

TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN BERBAGAI PENGUKURAN INDEKS OBESITAS
DENGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SUBJEK OBESITAS SENTRAL
DAN NON OBESITAS SENTRAL**

**ASSOCIATION BETWEEN OBESITY INDICES AND INTERLEUKIN-6
LEVELS IN SUBJECTS WITH CENTRAL AND NON CENTRAL OBESITY**

ASNI RAMAYANA TINA

P062191010



**KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS HUBUNGAN BERBAGAI PENGUKURAN INDEKS OBESITAS
DENGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SUBJEK OBESITAS SENTRAL
DAN NON OBESITAS SENTRAL**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

ASNI RAMAYANA TINA

Kepada

**KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN BERBAGAI PENGUKURAN INDEKS
OBESITAS DENGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SUBJEK
OBESITAS SENTRAL DAN NON OBESITAS SENTRAL**

Disusun dan diajukan oleh

ASNI RAMAYANA TINA

Nomor Pokok : P062191010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 07 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. Uleng Bahrn, Ph.D., Sp.PK. (K)
NIP : 1968 0518 1998 02 2001


Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)
NIP : 1984 0714 2010 12 1008

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP : 1977 0121 2003 12 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP : 1967 0306 1990 03 1001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Asni Ramayana Tina
Nomor Mahasiswa : P062191010
Program Studi : Ilmu Biomedik (Kimia Klinik)
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Analisis Hubungan Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas Dengan Kadar Interleukin-6 Pada Subjek Obesitas Sentral Dan Non Obesitas Sentral

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain dan bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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, 12 Juli 2021

Yang menyatakan



Asni Ramayana Tina

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat ALLAH Yang Maha Esa yang telah memberikan Rahmat dan Karunia-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul :“ **Analisis Hubungan Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas Dengan Kadar Interleukin-6 (IL-6) Pada Subjek Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral**” guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari akan kesulitan-kesulitan dalam penyusunan tesis ini, tetapi berkat motivasi, bimbingan, bantuan semua pihak yang terlibat akhirnya hasil penelitian ini dapat terselesaikan sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat :

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. **Yth. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc** selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

3. **Yth. dr. Uleng Bahrun, Ph.D., Sp.PK (K)** selaku ketua komisi penasehat yang memberi masukan dan bimbingan selama penyelesaian Tesis ini.
4. **Yth. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK (K)** selaku Anggota penasehat yang memberi masukan dan bimbingan selama penyelesaian Tesis ini.
5. **Yth. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK (K)** selaku penguji yang telah memberikan arahan.
6. **Yth. Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si** selaku penguji yang telah memberikan arahan,
7. **Yth. Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD., KEMD** selaku penguji yang telah memberikan arahan.
8. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Perguruan Tinggi Universitas Hasanuddin (RSPTN-UH) dan seluruh staf laboratorium yang sangat membantu dalam proses penelitian.
9. Orang tua saya tercinta, Bapak La Tina dan Ibu Wa Rahumu, yang selalu setia menyemangati, mendukung, memberikan nasehat terbaik dan mendoakan saya disetiap langkah saya. Terima kasih yang tidak terhingga kepada kedua orang tua saya yang tidak pernah lelah memberikan yang terbaik untuk saya.
10. Saudara-saudara saya tersayang, Lymbran Tina SKM., M.Kes; Herdayana Tina S.Pd; Irna Fitriana Tina S.Pd; Indrayani Zakaria SKM;

- Junedi S.ST, yang selalu memberikan arahan dan perhatian penuh kepada saya serta bekerjasama untuk membantu biaya Pendidikan saya.
11. Anak-anakku tercinta, Izzah, Ghazi, Zasqia, Mu'tashim, Zaenab Az zahro dan Yukari Aisyah, yang menjadi motivasi saya untuk menyelesaikan pendidikan dengan cepat dan kembali berkumpul bersama mereka.
 12. Dosen kebanggaan kami, Yth. Rolly Iswanto, S.ST., M.Si, yang selalu memberikan saya arahan sejak awal melanjutkan Pendidikan dan terus mendukung hingga proses penelitian akhir. Beliau selalu memotivasi dan memberikan arahan terbaik.
 13. Sahabat-sahabat saya, Tina, Arfi, Umar dan Razzak yang selalu mendukung dan mendoakan saya, meskipun kami sudah terpisah di kota-kota yang berbeda. Sahabat saya Almarhumah Novi yang selalu mendukung saya, setia mendengar keluh kesah saya dan sangat menyayangi saya selayaknya saudara.
 14. Keluargaku di Pondok Sahira, kakak-kakak yang tersayang K' Munji, K' Rina, K' iin yang selalu memberikan nasehat terbaik dan setia mendengar keluh kesah saya. Sahabatku Mirna Mualim yang selalu memberikan motivasi, semangat dan tempat curhat yang baik. Adik-adikku tersayang, Afifah Sahira, Fitri aseh, Iis, Masna, Wiwi, Ela, Husnul, Dwi, Fitri R yang selalu menyayangi dan menemani saya selama tinggal di makassar.
 15. Sahabat seperjuangan Ida Mawaddah, S.Tr.A.K; Nuril Sofiantin , S.Tr.A.K dan Chika Pratiwi, S.ST yang setia menemani dalam setiap prosesnya,

yang selalu saling membantu, memberi nasehat dan menyemangati untuk menyelesaikan pendidikan bersama. Saya sangat bersyukur Allah Swt mempertemukan kita dan semoga hubungan ini akan terus terjalin dengan baik.

16. Saudara seperjuangan di Kendari, K' Ririn, Ummu Dhifa, Feby, Nurfadhila, Fadhilah, K' Wia, yang selalu menyemangati dan mendoakan saya dari jauh.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan Tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran-saran dari semua pihak yang sifatnya membangun untuk meningkatkan mutu dari penulisan ini sangat penulis harapkan.

Makassar, Juli 2020

Asni Ramayana Tina

ABSTRAK

ASNI RAMAYANA TINA. *Analisis Hubungan Berbagai Indeks Obesitas dengan Kadar Interleukin-6 pada Subjek Obesitas dan Nonobesitas Sentral (dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Liong Boy Kurniawan).*

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan indeks obesitas dengan kadar IL-6 pada obesitas sentral dan nonobesitas sentral.

Responden sebanyak 75 subjek yang terdiri atas 20 subjek laki-laki dan 20 subjek perempuan obesitas sentral serta 20 subjek laki-laki dan 15 subjek perempuan nonobesitas sentral. Metode yang digunakan adalah observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna IMT ($p < 0,001$), LP ($p < 0,001$), lemak tubuh ($p = 0,003$), dan lemak viseral ($p < 0,001$) antara subjek obesitas sentral dan nonobesitas sentral. Terdapat pula IMT, LP, lemak tubuh, dan lemak viseral yang tidak berkorelasi dengan IL-6 pada subjek laki-laki dan hanya lemak viseral yang berkorelasi dengan IL-6 ($p = 0,043$; $r = 0,343$) pada subjek perempuan. Lemak viseral memiliki korelasi positif secara signifikan terhadap kadar IL-6 pada subjek perempuan obesitas sentral dan nonobesitas sentral.

Kata kunci: obesitas sentral, indeks massa tubuh (IMT), lingkaran pinggang (LP), lemak viseral, lemak tubuh, interleukin-6 (IL-6)



ABSTRACT

ASNI RAMAYANA TINA. *The Analysis of Relationship between Various Obesity Indexes and Interleukin-6 Content in Central Obesity and Non-Central Obesity* (supervised by Uleng Bahrun and Liong Boy Kurniawan).

The research aims at analysing the relationship between the obesity indexes and IL-6 content in the central and non-central obesity.

The research respondents were as many as 75 subjects comprising 20 male subjects and 20 female subjects with the central obesity, 20 male subject and 15 female subjects with the non-central obesity. The research used the observational method with the cross-sectional approach.

The research result indicates that there is the significant difference of BMI ($p < 0.001$), WC ($p < 0.001$), body fat $p = 0.003$), and visceral fat ($p < 0.001$) between the central and non-central obesity subjects. The research result also indicates that BMI, WC, body fat, and visceral fat do not have the correlation with IL-6 in the male subjects and only the visceral fat has the correlation with IL-6 ($p = 0.043$; $r = 0.343$) in the female subjects. The visceral fat has the positive and significant correlation with IL-6 in the female subjects with the central and non-central obesity.

