUD Jend. A. Yani Kota Metro tahun 2017-2018*.
- Saha, P., & Smith, A. (2018). *Editorial*. 2542–2543. <https://doi.org/10.1186/ar4064>
- Sander, C., Ueck, P., Mergl, R., Hegerl, U., & Himmerich, H. (2017). *Aktivitas fisik pada pasien depresi dan non-depresi dengan obesitas*. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0347-8>
- Sapti, M. (2019). MEKANISME TERJADINYA INFLAMASI DAN STRES OKSIDATIF PADA OBESITAS. *Kemampuan Koneksi Matematis (Tinjauan Terhadap Pendekatan Pembelajaran Savi)*, 53(9), 1689–1699.
- Shita, A. D. P. (2015). Perubahan Level TNF- $\alpha$  dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus. *Prosiding Dentistry Scientific Meeting II, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas JEMBER*, 1, 1–7.
- Sigra, Tasmini, Ahmad, A. (2018). *Hubungan Obesitas Terhadap Kadar Tumor Necrosis Faktor-Alfa (TNF-Alfa)*.
- Sri Rahayu, M. (2018). Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Penyakit Jantung Koroner Di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Kabupaten Aceh Utara. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 2(1), 7. <https://doi.org/10.29103/averrous.v2i1.400>
- Stefanaki, C., Pervanidou, P., Boschiero, D., & Chrousos, G. P. (2018). *Chronic stress and body composition disorders : implications for health and disease. c*.
- Stergios A. Jannis k, C. S. (2017). *Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease*. *June*, 92–108. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02563-3>
- Suci, P. (2014). *Korelasi Antara Kadar TNF-Alfa dengan Lingkar Pinggang, Indeks, Massa Tubuh, dan Level Viseral Fat Pada Civitas Akademik Universitas Hasaunuddin*. [https://www.scribd.com/document/325436181/Korelasi-Tnf- \$\alpha\$ -Dengan-](https://www.scribd.com/document/325436181/Korelasi-Tnf-α-Dengan-)

## Lingkar-Pinggang-Skripsi

- Supit, I. A., Pangemanan, D. H. C., & Marunduh, S. R. (2015). Profil Tumor Necrosis Factor (Tnf-A) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (Imt) Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014. *Jurnal E-Biomedik*, 3(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.2.2015.8621>
- Suryadinata, R. V., & Sukarno, D. A. (2019). Pengaruh Aktivitas Fisik Terhadap Risiko Obesitas Pada Usia Dewasa. *The Indonesian Journal of Public Health*, 14(1), 104–114. <https://doi.org/10.20473/ijph.v14il.2019.106-116>
- Susantini, P. (2021). Hubungan Indeks Masa Tubuh (IMT) dengan Persen Lemak Tubuh, dan Lemak Visceral di Kota Semarang. *Jurnal Gizi*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.26714/jg.10.1.2021.51-59>
- Susantiningasih, T., & Mustofa, S. (2018). Ekspresi IL-6 dan TNF-  $\alpha$  Pada Obesitas IL-6 and TNF-  $\alpha$  Expression in Obesity. *JK Unila*, 2(2), 174–180.
- Suwinawati, E., Ardiani, H., & Ratnawati, R. (2020). Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 Di Posbindu PTM Puskesmas Kendal Kabupaten Ngawi. *Journal of Health Science and Prevention*, 4(2), 79–84. <https://doi.org/10.29080/jhsp.v4i2.388>
- Syari, F. R., Hendrianingtyas, M., & Retnoningrum, D. (2019). HUBUNGAN LINGKAR PINGGANG DAN VISCERAL FAT DENGAN. 8(2), 701–712.
- Taufik, Liong Boy Kurniawan, M. A. (2020). OBESITAS SENTRAL SECARA SIGNIFIKAN BERHUBUNGAN DENGAN KADAR SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR (sTfR). 2(2021), 1318–1322.
- Tendean, B. A., Pangemanan, D. H. C., & Sapulete, I. M. (2018). Perbandingan Persentase Lemak Tubuh Sebelum dan Setelah Melakukan Senam Zumba pada Wanita Dewasa. *Jurnal E-Biomedik*, 6(2), 145–149. <https://doi.org/10.35790/ebm.6.2.2018.22110>
- Tenri E, A. I. (2018). Karya akhir Kadar, Analisis Necrosis, Tumor Alpha, Factor Paru, Kanker Washing, Bronchial Lung, I N Patient, Cancer Kartini, Dewi S R I Studi, Program Patologi, Ilmu Kedokteran, Fakultas Hasanuddin, Universitas. *Makassar*, 1.
- Tina, A. R. (2021). ANALISIS HUBUNGAN BERBAGAI PENGUKURAN INDEKS OBESITAS DENGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SUBJEK OBESITAS SENTRAL DAN NON OBESITAS SENTRAL. <https://emea.mitsubishielectric.com/ar/products-solutions/factory-automation/index.html>

