

Profil Lipid, Peroksidasi Lipid, dan Status Inflammatif Wanita Penderita Sindrom Metabolik

Lipid Profile, Peroxide Lipid, and Inflammatory Status in Metabolic Syndrome Woman

Hery Winarsi* Siwi P.M. Wijayanti** Agus Purwanto***

*Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman, **Jurusan Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman, ***Rumah Sakit Umum Daerah Margono Soekarjo Purwokerto

Abstrak

Prevalensi sindrom metabolik (SM) di Indonesia (13,13%) tergolong tinggi dengan kecenderungan terus meningkat. Salah satu akibat SM adalah disfungsi endotel, sebagai awal penyakit kardiovaskuler yang diinduksi oleh stres oksidatif dan inflamatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi profil lipid, peroksidasi lipid, dan *marker* inflamasi pada wanita penderita SM di Purwokerto. Sebanyak 30 wanita dengan kadar gula darah di atas normal, obesitas *body mass index* (BMI) > 25 kg/m², dan berusia 40-65 tahun dilibatkan sebagai responden yang dipilih melalui survei di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Margono Soekarjo. Kadar kolesterol total, trigliserida, *high density lipoprotein*, *low density lipoprotein*, malondialdehid, dan plasma *C-reactive protein* ditentukan dalam darah responden yang mempunyai kadar gula sewaktu > 200 mg/dL. Ditemukan bahwa wanita dengan SM rata-rata berumur 50,4 tahun; BMI 31,89 kg/m²; kadar gula darah 219,4 mg/dL; kolesterol total 216,73 mg/dL; trigliserida 218,13 mg/dL; HDL 46,59 mg/dL; LDL 146,27 mg/dL; MDA 2943,4 pmol/mL; C-RP 7,62 mg/L; dan tekanan darah 153/103 mmHg. Hasil ini menunjukkan bahwa penderita SM mengalami dislipidemia disertai dengan status antioksidan rendah dan inflamasi.

Kata kunci: Wanita sindrom metabolik, profil lipid, lipid peroksida, malondialdehid, *C-reactive protein*

Abstract

Prevalence of metabolic syndrome (MS) in Indonesia (13,13%) is high and tends to increase. One of the consequences of MS is endothelial dysfunction leading to cardiovascular disease which is induced by oxidative stress and inflammation. The aim of the present research is to explore lipid profile, lipid peroxidation, and inflammatory marker level on metabolic syndrome women in Purwokerto. Thirty women with blood glucose level greater than normal, body mass index (BMI) > 25 kg/m², 40-65 years of age were recruited as respondent through selection by a survey in Internal Medicine Polyclinic of Margono Soekarjo Hospital in Purwokerto. In respondents with

blood glucose level > 200 mg/dL, total blood cholesterol level, high density lipoprotein, low density lipoprotein, malondialdehid, and plasma C-reactive protein were determined. It was found that the MS women were 50,4 years of age; BMI 31,89 kg/m²; blood glucose 219,4 mg/dL; total cholesterol 216,73 mg/dL; triglyceride 218,13 mg/dL; HDL 46,59 mg/dL; LDL 146,27 mg/dL; MDA 2943,4 pmol/mL; C-RP 7,62 mg/L; and blood pressure 153/103 mmHg. It indicates that SM women experience dyslipidemia with low antioxidant and inflammation.

Key words: Metabolic syndrome women, lipid profile, peroxide lipid, malondialdehid, C-reactive protein

Pendahuluan

Prevalensi sindrom metabolik di Indonesia sebesar 13,13% dan tidak menutup kemungkinan angka tersebut akan terus meningkat.¹ Salah satu akibat sindrom metabolik adalah disfungsi endotel, yang diketahui merupakan awal terjadinya penyakit kardiovaskuler (PKV). Wellen dan Hotamisligil,² menambahkan bahwa disfungsi endotel juga diinduksi oleh stres oksidatif dan inflamatif. Oleh karena itu, kondisi stres oksidatif dan inflamatif penderita sindrom metabolik harus dikendalikan.