Key words: Central obesity; body mass index (BMI); waist circumference (WC); visceral fat; body fat; Interleukin-6 (IL-6)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar belakang	1
B. Rumusan masalah	6
C. Tujuan penelitian.....	6
D. Manfaat penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tinjauan teori obesitas Sentral	8
1. Definisi	8
2. Epidemiologi.....	9
3. Etiologi	11
4. Patofisiologi.....	13
5. Pengukuran Indeks obesitas	17
B. Tinjauan Jaringan Adiposa	21
C. Tinjauan Interleukin-6	24

1. Struktur Interleukin-6.....	24
2. Reseptor Interleukin-6.....	27
3. Jalur Persinyalan Interleukin-6.....	27
4. Interleukin-6 dan Imunitas Bawaan.....	31
5. Interleukin-6 dan Imunitas Adaptif.....	31
D. Tinjauan Interleukin-6 dan Obesitas Sentral.....	33
E. Kerangka Teori	37
F. Kerangka Konsep.....	38
G. Hipotesis Penelitian	39
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain penelitian.....	39
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	39
C. Populasi dan Sampel	40
D. Kriteria Sampel.....	41
E. Definisi Operasional	42
F. Pengolahan dan Analisis Data	45
G. Instrumen Penelitian.....	47
H. Metode Pengumpulan Data.....	47
I. Alur Penelitian	54
J. Etika Penelitian	55
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian.....	57
B. Pembahasan.....	67
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	82
B. Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Prevalensi Obesitas Sentral Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Negara Berpenghasilan Tinggi dan Rendah/Menengah.....	10
Tabel 2. Peran Adipokin pada Obesitas Sentral.....	16
Tabel 3. Klasifikasi Risiko Kesehatan Menurut Indeks Masa Tubuh (IMT) Menurut Kriteria Asia Pasifik.....	18
Tabel 4. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Masa Tubuh (IMT).....	18
Tabel 5. Nilai <i>Cut-off</i> Lingkar Pinggang Untuk Kelompok Etnis Berbeda Berdasarkan Rekomendasi IDF.....	19
Tabel 6. Karakteristik Subjek Penelitian.....	59
Tabel 7. Perbedaan Karakteristik pada Subjek Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral.....	61
Tabel 8. Perbedaan Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas pada Subjek Laki-Laki Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral...	62
Tabel 9. Perbedaan Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas pada Subjek Perempuan Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral.....	63

Tabel 10. Perbedaan Kadar IL-6 pada Subjek Laki-Laki dan Perempuan Obesitas Sentral Dan Non Obesitas	
Sentral.....	65
Tabel 11. Korelasi Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas Terhadap Kadar IL-6 pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas	
Sentral.....	66
Tabel 12. Korelasi Berbagai Pengukuran Indeks Obesitas Terhadap Kadar IL-6 Pada Subjek Laki-Laki Dan Perempuan	
.....	67

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Lokasi Anatomi Jaringan Adiposa Abdomen.....	22
Gambar 2. Mekanisme IL-6 Berikatan dengan IL-6R dan gp130..	25
Gambar 3. Aktivitas Biologi Interleukin-6.....	26
Gambar 4. Jalur Pensinyalan Interleukin-6.....	29
Gambar 5. Inflamasi Diinduksi oleh Obesitas	34

DAFTAR LAMPIRAN

- LAMPIRAN 1** Naskah Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan Dari Subyek Penelitian
- LAMPIRAN 2** Contoh Pernyataan Persetujuan Pasien
- LAMPIRAN 3** Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian
- LAMPIRAN 4** Master Tabel
- LAMPIRAN 5** Surat Persetujuan Etik
- LAMPIRAN 6** Surat Izin Penelitian

DAFTAR SINGKATAN

No	Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
	APC	Antigen Presenting Cell
	BIA	Bioelectrical Impedance Analysis
	BMR	Basal Metabolik Rate
	CRP	C-Reactive Protein
	CT	Computerized Tomography
	CVD	Cardiovascular Disease
	DAMPs	Damage Associated Molecular Patterns
	ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
	HDL	High Density Lipoprotein
	IgG1	Immunoglobulin G1
	IL-6	Interleukin-6
	IL-6R	Interleukin-6 Receptor
	IMT	Indeks Massa Tubuh
	INOS	Inducible Nitric Oxide Synthase

IRS	Insulin Receptor Substrate
JAK	Janus Kinase
LDL	Low Density Lipoprotein
LP	Lingkar Pinggang
LPL	Lipoprotein Lipase
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein – 1
MHC	Major Histocompatibility Complex
mIL-6R	Membrane Bound IL-6R
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinukleotida Fosfat
NFkB	Nuclear Factor Kappa Beta
NO	Nitrite Oxide
OD	Optical Density
PAI1	Plasminogen Activator Inhibitor 1
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PIAS	Protein Inhibitor of Activated Signal Transducer and Activator Of Transcription

PSP	Persetujuan Setelah Penjelasan
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Faktor Kappa-B Ligand
ROS	Reactive Oxygen Species
sIL-6R	Soluble IL-6R
SOCS-3	Suppresor Of Cytokine Signaling 3
STAT1	Signal Transducer and Activator Of Transcription1
TCR	T Cell Reseptor
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
Th	T-Helper
Th17	T-Helper 17
TLR	Toll Like Receptor
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alfa
Tyk2	Tyrosine kinase 2
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

WHR

Waits-to-Hip-Ratio

ZIP 14

Zinc Importer

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obesitas secara fisiologis didefinisikan sebagai suatu keadaan akumulasi lemak yang berlebihan. Obesitas merupakan suatu penyakit kompleks dan multifaktorial, yang ditandai dengan penumpukan lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (Hruby dan Hu, 2015). World Health Organization (WHO) memperkirakan lebih dari 650 juta orang dewasa berumur 18 tahun keatas mengalami obesitas pada tahun 2016. Sekitar 13% dari seluruh populasi orang dewasa di dunia (11% laki-laki dan 15% perempuan) mengalami obesitas pada tahun 2016. Prevalensi obesitas di seluruh dunia mengalami kenaikan tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016 (WHO, 2017).

Penyebab mendasar obesitas yaitu ketidakseimbangan energi antara jumlah kalori yang dikonsumsi dan yang digunakan. Obesitas secara umum disebabkan karena meningkatnya asupan makanan tinggi energi tinggi lemak dan menurunnya aktivitas fisik, misalnya akibat perilaku hidup yang tidak banyak melakukan gerakan dan sedikit mengeluarkan energi. Obesitas bersama- sama dengan perilaku tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler. Obesitas juga menjadi faktor resiko

penyakit tidak menular seperti strok, diabetes, penyakit muskuloskeletal, serta keganasan (Barrett et,al, 2016).

Obesitas diklasifikasikan menjadi dua tipe yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral disebut juga obesitas abdominal atau obesitas tipe android, yaitu penumpukan lemak visceral yang terjadi di tubuh bagian atas yaitu badan dan perut. Obesitas perifer disebut juga obesitas gynoid yaitu penumpukan lemak subkutan yang terjadi pada bagian bawah tubuh yaitu pinggul dan paha (Gonzalez, 2016)

Distribusi lemak pada penderita obesitas berbeda-beda dan berkaitan dengan gangguan kesehatan, oleh karena itu penting dalam membedakan obesitas sentral (abdominal) dan obesitas perifer. Lemak intra abdominal dan abdominal subkutan memiliki kaitan yang lebih signifikan terhadap gangguan kesehatan dibandingkan dengan lemak subkutan pada gluteus dan ekstremitas bawah (Prasad et al, 2011).

Prevalensi obesitas sentral di Indonesia menurut Riset Kesehatan dasar (Riskesmas) 2018 berdasarkan lingkaran perut mengalami peningkatan. Pada tahun 2007 secara nasional angka obesitas sentral mencapai 18,8%, meningkat mencapai 26,6% di tahun 2013 dan pada tahun 2018 jumlahnya menjadi 31%. Prevalensi obesitas sentral 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 sentral 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 (Taslim et al, 2018).

Pengukuran indeks obesitas dapat digunakan untuk melihat adanya ketidakseimbangan asupan protein dan energi dalam tubuh. Pengukuran indeks obesitas pada obesitas sentral pada umumnya dilakukan untuk melihat prediksi gangguan metabolik. Berbagai penelitian melaporkan bahwa indikator indeks obesitas pada obesitas sentral seperti indeks masa tubuh (IMT), lingkar pinggang (LP), lemak viseral dan persen lemak tubuh berhubungan dengan sindrom metabolik, namun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Adanya korelasi yang kuat antara pengukuran indeks obesitas dengan gangguan metabolik pada seseorang juga dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya seperti usia, jenis kelamin, ras, etnik, genetik dan lain-lain.

Obesitas sentral merupakan pertanda bahaya bagi kesehatan. Obesitas sentral terjadi karena bertambahnya ukuran atau jumlah sel jaringan adiposa yang dapat menyebabkan gangguan metabolisme. Selain sebagai

tempat penyimpanan lemak, sel adiposa merupakan organ yang memproduksi molekul biologi aktif (adipokin) seperti sitokin proinflamasi, hormon antiinflamasi dan substansi biologi lainnya. Obesitas sentral menyebabkan ekspresi sitokin proinflamasi meningkat dalam sirkulasi sehingga menyebabkan inflamasi dinding vaskuler (Mayasari, 2014).

Obesitas menunjukkan keadaan proinflamasi yang menyebabkan peningkatan pelepasan dan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi dan adipokin, asam lemak bebas dan estrogen dari jaringan adiposa sehingga terjadi inflamasi. Peningkatan ini merupakan faktor resiko penting yang dapat berkontribusi dalam perkembangan sindrom metabolik dan diabetes militus (Wang et al, 2011). Telah diketahui bahwa obesitas merupakan suatu inflamasi sistemik dan kronik, terutama pada *White Adiposa Tissue* yang ditandai oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi seperti Interleukin-6 dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) (Rodriguez dkk, 2013).