- Toril, G., Id, K., Dharmage, S., Janson, C., Malinovski, A., Skulstad, S. M., Bertelsen, R. J., Real, F. G., Schlu, V., Sa, L., Holm, M., & Garcia, J. (2020). *PLOS ONE Parents' smoking onset before conception as related to body mass index and fat mass in adult offspring: Findings from the RHINESSA generation study*. 1–20.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235632>
- Wayan, N., Purwaningsih, D., Irawati, D., & Ekawanti, A. (2018). *Hubungan antara Rasio Lingkar Pinggang terhadap Tinggi Badan dengan Konsentrasi Trigliserida dan Kolesterol HDL Pada Lansia*. 7(4), 13–18.
- Wijayanti, D. W. I. N., Kedokteran, P. S., Kedokteran, F., & Diponegoro, U. (2017). *LEMAK TUBUH SKINFOLD CALIPER DENGAN METODE BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS LAPORAN HASIL*.
- World Health Organization. (2010). Section 4 : Guide to Physical Measurements ( Step 2 ) Overview. In World Health Organization (Ed.), *STEPwise approach to surveillance of chronic non-communicable disease manual* (5th ed., Issue Step 2, pp. 3–4). World Health Organization.
- Yarla, N. S., Polito, A., & Peluso, I. (2018). *Effects of Olive Oil on TNF- and IL-6 in Humans : Implication Endocrine , Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 63–74.  
<https://doi.org/10.2174/1871530317666171120150329>
- Yu, F. (2012). *Increased Ferritin Concentrations Correlate with Insulin Resistance in Female Type 2 Diabetic Patients*. 32–40.  
<https://doi.org/10.1159/000339265>
- Yulia Fitri, Nunung Sri Mulyani, Ramlan Silaban, Z. (2013). *PENGARUH LATIHAN FISIK (SENAM JANTUNG SEHAT) TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$  DAN KADAR GULA DARAH PADA PENDERITA OBESITAS*. *Journal of JCS Cardiologists*, 21(2), 356–358.  
[https://doi.org/10.1253/jjcsc.21.2\\_356](https://doi.org/10.1253/jjcsc.21.2_356)
- Yuwono, T. (2002). *Biologi Molekular Triwibowo Yuwono*.  
<http://sastramangutama.badungkab.go.id/inlislite3/opac/detail-opac?id=21823>

# LAMPIRAN

## Curriculum Vitae

### Data Pribadi

Nama Lengkap : Sunarto  
Tempat, Tanggal Lahir : Bajiminasa, 09 Juni 1989  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
Agama : Islam  
Handphone : 085299831425  
Status : Belum Nikah  
Email : sunarto822@gmail.com  
Alamat : Jl. Trikora Kel. Wosi Kec. Manokwari Barat  
Kab. Manokwari Prov. Papua Barat

### Data Pendidikan

Sekolah Dasar : SD 85 BINGKARONGO (1996-2003)  
SMP : SMPN 2 PALAMPANG (2003-2006)  
SMA : SMAN 1 RILAU ALE (2006-2009)  
Perguruan Tinggi : D3 Univ. Indonesia Timur Makassar (2009-2012)  
S1 Univ. Pejuang Republik Indonesia (2015-2016)

