



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

PENGARUH PEMBERIAN OMEGA-3 TERHADAP KADAR TNF- α PADA REMAJA OBESITAS RESISTEN INSULIN

TESIS



RISMALISA FITRI
BP: 0821212054

**PROGRAM PASCA SARJANA DAN MAGISTER ILMU BIOMEDIK PROGRAM
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG 2013**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang saya tulis dengan judul :

**“ PENGARUH PEMBERIAN OMEGA-3 TERHADAP KADAR TNF-A PADA
REMAJA OBESITAS RESISTEN INSULIN”**

Adalah kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar (berupa jiplakan), maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2013

Rismalisa Fitri



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “ **Pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin**”. Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program *Double Degree* Program Studi Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Universitas Andalas.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr.Eka Agustia Rini,SpA(K) selaku Ketua Komisi Pembimbing dan DR.Dr.Hafni Bachtiar,MPH selaku Anggota Komisi Pembimbing yang telah banyak memberikan pengarahan dan bimbingan kepada penulis.
2. Dr.Amrin Alkamar,SpA, sebagai Kepala Bagian IKA, Dr.Gustina Lubis,SpA(K) selaku Ketua Program Studi IKA, Prof.Dr.Fadil Oenzil,PhD,SpGK selaku Ketua Program Studi Biomedik, Dr.Eva Chundrayetti,SpA (K), Dr. Rusdi, SpA(K), DR.dr. Delmi Sulastri,MS,SpGK dan DR.Eti Yerizel, MS serta seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Universitas Andalas yang telah banyak memberi masukan dan arahan dalam penulisan tesis ini.
3. Kepala Sekolah dan seluruh guru yang telah meluangkan waktu dan mengizinkan peneliti untuk melakukan penelitian.
4. Orangtua, suami dan anak tercinta yang selalu memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritikan dan saran dari semua pihak untuk kesempurnaan. Semoga penelitian ini bermanfaat dan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat kepada kita semua.

Padang, Januari 2013

Rismalisa Fitri

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
ABSTRAK	ix
 BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Obesitas	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Etiologi	8
2.2. Obesitas Resisten Insulin dan TNF- α	11
2.3. <i>Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs)</i>	15
2.4. Peranan LCPUFAs (Omega-3) terhadap obesitas	19
2.5. Peran Omega-3 pada Resisten Insulin	20
2.6. Metabolisme Omega – 3	24
 BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Konsep	25
3.2. Hipotesis	26

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian	27
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	27
4.3. Populasi dan Subyek Penelitian	27
4.4. Variabel Penelitian	29
4.4.1. Variabel Bebas	29
4.4.2. Variabel Terikat	29
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
4.5.1. Kriteria Inklusi	29
4.5.2. Kriteria Eksklusi	29
4.6. Izin Penelitian	30
4.7. Kerangka Operasional Penelitian	31
4.8. Definisi Operasional	31
4.9. Tahap-Tahap Kerja Penelitian	37
4.10. Analisis Data	37

BAB V. HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	39
5.2. Deskripsi Variabel yang diteliti	40
5.3. Kadar TNF- α Remaja Obesitas Resisten Insulin Sebelum dan Sesudah Pemberian Omega-3	41

BAB VI. PEMBAHASAN

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan	47
6.2. Saran	47

DAFTAR PUSTAKA

48

LAMPIRAN :

1. FORMULIR DATA RESPONDEN
2. PERSETUJUAN RESPONDEN
3. KETERANGAN LULUS KODE ETIK
4. TABEL INDUK PENELITIAN
5. HASIL PENGOLAHAN DATA
6. SURAT IZIN DINAS PENDIDIKAN
7. SURAT IZIN KEPALA SEKOLAH



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Beberapa protein yang dihasilkan oleh jaringan sel lemak	15
Tabel 2.2. Beberapa sumber makanan yang mengandung LCPUFAs	18
Tabel 5.1. Karakteristik sampel	39
Tabel 5.2. Rerata kadar glukosa, insulin dan HOMA-IR	40
Tabel 5.3. Distribusi rata-rata kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin sebelum dan sesudah pemberian omega-3.	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Rangkaian proses timbulnya berbagai kelainan akibat sub-optimal keadaan in Utero	9
Gambar 2.2. Peranan pola hidup dan peningkatan massa lemak dalam menimbulkan resisten insulin	10
Gambar 2.3. Patofisiologi resisten insulin	13
Gambar 2.4. Jalur free fatty acid dalam menginduksi reaktif oksigen spesies akibat peningkatan kadar TNF- α dan resisten insulin	14
Gambar 2.5. Sintesis LCPUFAs	17
Gambar 2.6. Mekanisme Omega-3 dalam mempengaruhi Sel T	20
Gambar 2.7. Cara kerja PUFA	23
Gambar 2.8. Peranan LCPUFAs, thiazolidinediones dan exercise dalam mencegah terjadinya resisten insulin.	23
Gambar 3.1. Kerangka konsep penelitian	30
Gambar 5.1. Grafik Boxplot memperlihatkan kadar TNF- α 1 dan TNF- α 2	42

DAFTAR SINGKATAN



IMT	:	Indek Massa Tubuh
NHANES	:	Nation Health and Nutrition Examination Surveys
AA	:	Arachidonic Acid
ALA	:	Alpha Linolead Acid
CHD	:	Coroner Hearth Disease
DHA	:	Docosahexaenoic Acid
EPA	:	eicosapentaenoic acid
EGIR	:	European Group for Study Insulin Resistance
HOMA-IR	:	Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
HPA	:	Hypothalamic Pituitary Axis
TNF- α	:	Tumor Necrosis Factor- α
IL-6	:	Interleukin-6
LCPUFAs	:	Long-Chain Polyunsaturated Acids
LDL	:	Low Density Lipoprotein
METS	:	Metabolic Syndrome
CD36	:	Cell Differential 36
HDL	:	High Density Lipoprotein
IGT	:	Intolerance Glucose Test
UCP2	:	Uncoupling Protein 2
ATP-ADP	:	Adenosine triphosfat-Adenosine diphosfat
PPAR	:	Peroxisom Proliperator-Activated Receptor
TGs	:	Trigliserida
FFA	:	Free Fatty Acid

PAI-I	:	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PKC	:	Protein kinase
IRS-1	:	Insulin reseptor-1
ROS	:	Reactive oxygen species
IKK β	:	I Kappa Kinase β
ASP	:	Acylation-Stimulating Protein
USDA	:	United State Drug Association
AHA	:	American Heart Association
Th	:	T helper
NK	:	Natural Killer
NF-K β	:	Nuclear Factor-Kinase β
cIAP 2	:	c I Apoptosis Protein 2
GLUT-1	:	Glucosa transporter-1
CLO	:	Cod Liver Oil
SREBP-1	:	Sterol Regulatory Element Binding Protein-1



PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK

Tesis, 3 Januari 2013

Rismalisa Fitri

PENGARUH PEMBERIAN OMEGA-3 TERHADAP KADAR TNF- α PADA REMAJA OBESITAS RESISTEN INSULIN

Rismalisa Fitri, Eka Agustia Rini, Hafni Bachtiar

ABSTRAK

Kejadian Obesitas pada anak semakin meningkat dari tahun ketahun, diperkirakan 10% dari total populasi remaja di Kota Padang tahun 2011. Obesitas terjadi akibat penumpukan lemak tubuh yang berlihan, disebabkan oleh berbagai faktor. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) adalah adipokin pertama yang berperan pada patogenesis obesitas resisten insulin. Omega-3 merupakan salah satu diet yang dianjurkan, diduga pemberian omega-3 dapat menurunkan kadar TNF- α .

Untuk mengukur pengaruh omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja SMU yang menderita obesitas resisten insulin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *pre and post-test group*. Remaja obesitas ditentukan berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dan resisten insulin menurut kadar *Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance* (HOMA-IR) $> 3,16$. Sampel terpilih akan diperiksa kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian omega-3. Omega-3 diberikan selama 3 bulan dengan dosis 250 mg perhari. Pemeriksaan TNF- α dilakukan secara Elisa.

Penelitian dimulai dari November 2011 sampai April 2012, diperoleh sampel yang memenuhi kriteria adalah sebanyak 21 orang. Laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (57,1% vs 42,9%). Rerata umur $16,03 \pm 0,68$ tahun, dengan IMT rata-rata $32,80 \pm 2,55 \text{ kg/m}^2$. Kadar glukosa puasa, insulin puasa dan HOMA-IR mengalami peningkatan, masing-masing $5,02 \pm 0,82 \text{ mmol/L}$, $20,90 \pm 4,18 \text{ } \mu\text{IU/L}$ dan $4,51 \pm 0,89$. Selisih kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian omega-3 adalah $12,63 \pm 7,77 \text{ pg/ml}$ vs $7,95 \pm 4,59 \text{ pg/ml}$, $p=0,032$.

Dapat disimpulkan bahwa pemberian omega-3 selama 3 bulan dapat mempengaruhi kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin dengan penurunan bermakna.

Kata Kunci : Obesitas, resisten insulin, Omega-3, TNF- α

STUDY PROGRAM OF BIOMEDICINE
Thesis, January 2013
Rismalisa Fitri

THE EFFECT OF OMEGA-3 SUPPLEMENT ON TNF- α LEVEL IN OBESE ADOLESCENT WITH RESISTANCE INSULIN

Rismalisa Fitri, Eka Agustia Rini, Hafni Bachtiar

ABSTRACT

Obesity incidence in children has been increasing from year to year, approximately 10% of total adolescent population in Padang City at 2011. Obesity is over deposit of lipid in the body cause by many factor. *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) is the first adipokine which has a role in obesity-related insulin-resistance pathogenesis. Omega-3 is one of the recommended diet. Intake of the omega-3 is assumed could decrease the TNF- α .

Aim of study is to measure the effect of omega-3 to level of TNF- α in obesity related insulin-resistance in Senior High School Student. This is an experimental study with pre and post-test group design. Obesity is determined by Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m², while insulin resistance by Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) $> 3,16$. Level of TNF- α will be assessed in the included sample before and after omega-3 intake. Omega-3 is given 250 mg perday for 3 months. Assessment is done by Elisa.

The study conducted from November 2011-April 2012, with total sample are 21, population of men is more than women (57,1% vs 42,9%). Mean of age $16,03 \pm 0,68$ years, with BMI between $32,80 \pm 2,55$ kg/m². Fasting glucose, insulin, and HOMA-IR level increased, each $5,02 \pm 0,82$ mmol/L, $20,90 \pm 4,18$ μ IU/L and $4,51 \pm 0,89$. The difference of TNF- α before and after omega-3 intake are $12,63 \pm 7,77$ pg/ml vs $7,95 \pm 4,59$ pg/ml, $P=0,032$.

Conclusion of the study are omega-3 intake affects the TNF- α level in obese adolescent with insulin resistance. The decrease is significant.

Key words : Obesity, insulin-resistance, Omega-3, TNF- α

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kejadian obesitas pada anak meningkat tajam sejak tahun 1970, dan menjadi isu penting dalam penelitian, serta menjadi 10 topik hangat dari tahun 1990-1999 (Goran MI, 2001). Peningkatan yang terjadi dapat mencapai 2-3 kali lipat. Prevalensi anak usia sekolah yang mengalami obesitas di Hungaria mengalami peningkatan, dari 12%-16% pada kurun waktu 1980-1990 (Wang Y, Lobstein T, 2006), sedangkan di USA meningkat 1-3 kali selama 25 tahun, 2-8 kali selama 10 tahun di Inggris dan 3-9 kali di Mesir (Filozof C, Gonzalez C et al, 2001), bahkan di beberapa negara di Eropa peningkatan anak *overweight* mencapai 20-30% (Goran MI, 2001). Lebih jauh lagi di Eropa pada tahun 2010 diperkirakan setiap 10 orang anak, 1 orang akan menderita obesitas (Goran MI, 2001). Penelitian yang dilakukan di Cina menunjukkan *overweight* dan obesitas masing-masing 3,6% dan 3,4%. Penelitian di Singapura pada tahun 2000, menunjukkan prevalensi anak obesitas yang berumur 6-7 tahun adalah 10,8%. Di Indonesia angka kejadian obesitas belum diketahui secara pasti, namun penelitian yang dilakukan pada anak SD di beberapa kota besar berkisar 2,1-25%. Di Semarang, masing-masing 9,1% dan 10,6% anak usia 6-7 tahun menderita *overweight* dan obesitas, dengan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (Anam MS, 2010).

Indek Massa Tubuh (IMT) merupakan suatu metode pengukuran yang dapat menentukan obesitas pada anak. Timbunan lemak yang berlebihan erat hubungannya dengan tingginya IMT (Anam MS, 2010). Berdasarkan lembaga survey kesehatan dan status gizi di Amerika Serikat (NHANES III) pada tahun 1988-1994, sekitar 30 % remaja dengan obesitas mengalami sindrom metabolik (Anam MS, 2010).

Sindrom metabolik dapat mengakibatkan resisten insulin, dislipidemia, diabetes tipe 2 dan hipertensi yang pada akhirnya meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (CHD) (Das UN, 2002). Resistensi insulin merupakan kelainan yang segera muncul pada sindrom ini. Mekanisme terjadinya resistensi insulin belum diketahui dengan jelas, namun diduga berhubungan dengan mediator inflamasi. Bila ditemukan DM tipe 2 pada obesitas, maka resistensi insulin telah terjadi (Das UN, 2002).

Mekanisme terjadinya obesitas sangat kompleks dan masih sedikit diketahui (McCowen KC, Chow JC, et al, 1993). Banyak sistem fisiologik yang mempengaruhinya, yaitu sistem endokrin, gastrointestinal, sistem saraf, dan sistem kardiovaskular (Rosenbaum M and Leibel RL, 1998). Pada tahun 1997, 2 orang anak Pakistan yang lahir dari perkawinan saudara mengalami obesitas secara masif, ternyata ditemukan mutasi pada gen yang mengkode leptin (Fagot CA, et al, 2000). Sejak saat itu banyak lokus gen yang ditemukan (250 gen) dapat menyebabkan berbagai kelainan pada obesitas, salah satunya adalah gen insulin (Gormaz, et al, 2010). Penyimpanan kalori yang berlebih, seperti lemak akan menghasilkan keseimbangan energi yang positif, artinya intake energi lebih

banyak dibandingkan energi yang dikeluarkan (Rosenbaum M and Leibel RL, 1998). Apabila terjadi gangguan dan kerusakan pada daerah tersebut akan mengakibatkan gangguan sinyal dari berbagai hormon yang mengatur selera makan (leptin, insulin dan melanokortin) (Gormaz, et al, 2010).

Obesitas merupakan faktor risiko yang berkembang menjadi resisten insulin, dimana sel β pankreas akan berkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Kerusakan sel β pankreas ini dapat mengakibatkan pre-diabetes yang kemudian berlanjut menjadi diabetes. Diperkirakan terjadi setelah 10 tahun kemudian, sehingga perlu dilakukan upaya pencegahan, salah satunya dengan mengatur diet (Giugliano D et al, 2008).

Perubahan pola makan dan kurangnya olahraga diduga akan meningkatkan jumlah adiposit (Edmison J and McCullogh AJ, 2007). Diketahui bahwa adiposit memiliki peranan dalam menimbulkan resisten insulin pada anak obesitas dengan menghasilkan beberapa sitokin, berupa leptin, $\text{TNF-}\alpha$, angiotensinogen dan asam lemak bebas, serta penurunan kadar adiponektin (Edmison J and McCullogh AJ, 2007). Salah satu sitokin yang paling berperan adalah $\text{TNF-}\alpha$, karena dapat mengganggu reseptor insulin (Rosenbaum M and Leibel RL, 1998). Menurut penelitian Lestari (2010), remaja dengan obesitas resisten insulin juga memperlihatkan secara bermakna gangguan insulin puasa dan glukosa puasa, terutama bila disertai *acanthosis nigricans* derajat 3 dan 4.

Salah satu diet yang dianjurkan adalah berupa *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids* (LCPUFAs), yang terdapat dalam minyak ikan dan beberapa jenis kacang-kacangan. Diyakini bahwa dalam waktu tertentu akan

meningkatkan sensitifitas terhadap insulin, mengurangi resisten insulin dan perlemakan hati serta memperbaiki profil lemak (Masterton GS et al, 2009). Pemberian LCPUFAs diharapkan akan menurunkan kadar TNF- α , sehingga dapat mencegah terjadinya resisten insulin pada anak obesitas (Masterton GS et al, 2009). Menurut Caughey (1996), pemberian omega-3 pada obesitas akan menurunkan kadar TNF- α sebanyak 74%.

Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid merupakan asam lemak rantai panjang, yang terdiri dari dua jenis, yaitu omega-3 dan omega-6. Di dalam omega 3 terdapat *docosahexaenoic acid* (DHA, C22:6 ω -3) dan *eicosapentaenoic acid* (EPA, C20:5 ω -3). DHA akan dibawa kehati melewati lipoprotein plasma, kemudian DHA akan menyatu dalam membrane sel dan berperan sebagai anti inflamasi yang dapat mencegah diabetes mellitus tipe 1, dengan cara menurunkan ekspresi *Human Leukosit Antigen* (HLA) kelas II dalam mengaktivasi monosit pada manusia. Penelitian lainnya, yang dilakukan oleh Ramesh dan Das, DHA juga diharapkan dapat digunakan dalam keadaan patologis lainnya, seperti glomerulonefritis, penyakit autoimun, alergi, hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan sebagai terapi adjuvant pada kanker (Masterton GS et al, 2009).

Namun demikian, pencegahan terhadap resisten insulin tidak hanya dipengaruhi oleh diet saja, tetapi juga olah raga dan obat-obatan. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya, sehingga dapat membantu remaja yang menderita obesitas.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah rerata kadar glukosa darah puasa remaja obesitas resisten insulin meningkat dibandingkan kadar normal?
2. Apakah rerata kadar insulin puasa remaja obesitas resisten insulin meningkat dibandingkan kadar normal?
3. Apakah pemberian omega-3 dapat mempengaruhi kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin.

1.3.2. Tujuan Khusus

Dari tujuan umum di atas, maka dapat disusun tujuan khusus sebagai berikut:

1. Mengetahui rerata kadar glukosa darah puasa remaja obesitas resisten insulin
2. Mengetahui rerata kadar insulin puasa remaja obesitas resisten insulin
3. Mengetahui pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin

1.4. Manfaat Penelitian

- 1.4.1. Akademis : Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh Omega-3 dalam menurunkan kadar TNF- α , sebagai salah satu mediator sitokin yang menimbulkan resisten insulin.
- 1.4.2. Klinis : Sebagai salah satu dasar tatalaksana obesitas dan upaya pencegahan terhadap risiko terjadinya resisten insulin.
- 1.4.3. Institusi : Dapat menjadi data untuk penelitian lebih lanjut



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi

Obesitas adalah bila IMT, berdasarkan berat badan (kg) dibagi tinggi badan (m^2) lebih besar dari $30 \text{ kg}/m^2$, menurut umur dan jenis kelamin, seperti yang telah ditetapkan oleh *International Obesity Task Force* (Cole T et al., 2000, Hedley et al, 2004). Pada pertengahan 1990-an, telah terjadi peningkatan prevalensi obesitas terutama pada anak. Kejadian ini dilaporkan oleh sebuah lembaga survey yang dilakukan oleh NHANES (Mayman et al, 2005). Penelitian terbaru yang dilakukan oleh lembaga yang sama menyatakan bahwa prevalensi overweight adalah 22%, sedangkan obesitas 10,9% dari berbagai ras dan etnik. Prevalensi overweight pada anak perempuan dari suku non Hispanik lebih tinggi yakni 15-30% untuk umur 12-17 tahun dan 17-31% pada usia 6-11 tahun, sedangkan prevalensi anak laki-laki lebih banyak Di Meksiko (Nobili et al, 2011).