Interleukin-6 dapat menginduksi produksi TNF- α sehingga memperantarai reaksi inflamasi *in vitro* seperti yang ditunjukkan dengan IL-6 pada sel-sel adiposa. Penelitian Rahmawati (2014), menunjukkan bahwa jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh. Sitokin ini adalah stimulator untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. Reaksi tersebut diperantarai

oleh protein TIARP (*tumor necrosis faktor alpha-induced adipose related protein*) pada individu yang menderita obesitas.

Banyak penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan nilai indeks obesitas yang diantaranya indeks masa tubuh (IMT), lingkaran pinggang (LP), persen lemak tubuh dan lemak viseral secara langsung terhadap berbagai sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan pada obesitas sentral termasuk IL-6, namun hasil dari berbagai penelitian tersebut menunjukkan hasil yang tidak konsisten satu sama lain. Penelitian oleh Schlecht et al (2016), menunjukkan adanya hubungan bermakna antara IMT, LP dan lemak viseral terhadap kadar IL-6, namun penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gibson et al (2019), yang menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara IMT terhadap kadar IL-6. Hal ini berkaitan dengan keterbatasan dari masing-masing variable indeks obesitas dan faktor-faktor yang mempengaruhinya.

Meningkatnya prevalensi obesitas sentral telah memotivasi peneliti melakukan studi untuk mencegah atau mengatasi efek negatif dari obesitas sentral. Telah diketahui bahwa obesitas sentral berkorelasi kuat dengan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular yang menyebabkan kematian dibanyak negara termasuk Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan antara pengukuran indeks obesitas

terhadap kadar Interleukin-6 pada subjek dengan obesitas sentral dan non obesitas sentral.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut dapat dirumuskan pertanyaan penelitian: Bagaimana hubungan berbagai pengukuran indeks obesitas dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada subjek obesitas dan non obesitas sentral?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan berbagai pengukuran indeks obesitas dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada subjek obesitas dan non obesitas sentral.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui nilai IMT (indeks massa tubuh) pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.
- b. Mengetahui nilai LP (lingkar pinggang) pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.
- c. Mengetahui nilai persen lemak tubuh pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.
- d. Mengetahui nilai lemak visceral pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.
- e. Mengetahui kadar IL-6 pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.

- f. Menganalisis hubungan indeks masa tubuh (IMT), lingkaran pinggang (LP), persen lemak tubuh dan lemak viseral terhadap kadar IL-6 pada obesitas sentral dan non obesitas sentral.

D. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

- a. Studi ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang kadar Interleukin-6 pada subjek dengan obesitas sentral dan non obesitas.
- b. Studi ini diharapkan dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya berkaitan dengan proses imunitas tubuh pada pasien obesitas sentral.
- c. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti-bukti secara ilmiah mengenai hubungan kuat antara berbagai pengukuran indeks obesitas terhadap kadar Interleukin-6 pada subjek dengan obesitas dan non obesitas sentral dalam mengatasi efek negatif dari obesitas sentral.

2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk pengembangan manajemen pasien dengan obesitas sentral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Obesitas Sentral

1. Definisi

Obesitas adalah suatu keadaan peningkatan berat badan akibat akumulasi jaringan adiposa berlebihan, yang dapat menyebabkan masalah kesehatan. Obesitas sentral merupakan suatu kondisi akumulasi lemak abnormal atau berlebihan di jaringan adiposa yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas terjadi bila besar dan jumlah sel lemak bertambah pada tubuh seseorang sehingga mengakibatkan berat badan akan bertambah (Sudoyo, 2014).

Obesitas sentral atau dikenal juga dengan istilah obesitas abdominal merupakan penimbunan lemak regional daerah abdomen, distribusi lemak regional yang tampaknya merupakan indikator yang cukup penting terhadap terjadinya perubahan metabolik dan kelainan kardiovaskuler. Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra abdominal. Lemak subkutan terdapat di bawah kulit. Lemak intra abdominal terdiri dari lemak visceral yang biasa dikenal dengan lemak intra abdominal terletak di kavum peritoneal dan lemak retroperitoneal. Lemak intra peritoneal terdiri dari lemak omentum dan mesenterium.

Bentuk tubuh obesitas sentral terlihat dengan perut yang buncit yang biasa disebut “*Apple Shape*” (Sudoyo, 2014).

2. Epidemiologi

Overweight dan obesitas merupakan masalah kesehatan mayor secara global. Prevelensi *overweight* dan obesitas di seluruh dunia mengalami peningkatan sebanyak 27,5% pada dewasa dan 47,1% pada anak-anak antara tahun 1980 dan 2013. Pada tahun 2014 sebanyak 39% dewasa berusia di atas 18 tahun mengalami *overweight*. Sebanyak 11% laki-laki dan 15% perempuan berusia di atas 18 tahun mengalami obesitas (WHO, 2016).

Data obesitas tertinggi telah dilaporkan di Kepulauan Pasifik dan tingkat terendah di Asia. Di kawasan Eropa dan Amerika Utara umumnya tinggi, sementara di Afrika dan Negara-negara Timur Tengah bervariasi. Prevalensi obesitas sentral di Dunia berdasarkan lingkaran pinggang standar di masing-masing daerah (Tabel 1) (Olinto et al, 2017).

Tabel 1. Prevalensi Obesitas Abdominal Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Negara Berpenghasilan Tinggi dan Rendah/Menengah

Peneliti	Negara (Tahun)	Prevalensi (%)	Laki-laki (%)	Perempuan (%)
Negara berpendapatan tinggi				
Beltrán-Sánchez et al	Amerika Serikat (2009-2010)	56	46,4	65,4
Gutiérrez-Fisac et al	Spanyol (2008-2010)	36	32	39
Riediger and Clara	Kanada (2007-2009)	35	29,1	40
Schienkiewitz et al	Jerman (1997-1999)	33,9	29,7	38
Sardinha et al	Portugal (2008-2009)	-	19,3	37,9
Negara berpendapatan rendah/menengah				
Barquera et al	Meksiko (2010-2012)	74	64,5	82,8
Misra dan Shivastava	Asia Selatan (2011-2012)	68,9	17,6-62,2	23,7-74,8
Xi et al.	Cina (2009)	37,4	27,8	45,9
Linhares et al	Brazil (2010)	30	19,5	37,5
Chukwuonye et al	Nigeria (2013)	21,8	3,2	39,2

Sumber: Olinto et al, 2017

Prevalensi obesitas sentral di Indonesia menurut Riskesdas (2018) berdasarkan lingkaran perut mengalami peningkatan. Pada tahun 2007 secara nasional angka obesitas sentral mencapai 18,8%, meningkat mencapai 26,6% di tahun 2013 dan pada tahun 2018 jumlahnya menjadi

31%. Prevalensi obesitas sentral 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 sentral 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 (Taslim et al, 2018).

3. Etiologi

Etiologi obesitas bersifat multifaktorial, yang melibatkan interaksi beberapa faktor sebagai berikut:

a. Usia

Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan usia dengan perubahan distribusi akumulasi jaringan adiposa yang ditandai dengan peningkatan lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang-pinggul. Peningkatan deposit jaringan adiposa visceral seiring bertambahnya usia terutama terlihat pada laki-laki dan perempuan postmenopause (Tchernof and Despres, 2013).

b. Jenis Kelamin

Distribusi lemak tubuh berbeda pada laki-laki dan perempuan. Akumulasi lemak tubuh pada laki-laki cenderung di bagian atas tubuh, yaitu badan dan abdomen; sedangkan pada perempuan cenderung di bagian bawah tubuh, yaitu pinggul dan paha. Perempuan memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi daripada laki-laki (Tchernof and Despres, 2013).

c. Hormon Seks

Dimorfisme pola lemak tubuh manusia pada laki-laki dan perempuan menunjukkan peranan hormon seks dalam akumulasi lemak regional. Hormon testosteron berhubungan dengan efek anabolik untuk meningkatkan massa otot skeletal. Kadar testosteron yang rendah pada laki-laki berhubungan dengan obesitas abdominal. Hormon estrogen yang rendah pada perempuan menopause juga dihubungkan dengan peningkatan lemak tubuh dan akumulasi lemak visceral (Tchernof and Despres, 2013, Hall, 2016). Penelitian dilakukan oleh Kurniawan (2020), menunjukkan bahwa kadar testosteron pada subjek dewasa muda dengan obesitas sentral secara signifikan lebih rendah daripada obesitas non-sentral.

d. Genetik

Obesitas seringkali bersifat familial. Pewarisan berat badan sama dengan pewarisan tinggi badan, walaupun tidak mengikuti hukum

Mendel. Tingkat pewarisan IMT berkisar 40-70% (Heymsfield and Wadden, 2017, Tchernof and Despres, 2013). Efek genetik ini tampaknya berhubungan dengan asupan dan penggunaan energi (Flier and Maratos, 2017).

e. Etnis

Perbedaan distribusi jaringan adiposa regional tampak jelas di antara berbagai populasi di seluruh dunia. Faktor etnis harus diperhitungkan untuk menentukan *cut-off* indeks obesitas. Orang asia memiliki jumlah lemak visceral dan persentase lemak tubuh yang lebih tinggi dibandingkan orang eropa. Perempuan di Afrika Selatan memiliki IMT dan jaringan lemak abdominal yang lebih sedikit dibandingkan dengan perempuan eropa dengan ukuran lingkaran pinggang yang sama (WHO, 2011).

f. Gaya hidup sedentari

Gaya hidup sedentari yaitu gaya hidup seseorang yang kurang aktivitas fisik dapat membuat seseorang kelebihan kalori. Penelitian menunjukkan aktifitas fisik yang teratur dan berolahraga berhubungan dengan menurunnya lingkaran pinggang (Tchernof and Despres, 2013).