### 1. Master Table Penelitian

KODE SPESIMEN	JENIS KELAMIN	UMUR (TAHUN)	IMT kg/m <sup>2</sup>	LINGKAR PINGGANG	%LEMAK TUBUH	LEMAK VISERAL	STATUS	TNF- Alfa pg/ml
1	L	25	28,71	103	14,7	21	OB	0,55
4	L	37	33,48	100	43,6	26	OB	4,71
6	L	33	21,01	88	11,5	12	OB	1,06
7	L	36	21,96	74	17	4	OB	3,92
12	L	35	23,21	77	9,3	5	OB	2,99
18	L	26	34,48	107,5	43,1	30	OB	6,89
19	L	27	29,59	89	28,4	13	OB	12,42
21	L	27	28,64	105	31,5	15	OB	3,26
22	L	36	25,59	100	42,6	19	OB	4,715
23	L	36	25,05	90	37,7	13	OB	4,03
24	L	39	24,81	81	33,7	6	OB	7,85
28	L	30	25,64	88	24,5	8	OB	4,17
34	L	33	28,4	97	41	13	OB	1,28
35	L	38	30,05	99,5	29,4	14	OB	0,43
36	L	32	26,93	87	23,8	7	OB	7,77
55	L	29	21,19	66	33,7	7	OB	3,9
58	L	29	30,13	101,5	32,4	18	OB	5,73
59	L	30	25,67	98	44,3	28	OB	1,87
60	L	29	25,93	84,5	27,1	10	OB	3,94
63	L	30	22,94	81	23,5	7	OB	1,57
72	L	28	19,73	77	26,9	3	OB	5,35
5	P	34	28,08	95	43,1	19	OB	2,12
14	P	34	29,55	85	36	15	OB	2,24
15	P	38	31,33	96,5	31	15	OB	8,917
17	P	29	47,61	136,5	49,7	30	OB	1,23
20	P	35	31,75	102	42,2	27	OB	3,98
26	P	29	21,53	80	14,4	4	OB	0,73
30	P	39	22,14	80	36,7	9	OB	5,15
37	P	39	32,37	97	31,2	15	OB	3,37
39	P	32	20,73	71	28,2	3	OB	3,73
44	P	34	24,31	73	32,9	6	OB	5,24
46	P	28	24,78	82	41,2	13	OB	3,09
49	P	34	28,8	92	34,8	9	OB	4,58
50	P	23	22,75	81	33,5	5	OB	4,2

69	P	31	20,78	80	24,7	9	OB	5,66
79	P	37	22,13	73	28,7	3	OB	11,51
9	L	33	4,48	96	31	17	Non-OB	4,48
31	L	37	6,46	78	21,6	5	Non-OB	6,46
41	L	25	6,66	77	28,6	5	Non-OB	6,66
47	L	32	5,3	71	29,5	4	Non-OB	5,3
66	L	30	2,01	88	43,4	23	Non-OB	2,01
67	L	27	1,92	91,5	31,1	16	Non-OB	1,92
70	L	31	2,35	99	24	7	Non-OB	2,35
71	L	31	0,43	110	44,7	30	Non-OB	0,43
73	L	38	3,05	75	21,4	6	Non-OB	3,05
75	L	29	6,45	68	26,7	4	Non-OB	6,45
78	L	33	4,73	97	43,4	21	Non-OB	4,73
81	L	27	2,35	80	18,2	4	Non-OB	2,35
82	L	27	7,44	71	29,3	5	Non-OB	7,44
83	L	29	4,73	88	39,5	15	Non-OB	4,73
8	P	28	0,65	79	36	13	Non-OB	0,65
13	P	31	3,1	83	20,9	8	Non-OB	3,1
25	P	31	6,07	94,5	32,2	23	Non-OB	6,07
27	P	40	4,49	93,5	41	19	Non-OB	4,49
32	P	29	0,16	68	14,6	3	Non-OB	0,16
33	P	33	1,32	98	41	25	Non-OB	1,32
40	P	29	5,02	88	23,7	7	Non-OB	5,02
42	P	36	4,18	83	38,8	11	Non-OB	4,18
45	P	27	3,44	87	39	14	Non-OB	3,44
48	P	27	4,79	73	33,7	7	Non-OB	4,79
51	P	24	2,16	77	28,8	5	Non-OB	2,16
52	P	24	5,99	71	35,6	7	Non-OB	5,99
53	P	29	4,77	69	20,2	2	Non-OB	4,77
54	P	36	4,54	88	41,6	19	Non-OB	4,54
56	P	32	4,79	68	29,9	4	Non-OB	4,79
57	P	33	4,65	83	27,6	10	Non-OB	4,65
74	P	25	6,26	77	21,5	6	Non-OB	6,26
76	P	34	0,47	80	34,5	7	Non-OB	0,47
77	P	32	1,29	85	28,1	12	Non-OB	1,29
80	P	28	2,12	73,5	33,9	6	Non-OB	2,12