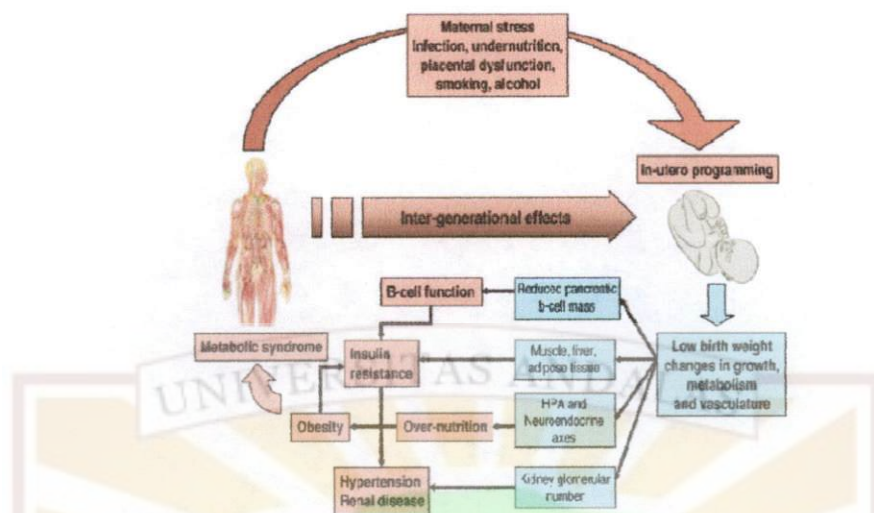
Selama 2 dekade terakhir Di Amerika Serikat terdapat peningkatan prevalensi obesitas pada anak dan remaja melebihi 50% dengan IMT lebih $25 \text{ kg}/m^2$. Usia munculnya obesitas bervariasi, mulai bayi baru lahir sampai ketika anak menjadi remaja. Penelitian menarik lainnya yang dilakukan oleh Parsa dkk mendapatkan bahwa anak laki-laki dengan berat lahir rendah akan mengalami obesitas setelah lahir, dibandingkan berat lahir lebih (Algra MH, 2010). Hal ini dihubungkan dengan status gizi ibu dan nutrisi bayi, serta kematangan organ bayi.

Pada dasarnya obesitas dapat mengenai semua umur dan etnik serta dapat menimbulkan komplikasi berat.

Walaupun masih diperdebatkan, angka kematian akibat obesitas di *United State* dilaporkan mencapai 430.000 per tahun, ada pula yang menyebutkan sebanyak 112.000 orang, namun angka ini tetap fantastis. Menurut studi lain menyebutkan risiko kematian akan meningkat dengan meningkatnya IMT (Klein S, 2008, Donaho WT et al, 2003).

2.1.2. Etiologi

Obesitas terjadi akibat interaksi faktor lingkungan dan genetik, atau adanya ketidaksesuaian antara kebiasaan dan kurangnya aktivitas fisik serta faktor heriditer, sehingga jumlah obesitas pada masing-masing populasi berbeda-beda. Obesitas merupakan ekspresi fenotif yang beragam dan mekanisme molekuler yang mempengaruhinya (Donaho WT et al, 2003, Twinn and Ozanne SE, 2006). Berikut adalah hipotesis tentang kelainan metabolik akibat obesitas, yaitu *The Thrifty Phenotype Hypothesis*.



Gambar 2.1. Rangkaian proses timbulnya berbagai kelainan akibat sub-optimal keadaan *in utero* (Twinn and Ozanne SE, 2006)

Menurut Wang Y dan Lobstein T (2006), faktor genetik yang mempengaruhinya dapat berupa:

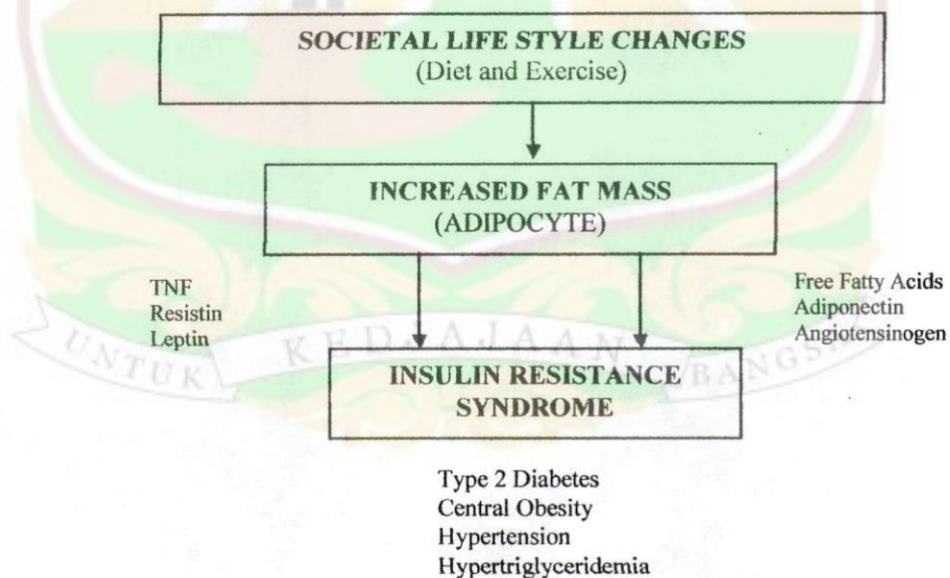
1. Obesitas monogenik
2. Obesitas sindromik
3. Obesitas poligenik

Diduga gen yang mempengaruhinya adalah gen CD36, dimana gen ini akan mengekspresikan diri dari permukaan sel adiposit, sel otot rangka, monosit dan makrofag, kemudian meningkatkan afinitas terhadap LDL, serta apoptosis membran sel (Wang Y and Lobstein T, 2006).

Gen lainnya yang berperan terhadap obesitas adalah gen *Uncoupling Protein 2* (UCP2), dimana gen ini tersebar luas di jaringan manusia, termasuk jaringan lemak, pankreas, otot lurik dan hati. Pada obesitas gen ini berfungsi untuk

metabolisme energi, dan pada sel β pankreas mengurangi sekresi insulin dengan mengurangi rasio ATP-ADP (Wang Y and Lobstein T, 2006).

Faktor lainnya yang berperan dalam obesitas adalah karena pola diet, hal ini dihubungkan dengan tingginya konsumsi daging dan lemak jenuh. Berbeda pola makan Mediteran, yang menganjurkan peningkatan konsumsi buah dan sayur atau diet tinggi serat dan konsumsi lemak tak jenuh (*unsaturated fat*) serta rendah karbohidrat. Data terakhir menunjukkan negara yang berada di daerah tersebut mampu menurunkan penyakit kronik yang berhubungan dengan inflamasi kronik, seperti obesitas visceral (abdominal), sindrom metabolik dan diabetes tipe 2. Diet seperti itu meningkatkan "*Polyphenolic Compound*" yang dapat mencegah inflamasi, peningkatan tekanan darah dan resisten insulin, seperti yang terlihat pada gambar 2.2 (Genelhu V et al, 2011, Schiper OJG et al, 2010, Kaiser HJ, 2004):



Gambar 2.2. Peranan pola hidup dan peningkatan massa lemak dalam menimbulkan resisten insulin (Edmison J and McCullogh AJ, 2007).

2.2. Obesitas Resisten Insulin dan TNF- α

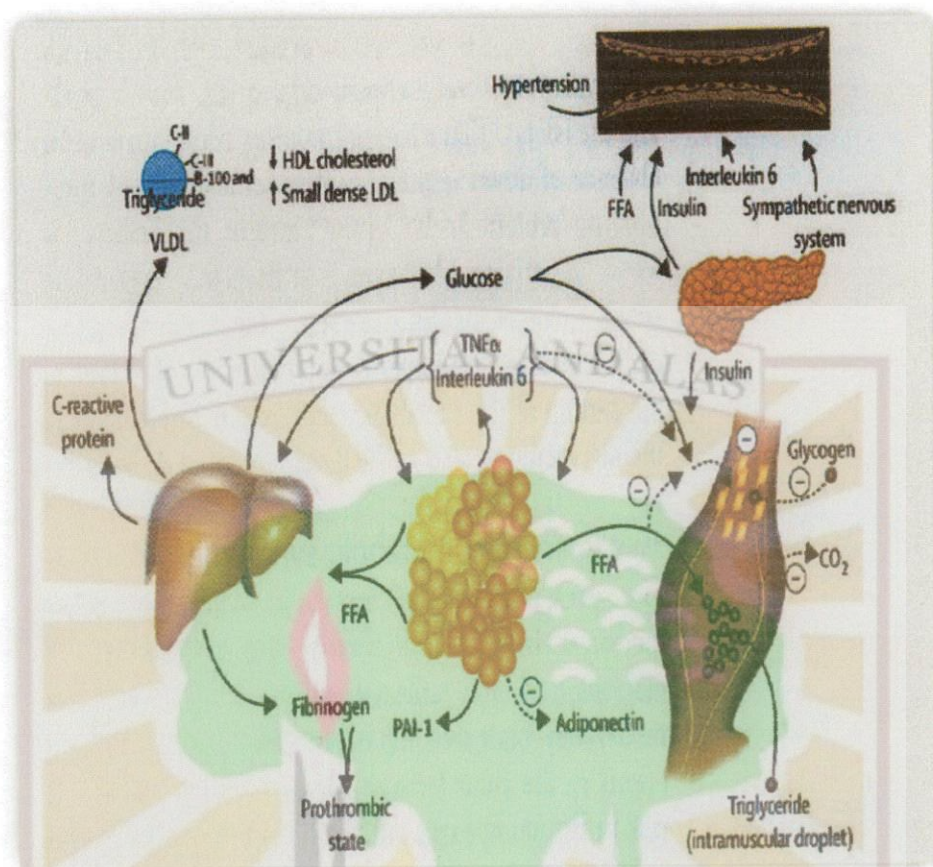
Obesitas ditandai dengan penumpukan lemak tubuh, terutama di abdominal, sehingga terjadi meningkatkan kadar asam lemak darah dan mencegah regulasi insulin terhadap glukosa (Kahn HS et al, 2009, Das UN, 2006). Jaringan adiposit merupakan suatu prediktor obesitas yang berhubungan dengan tingkat kesakitan dan kematian. Secara seluler sel adiposit yang berada di omentum akan mengakibatkan apoptosis protein-2 (cIAP-2), yang berperan meregulasi TNF- α , dan sedikit IL-6. Komponen lain yang berperan dalam menimbulkan resisten insulin adalah *Peroxisom Proliperator-Activated Receptor* (PPAR), dimana PPAR dapat mempengaruhi perkembangan sel adiposit (Baur LA et al, 1999).

Resisten insulin merupakan kurangnya atau ketidakmampuan *uptake* glukosa didalam otot, sehingga meningkatkan trigliserida otot dan rendahnya adiponektin plasma. Menurut *European Group for the Study* (EGIR) pada tahun 1999, resisten insulin di definisikan sebagai sindrom metabolik (METS) yang memiliki gejala hiperinsulinemia, kadar insulin puasa diatas 25% pasien non diabetik, disertai 2 atau lebih gejala berikut ini (Lokesh, 2008, Verduci et al, 2009, Delarue J et al, 2004):

1. Obesitas sentral : Bila lingkaran perut ≥ 94 cm untuk laki-laki dan ≥ 80 cm pada anak perempuan
2. Dislipidemia : TGs $> 2,0$ mmol/L atau HDL-c $< 1,0$ mmo/L
3. Hipertensi : TD $\geq 130/90$ mmHg dan atau sedang menggunakan obat hipertensi
4. Kadar glukosa puasa $> 6,1$ mmol/L

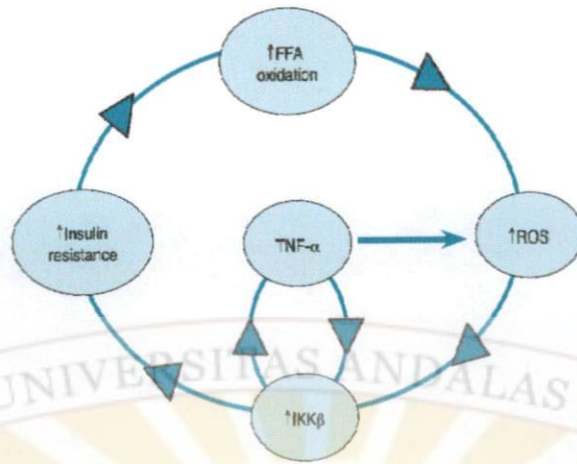
Selain kriteria diatas, terdapat metode lainnya yang lazim digunakan yaitu berdasarkan *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), dimana kadarnya lebih tinggi pada remaja obesitas yang disertai dengan *acanthosis nigrican* derajat 3 dan 4 ($>3,16$). *Acantosis nigrican* derajat 3 didefinisikan sebagai suatu garis memanjang di leher (bagian posterior sternocleidomastoid) biasanya 3-6 inchi, serta tidak terlihat dari depan, sedangkan derajat 4 sudah meluas sampai ke depan (>6 inchi), serta dapat dilihat dari depan (Lestari R, 2011).

Resisten insulin diawali di hati, otot dan jaringan adiposa. Obesitas visceral memiliki risiko lebih tinggi untuk menimbulkan resisten insulin, dibandingkan lemak subkutan, karena didalam lemak visceral sedikit mengandung adiponektin (Baur LA et al, 1999, Mollard RC et al, 2005). Sel adiposit berhubungan dengan toleran glukosa dan sensitifitas insulin, bila terjadi hipertrofi sel adiposit akan mengakibatkan gangguan kapasitas penyimpanan lipid, adipogenesis, dan resisten insulin (Kochikuzhyil BM, 2009, Doughman SD et, 2007, Araya J et al, 2004). Gambar 2.3, menerangkan patofisiologi terjadinya resisten insulin.



Gambar 2.3. Patofisiologi resisten insulin.(Lokesh,2008)

Resisten insulin diawali dari fosforilasi serin pada reseptor insulin, yang tergantung pada sirkulasi protein kinase (PKC) yang disebabkan oleh tingginya kadar lemak dan glukosa. Tumor nekrosis alfa memicu resisten insulin dengan meningkatkan fosforilasi insulin reseptor 1 (IRS-1), yang diatur oleh serin kinase. Selanjutnya tumor nekrosis alfa akan menghambat stimulasi insulin dengan autofosforilasi (Algra MH,2010). Disamping itu terdapat pula peran oksidasi dari asam lemak bebas, yang mekanismenya terlihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Jalur *free fatty acid* dalam menginduksi reaktif oksigen spesies akibat peningkatan kadar TNF- α dan insulin resisten (Youngren, 2007).

Pada obesitas dan sindrom metabolik, terdapat peningkatan *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1), akibat penumpukan lemak. Peningkatan ini juga disebabkan oleh TNF- α yang meningkat, akan menekan oksidasi asam lemak pada hepar, peningkatan sintesis asam lemak dan kolesterol oleh sel hepar, menginduksi resistensi insulin dengan merangsang serin fosforilase dari reseptor insulin substrat-1 (IRS-1), serta menggagalkan pengenalan terhadap insulin. Sebaliknya, penurunan TNF alfa akan menyebabkan penurunan berat badan, dan pemberian anti TNF akan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin (Edwerb Z, 2007). Selain menghasilkan TNF- α , terdapat pula beberapa molekul lainnya (tabel 2.1). Molekul yang berhubungan dengan resisten insulin hanya TNF- α (Pischon T et al, 2003).

Tabel 2.1. Beberapa protein yang dihasilkan oleh jaringan lemak (Pischon T et al, 2003).

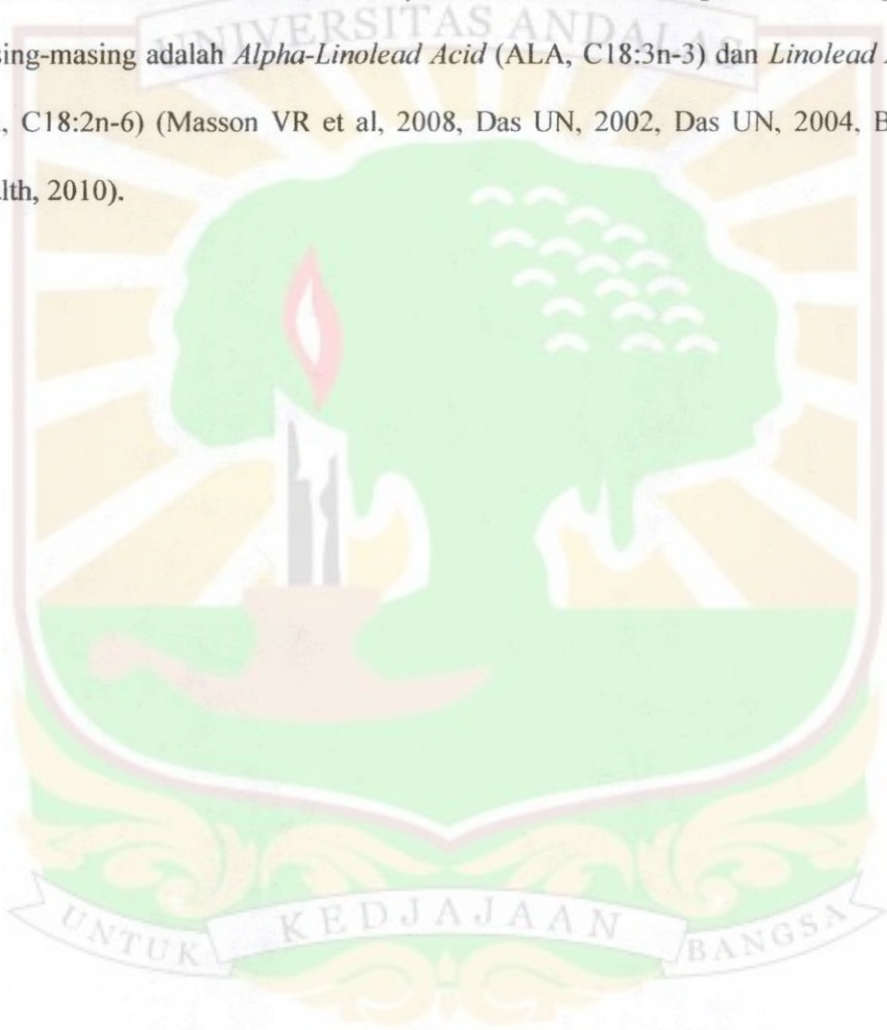
Molekul	Fungsi
Leptin	Menghantarkan signal ke otak untuk penyimpanan lemak tubuh
TNF- α	Mengatur selera makan dan pengeluaran energi Berhubungan dengan signal reseptor insulin dan mungkin sebagai penyebab resisten insulin pada obesitas
IL-6	Berhubungan dengan mekanisme pertahanan host dan metabolisme glukosa serta lemak
PAI-1	Inhibitor yang poten terhadap sistem fibrinolytic
Tissue factor	Sebagai inisiator seluler utama terhadap cascade koagulasi
Angiotensinogen	Prekursor angiotensin II, meregulasi tekanan darah dan keseimbangan elektrolit
Adipsin	Berhubungan dengan aktivasi komplemen jalur alternative dan metabolisme jaringan lemak
ASP	Mempengaruhi sintesis kadar triacylglycerol synthesis pada jaringan lemak
Adipophilin	Sebagai marker spesifik terhadap akumulasi sel lemak
AdipoQ/apM1/ Adiponectin/Acrp	Berperan pada patogenesis <i>Familial Combined</i> Hiperlipidemia yang berhubungan dengan resisten insulin
PGI2 and PGF2	Berfungsi mengatur proses inflamasi dan pembekuan darah, ovulasi, menstruasi dan sekresi asam
TGF β	Mengatur respon biologis terhadap proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan perkembangan
IGF-I	Menstimulasi proliferasi sel dan berefek terhadap hormone pertumbuhan
MIF	Mempengaruhi proses proinflamatori dan imunoregulasi

TNF- α --tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; ASP, acylation-stimulating protein; Acrp, adipocyte complement-related protein, or AdipoQ; apM1, adipose most abundant gene transcript 1; PGI2 and PGF2, prostaglandins I2 and F2, respectively; TGF-, transforming growth factor- IGF-I, insulin-like growth factor I; MIF, macrophage inhibitory factor.

