



**PENGARUH LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP  
TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF- $\alpha$ ) PADA TIKUS WISTAR  
(*Rattus norvegicus*) MODEL OBESITAS**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan  
Program Sarjana Strata Satu (S1)  
Program Studi Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Tadulako**

**MARELLA ANINDYA BILQIS RAHMI  
N10122078**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TADULAKO  
NOVEMBER 2025**

**PERSETUJUAN PEMBIMBING**

**Judul** : Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas

**Nama** : Marella Anindya Bilqis Rahmi


**Stambuk** : N 101 22 078

**Disetujui Tanggal** : 21 November 2025

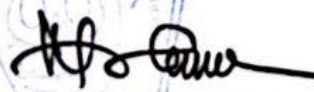
**Telah diperiksa dan disetujui untuk diujikan oleh:**

**Palu, 21 November 2025**

**Pembimbing**

  
**dr. Rahma Badaruddin, M.K.M., AIFO-K.**  
**NIP. 198408192010122004**

**Mengetahui,**  
**Dekan Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Tadulako**

  
**Dr. dr. M. Sabir, M.Si.**  
**NIP. 197305262008011011**

**PENGESAHAN DEWAN PENGUJI**

**Judul** : Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas

**Nama** : Marella Anindya Bilqis Rahmi

**Stambuk** : N 101 22 078

**Disetujui Tanggal** : 21 November 2025

**DEWAN PENGUJI**

**Ketua** : dr. Rahma Badaruddin, M.K.M., AIFO-K.

**Penguji 1** : dr Ria Sulistiana, M.Kes., Sp. Rad.

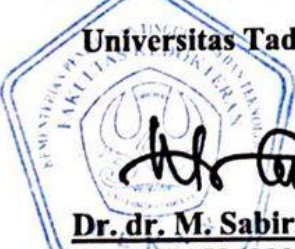

**Penguji 2** : dr. Nur Syamsi, M.Sc.

.....  
.....  
.....

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tadulako

  
  
**Dr. dr. M. Sabir, M.Si.**  
**NIP. 197305262008011011**

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tugas akhir ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Palu, 20 November 2025

Penulis,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by a series of loops and a horizontal line at the end.

Marella Anindya Bilqis Rahmi

## KATA PENGANTAR



*Assalamualaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillahirabbil'amin*, tak henti-hentinya penulis mengucapkan rasa syukur kepada Allah SWT yang senantiasa memberikan nikmat dan rahmat-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas**”. Penulis menyadari tanpa rahmat-Nya, tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan dan memperoleh gelar Sarjana Strata Satu (S-1) pada Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Adapun penyelesaian tugas akhir ini didasarkan pada literatur dan bahan kuliah, serta bimbingan dan arahan dari Bapak/Ibu dosen pembimbing serta pihak-pihak yang terkait di dalamnya.

Dengan terselesaikannya skripsi ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sangat tulus mendalam serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda **Miftakhur Choir, S.Pd** dan Ibunda **Alfi Muakhirina, S.Pd** yang selalu dan tidak pernah berhenti memberikan doa, kasih sayang, bimbingan, dukungan serta motivasi dan seluruh fasilitas yang diberikan guna menyelesaikan segala tugas dan pendidikan ini. Tak lupa juga kepada adik tersayang, **Etnandina Fahresia Aqmala, Tsaqifa Faza Rahma Faradisa, dan Adiba Sadiya Zidna El-Fahma** yang selalu memberikan semangat dan kebahagiaan kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat kesehatan dan kesejahteraan-Nya kepada mereka, Amiiinn.

Penulis juga ingin menyampaikan hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Dokter Pembimbing **dr. Rahma**

**Badaruddin, M.K.M., AIFO-K dan dr. Nur Asmar Salikunna, M.biomed** yang telah meluangkan waktu dan tenaganya, dengan penuh kesabaran dan keikhlasan dalam memberikan arahan, motivasi, dan masukan yang sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga kepada **dr. Ria Sulistiana, M.Kes., Sp. Rad.**, selaku Dosen Penguji I, **dan dr. Nur Syamsi, M.Sc.**, selaku Dosen Penguji II, yang telah meluangkan waktu dan pikirannya dalam memberikan banyak masukan dan saran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan, selama melakukan penelitian, pengolahan data, dan penulisan laporan, penulis tidak terlepas dari berbagai hambatan, tetapi penulis telah dibantu oleh banyak pihak secara langsung maupun tidak langsung.

Pada penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu dengan segala hormat ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. **Bapak Prof. Dr. Ir. Amar, S.T., M.T., IPU., ASEAN Eng** selaku Rektor Universitas Tadulako.
2. **Bapak Dr. dr. M. Sabir, M.Si**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
3. **Ibu Dr. dr. Rahma, M.Kes., Sp.A.**, selaku Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
4. **Ibu Dr. dr. Rosa Dwi Wahyuni, M.Kes., Sp.PK**, selaku Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
5. **Ibu Dr. dr. Ressy Dwiyanti, M.Kes., Sp.FM**, selaku Wakil Dekan Bidang Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
6. **Ibu Dr. dr. Haerani Harun, M.Kes., Sp.PK**, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.
7. Bagian Departemen Fisiologi **dr. Rahma Badaruddin, M.K.M., AIFO-K, dr. Nur Asmar Salikunna, M.Biomed., dr. Ria Sulistyana, M.Kes., dr. I Nyoman Widadjaja, M.Kes., dr. Moh Zainul Ramadhan**, selaku dosen dan Kak **Rizkha** selaku laboran, terima kasih atas segala ilmu yang diberikan dan bimbingannya selama ini serta teman-teman dan kakak-kakak serta adik-adik asisten dosen Fisiologi **Nabila Dawriyah, Adiana Mutiara Syafitri, Geovani Ginting, Shyella Jesica Violen, Fidya Fika Nabila, Muhammad Iradat**

**Sakti, Erlyana Putri Pratama, Yuristo Pakabu Ambabunga, Virgino Glen Fritz Labaro, Michael Angelo Bukit, Muttiara Farras Az Zahra, Friska Aninda Patiwaal, Andi Dahyar Zendy Putra, Muhammad Revaldo Ryandana, Namirah Madania, Widy Seha Savitri, Fahirah Rahmah, Aurell Altiara Putri Sumule, dan Moh. Rey Algivary,** terutama **Sultan Dinata Ar Rahman** sebagai teman penelitian, terima kasih atas segala bantuan, semangat, canda dan tawa selama menjalani tugas sebagai asisten dosen Fisiologi.

8. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako yang telah mendidik dan membantu penulis sejak awal perkuliahan hingga terselesaikannya tugas akhir ini.
9. Segenap pegawai tata usaha, pegawai akademik, dan laboran FK Untad yang banyak membantu semasa perkuliahan penulis.
10. Saudara-saudari saya di angkatan 2022 (**A22ECTORES**), terima kasih atas kebersamaan, doa, semangat, serta canda tawa dan suka duka yang dilalui bersama.
11. Saudara-saudari seperjuangan saya di “**AMY6DALA**”, **Farah Adilah Intjenae, Aldi Alimin, Elsa Bonita Aristin, Jelita Putri Khailila, Ahmad Sairofi Taftazani, Garcia Bungaran Sitammu, Michael Angelo Bukit, Wirman Londong Allo, Alifah Nayla Anjani Mahmuda, Ayu Rukiyah Mawaddah, Marella Anindya Bilqis Rahmi, Rizqi Adnad Dzaky, Melianita Nurkhalifah Rasidin, Muh. Alfin Misbahul Qalbi Hasan, dan Rizka Dwiulianti,** teman makan, teman mengeluh, teman tidur, anggota Kamar A, Kamar B, dan Kamar C, terima kasih atas suka duka menjalani 3,5 tahun di pre-klinik, terima kasih atas canda tawa yang selama ini menemani saya dalam berkembang, nama kalian abadi dalam lubuk hati saya.
12. Saudara-saudari saya di Badan Perwakilan Mahasiswa Keluarga Mahasiwa “**BPM-KM**” yang telah menjadi teman belajar dan teman bertugas di masa pengabdian.

13. Kanda dan Dinda saya di Himpunan Mahasiswa Islam Komisariat Kedokteran “**HMI Kom Kedokteran**” yang telah berbagi ilmu, pengalaman, dan motivasi selama di pre-klinik.
14. Saudari-saudari seperjuangan sejak mahasiswa baru, **Putri Aura Aulia, Dewi Muthia Sari, Annisa Dwi Kinanti, Nurzakkiyah Istiqamah, Indriyani Datunsolang, Nabila Nursyahbani, Nadya Vega, Dzakiyyah Nuur Rihadah**, dan teman **Kelompok 2** lain yang belum tersebutkan, terima kasih atas semua bantuan, semangat, ilmu, dan canda tawanya selama pre-klinik.
15. Kakak-kakak mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako angkatan 2008 (**Olfactorius**), 2009 (**Oste09en**), 2010 (**Card10**) dan 2011 (**Achilles**), 2013 (**P13xus**), 2014 (**AT14S**), 2015 (**V15cera**), 2016 (**D16italis**), serta adik-adikku Angkatan 2018 (**F18RA**), 2019 (**L19AMEN**), 2020 (**P20CESSUS**), 2021 (**DEND21T**), penulis mengucapkan terima kasih.
16. Saudari **Aulia Della Cornelia** dan **Nahya Elfaricha Maf’ula**, teman sepiring, seataap, seperantauan, tanpa kalian entah apa jadinya saya saat ini, terima kasih sebanyak terima kasih telah menjadi tiang di saat hancur dan pupus, terima kasih telah lahir ke dunia dan memilih saya untuk menjadi sahabat kalian.
17. Saudari **Risa Nurhaliza** dan **Selma Karamy Alfanania Sayyid**, terima kasih telah mau menjadi psikopat bersama, teman mengumpat, teman tertawa, dan teman mental breakdown saya, tanpa kalian hidup abu-abu saya tidak akan berwarna ria.
18. Saudara **Ucon HVR**, walau sulit mengatakan ini tetapi terima kasih telah mau menjadi *emergency call* di saat genting, dan kepada seseorang yang tidak mungkin saya sebutkan namanya, terima kasih.
19. Diri sendiri, Marella Anindya Bilqis Rahmi, terima kasih telah mau menjadi Marella yang selalu bangkit dan memberikan yang terbaik, terima kasih telah mau selalu belajar dan berusaha. Tidak mudah untuk menjalani ini tetapi perempuan mengagumkan ini mau untuk percaya bahwa dirinya bisa. Terima kasih untuk tidak menyerah sampai detik tugas akhir ini terselesaikan, mari berjuang untuk tahap berikutnya dengan usaha yang lebih baik lagi.



20. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak bisa disebutkan satu persatu namanya, penulis mengucapkan terima kasih.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih terdapat banyak kekurangan penulisan skripsi ini karena keterbatasan pengetahuan dan kemampuan penulis. Untuk itu, diharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat yang berarti bagi kita semua.

Palu, 20 November 2025

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, connected strokes that form a stylized representation of the author's name.

Marella Anindya Bilqis Rahmi

## DAFTAR ISI

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>                         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| <b>PENGESAHAN DEWAN PENGUJI .....</b>                       | <b>ii</b>                           |
| <b>PERNYATAAN .....</b>                                     | <b>iii</b>                          |
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                                 | <b>v</b>                            |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                     | <b>x</b>                            |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                                  | <b>xii</b>                          |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                   | <b>xiii</b>                         |
| <b>DAFTAR DIAGRAM .....</b>                                 | <b>xiv</b>                          |
| <b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>                               | <b>xv</b>                           |
| <b>ABSTRAK .....</b>  | <b>xviii</b>                        |
| <b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>                              | <b>1</b>                            |
| A. Latar Belakang .....                                     | 1                                   |
| B. Rumusan Masalah .....                                    | 3                                   |
| C. Tujuan Penelitian .....                                  | 3                                   |
| 1. Tujuan Umum .....  | 3                                   |
| 2. Tujuan Khusus .....                                      | 3                                   |
| D. Manfaat Penelitian .....                                 | 4                                   |
| 1. Bagi Peneliti .....                                      | 4                                   |
| 2. Bagi Mahasiswa .....                                     | 4                                   |
| 3. Bagi Tenaga Kesehatan .....                              | 4                                   |
| 4. Bagi Fakultas Kedokteran .....                           | 4                                   |
| E. Keaslian Penelitian .....                                | 5                                   |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                        | <b>8</b>                            |
| A. Telaah Pustaka .....                                     | 8                                   |
| 1. Obesitas .....   | 8                                   |
| 2. Inflamasi .....  | 14                                  |
| 3. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) .....       | 17                                  |
| 4. Latihan Fisik .....                                      | 19                                  |
| 5. Hubungan Obesitas Pada Tumor Necrosis Factor-Alpha ..... | 20                                  |

|  |           |
|--|-----------|
| 6. Hubungan Latihan Fisik pada Tumor Necrosis Factor-Alpha ..... | 21        |
| 7. Tikus.....  | 22        |
| B. Kerangka Teori.....   | 25        |
| C. Kerangka Konsep .....   | 26        |
| D. Landasan Teori.....   | 26        |
| E. Hipotesis .....   | 28        |
| <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>                       | <b>29</b> |
| A. Rancangan Penelitian .....                                    | 29        |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....                              | 29        |
| C. Populasi dan Sampel .....                                     | 29        |
| D. Variabel Penelitian .....                                     | 29        |
| E. Definisi Operasional .....                                    | 30        |
| F. Alat dan Bahan Penelitian .....                               | 31        |
| G. Prosedur penelitian.....                                      | 33        |
| 1. Pemilihan Hewan Coba .....                                    | 33        |
| 2. Pemberian Kalori Tinggi .....                                 | 33        |
| 3. Latihan Fisik.....  | 34        |
| 4. Pemeriksaan TNF- $\alpha$ .....                               | 35        |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                         | <b>42</b> |
| A. Hasil Penelitian .....  | 42        |
| B. Pembahasan .....  | 47        |
| <b>BAB V PENUTUP.....</b>  | <b>57</b> |
| A. Kesimpulan .....  | 57        |
| B. Keterbatasan .....  | 57        |
| C. Saran.....  | 57        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                      | <b>54</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>   | <b>63</b> |

**DAFTAR GAMBAR**

|   |    |
|---|----|
| <b>Gambar 2.1</b> Representasi Skematis Mekanisme Regulasi pada Latihan Fisik.... | 22 |
| <b>Gambar 2.2</b> Tikus Wistar.....   | 23 |
| <b>Gambar 2.3</b> Bagan Kerangka Teori.....                                       | 25 |
| <b>Gambar 2.4</b> Bagan Kerangka Konsep .....                                     | 26 |
| <b>Gambar 3.1</b> Treadmill Tikus .....   | 34 |
| <b>Gambar 3.2</b> Prosedur Pembuatan Reagen Standar ELISA.....                    | 36 |
| <b>Gambar 3.3</b> Kurva Standar Data Tipikal .....                                | 39 |
| <b>Gambar 3.4</b> Bagan Alur Penelitian.....                                      | 40 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabel 1.1</b> Keaslian Penelitian .....   | 5  |
| <b>Tabel 2.1</b> Indeks Obesitas untuk Hewan Coba.....   | 9  |
| <b>Tabel 2.2</b> Klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa<br>berdasarkan IMT menurut WHO.....                                     | 9  |
| <b>Tabel 2.3</b> Klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa<br>berdasarkan IMT dan lingkar perut menurut kriteria Asia Pasifik..... | 10 |
| <b>Tabel 2.4</b> Taksonomi Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....  | 24 |
| <b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional.....   | 30 |
| <b>Tabel 4.1</b> Perhitungan VO <sub>2</sub> max Tikus Perlakuan.....  | 44 |
| <b>Tabel 4.2</b> Distribusi Data Berdasarkan Kadar TNF- $\alpha$ .....   | 45 |
| <b>Tabel 4.3</b> Hasil Analisis Normalitas Sebaran Data dan Homogenitas Varian<br>Kadar TNF- $\alpha$ .....  | 46 |
| <b>Tabel 4.4</b> Uji Perbandingan Kadar TNF- $\alpha$ antarkelompok .....  | 46 |

**DAFTAR DIAGRAM**

|   |    |
|---|----|
| <b>Diagram 4.1</b> Rerata Indeks Rohrer Kelompok 2.....                                   | 42 |
| <b>Diagram 4.2</b> Rerata Indeks Rohrer Kelompok 3.....                                   | 43 |
| <b>Diagram 4.3</b> Rerata Indeks Rohrer Minggu ke-5, Minggu ke-11, dan Minggu ke-18 ..... | 43 |
| <b>Diagram 4.4</b> Rerata Kadar TNF- $\alpha$ .....                                       | 45 |

### DAFTAR SINGKATAN

|                         |   |
|-------------------------|---|
| ACSM                    | : <i>American College of Sports Medicine</i>                          |
| ACTH                    | : <i>Adrenocorticotrophic Hormone</i>                                 |
| AGRP                    | : <i>Agouti-Related Peptide</i>                                       |
| ANOVA                   | : <i>Analysis of Variance</i>   |
| $\alpha 7$ nAChR        | : <i>Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor</i>                     |
| $\alpha$ -MSH           | : <i>Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>                         |
| BAT                     | : <i>Brown Adipose Tissue (jaringan adiposa coklat)</i>               |
| BeAT                    | : <i>Beige Adipose Tissue (jaringan adiposa beige)</i>                |
| BMI                     | : <i>Body Mass Index / Indeks Massa Tubuh</i>                         |
| C-CL2                   | : <i>Chemokine (C-C motif) Ligand 2</i>                               |
| CART                    | : <i>Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript</i>                |
| CBA                     | : <i>Cytometric Bead Array</i>  |
| CD8 <sup>+</sup> T cell | : <i>Sel T Sitotoksik CD8<sup>+</sup></i>                             |
| COX                     | : <i>Cyclooxygenase / Siklooksigenase</i>                             |
| CRH                     | : <i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>                              |
| CRH-BP                  | : <i>Corticotropin-Releasing Hormone-Binding Protein</i>              |
| CRP                     | : <i>C-Reactive Protein</i>   |
| CT                      | : <i>Computed Tomography</i>  |
| DAG                     | : <i>Diacylglycerol / Diasilgliserol</i>                              |
| DAMPs                   | : <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>                         |
| DEXA                    | : <i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>                             |
| DNA                     | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>  |
| ELISA                   | : <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                            |
| EKG                     | : <i>Elektrokardiogram</i>  |
| FITT                    | : <i>Frequency, Intensity, Time, and Type (Prinsip latihan fisik)</i> |
| GnRH                    | : <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>                               |

|                |   |
|----------------|---|
| HFD            | : <i>High-Fat Diet</i> / Makanan Berlemak Tinggi                        |
| HbA1C          | : Hemoglobin A1c  |
| HPA axis       | : <i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis</i>                            |
| ICAM-1         | : <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>                              |
| IFN- $\gamma$  | : <i>Interferon-gamma</i>   |
| IL-1           | : <i>Interleukin-1</i>  |
| IL-1 $\beta$   | : <i>Interleukin-1 beta</i>   |
| IL-4           | : <i>Interleukin-4</i>  |
| IL-6           | : <i>Interleukin-6</i>  |
| IL-10          | : <i>Interleukin-10</i>   |
| IL-13          | : <i>Interleukin-13</i>   |
| IL-1Ra         | : <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>                              |
| IMT            | : Indeks Massa Tubuh  |
| LEPR           | : <i>Leptin Receptor</i>  |
| MAPK           | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>                               |
| M1             | : Makrofag Tipe 1 (pro-inflamasi)                                       |
| MCH            | : <i>Melanin-Concentrating Hormone</i>                                  |
| mRNA           | : <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>                                     |
| MRI            | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i>                                     |
| NF- $\kappa$ B | : <i>Nuclear Factor-Kappa B</i> / Faktor Transkripsi Nuklear Kappa Beta |
| NO             | : <i>Nitric Oxide</i> / Nitrat Oksida                                   |
| O <sub>2</sub> | : <i>Oxygen</i> / Oksigen   |
| OD             | : <i>Optical Density</i>  |
| POMC           | : <i>Pro-opiomelanocortin</i>   |
| PrRP           | : <i>Prolactin-Releasing Peptide</i>                                    |



|                  |  |
|------------------|--|
| RNOS             | : <i>Reactive Nitrogen Oxide Species</i> / Spesies Nitrogen Oksida Reaktif |
| ROS              | : <i>Reactive Oxygen Species</i> / Spesies Oksigen Reaktif                 |
| Serotonin (5-HT) | : <i>5-Hydroxytryptamine</i> / Serotonin                                   |
| TGF- $\beta$     | : <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>                                   |
| TLR              | : <i>Toll-Like Receptor</i>  |
| TLR2             | : <i>Toll-Like Receptor 2</i>  |
| TLR4             | : <i>Toll-Like Receptor 4</i>  |
| TNF- $\alpha$    | : <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>                                       |
| TSH              | : <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>                                       |
| VCAM-1           | : <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>                                 |
| WAT              | : <i>White Adipose Tissue</i> (jaringan adiposa putih)                     |
| WHO              | : <i>World Health Organization</i> / Organisasi Kesehatan Dunia            |

**PENGARUH LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP  
TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF- $\alpha$ ) PADA TIKUS WISTAR  
(*Rattus norvegicus*) MODEL OBESITAS**

Marella Anindya Bilqis Rahmi\*, Nur Asmar Salikunna\*\*, Rahma Badaruddin\*\*,  
Ria Sulistiana\*\*, Nur Syamsi\*\*\*

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

\*\* Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

\*\*\* Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Obesitas menyebabkan hipoksia jaringan adiposa dan inflamasi kronik sehingga terjadi peningkatan sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ )*, sedangkan latihan fisik berperan menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  melalui efek antiinflamasi. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana latihan fisik memengaruhi TNF- $\alpha$  pada tikus obesitas. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain *True Experimental* menggunakan rancangan *Posttest-Only Control Group Design*. Subjek penelitian adalah tikus Wistar jantan sebanyak 9 ekor dan dibagi secara acak ke dalam 3 kelompok: kelompok kontrol (n=3), kelompok obesitas tanpa latihan fisik (n=3), dan kelompok obesitas dengan latihan fisik (n=3). Status obesitas dicapai dengan memberi makan diet protein kalori tinggi CP551 (20 g/ekor) dan bubuk susu chow+5 (7 g/ekor) sementara kelompok kontrol diberi diet protein kalori standar AD II. Kelompok perlakuan menjalani latihan fisik berupa lari treadmill selama 6 minggu dengan frekuensi 3x/minggu dan durasi tiap latihan selama 40 menit menggunakan intensitas sedang (60% VO<sub>2</sub>max). Konsentrasi kadar TNF- $\alpha$  diukur menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. **Hasil:** Hasil uji *Independent Samples T-Test* menunjukkan  $p = 0,500$  ( $p > 0,05$ ), yang menandakan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tikus Wistar model obesitas bahkan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus dengan latihan fisik cenderung meningkat. **Kesimpulan:** Latihan fisik intensitas sedang tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model obesitas.