## 2. Statistik Deskriptif

### Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Umur	Mean	31.4000	.50562	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	30.3913	
		Upper Bound	32.4087	
	5% Trimmed Mean	31.3810		
	Median	31.0000		
	Variance	17.896		
	Std. Deviation	4.23033		
	Minimum	23.00		
	Maximum	40.00		
	Range	17.00		
	Interquartile Range	6.25		
	Skewness	.155	.287	
	Kurtosis	-.799	.566	
IMT	Mean	15.5771	1.46371	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	12.6571	
		Upper Bound	18.4972	
	5% Trimmed Mean	15.1946		
	Median	20.2300		
	Variance	149.972		
	Std. Deviation	12.24629		

	Minimum		.16	
	Maximum		47.61	
	Range		47.45	
	Interquartile Range		21.25	
	Skewness		.257	.287
	Kurtosis		-1.250	.566
Lingkar_Pinggang	Mean		86.0857	1.50740
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	83.0785	
		Upper Bound	89.0929	
	5% Trimmed Mean		85.4524	
	Median		84.7500	
	Variance		159.058	
	Std. Deviation		12.61181	
	Minimum		66.00	
	Maximum		136.50	
	Range		70.50	
	Interquartile Range		19.13	
	Skewness		.965	.287
	Kurtosis		2.214	.566
Lemak_Tubuh	Mean		31.5714	1.05782
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	29.4611	
		Upper Bound	33.6817	
	5% Trimmed Mean		31.8571	

	Median		31.3500	
	Variance		78.329	
	Std. Deviation		8.85035	
	Minimum		9.30	
	Maximum		49.70	
	Range		40.40	
	Interquartile Range		12.93	
	Skewness		-.325	.287
	Kurtosis		-.324	.566
Lemak_Visceral	Mean		11.8714	.92154
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	10.0330	
		Upper Bound	13.7099	
	5% Trimmed Mean		11.3889	
	Median		9.5000	
	Variance		59.447	
	Std. Deviation		7.71019	
	Minimum		2.00	
	Maximum		30.00	
	Range		28.00	
	Interquartile Range		10.50	
	Skewness		.853	.287
	Kurtosis		-.213	.566
TNF_Alfa	Mean		4.0396	.29459

95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.4519	
	Upper Bound	4.6273	
5% Trimmed Mean		3.8848	
Median		4.1000	
Variance		6.075	
Std. Deviation		2.46473	
Minimum		.16	
Maximum		12.42	
Range		12.26	
Interquartile Range		3.14	
Skewness		.871	.287
Kurtosis		1.587	.566

### 3. Uji Normalitas (Shapiro Wilk)

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur	.115	70	.023	.973	70	.143
IMT	.238	70	.000	.867	70	.000
Lingkar_Pinggang	.085	70	.200*	.940	70	.002
Lemak_Tubuh	.085	70	.200*	.978	70	.260
Lemak_Visceral	.165	70	.000	.901	70	.000
TNF_Alfa	.095	70	.198	.944	70	.003

4. **Uji *Mann-Whitney U* (Perbedaan Kadar TNF alfa berdasarkan Jenis Kelamin dan Status Obesitas)**

**Hypothesis Test Summary**

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TNF_Alfa is the same across categories of Jenis_Kelamin.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.703	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

**Hypothesis Test Summary**

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of TNF_Alfa is the same across categories of Status.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.925	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

## 5. Uji Korelasi Spearman

Correlations

			IMT	Lingkar_Pinggang	Lemak_Tubuh	Lemak_Visceral	TNF_Alfa
Spearman's rho	IMT	Correlation Coefficient	1.000	.380**	.173	.245*	.242*
		Sig. (2-tailed)	.	.001	.151	.041	.044
		N	70	70	70	70	70
	Lingkar_Pinggang	Correlation Coefficient	.380**	1.000	.527**	.866**	-.226
		Sig. (2-tailed)	.001	.	.000	.000	.060
		N	70	70	70	70	70
	Lemak_Tubuh	Correlation Coefficient	.173	.527**	1.000	.738**	-.112
		Sig. (2-tailed)	.151	.000	.	.000	.355
		N	70	70	70	70	70
	Lemak_Visceral	Correlation Coefficient	.245*	.866**	.738**	1.000	-.220
		Sig. (2-tailed)	.041	.000	.000	.	.068
		N	70	70	70	70	70
	TNF_Alfa	Correlation Coefficient	.242*	-.226	-.112	-.220	1.000
		Sig. (2-tailed)	.044	.060	.355	.068	.
		N	70	70	70	70	70

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

## 6. Dokumentasi