2.3. Long Chain Poly Unsaturated Fatty Acids (LCPUFAs)

Intervensi nutrisi dari awal pada pasien obesitas akan mengurangi risiko obesitas dikemudian hari. Namun mekanismenya masih sedikit diketahui, dan dari beberapa makanan yang dianjurkan adalah LCPUFAs. LCPUFAs merupakan

asam lemak tak jenuh yang memiliki rantai rangkap, beraturan panjang dengan 18 karbon, terdiri dari 2 famili, masing-masing omega-3 dan omega-6. Berdasarkan nomenklatur omega-3 dan omega-6 berlokasi pada karbon tak jenuh pertama dari gugus metil terujung dari asam lemak. Rantai rangkap pertama berlokasi di karbon 3 untuk asam lemak. Komponen utama dari omega-3 dan omega-6, masing-masing adalah *Alpha-Linoleic Acid* (ALA, C18:3n-3) dan *Linoleic Acid* (LA, C18:2n-6) (Masson VR et al, 2008, Das UN, 2002, Das UN, 2004, Brain Health, 2010).



Berikut adalah gambar yang menerangkan jalur sintesis LCPUFAs.



Gambar 2.5. Sintesis LCPUFAs (Masson VR,2008).

Sumber LCPUFAs dapat ditemukan dalam makanan non sayur, dan banyak ditemukan didalam ASI, ikan dan telur. Di dalam tubuh akan dikonfersikan dalam bentuk LA dan ALA (Jonhson S, sakia N, 2009, FAO,2008, Mu H, 2008). Jaringan tubuh yang banyak mengandung DHA adalah di otak dan retina, sedangkan AA terdapat disemua organ. Sintesis AA diawali di hati dengan penambahan rantai rangkap, yang juga merupakan awal sintesis DHA (Reed K,

2011). Tabel 2.2 akan menjelaskan beberapa sumber LCPUFAs berdasarkan USDA.

Tabel 2.2. Beberapa sumber makanan yang mengandung LCPUFAs (Reed K, 2011).

<i>Food Source</i>	DHA (mg)	EPA (mg)	ARA (mg)*
<i>Salmon filet, baked/broiled (3 oz)</i>	638	456	85
<i>Mackerel, baked/broiled (3 oz)</i>	594	428	43
<i>White tuna, canned in water (3 oz)</i>	535	198	43
<i>Crab, steamed (3 oz)</i>	196	207	71
<i>Chicken, roasted, dark meat (1 cup)</i>	70	14	196
<i>Chicken, roasted, light meat (1 cup)</i>	42	14	98
<i>Turkey, roasted, dark meat (1 cup)</i>	84	0	364
<i>Turkey, roasted, light meat (1 cup)</i>	42	0	210
<i>Egg, hard-boiled (1 large)</i>	19	3	74

*Data for ARA are reported as "20:4 undifferentiated" by the USDA

Dosis omega 3 (EPA dan DHA) yang direkomendasikan oleh WHO adalah, untuk umur 2-4 tahun 100-150 mg, umur 4-6 tahun 150-200 mg dan umur 6-10 tahun sampai dewasa 200-250 mg (FAO,2008). Menurut Penelitian yang dilakukan oleh Masterton dkk (2009), menyatakan bahwa pemberian LCPUFAs selama 6 bulan dengan dosis 250 mg dapat memperbaiki profil lipid. Berbeda dengan penelitian Mollard dkk (2005) yang dilakukan pada hewan coba, perbaikan dapat terjadi setelah 9 minggu pemberian, sedangkan Mu (2008), menganjurkan pemberian omega-3 cukup selama 3 bulan saja. Menurut *American Heart Association* (AHA), cukup dengan mengkonsumsi ikan 2 kali seminggu (Reed K, 2011). LCPUFAs memiliki aktivitas secara biologi, dimana

LCPUFAs ini akan menyatu dengan membran sel dan menjadi prekursor hormon yang poten (eicosanoid) (Elizondo A et al, 2008, Harris RJ, 2004, Simpson MJA, 2004).

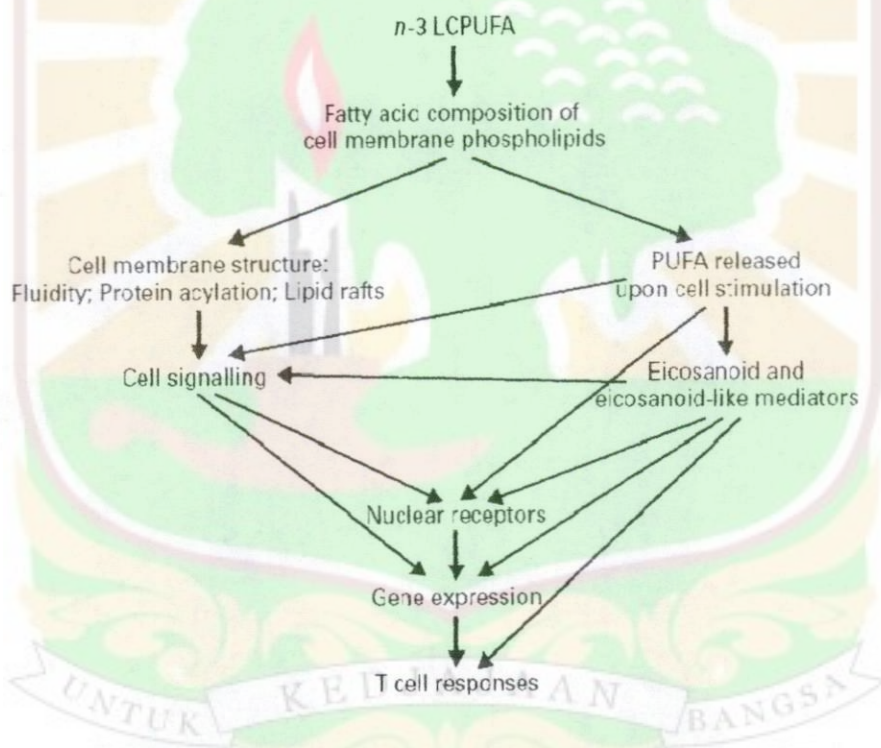
2.4. Peranan LCPUFAs (Omega-3) terhadap Obesitas

Terdapat beberapa peran LCPUFAs (omega-3) pada obesitas, pertama mengatur pembentukan adiposit. Kedua LCPUFAs dapat mempengaruhi ekspresi gen terhadap enzim lipolitik dan glikolitik serta mengatur metabolisme energi dan termogenesis (seperti PPAR dan UCP2), sehingga dapat merubah metabolisme, pertumbuhan dan diferensiasi sel. Ketiga, LCPUFAs dapat diberikan pada periode perinatal untuk mencegah overweight dan gejala sindrom metabolik (Wang Y and Lobstein T, 2006, Mayman GA et al, 2005, Genelhu V et al, 2011).

Adanya gangguan keseimbangan LCPUFAs pada diet ibu selama hamil, laktasi, dan tahap awal pertumbuhan anak, dapat memicu obesitas. Sebagaimana diketahui bahwa tubuh tidak mampu mensintesis asam lemak esensial, seperti ALA dan LA, sehingga sangat dianjurkan dikonsumsi oleh ibu hamil. LCPUFAs akan di transfer secara aktif dan selektif, dan akan terakumulasi didalam tubuh fetus. Penelitian baru-baru ini, menyebutkan bahwa LCPUFAs memiliki peranan dalam mengatur komposisi lemak tubuh pada anak obesitas dan non-obesitas (Genelhue V et al, 2011).

2.5. Peran Omega-3 pada Resisten Insulin

Pengaruh omega 3 terhadap sel T dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, pertama dengan turunan AA yang menghasilkan prostaglandin E_2 yang selanjutnya mempengaruhi sel dendritik untuk diferensiasi sel oleh sel T naïf, akan mengaktifkan Th1 dan Th2 menghasilkan sitokin. Kedua, asam lemak akan mempengaruhi transkripsi yang akhirnya mengganggu membran sel dan sitoplasma (gambar 2.6) (Mojila WA et al, 2004).



Gambar 2.6. Mekanisme omega 3 dalam mempengaruhi sel T (Mojila WA et al, 2004).

Telah diketahui bahwa kerusakan sel β yang terjadi pada DM tipe 1 adalah melalui mekanisme humoral dan *immune mediated*. Limfosit T dan B,

makrofag, granulosit dan sel Natural Killer (sel NK) yang aktif menghasilkan IL-1, TNF- α dan interferon- γ untuk merusak sel β (Das UN, 2003, Kochikuzhyl BM, 2009, Dougman SD et al, 2007). Peningkatan TNF- α berhubungan dengan obesitas dan resisten insulin, hipertrigliserida dan intoleransi glukosa (Edmison J and McCullogh AJ, 2007). Berkurangnya aksi TNF- α dapat mencegah DM tipe 1 dan 2. Omega-3 merupakan salah satu antagonis aksi TNF- α dan sitokin proinflamatori (Edmison J and McCullogh AJ, 2007).

Dikatakan bahwa sitokin inflamasi memicu diabetes dan pemberian LCPUFAs dapat memperbaiki efek substansi diabetogenik.^{5,33-36} Prostaglandin E₂, sebagai derivat AA akan menekan produksi TNF- α dan IL-6. Selanjutnya menghambat proses kerusakan sel β pankreas dan mencegah diabetes, disamping itu juga akan meningkatkan reseptor terhadap insulin (Das UN, 2003, Kochikuzhyl BM, 2009, Dougman SD et al, 2007).

Pemberian EPA dan DHA dapat meregulasi reseptor insulin dan PPAR γ , dan menghambat Nuclear Factor -Kinase β (NF- K_B) yang meningkat pada keadaan hiperglikemia, sehingga pembentukan TNF- α pun terhambat. Setelah menyatu berada pada membrane sel, maka omega-3 ini akan meningkatkan jumlah reseptor insulin dan afinitasnya. Selanjutnya PPAR γ menghambat adiposit memproduksi adipokin, namun meningkatkan ekspresi GLUT-1 dan GLUT-4, dengan demikian uptake glukosapun meningkat (sensitif insulin) (Pischon T et al, 2003).

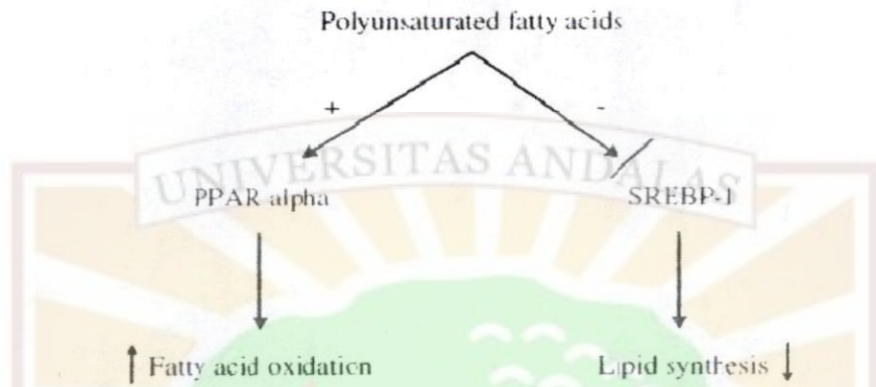
Peran omega-3, disamping pada diabetes, juga dapat mengurangi trigliserida dengan meningkatkan lipolisis trigliserol, meningkatkan oksidasi asam lemak, dan HDL-c serta mengurangi kadar insulin puasa (Das UN, 2003, Kochikuzhyl BM, 2009, Pischon T, 2003). Penelitian yang dilakukan pada tikus, menunjukkan penurunan berat badan dan kadar glukosa setelah diberikan *Cod Liver Oil* (CLO) dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapatkan CLO (Hamdy, 2007). Hasil penelitian yang sama, dilakukan oleh Stene dkk, menunjukkan hubungan bermakna antara pemberian CLO pada tahun pertama dan menurunkan risiko DM tipe 1 (Teodorescu LA, 2007).

Bahkan penelitian yang dilakukan oleh Abbey dkk menyatakan konsumsi minyak ikan menurunkan triasilgliserol sebanyak 24%, dalam 6 minggu (Mojila WA et al, 2004), sedangkan penelitian Mori (Videla LA et al, 2008), menyatakan pemberian DHA saja selama 2 bulan dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik masing-masing 5,5 dan 3,3 mmHg, serta denyut jantung $3,5 \pm 0,8$ kali permenit.

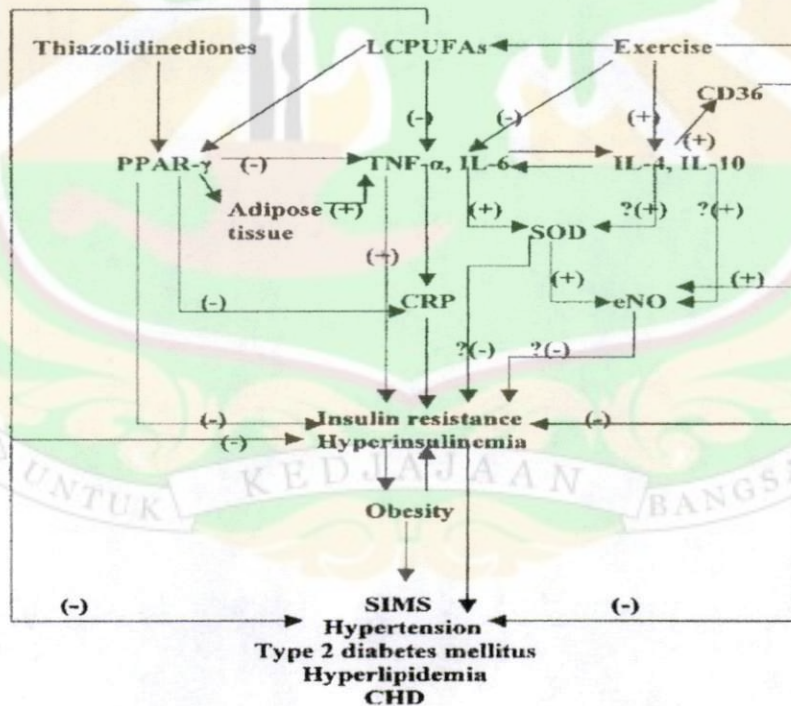
Intervensi omega-3 dari LPUFA, mampu meningkatkan sensitifitas insulin, yang bersamaan dengan menurunkan kadar trigliserida plasma dan efek ini berhubungan dengan kemampuan DHA dalam mengatur gen yang mempengaruhi sensitifitas insulin, transpor glukosa dan signaling intraseluler, sehingga mengurangi risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Pischon T et al, 2003, Volport T, 2011). PUFA bekerja mengatur lipogenesis dihati, dimana DHA akan mengurangi regulasi penumpukan trigliserida di hati dan menurunkan aktifitas transkripsi sterol yang mengatur ikatan Protein-1 dan PPAR γ terhadap

katabolisme lemak (Videla LA et al, Umar H, 1998, Caterina R et al, 2007).

Interaksi tersebut dapat dilihat pada gambar 2.7 dan 2.8.



Gambar 2.7. Terdapat 2 cara kerja PUFA dalam menurunkan lipolisis dan meningkatkan oksidasi asam lemak (Edmison J and McCullogh AJ, 2007).



Gambar 2.8. Peranan LCPUFAs, thiazolidinediones dan exercise dalam mencegah terjadinya resisten insulin (Das UN, 2002).