Beberapa studi melaporkan bahwa ciri utama sindrom metabolik adalah obesitas, disertai 2 atau lebih dari 4 faktor risiko, seperti diabetes melitus tipe-2 (DMT-2), hipertrigliseridemia, *high density lipoprotein* (HDL) rendah, dan tekanan darah tinggi. Dalam tubuh penderita DMT-2 terjadi peningkatan produksi IL-1, IL-1 β , dan C-

Alamat Korespondensi: Hery Winarsi, Fakultas Biologi Universitas Jenderal Soedirman Jl. Suparno 63, Karangwangkal, Purwokerto 53122, Hp. 08161488153, e-mail: winarsi@yahoo.com

reactive protein (CRP).³⁻⁶ Cave et al,⁶ meyakini bahwa lebih dari 80-90% penderita DMT-2 mengalami obesitas. Dalam kondisi obesitas, jaringan adiposa, dan makrofag yang infiltrasi ke dalamnya melepaskan sitokin inflamasi, kemudian mengakumulasi lemak dalam adiposa dan kolesterol dalam makrofag. Lebih lanjut, sel adiposa mempertahankan keseimbangan energi dengan melepaskan Interleukin-6 (IL-6) dan memacu pembentukan CRP.⁷

Di sisi lain, tingkat stres oksidatif yang tinggi dalam tubuh wanita yang berusia di atas 40 tahun, seperti halnya usia penderita sindrom metabolik pada umumnya, berdampak pada penurunan status antioksidan, status Zn serta meningkatkan kadar IL-6.⁸⁻¹⁰ Terlebih lagi, data mengungkapkan bahwa wanita mendominasi prevalensi sindrom metabolik di seluruh dunia. Kondisi seperti ini lambat laun akan berkembang pada kegagalan berbagai organ, infeksi, dan melemahnya respons imun. Hingga saat ini, belum ada data yang mengungkap profil atau karakteristik wanita penderita sindrom metabolik di Purwokerto.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar kolesterol total, trigliserida, HDL, *low density lipoprotein* (LDL), kadar malondialdehid (MDA), kadar IL-6, dan CRP dalam plasma penderita sindrom metabolik di Purwokerto. Temuan ini selain menjadi *database* profil sindrom metabolik sekaligus dapat dicarikan upaya alternatif untuk menghambat perkembangan penyakitnya.

Metode

Penelitian survei ini melibatkan 30 wanita penderita sindrom metabolik yang memiliki kriteria antara lain kadar gula darah lebih dari normal, *body mass index* (BMI) > 25 kg/m², usia 40-65 tahun, tinggal di Purwokerto, dan bersedia menandatangani *informed consent*. Dalam penelitian ini juga dilengkapi *ethical clearance* yang diperoleh dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Seleksi responden diawali dengan survei di Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Margono Soekarjo kemudian ditelusuri alamat tempat tinggalnya. Calon responden dijelaskan tentang perkembangan penyakitnya serta akibat lebih jauh. Mereka bebas memutuskan untuk mengikuti penelitian ini. Calon responden yang bersedia bergabung dalam penelitian diminta menandatangani *informed consent* kemudian diukur berat badan (kg), tinggi badan (m), dan tekanan darah. Bagi calon responden yang BMI memenuhi kriteria, dilanjutkan pengambilan sampel darahnya sebanyak 2 ml secara intravena menggunakan *venoject* ber-EDTA untuk ditentukan kadar gula. Bagi mereka yang kadar gula sewaktu > 200 mg/dL, dilanjutkan uji kadar koles-

terol total, trigliserida, HDL, LDL, MDA, dan CRP plasma.

Kadar gula darah ditentukan menggunakan *Glucocard Tes Strip II, GT-1620, Arkray, Inc. 57 Nishi Aketa-CHO*, Higashi-Kujo, Japan. Setetes darah diteteskan ke salah satu ujung *tip test strip*. Dalam *test strip* tersebut tergambar aliran darah memasuki *reaction chamber* secara otomatis dan saat itu kadar gula mulai terbaca. Kadar kolesterol total dinilai dengan metode *enzymatic photometric* menggunakan enzim *cholesterol oxidase-p-aminophenozone* (CHOD-PAP).¹¹ Sampel darah diputar 2000 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan serum. Reagen sebanyak 1000 µl digunakan sebagai blanko. Serum sebanyak 10 µl ditambah reagen kolesterol merek *Dyasis* sebanyak 1000 µl kemudian diinkubasi selama 10 menit. Sampel dibaca setelah blanko dibaca terlebih dahulu menggunakan *photometer* 5010 dengan panjang gelombang 546 nm. Kadar trigliserida dinilai dengan metode *colorimetric enzymatic test* menggunakan *glycerol-3-phosphatexoxidase* (GPO).