Kata Kunci: Obesitas, Latihan Fisik, TNF- $\alpha$ , Tikus Wistar

**THE EFFECT OF MODERATE-INTENSITY PHYSICAL EXERCISE ON  
TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA (TNF- $\alpha$ ) IN WISTAR RATS (*Rattus  
norvegicus*) WITH OBESITY**

**Marella Anindya Bilqis Rahmi\***, **Nur Asmar Salikunna\*\***, **Rahma Badaruddin\*\***,  
**Ria Sulistiana\*\***, **Nur Syamsi\*\*\***

**\* Student, Faculty of Medicine, Tadulako University**

**\*\* Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tadulako University**

**\*\*\* Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Tadulako University**

**ABSTRACT**

**Background:** Obesity causes adipose tissue hypoxia and chronic inflammation, leading to increased proinflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ), while physical exercise plays a role in reducing TNF- $\alpha$  expression through its anti-inflammatory effects. Therefore, the aim of this study was to determine how physical exercise affects TNF- $\alpha$  in obese rats. **Objective:** This study aims to determine how physical exercise affects TNF- $\alpha$  in obese rats. **Methods:** This was a quantitative study with a True Experimental design using a Posttest-Only Control Group Design. The subjects were 9 male Wistar rats randomly divided into 3 groups: control group ( $n=3$ ), obese group without physical exercise ( $n=3$ ), and obese group with physical exercise ( $n=3$ ). Obesity status was achieved by feeding a high-calorie protein diet CP551 (20 g/rat) and milk powder chow+5 (7 g/rat), while the control group was fed a standard calorie protein diet AD II. The treatment group underwent physical training in the form of treadmill running for 6 weeks with a frequency of 3 times/week and a duration of 40 minutes per session using moderate intensity (60%  $VO_{2max}$ ). TNF- $\alpha$  levels were measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. **Results:** The Independent Samples T-Test showed  $p = 0.500$  ( $p > 0.05$ ), indicating no significant difference between the two groups of obese Wistar rats, even though TNF- $\alpha$  levels in rats with physical exercise tended to increase. **Conclusion:** Moderate-intensity physical exercise did not significantly affect TNF- $\alpha$  levels in obese Wistar rats (*Rattus norvegicus*).

**Keywords:** Obesity, Physical Exercise, TNF- $\alpha$ , Wistar Rats



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Obesitas merupakan kondisi kuantitas jaringan lemak tubuh terhadap berat badan total lebih besar dibandingkan dengan keadaan normalnya. Terjadinya obesitas disebabkan ketidakseimbangan energi karena makanan yang dikonsumsi lebih banyak dibandingkan dengan energi yang digunakan oleh tubuh (Sumarni & Bangkele, 2023). Pada tahun 2022, 1 dari 8 orang di dunia menderita obesitas. Prevalensi obesitas mengalami peningkatan pada usia anak-anak, remaja, hingga dewasa. Secara global, obesitas meningkat lebih dari 2 kali lipat dari tahun 1990 ke tahun 2022. Berdasarkan data Riskesdas oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi *overweight* dan obesitas pada anak usia 5-12 tahun mencapai 20%, *overweight* 10,8%, dan obesitas 9,2%. Prevalensi obesitas penduduk > 18 tahun di Indonesia berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 adalah 23,4 % (Kementerian Kesehatan RI, 2023; Mauliza & Nashirah, 2022; WHO, 2022). Menurut WHO (*World Health Organization*), terdapat 41 juta anak di bawah usia 5 tahun menderita kelebihan berat badan atau obesitas ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) pada tahun 2016. Jika tren ini terus berlanjut, maka 60% populasi dunia akan mengalami obesitas atau kelebihan berat badan pada tahun 2030 (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024).

Pada kondisi obesitas, bertambahnya luas jaringan adiposa dapat menimbulkan kondisi hipoksia (kekurangan  $O^2$ ) dan inflamasi kronik. Obesitas berdampak pada peningkatan sitokin inflamasi di hipotalamus yang mengaktifasi IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-6 yang memengaruhi proses metabolisme. Salah satu indikator utama yang diidentifikasi dalam respons sistemik adalah *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ). Peningkatan TNF- $\alpha$ , terutama dari jaringan adiposa pada kondisi obesitas memiliki peran dalam patogenesis sindrom metabolik. TNF- $\alpha$  dapat menyebabkan resistensi insulin dengan mengganggu fosforilasi tirosin pada reseptor insulin, mengaktifasi *Nuklear Faktor-Kappa  $\beta$*  (NF- $\kappa B$ ), dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel kemudian menimbulkan

reaksi peradangan di jaringan adiposa, disfungsi endotel, dan mengakibatkan terjadinya atherogenesis (Narto & Restami, 2024; Sunarto *et al.*, 2022)

Ada beberapa faktor yang memengaruhi obesitas, di antaranya aktivitas fisik, faktor genetik, faktor psikologis, faktor lingkungan, gaya hidup pola makan, keadaan sosial ekonomi, jenis kelamin, hormon, pendidikan orang tua, dan faktor obat-obatan (Mauliza & Nashirah, 2022). Faktor penyebab obesitas bersifat multifaktorial, seperti tren makanan cepat saji (*fast food*) yang meningkat, aktivitas fisik berkurang, dan faktor psikososial, terutama pola makan dan aktivitas fisik (Asnidar *et al.*, 2022).

Salah satu faktor yang meningkatkan terjadinya obesitas ialah kurangnya aktivitas fisik. *American College of Sports Medicine (ACSM)* merekomendasikan seseorang untuk terlibat dalam latihan latihan kardiorespirasi intensitas sedang setidaknya 30 menit per hari dan minimal 5 hari per minggu ( yaitu ,  $\geq 150$  menit per minggu) atau latihan kardiorespirasi intensitas kuat setidaknya 25 menit per hari dan minimal 3 hari per minggu ( yaitu ,  $\geq 75$  menit per minggu), atau kombinasi latihan intensitas sedang dan kuat untuk mencapai perlindungan kardiovaskular yang signifikan (Dimitriadis & Panagiotakos, 2024).

Penelitian tentang pengaruh latihan fisik aerobik, anaerobik, dan latihan daya tahan terhadap pasien obesitas membuktikan bahwa terdapat pengurangan lemak abdomen dan penurunan berat badan (Oroh *et al.*, 2021; Paluch *et al.*, 2024). Akan tetapi, laporan WHO tahun 2016 menyatakan bahwa persentase masyarakat dunia yang melakukan aktivitas fisik dengan kategori rendah didapatkan sebesar 26,5% (Oroh *et al.*, 2021). Berdasarkan laporan (WHO, 2024), persentase aktivitas fisik rendah di Asia Tenggara diketahui lebih tinggi, yaitu 30,5%, sedangkan di Indonesia masyarakat dengan aktivitas fisik rendah sebesar 22,6 %. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik masyarakat masih sangat rendah.

Aktivitas fisik dinilai dapat mempromosikan beberapa sinyal anti-inflamasi yang mencegah peradangan sistemik tingkat rendah, dengan mengurangi ekspresi reseptor Toll-like (TLR2 dan TLR4) pada sel imun, melemahkan makrofag M1 dan sel T CD8 +, mengurangi infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa dan meningkatkan suplai darah dan nutrisi adiposit pada massa lemak visceral. Namun,

harus diteliti lebih lanjut untuk perubahan sitokin pro-inflamasi, utamanya TNF- $\alpha$ , setelah dilakukan aktivitas fisik (Gonzalo-Encabo *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai perubahan kadar TNF- $\alpha$  oleh latihan fisik pada individu dengan obesitas masih sedikit dilakukan sehingga berdasarkan fenomena studi dan penelitian terdahulu, peneliti berminat untuk melakukan penelitian terkait Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas. Pada penelitian ini, peneliti menggunakan tikus sebagai subjek penelitian dan tikus diberikan diet tinggi kalori untuk induksi obesitas sebagai model obesitas manusia (Gijzen, 2023). Tikus, terutama galur Wistar, memiliki banyak kemiripan fisiologis dan genetik dengan manusia. Selain itu, tikus dapat ditempatkan dalam lingkungan terkontrol, seperti pola makan, aktivitas fisik, paparan stres dan cahaya sehingga dapat membuat hasil penelitian lebih konsisten dan dapat mengisolasi efek dari latihan fisik terhadap kadar TNF- $\alpha$  dengan lebih akurat (Wati, 2024).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang dan fenomena studi di atas maka dapat dirumuskan masalah dari penelitian ini, yaitu “Bagaimana Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas?”

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mendapatkan hasil dari Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

#### **2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Untuk mengetahui Indeks Rohrer pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol obesitas dan kelompok obesitas dengan intervensi latihan fisik.

- b. Untuk mengetahui kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol obesitas dan kelompok obesitas dengan intervensi latihan fisik.
- c. Mendapatkan hasil perbandingan kadar *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) kelompok kontrol obesitas dan kelompok obesitas dengan intervensi latihan fisik.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Bagi Peneliti**

- 1. Peneliti mendapatkan pengetahuan terkait Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.
- 2. Penelitian diharapkan dapat meningkatkan kredibilitas dan sarana implementasi untuk melatih kemampuan peneliti dalam berpikir secara logis dan sistematis, serta meningkatkan pemahaman peneliti terhadap metodologi penelitian yang efektif dan akurat.

##### **2. Bagi Mahasiswa**

Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi yang berguna dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan meningkatkan pemahaman pembaca terkait obesitas, *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )*, dan latihan fisik.

##### **3. Bagi Tenaga Kesehatan**

Hasil penelitian dapat menjadi sumber informasi untuk penyuluhan pada masyarakat terkait Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

##### **4. Bagi Fakultas Kedokteran**

Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangsih pada pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kesehatan serta dapat menjadi salah satu referensi pada penelitian selanjutnya, utamanya di Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako terkait Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

### E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1.1** Keaslian Penelitian

| No. | Nama dan Tahun Peneliti       | Judul Penelitian   | Desain  | Teknik dan Sampel   | Hasil Penelitian   | Perbedaan   |
|-----|-------------------------------|--|---|---|--|---|
| 1.  | (Badawi <i>et al.</i> , 2022) | Perbedaan Kadar Interleukin 6 (IL-6) Mencit Obesitas Pada Latihan Aerobik dan Anaerobik        | Penelitian eksperimental dengan rancangan <i>Post-test Control Design Group</i> . | Teknik yang digunakan adalah <i>purposive sampling</i>                | Konsentrasi IL-6 mencit obesitas lebih tinggi pada latihan aerobik (54.81 pg/ml) dibandingkan pada latihan anaerobik (43.02 pg/ml), meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p>0.05$ ) antara kelompok kontrol, kelompok latihan aerobik dan kelompok latihan anaerobik. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah sampel</li> <li>• Objek yang diteliti</li> <li>• Jenis variabel</li> <li>• Lokasi penelitian</li> </ul> |
| 2.  | (Feng & Ma, 2021)             | The Effect of High-Fat Diet and Exercise Intervention on the TNF- $\alpha$ Level in Rat Spleen | Penelitian eksperimental dengan rancangan <i>Post-test Control Design Group</i> . | Teknik pengambilan sampel adalah <i>simple random sampling</i> dengan | Latihan intensitas sedang menghambat peningkatan kadar TNF- $\alpha$ yang diinduksi konsumsi berlebihan makanan berlemak tinggi (HFD) dalam sistem dan limpa serta   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah sampel</li> <li>• Objek yang diteliti</li> <li>• Jenis variabel</li> <li>• Lokasi penelitian</li> </ul> |



|    |                                |   |   |   |  |   |
|----|--------------------------------|---|---|---|--|---|
|    |                                |   |   | memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi.  | mencegah ekspresi abnormal mRNA TNF- $\alpha$ , TLR4, NF- $\kappa$ B, dan $\alpha$ 7nAChR pada makrofag limpa.   |   |
| 3. | (Rahmi <i>et al.</i> , 2022)   | Pengaruh Stresor Fisik Akut terhadap Kadar TNF- $\alpha$ pada Tikus Jantan Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) | Penelitian eksperimen laboratorium dengan rancangan <i>Post-test Control Design Group</i> . | Teknik pengambilan sampel adalah <i>simple random sampling</i> dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi.  | Terdapat peningkatan kadar TNF- $\alpha$ pada jaringan perifer oleh stresor fisik akut.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah sampel</li> <li>• Objek yang diteliti</li> <li>• Jenis variabel</li> <li>• Lokasi penelitian</li> </ul> |
| 4. | (Medellu <i>et al.</i> , 2023) | Hubungan Antara Obesitas dengan Kadar Interleukin 6 (IL-6) pada Populasi Anak Laki-Laki di Kota Makassar      | Penelitian deskriptif analitik dengan studi observasional menggunakan desain kohort.        | Teknik sampling yang digunakan adalah <i>non-probability sampling</i> dengan pendekatan <i>purposive sampling</i> . | Hubungan kadar interleukin-6 pada populasi anak laki-laki dengan kondisi obesitas terbilang cukup rendah di mana tidak terjadi peningkatan signifikan di antara keduanya. Tetapi, semakin tinggi Indeks massa tubuh seseorang kadar interleukin 6 terus meningkat walaupun tidak secara drastis. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah sampel</li> <li>• Objek yang diteliti</li> <li>• Jenis variabel</li> <li>• Lokasi penelitian</li> </ul> |

|    |                                       |   |  |  |  |  |
|----|---------------------------------------|---|--|--|--|--|
| 5. | (Gonzalo-Encabo <i>et al.</i> , 2021) | The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review | Penelitian ini menggunakan desain <i>Systematic Review</i> . | Teknik pengambilan sampel menggunakan pencarian dan seleksi artikel dari database ( <i>Medline</i> , <i>SPORTDiscus</i> , <i>Web of Science</i> ) dengan kriteria inklusi dan eksklusi tertentu. | Latihan endurance (ET) diketahui dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi. Selain itu, latihan resistance (RT) dan concurrent training (CT) juga terbukti efektif dalam menurunkan kadar TNF- $\alpha$ . Peningkatan kadar interleukin-10 (IL-10), sebagai sitokin anti-inflamasi, tercatat terjadi setelah intervensi latihan resistance dan high-intensity interval training (HIIT). Penurunan kadar TNF- $\alpha$ sering kali berlangsung bersamaan dengan perubahan pada kadar IL-6 dan IL-10. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jumlah sampel</li> <li>• Objek yang diteliti</li> <li>• Desain penelitian</li> <li>• Lokasi penelitian</li> </ul> |
|----|---------------------------------------|---|--|--|--|--|

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Obesitas**

###### **a) Definisi**

Istilah obesitas berasal dari bahasa Latin, di mana *ob* berarti "akibat dari" dan *esum* berarti "makan". Dengan demikian, obesitas dapat diartikan sebagai kondisi yang timbul akibat pola makan berlebih. Menurut WHO (*World Health Organization*), obesitas merupakan kondisi medis yang ditandai dengan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan. Dengan kata lain, obesitas merupakan kelainan atau penyakit yang dicirikan oleh penumpukan lemak tubuh secara abnormal dan berlebihan (Sudargo *et al.*, 2018). Obesitas juga didefinisikan sebagai gangguan metabolik yang ditandai dengan akumulasi lemak tubuh yang berlebihan. Kondisi obesitas dapat diukur menggunakan presentase lemak tubuh, yakni proporsi dari massa lemak tubuh seseorang (Husnah & Sakdiah, 2023).

Obesitas pada tikus dapat dicapai melalui pemberian diet tinggi kalori. Asupan tinggi kalori ini mendorong penumpukan lemak yang terdeposit di jaringan adiposa dalam bentuk trigliserida. Trigliserida tersebut kemudian dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol, dengan asam lemak bebas dimanfaatkan sebagai sumber energi. Namun, jika asupan lemak yang masuk melebihi kebutuhan jumlah energi maka akan terjadi kondisi obesitas (Pescari *et al.*, 2024; Rusmini *et al.*, 2021).

Pada manusia, kondisi obesitas dinyatakan dalam bentuk Indeks Masa Tubuh (IMT)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Sedangkan, penilaian obesitas pada tikus yang diberikan diet tinggi kalori dapat diamati berdasarkan nilai Indeks Rohrer  $> 30$  dan Indeks Lee  $> 0,300$ . Indeks Rohrer, atau juga dikenal sebagai indeks ponderal, adalah ukuran komposisi tubuh yang dihitung dengan membagi massa tubuh dengan tinggi pangkat tiga ( $\text{kg/m}^3$ ) (Pescari *et al.*, 2024; Rusmini *et al.*, 2021).

**Tabel 2.1** Indeks Obesitas untuk Hewan Coba

| Indeks              | Rumus   | Obesitas |
|---------------------|---|----------|
| <i>Rohrer index</i> | $\{ \text{Body weight (g)} / \text{Naso-anal length (cm)}^3 \} \times 10^3$ | > 30     |

Sumber: Pescari *et al.*, 2024; Rusmini *et al.*, 2021

### b) Etiologi

Berdasarkan etiologinya, Mansjoer (2008) dalam (Sudargo *et al.*, 2018) membagi obesitas menjadi:

#### 1. Obesitas primer

Obesitas primer merupakan obesitas yang diakibatkan oleh faktor gizi dan makanan. Obesitas jenis ini dapat terjadi akibat makanan yang masuk lebih banyak dibandingkan energi yang dikeluarkan oleh tubuh.

#### 2. Obesitas sekunder

Obesitas sekunder adalah jenis obesitas yang muncul akibat adanya penyakit atau kelainan tertentu, seperti gangguan kongenital (misalnya mielodisplasia), masalah endokrin seperti sindrom Cushing atau sindrom Froehlich, serta kondisi lain seperti sindrom Klinefelter, sindrom Turner, atau sindrom Down.

### c) Klasifikasi

Klasifikasi Obesitas dapat dilihat pada **Tabel 2.2** dan **Tabel 2.3** (Hastuti, 2019).

**Tabel 2.2** Klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut WHO

| Klasifikasi          | IMT (kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------|--------------------------|
| Berat badan kurang   | < 18,5                   |
| Normal               | 18,5–24,9                |
| Obesitas             | > 25,0                   |
| Obesitas tingkat I   | 25,0–29,9                |
| Obesitas tingkat II  | 35,0–39,9                |
| Obesitas tingkat III | > 40,0                   |

Sumber: Hastuti, 2019

**Tabel 2.3** Klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT dan lingkar perut menurut kriteria Asia Pasifik (Soegondo, 2006)

| Klasifikasi        | IMT<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Risiko Ko-Morbiditas   |                        |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|
|                    |                             | Lingkar Perut          |                        |
|                    |                             | < 90 cm (laki-laki)    | > 90 cm (laki-laki)    |
|                    |                             | < 80 cm<br>(perempuan) | > 80 cm<br>(perempuan) |
| Berat badan kurang | < 18,5                      | Rendah                 | Sedang                 |
| Kisaran normal     | 18,5–<br>22,9               | Sedang                 | Meningkat              |
| Berat badan lebih  | ≥ 23,0                      |                        |                        |
| Berisiko           | 23,0–<br>24,9               | Meningkat              | Moderat                |
| Obesitas I         | 25,0–<br>29,9               | Moderat                | Berat                  |
| Obesitas II        | ≥ 30,0                      | Berat                  | Sangat berat           |

Sumber: Hastuti, 2019

#### d) Epidemiologi

Secara global, diperkirakan sekitar 150 juta anak berusia 5–19 tahun mengalami *overweight* atau obesitas pada tahun 2020. Angka tersebut diproyeksikan meningkat menjadi sekitar 254 juta pada tahun 2030. Berdasarkan laporan Riskesdas menyatakan bahwa prevalensi gizi lebih/obesitas pada remaja (16-18 tahun) meningkat dari 7,3% pada tahun 2013 menjadi 13,5% pada tahun 2018. Riskesdas 2018 mencatat prevalensi status gizi berdasarkan kategori IMT pada Penduduk Dewasa Umur >18 Tahun didapatkan 20,73% penduduk obesitas di Sulawesi Tengah dan 22,73% untuk Kota Palu (Riskesdas, 2018).

#### e) Faktor Risiko

Menurut H.L. Blum, terdapat beberapa faktor yang menyebabkan obesitas, yaitu: 1) faktor lingkungan, seperti: aktivitas fisik yang dilakukan

hanya karena kebiasaan, peran orang tua dalam mengawasi penggunaan perangkat elektronik, perbedaan dalam pemilihan makanan, serta pengaruh latar belakang keluarga terkait pola makan dan gaya hidup, 2) faktor pelayanan kesehatan yang dapat berpengaruh terhadap munculnya obesitas, misalnya melalui kegiatan konsultasi, 3) faktor genetik yang mencakup usia, jenis kelamin, riwayat obesitas pada orang tua, serta adanya mutasi genetik, dan 4) faktor perilaku, seperti pola makan, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan membeli makanan di luar rumah (Saraswati *et al.*, 2021).

#### **f) Patofisiologi**

Obesitas ditandai oleh penumpukan lemak berlebih di jaringan adiposa, yang terbentuk melalui proses adipogenesis sepanjang hidup, terutama saat masa setelah lahir dan pubertas. Ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi, yang dikendalikan oleh inti mediobasal hipotalamus yang berperan sebagai pusat pengatur nafsu makan dan berat badan, menjadi penyebab utama obesitas. Sistem saraf pusat mengatur nafsu makan melalui dua kelompok neuron, yaitu neuron anabolik, seperti Neuropeptida Y, oreksin A dan B, *AGRP* (*Agouti-related peptide*), dan *MCH* (*Melanin-concentrating hormone*), berfungsi merangsang jalur anabolik—yakni mendorong konsumsi makanan, mengurangi pengeluaran energi, dan meningkatkan berat badan dan neuron katabolik, seperti *CART* (*Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*), *POMC* (*Pro-opiomelanocortin*), *CRH* (*Corticotropin-Releasing Hormone*), *PrRP* (*Prolactin-Releasing Peptide*), *serotonin (5-HT)*,  *$\alpha$ -MSH* (*Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone*), serta *reseptor serotonin* dan *leptin (LEPR)* yang menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi (Hastuti, 2019).