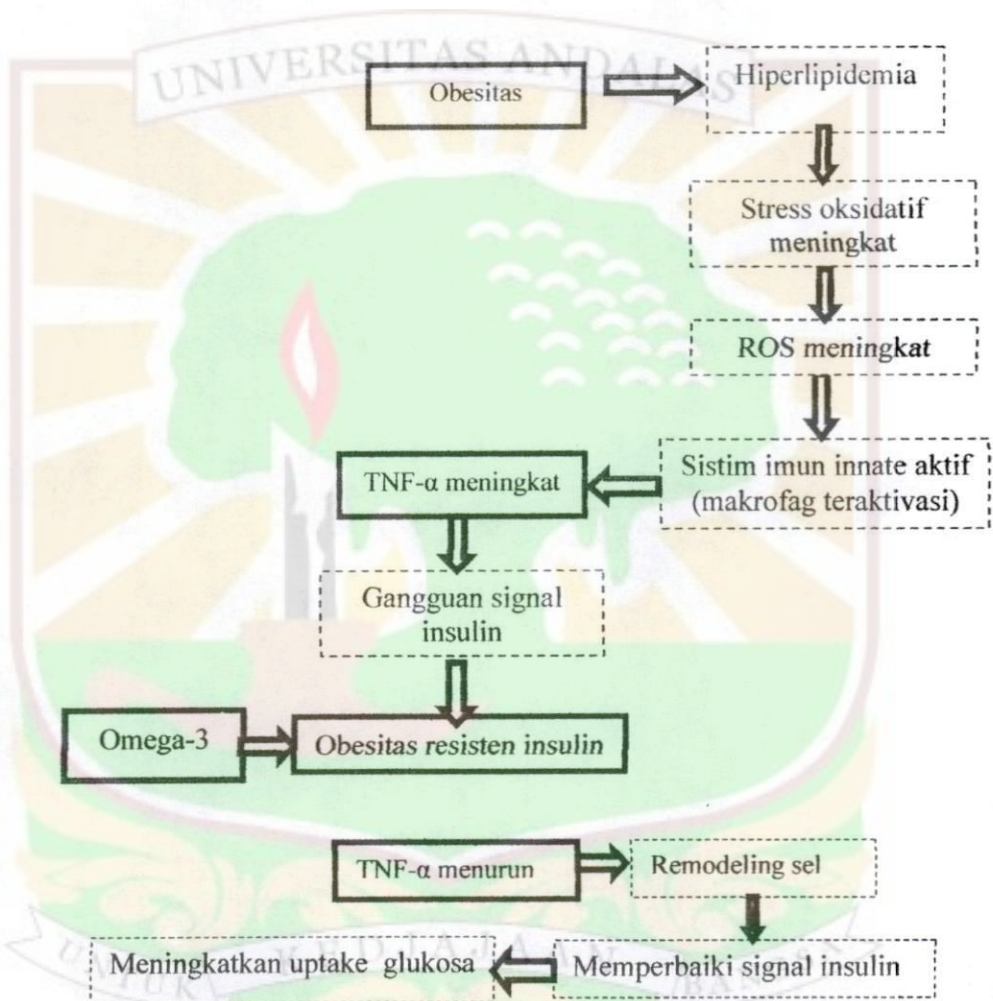
2.6. Metabolisme Omega-3

Lemak dikonsumsi dalam bentuk makanan, berupa molekul kecil yang diabsorpsi melalui dinding traktus gastrointestinal. Lemak tidak larut dalam air, sehingga tidak dapat ditranspor secara langsung ke enterosit, tetapi harus diemulsifikasi dan dihidrolisa dalam bentuk monoacylglycerol dan asam lemak bebas. Absorpsi akan selesai dalam 16-24 jam. Hidrolisa lemak membutuhkan enzim lipase yang terdapat didalam mulut, lambung, pancreas dan usus halus. Lipase yang terdapat pada lambung hanya menghidrolisa 30% dari total lemak tubuh, setelah melewati duodenum hidrolisa mencapai 80%, sedangkan total lemak yang diabsorpsi mencapai 90%. Absorpsi lemak akan terganggu pada penderita sirosis hepatis, diabetes mellitus, dan konsumsi alkohol, serta kelainan yang ditimbulkan akibat gangguan pada produksi enzim lipase (Pischon T et al, 2003, Harris RJ, 2004).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



→ Variabel yang diteliti

→ Variabel yang tidak diteliti

Variabel bebas = Omega 3 Variabel terikat = TNF-α

Gambar 3.1. Kerangka konsep penelitian

Keterangan Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep, dapat dijelaskan sebagai berikut ; obesitas dapat menyebabkan hipertropi sel adiposa yang akan menimbulkan inflamasi kronik seperti sindrom metabolik, kelainan kardiovaskuler, perlemakan hati dan lain-lain.

Proses inflamasi tersebut diawali dengan meningkatnya stress oksidatif, diikuti dengan peningkatan reaksi oksigen spesies, selanjutnya mengaktifasi sistem imun (makrofag) untuk menghasilkan berbagai adipokin, salah satunya adalah TNF- α .

Tumor Necrosis Alpha akan mengganggu signal terhadap insulin, yang akan mengakibatkan resisten insulin. Pemberian omega-3 akan menghambat produksi TNF- α oleh makrofag dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin dengan cara memperbaiki signal insulin. Hal ini diikuti oleh presentasi Glut-1 dan Glut-4 di permukaan sel, sehingga *uptake* glukosa akan meningkat.

3.2. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Desain penelitian adalah penelitian eksperimental jenis *pre and post-test group design*.

4.2. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada 3 SMU yang terdapat di Kota Padang, yaitu SMU Adabiah, SMU PGRI dan SMU Negeri 8. Pemeriksaan serum glukosa Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, insulin dan TNF- α dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Waktu penelitian adalah 6 bulan, dimulai pada bulan November 2011 sampai April 2012.

4.3. Populasi dan Subyek Penelitian

a. Populasi

Total remaja SMU yang dijadikan populasi dalam penelitian ini adalah 750 orang. Siswa/siswi SMU yang menderita obesitas diperkirakan 10% dari total remaja, maka total remaja obesitas terdapat pada 3 SMU adalah 75 orang. Menurut penelitian sebelumnya, siswa SMU yang menderita obesitas resisten insulin diperkirakan 31% dari total remaja obesitas.¹² Maka diperoleh populasi remaja obesitas di 3 SMU tersebut sebanyak 38 sampel.

b. Subyek Penelitian

Perkiraan Jumlah Subyek

Dalam penelitian ini pengambilan sampel ditentukan dengan rumus Slovin.⁶²

$$n = \frac{N}{1 + ne^2} = \frac{38}{1 + (38)(0.01)} = 20 \text{ orang}$$

Dimana :

n = Ukuran Sampel

N = Ukuran populasi

e^2 = persen ketidaktelitian karena kesalahan pengambilan sampel yang ditolelir/diinginkan, untuk penelitian ini ditetapkan 15%

Berdasarkan perhitungan tersebut, maka diperoleh besar sampel minimal adalah 20 orang. Untuk mengantisipasi hilangnya unit eksperimen atau *drop out* maka dilakukan koreksi sebanyak 10%, sehingga sampel total adalah 22 orang.

Cara Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel adalah dengan metode *multistage random sampling*. Data populasi ditentukan berdasarkan proporsi yang ada. Berdasarkan data SMU yang terdapat di Kota Padang, maka dipilih 3 SMU yang memiliki siswa/siswi obesitas terbanyak yaitu SMU Adabiah, SMU PGRI I dan SMU Negeri 8, selanjutnya obesitas resisten insulin dipilih sebagai sampel penelitian.

4.4. Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel Bebas

Omega-3

4.4.2. Variabel Terikat

Kadar TNF- α

4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.5.1. Kriteria inklusi

1. Bersedia mengikuti penelitian
2. Nilai HOMA-IR lebih besar dari 3,16

4.5.2. Kriteria Eksklusi

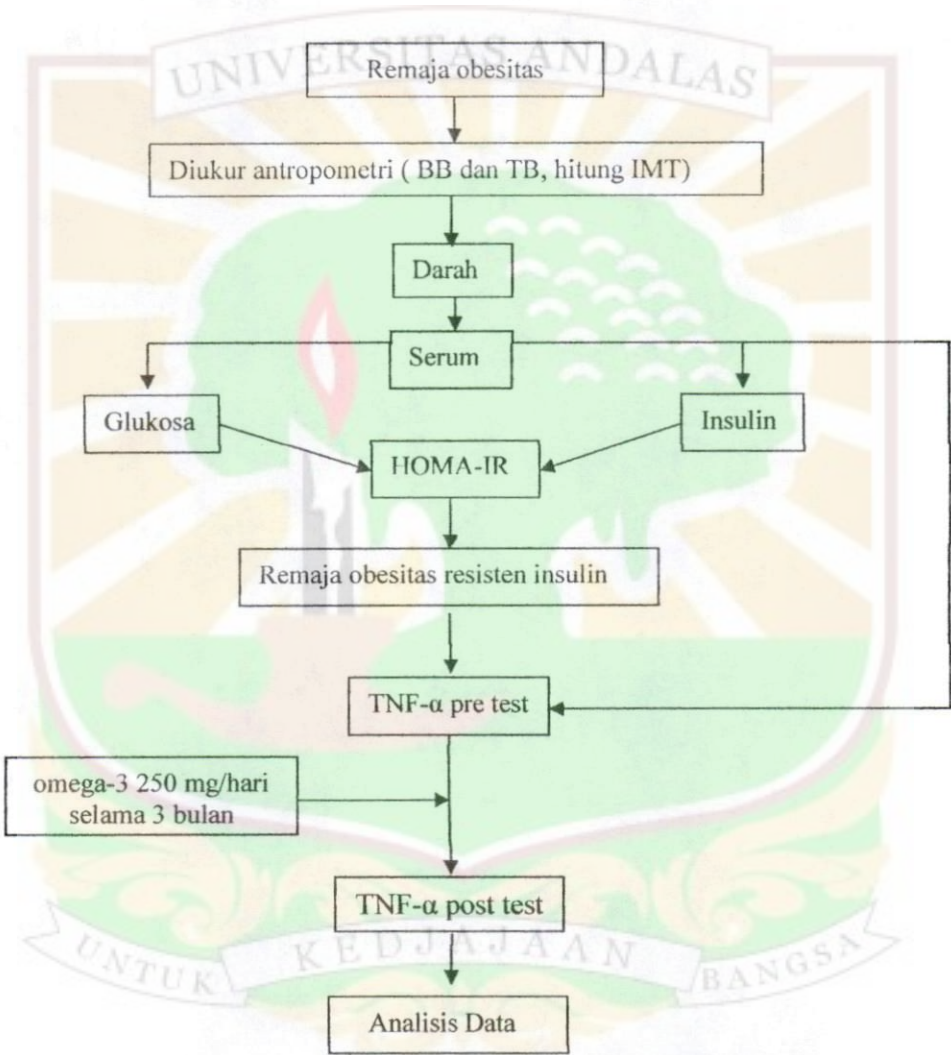
1. Menderita sakit berat sehingga membutuhkan perawatan di rumah sakit
2. Pernah menjalani operasi reseksi usus halus
3. Mengalami infeksi selama 1 minggu, sebelum dan selama penelitian
4. Mengalami trauma dan kecelakaan selama penelitian
5. Menderita sindrom cushing dan diabetes mellitus
6. Mengonsumsi obat penurun kadar lemak darah seperti statin dan fibrat.
7. Telah mendapatkan suplemen omega- 3 selama 3 bulan atau lebih.

4.6. Izin Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui izin dari Dinas Pendidikan Kota Padang sesuai dengan peraturan yang berlaku. *Inform consent* diminta kepada orang tua

dan remaja bersangkutan sesuai dengan kode etik penelitian yang ditetapkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

4.7. Kerangka Operasional Penelitian



4.8. Definisi Operasional

1. Omega-3 merupakan salah satu *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid*, yaitu suatu lemak rantai panjang yang mengandung EPA dan DHA, yang diperoleh dari minyak ikan. Omega-3 yang diberikan adalah dalam bentuk kapsul dengan dosis 250 mg/hari, diberikan setiap hari, selama 3 bulan.

2. TNF- α

Definisi : salah satu sitokin inflamasi, yang diproduksi oleh makrofag, monosit, neutrofil, sel T dan sel NK, serta mengalami peningkatan pada penderita obesitas resisten insulin.

Cara ukur : menggunakan metode ELISA

Alat ukur : Human Serum TNF- α Elisa Kid, MedTM System USA

Hasil Ukur : pg/ml

Skala ukur : rasio

4.9. Tahap-Tahap Kerja Penelitian

1. Subyek dan orangtua yang telah bersedia mengikuti penelitian, pada awal intervensi mendapat penjelasan mengenai pola konsumsi omega-3 yang dianjurkan.
2. Pengukuran data awal meliputi :
 - a. Penelitian diawali dengan pengajuan izin ke Dinas Pendidikan Nasional Kebudayaan Kota Padang dan Kepala Sekolah tempat penelitian akan

dilakukan. Berdasarkan Lestari (2011), jumlah siswa/siswi SMU Kota Padang pada tahun 2010-2011 yang menderita obesitas adalah 123 orang, dan 31% diantaranya mengalami resisten insulin,¹² maka total sampel yang di random adalah 38 orang untuk memperoleh sampel 21 orang.

- b. Sosialisasi tentang penelitian terhadap guru dan siswa.
- c. Pengukuran antropometri berat badan, tinggi badan, kemudian ditentukan nilai IMT dengan rumus berat badan (kg)/tinggi badan (m^2), pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan Detecto, saat pengukuran subyek hanya menggunakan pakaian olah raga tanpa sepatu, dan dilakukan oleh peneliti. Tinggi badan diukur dengan menggunakan alat sentimeter, diukur pada posisi tegak dengan muka lurus kedepan, bokong dan tumit menempel ke dinding dan alas kaki dibuka.
- d. Dilakukan pengisian kuesioner
- e. Setelah mendapatkan siswa yang memenuhi kriteria inklusi, maka orang tua siswa diundang untuk mendapatkan pengarahan dan sosialisasi tentang penelitian, lalu dimintakan *inform consent* kesediaan anak dan orang tua untuk ikut dalam penelitian.
- f. Pengambilan sampel darah pertama, yaitu untuk mengukur kadar serum insulin dan glukosa setelah puasa 8 jam, yang hasilnya digunakan untuk mengukur HOMA-IR. Darah vena diambil sebanyak 3 ml dengan spuit *disposable*, oleh peneliti. HOMA-IR diperoleh dari

hasil pengalihan kadar serum glukosa puasa dalam satuan mmol/l (diperoleh dari kadar glukosa dalam mg/dl di bagi 18) dan insulin puasa dibagi 22,5.

g. Sebelum pemeriksaan insulin, disediakan material untuk membuat *wash solution concentrate*. Pemeriksaan insulin dilakukan di laboratorium biomedik.

h. Pemeriksaan kadar insulin

Material yang disediakan :

1. Insulin kalibrator 2,0 ml/vial

Enam (6) vial dari referensi insulin pada konsentrasi $A = 0$ $\mu\text{Iu/ml}$, $B = 5$ $\mu\text{Iu/ml}$, $C = 25$ $\mu\text{Iu/ml}$, $D = 50$ $\mu\text{Iu/ml}$, $E = 100$ $\mu\text{Iu/ml}$, $F = 300$ $\mu\text{Iu/ml}$. Larutkan masing-masing vial dengan 2 ml dH_2O , disimpan pada suhu $2-8^\circ\text{C}$ selama 60 hari dan disuhu -20°C > 60 hari.

2. *Insulin Enzyme Reagent* – 13 ml/vial ($2-8^\circ\text{C}$)

3. *Plate = streptavidin coated plate*, terdiri dari 96 well (sumur) pada $2-8^\circ\text{C}$

4. *Wash solution concentrate* : 20 ml . Dilarutkan sesuai kebutuhan.

Cara pemeriksaan:

1. Atur *well* yang akan digunakan untuk kalibrator (standar), kontrol dan sampel.
2. Pipet 50 μl untuk kalibrator, kontrol dan sampel pada *well*.

3. Tambahkan 100 μ l *Insulin Enzyme Reagent* pada masing-masing *well*.
 4. Aduk perlahan 20-30 detik, tutup dengan cover plastik.
 5. Inkubasi 2 jam.
 6. Buang cairan hati-hati, jangan sampai kedasar ujung tutupnya. Pada pencucian terakhir, tap dan blot dengan kertas tissue.
 7. Tambahkan 350 μ l WB. Lakukan 3 kali pencucian.
 8. Tambahkan 100 μ l *working substrate solution* ke semua *well*. Kemudian *plate* tersebut jangan diaduk.
 9. Inkubasi selama 15 menit.
 10. Tambahkan 50 μ l *stop solution*, campur selama 15-20 detik.
 11. Baca pada gelombang 450 nm.
- i. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
- Sampel darah yang sama akan digunakan untuk pemeriksaan glukosa darah puasa. Pemeriksaan dilakukan dengan fotometer merek mikrolab 300 dan metode enzimatis. Adapun cara pemeriksaan adalah sebagai berikut :
1. Serum sebanyak 20 μ L ditambah reagen sebanyak 1000 μ L pada tabung reaksi, lalu diinkubasi 10 menit pada suhu 37°C.
 2. Fotometer dinyalakan, lalu selang dipasang
 3. Tekan pengukuran dengan metode yang tertera pada layar
 4. Pilih kode untuk pengukuran kadar glukosa

5. Tekan tombol cuci, kemudian masukkan selang penghisap pada tabung reaksi yang berisi aquadest dan tekan tombol yang berada dibelakang selang, aquadest akan diserap ke dalam selang
6. Masukkan selang penghisap pada tabung reaksi yang berisi sampel, kemudian tekan tombol yang berada dibelakang selang, sampel akan diserap ke dalam selang hingga habis
7. Hasilnya akan keluar pada layar

j. Pemeriksaan kadar TNF- α

Sampel darah yang sama digunakan untuk pemeriksaan TNF- α , sampel dimasukkan ke dalam vacumtainer yang telah berisi EDTA, didiamkan hingga memisah selama $\pm 1-2$ jam atau di sentrifuse selama 1 jam, lapisan serum yang telah memisah diambil dengan mikropipet, lalu dimasukkan ke dalam epi-tube 1,5 ml, dan di simpan pada suhu - 20°C. Pemeriksaan TNF- α menggunakan *Human Serum TNF- α Elisa Kid, Med™ system* USA, di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Prosedur pemeriksaan TNF- α adalah dengan menambahkan 50 μ l *Assay Diluent RDIF* ke masing-masing *well* yang akan dipakai. Tambahkan 200 μ l standar dengan konsentrasi 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, dan 62,5 pg/ml, 31,25 pg/ml, 15,625 pg/ml, dan 0 pg/ml ke *well* yang berbeda. Tambahkan 200 μ l sampel serum ke masing-masing *well* berbeda, di aduk selmam 1 menit dengan kecepatan 200 rpm. Diinkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan, kemudian cuci *plate* dengan *wash buffer* sebanyak 4 kali

pencucian dengan volume 1 kali pencucian adalah 300 μ l. Pencucian terakhir *plate* dikeringkan dengan kertas tissue, lalu ditambahkan 200 μ l *substrate solution* ke semua *well*, kemudian diinkubasi selama 20 menit pada suhu ruangan yang terlindung dari cahaya. Ditambahkan 50 μ l *stop solution* kemasing-masing *well*, lalu dibaca dengan panjang gelombang 450 nm.

- k. Pengambilan sampel darah ke dua untuk pemeriksaan TNF- α , dilakukan setelah mengkonsumsi omega-3 selama 3 bulan. Prosedur pengambilan darah sama seperti prosedur pengambilan darah ke pertama.
3. Intervensi diet dengan memberikan omega 3 selama 3 bulan, dengan dosis 250 mg/hari. Pengawasan dilakukan oleh peneliti, PPDS IKA yang telah diizinkan oleh Ketua PPDS IKA, dan Guru Wali Kelas yang telah disetujui oleh kepala sekolah masing-masing serta orang tua siswa. Kepada pengawas yang telah ditentukan dimintai persetujuan untuk menjadi pengawas minum obat, setelah itu diberikan penjelasan tentang tujuan, manfaat dan tatacara pemberian omega-3.
4. Pada akhir intervensi dilakukan pengukuran kadar TNF- α dengan cara pemeriksaan seperti pada point j.
5. Data kemudian di analisis

4.10. Analisis Data

Semua data yang diperoleh dicatat dalam lembaran khusus, diolah dengan komputerisasi dan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Uji statistik menggunakan *Paired t-test*, dengan nilai signifikan bila $p < 0,05$.



BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian eksperimental terhadap 75 orang remaja obesitas di SMU Kota Padang yang dipilih secara *multi-stage random sampling*. Penelitian dilakukan oleh tim peneliti dengan 3 kelompok penelitian berbeda. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah 38 orang remaja obesitas resisten insulin, berasal dari SMU Adabiah, SMU PGRI dan SMU Negeri 8, masing-masing 14 orang (36,8%), 11 orang (28,9%) dan 13 orang (34,3%). Jumlah sampel berdasarkan rumus Slovin adalah 22 orang, SMU PGRI 8 sebanyak 8 orang, SMU 8 sebanyak 7 orang dan SMU Adabiah sebanyak 7 orang. Sampel ini terdiri dari 1 kelompok uji, yaitu remaja obesitas yang mengalami resisten insulin, lalu diberikan omega-3 selama 3 bulan. Kriteria obesitas ditentukan dengan menghitung IMT ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), resisten insulin dihitung berdasarkan kadar HOMA-IR $>3,16$. Remaja obesitas resisten insulin yang termasuk dalam kriteria ini terdiri dari 12 orang laki-laki (57,1%) dan 9 orang perempuan (42,9%).

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Mean $\pm$ SD	n (%)
Umur (tahun)	16,03 $\pm$ 0,68	21
Jenis kelamin		
Laki-laki		12 (57,1%)
Perempuan		9 (42,9%)
Berat Badan (kg)	89,04 $\pm$ 9,87	
Tinggi Badan (cm)	165,30 $\pm$ 6,89	
IMT (kg/m ²)	32,80 $\pm$ 2,55	

Usia rata-rata kelompok perlakuan adalah 16,03 $\pm$ 0,68 tahun dengan. Persentase responden laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan (57,1%:42,9). Berat badan dan tinggi badan rata-rata adalah 89,04 $\pm$ 9,87 kg dan 165,30 $\pm$ 6,89 cm. Indeks Massa Tubuh (IMT) sampel yang diuji rata-rata 32,80 $\pm$ 2,55 kg/m².

5.2. Deskripsi variabel yang diteliti

Deskripsi masing-masing variabel yang diteliti dapat dilihat pada tabel 5.2 berikut ini.

Tabel 5.2. Rerata kadar glukosa puasa, insulin puasa dan HOMA-IR

Kadar serum	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Glukosa (mmol/l)	5,02 $\pm$ 0,82	4,17	8,01
Insulin (μ IU/l)	20,90 $\pm$ 4,18	15,37	31,16
HOMA-IR	4,51 $\pm$ 0,89	3,34	7,13

Rerata kadar glukosa puasa remaja resisten insulin pada penelitian ini melebihi kadar normal yaitu 5,02 $\pm$ 0,82 mmol/l (normal 4,87 $\pm$ 0,5 mmol/L) . Kadar minimum 4,17 mmol/l dan kadar maksimum 8,01 mmol/l. Rerata kadar insulin puasa sampel penelitian ini adalah 20,90 $\pm$ 4,18 μ IU/l (normal 12,4 $\pm$ 6,4 μ IU), memiliki kadar minimum 15,37 μ IU/l dan kadar maksimum 31,16 μ IU/l. Berdasarkan kadar glukosa puasa dan kadar insulin puasa, diperoleh nilai HOMA-IR berada diatas nilai *cut off point* (3,16) yaitu 4,51 $\pm$ 0,89, dengan nilai terendah 3,34 dan nilai tertinggi 7,13.

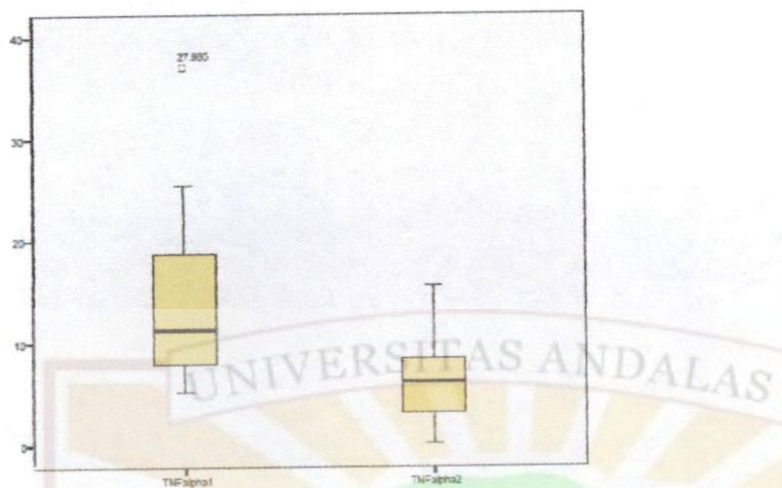
5.3. Kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin sebelum dan sesudah pemberian omega-3

Distribusi rata-rata kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin sebelum dan sesudah perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3. Distribusi rata-rata kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin sebelum dan sesudah pemberian omega-3.

	Mean $\pm$ SD (pg/ml)	Minimum	Maksimum	p
Sebelum perlakuan	12,63 $\pm$ 7,77	5,11	37,00	
Sesudah perlakuan	7,95 $\pm$ 4,59	0,15	15,51	
Selisih	4,68 $\pm$ 9,28			0,032

Rerata kadar TNF- α kelompok uji sebelum diberikan omega-3 adalah 12,63 $\pm$ 7,77 pg/ml dengan kadar minimum 5,11 pg/ml dan kadar maksimum 37,00 pg/ml. Kadar rerata TNF- α setelah diberikan omega-3 selama 3 bulan adalah 7,95 $\pm$ 4,59 pg/ml, kadar minimum 0,15 pg/ml dan kadar maksimum 15,51 pg/ml. Selisih kadar TNF- α rata-rata 4,68 $\pm$ 9,28 pg/ml. Secara statistik terdapat penurunan bermakna kadar TNF- α ($P=0,032$) setelah diberikan omega-3. Penurunan tersebut dapat dilihat pula pada grafik *boxplot* (gambar 5.3.1).



Gambar 5.1. Grafik *boxplot* memperlihatkan kadar TNF- α sebelum (TNF- α 1) dan sesudah intervensi (TNF- α 2)

Berdasarkan gambar 5.1, terlihat penurunan median kadar TNF- α setelah pemberian omega-3 selama 3 bulan. Gambar tersebut juga terdapat kadar TNF- α yang ekstrim (*outlier*) sebelum intervensi.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian adalah *pre and post-test group design*. Penelitian ini dilakukan pada kelompok remaja obesitas resisten insulin sebanyak 22 orang, tetapi yang mengikuti penelitian dari awal sampai selesai adalah 21 orang. Satu orang *drop-out* karena putus sekolah dan tidak dapat dihubungi untuk melanjutkan penelitian.

Penelitian Caterina dkk (2007) di Italia, menyatakan pemberian omega-3 selama 12 minggu dapat menurunkan kadar glukosa puasa sebanyak 12%, sedangkan pemberian 36 minggu penurunannya hanya melebihi 5%. Sebagaimana diketahui remaja obesitas dapat memiliki kadar glukosa puasa $87,7 \pm 9,8$ mg/dl atau sebanding dengan $4,87 \pm 0,5$ mmol/L yang melebihi kadar normal (normal $85,8 \pm 6$ mg/dl) (Verduci E et al, 2009), begitu pula dengan penelitian ini yaitu $90,3 \pm 14$ mg/dl ($5,0 \pm 0,82$ mmol/L). Namun sebagian sampel yang diuji masih memiliki kadar glukosa normal. Kadar glukosa darah yang normal bukan satu-satunya indikator seorang anak mengalami resisten insulin, tetapi berhubungan pula dengan kadar insulin. Penelitian ini tidak membandingkan dengan kadar glukosa puasa setelah pemberian omega-3, sehingga tidak dapat memastikan lama pemberian yang baik. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hussein dkk (2011) di Mecedonia pada 60 tikus putih albino sehat, menemukan bahwa pemberian omega-3 dapat menurunkan kadar glukosa puasa secara bermakna pada tikus yang dibuat menderita diabetes mellitus dan pada tikus kontrol ($P=0,000$). Penelitian

tersebut juga menunjukkan korelasi negatif antara pemberian omega-3 dengan kadar glukosa. Walaupun pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan kadar glukosa puasa sebelum pemberian omega-3, namun dapat diduga bahwa kadar glukosa puasa setelah pemberian omega-3 juga mengalami penurunan. Hal ini disebabkan oleh pengaruh omega-3 pada remaja obesitas dapat meningkatkan sensitif terhadap insulin yang kemudian dapat menurunkan kadar gula darah (Hussen J et al, 2011).

Menurut Caterina dkk (2007), pemberian omega-3 dalam 12 minggu atau lebih dapat meningkatkan pemakaian insulin melebihi 5%, sedangkan pemberian dibawah 12 minggu peningkatan pemakaian insulin kurang dari 5%. Lama pemberian omega-3 pada penelitian ini adalah 12 minggu, sehingga kadar insulin pada remaja obesitas resisten insulin juga berkurang. Namun penelitian ini tidak menilai pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar insulin. Penelitian yang dilakukan oleh Verduci dkk di Lisabon pada tahun 2009, menyatakan kadar insulin remaja obesitas adalah $20,6 \pm 6,3 \mu\text{IU}$ dan pada penelitian menunjukkan kadar yang hampir sama. Nobili dkk (2010) dalam penelitian yang dilakukan pada 60 anak penderita perlemakan hati juga menambahkan bahwa pemberian omega-3 selama 6 bulan dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin, disamping itu dapat pula mengurangi jumlah lemak di hati dan menormalkan profil lemak itu sendiri.

Sebagaimana diketahui bahwa omega-3 berperan dalam proses inflamasi dan obesitas sendiri adalah suatu kelainan akibat inflamasi. Salah satu adipokin yang berperan dalam resisten insulin dan dihasilkan oleh sel lemak adalah $\text{TNF-}\alpha$.

Kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin lebih tinggi dari kadar normalnya yaitu diatas 1,36 pg/ml. Pemberian omega-3 selama 3 bulan dapat mempengaruhi kadar TNF- α remaja obesitas resisten insulin, dalam penelitian ini kadar TNF- α mengalami penurunan bermakna dengan $P=0,032$, jika dipersentasekan penurunannya adalah 37%. Hasil penelitian yang sama pada penderita hipertrigliserida dilakukan oleh Pischon dkk pada tahun 2003 juga menunjukkan penurunan kadar TNF- α setelah pemberian omega-3 selama 14 minggu dari $1,16 \pm 0,07$ menjadi $1,07 \pm 0,07$ (Pischon et al, 2003). Penelitian lainnya oleh Luis dkk di Spanyol pada 2009, penelitian dilakukan pada penderita obesitas sebanyak 30 orang, pemberian omega-3 selama 12 minggu dapat menurunkan kadar serum TNF- α secara bermakna yaitu dari $16,24 \pm 5,5$ pg/dl menjadi $13,3 \pm 5,8$ pg/dl ($p < 0,05$) atau 18,1%. Penelitian lainnya yang dilakukan pada 859 orang sehat oleh Skulas dkk di Penisilvania pada tahun 2010 juga menyatakan bahwa kebiasaan mengkonsumsi omega-3 sangat berhubungan dengan kadar sTNF-R1 dan sTNF-R2, masing-masing $P= 0,03$ dan $P < 0,001$. Selisih rata-rata kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian omega-3 pada penelitian ini adalah sebanyak 4,68 pg/dl. Penelitian Khosroshahi dkk (2012) di Iran yang meneliti efek terapi omega-3 terhadap kadar TNF- α pasien hemodialisa juga menunjukkan selisih bermakna, selisih kadar TNF- α sebelum dan sesudah pemberian omega-3 adalah 4,56 pg/ml, nilai kemaknaan $P = 0,038$. Adanya perbedaan kadar glukosa puasa, insulin puasa dan TNF- α pada penelitian ini tidak tergantung pada IMT, hal yang sama dijelaskan oleh Pischon dkk (2003).

Penelitian ini juga memperlihatkan kadar TNF- α yang sangat tinggi pada beberapa anak. Hal ini tidak diketahui penyebabnya, karena berdasarkan IMT, kadar glukosa puasa, insulin puasa dan HOMA-IR rata-rata hampir sama dengan kadar TNF- α pada anak lainnya. Diduga adanya faktor lain yang mempengaruhi, seperti tingginya kadar FFA. Free Fatty Acid yang tinggi akan menginduksi reaktif oksigen species (IROS), yang merangsang IKK β untuk memproduksi TNF- α .³⁸

Penelitian ini masih memiliki kelemahan, diantaranya jumlah sampel sedikit dan tidak membandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberikan omega-3. Dibutuhkan pula penelitian selanjutnya mengenai dosis dan lama pemberian omega-3.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Rerata kadar glukosa puasa remaja obesitas resisten insulin lebih tinggi dibandingkan kadar normal.
2. Rerata kadar insulin puasa remaja obesitas resisten insulin lebih tinggi
3. Pemberian omega-3 pada remaja obesitas resisten insulin berpengaruh terhadap kadar TNF- α .

7.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka disarankan :

1. Memberikan suplemen omega-3 pada remaja obesitas resisten insulin, sehingga dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin, selanjutnya mencegah terjadinya diabetes melitus.
2. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut baik dalam menentukan dosis omega-3 maupun lama pemberian omega-3.
3. Perlunya dilakukan penelitian yang menggunakan sampel lebih besar, serta membandingkan dengan kontrol yang tidak diberikan omega-3.

DAFTAR PUSTAKA

Algra MH. 2010. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation of neurodevelopmental outcome in fullterm infants. *Nutrients* 2: 790-804.

Anam MS. 2010. Pengaruh intervensi diet dan olahraga terhadap indeks massa tubuh, kesegaran jasmani, hsCRP dan profil lipid pada anak obesitas. [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.

Anderson BM, Ma DW. 2009. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal?. *Lipid in Health and Disease* 1-20.

Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. . 2004. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Science* 106: 635-643.

Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Starlien LH. 1999. Relationship between maternal risk of insulin resistance and the child's muscle membrane fatty acid composition. *Diabetes* 48: 112-116.

Brain Health. 2010. In: *Nutriceutical*. *Nutrients* 2: h.790-804.

Caterina R, Bertolotto A, Madonna R, Scimidt EB. 2007. N-3 Fatty acids in the treatment of diabetic patients. *Diabetic Care* 30: 1012-21.

Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Jane MJ. 1996. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production on diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am Clin Nutr* 63(1): 116-22.

Cole T, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz W.2000.. Establishing a standard definition for childhood overweight and obesity worldwide:international survey. *British Med J* 230: 1240-1243.

Das UN. 2006. Aberrant expression of perilipins and 11- β -HSD-1 as molecular signature of metabolic syndrome x in south east asians. JAPI 54. 634-646.

Das UN. 2003. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent diabetes mellitus?. Euro J Clin Nutr 57:218-223

Das UN. 2002. Is metabolic syndrome x an inflammatory condition. Exp Biol Med 227: 989-997.

Das UN. 2002. Long -chain polyunsaturated fatty acids and diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 75: 780-2.

Das UN 2004. Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor- β to prevent human essential hypertension. Euro J Clin Nutr 58: 195-203.

Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. 2004. n-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity?. Reprod Nutr Rev 44: 289-299.

Donahoo WT, Stephen E, Eckel RH. 2003. The evaluation of dyslipidemia and obesity.in:Hall JE, Nieman JK,editor: handbook of diagnostic endocrinology.Humana Press Totowa 224-26.

Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. 2007. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: Considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA. Current Diabetes Review 3: 198-203.

Edmison J, McCullogh AJ. 2007. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. Clin Liver Dis;11: 75-104.

Edwerb Z. 2007. Evaluationof two supplementation strategies to improve long-chain omega-3 fatty acid status in healthy subjects. Munchen University 1-96.

Elizondo A, Araya J, Rodrigo R, et al. 2008. Effect of weight loss on liver and erythrocyte polyunsaturated fatty acid pattern and oxidative stress status in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Res* 41: 59-68.

Fagot-Compagna A, Pettit DJ, Engelgau MM, et al. 2000. Type 2 diabetes among North American children and adolescents a: an epidemiologic review and health perspective. *Journal Pediatric* 136: 664-72.

FAO/WHO. 2008. Interm summary of conclusion and dietary recommendation on total fat & fatty acids. Expert of the joint FAO/WHO. 1-11.

Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. 2001. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev* 2: 99-106

GenelhuV, et al. 2011. Not all obese subject of multiethnic origin one at similar risk for development of hypertension and type 2 diabetes. *CMR J.* [abstract]

Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. 2008. Are there specific treatments for metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 87: 8-11.

Goran MI. 2001. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. *American J Clin nutrition* 73: 158-69.

Gormaz, Rodrigo JG, Videla R, Beems LA, Megan. 2010. Biosynthesis and bioavailability of long-chain polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease. *Progress in Lipid Research J.* [abstract]

Hamdy SM, Moselly SS, Makhloof AE, Fatty AH. 2007. Cod liver oil in chemically-induced diabetes mellitus in rats. *J Biol Res* 7: 59-65.

Harris RJ. 2004. Nutrition on the 21st century: what is going wrong. *Arch Dis Child* 89: 154-158.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carrol MD, Curtin LR, Flegal KM 2004;. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 291: 2847-50.

- Hussein J, Motafa E, El-Waseef M, El-Khayat Z, Badawy E, Medhat D 2011. Effect of omega-3 fatty acids on erythrocyte membrane in diabetic rats. *Macedonian J Med Sciences* 4: 234-9.
- Jonhson S, Sakia N. 2009. Fatty acids profile of edible oils and fats in India. *CSE*: 1-30.
- Kahn HS, Cheng YJ, Thomson TJ, et al. 2009. Lipid overflow is an early-stage predictor of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 169: S1.
- Kaiser HJ. 2004. The role of media in childhood obesity. *Henry J Kaisier Family Foundation* 2-10.
- Kersshaw EE, Flier JS. 2004. Adipose issue as an endocrine organ, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89:2548-2556
- Klein S, Romijn JA. 2008. Obesity. in: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editor: *Williams textbook of endocrinology*. 11 th ed. Saunders.: h.1570.
- Kochikuzhyil BM. 2009. Evaluation of dyslipidemic effect of dietary vegetable ods under stress and non stress conditions in normal and diabetic rats. [dissertation]. India : Rajib Ghandi University.
- Kotroshahi H, et al. 2012. Effect of treatment with omega-3 fatty acids on C-reactive protein and tumor necrosis factor-alfa in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 23: 500-6.
- Lestari R. 2011. Hubungan nilai homeostasis model assessment of insulin resistance dengan acanthosis nigricans dan tekanan darah pada remaja obesitas di Kota Padang. [thesis]. Ilmu Kesehatan Anak: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS. M Djamil.
- Lokesh. 2008.. Clinical and biochemical profile of metabolic syndrome following acute myocardial infarction. [dissertation]. Medical College Davangene.