Sampel darah sebanyak 10 µl ditambahkan reagen sebanyak 1000 µl. Blanko yang digunakan yaitu reagen sebanyak 1000 µl. Masing-masing larutan dihomogenkan kemudian diinkubasi selama 20 menit pada suhu 20-25°C atau 10 menit pada suhu 37°C. Absorbansi sampel dibaca pada panjang gelombang 500 nm. Kadar trigliserida dihitung dengan Rumus 1.

Kadar HDL dinilai dengan metode *Burstein* Serum sebanyak 0,1 ml dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah berisi 0,25 ml reagen HDL kemudian dihomogenkan. Larutan sampel diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruangan kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Supernatan sebanyak 100 µl direaksikan dengan 1000 µl reagen kolesterol. Sampel dibaca pada fotometer dengan panjang gelombang 546 nm. Kadar LDL diukur dengan metode *Freidewald*. Pengukuran kadar LDL dihitung menggunakan Rumus 2.

Kadar MDA ditentukan dengan memasukkan 25 µl plasma ke dalam tabung ditambahkan 1 ml bufer fosfat yang mengandung 500 µl TBA selanjutnya divorteks 5

Rumus 1. Perhitungan Kadar Trigliserida

$$C = \frac{A \text{ sampel} \times C \text{ st}}{A \text{ standar}}$$

Keterangan :

C = Kadar trigliserida mg/dL

A = Absorbansi

C st = Kadar trigliserida standar (200 mg/dL)

Rumus 2. Pengukuran Kadar LDL

Kadar LDL = Kolesterol Total – (Trigliserida/5) – HDL (mg/dL)

Rumus 3. Perhitungan Kadar MDA

Perhitungan: [MDA] Sampel = A x 20.000 (µmol/l)

Keterangan:

A = Konsentrasi sampel dalam pmol/50µl

detik. Bufer fosfat dibuat dengan mencampurkan KH_2PO_4 10,2 gr dengan akuades sebanyak 1 liter yang ditambahkan asam fosfat sampai pH = 3 kemudian tabung reaksi tersebut dimasukkan ke dalam penangas air yang bersuhu 95°C selama 1 jam kemudian disimpan dalam freezer selama 5 menit. Larutan diekstrak dengan 2,5 ml butanol, divorteks 1 menit, dan diputar dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Fase atas diambil sebanyak 4 ml untuk dibaca dengan spektrofotometer panjang gelombang 532 nm (Lihat Rumus 3).¹²

Kadar IL-6 ditentukan dengan Elisa menggunakan *kit RayBio^R Human IL-6 Elisa*. Secara singkat ditambahkan 100 µl standar dan plasma ke dalam *well* kemudian ditutup dan diinkubasi semalam pada suhu 4°C. Setelah larutan dibuang kemudian *plate* dicuci. Ditambahkan 100 µl antibodi ke setiap *well* lalu diinkubasi selama 1 jam suhu kamar. Setelah *plate* dicuci, ditambahkan 100 µl larutan Streptavidin dan diinkubasikan selama 45 menit pada suhu kamar. Ditambahkan 100 µl reagen TMB sesudah *plate* dicuci kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar dan gelap. Diakhiri dengan penambahan 50 µl *stop solution* kemudian dibaca pada 450 nm.

Kadar CRP ditentukan menggunakan *kit hs-CRP Enzyme Immunoassay Test, Catalog Number: 1668Z, Diagnosticum Automation Inc*. Sample plasma dan kontrol harus diencerkan 100 kali sebelum dilakukan pengujian. Standar tidak diencerkan. Masukkan 10 µl standar CRP yang tidak diencerkan, sampel dan kontrol yang telah diencerkan ke dalam *well* yang telah dipolakan. Ditambahkan 100 µl *CRP Enzyme Conjugate Reagent* ke dalam setiap *well*. Campurkan dengan benar selama 30 detik. Tahap ini sangat penting untuk mencampur secara sempurna. Inkubasi pada suhu kamar (18-25°C) selama 45 menit. Kosongkan *plate* dengan cara mengibaskan/menghentak isi *plate* ke dalam wadah sampah. Cuci *microtiter well* 5 kali