Jaringan adiposa mengirimkan sinyal adipositas melalui berbagai peptida, seperti leptin, adiponektin, dan resistin untuk penyimpanan lemak pada hipotalamus. Adiposit memproduksi dan mengeluarkan beberapa protein yang disebut adipokin yang memainkan peran penting dalam peradangan. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa individu gemuk menyekresikan adipokin pro-inflamasi, sedangkan individu kurus

menyekresikan adipokin anti-inflamasi. Adipokin yang terlibat dalam peningkatan peradangan meliputi TNF, interleukin (IL)-6, leptin, angiotensin II, visfatin, dan resistin. Sedangkan, adipokin anti-inflamasi meliputi transforming growth factor-beta (TGF), IL-4, IL-10, IL-13, antagonis reseptor IL-1 (IL-1Ra), dan adiponektin (Hastuti, 2019).

Leptin, hormon yang diproduksi oleh adiposit, mengatur asupan makanan dan mengaktifasi lipolisis. Namun, kondisi resistensi leptin—yaitu ketika sel tubuh tidak merespons leptin secara efektif—sering ditemukan pada individu dengan obesitas. Selain itu, jaringan adiposa juga melepaskan molekul bioaktif seperti adipokin dan asam lemak bebas yang memicu respon inflamasi sistemik. Peradangan kronis ini berperan dalam terjadinya resistensi insulin serta peningkatan kadar trigliserida, yang secara sinergis memperparah kondisi obesitas (Hastuti, 2019; Khanna *et al.*, 2022).

#### **d) Diagnosis**

Metode skrining yang paling sering dipakai untuk mengidentifikasi kondisi obesitas adalah pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT). Nilai IMT dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter kuadrat. Selain itu, rasio lingkaran pinggang terhadap pinggul juga perlu dinilai. Pemeriksaan lanjutan dapat mencakup pengukuran tebal lipatan kulit, bioelektrik, analisis impedansi, serta teknik pencitraan seperti CT, DEXA, MRI, maupun pengukuran densitas udara (Panuganti *et al.*, 2023).

Pemeriksaan laboratorium mencakup pemeriksaan hematologi lengkap, panel metabolik dasar, fungsi ginjal, fungsi hati, profil lipid, kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c), hormon tiroid (TSH), konsentrasi vitamin D, serta analisis urin. Selain itu, pemeriksaan penunjang lainnya seperti elektrokardiogram (EKG) dan pemeriksaan tidur juga dapat dilakukan untuk menilai adanya komorbiditas atau komplikasi medis yang berhubungan dengan kondisi obesitas (Panuganti *et al.*, 2023).

#### **e) Manifestasi Klinis**

Pemeriksaan fisik lengkap perlu mencakup penilaian Indeks Massa Tubuh (IMT), lingkaran badan, bentuk atau habitus tubuh, serta pemeriksaan

tanda vital. Kondisi khas pada obesitas juga sering didapatkan seperti jerawat, *skin tag*, *striae*, hirsutisme, akantosis nigrikans, punuk kerbau, skor Mallampati, ritme tidak teratur, distribusi bantalan lemak, edema pedal, ginekomastia, hernia, pannus perut, hepatosplenomegali, varikokel, hipoventilasi, dermatitis stasis, dan kelainan gaya berjalan dapat terjadi (Panuganti *et al.*, 2023).

#### **f) Tatalaksana**

Gaya hidup yang sehat dapat meliputi modifikasi asupan gizi, aktivitas fisik reguler ( $\geq 150$  menit per minggu), diikuti waktu tidur ( $\geq 6$  jam setiap malam), mengurangi stres dengan berpergian atau bermain diperlukan untuk menurunkan berat badan dan menjaga berat tubuh tetap stabil jika target penurunan berat badan telah tercapai. Modifikasi gaya hidup dengan diet rendah kalori (1.000 hingga 1.500 kalori) dan rendah lemak (1.200 hingga 2.300 kalori atau 20% hingga 30% bagian lemak dalam komposisi makanan) (Hastuti, 2019).

Aktivitas fisik berkontribusi besar dalam program penurunan berat badan, terutama jika dilakukan secara konsisten dan dikombinasikan dengan modifikasi diet serta perubahan perilaku. Keuntungan dilakukannya aktivitas fisik di antaranya peningkatan tekanan darah sistolik, penurunan tekanan darah diastolik, kecepatan jantung teratur, kadar lipid dan glukosa darah terkontrol, peningkatan sensitivitas insulin hepar dan peripheral, serta mampu meningkatkan mood menjadi lebih baik (Hastuti, 2019).

#### **g) Komplikasi**

Obesitas dapat menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah, gangguan sensitivitas terhadap insulin, serta ketidakseimbangan profil lipid. Kombinasi faktor tersebut mendorong terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah, yang kemudian meningkatkan peluang terjadinya penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung dan hipertensi, serta gangguan serebrovaskular seperti stroke. Selain itu, kondisi obesitas juga berkaitan dengan tingginya risiko berkembangnya diabetes melitus, beberapa jenis



kanker, osteoarthritis, dan gangguan tidur seperti *sleep apnea* (Ernawati *et al.*, 2024).

## **2. Inflamasi**

### **a) Definisi**

Peradangan merupakan istilah medis klasik yang secara historis digunakan untuk menggambarkan lima manifestasi utama, yaitu edema, eritema (kemerahan), peningkatan suhu lokal, nyeri, dan kehilangan fungsi (seperti kekakuan atau imobilitas). Dalam konteks kedokteran modern, peradangan dipahami sebagai suatu rangkaian respons biologis yang kompleks terhadap cedera jaringan, yang dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti paparan bahan kimia beracun, agen lingkungan, trauma, aktivitas berlebihan, maupun infeksi. Mekanisme inflamasi tersebut tidak hanya berperan dalam proses penyembuhan serta pengendalian infeksi, tetapi juga berkaitan dengan munculnya berbagai penyakit kronis (Stone *et al.*, 2024).

Peradangan berfungsi sebagai pertahanan lini kedua tubuh terhadap agen infeksius. Respons yang ditimbulkan oleh peradangan menjadi dasar dari banyak mekanisme patologis. Penyakit, di mana peradangan memainkan peran patologis yang dominan, memiliki sufiks *-itis*. Baik respons imun humoral maupun yang dimediasi oleh sel merupakan pusat peradangan. Aktivitas ini menyoroti hubungan erat antara peradangan dengan penyakit kardiovaskular dan kanker, dua penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia (Stone *et al.*, 2024).

### **b) Patofisiologi**

Proses inflamasi akut terdiri atas empat tahapan. Tahap pertama adalah fase inisiasi, yang terjadi segera setelah cedera, ditandai perubahan mikrosirkulasi yang memicu keluarnya cairan dan pergerakan sel darah putih ke area luka. Setelah itu masuk ke fase amplifikasi, ketika berbagai mediator kimia mengarahkan lebih banyak sel darah putih ke lokasi cedera untuk memperkuat respons. Fase berikutnya adalah fase destruksi, yang ditandai dengan penanganan cepat terhadap sumber cedera serta pembersihan jaringan yang rusak. Fase terakhir adalah fase terminasi, yang berlangsung ketika

mediator kimia bekerja mengendalikan proses inflamasi agar tidak menimbulkan kerusakan jaringan yang tidak perlu (Stone *et al.*, 2024).

Sebagian besar ciri khas dari peradangan akut tetap berlanjut ketika proses inflamasi berkembang menjadi kronis, seperti vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah), peningkatan aliran darah, serta migrasi neutrofil ke jaringan yang terinfeksi melalui dinding kapiler (diapedesis). Ciri utama dari peradangan kronis adalah adanya infiltrasi sel-sel inflamasi primer, seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma, ke lokasi jaringan. Sel-sel ini menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim, yang berperan dalam terjadinya kerusakan jaringan sekaligus proses perbaikan sekunder, termasuk pembentukan jaringan fibrotik dan granuloma, serta respon patologis lainnya (Pahwa *et al.*, 2023).

Pada obesitas terjadi penumpukan massa lemak visceral yang menstimulasi aktivasi imunitas bawaan, yang mendorong respons lokal terhadap kerusakan sel yang difasilitasi oleh peningkatan aliran darah, infiltrasi sel imun (yaitu, makrofag) dan produksi mediator inflamasi untuk memperbaiki jaringan yang rusak, serta menetralkan agen toksik yang diproduksi. Namun, ketika keadaan inflamasi berlanjut, adiposit dan sel imun melepaskan sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi, seperti protein C-reaktif (CRP), IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Kehadiran kronis sitokin pro-inflamasi dalam sirkulasi ini disebut inflamasi sistemik tingkat rendah, yang berkontribusi pada spiral inflamasi yang merusak beberapa jaringan, meningkatkan risiko penyakit tidak menular (Gonzalo-Encabo *et al.*, 2021).

### c) Mediator dan Biomarker Peradangan

Penemuan mediator inflamasi molekuler dan seluler juga pengembangan *biomarker* sensitif telah memajukan pemahaman kita tentang peradangan dan perannya dalam patologi. *Biomarker* utama meliputi: (Stone, *et al.*, 2024).

1. Pembentukan addukt DNA, seperti radikal bebas, karsinogen, atau metabolit beracun.

2. Spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen oksida reaktif (RNOS)
3. Sitokin, seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , dan kemokin
4. Prostaglandin
5. Protein fase akut, seperti protein C-reaktif atau CRP
6. Faktor pertumbuhan terkait peradangan dan faktor transkripsi, seperti NF- $\kappa$ B
7. Metabolit terkait siklooksigenase (COX)
8. Jenis sel imun utama

#### **d) Faktor Risiko**

Beberapa faktor risiko yang memicu respons peradangan tingkat rendah. Faktor-faktor tersebut meliputi (Pahwa *et al.*, 2023):

1. *Usia*: Bertambahnya usia berkorelasi positif dengan peningkatan kadar beberapa molekul inflamasi. Peningkatan molekul inflamasi yang berkaitan dengan usia mungkin disebabkan oleh disfungsi mitokondria atau akumulasi radikal bebas dari waktu ke waktu dan faktor-faktor terkait usia lainnya seperti peningkatan lemak visceral tubuh.
2. *Obesitas*: Banyak penelitian telah melaporkan bahwa jaringan lemak merupakan organ endokrin, yang mengeluarkan banyak adipokin dan mediator inflamasi lainnya. Beberapa laporan menunjukkan bahwa indeks massa tubuh seseorang sebanding dengan jumlah sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan. Sindrom metabolik merupakan gambaran yang baik dari hal ini.
3. *Pola makan*: Pola makan yang kaya akan lemak jenuh, lemak trans, atau gula olahan dikaitkan dengan produksi molekul pro-inflamasi yang lebih tinggi, terutama pada penderita diabetes atau individu yang kelebihan berat badan.
4. *Merokok* : Merokok dikaitkan dengan penurunan produksi molekul anti-inflamasi dan memicu peradangan.
5. *Hormon Seks Rendah*: Penelitian menunjukkan bahwa hormon seks seperti testosteron dan estrogen dapat menekan produksi dan sekresi

beberapa penanda pro-inflamasi dan telah diamati bahwa mempertahankan kadar hormon seks mengurangi risiko beberapa penyakit inflamasi.

6. *Stres dan Gangguan Tidur*: Stres fisik dan emosional dikaitkan dengan pelepasan sitokin inflamasi. Stres juga dapat menyebabkan gangguan tidur. Karena individu dengan jadwal tidur tidak teratur lebih mungkin mengalami peradangan kronis daripada orang yang tidurnya teratur, gangguan tidur juga dianggap sebagai salah satu faktor risiko independen untuk peradangan kronis.

### 3. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

#### a) Definisi

TNF- $\alpha$  adalah salah satu sitokin dengan aktivitas pleiotropik yang memengaruhi berbagai jenis sel. Molekul ini teridentifikasi sebagai regulator utama dalam respons inflamasi dan terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit inflamasi dan autoimun. Secara struktural, TNF- $\alpha$  adalah protein homotrimerik yang terdiri atas 157 asam amino, dan umumnya diproduksi oleh makrofag yang teraktivasi, limfosit T, serta sel *natural killer*. Secara fungsional, TNF- $\alpha$  diketahui mampu memicu aktivasi sejumlah molekul pro-inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin lainnya (Jang, *et al.*, 2021).

#### b) Sintesis

TNF disintesis intrasel dalam bentuk prekursor protein transmembran oleh makrofag dan sel T yang telah teraktivasi. Pada sitoplasma prekursor tersebut akan dipotong oleh enzim *TNF-converting (TNF-converting enzyme)* sehingga terbentuk TNF- $\alpha$  yang terlarut (*soluble TNF- $\alpha$* ). *Soluble* TNF yang awalnya masih bersifat monomer akan bergabung menjadi bentuk trimerik TNF- $\alpha$  yang memiliki aktivitas biologik (Suprpto, *et al.*, 2022).

Aktivitas TNF- $\alpha$  dimediasi oleh reseptor TNF- $\alpha$  I dan II yang dapat ditemukan pada seluruh jenis sel, kecuali eritrosit. TNF- $\alpha$  yang menempel pada reseptor akan mengaktifkan sejumlah jalur transduksi sinyal seluler, seperti *transcription factor activation (Nuklear Faktor-Kappa  $\beta$ )*, jalur protease (kaspase), dan jalur protein kinase (Suprpto *et al.*, 2022).

### c) Fungsi

TNF- $\alpha$  pada dasarnya berperan dalam menjaga homeostatis sistem imun, antara lain aktivasi makrofag dan fagosom, diferensiasi monosit menjadi makrofag, pemanggilan neutrofil dan makrofag, formasi granuloma, serta mempertahankan integritas granuloma tersebut. TNF- $\alpha$  juga dapat memicu proses inflamasi dan aktivasi sistem imun secara berlebihan sehingga terjadi destruksi jaringan. Produksi atau fungsi TNF- $\alpha$  yang berlebihan dan tidak terkendali telah diketahui memediasi berbagai penyakit inflamasi sehingga penghambatan jalur TNF- $\alpha$  dapat menjadi salah satu strategi pengobatan (Suprpto, *et al.*, 2022).

### d) Metode Pemeriksaan

#### 1. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* merupakan teknik dalam bidang laboratorium yang banyak digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi ekspresi protein, reaksi imunitas, respons imunologis. Secara umum, prosedur ELISA terdiri dari empat tahap utama, yaitu tahap pelapisan (*coating*), pemblokiran, interaksi antara antigen dan antibodi, serta pembentukan warna. Inti dari prinsip reaksi ELISA terletak pada ikatan antara antigen dan antibodi yang telah dikonjugasi dengan enzim. Enzim ini kemudian bereaksi dengan substrat sehingga menghasilkan senyawa berwarna yang dapat dideteksi secara kuantitatif menggunakan alat pembaca ELISA (*ELISA reader*). Pada tahap akhir, *stop solution* ditambahkan untuk menghentikan reaksi enzimatik, untuk memastikan hasil pengukuran yang akurat dan stabil. Rentang deteksi TNF- $\alpha$  pada tikus 6.25 pg/mL-400 pg/mL dengan sensitivitas sebesar 1.56 pg/mL. Kadar TNF- $\alpha$  dikatakan normal apabila 10-100 pg/ml, sedang 100-500 pg/ml dan tinggi >500 pg/ml (Amini, *et al.*, 2023; Hidayat, *et al.*, 2021).

#### 2. *Cytometric bead array (CBA)*

*Cytometric bead array (CBA)* adalah aplikasi *flow cytometry* yang memungkinkan pengguna untuk mengukur beberapa protein secara

bersamaan. Dibandingkan dengan uji kuantifier lainnya, seperti *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* dan *Western blot*, CBA secara signifikan mengurangi kebutuhan sampel dan waktu untuk mendapatkan hasil. Teknologi ini memungkinkan desain dan pembuatan uji untuk mengukur berbagai analit termasuk mediator inflamasi, kemokin, isotipe imunoglobulin, molekul pensinyalan intraseluler, mediator apoptosis, molekul adhesi, dan antibodi (Clifton, 2019).

### 3. Luminex

Teknologi Luminex (Luminex Corp., Austin, TX) adalah teknologi xMAP (multianalyte profiling) yang dipatenkan untuk mendeteksi analit protein dan asam nukleat menggunakan manik-manik mikrosfer milik perusahaan. Namun demikian, dengan fitur-fiturnya yang menarik berupa fleksibilitas, sensitivitas, rentang dinamis yang besar (3–4 log), *multiplexing*, dan hasil sedang, Luminex adalah salah satu teknologi yang paling umum digunakan untuk mendeteksi analit biologis (Platchek, *et al.*, 2020).

### 4. Latihan Fisik

Latihan fisik merupakan suatu gerakan tubuh yang dilakukan oleh otot-otot secara terencana, terstruktur, dan berulang-ulang yang melibatkan penggunaan energi dengan tujuan meningkatkan kebugaran jasmani (Pranatam, 2022). Latihan fisik dapat dioptimalkan dengan menggunakan prinsip FITT (*Frequency, Intensity, Time dan Type*). Tujuan utama prinsip FITT adalah merancang program latihan yang efektif dengan cara menguraikan komponen kunci, atau pedoman pelatihan. F, I, T, T, merupakan singkatan dari: *Frequency*, yaitu mengacu pada seberapa sering olahraga itu dilakukan sehingga dapat mencapai tujuan tanpa melakukan latihan tubuh dengan berlebihan. *Intensity*, yaitu mengacu pada seberapa sulit suatu latihan, tidak terlalu berat dan tidak juga terlalu ringan, hal ini dibuktikan dengan cara ketika melakukan olahraga atau latihan fisik masih bisa berbicara dengan lancar, apabila setelah latihan fisik berbicara dengan terputus-putus (*talk test*) ini berarti intensitas latihan fisiknya berlebihan. *Time*/durasi, yaitu mengacu pada durasi setiap latihan. *Type*, yaitu

olahraga yang benar gerakannya ritmis, kontinu, serta melibatkan otot-otot (Rahmansyah *et al.*, 2022).

## 5. Hubungan Obesitas Pada Tumor Necrosis Factor-Alpha

Obesitas merupakan gangguan metabolik terkait yang sangat umum dan terkait dengan peradangan kronis. Obesitas merupakan kondisi ketika jaringan lemak mengalami peningkatan ukuran (hipertrofi) sekaligus jumlah sel (hiperplasia). Jaringan adiposa berfungsi sebagai organ endokrin yang mampu melepaskan berbagai sitokin dan mediator bioaktif, termasuk leptin, adiponektin, IL-6, serta TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  sendiri dihasilkan oleh adiposit yang membesar. Pembesaran adiposit ini merangsang sel T untuk merekrut makrofag, terutama makrofag tipe M1 yang bersifat pro-inflamasi, sehingga memicu aktivasi berbagai sitokin inflamasi. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  telah dibuktikan berkaitan dengan kombinasi dampak obesitas dan diabetes (Alzamil, 2020).

Mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin melibatkan terjadinya inflamasi kronis tingkat rendah pada kondisi obesitas ditandai dengan infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa serta peningkatan sekresi adipokin. Adipokin berperan penting dalam regulasi metabolisme sistemik lemak dan glukosa di berbagai organ seperti otak, hati, dan otot. Beberapa adipokin yang terlibat, antara lain leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, dan *chemokine (C-C ligand 2) C-CL2*, adiponektin, resistin, omentin, vaspin, vistafin dan chemerin (Dioni, *et al.*, 2020).

Patogenesis resistensi insulin bersifat kompleks, termasuk mutasi reseptor insulin, stres retikulum endoplasma, peradangan, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria, yang menyebabkan jalur pensinyalan insulin yang rusak dan resistensi insulin pada beberapa jaringan, seperti hati, otot rangka, jaringan adiposa, dan jantung. Secara khusus, peradangan kronis tingkat rendah, yang tercermin oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi, telah muncul sebagai mediator patogenik sentral yang dapat mengganggu transduksi sinyal insulin dengan memengaruhi fosforilasi esensial. Di antara sitokin, faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- $\alpha$ ) diverifikasi sebagai pendorong resistensi insulin (Huang *et al.*, 2021).

## 6. Hubungan Latihan Fisik pada Tumor Necrosis Factor-Alpha

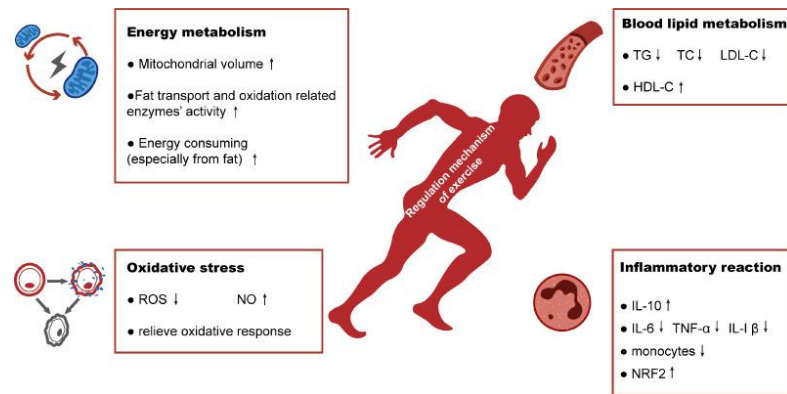
TNF- $\alpha$  memiliki dua peran dalam tubuh, yakni bersifat protektif dalam kondisi fisiologis tertentu namun juga dapat berbahaya apabila kadarnya melebihi ambang normal. Kadar TNF- $\alpha$  dapat meningkat akibat kurangnya latihan fisik. Latihan fisik mempromosikan beberapa sinyal anti-inflamasi yang mencegah peradangan sistemik tingkat rendah, dengan mengurangi ekspresi reseptor Toll-like (TLR2 dan TLR4) pada sel imun, melemahkan makrofag M1 dan sel T CD8 +, mengurangi infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa dan meningkatkan suplai darah dan nutrisi adiposit pada massa lemak visceral. Beberapa biomarker sirkulasi yang dilepaskan secara akut berkontribusi pada sinyal anti-inflamasi ini adalah IL-6 atau interleukin-10 (IL-10) (Gonzalo-Encabo *et al.*, 2021).