4. Patofisiologi

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktifitas fisik (*sedentary life style*) yang menyebabkan penumpukan lemak di jaringan adiposa. Ketidakseimbangan

dipengaruhi pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang yang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (*neurohumoral*) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan dan sinyal psikologis (Marlinda, 2015).

Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi dua 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 sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi (Sherwood, 2012).

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah, kemudian leptin merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi Neuro Peptida 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 (Jeffrey, 2009).

Pada sebagian besar penderita obesitas, sel – sel adiposa tetap menghasilkan leptin yang akan bersirkulasi ke darah. Reseptor – reseptor di *anorexigenic center* mengalami penurunan kemampuan atau resistensi sehingga menyebabkan proses sinyal panjang yang diperantarai saraf simpatis terganggu sehingga mengurangi pengontrolan nafsu makan. Resistensi reseptor leptin di hipotalamus memiliki peran besar dalam terjadinya obesitas (Jeffrey, 2009).

Pada keadaan obesitas sentral memicu terjadinya stres oksidatif salah satu gangguan pada keseimbangan pro-oksidan dan anti-oksidan yang dapat menimbulkan kerusakan pada keadaan pro-oksidan yang lebih banyak. Otak menggunakan jumlah oksigen yang relatif banyak, sehingga rentan terhadap stres oksidatif. Pembentukan oksidan secara alami sewaktu transpor elektron mitokondrial, auto-oksidasi beberapa neurotransmitter dan kejadian sewaktu hipoksia atau iskemia dapat menyebabkan pembentukan oksidan dan menimbulkan kerusakan jaringan (Susatiningsih, 2015).

Stres oksidatif adalah keadaan saat radikal bebas di dalam tubuh melebihi kemampuan tubuh untuk menetralkan. Pada kondisi stres oksidatif akan menyebabkan kerusakan sel, jaringan atau organ yang kemudian bisa memicu dikeluarkannya berbagai adipokin proinflamasi (Susatiningsih, 2015). Hal ini dapat dilihat dalam Tabel 2 yang menunjukkan bahwa produksi berbagai adipokin meningkat pada obesitas

sentral. Produksi beberapa sitokin tersebut dipengaruhi oleh insulin, katekolamin dan penyimpanan lemak.

Tabel 2. Peran Adipokin Pada Obesitas Sentral

Adipokin	Peran	Sekresi pada obesitas sentral
Adiponektin	Anti aterogenetik, mengurangi resiko terjadinya diabetes	↓
IL-6	Meningkatkan inflamasi, diabetes, proaterogenik	↑
TNF	Proaterogenik/ pro diabetic	↑
C-Reactive Protein	Meningkatkan inflamasi, proaterogenik	↑
Resistin	Meningkatkan resistensi insulin	↑

Sumber: Despress J., 2006

Penderita obesitas sentral terjadi ketidakseimbangan pada pelepasan adipositokin, sel adiposit akan berusaha mempertahankan keseimbangan energi dengan menghambat sinyal *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF κ), melepaskan *interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor alfa* (TNF- α) serta *Monocyte Chemotatic Protein – 1* (MCP-1). Pelepasan sitokin oleh sel adiposit tersebut menandai awalnya inflamasi. Obesitas sentral adalah bentuk inflamasi kronik, *interleukin-6* dan *Tumor Necrosis Faktor Alfa* dapat memicu *C-Reactive Protein* (CRP) di hati. *C-Reactive Protein* yang diproduksi secara terus menerus akan memperberat inflamasi melalui aktivasi kronik terhadap sel endotel yang akan mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel.

5. Pengukuran Obesitas

a. Indeks Masa Tubuh

Rasio berat badan per tinggi badan mengindikasikan hubungan berat badan dan tinggi badan yang digunakan untuk menilai *overweight* dan obesitas pada populasi orang dewasa. Indeks masa tubuh juga diistilahkan dengan indeks Quetelet, dihitung sebagai berat badan (kg)/tinggi badan (m^2). Indeks masa tubuh tidak mencerminkan distribusi timbunan lemak di dalam tubuh (Jafar, 2011).

Meta analisis beberapa etnik yang berbeda dengan konsentrasi lemak tubuh, usia, dan gender yang sama, menunjukkan etnik Amerika berkulit hitam memiliki IMT lebih tinggi 1,3 kg/ m^2 dan etnik Polinesia memiliki IMT lebih tinggi 4,5 kg/ m^2 dibandingkan dengan etnik Kaukasia. Sebaliknya, nilai IMT pada bangsa Cina, Ethiopia, Indonesia dan Thailand secara berturut-turut 1,9; 4,6; 3,2; dan 2,9 kg/ m^2 lebih rendah daripada etnik Kaukasia. Hal ini memperlihatkan adanya nilai *cut off* IMT untuk obesitas yang spesifik untuk populasi tertentu (Sidartawan, 2006). Wilayah Asia Pasifik pada saat ini telah mengusulkan kriteria dan klasifikasi obesitas sendiri. Klasifikasi IMT pada wilayah Asia Pasifik dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Masa Tubuh (IMT) Menurut Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi IMT	Kg/m ²
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

Batasan IMT yang digunakan untuk penilaian obesitas di Indonesia lebih rendah daripada kriteria WHO secara umum. Seseorang dikatakan obesitas apabila memiliki IMT lebih atau sama dengan 27, sementara IMT antara 25 hingga kurang dari 27 dianggap masih overweight (berat badan lebih). Tabel mengenai klasifikasi IMT di Indonesia disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Klasifikasi Resiko Kesehatan Menurut Indeks Masa Tubuh (IMT) Menurut Kemenkes RI

Klasifikasi	Resiko	IMT (kg/ m ²)
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).

b. Lingkar Pinggang

Lingkar pinggang menggambarkan lemak tubuh dan diantaranya tidak termasuk sebagian besar tulang (kecuali tulang belakang) atau masa otot yang besar, yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruhi hasil pengukuran. Ukuran lingkar pinggang berkorelasi baik dengan rasio lingkar pinggang-panggul, baik laki-laki maupun perempuan serta dapat memperkirakan luasnya obesitas abdominal yang tampaknya sudah mendekati deposit lemak abdominal bagian viseral. Lingkar pinggang juga berkorelasi baik dengan IMT pada laki-laki dan perempuan (Sugondo, 2014). Pengukuran lingkar pinggang memiliki sensitivitas 87,9% dan spesifisitas 82,9% (Ahmad et al, 2016).

Tabel 5. Nilai *Cut-off* Lingkar Pinggang Untuk Kelompok Etnis Berbeda Berdasarkan Rekomendasi IDF

Populasi	Laki-laki	Perempuan
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 December 2008 (WHO,2011).

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) yang dirangkum dalam laporan WHO tahun 2008 (Tabel 5), berbagai negara dan organisasi kesehatan telah mengadopsi nilai ambang batas yang memprediksi peningkatan risiko berat badan dan komorbiditas. Hal ini dilakukan dengan memperhitungkan perbedaan jenis kelamin dan

populasi, sehingga disimpulkan nilai *cut-off* lingkaran pinggang populasi Eropa lebih tinggi dibandingkan populasi Asia, Cina maupun Jepang. Pengukuran lingkaran pinggang menurut protokol WHO dilakukan pada pertengahan antara batas bawah *costa* dan *krista iliaka*. (Purnell, 2018).

c. *Waists-to-Hip-Ratio* (WHR)

Rasio lingkaran pinggang pinggul atau *Waists-to-Hip-Ratio* juga digunakan untuk menilai obesitas abdominal. Pengukuran lingkaran pinggul dilakukan pada bagian terbesar pinggul. Rasio lingkaran pinggang pinggul $\geq 1,0$ untuk laki-laki dan $\geq 0,85$ untuk perempuan digunakan untuk mengidentifikasi akumulasi lemak abdominal (WHO, 2011).

d. *Bio-electrical impedance analysis* (BIA)

Bio-electrical impedance analysis merupakan alat non-invasif untuk mengukur komposisi tubuh yang tidak membutuhkan biaya mahal. Alat ini dapat mengukur persen lemak tubuh yang merupakan indikator paling tepat dalam mengidentifikasi obesitas. Alat ini menganalisis komposisi cairan tubuh secara tidak langsung dengan mencatat perubahan impedansi arus listrik segmen tubuh. Impedansi yang diukur merupakan perubahan frekuensi arus listrik yang melewati jaringan tubuh. Alat ini termasuk evolusi dari timbangan berat yang bekerja sebagai elektroda untuk mengukur sinyal listrik pada tubuh, sehingga nilai massa otot, lemak total, kadar air, lemak visceral, *basal*