Luis DA, et al. 2009. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia: an open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13: 51-55.

Masson VR, Lucas A, Gueugneau AM, et al. 2008. Long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids prevent metabolic and vascular disorders in fructose-fed rats. *J Nutr* 138: 1915-1922.

Masterton GS, Pleuris JN, Hayes DC. 2009. Review article: omega-3 fatty acids a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 10: 1365-2036.

Mayman GA, Evans W, Restrepo H, Hutchins HL, Sears B. 2005. Effect of fish oil supplementation on metabolic syndrome and inflammatory parameters during the use of low glycemic load diets in the treatment of pediatric obesity. Communication annual scientific meeting of American Diabetic Association.

McCowen KC, Chow JC, Smith RJ. 1993. Leptin signaling in the hypothalamus of normal rat *in vivo*. *Endocrinology* 139(11): h.4442-45.

Mojila WA, Pencharz J, Grossman J, Khanna P. 2004. Effect of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Agency for Healthcare Research and Quality* 4: 1-62.

Mollard RC, Gillam ME, Wood TM, Taylor CG, Weiler HA. 2005. (n-3) fatty acids reduce the release of prostaglandin E₂ from bone but do not affect bone mass in obese (fa/fa) and lean Zucker Rats. *J Nutr* 135: 499-504.

Mu H. 2008. Bioavailability of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids from foods. *Agro Food Industry hi-tech* 19: 24-26.

Nobili V, Bedogni G, Aksi A, et al. 2011. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver but content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double blind randomized controlled clinical trial. Arch Dis Child 2-4.

Philip C et al. 2006. Early nutrition and immunity-progress and perspectives. British J of Nutrition 96: 774-790.

Pischon et al. 2003. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. Circulation 108: 155-160.

Pischon T, Hankinson SE, Horemisligd G, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. 2003. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory marker among us men and women. Circulation 155-159.

Reed K. 2011. Nutrition mythbusters. SECO 6.

Rosenbaum M, Leibel RL. 1998. The physiology of body weight regulation: Relevance to the etiology of obesity in children. Pediatric 101: 525-35.

Schipper OJG, Groot RHM, Jolles J, Boxtel MJ. 2010.. Fish consumption, not fatty acid status, is related to quality of life in a healthy population. ISSFAL. [abstract]

Simpson MJA. 2004. Omega-3 DHA and its importance in human nutrition. Nu Mega Ingredients 1-78.

Skulas AC, kris PM, Harris WS, Heuvel JP, Wagner PR, West SG. 2010. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. Am J Clin Nutr 1-9.

Teodorescu LA. 2007. The interactive affects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid methylmercury on the cardiovascular system. [dissertation]. Alabama: Auburn University.

Twinn F, Ozanne SE. 2006. Mechanism by with poor early growth programs type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. Elsvier 234-243.

Umar H. 1998. Metode penelitian untuk skripsi dan tesis bisnis. Gramedia Jakarta.

Verduci E, et al. 2009. The relationship of insulin resistance with SNP 276G>T at adiponectin gene and plasma long-chain polyunsaturated fatty acids in obese children. *Pediatric research* 66:346-8.

Verduci E, Seaglioni S, Agosonic. 2009. The relationship of insulin resistance with SNP 276 G>T at adiponectin gene and plasma long-chain polyunsaturated fatty acids in obese children. *Pediatric Research*. 66(3): 346-348.

Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. 2008. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular and Clinical Pharmacology Program* 555-558.

Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. 2008. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Molecular and Clinical Pharmacology Program* 1499-1504

Volport D. 2011. Fish oil and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) study. *Midline Plus*. 1-5.

Wang Y, Lobstein T. 2006 Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 1: 11-25.

Youngren. .2007. Regulation of insulin respotor function. *Cell mol life sci* 64: 873-891.

FORMULIR DATA PENELITIAN

PENGARUH PEMBERIAN OMEGA-3 TERHADAP KADAR TNF- α PADA
REMAJA OBESITAS RESISTEN INSULIN

A. IDENTITAS SUBJEK PENELITIAN

1. Nama Responden : NICO FERNANDES (NF)

2. Tanggal lahir : 9-11-1996

3. Nama Ayah : YUSRIUSWIN, N. H.

Pendidikan Ayah : S1 KEPERAWATAN umur 40 th.

Pekerjaan Ayah : PNS

4. Nama Ibu : SYOFNI NARTI

Pendidikan Ibu : SMA umur 35 th.

Pekerjaan Ibu : Rumah Tangga

5. Alamat lengkap : Komplek Mega Permata I
Blok K3/10 Kayu Kulek
Desa Budyat Pdg

Telp/HP : 0813940000189

B. DATA SUBJEK PENELITIAN

1. Nama : NICO FERNANDO

2. Jenis Kelamin : Laki-laki / ~~Perempuan~~

3. Berat badan

4. Tinggi badan : 94kg.

5. IMT : 166 cm³.

120/80 mmHg

o Diabetes dalam keluarga : ☒ 1. Ya 2. Tidak

Bila ya, siapa : 1. Ayah 2. Ibu 3. Saudara kandung 4. Kakek pihak ayah 5. Kakek pihak ibu 6. Nenek pihak ayah 7. Nenek pihak ibu 8. Paman pihak ayah 9. Paman pihak ibu 10. Bibi pihak ayah

o Obesitas dalam keluarga : ☒ 1. Ya 2. Tidak

Bila ya, siapa : ① Ayah 2. Ibu ③ Saudara kandung ④ Kakek pihak ayah 5. Kakek pihak ibu 6. Nenek pihak ayah 7. Nenek pihak ibu 8. Paman pihak ayah 9. Paman pihak ibu 10. Bibi pihak ayah 11. Bibi pihak ibu

- o Apakah mengkonsumsi obat yang mempengaruhi metabolisme glukosa? (biguanid, insulin, thiazolidinones)

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

- o Apakah menderita penyakit ; diabetes , keganasan, autoimun, peradangan akut, penyakit kelenjar tiroid?

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

- o Apakah obat yang dapat menurunkan kadar lemak seperti statin, fibrat

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

- o Apakah terdapat *acanthosis nigricans*

Derajat 3 dan 4

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

Ukuran : 10 cm

Lp : 100

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

- Apakah Anda banyak makan bahan makanan di rumah?

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

- Apakah anda saat ini mengikuti prog. latihan fisik

: ☒ 1. Ya 2. Tidak

PERSETUJUAN RESPONDEN

Saya telah membaca informasi mengenai penelitian ini. Saya mengerti tujuan dan manfaat dari penelitian. Saya setuju untuk dilakukan segala tindakan yang disebutkan sebelumnya terhadap anak saya.

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : NICO FERNANDO

Umur : 16 tahun

Alamat : Jl. Adungga Rm 1042
Padang

adalah orang tua/wali dari :

Nama : Agungudin, S. M.

Umur : 45 tahun

Pengantar ini memberi izin anak saya untuk dapat mengikuti prosedur penelitian seperti yang disebutkan di atas.

Demikian surat ini saya buat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Adang, 1 Maret 2022

Agungudin, S. M.



KOMITE ETIKA PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127
Telepon: 0751 31746 Fax : 0751 32838 No. Reg : 036/KNEP/2008
e-mail: fk2unand@pdg.vision.net.id

No: 107/KEP/FK/2011

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azasi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:

The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

Pengaruh Pemberian Omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resisten insulin

Nama Peneliti Utama : Rismalisa Fitri
Name of the Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.
and recommended the above research protocol.

Padang, 21 Nopember 2011

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

Ketua
Chairperson

Dr. dr. Masrul, MSc, Sp.GK
NIP. 1956 1226 1987 101 001



Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001



PROGRAM PASCA SARJANA
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I COMBINED DEGREE
ILMU KESEHATAN ANAK, S2 BIOMEDIK
FAK. KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS PADANG

RSU Dr. M. Djamil, Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127, Telp (0751) 37913 Fax. (0751) 811179
E-mail : ika_andalas@yahoo.com



Nomor : 379/PPDS/IKa/XI/2011
Lampiran : Satu rangkap usulan penelitian
Perihal : Izin penelitian

Padang, 15 November 2011

Kepada Yth ;
Kepala Dinas Pendidikan Kota Padang
Di

Tempat

Dengan hormat,
Bersama ini kami sampaikan kepada Bapak bahwa :

Nama : Dr. Rismalisa Fitri
Pekerjaan : Residen Ilmu Kesehatan Anak FK Unand/RS Dr. M. Djamil Padang

Akan mengadakan penelitian untuk Tesis bidang Ilmu Kesehatan Anak dengan judul :
" Pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF- α pada remaja obesitas resistensi insulin " Penelitian ini meliputi wawancara terhadap orang tua (wali murid) dan pemeriksaan kadar TNF- α pada anak yang dilaksanakan pada bulan Desember s/d April 2012.

Untuk itu kami mohon kesediaan Bapak memberikan izin dalam rangka pelaksanaan kegiatan tersebut.

Atas perhatian Bapak kami ucapkan terima kasih.

KPS PPDS Ilmu Kesehatan Anak
FK Unand/ RS. Dr. M. Djamil Padang


Dr. Gustina Lubis/Sp.A(K)
NIP. 195209111981032001

Tembusan :

1. Dekan FK Unand
2. Direktur RS. DR. M. Djamil Padang
3. Kepala Dinas Pendidikan Provinsi Sumatera Barat
4. Kepala Sekolah ybs
5. Arsip



PEMERINTAH KOTA PADANG DINAS PENDIDIKAN

Jalan Tar. Malaka Teip. (0751) 21554-21825 Website : <http://www.diknas-padang.org>

IZIN PENELITIAN

Nomor : 900^{K330} /DP/KPMP.2/2011

Kepala Dinas Pendidikan Kota Padang berdasarkan Surat KPPS PPDS Ilmu Kesehatan Anak Universitas Unand /RS Dr.M.Djamil Padang Nomor 379/PPDS/IKA.XI/2011 tanggal 15 November 2011 perihal izin penelitian, pada prinsipnya dapat memberikan izin tersebut kepada:

Nama/NIM : Dr.Rismalisa Fitri
Pekerjaan : Residen Ilmu Kesehatan Anak FK Unand/RS Dr.M.Djamil Padang
Lokasi : SMA N 8, SMAN 12, SMA Adabiah, SMA PGRI 1 Padang
Judul : "Pengaruh pemberian omega-3 terhadap kadar TNF-a pada remaja obesitas resistensi insulin"
Jadwal : Desember 2011 s/d April 2012

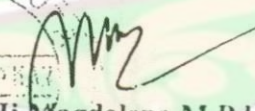
Dengan ketentuan:

1. Selama kegiatan berlangsung tidak mengganggu proses belajar mengajar.
2. Setelah selesai melakukan pengumpulan data penelitian agar memberikan laporan 1 rangkap ke Dinas Pendidikan Kota Padang Up. Bidang Program dan Kajian Peningkatan Mutu Pendidikan.
3. Kegiatan tersebut dilaksanakan di luar jam belajar siswa.

Demikian agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 1 Desember 2011

a.n. Kepala,
Kabid PKPMP,


Dra.Hj. Magdalena.M.Pd
NIP.19621207 198303 2 005

Sebaran:

1. Bapak Kepala Dinas Pendidikan Pemuda dan Olahraga Provinsi Sumatera Barat
2. Bapak Walikota Padang (Sebagai Laporan)
3. KPPS PPDS Ilmu Kesehatan Anak/FK Unand/RS.Dr.M.Djamil Padang
4. Kepala SMA SMA N 8, SMAN 12, SMA Adabiah, SMA PGRI 1 Padang
5. Yang bersangkutan



PEMERINTAH KOTA PADANG
DINAS PENDIDIKAN

Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 8 Padang

Jln. Adinegoro KM 18 Kayu Kalek Telp (0751) 480336

SURAT KETERANGAN IZIN PENELITIAN

Nomor : 423 /185 /SMA.8 /2012

Yang bertanda tangan di bawah ini Kepala Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 8 Padang menerangkan bahwa :

Nama : dr.Rimalisa Fitri
Instansi : Bagian Ilmu Kesehatan Anak
RSUP Dr.M.Djamil Padang

Telah melaksanakan penelitian di SMA Negeri 8 sesuai dengan jadwal yang telah ditentukan dengan judul:

Judul : Pengaruh Pemberian Omega-3 terhadap Kadar TNF-a pada Remaja Obesitas Resistensi Insulin
Tempat : SMA Negeri 8 Padang
Waktu : 9 Maret 2012

Demikianlah surat keterangan ini dibuat, untuk dapat dipergunakan oleh yang bersangkutan.

Padang, 20 Maret 2012
Kepala,



Dra. Nancy Sylfia,MSi
NIP. 19650608 198903 2 005
PJS NO: 800/756/DP.Sekre-3/2012
Tanggal:1 Februari 2012



YAYASAN PENDIDIKAN PGRI PADANG
NIMATERRA KARAT

Terakreditasi "B"
Jl. Jend. Sudirman No. 1 A Padang, Telepon : (0751) 34311 Fax (0751) 34311

LEMBAR DISPOSISI
(Jangan terlepas dari surat)

Surat dari : Program Posca Sarjana Fak. Kependidikan UNPAD	Diterima Tanggal: 4 Feb 2012
Tanggal Surat : 04 Januari 2012	Nomor Urut : 105
Nomor Surat : 344/RPDS/IKA/I/2012	Diteruskan kepada : * Kepala Sekolah * Wk. BK * Wk. BK
Pokok isi surat: izin penelitian yang digunakan untuk tesis dg judul "Pengaruh pemberian omega 3 terhadap kester TVP & resiko obesitas resistensi insulin"	
Isi Disposisi : 1. Mohon petunjuk. 2. Mohon penjelasan judul Penelitian dg kepala sekolah 3. Dapat di lakukan Penelitian ini Berman BK	
Tanggal dan Paraf/Tanda Tangan	
* Tgl 4 Feb 2012 * Tgl 7 Februari 2012 * Tgl	* * *

Ibu Jumi BK kls XI (2) siang
Non Olati BK kls X (1) Koto Tinggi
Pagi dan Sore



**YAYASAN SYARIKAT OESAHA ADABIAH PADANG
SEKOLAH MENENGAH ATAS (SMA) ADABIAH
(Status disamakan)**

Jl. Jati Adabiah No. 1 Padang Telp. (0751) 28553 Fax. (0751) 26727

SURAT KETERANGAN

No:420/ 202. SMA.ADB/C-2011

Yang bertanda tangan di bawah ini Kepala SMA Adabiah Padang, menerangkan bahwa :

Nama : Dr. RISMALISA FITRI

Program Studi : PPDS IKA RSUP Dr. M.Jamil Padang/ FK Unand

Dengan ini kami izinkan untuk melakukan penelitian di SMA Adabiah Padang pada bulan Desember s/d April 2012 dengan judul " Pengaruh Pemberian Omega-3 Terhadap Kadar TNF α Pada Remaja Obesitas Resisten Insulin".

Demikianlah surat keterangan ini kami berikan agar dapat dipergunakan untuk seperlunya.

Padang, 15 Desember 2011

Kepala
SMA
SEKOLAH MENENGAH
ATAS
ADABIAH DISAMPAIKAN
KODYA PADANG
* PADANG 1381-E-08

Elida S.Pd.MM

**Biomedical Laboratory
University of Andalas
Medical Faculty**

Jl. Perintis Kemerdekaan, PO.Box 49, Padang 25127
West Sumatera - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id



**Laboratorium Biomedik
Universitas Andalas
Fakultas Kedokteran**

Jl. Perintis Kemerdekaan, PO.Box 49, Padang 25127
Sumatera Barat - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdg.vision.net.id

SURAT KETERANGAN

No: 039/H16.2/Lab.Biomedik/2012

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Prof.Dr.dr.Hj. Yanwirasti, PA
Jabatan : Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang

Menerangkan bahwa :

Nama : dr. Rismalisa Fitri
Instansi : Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UNAND

Telah melakukan penelitian dengan judul **"Pengaruh pemberian Omega-3 terhadap kadar TNF- α pada Remaja Obesitas Resistensi Insulin"** dengan menggunakan metoda Elisa sesuai dengan sampel yang telah kami terima dan telah menyelesaikan semua administrasi terkait di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Demikian surat keterangan ini saya buat dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 27 Juli 2012
Ketua Laboratorium Biomedik
Fakultas Kedokteran Unand



(Prof. Dr. dr. Hj. Yanwirasti, P.A)

NIR 1913093018/23032001

**Biomedical Laboratory
University of Andalas
Medical Faculty**

Perintis Kemerdekaan. P.O.Box 49, Padang 25127
West Sumatera - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdj.vision.net.id



**Laboratorium Biomedik
Universitas Andalas
Fakultas Kedokteran**

Jl. Perintis Kemerdekaan. P.O.Box 49, Padang 25127
Sumatera Barat - Indonesia
Phone : +62 751 31746 Fax : +62 751 39844
e-mail : fkunand@pdj.vision.net.id

SURAT KETERANGAN

No: 039/H16.2/Lab.Biomedik/2012

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Prof.Dr.dr.Hj. Yanwirasti, PA
Jabatan : Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang

Menerangkan bahwa :

Nama : dr. Rismalisa Fitri
Instansi : Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UNAND

Telah melakukan penelitian dengan judul **"Pengaruh pemberian Omega-3 terhadap kadar TNF- α pada Remaja Obesitas Resistensi Insulin"** dengan menggunakan metoda Elisa sesuai dengan sampel yang telah kami terima dan telah menyelesaikan semua administrasi terkait di Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Demikian surat keterangan ini saya buat dan dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, 27 Juli 2012

Ketua Laboratorium Biomedik
Fakultas Kedokteran Unand



(Prof.Dr.dr.Hj. Yanwirasti.P.A.)