Latihan fisik dapat bermanfaat sebagai tindakan preventif atau juga sebagai jalan kuratif untuk penyakit seperti obesitas, penyakit jantung, stroke, diabetes mellitus tipe 2, dan kanker tertentu. Berdasarkan hasil penelitian oleh (Alfan, *et al.*, 2021), mengenai pengaruh latihan fisik terhadap kadar TNF- $\alpha$  di dalam tubuh, maka dapat disimpulkan, sebagai berikut: (1) Latihan fisik intensitas tinggi meningkatkan kadar TNF- $\alpha$ , (2) Latihan fisik intensitas sedang dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , tetapi tidak signifikan

Menurut (Shobeiri, *et al.*, 2022), olahraga akut ataupun teratur tidak memburuk tetapi berdampak positif pada dua sitokin, yaitu kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ . menunjukkan bahwa olahraga tidak menyebabkan perubahan signifikan pada kadar IL-6 perifer. Namun, olahraga teratur memiliki efek anti-inflamasi spesifik pada kadar TNF- $\alpha$  darah. Faktor inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang sering meningkat pada individu obesitas juga dapat dikurangi melalui latihan fisik. Hal ini didukung oleh temuan (Xu, *et al.*, 2022) yang menyatakan bahwa latihan fisik rutin dapat menurunkan kadar molekul inflamasi yang berkontribusi pada obesitas. Penelitian lain menyatakan bahwa latihan fisik dapat menurunkan stress oksidatif dengan menurunkan ROS dan menaikkan NO pada ginjal. Latihan fisik akan memperbaiki hiperlipidemia-cedera ginjal kemungkinan terutama melalui empat aspek: meningkatkan metabolisme energi, meringankan



kelainan metabolisme lipid darah, dan mengurangi produksi stres oksidatif dan reaksi inflamasi seperti meningkatkan IL-10 dan, menurunkan IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan monosit (Chen, *et al.*, 2023).



**Gambar 2.1** Representasi Skematis Mekanisme Regulasi pada Latihan Fisik

Sumber: Chen, *et al.*, 2023

## 7. Tikus

### a) Definisi

Tikus adalah hewan pengerat yang merupakan anggota famili mamalia yang keberadaannya masih ada. Anggota spesies hewan pengerat saat ini ditempatkan ke dalam 300 keluarga, yang tersebar di 18 subfamili dan mencakup sebagian besar tikus dan mencit. Tikus memiliki sifat berkelompok dan beraktivitas di malam hari (nokturnal). Tikus dalam kelompok genus *Rattus* dan ordo *Rendentia* memiliki ciri-ciri fisik umum berupa: (Wati, 2024)

1. Bola mata tikus menonjol keluar dengan orbit sedikit.
2. Kelopak mata berkembang dengan baik dan memiliki bulu mata yang sangat halus dan pendek.
3. Telinga berbentuk bulat dan tegak.
4. Moncong runcing dengan kumis panjang (*vibrissae*)
5. Memiliki sepasang gigi seri depan.
6. Ekor panjang 85% dari panjang seluruh tubuh dan tidak memiliki bulu di sepanjang ekor.
7. Ekornya lebih panjang secara proporsional tikus betina dibandingkan jantan.
8. Pertumbuhan bulu bersifat siklus dalam pola gelombang.

9. Tungkai kaki depan dan belakang memiliki lima jari, dengan cakar panjang.
10. Bantalan kaki (*tori*) terdapat pada permukaan ventral dan memberikan bantalan terhadap kekuatan yang ditempatkan di kaki saat berjalan dan istirahat.
11. Istilah arah yang biasa digunakan pada hewan pengerat, yaitu Kranial: Ke arah kepala, Caudal: Ke arah ekor, Dorsal: Ke arah tulang belakang, Ventral: Menuju perut, Medial: Menuju garis tengah tubuh, dan Lateral: Ke arah samping tubuh (Wati, 2024).

#### b) Tikus Wistar

Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan jenis tikus albino yang sering digunakan dalam penelitian ilmiah. Sejarah pengembangannya dimulai pada awal abad ke-20 di Wistar Institute, Philadelphia. Varietas ini berasal dari hasil persilangan antara tikus Wistar dan tikus liar jantan asal Norwegia yang ditangkap di Berkeley, California. Tikus albino ini dikembangkan pada tahun 1906 oleh para peneliti di Wistar Institute, termasuk Henry H. Donaldson, dengan tujuan untuk menciptakan populasi tikus laboratorium yang seragam dan dapat diandalkan untuk kepentingan riset (Wati, 2024).



**Gambar 2.2** Tikus Wistar

Sumber: Wati, 2024

Tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar memiliki ciri morfologis khas, seperti kepala yang lebar, telinga panjang, serta ekor yang proporsional namun lebih pendek dibandingkan panjang tubuhnya. Fenotipe albino pada tikus Wistar ditandai dengan warna bulu yang terang serta mata berwarna merah muda atau merah mencolok. Selain itu, tikus ini memiliki ukuran tubuh

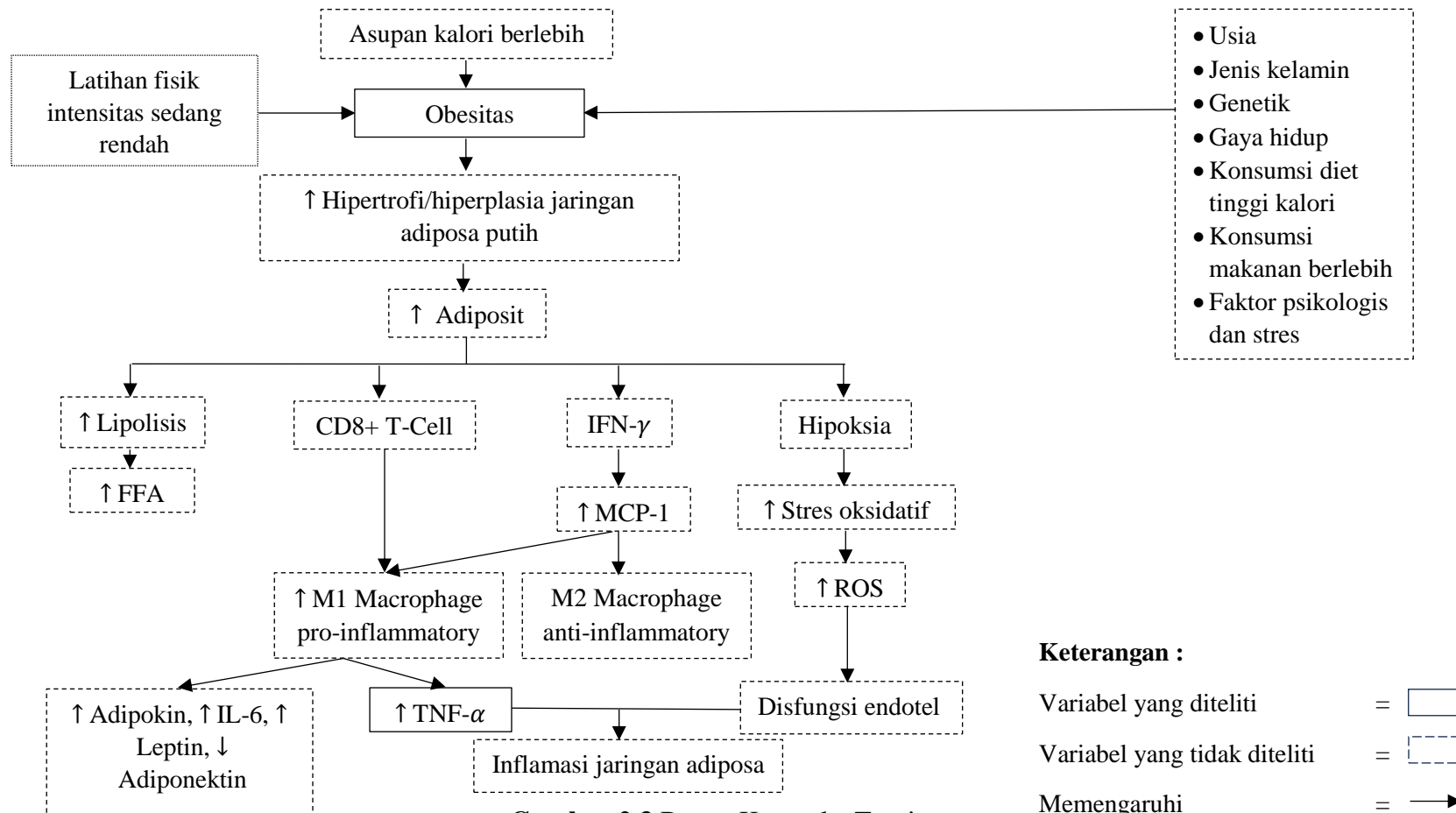
yang tergolong sedang hingga besar untuk standar hewan laboratorium. Tikus Wistar memiliki usia reproduktif pada 7-10 minggu dengan berat badan 100-227 g, dan lama kehamilan 19-22 hari (Wati, 2024). Berikut taksonomi tikus Rattus: (Wati, 2024).

**Tabel 2.4** Taksonomi Tikus (*Rattus norvegicus*)

|                                    |
|------------------------------------|
| <i>Kingdom : Animalia</i>          |
| <i>Phylum : Chordata</i>           |
| <i>Subphylum : Vertebrata</i>      |
| <i>Class : Mammalia</i>            |
| <i>Subclass : Theria</i>           |
| <i>Infraclass : Eutheria</i>       |
| <i>Order : Rodentia</i>            |
| <i>Suborder : Myomorpha</i>        |
| <i>Family : Muridae</i>            |
| <i>Superfamily : Muroidea</i>      |
| <i>Subfamily : Murinae</i>         |
| <i>Genus : Rattus</i>              |
| <i>Species : Rattus norvegicus</i> |
| <i>Strain : Wistar</i>             |

Sumber: Wati, 2024

### B. Kerangka Teori






**Gambar 2.3** Bagan Kerangka Teori

### C. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel bebas =   
 Variabel terikat =   
 Memengaruhi = 

**Gambar 2.4** Bagan Kerangka Konsep

### D. Landasan Teori

Obesitas merupakan kondisi yang ditandai oleh penumpukan jaringan lemak secara berlebihan di dalam tubuh. Gangguan ini umumnya disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi. Berdasarkan teori yang dikemukakan oleh H.L. Blum, terdapat sejumlah faktor yang memengaruhi timbulnya obesitas, antara lain: (1) faktor lingkungan seperti aktivitas fisik dan gaya hidup; (2) faktor pelayanan kesehatan yang dapat berkontribusi terhadap munculnya obesitas; (3) faktor genetik yaitu: usia, jenis kelamin, parental fatness, dan mutasi gen, dan 4) faktor perilaku yaitu: pola makan, kurangnya aktivitas fisik, dan kebiasaan mengonsumsi makanan dari luar (Saraswati, *et al.*, 2021).

Obesitas ditandai oleh terjadinya peningkatan ukuran sel lemak (hipertrofi) serta jumlah sel lemak (hiperplasia) dalam jaringan adiposa. Jaringan adiposa ini berperan sebagai organ endokrin yang aktif, yang menghasilkan berbagai sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah besar, termasuk leptin, adiponektin, IL-6, serta TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang dilepaskan oleh adiposit dan sel inflamasi sebagai respons terhadap peradangan kronis (Alzamil, 2020).

Penumpukan massa lemak visceral menstimulasi aktivasi imunitas bawaan, yang mendorong respons lokal terhadap kerusakan sel yang difasilitasi oleh peningkatan aliran darah. Jaringan adiposa memiliki jumlah sel T berlebih (*CD8+ T-Cell* dan *IFN- $\gamma$  T-Cell*) untuk mengaktifkan MCP-1 dan memicu infiltrasi sel imun (yaitu, makrofag) dan produksi mediator inflamasi untuk memperbaiki jaringan yang rusak, serta menetralkan agen toksik yang diproduksi. Namun, ketika

keadaan inflamasi berlanjut, adiposit dan sel imun melepaskan sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi, seperti protein C-reaktif (CRP), IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Kehadiran kronis sitokin pro-inflamasi dalam sirkulasi ini disebut inflamasi sistemik tingkat rendah, yang berkontribusi pada spiral inflamasi yang merusak beberapa jaringan, meningkatkan risiko penyakit tidak menular (Gonzalo-Encabo *et al.*, 2021; Kumar V *et al.*, 2017).

Mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin berkaitan dengan munculnya peradangan kronis tingkat rendah yang menyertai kondisi obesitas, ditandai oleh infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa serta peningkatan sekresi adipokin. Adipokin ini memainkan peran penting dalam pengaturan metabolisme lemak sistemik dan glukosa di otak, hati, maupun otot. Di antara adipokin yang disekresikan adalah leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, *chemokine ligan C-C motif 2 (C-CL2)*, adiponektin, resistin, omentin, vaspin, vistafin, dan chemerin (Dioni, *et al.*, 2020).

Aktivitas jangka panjang dari peradangan oleh obesitas dapat menyebabkan komplikasi medis. Pada temuan klinis oleh (Prendergast, *et al.*, 2022), obesitas berkaitan dengan beberapa penyakit primer di antaranya Diabetes Melitus tipe 2, Dislipidemia, *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*, Hipertensi, Demensia, PCOS, dan Kanker. Oleh karenanya, perlu untuk mencegah terjadinya obesitas salah satunya melalui latihan fisik.

Latihan fisik merupakan aktivitas fisik yang meliputi gerakan tubuh yang terencana, terstruktur dan dilakukan berulang-ulang dengan tujuan untuk meningkatkan atau mempertahankan komponen-komponen kebugaran jasmani (Pranata, 2022). Latihan fisik mempromosikan beberapa sinyal anti-inflamasi yang mencegah peradangan sistemik tingkat rendah, dengan mengurangi ekspresi reseptor Toll-like (TLR2 dan TLR4) pada sel imun, melemahkan makrofag M1 dan sel T CD8 +, mengurangi infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa dan meningkatkan suplai darah dan nutrisi adiposit pada massa lemak viseral. Beberapa biomarker sirkulasi yang dilepaskan secara akut berkontribusi pada sinyal anti-inflamasi ini adalah IL-6 atau interleukin-10 (IL-10) (Gonzalo-Encabo *et al.*, 2021).

Faktor inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang sering meningkat pada individu obesitas juga dapat dikurangi melalui latihan fisik. Hal ini didukung oleh temuan (Xu *et al.*, 2022) yang menyatakan bahwa latihan fisik rutin dapat menurunkan kadar molekul inflamasi yang berkontribusi pada obesitas. Latihan fisik berperan penting tidak hanya sebagai upaya preventif, tetapi juga sebagai intervensi terapeutik terhadap berbagai penyakit seperti obesitas, penyakit kardiovaskular, stroke, diabetes melitus tipe 2, serta beberapa jenis kanker. Berdasarkan temuan penelitian yang dilakukan oleh (Alfan, *et al.*, 2021), mengenai pengaruh aktivitas fisik terhadap kadar TNF- $\alpha$  dalam tubuh, dapat disimpulkan bahwa: (1) Latihan fisik dengan intensitas tinggi cenderung meningkatkan kadar TNF- $\alpha$ , sedangkan (2) Latihan fisik dengan intensitas sedang dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , meskipun penurunan tersebut tidak signifikan.

### **E. Hipotesis**

#### **1. Hipotesis nol (H0)**

Tidak terdapat Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

#### **2. Hipotesis Alternatif (H1)**

Terdapat Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ )* pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

### **BAB III**

#### **METODOLOGI PENELITIAN**

##### **A. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini bersifat kuantitatif menggunakan desain penelitian *True Experimental* dengan rancangan *Posttest-Only Control Group Design* dengan membandingkan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

##### **B. Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Maret - Juli 2025 dan semua perlakuan dilakukan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

##### **C. Populasi dan Sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Sampel penelitian merupakan tikus galur Wistar jantan umur 1 bulan dengan berat 50-70 gram. Penentuan jumlah sampel ditentukan dengan berdasarkan pada penelitian terdahulu, yakni setiap kelompok dapat digunakan 3 ekor tikus, sehingga digunakan 9 ekor tikus untuk 3 kelompok (Muhammad, 2023 & Mongi, 2019).

Penelitian ini menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sebelum dilakukan pemilihan sampel, yaitu

###### **1. Kriteria Inklusi**

- a. Tikus jantan galur wistar
- b. Umur 1 bulan
- c. Berat 50-70 gram (berat rata-rata tikus wistar usia 1 bulan)

###### **2. Kriteria Eksklusi**

- a. Tikus wistar yang sakit selama proses penelitian
- b. Secara makroskopik tampak adanya kelainan.

###### **3. Kriteria *Drop Out***

- a. Tikus mati



##### **D. Variabel Penelitian**


1. Variabel bebas : Latihan Fisik dengan intensitas sedang
2. Variabel terikat : Kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model obesitas dengan kontrol pada makanan, jenis kelamin, berat badan, dan galur.



### E. Definisi Operasional

**Tabel 3. 1** Definisi Operasional

| No. | Variabel            | Definisi   | Skala Ukur | Instrument  | Penilaian   |
|-----|---------------------|--|------------|---|---|
| 1.  | Latihan Fisik       | Latihan fisik teratur dan terukur menggunakan prinsip <i>frequency</i> , <i>intensity</i> , <i>time</i> dan <i>type</i> ( <i>FITT</i> ) dengan intensitas sedang (setara dengan 60% VO <sub>2</sub> max), menggunakan treadmill khusus tikus @SA101B, Jiangsu Cyons Biotechnology Co.,Ltd (Rahmansyah <i>et al.</i> , 2022). | Rasio      | Treadmill khusus tikus @SA101B, Jiangsu Cyons Biotechnology Co.,Ltd.<br> | Hasil Kecepatan VO <sub>2</sub> max dinyatakan dalam m/menit. |
| 2.  | Kadar TNF- $\alpha$ | Kadar TNF- $\alpha$ tikus yang telah diinduksi obesitas dan diukur dengan metode ELISA (Hidayat <i>et al.</i> , 2021).   | Rasio      | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) reader</i><br>             | Kadar TNF- $\alpha$ pada tikus dalam pg/ml.                   |

|    |          |  |       |   |   |
|----|----------|--|-------|---|---|
| 3. | Obesitas | Obesitas adalah tikus yang mencapai Indeks ponderal menurut Rohrer $>30$ (Rusmini <i>et al.</i> , 2021). | Rasio | Timbangan digital dan mistar untuk mengukur Indeks Rohrer<br> | Hasil Indeks Rohrer dengan formula $\{Body\ weight\ (g)/Naso-anal\ length\ (cm)^3\} \times 10^3$ dan dikatakan obesitas jika $IR >30$ |
|----|----------|--|-------|---|---|

## F. Alat dan Bahan Penelitian

### 1. Alat Penelitian

Alat yang dipakai pada studi ini, yakni

- Kandang tikus yang terbuat dari plastik dengan tutup kawat dan alas diberi sekam padi berukuran  $40 \times 35 \times 15\text{ cm}^3$  beserta alat makan dan minum
- Treadmill khusus tikus @SA101B, Jiangsu Cyons Biotechnology Co.,Ltd.
- Stop watch*
- Lemari es (suhu  $4^\circ$ ,  $-20^\circ$  dan  $-80^\circ\text{C}$ )
- Mistar
- Timbangan digital
- Tabung reaksi
- Cawan petri
- Micropipet 12 *channel*
- Homogenizer*
- Centrifuge*
- Spectrostar nano/ Microplate reader* (dapat mengukur absorbansi di 450 nm, dengan koreksi di 570 nm atau 630 nm)
- Microtube (eppendorf)*
- Mikropipet Eppendorf Research Plus 10-100ul & 100-1000ul
- Vortex mixer*
- Inkubator suhu  $37^\circ\text{C}$

- q) Tip mikropipet
- r) Tisu
- s) Kain lap
- t) Spuit
- u) Tabung hematokrit

## 2. Bahan Penelitian

- a) Pakan AD-II (produksi PT. Japfa Comfeed) yang diberikan sebagai pakan standar
- b) Minuman air RO yang diberikan secara *ad libitum*
- c) Pakan CP551 sebagai pakan tinggi kalori
- d) Susu Chow 5+
- e) Rat Kit ELISA 96 wells (31.2-2000 pg/mL) TNF- $\alpha$  yang diproduksi oleh Elabscience Biotechnology Co., Ltd untuk mengukur kadar TNF- $\alpha$
- f) *Rat TNF- $\alpha$  Microwell Plated Coated*
- g) *Rat TNF- $\alpha$  Standard (Lyophilized)*
- h) *Rat TNF- $\alpha$  Concentrated Biotin Conjugate Antibody (100 $\times$ )*
- i) *Standard/Sample Diluent (R1)*
- j) *Streptavidin-HRP Concentrated (100 $\times$ )*
- k) *Biotin-Conjugate Antibody Diluent (R2)*
- l) *Streptavidin-HRP Diluent (R3)*
- m) *Wash Buffer (20 $\times$  concentrate)*
- n) *TMB Substrate Solution*
- o) *Stop Solution*
- p) *Plate Sealers*
- q) Aquades
- r) Sampel (*whole blood*)
- s) *Handsoens*
- t) *Ketamin HCl*
- u) Alkohol 70%
- v) *Aseptic gel*
- w) Aquades

## G. Prosedur penelitian

### 1. Pemilihan Hewan Coba

Hewan coba diperoleh dari Perusahaan Gold Mice Farm sebanyak 9 ekor dengan usia satu bulan, berat badan rentang 50-70 gram. Tikus selanjutnya diacak dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok 1, yaitu kelompok tanpa obesitas dan tanpa latihan fisik sehingga dapat memberikan perbandingan yang lebih akurat. Kelompok 2, yaitu kelompok kontrol obesitas. Kelompok ini terdiri dari tikus yang diinduksi obesitas dengan cara yang sama seperti kelompok perlakuan, tetapi tidak menerima intervensi latihan fisik. Kemudian, Kelompok 3, yaitu Kelompok perlakuan latihan fisik (*Obese Exercise Group*) yang terdiri dari tikus yang juga diinduksi obesitas dengan cara yang sama seperti kelompok kontrol dan menerima intervensi latihan fisik intensitas sedang sesuai dengan prinsip FITT.