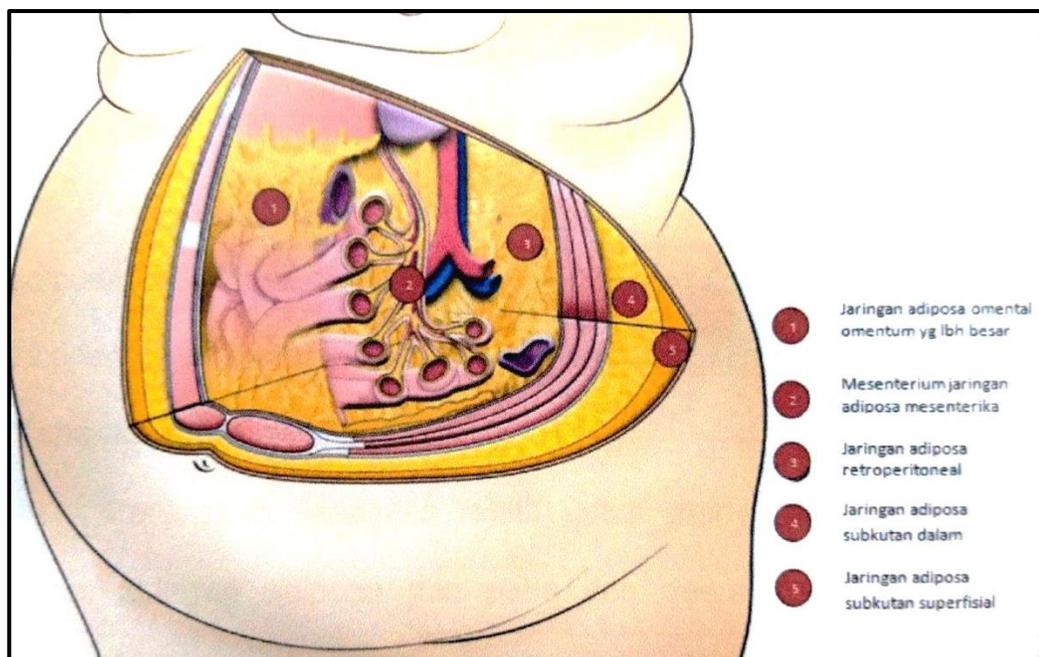
metabolik rate (BMR) dan massa tulang dapat diketahui (Khalil et al., 2014). Pengukuran dengan BIA memiliki sensitivitas 90% dan spesifisitas 93% (Ramirez-Valez et al., 2016).

B. Tinjauan Jaringan Adiposa

Jaringan adiposa di seluruh tubuh umumnya dibagi menjadi dua komponen utama yaitu jaringan adiposa subkutan dan internal. Jaringan adiposa subkutan didefinisikan sebagai lapisan yang ditemukan antara kulit dan aponeurosis dan fasciae otot, umumnya termasuk jaringan adiposa. Pemeriksaan yang lebih dekat dari jaringan adiposa subkutan menyebabkan identifikasi dua kompartemen yang berbeda, di dalam tubuh: lapisan superfisial jaringan adiposa didistribusikan secara merata di bawah lapisan kulit perut dan kompartemen jaringan adiposa subkutan yang lebih dalam, terletak di bawah permukaan superfisial lapisan jaringan adiposa. Kompartemen lemak subkutan abdomen yang berbeda secara anatomis dipisahkan oleh bidang fascia (disebut fascia perfusi atau subkutan), yang melingkar dan menyatu dengan otot di bawahnya dan menyebar di lokasi anatomi tertentu (Karpe, F dan Pinnick, K.E, 2015)

Jaringan adiposa internal termasuk jaringan adiposa *intrathoracic* dan *intra-abdominopelvic*, yang pertama termasuk jaringan adiposa perikardial sedangkan yang terakhir termasuk jaringan adiposa *intra peritoneal* dan *ekstraperitoneal*. Hanya jaringan adiposa *intra peritoneal* (terutama jaringan

mesenterika dan omental) yang dikeluarkan oleh vena porta, suatu sifat yang telah menjadi pusat dari beberapa hipotesis yang menghubungkan akumulasi jaringan adiposa visceral dan penyakit metabolik. Representasi lokalisasi anatomi dari penyimpanan jaringan adiposa perut utama ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Lokasi Anatomi Jaringan Adiposa Abdomen: 1) Jaringan Adiposa Omentum; 2) Jaringan Adiposa Mesenterium; 3) Jaringan Adiposa Retroperitoneal; 4) Jaringan Adiposa Deep Subcutaneous (Tchemof dan Despres, 2013).

Ukuran adiposit merupakan penentu penting dari fungsi jaringan adiposa, terlepas dari tingkat obesitas. Hubungan antara jaringan seluler adiposa dan perubahan metabolisme terkait obesitas juga stabil. Ukuran

adipositas subkutan terkait dengan ukuran resistensi insulin pada perempuan dan laki-laki. Proporsi asam lemak yang dilepaskan dari jaringan adiposa visceral serta peningkatan respon relatif lipolitik terhadap rangsangan lipolitik positif. Lipolisis jaringan visceral menyumbang sebagian kecil dari pelepasan asam lemak nonsterifikasi seluruh tubuh, kontribusi penyimpanan ini terlihat jelas pada fase nokturnal dan meningkat hingga 50% bersama dengan akumulasi lemak visceral (Goossens, G.H, 2017).

Jaringan adiposa mengeluarkan sejumlah sitokin yang juga disebut adipokin. Adipokin umumnya disekresikan oleh adipositi preadiposit, tetapi pada obesitas disekresikan oleh makrofag yang menyerang jaringan. Peradangan kronis dan ringan yang disebabkan oleh perubahan sekresi adipokin yang dapat mengubah metabolisme glukosa dan lipid dan berkontribusi terhadap risiko kardiometabolik pada individu dengan obesitas sentral. Ukuran adipositas dan distribusi jaringan adiposa adalah penentu utama sekresi sitokin inflamasi (Magkos F, 2016).

Jaringan adiposa juga mengeluarkan faktor-faktor lain yang berpotensi terlibat dalam pengaturan jalur metabolisme. Individu yang mengalami obesitas menunjukkan ekspresi yang berubah dan pola sekresi sitokin atau adipokin kunci seperti *tumor necrosis faktor- α* (TNF- α), *inhibitor aktivator plasminogen-1*, dan interleukin-6 yang dapat mengubah lipolisis, sensitivitas insulin dan fibrinolisis. Konsentrasi interleukin-6 pada sirkulasi dapat

menggambarkan jaringan adiposa yang lebih disfungsional termasuk peningkatan infiltrasi makrofag dan produksi sitokin inflamasi. Kadar interleukin-6 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan lipolisis yang distimulasi isoproterenol, terutama pada adipositas omental, terlepas dari adipositas dan ukuran sel lemak (Ivanov S, 2018).

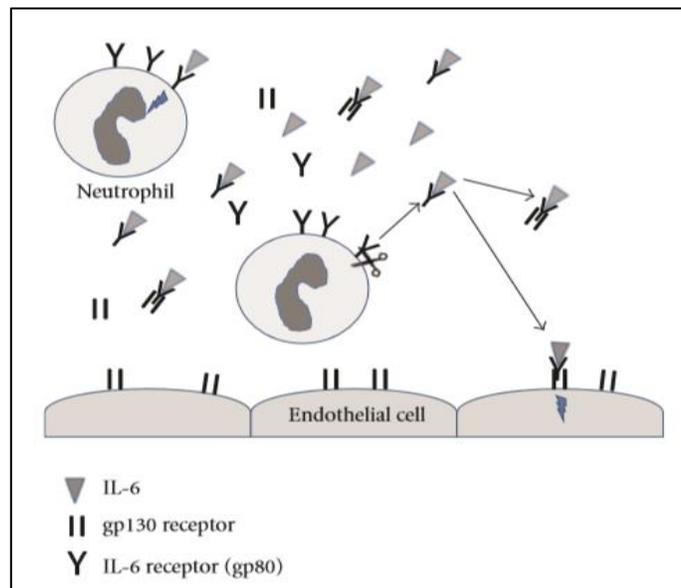
Dilaporkan sebuah penelitian tentang infiltrasi makrofag jaringan adiposa, dilaporkan bahwa area jaringan adiposa visceral yang diukur dengan *Computerized Tomography* (CT) adalah predictor independen dan signifikan infiltrasi makrofag yang dinilai dengan persentase sel CD68 dalam lemak omental dan lemak subkutan. Peradangan kronis tingkat rendah dan infiltrasi makrofag yang ditemukan pada obesitas visceral dapat berkontribusi terhadap perubahan metabolisme yang diamati pada individu yang mengalami obesitas sentral dan selanjutnya pada risiko diabetes tipe 2 dan CVD (Kusminski, 2016).