NID 194309301823032001

ol
ime 03/14/2000 14:31:15

cian

D

r Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 25.5'

r Model # xMark

r Serial # 10108

r Version # 2.02.05

ents

Standard Data Set from Current Experiment

Fit $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$

30%: $X = 71,648 / 161,476 / 251,304$ $Y = 0,471 / 1,168 / 1,865$

pt: $-0,084 (+/-0,077)$, slope: $0,008 (+/-0,001)$

,090, RMS=0,150, $r^2=0,977$

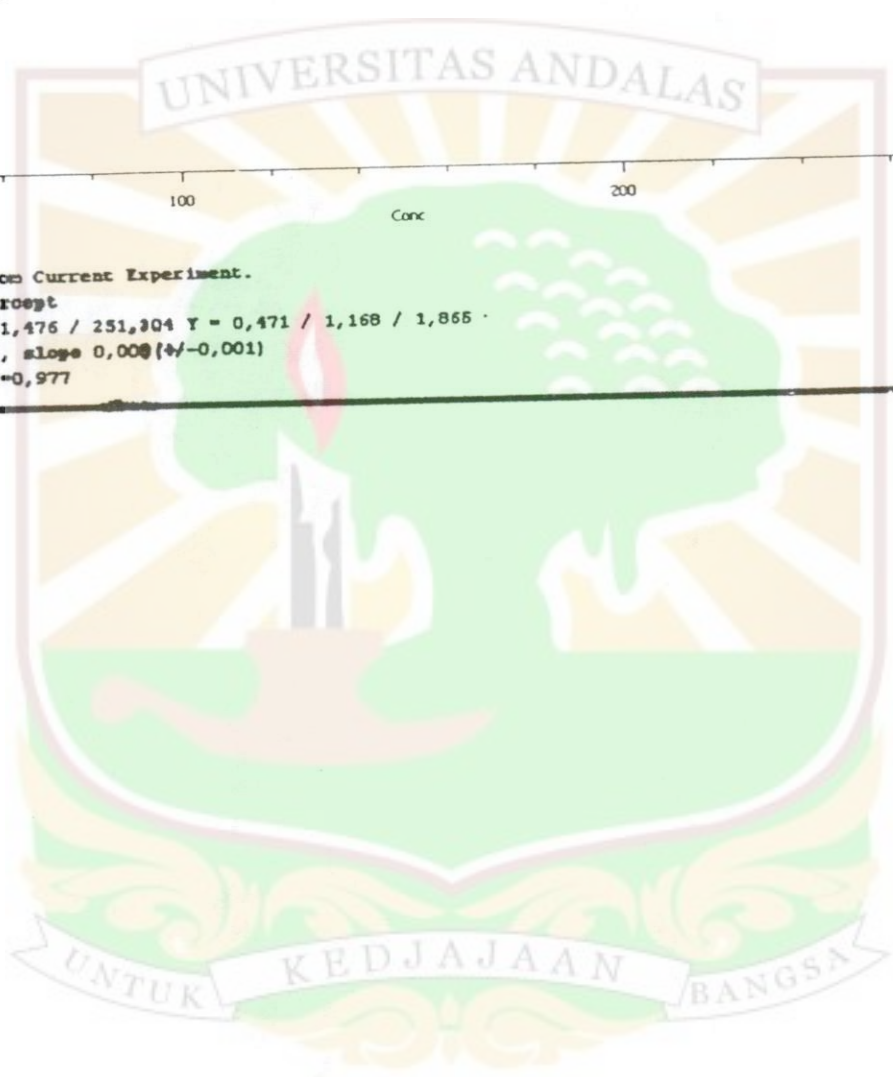
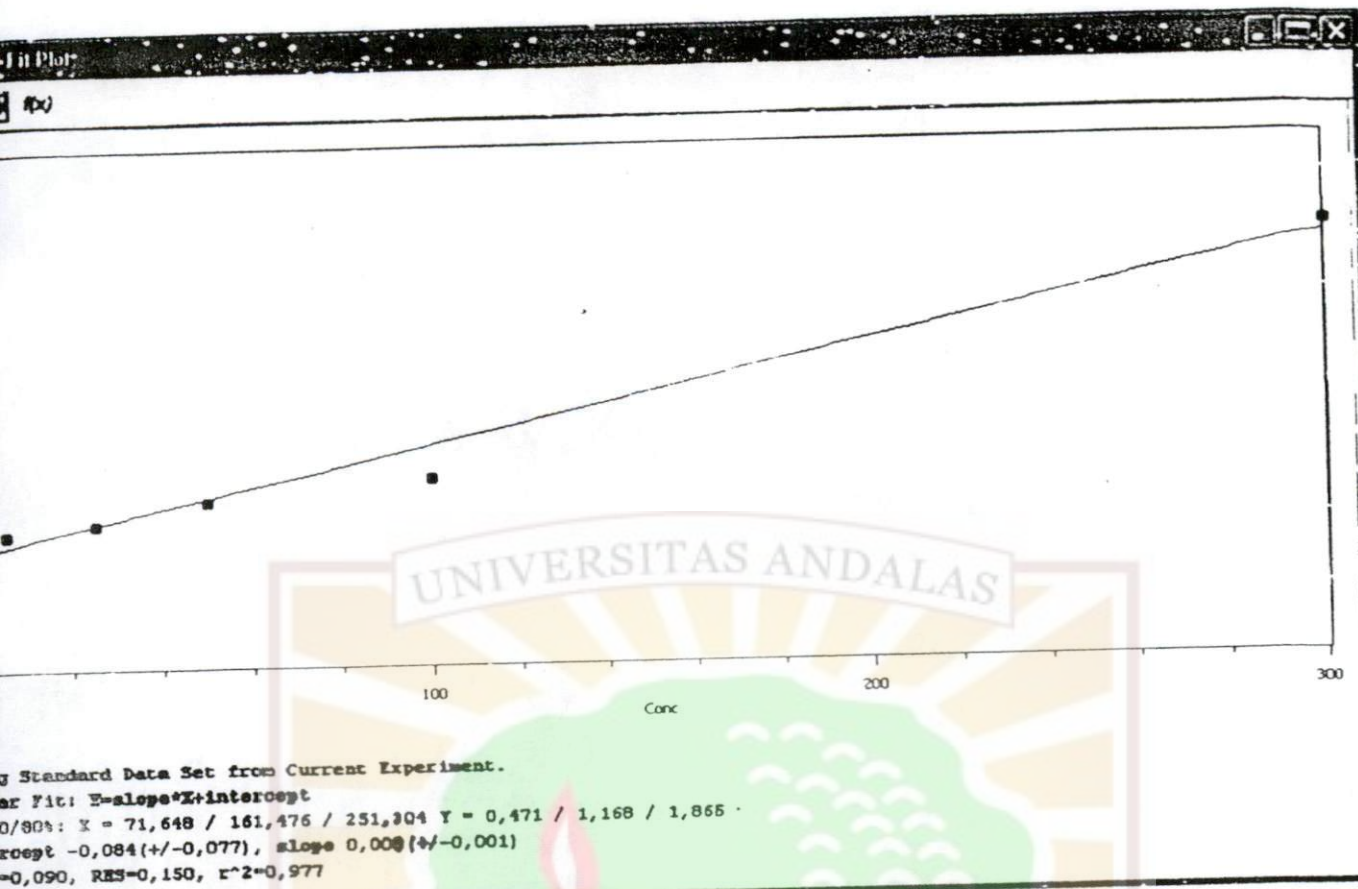
ards Report:

#	Conc	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
	0	A1	0,007	0,007	(*)	(*)
	5	B1	0,052	0,052	(*)	(*)
	25	C1	0,115	0,115	(*)	(*)
	50	D1	0,275	0,275	(*)	(*)
	100	E1	0,439	0,439	(*)	(*)
	300	F1	2,329	2,329	(*)	(*)

alysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc	SD (Conc)
S01	A2	0,074	0,074	20,403	(*)
S02	B2	0,050	0,050	17,308	(*)
S03	C2	0,034	0,034	15,245	(*)
S04	D2	0,068	0,068	19,629	(*)
S05	E2	0,092	0,092	22,724	(*)
S06	F2	0,026	0,026	14,213	(*)
S07	G2	0,029	0,029	14,600	(*)
S08	H2	0,027	0,027	14,342	(*)
S09	A3	0,074	0,074	20,403	(*)

S10	B3	0,041	0,041	16,147	(*)
S11	C3	0,055	0,055	17,953	(*)
S12	D3	0,115	0,115	25,690	(*)
S13	E3	0,111	0,111	25,174	(*)
S14	F3	0,048	0,048	17,050	(*)
S15	G3	0,102	0,102	24,013	(*)
S16	H3	0,044	0,044	16,534	(*)
S17	A4	0,096	0,096	23,240	(*)
S18	B4	0,041	0,041	16,147	(*)
S19	C4	0,071	0,071	20,016	(*)
S20	D4	0,119	0,119	26,206	(*)
S21	E4	0,061	0,061	18,726	(*)
S22	F4	0,018	0,018	13,181	(*)
S23	G4	0,053	0,053	17,695	(*)
S24	H4	0,103	0,103	24,142	(*)
S25	A5	0,086	0,086	21,950	(*)
S26	B5	0,046	0,046	16,792	(*)
S27	C5	0,035	0,035	15,374	(*)
S28	D5	0,042	0,042	16,276	(*)
S29	E5	0,077	0,077	20,790	(*)
S30	F5	0,046	0,046	16,792	(*)
S31	G5	0,050	0,050	17,308	(*)
S32	H5	0,051	0,051	17,437	(*)



Lampiran : Hasil Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

No Sampel	GDR (mg/dl)	GDR (mmol/L)
1	92.3	5.13
2	92.5	5.14
3	92.7	5.15
4	102.7	5.71
5	84.6	4.70
6	91.26	5.07
7	90.3	5.02
8	76.9	4.27
9	87.5	4.86
10	80.3	4.46
11	67.7	3.76
12	82.7	4.59
13	76.5	4.25
14	75	4.17
15	89.8	4.99
16	91.8	5.10
17	144.2	8.01
18	84.9	4.72
19	87.4	4.86
20	83.3	4.63
21	78.2	4.34

col

Time

04/10/2000 16:44:33

nician

ID

er Setup Endpoint Single 450.0rim Mix off Temp 26.4

er Model # xMark

er Serial # 10108

er Version # 2.02.05

nents

Standard Data Set from Current Experiment.

r Fit: $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$ /80%: $X = 188,628 / 479,179 / 769,729$ $Y = 0,349 / 0,778 / 1,206$

ept: 0,071 (+/-0,029), slope: 0,001 (+/-0,000)

0,017, RMS=0.058, $r^2=0,990$

Standards Report:

#	Conc	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
	15.6	G1	0,064	0,064	(*)	(*)
	31.2	F1	0,064	0,064	(*)	(*)
	62.5	E1	0,148	0,148	(*)	(*)
	125	D1	0,278	0,278	(*)	(*)
	250	C1	0,485	0,485	(*)	(*)
	500	B1	0,894	0,894	(*)	(*)
	1000	A1	1,491	1,491	(*)	(*)

Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc	SD (Conc)
S01	A2	0,083	0,083	7,823	(*)
S02	G4	0,103	0,103	21,397	(*)
S02X	B2	0,086	0,086	9,859	(*)
S04	A5	0,093	0,093	14,610	(*)
S05	B5	0,083	0,083	7,823	(*)
S07	C2	0,078	0,078	4,430	(*)
S08	D2	0,072	0,072	0,357	(*)
S10B	F3	0,100	0,100	19,361	(*)

S11	C5	0,085	0,085	9,181	(*)
S11B	G3	0,112	0,112	27,505	(*)
S11X	H4	0,172	0,172	68,227	(*)
S12	D5	0,074	0,074	1,715	(*)
S13B	G6	0,109	0,109	25,469	(*)
S14B	H6	0,087	0,087	10,538	(*)
S15	E5	0,083	0,083	7,823	(*)
S15B	H3	0,086	0,086	9,859	(*)
S16	E2	0,090	0,090	12,574	(*)
S16B	A4	0,080	0,080	5,787	(*)
S17	F5	0,093	0,093	14,610	(*)
S17B	A7	0,075	0,075	2,394	(*)
S18	G5	0,108	0,108	24,791	(*)
S18B	B4	0,106	0,106	23,433	(*)
S19	H5	0,083	0,083	7,823	(*)
S19B	B7	0,079	0,079	5,108	(*)
S1B	A3	0,082	0,082	7,144	(*)
S20B	C4	0,124	0,124	35,650	(*)
S21B	C7	0,082	0,082	7,144	(*)
S22	F2	0,115	0,115	29,541	(*)
S22B	D7	0,090	0,090	12,574	(*)
S23	A6	0,137	0,137	44,473 ^{25,462}	(*)
S24	B6	0,126	0,126	37,007	(*)
S25	C6	0,092	0,092	13,931	(*)
S25B	D4	0,084	0,084	8,502	(*)
S26	D6	0,089	0,089	11,895	(*)
S26B	E4	0,087	0,087	10,538	(*)
S27	E6	0,089	0,089	11,895	(*)
S27B	F4	0,148	0,148	51,939	(*)
S28	G2	0,117	0,117	30,899	(*)
S32	H2	0,087	0,087	10,538	(*)
S4B	B3	0,082	0,082	7,144	(*)

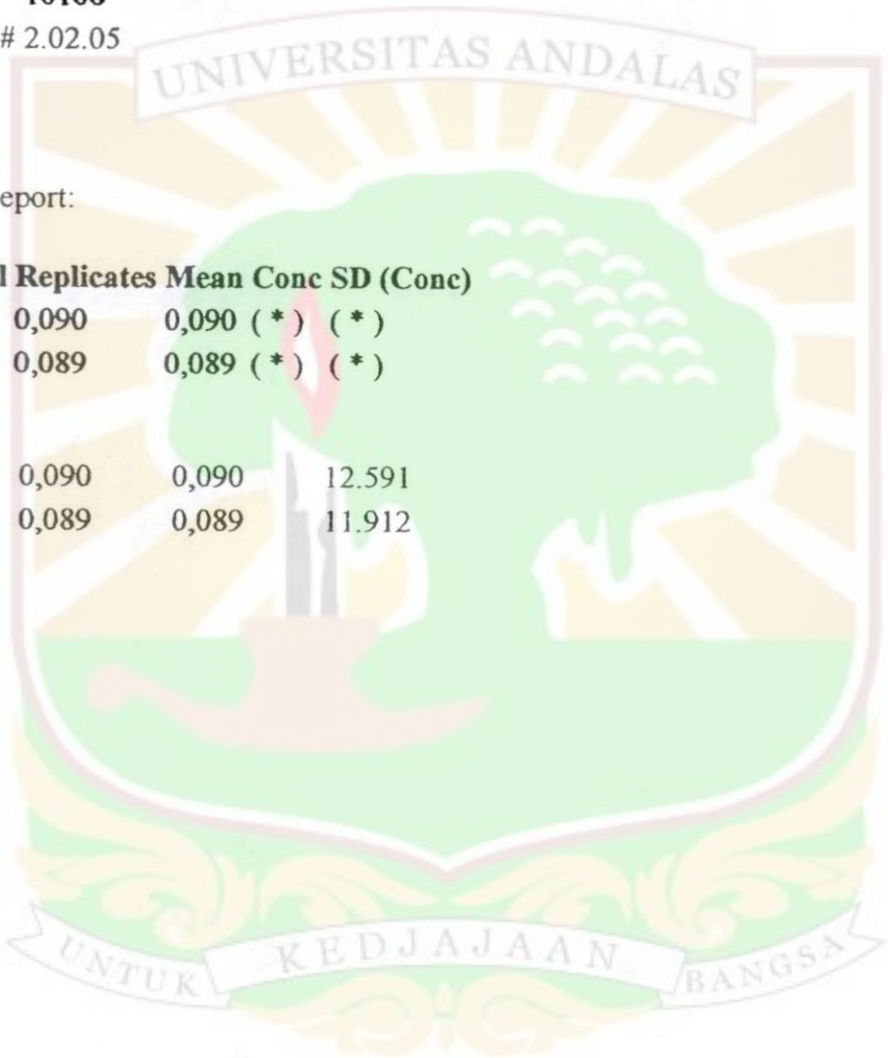
S5B	C3	0,079	0,079	5,108	(*)
S6B	D3	0,111	0,111	26,827	(*)
S8B	E3	0,097	0,097	17,325	(*)
S9B	F6	0,084	0,084	8,502	(*)

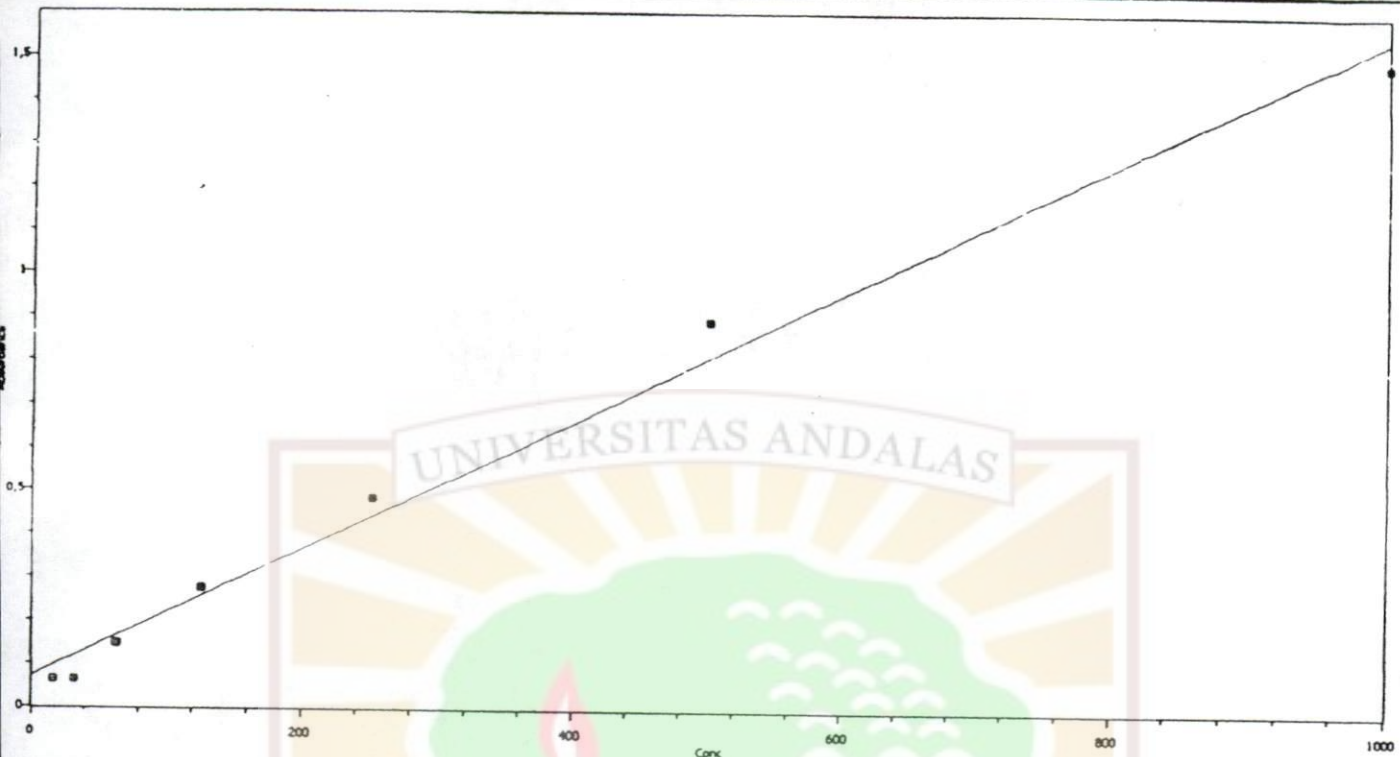


Title
Protocol
Date/Time 04/24/2000 14:26:51
Technician
Plate ID
Unit
Reader Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 25.3
Reader Model # xMark
Reader Serial # 10108
Reader Version # 2.02.05
Comments