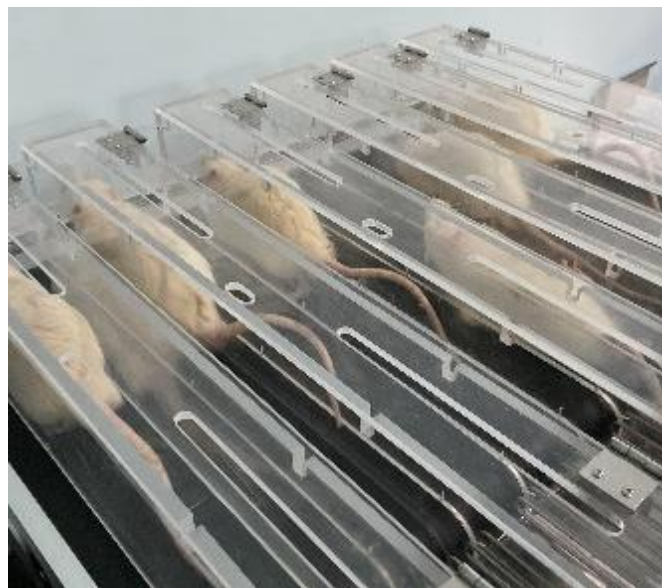
### 2. Pemberian Kalori Tinggi

Pemeliharaan awal atau aklimatisasi tikus wistar jantan sebanyak 9 ekor usia 1 bulan selama 7 hari dan dilakukan penimbangan berat badan awal dengan rentang 50-70 gram. Pemberian makan saat aklimatisasi menggunakan pakan standar AD-II dan air minum RO secara *ad libitum* (tidak terbatas). Pada hari ke-8, tikus Kelompok 1 diberikan pakan standar AD-II dan air minum RO secara *ad libitum* (tidak terbatas), sedangkan tikus Kelompok 2 dan 3 diberikan pakan tinggi kalori CP551 sebanyak 20 gr/ekor dan bubuk susu chow+5 sebanyak 7 gr/ekor (Idris *et al.*, 2019). Kemudian, berat badan dan panjang badan (panjang naso-anal) tikus ditimbang setiap minggu. Penentuan obesitas tikus berdasarkan rumus Indeks Rohrer, yaitu  $IR = (\text{Berat badan (g)} / (\text{Panjang naso-anal (cm)})^3 \times 10^3$ . Tikus dikategorikan obesitas apabila  $IR > 30$  (Pescari, *et al.*, 2024). Tikus diinduksi obesitas selama 4 minggu setelah masa aklimatisasi hingga mencapai obesitas, kemudian dipertahankan obesitasnya selama 6 minggu dengan penambahan pakan 5gr/ekor karena tikus obesitas membutuhkan asupan kalori lebih besar sebanding dengan peningkatan berat badan. Tikus tetap diberikan diet tinggi kalori selama latihan fisik dilakukan.

### 3. Latihan Fisik

Tikus yang telah obesitas akan diadaptasikan terhadap latihan fisik selama 7 hari. Kelompok perlakuan akan mendapatkan perlakuan latihan fisik berupa lari di treadmill tikus selama 6 minggu dengan frekuensi 3 kali/minggu. Durasi latihan fisik terdiri dari pemanasan selama 5 menit, latihan inti berupa lari selama 30 menit dengan intensitas sedang (60% dari  $VO_2$  max), dan pendinginan selama 5 menit (Agustiningsih, 2020). Setelah prosedur aklimatisasi maka diberikan protokol tes latihan fisik untuk memperkirakan tingkat  $VO_2$ max (Modifikasi Brooks dan White, 1978). Parameter  $VO_2$ max mencerminkan kemampuan kerja serta tingkat kebugaran subjek.

Treadmill tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah Treadmill khusus tikus @SA101B, Jiangsu Cyons Biotechnology Co.,Ltd.



**Gambar 3.1** Treadmill Tikus

Adapun protokol tes latihan fisik untuk memperkirakan tingkat  $VO_2$ max yang dilakukan merupakan modifikasi dari (Brooks & White, 1978), yakni:

- a. Atur kemiringan treadmill ( $10^\circ$  kemiringan)
- b. Letakkan tikus dalam treadmill
- c. Jalankan treadmill dengan kecepatan terendah dan naikkan kecepatan kurang lebih 5 m/menit setiap 3 menit hingga tikus lelah.

- d. Catat waktu yang ditempuh tikus hingga lelah dan kecepatan terakhir yang bisa dilewati tanpa terkena *foot shock* >3x.
- e. Jika tikus sudah memenuhi kriteria lelah maka dapat dihitung index VO<sub>2</sub>max
- f. Jika ada tikus yang tidak mau berlari atau tidak bisa mengikuti kecepatan treadmill sehingga tidak bisa dihitung indeks VO<sub>2</sub>max, maka tikus harus dipisahkan (Agustiningsih, 2020).

Kelelahan tikus dapat diuji dengan cara tikus yang sudah tidak mau berlari atau terkena *foot shock* lebih dari tiga kali pada satu kecepatan yang sama diambil dan dibaringkan telentang. Apabila tikus masih berusaha untuk membalikkan badan atau bangun kembali dimaknai tikus belum lelah dan prosedur harus diulangi besok. Jika tikus sudah memenuhi kriteria lelah maka dapat dihitung indeks VO<sub>2</sub>max dengan rumus (Brooks & White, 1978):

$$\text{index VO}_2 \text{ max} = \left[ \text{kecepatan} \left( \frac{m}{mnt} \right) \right] \times [\text{kemiringan}(\%) \times 100] \\ \times [BB(kg)]$$

#### 4. Pemeriksaan TNF- $\alpha$

Kadar TNF- $\alpha$  diukur menggunakan metode ELISA. Alat *ELISA Reader/ Spectrostar nano/ Microplate reader* yang digunakan telat melalui proses kalibrasi rutin sesuai standar operasional laboratorium sehingga memastikan akurasi pembacaan absorbansi pada setiap pengukuran. Prosedur kerja pemeriksaan TNF- $\alpha$  dengan metode ELISA adalah sebagai berikut:

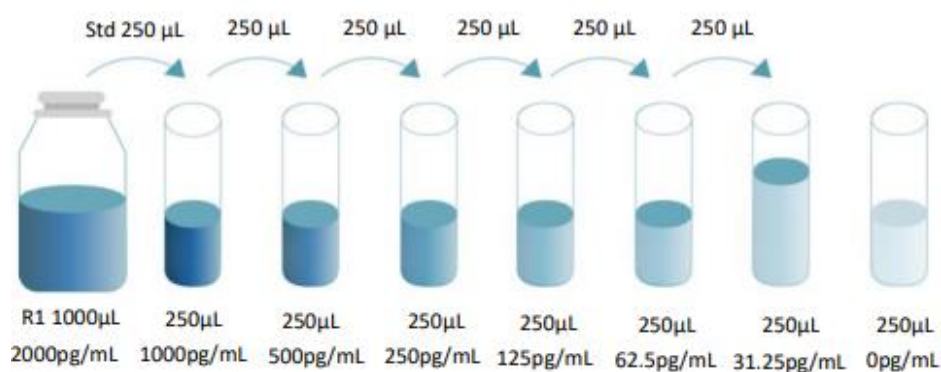
##### a) Persiapan reagen

Bawa semua reagen ke suhu ruang sebelum digunakan. Jika terbentuk kristal pada konsentrat, bawa reagen tersebut ke suhu ruang dan aduk perlahan hingga kristal benar-benar larut.

##### 1. Standar

Standar yang terliofilisasi dilarutkan dengan 1.0 mL *standard/sample diluent* (R1). Proses ini menghasilkan larutan stok dengan konsentrasi 2000 pg/mL. Setelah dilarutkan, larutan standar harus diaduk dengan lembut hingga benar-benar larut dan didiamkan minimal selama 15 menit dengan agitasi perlahan sebelum digunakan untuk

pembuatan pengenceran. Larutan stok 2000 pg/mL ini kemudian digunakan untuk membuat seri pengenceran dengan *standard/sample diluent* (R1), menghasilkan konsentrasi standar sebagai berikut: 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL). Setiap tabung pengenceran harus dicampur secara menyeluruh, dan ujung pipet harus diganti setiap kali melakukan perpindahan larutan untuk menghindari kontaminasi. Standar yang telah diencerkan harus digunakan dalam waktu 60 menit setelah disiapkan.



**Gambar 3.2** Prosedur Pembuatan Reagen Standar ELISA

## 2. Biotin Conjugate Antibody

Encerkan *concentrated biotin conjugate antibody* (100x) dengan perbandingan 1:100 dengan *biotin-conjugate antibody diluent* (R2) sebelum digunakan, contoh: Tambahkan 20 µL *concentrated biotin conjugate antibody* (100x) ke dalam 1980 µL *biotin-conjugate antibody diluent* (R2) untuk mempersiapkan 2000 µL *biotin-conjugate antibody buffer*.

## 3. Streptavidin (HRP)

Encerkan *concentrated streptavidin-HRP* (100x) dengan perbandingan 1:100 dengan *streptavidin-HRP diluent* (R3) sebelum digunakan, contoh: Tambahkan 20 µL *concentrated streptavidin-HRP* (100x) ke dalam 1980 µL *streptavidin-HRP diluent* (R3) untuk mempersiapkan 2000 µL *streptavidin-HRP buffer*.

#### 4. Wash buffer

Jika terbentuk kristal pada konsentrat, hangatkan larutan hingga suhu ruang dan aduk perlahan sampai kristal benar-benar larut. Encerkan dengan perbandingan 1:20 menggunakan air *double-distilled* atau air deionisasi sebelum digunakan. Sebagai contoh: Tambahkan 20 mL *concentrated wash buffer* ke dalam 380 mL air deionisasi atau air distilled untuk menyiapkan 400 mL *wash buffer*.

#### 5. Persiapan sampel

Pengambilan darah dilakukan pada minggu ke-19. Tikus diinjeksikan Ketamin HCl. Hal ini dilakukan sebagai langkah anestesi pada tikus. Sampel darah diambil dari sinus retro-orbital. Sampel darah ditampung ke dalam tabung.

#### 6. Metode dilusi

Untuk pengenceran 100 kali: Pengenceran satu langkah. Tambahkan 5  $\mu\text{L}$  sampel ke dalam 495  $\mu\text{L}$  pelarut sampel untuk memperoleh pengenceran 100 kali.

Untuk pengenceran 1000 kali: Pengenceran dua langkah. Tambahkan 5  $\mu\text{L}$  sampel ke dalam 95  $\mu\text{L}$  pelarut sampel untuk memperoleh pengenceran 20 kali, kemudian tambahkan 5  $\mu\text{L}$  sampel yang telah diencerkan 20 kali ke dalam 245  $\mu\text{L}$  pelarut sampel. Setelah langkah ini, sampel telah diencerkan 1000 kali dengan sukses.

Setiap langkah pengenceran harus dilakukan dengan minimal 3  $\mu\text{L}$  dan maksimal pengenceran 100 kali. Setiap langkah pengenceran harus dicampur dengan baik untuk menghindari pembentukan busa.

#### 7. Prosedur pengujian

- 1) Siapkan semua reagen, standar kerja, dan sampel sesuai petunjuk di bagian sebelumnya. Lepaskan strip *microplate* yang berlebih dari *microplate frame*, kembalikan ke kantong aluminium yang berisi *desiccant pack*, dan rapatkan kembali dengan baik.



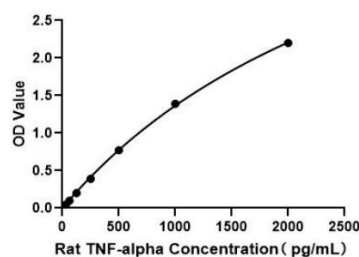
- 2) Tambahkan *wash buffer* 350  $\mu\text{L}$ /well, aspirasi setiap sumur setelah menahan selama 40 detik, ulangi proses ini dua kali untuk total tiga kali pencucian.
- 3) Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  *Standard/sample Diluent (R1)* ke dalam sumur kosong.
- 4) Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  standar atau sampel dengan konsentrasi berbeda ke sumur lainnya, tutup dengan strip perekat yang disediakan. Inkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Catat *plate layout* untuk standar dan uji sampel.
- 5) Siapkan *Concentrated Biotin Conjugate Antibody(100x) Working Solution* 15 menit sebelum digunakan.
- 6) Ulangi aspirasi/pencucian seperti pada langkah 2.
- 7) Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  *Working Biotin Conjugate Antibody* ke setiap sumur, tutup dengan penyegel perekat baru yang disediakan. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
- 8) Siapkan *Streptavidin-HRP Concentrated (100x) Working Solution* 15 menit sebelum digunakan.
- 9) Ulangi aspirasi/pencucian seperti pada langkah 2.
- 10) Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  *Working Streptavidin-HRP* ke setiap sumur, tutup dengan penyegel perekat baru yang disediakan. Inkubasi selama 0,5 jam pada suhu 37°C.
- 11) Selama inkubasi, nyalakan pembaca mikropelat untuk memanaskan selama 30 menit sebelum pengukuran.
- 12) Ulangi aspirasi/pencucian seperti pada langkah 2.
- 13) Tambahkan 100  $\mu\text{L}$  *TMB Substrate* ke setiap sumur. Inkubasi selama 15-20 menit pada suhu 37°C. Lindungi dari cahaya.
- 14) Tambahkan 50  $\mu\text{L}$  *Stop Solution*, tentukan *optical density* setiap sumur dalam waktu 5 menit, menggunakan pembaca mikropelat yang disetel pada 450 nm. Jika koreksi panjang gelombang tersedia, atur ke 570 nm atau 630 nm. Jika koreksi panjang gelombang tidak tersedia, kurangi pembacaan pada 570 nm atau 630 nm dari pembacaan pada 450 nm.

Pengurangan ini akan memperbaiki ketidaksempurnaan optik pada *plate*. Pembacaan yang dilakukan langsung pada 450 nm tanpa koreksi dapat menghasilkan nilai yang lebih tinggi dan hasil yang kurang akurat.

## 8. Perhitungan hasil

- 1) Hitung nilai rata-rata OD dari sumur duplikat untuk setiap konsentrasi protein standar, kontrol kualitas, sampel, dll. Nilai OD dari setiap uji harus dikurangkan dari nilai OD sumur kosong serta nilai OD dari subpanjang gelombang.
- 2) Buat kurva standar dengan mengurangi data menggunakan perangkat lunak komputer yang mampu menghasilkan kurva logistik empat parameter (4-PL). Sebagai alternatif, konstruksi kurva standar dengan memplotkan absorbansi rata-rata untuk setiap standar pada sumbu Y terhadap konsentrasi pada sumbu X dan menggambar kurva terbaik melalui titik-titik pada grafik log/log. Data dapat dilinierkan dengan memplotkan log konsentrasi TNF- $\alpha$  versus log OD pada skala linier, dan garis terbaik dapat ditentukan melalui analisis regresi.
- 3) Jika sampel telah diencerkan, konsentrasi yang dibaca dari kurva standar harus dikalikan dengan faktor pengenceran.

**Contoh data :**

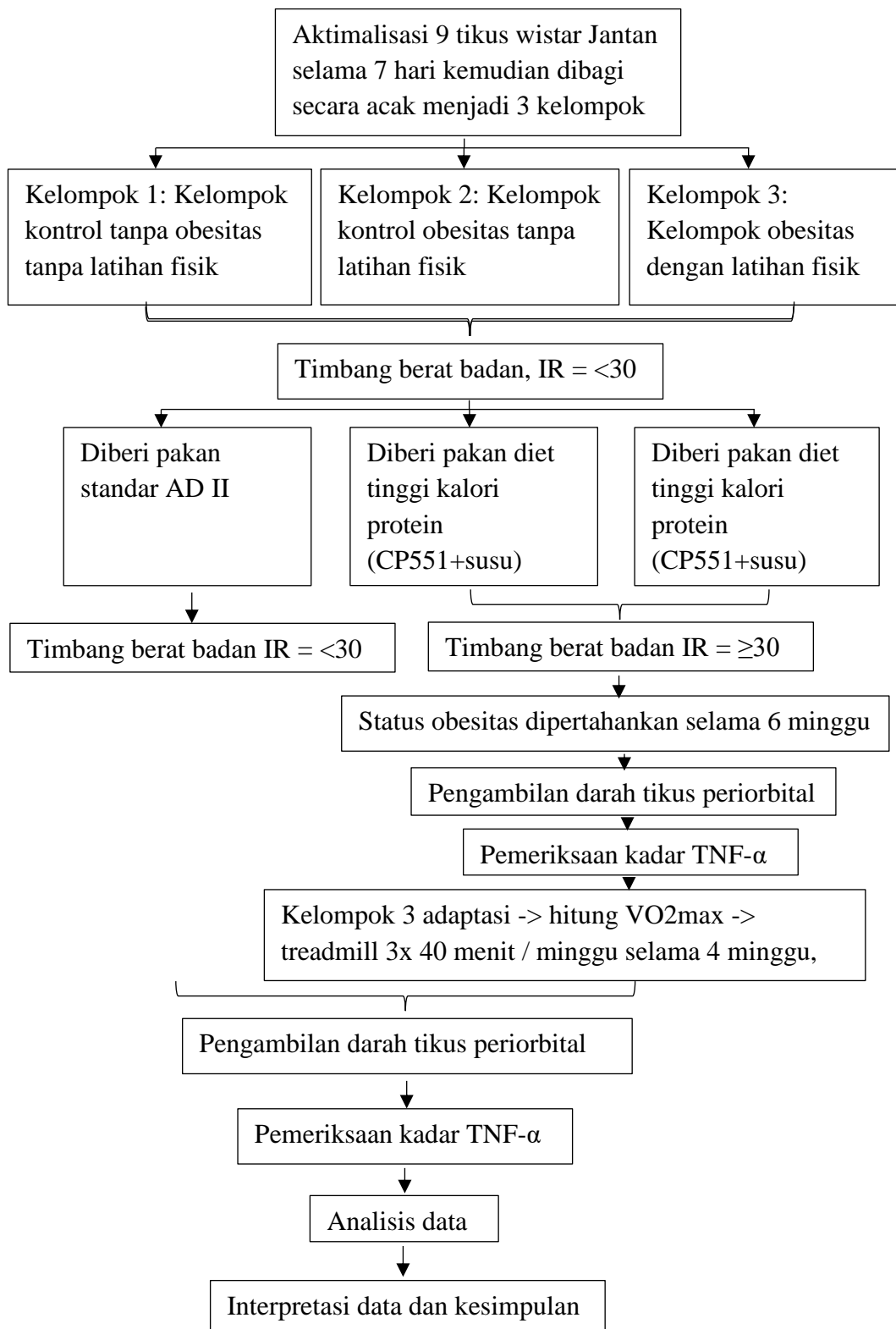


**Gambar 3.3** Kurva Standar Data Tipikal

Kurva standar yang disediakan hanya untuk demonstrasi. Kurva standar yang baru harus dibuat untuk setiap rangkaian pengujian TNF- $\alpha$ .

**Rentang deteksi :** 31.25-2000 pg/mL

### H. Alur Penelitian



**Gambar 3.4** Bagan Alur Penelitian

## **I. Pengolahan dan Analisis Data**

### **1. Pengolahan Data**

Langkah-langkah pengolahan data penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) *Editing* (Mengedit Data), dilakukan pengecekan kembali keakuratan data yang didapatkan sebelum diberi kode.
- b) *Coding* (Mengkode Data), proses memberikan kode pada variable penelitian. Kode ini mempermudah pengolahan dan analisis data.
- c) *Entry* (Memasukkan Data), proses memasukkan data dari masing-masing variable yang telah diberi kode ke komputer.
- d) *Processing* (Memroses Data), proses analisis data oleh aplikasi pengolah data pada komputer.
- e) *Cleaning* (Membersihkan Data), dilakukan pemeriksaan kembali data yang telah diolah. Jika tidak ditemukan kesalahan, maka analisis data dapat dilanjutkan.

### **2. Analisis Data**

Data yang terkumpul selanjutnya diolah menggunakan program pengolah data di komputer. Uji normalitas menggunakan uji Shapiro-wilk dan diuji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka analisis data bisa dilanjutkan dengan uji T tidak berpasangan dengan asumsi varians setara dan jika tidak homogen maka dilanjutkan dengan uji T tidak berpasangan dengan asumsi varian tidak setara. Uji statistik ini digunakan untuk menguji perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antarkelompok. Data dianggapkan signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .

## **J. Kelaikan Etik**

Penelitian ini mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* dengan nomor: 7243/UN28.10/KL/2025 dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Semua prosedur yang melibatkan hewan percobaan dilakukan sesuai dengan pedoman etis untuk perawatan dan penggunaan hewan laboratorium, serta telah dirancang untuk meminimalkan rasa sakit dan ketidaknyamanan pada hewan.