C. Tinjauan Interleukin-6

1. Struktur Interleukin-6

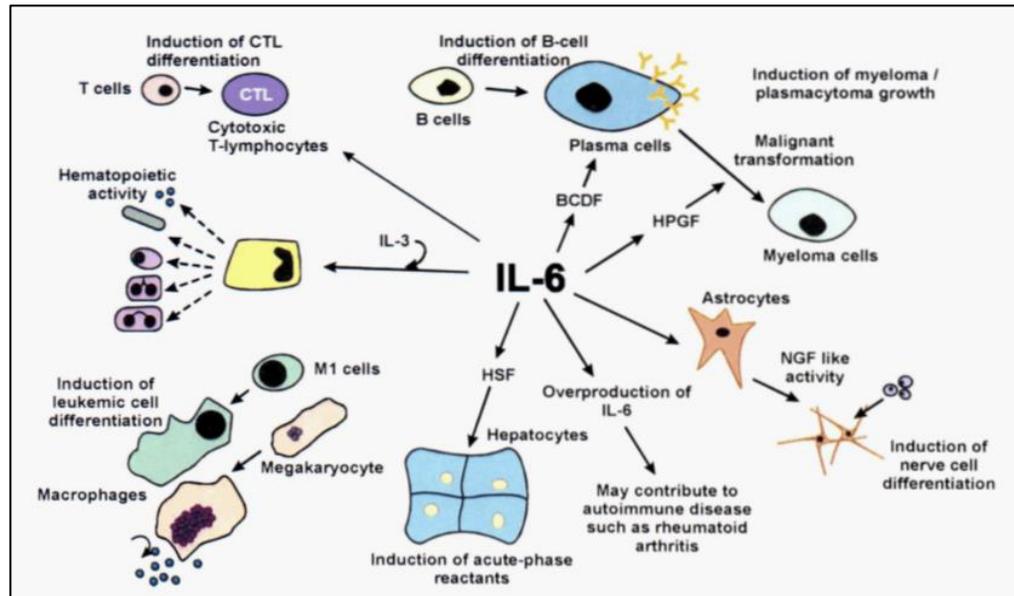
Interleukin-6 merupakan protein yang beredar dalam bentuk *Multiple Glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. Interleukin-6 terdiri dari 212 asam amino yang dikodefikasi oleh gen yang terletak dikromosom 7p21. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding dengan jaringan lemak subkutan. Interleukin-6

adalah sitokin yang berkaitan erat dengan obesitas dan resistensi insulin karena IL-6 dapat merusak pensinyalan insulin melalui *downregulasi* dari *Insulin Receptor Substrate* (IRS) dan upregulasi *Suppressor of cytokine Signaling 3* (SOCS-3) (Ray S, 2013).



Gambar 2. Mekanisme IL-6 berkaitan dengan IL-6R dan gp130

Sitokin ini berkaitan dengan dengan reseptor sitokin kelas I protein membrane dengan karakteristik modular yang tidak memiliki aktivitas enzimatik intrinsik dan untuk pensinyalan seringkali menggunakan protein reseptor tambahan yang dimiliki bersama oleh berbagai sitokin yaitu glikoprotein 130 (gp130). (Sanchez et al, 2011).



Gambar 3. Aktifitas biologi Interleukin-6 (Simpson et al, 1997)

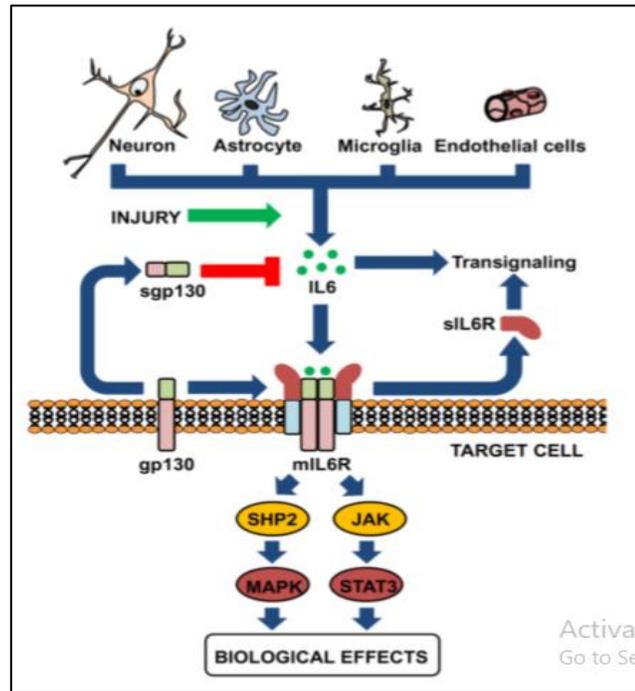
Interleukin-6 mempunyai peran sentral dalam mekanisme pertahanan tubuh yang beragam seperti respon imun, hematopoiesis dan terlibat dalam reaksi fase akut. Interleukin-6 mengalami berbagai peristiwa proliferasif, diferensiatif dan pematangan tergantung pada sifat sel target. Sitokin ini memberikan banyak efek, mulai dari pertahanan inflamasi dan kerusakan jaringan. Hal ini dihasilkan baik oleh makrofag dan adiposit, dan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh, fibroblas, sel endotel, dan otot rangka. Tingkat sirkulasi IL-6 berkorelasi dengan BMI, resistensi insulin, dan intoleransi terhadap karbohidrat. IL-6 juga mempengaruhi toleransi glukosa (Sanchez et al, 2011).

2. Reseptor Interleukin-6

Interleukin-6 akan memicu transduksi sinyal setelah berikatan dengan reseptor IL-6 (IL-6R). Terdapat dua bentuk IL-6R diantaranya protein reseptor transmembran (80 kDa) dan dalam bentuk larut sIL6-R (55 kDa). Stimulasi sel oleh IL-6 dimulai dengan terikatnya IL-6 ke IL-6R, yang termasuk dalam family reseptor sitokin tipe 1. Kompleks IL-6 dan IL-6R kemudian berasosiasi dengan protein reseptor kedua gp130 yang dimerisasi dan memulai pensinyalan seluler. Meskipun gp130 diekspresikan oleh semua sel tubuh, reseptor interleukin-6 hanya ditemukan pada beberapa jenis sel, termasuk hepatosit, beberapa sel epitel dan beberapa leukosit. Namun IL-6R yang dapat larut (sIL-6R) dihasilkan oleh pembelahan proteolitik. Interleukin-6 yang terikat oleh sIL-6R mempunyai afinitas yang sebanding dengan yang terikat pada membran IL-6R (mIL6R), dan kompleks IL-6 dan sIL-6R juga dapat berikatan dengan membrane yang terikat gp130 sehingga menyebabkan dimerisasi dan pensinyalan. Sel-sel yang tidak mengekspresikan IL-6R selanjutnya tidak dapat secara langsung merespon IL-6 sebelum distimulasi oleh kompleks IL-6 dan sIL-6R, proses ini yang disebut IL-6 trans-signaling (Schapper, 2015).

3. Jalur Pensinyalan Interleukin-6

Pensinyalan IL-6 terjadi melalui dua jalur seluler yaitu jalur pensinyalan klasik dan trans. Dalam jalur pensinyalan klasik, Interleukin-6 berikatan dengan kompleks reseptor tipe 1 terikat membran yang terdiri dari glikoprotein pengikat ligan. Ekspresi reseptor ini sebagian terbatas pada leukosit dan hepatosit. Kompleks IL-6 kemudian berasosiasi dengan gp130 yang mengarah ke pembentukan gp130-homodimer. Dalam jalur trans, IL-6 memberikan sinyal ke sel-sel yang kekurangan IL-6R melalui pengikatan ke sIL-6R yang dapat larut, selanjutnya dihasilkan penyambungan alternative atau pelepasan ektodomain dari reseptor IL-6 yang terikat membrane (Rose Jhon, 2017).



Gambar 4. Interleukin-6 diproduksi oleh sel-sel yang berbeda dan memberikan sinyal yang kompleks. IL-6 dapat berikatan dengan membran Reseptor IL-6 (mIL-6R, diekspresikan dalam sel terbatas) atau dalam bentuk larut reseptor (sIL-6R), yang dikenal sebagai trans-signaling; keduanya bisa sinyal yang benar setelah interaksi dengan protein sgp130 (diekspresikan di mana-mana). Bentuk gp130 yang dapat dilepas juga dapat ditemukan secara biologis cairan, yang akan mengerahkan aksi penghambatan pada trans-pensinyalan (Erta Maria, 2012).

Pensinyalan Jalur klasik dan trans dimediasi oleh gp130 dan mengaktifkan jalur intraseluler yang sama. Setelah pembentukan gp130 homodimer, IL-6 memulai pensinyalan intraseluler dengan mengaktifkan Janus Kinase tirosin kinase (JAKs). Aktivasi kinase ini mengarah pada fosforilasi dan aktivasi *signal transducers and activators of transcription 3* (STAT3) dan domain SH2 yang mengandung protein tirosin fosfatase-2 (SHP2). *signal transducers and activators of transcription* terfosforilasi

berpindah ke nukleus dan mengatur transkripsi berbagai gen. Aktivasi STAT3 pada akhirnya menginduksi *suppressor of cytokine signaling 1* (SOCS1) dan SOCS3, yang masing-masing mengikat JAK dan gp130 yang difosforilasi tirosin untuk menghentikan pensinyalan IL-6 melalui loop umpan balik negative (Reilly S., et al, 2014).