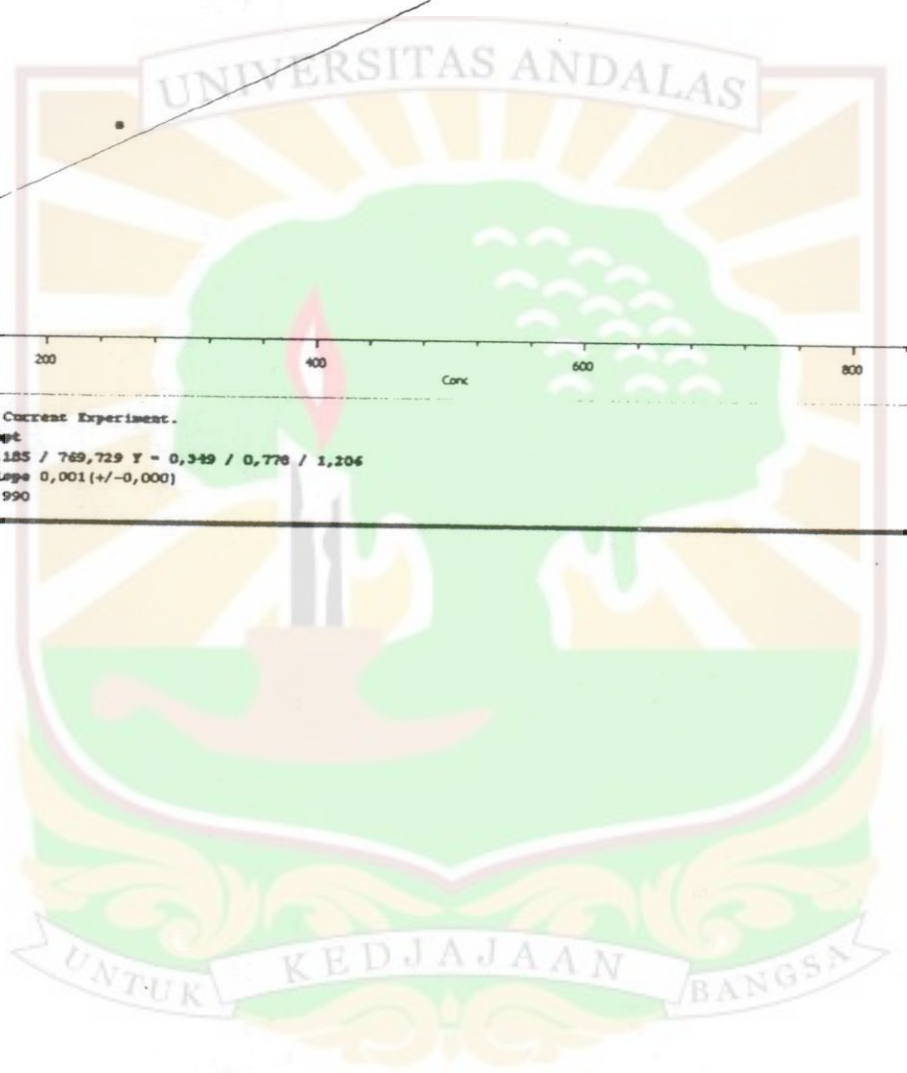
Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean Conc	SD (Conc)
MONIK	A1	0,090	0,090 (*)	(*)
NANDA	B1	0,089	0,089 (*)	(*)
S16	E2	0,090	0,090	12.591
S27	E6	0,089	0,089	11.912





Using Standard Data Set from Current Experiment.
 Linear Fit: $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$
 $Y = 0.00145X + 0.071$
 Slope: 0.00145 ± 0.0001 , Intercept: 0.071 ± 0.029 , $r^2 = 0.990$



ocol
Time 07/25/2012 16:39:01
nician
a ID

der Setup , Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 24.4
der Model # xMark
der Serial # 10108
der Version # 2.02.05
ments

g Standard Data Set from Current Experiment.
ar Fit: $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$
0/80%: $X = 121,639 / 305,366 / 489,094$ $Y = 0,288 / 0,659 / 1,030$
cept: 0.043 (+/-0,015), slope: 0,002 (+/-0,000)
0,005, RMS=0,031, $r^2=0,996$

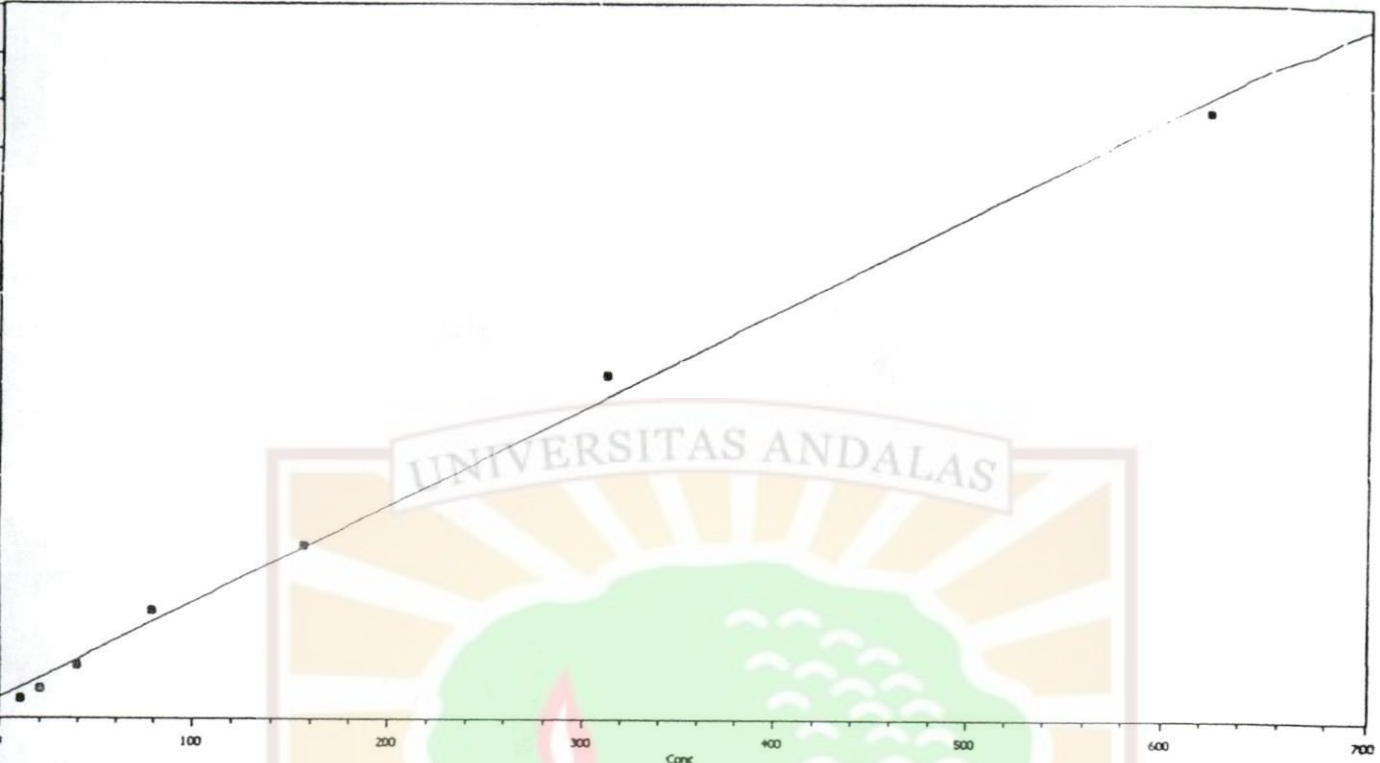
Standards Report:

#	Conc	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
	9.765625	G1	0,041	0,041	(*)	(*)
	19.53125	F1	0,061	0,061	(*)	(*)
	39.0625	E1	0,111	0,111	(*)	(*)
	78.125	D1	0,226	0,226	(*)	(*)
	156.25	C1	0,365	0,365	(*)	(*)
	312.5	B1	0,721	0,721	(*)	(*)
	625	A1	1,277	1,277	(*)	(*)

Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc	SD (Conc)
DE ARWIN	E5	0,045	0,045	1,136	(*)
ANGGA	C6	0,048	0,048	2,623	(*)
BIMA	D6	0,046	0,046	1,632	(*)
DESI	D4	0,061	0,061	9,064	(*)
EZA	B6	0,047	0,047	2,127	(*)
FADIAH	A5	0,069	0,069	13,028	(*)
FALDO	B5	0,055	0,055	6,091	(*)
GENTA	H5	0,052	0,052	4,605	(*)

GINA	D5	0,043	0,043	0,145	(*)
HAFI INDRA	F5	0,061	0,061	9,064	(*)
LORA	H4	0,074	0,074	15,505	(*)
M ARIF	C5	0,062	0,062	9,560	(*)
M RIDHO	G6	0,051	0,051	4,109	(*)
MEIZOLA	F4	0,057	0,057	7,082	(*)
MONIKA	F6	0,057	0,057	7,082	(*)
NANDA	G4	0,061	0,061	9,064	(*)
NANDA PGRI	E4	0,050	0,050	3,614	(*)
KO FERNANDO	E6	0,058	0,058	7,578	(*)
RISYA	G5	0,054	0,054	5,596	(*)
RONAL	A6	0,055	0,055	6,091	(*)
SILVIA BARU	C4	0,057	0,057	7,082	(*)
SYLVIA LAMA	B4	0,075	0,075	16,001	(*)
ALAMSYAH	E3	0,066	0,066	11,541	(*)
X-ALYA	C2	0,079	0,079	17,983	(*)
ARIF PBIDADI	C3	0,134	0,134	45,235	(*)
X-ARSEL	G3	0,054	0,054	5,596	(*)
X-EGGEL	F2	0,074	0,074	15,505	(*)
RA SETIAWAN	H3	0,059	0,059	8,073	(*)
SUSRINAWATI	A3	0,061	0,061	9,064	(*)
X-HAIKAL	A2	0,103	0,103	29,875	(*)
X-IQBAL	D3	0,065	0,065	11,046	(*)
X-M FIKRI	B2	0,066	0,066	11,541	(*)
X-M RAFIQ	F3	0,072	0,072	14,514	(*)
NATASYA	H2	0,081	0,081	18,974	(*)
X-PIPIT	A4	0,061	0,061	9,064	(*)
HMAD FIRDA...	G2	0,079	0,079	17,983	(*)
X-SARAH	D2	0,054	0,054	5,596	(*)
X-SISKA	B3	0,061	0,061	9,064	(*)
X-WINDA	E2	0,065	0,065	11,046	(*)



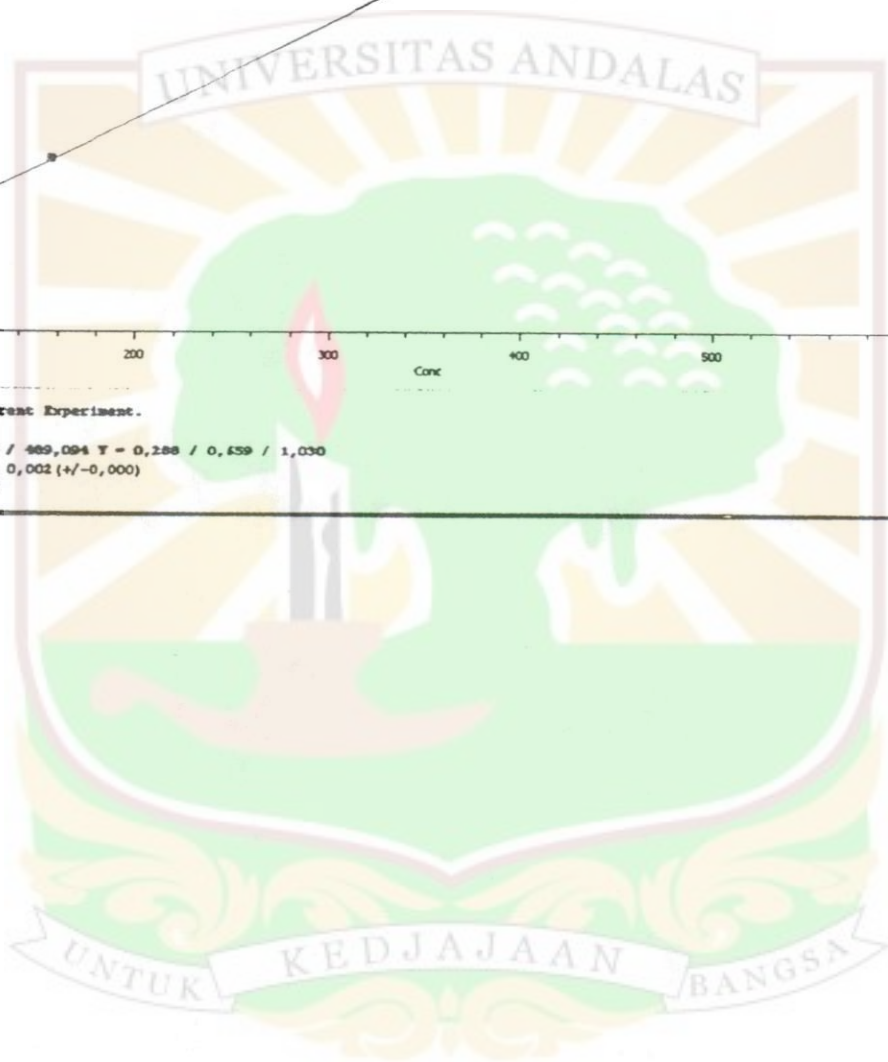
Standard Data Set from Current Experiment.

Fit: $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$

Statistics: $X = 121.639 / 305.364 / 469.094$ $Y = 0.288 / 0.659 / 1.030$

Intercept $0.043 (+/-0.015)$, slope $0.002 (+/-0.000)$

RES=0.031, $r^2=0.996$



TABEL INDUK PENELITIAN

No	Inisial	Asal Sekolah	Umur (Th,bl)	BB (kg)	TB (cm)	BMI (kg/m ²)	L/P	Glukosa (mmol/l)	Insulin (μl/ml)	HOMA-IR	TNFα 1 (pg/ml)	TNFα 2 (pg/ml)	TNFα 1 - TNFα 2
1	AA	SMA 8	16.2	84	167	30.11	L	4.99	15.374	3.4	7.823	1.704	6.119
2	AG	ADABIAH	16.1	90.2	166.6	32.8	L	5.15	31.164	7.13	5.108	3.934	1.174
3	BM	ADABIAH	15.8	90.4	166.3	32.87	L	5.14	25.75	5.88	11.895	2.442	9.453
4	DS	SMA 8	16.5	78.2	153.4	33.41	P	4.17	24.142	4.58	36.999	13.596	23.403
5	EZ	ADABIAH	16.1	91.5	168.2	32.4	P	5.13	17.123	4.03	8.502	3.19	5.312
6	FD	ADABIAH	15.5	91.5	158.5	36.74	P	5.71	18.138	4.6	14.61	13.028	1.582
7	GE	SMA 8	16.3	87	169	30.54	L	4.27	23.24	4.41	7.823	6.907	0.916
8	GI	ADABIAH	16.5	89.1	169.1	34.4	P	4.7	20.337	4.24	12.574	0.217	12.357
9	HI	SMA 8	16.11	107	174	35.41	L	4.25	17.16	3.34	14.61	13.596	1.014
10	LA	PGRI	15.1	84	163	31.34	P	5.1	17.308	3.92	21.397	15.505	5.892
11	MA	SMA 8	15.6	82	168	30.01	L	4.86	16.147	3.48	24.791	14.34	10.451
12	MR	SMA 8	15.9	82	164	31	L	4.46	20.016	3.96	7.823	6.163	1.66
13	ME	ADABIAH	15.9	80.1	162	30.5	P	5.02	19.322	4.3	7.144	7.082	0.062
14	ND	PGRI	16.3	95	170	32.87	L	4.65	25.69	5.3	10.538	5.421	5.117
15	NS	SMA 8	17.8	90	163	35	L	5.98	26.206	4.38	21.397	13.596	7.801
16	NF	PGRI	15.4	100	174	33.44	L	4.72	19.629	4.11	11.895	11.367	0.528
17	IV	PGRI	16.3	103	160	39.7	L	4.34	24.013	4.63	7.823	6.091	1.732
18	RS	PGRI	15.11	84	163	31.34	P	4.86	22.724	4.9	7.823	5.596	2.227
19	RN	ADABIAH	15.6	110	180.3	33.84	L	5.39	21.183	5.07	25.469	9.136	16.333
20	SS	SMA 8	17.4	69	151	30.26	P	4.59	18.726	3.82	16.002	7.082	8.92
21	MN	PGRI	15.11	82	159	32.53	P	8.01	15.524	5.42	8.502	7.082	1.42
	Jumlah		336.63	1870	3469.4	660.5	0	105.49	438.916	94.9	290.548	167.075	123.473
	Rata-rata		16.03	89.047619	165.20952	31.452381	0	5.0233333	20.900762	4.5190476	13.835619	7.9559524	5.879666667

T-TEST

PAIRS = TNFalfa1 WITH TNFalfa2 (PAIRED)
 /CRITERIA = CI(.95)
 /MISSING = ANALYSIS.

T-Test

[DataSet0] C:\Program Files\SPSS Evaluation\variabel data coba.sav

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	TNFalfa1	12.6381	21	7.77251	1.69610
	TNFalfa2	7.9560	21	4.59500	1.00271

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	TNFalfa1 & TNFalfa2	21	-.066	.778

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower		Upper
Pair 1	TNFalfa1 - TNFalfa2	4.68219	9.28495	2.02614	.45573	8.90865	2.311

Paired Samples Test

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	TNFalfa1 - TNFalfa2	20	.032

FREQUENCIES

VARIABLES=Umur BB TB BMI Glukosa Insulin HOMAIR
 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN MODE
 /ORDER= ANALYSIS .

Frequencies

[DataSet0] C:\Program Files\SPSS Evaluation\variabel data coba.sav

Statistics

		Umur	BB	TB	BMI	Glukosa
N	Valid	21	21	21	21	21
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		16.0300	89.0476	165.3048	32.8014	5.0233
Median		16.1000	89.1000	166.3000	32.8000	4.8600
Mode		16.30	82.00 ^a	163.00	31.34 ^a	4.86
Std. Deviation		.68584	9.89119	6.89656	2.55950	.82899
Minimum		15.10	69.00	151.00	28.33	4.17
Maximum		17.80	110.00	180.30	39.70	8.01

Statistics

		Insulin	HOMAIR
N	Valid	21	21
	Missing	0	0
Mean		20.9008	4.5190
Median		20.0160	4.3800
Mode		15.37 ^a	3.34 ^a
Std. Deviation		4.18209	.89464
Minimum		15.37	3.34
Maximum		31.16	7.13

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