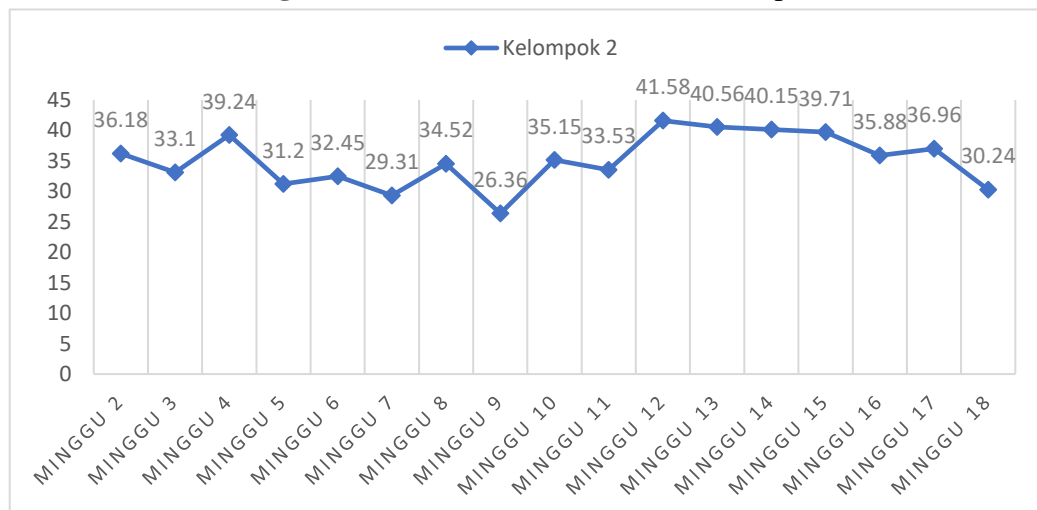
## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

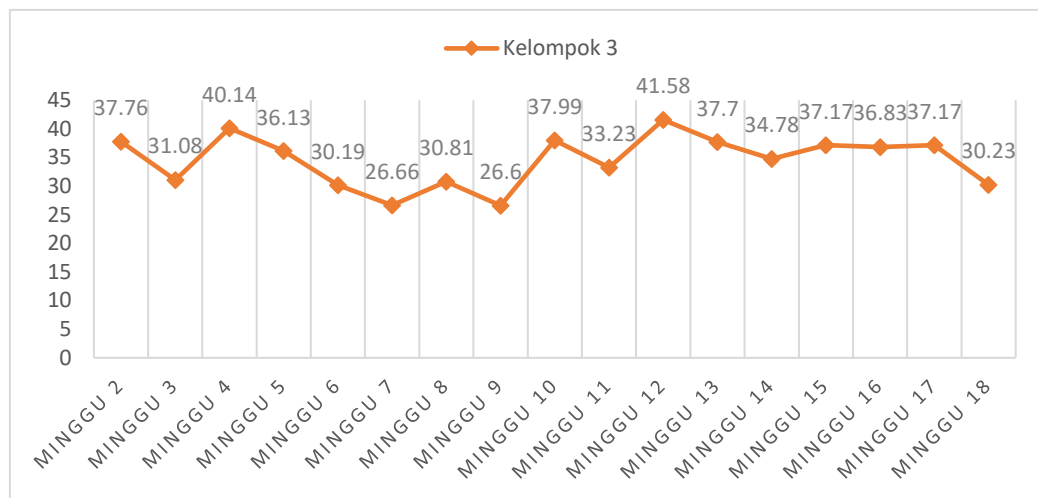
Penelitian ini menggunakan tikus Wistar jantan sebagai hewan coba yang dipilih berdasarkan kriteria usia 1 bulan, berat badan 50-70 gram, kondisi fisik yang sehat, dan jumlah tikus sebanyak 9 ekor. Tikus-tikus ini kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok-kelompok tersebut mencakup kelompok kontrol (Kelompok 1), kelompok obesitas tanpa latihan fisik (Kelompok 2), dan kelompok obesitas dengan latihan fisik (Kelompok 3). Dari total 9 ekor tikus Wistar yang digunakan, satu kelompok (Kelompok 1) tidak diikutsertakan dalam analisis statistik karena data tidak memenuhi kriteria akibat kematian hewan coba dan data uji Z-Score outlier sehingga Kelompok 2 ditetapkan sebagai kelompok kontrol fungsional. Oleh karena itu, analisis statistik dilakukan pada 6 ekor tikus pada 2 kelompok, yaitu Kelompok 2 dan Kelompok 3. Perubahan rerata Indeks Rohrer selama periode pengamatan dapat dilihat pada Diagram berikut:

**Diagram 4.1** Rerata Indeks Rohrer Kelompok 2



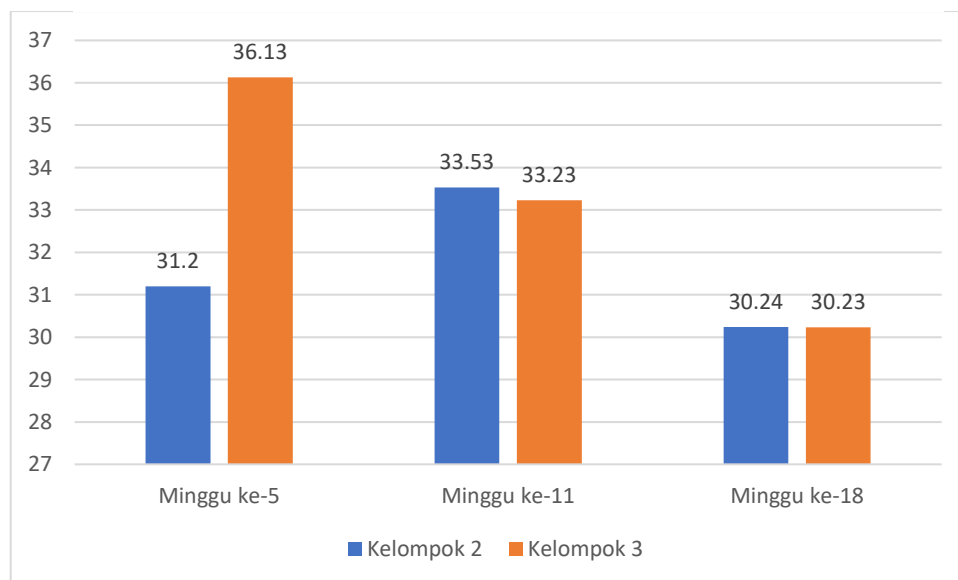
Sumber: Data Primer, 2025

Diagram 4.1 menjelaskan hasil rerata Indeks Rohrer pada tikus Kelompok 2 menunjukkan pola fluktuatif selama periode pengamatan minggu ke-2 hingga minggu ke-18. Nilai Indeks Rohrer tertinggi diperoleh pada minggu ke-12 sebesar 41,58, sedangkan nilai terendah tercatat pada minggu ke-9 sebesar 26,36.

**Diagram 4.2** Rerata Indeks Rohrer Kelompok 3

Sumber: Data Primer, 2025

Diagram 4.2 menjelaskan nilai Indeks Rohrer tertinggi pada kelompok 3 terdapat pada minggu ke-12 sebesar 41,58, sedangkan nilai terendah terjadi pada minggu ke-7 dan ke-9 sebesar 26,66. Nilai ini menunjukkan adanya fluktuasi yang cukup signifikan selama periode pengamatan.

**Diagram 4.3** Rerata Indeks Rohrer Minggu ke-5, Minggu ke-11, dan Minggu ke-18

Keterangan: (Kelompok 1): Kelompok kontrol, (Kelompok 2): Kelompok dengan obesitas tanpa latihan fisik, (Kelompok 3): Kelompok dengan obesitas dan latihan fisik

Sumber: Data Primer, 2025

Berdasarkan Diagram 4.3, Peneliti mengamati hasil rerata Indeks Rohrer pada tikus untuk mengonfirmasi obesitas. Nilai dikatakan obesitas jika  $IR > 30$ . Pengukuran Indeks Rohrer pada minggu ke-5 setelah dilakukan induksi obesitas, minggu ke-11 setelah dipertahankan Indeks Rohrer  $> 30$ , dan minggu ke-18 setelah intervensi latihan fisik selesai dilakukan.

Pengukuran Indeks Rohrer pada minggu ke-5 menunjukkan kadar rerata Indeks Rohrer tertinggi berada pada Kelompok 3 dengan nilai 36,13 dan nilai Indeks Rohrer pada Kelompok 2 dengan nilai 31,2. Pada minggu ke-11, rerata Indeks Rohrer tertinggi terdapat pada Kelompok 2 dengan nilai 33,53, sedangkan nilai terendah terdapat pada Kelompok 1 dengan nilai 33,07. Sementara itu, pada minggu ke-18, nilai tertinggi terdapat pada Kelompok 1 dengan nilai 35,92 dan nilai terendah pada Kelompok 3 dengan nilai 30,23.

Setelah induksi obesitas oleh pakan tinggi kalori, maka dilakukan intervensi latihan fisik menggunakan treadmill untuk tikus Kelompok 3. Kecepatan treadmill tikus pada latihan fisik dinilai menggunakan index  $VO_{2max}$  dengan intensitas sedang (60% dari  $VO_{2max}$ ) setelah adaptasi treadmill selama 1 minggu dan didapatkan kecepatan tiap tikus sebagai berikut:

**Tabel 4.1** Perhitungan Kecepatan  $VO_{2max}$  Tikus Perlakuan

| No. | Kode Tikus | Nilai $VO_{2max}$ (m/mnt) | Nilai 60% $VO_{2max}$ (m/mnt) |
|-----|------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1.  | Tikus 1    | 25                        | 15                            |
| 2.  | Tikus 2    | 20                        | 12                            |
| 3.  | Tikus 3    | 20                        | 12                            |

Sumber: Data Primer, 2025

Tikus Kelompok 3 akan mendapatkan perlakuan latihan fisik berupa lari di treadmill tikus selama 6 minggu dengan frekuensi 3 kali/minggu. Pemanasan dan pendinginan dilakukan dengan kecepatan 5 m/menit. Durasi latihan fisik selama 40 menit, terdiri dari pemanasan selama 5 menit, latihan inti berupa lari selama 30 menit dengan intensitas sedang (60% dari  $VO_{2max}$ ), dan pendinginan selama 5 menit. Setelah intervensi selesai diberikan, peneliti melakukan pengukuran kadar  $TNF-\alpha$  menggunakan metode ELISA menggunakan spektrofotometer. Berikut adalah tabel distribusi data kadar  $TNF-\alpha$ :

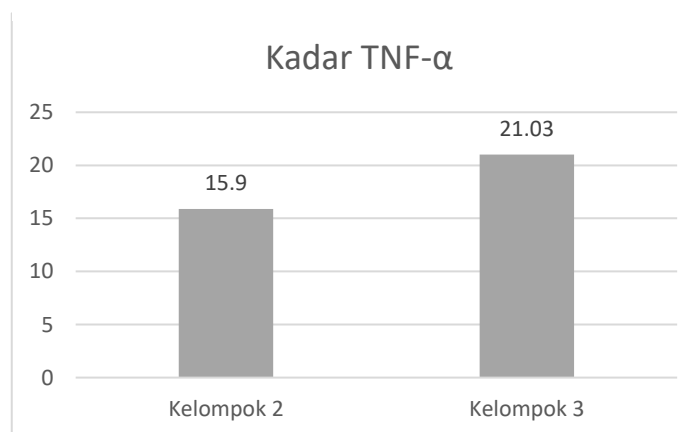
**Tabel 4.2** Distribusi Data Berdasarkan Kadar TNF- $\alpha$ 

| Variabel            | Frekuensi(n) | Range | Minimum | Maksimum | Mean  | Std. Deviasi |
|---------------------|--------------|-------|---------|----------|-------|--------------|
| Kadar TNF- $\alpha$ | 6            | 19.31 | 14.23   | 33.54    | 18.46 | 7.4829       |

Sumber: Data Primer, 2025

Berdasarkan Tabel 4.2, diketahui bahwa jumlah sampel penelitian yang dianalisis adalah sebanyak 6 ekor tikus. Kadar TNF- $\alpha$  memiliki nilai minimum sebesar 14,23 pg/mL dan maksimum sebesar 33,54 pg/mL, dengan rentang (*range*) sebesar 19,31 pg/mL. Rata-rata (*mean*) kadar TNF- $\alpha$  yang diperoleh adalah 18,46 pg/mL dengan standar deviasi sebesar 7,4829 pg/mL. Nilai standar deviasi yang cukup besar ini menunjukkan adanya variasi kadar TNF- $\alpha$  antarindividu dalam kelompok tersebut.

Hasil pengukuran kadar TNF- $\alpha$  menunjukkan rata-rata kadar TNF- $\alpha$  yang diukur dari tiap kelompok disajikan pada Diagram 4.4 berikut:

**Diagram 4.4** Rerata Kadar TNF- $\alpha$ 

Keterangan: (Kelompok 2): Kelompok dengan obesitas tanpa latihan fisik, (Kelompok 3): Kelompok dengan obesitas dan latihan fisik

Sumber: Data Primer, 2025

Pada Diagram 4.4 terlihat bahwa kadar rata-rata TNF- $\alpha$  pada kelompok obesitas tanpa latihan fisik (Kelompok 2) adalah sebesar 15,90 pg/mL. Sementara itu, kelompok obesitas yang diberikan latihan fisik (Kelompok 3) menunjukkan kadar rata-rata TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi, yaitu sebesar 21,03 pg/mL. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok yang mendapatkan



perlakuan berupa latihan fisik dibandingkan kelompok yang tidak diberikan latihan fisik.

**Tabel 4.3** Hasil Analisis Normalitas Sebaran Data dan Homogenitas Varian Kadar TNF- $\alpha$

| No | Kelompok   | <i>Saphiro-Wilk Test</i> | <i>Levene's Test</i> |
|----|------------|--------------------------|----------------------|
| 1. | Kelompok 2 | 0.648                    | 0.029                |
| 2. | Kelompok 3 | 0.095                    |                      |

Keterangan: (Kelompok 2): Kelompok dengan obesitas tanpa latihan fisik, (Kelompok 3):

Kelompok dengan obesitas dan latihan fisik.

Sumber: Data Primer, 2025

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari pengukuran kadar TNF- $\alpha$  langkah berikutnya adalah pengujian normalitas data menggunakan metode Shapiro-Wilk karena jumlah sampel  $< 50$ . Hasil menunjukkan bahwa data berdistribusi normal baik pada kelompok 2 ( $p = 0.648$ ) maupun kelompok 3 ( $p = 0.095$ ), karena nilai signifikansi  $> 0.05$ . Kemudian dilakukan uji homogenitas varians menggunakan *Levene's Test* menunjukkan nilai ( $p = 0.029$ )  $< 0.05$ , yang berarti varians antarkelompok tidak homogen. Oleh karena itu, analisis perbedaan dilakukan menggunakan *Independent Samples T-Test* dengan asumsi varians tidak sama. Berikut tabel hasil *Independent Samples T-Test* antarkelompok:

**Tabel 4.4** Uji Perbandingan Kadar TNF- $\alpha$  antarkelompok

| Kadar TNF- $\alpha$               |       |
|-----------------------------------|-------|
| <i>Independent Samples T-Test</i> | 0.500 |

Sumber: Data Primer, 2025

Hasil uji menunjukkan bahwa tidak terdapat perbandingan yang signifikan antara kelompok 2 dan kelompok 3 dalam kadar TNF, dengan nilai signifikansi ( $p = 0.500$ )  $> 0.05$ .

## B. Pembahasan

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Waktu penelitian dilakukan selama 18 minggu dari bulan Maret-Juli 2025. Penelitian ini menggunakan 6 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia satu bulan dengan berat badan awal berkisar antara 50–70 gram. Alasan pemilihan tikus wistar sebagai sampel penelitian adalah genetik tikus wistar memiliki kesamaan dengan manusia dan tikus dapat ditempatkan di lingkungan terkontrol sehingga hasil dari penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian lebih lanjut (Wati, 2024).

Penelitian ini pada awalnya menggunakan 9 ekor tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus tersebut dibagi menjadi 3 kelompok secara acak. Kelompok tersebut terdiri dari Kelompok 1, yaitu kelompok tanpa obesitas dan tanpa latihan fisik, Kelompok 2, yaitu kelompok yang diinduksi obesitas tanpa latihan fisik, dan Kelompok 3, yaitu kelompok obesitas dengan latihan fisik. Dengan adanya kelompok kontrol, peneliti dapat memastikan bahwa perbedaan hasil yang diperoleh benar-benar disebabkan oleh intervensi yang diberikan, bukan oleh faktor biologis maupun lingkungan yang tidak dikendalikan (Idris *et al.*, 2019).

Selanjutnya, tikus diaklimatisasi selama 7 hari agar beradaptasi dengan lingkungan baru. Namun, pada minggu ke-1 setelah seluruh kelompok tikus menjalani masa adaptasi, satu ekor tikus dari kelompok kontrol mengalami kematian sehingga jumlah total tikus yang digunakan dalam penelitian berkurang menjadi 8 ekor yang terbagi ke dalam 3 kelompok dengan Kelompok 1 berisi dua ekor tikus. Tikus yang mengalami kematian dinyatakan *drop out* dari sampel penelitian. Sebagaimana dilaporkan dalam penelitian oleh Wilson, *et al.* (2023), dalam penelitian hewan percobaan, setiap kejadian kematian atau eksklusi subjek wajib dilaporkan secara jelas karena dapat memengaruhi validitas hasil penelitian. Eksklusi hewan yang tidak seimbang antarkelompok berpotensi menimbulkan bias analisis dan mengurangi reliabilitas data.

Selain keterbatasan jumlah sampel, hasil pengukuran absorbansi ELISA dan pengolahan data menggunakan rumus kurva logistik empat parameter (4 PL) serta

hasil uji Z-score menunjukkan bahwa pada Kelompok 1 dari dua ekor tikus hanya satu ekor tikus yang datanya terdistribusi normal, sedangkan satu tikus lainnya terindikasi outlier. Karena satu tikus juga mengalami drop out pada minggu ke-1, Kelompok 1 hanya memiliki satu data kadar TNF- $\alpha$  yang dapat diolah, sehingga uji statistik tidak dapat dilakukan. Oleh sebab itu, peneliti menetapkan Kelompok 2 sebagai kelompok kontrol fungsional karena memiliki jumlah sampel yang memadai serta kondisi obesitas yang homogen tanpa intervensi fisik sehingga lebih merepresentasikan kondisi fisiologis dasar tikus obesitas.

Selanjutnya, setelah aklimatisasi selama 7 hari, tikus model obesitas Kelompok 2 dan 3 diinduksi obesitas dengan cara memberikan pakan tinggi kalori selama 17 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan pemberian diet tinggi kalori dapat membuat tikus model obesitas yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan berat badan hingga  $IR > 30$ . Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Wijaya & Surdijati, 2020) bahwa di akhir masa penggemukan 28 dari 32 ekor tikus memiliki berat badan dan Indeks Lee  $>0,300$  rata-rata awal dan akhir. Penelitian yang dilakukan oleh Hastuti (2019) menjelaskan bahwa diet tinggi kalori juga dapat meningkatkan berat badan karena diet tinggi kalori dapat menstimuli lebih banyak asupan makanan melalui penurunan rasa kenyang sehingga memicu peningkatan berat badan.

Peningkatan berat badan tikus diukur setiap minggu menggunakan skala penilaian obesitas tikus, yakni Indeks Rohrer. Salah satu kelemahan dalam penelitian ini, yakni pengukuran Indeks Rohrer mulai dilakukan pada minggu ke-2 sehingga Peneliti tidak memiliki data minggu ke-1. Periode pengamatan berat badan dimulai dari minggu ke-2 hingga minggu ke-18. Diagram 4.1 menjelaskan bahwa rerata Indeks Rohrer pada tikus Kelompok 2 menunjukkan pola fluktuatif selama periode pengamatan dari minggu ke-2 hingga minggu ke-18. Nilai Indeks Rohrer tertinggi tercatat pada minggu ke-12 sebesar 41,58, sedangkan nilai terendah terjadi pada minggu ke-9 sebesar 26,36. Fluktuasi ini menunjukkan bahwa tikus kelompok obesitas tanpa latihan fisik mengalami perubahan berat badan yang tidak stabil. Peningkatan nilai Indeks Rohrer hingga mencapai 41,58 pada minggu ke-12 menandakan adanya penimbunan lemak tubuh akibat pemberian diet tinggi

kalori secara terus-menerus. Namun, penurunan pada minggu-minggu berikutnya mengindikasikan adanya adaptasi metabolik tubuh terhadap kondisi obesitas yang sudah terbentuk sehingga laju pertambahan berat badan mulai menurun (Kong *et al.*, 2025).

Berdasarkan Diagram 4.2, Indeks Rohrer tertinggi pada Kelompok 3 terdapat pada minggu ke-12 sebesar 41,58, sedangkan nilai terendah terjadi pada minggu ke-7 dan ke-9 sebesar 26,66. Nilai ini menunjukkan adanya fluktuasi yang cukup signifikan selama periode pengamatan. Peningkatan hingga mencapai puncak pada minggu ke-11 dapat mengindikasikan adanya perubahan komposisi tubuh akibat induksi obesitas, sementara penurunan pada minggu-minggu tertentu menunjukkan respons metabolik tubuh (Idris *et al.*, 2019).

Pengukuran Indeks Rohrer juga dinilai pada minggu ke-5, minggu ke-11, dan minggu ke-18. Pengukuran pada minggu ke-5 menjelaskan Indeks Rohrer tikus setelah diinduksi obesitas selama 4 minggu. Sedangkan, pada minggu ke-11 menjelaskan Indeks Rohrer tikus, setelah mempertahankan kondisi obesitas selama 6 minggu. Kemudian, minggu ke-18 menjelaskan data Indeks Rohrer terakhir tikus setelah dilakukan intervensi latihan fisik intensitas sedang. Diagram 4.3 menunjukkan bahwa terjadi perbedaan rerata Indeks Rohrer antarkelompok pada minggu ke-5, minggu ke-11, dan minggu ke-18. Setelah dilakukan induksi obesitas menggunakan diet tinggi kalori, pada minggu ke-5, rerata Indeks Rohrer tertinggi terdapat pada Kelompok 3 (36,13) dan nilai terendah pada Kelompok 2 (31,20). Nilai ini juga menunjukkan bahwa kedua kelompok telah mencapai kriteria obesitas ( $IR > 30$ ), namun tingkat keparahan obesitas lebih tinggi pada Kelompok 2 (Idris *et al.*, 2019).

Pada minggu ke-11, kedua kelompok menunjukkan rerata Indeks Rohrer tertinggi pada Kelompok 2 (33,53) dan nilai terendah pada Kelompok 3 (33,23). Keadaan obesitas pada Kelompok 2 dan 3 mengalami penurunan. Hal ini menunjukkan adanya perubahan massa tubuh yang mungkin disebabkan oleh adaptasi metabolik karena pemberian pakan tinggi kalori yang berlangsung lama. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Most & Redman (2020) bahwa adaptasi metabolik merupakan respons fisiologis terhadap perubahan

keseimbangan energi akibat modifikasi aktivitas fisik maupun asupan kalori. Penurunan juga terjadi pada minggu ke-18 pada Kelompok 3, dengan rerata Indeks Rohrer sebesar 30,23, mendekati batas bawah kriteria obesitas, tidak jauh berbeda dengan Kelompok 2 pada nilai 30,24. Hasil ini mengindikasikan bahwa intervensi berupa latihan fisik berkontribusi terhadap penurunan Indeks Rohrer, meskipun perbedaannya relatif kecil pada akhir pengamatan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sheik *et al* (2024) didapatkan bahwa latihan fisik berkontribusi dalam mitigasi peningkatan berat badan oleh kondisi obesitas.

Setelah induksi obesitas dilakukan, tikus Kelompok 3 diberikan adaptasi treadmill untuk kebutuhan intervensi latihan fisik intensitas sedang. Sebelum itu, tikus diukur nilai  $VO_2\text{max}$  dan nilai 60%  $VO_2\text{max}$  untuk menentukan kecepatan treadmill yang akan digunakan selama latihan. Tabel 4.1 menunjukkan hasil perhitungan nilai  $VO_2\text{max}$  dan nilai 60%  $VO_2\text{max}$  pada tiga ekor tikus perlakuan yang akan menjalani intervensi latihan fisik. Nilai  $VO_2\text{max}$  pada tikus 1, tikus 2, dan tikus 3 masing-masing adalah 25 m/menit, 20 m/menit, dan 20 m/menit. Perhitungan nilai 60%  $VO_2\text{max}$ , yang digunakan sebagai intensitas latihan sedang, menghasilkan nilai 15 m/menit untuk tikus 1, serta 12 m/menit untuk tikus 2 dan tikus 3.

Nilai  $VO_2\text{max}$  ini menjadi acuan dalam menentukan kecepatan lari selama intervensi treadmill. Intensitas 60%  $VO_2\text{max}$  dipilih karena termasuk kategori intensitas sedang yang dianggap aman dan efektif untuk memicu adaptasi fisiologis tanpa menyebabkan kelelahan berlebihan atau risiko cedera pada hewan uji (Alfan *et al.*, 2021). Penggunaan kecepatan berbasis  $VO_2\text{max}$  penting untuk memastikan bahwa setiap hewan menerima beban latihan yang proporsional terhadap kapasitasnya. Hal ini juga membantu mengurangi bias akibat perbedaan kemampuan fisik dasar antar individu sehingga efek intervensi dapat diukur dengan lebih akurat (Bei *et al.*, 2021).