Pensinyalan IL-6 klasik dan trans secara kualitatif identik, meskipun telah ditunjukkan bahwa pensinyalan trans IL-6 mengarah ke amplitude sinyal yang lebih tinggi. Hal ini diakibatkan sebagian besar sel mengekspresi IL-6R menunjukkan tingkat gp130 yang lebih tinggi. Oleh karena itu, stimulus sel-sel tersebut menyebabkan lebih sedikit molekul gp130 yang diaktifkan daripada stimulasi dengan kompleks IL-6 dan sIL-6R, yang dapat menstimulus hampir semua molekul gp 130 yang terikat membran. Selain itu telah ditunjukkan bahwa stimulasi sel yang mengekspresikan IL-6R dan IL-6 menghasilkan internalisasi dan degradasi yang cepat dari IL-6, sedangkan kompleks IL-6 dan sIL-6R diinternalisasi secara tidak efektif. Hal ini menghasilkan pensinyalan yang lebih lama yang diinduksi oleh kompleks IL-6 dan sIL-6R dari pada pensinyalan yang diinduksi oleh IL-6 saja. Amplitudo pensinyalan yang lebih tinggi dan durasi pensinyalan yang lebih lama dapat menghasilkan tanggapan IL-6 yang berbeda secara kualitatif yang dimediasi oleh pensinyalan klasik dan trans (Mauer J. et al, 2014).

4. Interleukin-6 dan Imunitas Bawaan

Banyak sel imun bawaan dan sel stroma memberikan respon terhadap Interleukin-6. Hal ini dapat disebabkan oleh peran penting sitokin ini dalam respon imun bawaan dan dalam interaksinya dengan sel stroma. Umpan balik otokrin dapat memperkuat inflamasi dan IL-6 diduga juga terlibat dalam transisi dari peradangan akut ke kronis. Selama peradangan akut, monosit, makrofag dan sel endotel menghasilkan IL-6, yang mengarah ke perekrutan neutrofil melalui aktivasi subset kemokin dan molekul adhesi oleh sel endotel, sel otot polos dan fibroblast. Interleukin-6 juga telah terbukti memperpanjang kelangsungan hidup neutrofil melalui efek regulasi pada apoptosis neutrofil. Pelepasan mL-6R dari neutrofil selama inflamasi kronis memungkinkan sel-sel stroma yang tidak mengekspresikan IL-6R untuk merespon IL-6, yang mengarah ke produksi kemoatraktan spesifik monosit dan meningkatkan masuknya monosit (Ernest dan Stefan, 2017).

5. Interleukin-6 dan Imunitas Adaptif

Sel T dan sel B adalah anggota utama dari respon imun adaptif, yang merupakan pusat patogenesis dari banyak penyakit autoimun. Sel T dan B naïf diaktifkan di pusat germinal organ limfoid sekunder. Sel T dan B efektor yang diaktifkan ini menggerakkan imunitas seluler dan humoral

untuk memperkuat peradangan dan menghasilkan autoantibodi. Interleukin-6 memiliki peran penting dalam aktivasi sel T dan B, sebagaimana dibuktikan oleh pengamatan bahwa hewan yang kekurangan IL-6 resisten terhadap perkembangan artritis yang diinduksi antigen (Karkhur et al, 2019).

a. Sel B

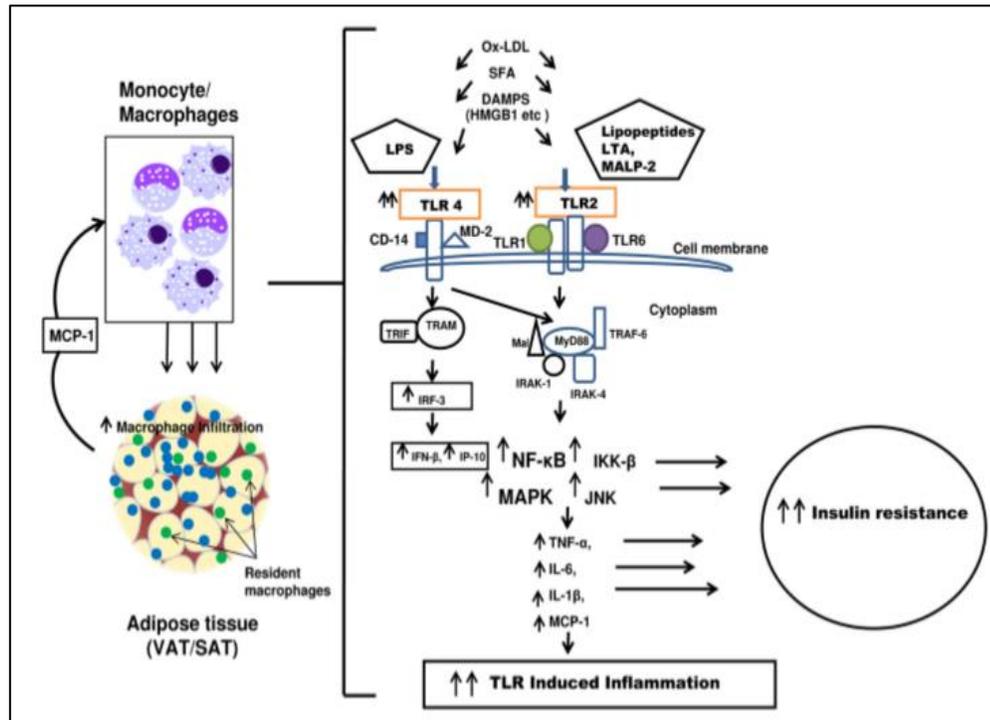
Sel B diaktifkan ketika antigen berikatan dengan reseptor sel B, berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi. Interleukin-6 awalnya diidentifikasi sebagai faktor larut yang berasal dari sel T yang menginduksi pematangan sel B menjadi sel plasma. Selain itu, interleukin-6 menyebabkan sel T CD₄ dan CD₈ berdiferensiasi hingga akhirnya merangsang pematangan sel B. Hewan yang kekurangan IL-6 memiliki respon antibody yang berkurang dan rentan terhadap infeksi. Sebuah studi terbaru telah menunjukkan peran IL-6 dalam induksi sel B regulator. Interleukin-6 juga memungkinkan respon imun adaptif secara timbal balik mempengaruhi respon imun bawaan karena sel B matang yang diaktifkan dan sel B regulator memproduksi IL-6, yang kemudian memicu sel imun bawaan dan sel stroma untuk menghasilkan sitokin, kemokin dan faktor proinflamasi lainnya (Karkhur et al, 2019).

b. Sel T

Interleukin-6 mempunyai peran penting dalam imunitas yang dimediasi oleh sel T dengan mendorong diferensiasi sel T-helper 17 (Th17), yang ditandai dengan produksi IL-17. Telah diketahui bahwa kehadiran IL-6 menghambat diferensiasi sel T regulasi yang diinduksi *Transforming growth factor-beta* (TGF- β) (Karkhur et al, 2019)..

D. Tinjauan Interleukin-6 dan Obesitas Sentral

Obesitas sentral juga dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa. Sitokin yang dikeluarkan sel imun dan adipokin jaringan adiposa meningkatkan inflamasi jaringan. Karena Jaringan adiposa bukan hanya organ penyimpanan trigliserida, namun penelitian telah menunjukkan peran jaringan adiposa putih adalah sebagai penghasil zat bioaktif tertentu yang disebut adipokin. Selain adipokin, juga ditemukan beberapa mediator inflamasi, seperti *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Faktor alfa* (TNF- α). IL-6 dan TNF- α dapat meningkatkan nafsu makan pada kondisi obesitas. Penelitian dengan metode kloning pada mencit obesitas, disimpulkan bahwa jaringan adiposa menghasilkan hormon antara lain leptin, resistin, adiponektin, IL-6 maupun TNF- α . Kadar leptin serum juga meningkat pada keadaan obesitas (Tiwuk, 2018).



Gambar 5. Inflamasi yang diinduksi oleh obesitas. TLR2 dan TLR4 adalah meningkat pada jaringan adiposa subjek obesitas dan MetS, yang digambarkan oleh makrofag residen (hijau) dan imigran (biru) dan monosit / makrofag. Mereka mengaktifkan protein pensinyalan hilir melalui jalur MyD88 dan non-MyD88 yang mengarah ke aktivasi IKK- β -NF- κ B, JNK mengakibatkan peningkatan inflamasi. Agonis potensial untuk TLRs termasuk LPS, lipopeptida, DAMPs, SFA, dan Ox-LDL. Selain itu, jaringan adiposa mengalami ekspansi, melepaskan FFA, sitokin, dan kemokin seperti MCP-1, dll, yang selanjutnya berperan dalam perekrutan monosit / makrofag yang melepaskan IL-6, TNF- α , dan IL-1. Biomediator jalur TLR, misalnya, JNK, IKK- β , TNF, IL-1, dan IL-6, menginduksi insulin resistensi dengan merusak insulin reseptor substrat-1 (IRS-1) dan fosforilasi AKT, transporter glukosa tipe 4 translokasi, dll (81). 1 mengacu pada meningkatkan level. MALP, lipopeptida pengaktif makrofag (agonis TLR2 / 6); IP-10, protein 10 yang diinduksi interferon; LTA, asam lipoteichoic; TREM, Molekul adaptor terkait TRIF; IRF-3, faktor pengaturan interferon 3; TRAF-6, faktor terkait TNF 6 (Jialal et al, 2014).

Inflamasi sebagai manifestasi dari peningkatan stres oksidatif, yang meningkat pada seseorang dengan obesitas. Mekanisme inflamasi pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokine dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh (Ernest, 2017).

Mekanisme pembentukan radikal bebas pada obesitas yakni peningkatan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh *adipocytes* dan *preadipocytes* seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. Sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. TNF- α meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH). Oksidasi NADPH berperan utama dalam produksi ROS di adiposit. Selain itu juga melalui oksidasi asam lemak serta peningkatan konsumsi oksigen pada obesitas memicu peningkatan respirasi mitokondria yang menghasilkan superoksida, peroksida radikal dan hidrogen hidroksil (David, 2013).

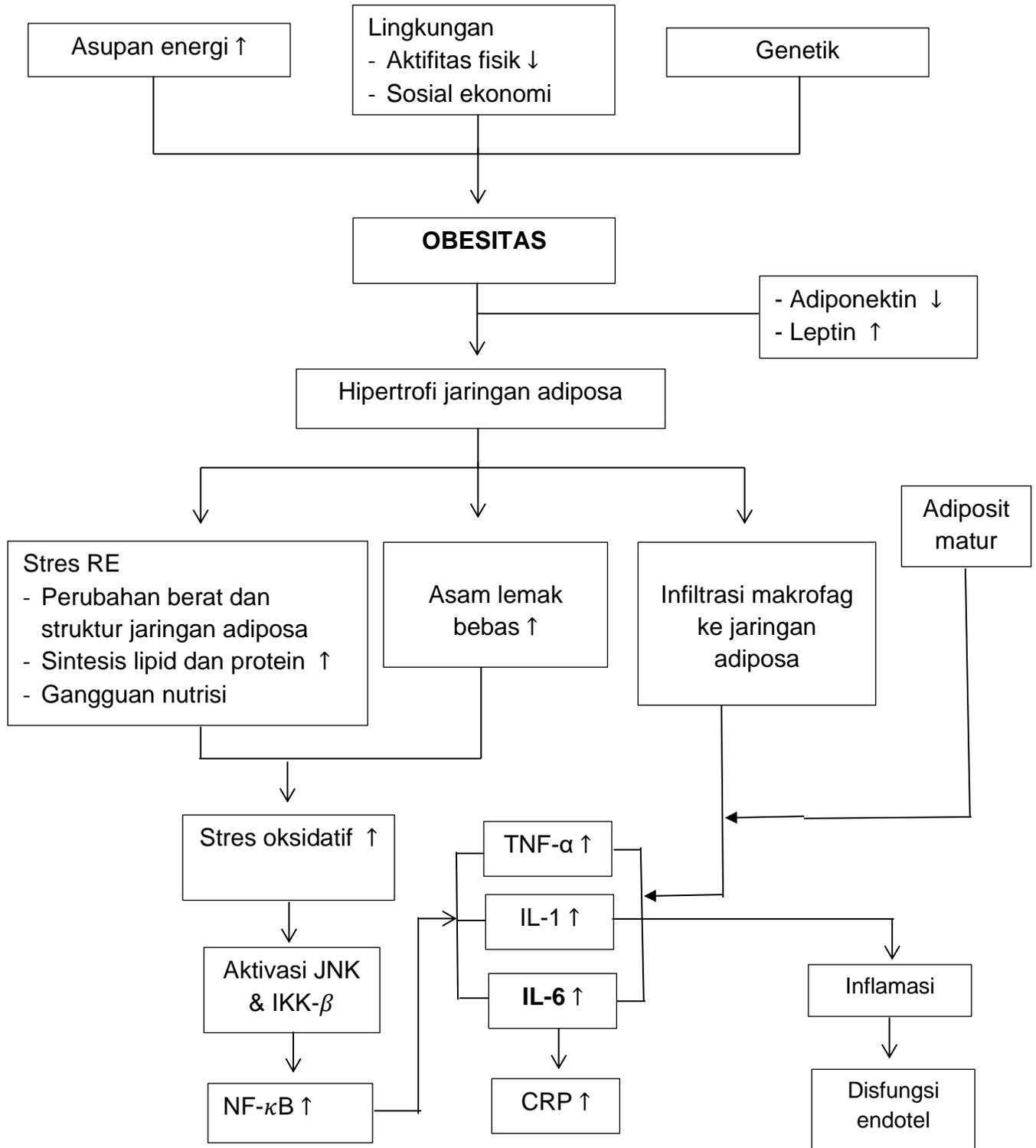
Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C-Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Penelitian juga menunjukkan bahwa keadaan ini akan berkurang seiring dengan penurunan berat badan. Normalnya, sepertiga dari kadar IL-6 yang beredar dalam sirkulasi perifer berasal dari jaringan adiposa. Keadaan peningkatan berat badan seperti pada obesitas akan meningkatkan jumlah IL-6 yang diproduksi oleh jaringan adiposa (Tiwuk, 2018).

Peningkatan kadar IL-6 dianggap berbanding lurus dengan peningkatan jaringan adiposa. Jaringan adiposa telah terbukti merupakan faktor independen pada produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), selain faktor oksidasi mitokondria dan oksidasi peroximal asam lemak (Alba et al, 2011). Hal ini sesuai dengan temuan eksperimental bahwa IL-6 sebagai stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. Inflamasi sebagai manifestasi dari peningkatan stress oksidatif, yang meningkat pada seseorang dengan obesitas sentral. Mekanisme inflamasi pada obesitas sentral terkait dengan jaringan adiposa yang memproduksi adipokin dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia yang akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih selama obesitas sentral (Susantiningsih, 2018).

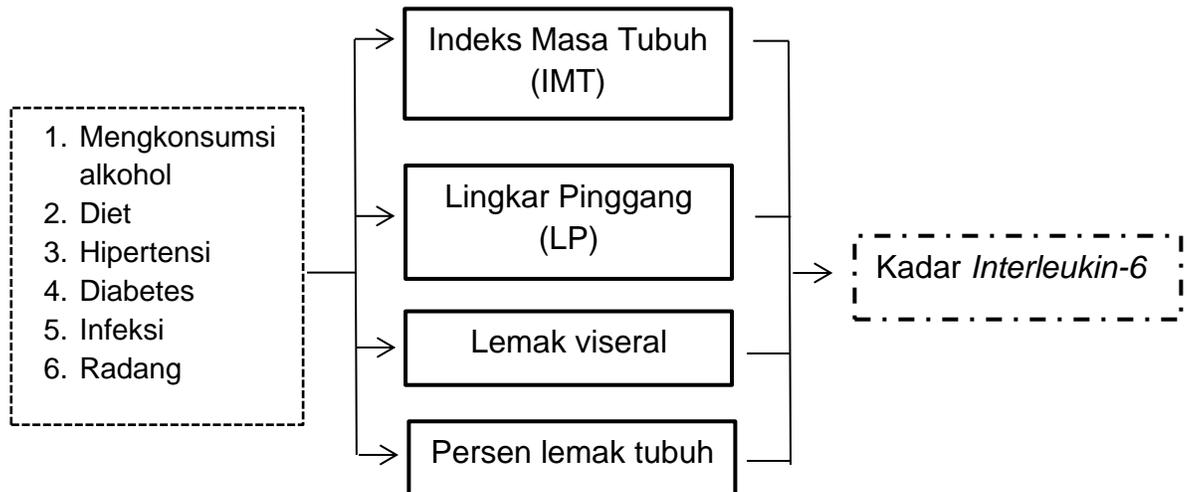
Eksperimen *in vitro* menunjukkan bahwa permulaan proses inflamasi sebagai respon terhadap kelebihan nutrisi terjadi di jaringan adiposa itu sendiri. Eksperimen tersebut juga menunjukkan akumulasi lipid menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang mengkode sitokin, kemokin dan molekul adhesi dalam adiposit, menarik sel imun yang masuk dan berkontribusi pada sintesis mediator pro-inflamasi (Suganami, 2012).

Ekspresi IL6 di jaringan adiposa dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Ekspresi dan kadar IL-6 dalam sirkulasi akan menurun dengan penurunan berat badan. Interleukin-6 juga menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi *Insulin Receptor Signaling Components*, dan memicu supresi cytokine signaling 3, suatu regulator negatif untuk leptin dan insulin signaling. Interleukin-6 juga menghambat adipogenesis dan menurunkan sekresi adiponektin (David, 2013).

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Keterangan variabel:

 : Variabel bebas

 : Variabel terikat

 : Variabel Kendali

G. HIPOTESIS PENELITIAN

Adapun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kadar Interleukin-6 memiliki hubungan yang lebih kuat dengan pengukuran lingkar pinggang pada subjek obesitas dan non obesitas sentral.
2. Semakin tinggi lingkar pinggang, semakin tinggi kadar Interleukin-6