Selanjutnya, pengukuran kadar  $\text{TNF-}\alpha$  pada penelitian ini menggunakan metode ELISA. Metode ELISA didasarkan pada kerja imunologi yang dikombinasi dengan reaksi enzimatik. Prinsip kerja reaksi imunologi dalam sistem ELISA adalah adanya ikatan antigen-antibodi atau sebaliknya. Interaksi enzim dengan

reaktan dimanfaatkan sebagai penanda terjadinya reaksi, yang kemudian dapat dinilai secara kualitatif melalui perubahan warna pada sistem. Metode ini memiliki kelebihan berupa proses yang cepat serta biaya yang lebih rendah dibandingkan teknik molekuler lainnya. Setelah dilakukan pengukuran absorbansi ELISA, dilakukan pengolahan *raw data* menjadi hasil konsentrasi menggunakan rumus kurva logistik empat parameter (4 PL). Setelah itu data diuji menggunakan Z-Score untuk menilai data *outlier* (Amini *et al.*, 2023).

Berdasarkan Tabel 4.2, kadar TNF- $\alpha$  pada sampel penelitian ( $n = 6$  ekor tikus) menunjukkan nilai minimum sebesar 14,23 pg/mL dan maksimum sebesar 33,54 pg/mL, dengan rentang (*range*) sebesar 19,31 pg/mL. Nilai rata-rata (*mean*) kadar TNF- $\alpha$  adalah 18,46 pg/mL dengan standar deviasi 7,4829 pg/mL. Standar deviasi yang relatif besar ini mengindikasikan adanya variasi yang cukup tinggi antarindividu tikus dalam kelompok penelitian.

Hasil kadar TNF- $\alpha$  antarindividu pada penelitian ini variatif. Hal ini dapat dipengaruhi oleh kompleksitas mekanisme inflamasi yang terjadi pada kondisi obesitas dan sejalan dengan penelitian oleh Kong *et al.*, (2025), yakni obesitas mengakibatkan akumulasi trigliserida berlebih dalam jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT) akibat ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi, serta penurunan aktivitas termogenik pada jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT) maupun jaringan adiposa beige (*beige adipose tissue*, BeAT). Akumulasi lemak yang berlebihan memicu disfungsi mitokondria dan aktivasi adiposit, yang selanjutnya menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ . Perbedaan kapasitas termogenik BAT/BeAT, tingkat *browning* pada WAT, komposisi mikrobiota usus, faktor genetik, serta modifikasi epigenetik pada masing-masing individu dapat memengaruhi besarnya respons inflamasi yang dihasilkan. Dengan demikian, meskipun tikus berada pada kelompok perlakuan yang sama, kadar TNF- $\alpha$  dapat bervariasi, mencerminkan perbedaan respons fisiologis individu terhadap kondisi obesitas maupun intervensi latihan fisik yang diberikan. Hasil ini menguatkan bahwa pada kondisi obesitas, kadar TNF- $\alpha$  dapat bervariasi secara signifikan, tergantung pada tingkat keparahan obesitas, status metabolik, dan kemampuan adaptasi fisiologis masing-masing subjek. Variasi ini

penting untuk diperhatikan pada penelitian selanjutnya karena dapat memengaruhi interpretasi hasil intervensi dan analisis hubungan antara latihan fisik atau perlakuan lain dengan respons inflamasi (Kong *et al.*, 2025).

Diagram 4.4 menjelaskan bahwa hasil pengukuran menunjukkan rata-rata kadar TNF- $\alpha$  pada Kelompok 2 adalah sebesar 15,90 pg/mL, sedangkan pada Kelompok 3 meningkat menjadi 21,03 pg/mL. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada Kelompok 3 dapat disebabkan oleh adanya respons inflamasi akut yang muncul akibat aktivitas fisik intensitas sedang yang memicu aktivasi sel imun dan pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , ke dalam sirkulasi. Hal ini dikarenakan cedera sel yang didapatkan dari latihan aerobik dapat mengaktifkan TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  ini meningkatkan efisiensi *innate* dan juga *adaptive immunity* pada level yang optimal (Maulana & Rochmania, 2021)

Efek dari latihan fisik terhadap kadar TNF- $\alpha$  dari sampel diukur menggunakan *Independent Samples T-Test* dengan asumsi varians tidak sama. Pendekatan ini sesuai dengan kaidah statistika, yakni pemilihan uji parametrik tetap dapat dilakukan karena data memenuhi asumsi normalitas meskipun varians antarkelompok berbeda (Sari, 2022). Berdasarkan Tabel 4.4, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada Kelompok 3 tidak menurun dibandingkan Kelompok 2. Bahkan, terdapat kecenderungan kenaikan kadar TNF- $\alpha$  pada kelompok yang diberi perlakuan latihan fisik karena adanya respons stres akibat aktivitas treadmill yang bersifat terpaksa. Pelaksanaan intervensi latihan fisik dalam penelitian ini menggunakan treadmill dengan sistem pemacu listrik (*electric shock*) sebagai bentuk latihan paksa (*forced treadmill exercise*) pada tikus obesitas. Stres fisiologis akibat latihan paksa dengan rangsangan listrik berpotensi menjadi faktor pengganggu (*confounding factor*) yang memengaruhi kadar TNF- $\alpha$  dan menyebabkan hasil penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p = 0,500$ ).

Pada kondisi latihan fisik yang tidak bersifat sukarela, seperti treadmill paksa, efek stres ini dapat mengimbangi atau bahkan menutupi efek antiinflamasi dari latihan fisik itu sendiri sehingga kadar TNF- $\alpha$  tetap tinggi atau cenderung meningkat. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh (Svensson *et al.*, 2016) bahwa

terjadi peningkatan kadar IFN $\gamma$  5 kali lipat pada tikus iskemik yang telah menjalani lari di atas treadmill, meskipun sedikit ditemukan peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi, yakni IL-10 serum. Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) bersinergi dengan TNF- $\alpha$  untuk memediasi pembunuhan sel tumor sehingga mengindikasikan terjadinya peningkatan TNF- $\alpha$ . TNF $\alpha$  menginduksi ekspresi permukaan berbagai molekul adhesi, [termasuk molekul adhesi antarsel-1 (ICAM-1), molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1), dan E-selectin] sehingga mendorong marginasi leukosit di lokasi peradangan (Moldoveanu *et al.*, 2001). Penelitian sebelumnya oleh (Himmerich H *et al.*, 2013) juga melaporkan bahwa paparan stres, baik akut maupun kronis, dapat memicu peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar. Kondisi tersebut muncul karena stres fisik mengaktifasi *Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) axis* dan memicu pelepasan glukokortikoid, yang kemudian memengaruhi kerja sistem imun serta meningkatkan sitokin proinflamasi.

Studi terbaru oleh Safari *et al.*, (2025) mengungkap bahwa stres, baik secara fisiologis maupun psikologis, dapat memicu peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 melalui aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Hal ini juga dijelaskan oleh Chu (2024) dalam temuannya bahwa ketika stres terjadi, hipotalamus melepaskan hormon CRH yang merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan adrenocorticotrophic hormone (ACTH) yang kemudian mendorong produksi hormon glukokortikoid (kortisol) oleh kelenjar adrenal sebagai hormon utama dalam respons stres dan regulasi imun. Aktivasi berulang dari jalur ini tidak hanya memengaruhi sistem imun, tetapi juga dapat menghambat fungsi reproduksi melalui penekanan sekresi GnRH, sehingga mengganggu keseimbangan hormonal tubuh. Pada kondisi stres kronis, peningkatan kadar CRH dan kortisol menyebabkan gangguan mekanisme umpan balik negatif serta aktivasi sel imun yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ . Selain itu, gangguan fungsi CRH-binding protein (CRH-BP) turut memperparah hiperaktivasi HPA, sehingga stres berkepanjangan berkontribusi terhadap peningkatan TNF- $\alpha$  sebagai penanda inflamasi akibat disfungsi regulasi hormon stres dan sistem imun. Fenomena ini menunjukkan bahwa stres berperan dalam menciptakan kondisi



proinflamasi melalui pelepasan sitokin, sekaligus menimbulkan dampak sistemik dengan mengganggu homeostasis neuroendokrin. Temuan tersebut memperkuat bukti bahwa latihan fisik yang bersifat memaksa atau stres kronis dapat mempertahankan aktivasi aksis HPA, menjaga kadar CRH tetap tinggi, yang pada akhirnya memicu pelepasan sitokin proinflamasi dan menurunkan kadar GnRH, berkontribusi terhadap gangguan metabolik dan reproduksi (Safari *et al.*, 2025).

Selain itu, studi oleh Widiastuti (2022) menjelaskan bahwa pada saat melakukan latihan fisik akan terjadi peningkatan transpor oksigen ke jaringan sehingga konsumsi oksigen juga dapat melonjak beberapa kali lipat. Kondisi ini memicu peningkatan pembentukan ROS, yang berbanding lurus dengan aktivitas metabolisme aerobik. Kerusakan jaringan akibat latihan turut mengaktifkan sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, yang kemudian menghasilkan radikal bebas melalui kerja NADPH oksidase. Hal ini mendukung hasil penelitian bahwa latihan fisik secara paksa di atas treadmill jelas memicu respons stres yang dapat menjelaskan peningkatan TNF- $\alpha$ . Alasan mengapa banyak penelitian, termasuk penelitian ini, didasarkan pada lari paksa di atas treadmill sebagai metode untuk mempelajari efek olahraga adalah karena metode ini dapat distandarisasi dibandingkan dengan treadmill secara sukarela. Dengan treadmill, intensitas, durasi, dan waktu latihan dapat distandarisasi sehingga semua tikus dalam kelompok latihan yang sama mendapatkan jumlah latihan yang sama persis (Svensson *et al.*, 2016).

Namun, ada beberapa penelitian yang hasilnya sesuai dengan teori, seperti meta-analisis yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2022), kelompok yang mengadopsi latihan aerobik dan ketahanan gabungan menunjukkan penurunan tingkat TNF- $\alpha$  yang signifikan. Akan tetapi, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol sehingga dapat dijadikan bahan pertimbangan peneliti selanjutnya untuk melakukan metode *pretest* dan *posttest* sebagai desain penelitiannya. Studi oleh Tayebi, (2025) menemukan bahwa latihan aerobik moderat hingga intensitas tinggi (30-60 menit/2-3 x minggu) efektif dalam menurunkan TNF- $\alpha$  pada orang dewasa dengan risiko penyakit inflamasi kronis. Walaupun demikian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  tidak mengalami perubahan setelah olahraga (Alfan *et al.*, 2021), tetapi pada beberapa

kasus justru meningkat segera setelah latihan atau pada fase pemulihan (Moldoveanu *et al.*, 2001).

Selain itu, olahraga intensitas tinggi dapat memicu inflamasi otot melalui pelepasan mitokondria yang menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS ini mengaktifasi jalur pensinyalan sensitif redoks, termasuk faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan AP-1, yang berperan dalam proses inflamasi (Alfan *et al.*, 2021). Kemudian, jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), seperti p38, erk1/2, jnk, dan erk5, juga diaktifkan pascalatihan, dengan pola aktivasi yang bergantung pada jenis kontraksi (eksentrik atau konsentris), intensitas, durasi, dan kebaruan latihan. Aktivasi ini berperan dalam regulasi inflamasi, adaptasi otot, dan metabolisme. Selanjutnya, kerusakan otot dapat terjadi ketika miofibril teregang selama kontraksi dan memicu pelepasan *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs) yang mengganggu integritas sel otot (Kharraz *et al.*, 2013). Kerusakan ini dapat mengubah homeostasis kalsium, mengaktifasi proses proteolitik, serta meningkatkan pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin, substansi P, dan sitokin proinflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , yang selanjutnya menarik makrofag dan neutrofil ke area cedera (Kharraz *et al.*, 2013).

Hasil TNF- $\alpha$  meningkat pada penelitian ini dapat dianalogikan sebagaimana pada manusia. TNF- $\alpha$  adalah zat anti inflamasi penting yang disekresikan oleh berbagai jenis sel seperti makrofag, monosit, neutrofil, dan sel T. TNF- $\alpha$  menginduksi resistensi insulin dengan mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan menghambat komponen penting pensinyalan insulin sehingga sel menjadi kurang responsif terhadap insulin. Infiltrasi makrofag yang membentuk *crown-like structures* turut meningkatkan sekresi TNF- $\alpha$  dan IL-6, memperparah gangguan sensitivitas insulin. Ekspresi TNF- $\alpha$  yang berlebih pada jaringan adiposa dan otot juga menurunkan kemampuan sel mengambil glukosa, sementara penghambatan sensitivitas TNF- $\alpha$  terbukti memperbaiki respons insulin. Dengan demikian, TNF- $\alpha$  menjadi mediator utama yang memperkuat peradangan dan merusak jalur pensinyalan insulin sehingga memicu resistensi insulin dan perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Mohallem, 2020 & Sunarto, 2024).

Dengan demikian, berdasarkan hasil analisis statistik ( $p = 0,500$ ), hipotesis nol ( $H_0$ ) diterima dan hipotesis alternatif ( $H_1$ ) ditolak, yang berarti latihan fisik intensitas sedang tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada tikus model obesitas. Hal ini dapat dijelaskan oleh adanya respons stres akibat sifat latihan yang dipaksakan, yang memicu aktivasi aksis Hipotalamus Hipofisis Adrenal (HPA) dan peningkatan sekresi hormon stres seperti kortisol, sehingga memperkuat pelepasan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ . Selain itu, efek latihan paksa berpotensi menutupi manfaat antiinflamasi dari aktivitas fisik, karena kerusakan otot yang terjadi dapat memicu pelepasan mediator inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ . Namun, latihan fisik secara deskriptif tetap berpengaruh pada penurunan berat badan terhadap individu obesitas meskipun cenderung meningkatkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ . Temuan ini dapat digunakan untuk bahan pertimbangan bagi peneliti selanjutnya dalam memilih metode penelitian dan metode latihan fisik yang tepat.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian “Pengaruh Latihan Fisik Intensitas Sedang terhadap *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas” ini, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Data rata-rata (*mean*) Indeks Rohrer kelompok obesitas dengan latihan fisik didapatkan penurunan yang tidak signifikan dibandingkan kelompok obesitas tanpa latihan fisik.
2. Data rata-rata (*mean*) kadar TNF- $\alpha$  kelompok obesitas dengan latihan fisik didapatkan peningkatan yang tidak signifikan dibandingkan kelompok kontrol obesitas.
3. Berdasarkan hasil analisis uji statistik *Independent Samples T-Test* diperoleh hasil, yaitu terdapat pengaruh yang tidak signifikan antara kadar TNF- $\alpha$  kelompok obesitas tanpa latihan fisik dan kelompok obesitas dengan latihan fisik intensitas sedang pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

#### **B. Keterbatasan**

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Jumlah sampel pada masing-masing kelompok relatif kecil sehingga kekuatan statistik dalam mendeteksi perbedaan antar kelompok menjadi terbatas. Prosedur ELISA yang digunakan juga memiliki beberapa keterbatasan karena masih dilakukan oleh manusia, seperti adanya kesalahan *pipetting*, variasi waktu inkubasi antarsampel, ketidakkonsistenan dalam pencampuran reagen, kesalahan pembaca atau manusia, serta potensi terbentuknya gelembung udara yang dapat memengaruhi pembacaan absorbansi.

#### **C. Saran**

1. Bagi Peneliti Selanjutnya

Diharapkan dapat melanjutkan penelitian dengan memperbanyak jumlah sampel dan menggunakan desain penelitian *True Experimental* dengan rancangan *Pretest-Posttest Control Group Design* untuk menilai perubahan setelah intervensi latihan fisik dengan lebih detail.

2. Bagi Instansi Terkait

Diharapkan institusi melakukan peningkatan kualitas dan fasilitas pendidikan agar hasil serta informasi dari penelitian kali ini dapat digunakan sebagai informasi tambahan mengenai efek latihan fisik terhadap kondisi individu dengan obesitas.

3. Bagi masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi informasi tambahan untuk masyarakat mengenai efek latihan fisik terhadap kondisi individu dengan obesitas untuk mencegah komplikasi sindrom metabolik di kemudian hari.

### DAFTAR PUSTAKA

- Agustiningih, D. (2020). *PANDUAN PEMBERIAN PERLAKUAN OLAHRAGA MENGGUNAKAN TREADMILL PADA TIKUS MODEL PENUAAN*. Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan UGM.
- Alfan, R., Sugiharto, S., & Andiana, O. (2021). Pengaruh Olahraga Intensitas High dan Intensitas Moderate Dengan Musik terhadap TNF- $\alpha$ . *Sport Science and Health*, 3(8), 642–655. <https://doi.org/10.17977/um062v3i82021p642-655>
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF-  $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, 2020, 5–9. <https://doi.org/10.1155/2020/5076858>
- Amini, D. S., Putri, D. H., & Wahyuni, I. (2023). Perbandingan Metode Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *In Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 3(2), 1185–1191.
- Asnidar, Lestari, E., Kurniati, E., Efendi, S., & Sriyanah, N. (2022). RELATIONSHIP BETWEEN LIFESTYLE AND OBESITY IN ADOLESCENTS. *Global Health Science Group*, 3(2), 309–316. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/PICNHS>
- Badawi, S., Anggreini, P., Kawareng, A. T., Gama, N. I., Siregar, V. O., Jafar, F. I., Idris, I., Sennang, N., & Faisal, M. (2022). Perbedaan Kadar Interleukin 6 (IL-6) Mencit Obesitas Pada Latihan Aerobik dan Anaerobik. *Jurnal Gizi Kerja Dan Produktivitas*, 3(2), 51. <https://doi.org/10.52742/jgkp.v3i2.16972>
- Bei, Y., Wang, L., Ding, R., Che, L., Fan, Z., Gao, W., Liang, Q., Lin, S., Liu, S., Lu, X., Shen, Y., Wu, G., Yang, J., Zhang, G., Zhao, W., Guo, L., & Xiao, J. (2021). Animal exercise studies in cardiovascular research: Current knowledge and optimal design—A position paper of the Committee on Cardiac Rehabilitation, Chinese Medical Doctors' Association. *Journal of Sport and Health Science*, 10(6), 660–674. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.08.002>

- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
- Chen, J. S., Xie, P. F., & Feng, H. (2023). The role of exercise in improving hyperlipidemia-renal injuries induced by a high-fat diet: a literature review. *PeerJ*, 11. <https://doi.org/10.7717/peerj.15435>
- Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, *et al.* (2024). Physiology, Stress Reaction. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Dimitriadis, N., & Panagiotakos, D. (2024). Aerobic or Resistance Exercise for maximum Cardiovascular Disease Protection? An Appraisal of the Current Level of Evidence. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 65(3), E323–E329. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.3.3198>
- Dioni, S., Rini, E. A., & Yerizel, E. (2020). Hubungan Kadar Plasma Chemerin dengan Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance pada Remaja Obesitas. *Sari Pediatri*, 22(1), 24. <https://doi.org/10.14238/sp22.1.2020.24-9>
- Ernawati, E., Kurniawan, J., Gunaidi, F. C., Nathaniel, F., Amimah, R. M. I., & Aditya, R. S. A. (2024). Kegiatan Skrining Indeks Massa Tubuh, Lingkar Pinggang, Dan Lingkar Pinggul Pada Usia Produktif Sebagai Deteksi Dini Obesitas Dan Komplikasi Terkait Obesitas Di Sekolah SMP Kalam Kudus. *Jurnal Penyuluhan Masyarakat Indonesia*, 3(2), 25–32. <https://doi.org/10.56444/perigel.v3i2.1711>
- Feng, L., & Ma, Y. (2021). The Effect of High-Fat Diet and Exercise Intervention on the TNF- $\alpha$  Level in Rat Spleen. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671167>
- Sadie-Van Gijzen, H., & Kotzé-Hörstmann, L. (2023). Rat models of diet-induced obesity and metabolic dysregulation: Current trends, shortcomings and

- considerations for future research. *Obesity research & clinical practice*, 17(6), 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.09.010>
- Gonzalo-Encabo, P., Maldonado, G., Valadés, D., Ferragut, C., & Pérez-López, A. (2021). The role of exercise training on low-grade systemic inflammation in adults with overweight and obesity: A systematic review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413258>
- Hastuti, P. (2019). *Genetika Obesitas*. Yogyakarta: UGM Press.
- Hidayat, A., Kartika, A. I., & Fitria, M. S. (2021). Perbandingan Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-  $\alpha$ ) Pada Tukang Parkir 1-3 Tahun dan >3 Tahun Dengan Metode ELISA. *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 8(2), 71. <https://doi.org/10.32807/jambs.v8i2.237>
- Himmerich H, Fischer J, Bauer K, Kirkby KC, Sack U, & Krügel U. (2013). Stress-induced cytokine changes in rats. *Eur Cytokine Netw*, 24, 97–103. <https://doi.org/10.1684/ecn.2013.0338>.
- Huang, Z., Tang, J., & Ji, K. (2021). Exercise prevents HFD-induced insulin resistance risk: involvement of TNF- $\alpha$  level regulated by vagus nerve-related anti-inflammatory pathway in the spleen. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00712-w>
- Husnah, & Sakdiah. (2023). Pengaruh Junk Food dan Fast Food terhadap Kejadian Obesitas pada Anak. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 6(3).
- Idris, I., Wardihan Sinrang, A., Arsyad, A., Alwi, S., & Isman Sandira, M. (2019). The rise of circulatory endothelin (ET)-1 and endothelin receptors (ET A , ET B ) expression in kidney of obese wistar rat. In *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* (Vol. 11, Issue 2). [www.ijppp.org](http://www.ijppp.org)
- Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (Tnf- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current tnf- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. In



- International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 5, pp. 1–16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). *SURVEI KESEHATAN INDONESIA DALAM ANGKA*. BADAN KEBIJAKAN PEMBANGUNAN KESEHATAN.
- Khanna, D., Welch, B. S., & Rechman, A. (2022). *Patofisiologi Obesitas*. Treasure Island: Statpearls Publishing.
- Kharraz, Y., Guerra, J., Mann, C. J., Serrano, A. L., & Muñoz-Cánoves, P. (2013). Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/491497>
- Kong, Y., Yang, H., Nie, R., Zhang, X., Zuo, F., Zhang, H., & Nian, X. (2025). Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. In *Molecular Biomedicine* (Vol. 6, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00264-9>
- Kumar V, Abbas A, & Aster J. (2017). *Robbins Basic Pathology*. (10th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Maulana, R., & Rochmania, A. (2021). HUBUNGAN INTENSITAS LATIHAN DENGAN IMUNITAS. *E-Journal Unesa*.
- Mauliza, & Nashirah, A. (2022). *Faktor yang Mempengaruhi Obesitas dan Penanganannya pada Anak* (Vol. 1, Issue 3).
- Medellu, N. S., Makmun, A., Laddo, N., K Kartika, I. D., Royani, I., & Zulfahnamidah. (2023). Hubungan Antara Obesitas dengan Kadar Interleukin 6 (IL-6) pada Populasi Anak Laki-Laki di Kota Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(7).
- Mohallem, R., Aryal. (2020). Regulator resistensi insulin yang dimediasi TNF- $\alpha$  dijelaskan dengan proteomik kuantitatif. *Sci Rep*, **10**, 20878 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77914-1>

- Moldoveanu, A. I., Shephard, R. J., & Shek, P. N. (2001). The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sport Med.*
- Mongi, R. E., I Simbala, H. E., & de Queljoe, E. (2019). *UJI AKTIVITAS PENURUNAN KADAR GULA DARAH EKSTRAK ETANOL DAUN PINANG YAKI (Areca vestiaria) TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR (Rattus norvegicus) YANG DIINDUKSI ALOKSAN* (Vol. 8).
- Most, J., & Redman, L. M. (2020). Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. In *Experimental Gerontology* (Vol. 133). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110875>
- Muhammad, L. N. (2023). Guidelines for repeated measures statistical analysis approaches with basic science research considerations. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 133, Issue 11). American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI171058>
- Narto, S., & Restami, D. N. (2024). Analisis Kadar Tumor Necrosis Factor-Alpha (Tnf-Alpha) Pada Pasien Tuberkulosis Dengan Diabetes Melitus Dan Pasien Tuberkulosis Tanpa Diabetes Melitus Di RSP UNHAS Makassar. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 15(1), 11–24. <https://doi.org/10.32382/jmak.v15i1.580>
- Oroh, P. J., Wungow, H. I. S., & Engka, J. N. A. (2021). Latihan Fisik Pada Pasien Obesitas. *JURNAL BIOMEDIK (JBM)*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.35790/jbm.13.1.2021.31773>
- Pahwa R, Goyal A, & Jialal I. (2023). *Chronic Inflammation*. Treasure Island: Statpearls Publishing.
- Paluch, A. E., Boyer, W. R., Franklin, B. A., Laddu, D., Lobelo, F., Lee, D. C., Mcdermott, M. M., Swift, D. L., Webel, A. R., & Lane, A. (2024). Resistance Exercise Training in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2023 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association.

- Circulation*, 149(3), E217–E231.  
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001189>
- Panuganti, K. K., Nguyen M, & Kshirsagar R. K. (2023). *Obesity*. Treasure Island: Statpearls Publishing.
- Pescari, D., Mihuta, M. S., Bena, A., & Stoian, D. (2024). Comparative Analysis of Dietary Habits and Obesity Prediction: Body Mass Index versus Body Fat Percentage Classification Using Bioelectrical Impedance Analysis. *Nutrients*, 16(19). <https://doi.org/10.3390/nu16193291>
- Platchek, M., Lu, Q., Tran, H., & Xie, W. (2020). Comparative Analysis of Multiple Immunoassays for Cytokine Profiling in Drug Discovery. *SLAS Discovery*, 25(10), 1197–1213. <https://doi.org/10.1177/2472555220954389>
- Pranata, D. (2022). Pengaruh Olahraga Dan Model Latihan Fisik Terhadap Kebugaran Jasmani Remaja. *Jurnal Kesehatan Olahraga*, 10, 107–116.
- Prendergast, H., Tyo, C., Colbert, C., Kelley, M., & Pobe, R. (2022). Medical complications of obesity: heightened importance in a COVID era. *International Journal of Emergency Medicine*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00431-7>
- Rahmansyah, I. R., Kartika Dewi, R., & Al Huda, F. (2022). Pengembangan Aplikasi Latihan Fisik untuk Menjaga Kebugaran Tubuh di Masa Pandemi berbasis Android. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi Dan Ilmu Komputer*, 6(4), 1539–1547. <http://j-ptiik.ub.ac.id>
- Rahmi, A. (2022). PENGARUH STRESOR FISIK AKUT TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$  PADA TIKUS JANTAN PUTIH (*Rattus norvegicus*). *Collaborative Medical Journal (CMJ)*, 5, 29. <https://doi.org/10.36341/cmj.v5i3.3282>
- Riskesdas. (2018). *Laporan Riskesdas Sulteng*. Palu: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).

- Rusmini, H., Fitriani, D., Ulfa, A. M., & Gustiawan, R. (2021). STUDI LITERATUR: PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAYAM MERAH (*Amaranthus tricolor* L.) TERHADAP INDEKS LEE DAN MASSA LEMAK ABDOMINAL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR JANTAN YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 8(3).
- Safari, M., Farahbakht, E., Sharifabadi, A., Sepehri, H., & Jahromi, M. K. (2025). The effect of two types of exercise conditioning on hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and gonadotropin-releasing hormone (GNRH) gene expression response to acute noise stress in rats. *BMC Research Notes*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-025-07365-2>
- Saraswati, S. K., Rahmaningrum, F. D., Pahsya, M. N. Z., Paramitha, N., Wulansari, A., Ristantya, A. R., Sinabutar, B. M., Pakpahan, V. E., & Nandini, N. (2021). Literature Review: Faktor Risiko Penyebab Obesitas. *MEDIA KESEHATAN MASYARAKAT INDONESIA*, 20(1), 70–74. <https://doi.org/10.14710/mkmi.20.1.70-74>
- Sari, A. Z. P. (2022). ANALISIS KOMPARASI PROMOSI ONLINE DAN KUALITAS PELAYANAN TERHADAP KEPUTUSAN PEMBELIAN (Studi Kasus Aplikasi Belanja Online Shopee Dan Lazada Di Surabaya). *GEMAH RIPA: Jurnal Bisnis*, 02(04).
- Sheik, S. M., Madhukar Mallya, H., Manel, D. N., Pai, K. S. R., Iyer, V. L. R., Suryakanth, V. B., & Shenoy, R. P. (2024). Effect of treadmill exercise on the liver, kidney health, and serum IL-10 levels in high-fat diet-induced obese male Wistar rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(12), 76–82. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.201460>
- Shobeiri, P., Seyedmirzaei, H., Karimi, N., Rashidi, F., Teixeira, A. L., Brand, S., Sadeghi-Bahmani, D., & Rezaei, N. (2022). IL-6 and TNF- $\alpha$  responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a

- systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00814-9>
- Stone W L, Basit H, Zubair M, & Burns B. (2024). *Pathology, Inflammation*. Treasure Island: Statpearls Publishing.
- Sudargo, T., Freitag, H., Felicia, L. M., Nur, R., Kusmayanti, A., Sugeng, H., & Irianto, E. (2018). *POLA MAKAN DAN OBESITAS*. UGM PRESS.
- Tayebi, S. M., Poorhabibi, H., Heidary, D., Amini, M. A., & Sadeghi, A. (2025). Impact of aerobic exercise on chronic inflammation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 17(1), 229. <https://doi.org/10.1186/s13102-025-01279-z>
- Sumarni, & Bangkele, E. Y. (2023). PERSEPSI ORANG TUA, GURU DAN TENAGA KESEHATAN TENTANG OBESITAS. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*, 9(1), 58–64.
- Sunarto, Nurahmi, Rafiah S, Umar H, Kurniawan L B, & Bahrin U. (2022). Analisis Hubungan Indeks Obesitas Dengan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alpha Pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus. *Forestry Socio and Economic Research Journal*, 16(2), 81–149.
- Suprpto, N., Novianto, E., Sofiati, A., & Hoemardani, D. (2022). Penggunaan Anti TNF- $\alpha$  Dalam Bidang Dermatologi. *J Indon Med Assoc*, 72(5), 244–258.
- Svensson, M., Rosvall, P., Boza-Serrano, A., Andersson, E., Lexell, J., & Deierborg, T. (2016). Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia. *Neurobiology of Stress*, 5, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.09.002>
- Wang, S., Zhou, H., Zhao, C., & He, H. (2022). Effect of Exercise Training on Body Composition and Inflammatory Cytokine Levels in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.921085>

- Wati, P. D., Ilyas, S., & Yurnadi. (2024). Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. *USU Press*, 1(1), 10.
- WHO. (2022). *OBESITY AND OVERWEIGHT*. World Health Organization.
- WHO. (2024). *Prevalence of insufficient physical activity among adults WHO region*. World Health Organization.
- Widiastuti, I. A. E. (2022). Stres oksidatif yang diinduksi oleh latihan fisik. *Jurnal Kedokteran Unram*, 11(4), 1228–1232.
- Wijaya, H., & Surdijati, S. (2020). EFEK SUPLEMENTASI VIRGIN COCONUT OIL TERHADAP PARAMETER METABOLIK DAN ANTROPOMETRIK TIKUS WISTAR JANTAN OBESITAS. *JOURNAL OF NUTRITION COLLEGE*, 9(1), 20–30. <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jnc/>
- Wilson, E., Ramage, F. J., Wever, K. E., Sena, E. S., Macleod, M. R., & Currie, G. L. (2023). Designing, conducting, and reporting reproducible animal experiments. *The Journal of endocrinology*, 258(1), e220330. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0330>
- Xu, P., Huang, Y., Hou, Q., Cheng, J., Ren, Z., Ye, R., Yao, Z., Chen, J., Lin, Z., Gao, Y., & Chen, Y. (2022). Relationship between physical activity and mental health in a national representative cross-sectional study; Its variations according to obesity and comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 308, 484–493.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1: Data Indeks Rohrer dan kadar TNF- $\alpha$

#### 1. Hasil Pengukuran Indeks Rohrer

| Kelompok Tikus | Minggu ke-5 | Minggu ke-11 | Minggu ke-18 |
|----------------|-------------|--------------|--------------|
| Kelompok 1     | 34.66       | 33.08        | 35.92        |
| Kelompok 2     | 31.2        | 33.53        | 30.24        |
| Kelompok 3     | 36.13       | 33.23        | 30.23        |

#### 2. Data Konsentrasi Kadar TNF- $\alpha$ (Rerata Triplo/Duplo)

| Keterangan | I        | II       | III      | Konsentrasi (pg/mL) |
|------------|----------|----------|----------|---------------------|
| Kelompok 1 | 21.45392 | 13.84256 | -        | 17.64824464         |
| Kelompok 1 | 19.15972 | 11.96817 | -        | 15.56394125         |
| Kelompok 1 | 17.01305 | 11.96817 | 27.56324 | 14.49060759         |
| Kelompok 2 | 12.28945 | 16.17661 | 16.73632 | 14.23302992         |
| Kelompok 2 | 34.97959 | 32.09946 | 27.78613 | 33.53952881         |
| Kelompok 2 | 14.73727 | 15.89349 | 7.717265 | 15.31537528         |

## Lampiran 2: Hasil Uji Statistika

### 1. Analisis Univariat Berdasarkan Kadar TNF- $\alpha$

| Descriptives |                                     |                | Statistic | Std.<br>Error |
|--------------|-------------------------------------|----------------|-----------|---------------|
| Kadar<br>tnf | Mean                                |                | 18.4647   | 3.05491       |
|              | 95% Confidence<br>Interval for Mean | Lower<br>Bound | 10.6117   |               |
|              |                                     | Upper<br>Bound | 26.3176   |               |
|              | 5% Trimmed Mean                     |                | 17.8623   |               |
|              | Median                              |                | 15.4377   |               |
|              | Variance                            |                | 55.995    |               |
|              | Std. Deviation                      |                | 7.48298   |               |
|              | Minimum                             |                | 14.23     |               |
|              | Maximum                             |                | 33.54     |               |
|              | Range                               |                | 19.31     |               |
|              | Interquartile Range                 |                | 7.20      |               |
|              | Skewness                            |                | 2.313     | .845          |
|              | Kurtosis                            |                | 5.445     | 1.741         |

### 2. Hasil Uji Normalitas Saphiro-Wilk

| Tests of Normality |       |                                 |    |      |              |    |      |
|--------------------|-------|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| Kelompok<br>Tikus  |       | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|                    |       | Statistic                       | df | Sig. | Statistic    | df | Sig. |
| Kad<br>ar<br>tnf   | kel 1 | .260                            | 2  | .    |              |    |      |
|                    | kel 2 | .250                            | 3  | .    | .966         | 3  | .648 |
|                    | kel 3 | .367                            | 3  | .    | .792         | 3  | .095 |

a. Lilliefors Significance Correction



**3. Hasil Uji Homogenitas *Levene's Test* dan Analisis Bivariat *T-Test Independent (Equal variances not assumed)***

|              |                                      | Independent Samples Test                |      |                              |       |                 |                 |                       |   |          |
|--------------|--------------------------------------|---|------|------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|----------|
|              |                                      | Levene's Test for Equality of Variances |      | t-test for Equality of Means |       |                 |                 |                       |   |          |
|              |                                      | F                                       | Sig. | t                            | df    | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |          |
|              |                                      |   |      |                              |       |                 |                 |                       | Lower                                     | Upper    |
| Kadar<br>tnf | Equal<br>variances<br>assumed        | 11.125                                  | .029 | -.810                        | 4     | .463            | -.512931        | 6.33127               | -.2270775                                 | 12.44913 |
|              | Equal<br>variances<br>not<br>assumed |   |      | -.810                        | 2.088 | .500            | -.512931        | 6.33127               | -.3130209                                 | 21.04347 |

### Lampiran 3: *Ethical Clearance*

**KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TADULAKO**

Jalan Soekarno Hatta Km. 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel : [fk@untad.ac.id](mailto:fk@untad.ac.id) Laman : <https://fk.untad.ac.id>

---

**PERNYATAAN KOMITE ETIK**  
Nomor : 7243 / UN28.10 / KL / 2025

Judul penelitian : Modulasi *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF $\alpha$ ) Oleh Latihan Fisik pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas.

Peneliti Utama : Marella Anindya Bilqis Rahmi

No. Stambuk : N.101 22 078

Anggota peneliti (bisa lebih dari 1) : 1. dr. Rahma Badaruddin, M.K.M

Tanggal disetujui : 02 Juli 2025

Nama Supervisor : dr. Rahma Badaruddin, M.K.M

Lokasi Penelitian (bisa lebih dari 1): Lab. Fisiologi dan Biokimia FK UNTAD Palu.

Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako menyatakan bahwa protokol penelitian yang diajukan oleh peneliti telah sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian menurut prinsip etik dari Deklarasi Helsinki Tahun 2008.


Komite Etik Penelitian memiliki hak melakukan monitoring dan evaluasi atas segala aktivitas penelitian pada waktu yang telah ditentukan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako.

Kewajiban Peneliti kepada Komite Etik sebagai berikut :

- Melaporkan perkembangan penelitian secara berkala.
- Melaporkan apabila terjadi kejadian serius atau fatal pada saat penelitian
- Membuat dan mengumpulkan laporan lengkap penelitian ke komite etik penelitian.

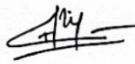
Demikian persetujuan etik penelitian ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Ketua



Dr. dr. Muh. Ardi Munir, M.Kes., Sp.OT., FICS., M.H  
NIP.197803102010121001

Palu, 02 Juli 2025  
Sekretaris



Dr. drg. Tri Setyawati, M.Sc  
NIP.198111172008012006

## Lampiran 4: Surat Izin Penelitian Biokimia



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,  
SAINS, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS TADULAKO  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Soekarno Hatta Kilometer 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel : [untad@untad.ac.id](mailto:untad@untad.ac.id) Laman : <https://untad.ac.id>

Nomor : 7575/UN28.10/AK/2025  
Perihal : Permohonan Izin Penelitian

Yth. Kepala Laboratorium Biokimia Fk Untad  
di -

T e m p a t

Dengan hormat,

Sehubungan dengan kegiatan penelitian untuk tugas akhir mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, dengan ini kami memohon kepada Bapak/Ibu kiranya dapat memberikan izin Kepada Mahasiswa untuk Melakukan Izin Penelitian di Instansi yang Bapak/Ibu pimpin.

Nama Mahasiswa : Marella Anindya Bilqis Rahmi  
NIM : N10122078  
Prog. Studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Judul Tugas Akhir : Modulasi Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) oleh Latihan Fisik pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas

Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Palu, 11 Juli 2025

An. Dekan  
Wakil Dekan Bidang Akademik



Dr. dr. Sumarni, M.Kes., Sp.GK  
NIP.197605012008012023

Tembusan:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako;
2. Koordinator Prodi Kedokteran Universitas Tadulako.

## Lampiran 5: Surat Izin Penelitian Fisiologi



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,  
SAINS, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS TADULAKO  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Soekarno Hatta Kilometer 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel : [untad@untad.ac.id](mailto:untad@untad.ac.id) Laman : <https://untad.ac.id>

Nomor : 7574/UN28.10/AK/2025  
Perihal : Permohonan Izin Penelitian

Yth. Kepala Laboratorium Fisiologi Fk Untad  
di -

T e m p a t

Dengan hormat,

Sehubungan dengan kegiatan penelitian untuk tugas akhir mahasiswa Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, dengan ini kami memohon kepada Bapak/Ibu kiranya dapat memberikan izin kepada Mahasiswa untuk Melakukan Izin Penelitian di Instansi yang Bapak/Ibu pimpin.

Nama Mahasiswa : Marella Anindya Bilqis Rahmi  
NIM : N10122078  
Prog. Studi : Kedokteran  
Fakultas : Kedokteran  
Judul Tugas Akhir : Modulasi Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) oleh Latihan Fisik pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Obesitas

Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.

Palu, 11 Juli 2025

An. Dekan

Wakil Dekan Bidang Akademik



Dr. dr. Sumarni, M.Kes., Sp.GK  
NIP.197605012008012023

Tembusan:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako;
2. Koordinator Prodi Kedokteran Universitas Tadulako.

## Lampiran 6: Surat Keterangan Selesai Penelitian



Yang bertanda tangan dibawah ini, menerangkan bahwa :

Nama : Marella Anindya Bilqis Rahmi  
 NIM : N101 22 078  
 Program Studi : Kedokteran  
 Fakultas : Kedokteran  
 Judul : Pengaruh Latihan Fisik Terhadap Tumor Necrosis Factor-alpha pada Tikus Wistar(Rattus Norvegicus) Model Obesitas

Bahwa telah melakukan kegiatan penelitian dan telah memenuhi kebutuhan sesuai dengan aturan Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran. Demikian surat ini dibuat untuk diketahui dan dipergunakan sebagaimana mestinya.

Pada, 01 Agustus 2025  
 Mengetahui,  
 Kepala Bagian Fisiologi  
  
Rahnur Badaruddin, M.K.M  
 Nip. 199503152024212017

## Lampiran 7: Dokumentasi Penelitian



Gambar 1. Pengukuran berat badan tikus menggunakan timbangan digital



Gambar 2. Pengukuran naso-anal tikus percobaan



Gambar 3. Latihan fisik / treadmill tikus percobaan

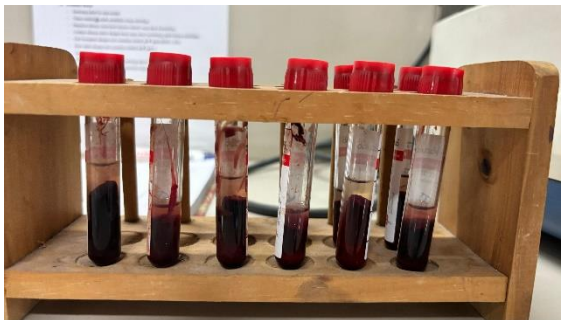


Gambar 4. Pengambilan darah tikus secara retro-orbital.





Gambar 5. Sentrifugasi sampel darah tikus



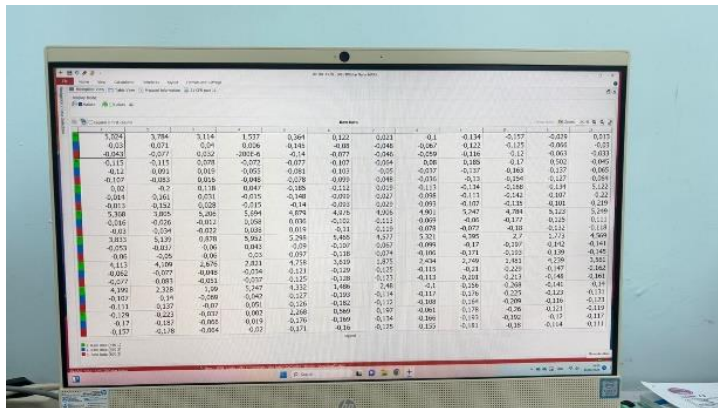
Gambar 6. Tabung serum darah tikus sebagai sampel



Gambar 7. Pipetting untuk pemeriksaan TNF- $\alpha$



Gambar 8. Pembacaan hasil ELISA menggunakan spektrofotometer



Gambar 9. Hasil absorbansi pembacaan sampel ELISA



## Curriculum Vitae



|                         |   |
|-------------------------|---|
| Nama Lengkap            | : Marella Anindya Bilqis Rahmi            |
| Nama Panggilan          | : Marella/ Ella                           |
| NIM                     | : N 101 22 078                            |
| Tempat, Tanggal Lahir   | : Mojokerto, 04 Juli 2004                 |
| Agama                   | : Islam                                   |
| E-mail                  | : marmarsela02@gmail.com                  |
| Alamat                  | : Perumahan Dosen Untad Blok C12/8, Palu. |
| Fakultas/ Program Studi | : Kedokteran/ S1 Kedokteran               |
| Instansi                | : Universitas Tadulako                    |
| No. HP                  | : 0821 3915 0741                          |

### Riwayat Pendidikan

1. SDN Mojosari (2011-2016)
2. MTs CI Amanatul Ummah Surabaya (2017-2018)
3. MAS Unggulan Amanatul Ummah Surabaya (2018-2021)
4. Program Studi Kedokteran, Universitas Tadulako (2022-Sekarang)

### Riwayat Organisasi

1. Asisten Dosen Departemen Fisiologi FK Universitas Tadulako Periode 2023-sekarang
2. Anggota Badan Eksekutif Mahasiswa Keluarga Mahasiswa (BEM-KM) FK Untad Tahun 2022-sekarang
3. Bendahara Badan Pengurus Mahasiswa Keluarga Mahasiswa (BPM-KM) FK Untad Tahun 2022-sekarang
4. Anggota Forum Kajian Islam (FKI) AS-SYIFA FK Untad Tahun 2022-sekarang