dengan *deionized water* atau *distilled water*. *Well* ditiriskan diatas kertas tisu untuk menghilangkan semua sisa tetesan air. Ditambahkan 100 µl *tetramethyl benzidine* (TMB) Reagen ke dalam setiap *well*. Campur secara benar selama 5 detik. Inkubasikan pada suhu kamar selama 20 menit. Stop reaksi dengan menambahkan 100 µl *stop solution* ke setiap *well*. Campur dengan benar selama 30 detik. Tahap ini penting karena semua warna biru berubah menjadi kuning. Baca absorbansi pada 450 nm dengan *microtiter well reader* dalam 15 menit.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 30 wanita penderita sindrom metabolik yang memiliki profil sebagai berikut: umur rata-rata 50,4 tahun, BMI 31,89 kg/m², kadar gula darah 219,4 mg/dL, kolesterol total 216,73 mg/dL, trigliserida 218,13 mg/dL, HDL 46,59 mg/dL, LDL 146,27 mg/dL, dan tekanan darah 153/103 mmHg. Pekerjaan responden bervariasi dari ibu rumah tangga, pedagang kelontong, pedagang sayuran hingga guru SMP dengan tingkat pendidikan dari SD hingga S1. Semua responden tinggal di Desa Tanjung, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas. Usia responden dalam kisaran 40-65 tahun, suatu kondisi yang rentan terhadap munculnya berbagai penyakit degeneratif, seperti dislipidemia dan hipertensi yang dapat berkembang menjadi penyakit jantung koroner hingga kematian. Responden juga termasuk dalam kelompok obesitas, yang ditunjukkan oleh besarnya BMI 31,89 kg/m².

Pembahasan

Obesitas menurut Wulandari dan Zulkaida,¹³ merupakan keadaan terjadinya penimbunan lemak yang berlebihan dibanding yang diperlukan tubuh. Dijelaskan pula bahwa obesitas merupakan suatu keadaan ketidakseimbangan kalori yang masuk dan yang dikeluarkan dalam bentuk energi sehingga dalam jangka waktu tertentu kelebihan akan ditimbun menjadi lemak tubuh. Kenyataannya obesitas merupakan salah satu faktor pemicu hiperkolesterol dan hipertensi. Pernyataan ini mendukung temuan dalam penelitian ini yang ternyata kadar kolesterol total responden lebih tinggi dari kadar normal (150-200 mg/dL), yaitu 216,73 mg/dL. Tingginya kadar kolesterol berdampak pada kadar LDL maupun HDL. Hal ini berkaitan dengan fungsi LDL untuk mengangkut kolesterol dari hepar ke jaringan, sedangkan HDL yang merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol dari ekstrahepatik ke hepar.

Chen,¹⁵ menjelaskan bahwa pada kondisi kegemukan terjadi akibat akumulasi trigliserida pada jaringan adiposa sehingga menyebabkan hipertrigliseridemia seperti yang ditemukan pada penderita sindrom metabolik.

Tingginya kadar trigliserida dapat meningkatkan faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK). Peningkatan risiko tersebut juga dibuktikan terutama melalui rendahnya kadar HDL. Kenyataannya, kadar HDL responden 46,59 mg/dL termasuk dalam kisaran normal tetapi batas bawah, mengingat untuk wanita kadarnya dalam kisaran 45-65 mg/dL.

Kadar LDL responden juga tinggi (146,27 mg/dL). Apabila kondisi seperti ini dibiarkan untuk waktu yang cukup lama, kolesterol LDL akan menempel dalam dinding pembuluh darah dan menimbulkan plak. Lambat laun, plak yang terbentuk semakin tebal dapat merobek lapisan dinding arteri dan terjadi bekuan darah (*trombus*) sehingga menyumbat aliran darah dalam arteri tersebut. Trombus tersebut suatu saat akan menyumbat pembuluh darah koroner secara total sehingga menyebabkan terhentinya pasokan oksigen ke otot jantung dan menyebabkan *infark miokard*. Sebagai konsekuensinya, terjadi serangan jantung yang diawali gejala nyeri dada yang hebat (*angina pectoris*).¹⁵ Jelas bahwa obesitas mencirikan kondisi sindrom metabolik yang sangat berisiko atau mematikan, karena itu harus ditangani secara serius.

Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang kemudian berdampak naiknya tekanan darah. Sesuai pernyataan Kamso et al,¹⁶ hiperkolesterol lebih sering dijumpai pada penderita hipertensi dan obesitas. Massa tubuh berlebih (obesitas) juga berpengaruh pada tingginya tekanan darah karena semakin luas permukaan tubuh, semakin banyak darah yang dibutuhkan untuk memasok oksigen ke jaringan tersebut. Artinya, volume darah yang beredar melalui pembuluh darah meningkat sehingga memberi tekanan lebih besar pada dinding arteri. Menurut Dakshinamurty et al,¹⁷ sebagian besar wanita yang berusia lanjut menderita hipertensi. Dalam penelitian ini, responden belum termasuk kelompok usia lanjut, namun kenyataannya mereka mengalami hipertensi. Mungkin karena pada usia tersebut kelenturan arteri menurun bahkan menghilang sehingga menjadi kaku. Dalam kondisi demikian, darah pada setiap denyut jantung dipaksa melewati pembuluh darah yang lebih sempit dibanding kondisi biasanya sehingga menyebabkan naiknya tekanan darah.

Tekanan darah dapat digolongkan hipertensi atau normotensi berdasarkan tekanan sistolik dan diastolik. Sigarlaki,¹⁸ mengemukakan bahwa sistolik adalah tekanan darah pada saat jantung memompa darah ke dalam pembuluh nadi (saat jantung mengkerut), sedangkan diastolik merupakan tekanan darah pada saat jantung mengembang dan menyedot darah kembali (pembuluh nadi mengempis kosong). Hipertensi dapat digolongkan menjadi beberapa tingkatan, seperti pre-

hipertensi atau normal (120-139)/(80-89 mmHg), hipertensi *grade* I (140-159)/(90-99 mmHg), dan hipertensi *grade* II (≥ 160)/(≥ 100 mmHg).¹⁸ Dalam penelitian ini, tekanan darah responden sebesar 153/103 mmHg sehingga termasuk hipertensi transisi antara *grade* I dan II. Oleh karena itu, harus segera ditangani agar tidak berkembang menjadi hipertensi II yang sesungguhnya.

Selain mengalami dislipidemia dan hipertensi, status antioksidan penderita sindrom metabolik juga rendah yang ditunjukkan oleh tingginya kadar MDA plasma (2943,4 pmol/mL) yang ternyata lebih besar dibanding temuan Dakshinamurty et al,¹⁷ yaitu 830 pmol/mL maupun Wasowicz et al,¹⁹ sebesar 1010 pmol/mL plasma. Berdasarkan temuan ini dapat disimpulkan bahwa dalam tubuh penderita sindrom metabolik terjadi stres oksidatif (kondisi tidak seimbangnya antara status antioksidan dan oksidan dalam tubuh). Oleh karena itu, perlu asupan kaya antioksidan yang diharapkan dapat menurunkan produk peroksidasi lipid tersebut.

Tingginya level stres oksidatif berkaitan dengan meningkatnya produksi sitokin inflamasi, IL-6. Dalam penelitian ini, kadar IL-6 responden sebesar 22,09 pg/mL. Tingginya kadar sitokin inflamasi ini merupakan kompensasi alami dari proses penyakitnya. Seperti yang dilaporkan Salmenniemi et al,²⁰ kadar IL-6 akan meningkat pada penderita sindrom metabolik. Temuan ini berkaitan dengan kondisi responden yang mengalami obesitas, jaringan adiposa semakin luas sehingga memacu terjadinya kekurangan O₂ (hipoksia). Dalam kondisi seperti ini akan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi, kemokin, dan faktor angiogenik guna meningkatkan aliran darah dan vaskularisasi. Pada kenyataannya, tinggi kadar IL-6 memacu hepar memproduksi protein fase akut (CRP).

CRP merupakan biomarker utama inflamasi sistemik. Sintesis CRP di hepar diatur oleh sitokin IL-6. Kira-kira 30% dari kadar IL-6 dalam sirkulasi berasal dari jaringan adiposa pada individu sehat, tetapi kadar tersebut akan meningkat pada penderita obesitas terlebih lagi sindrom metabolik sehingga mempertinggi kadar CRP sirkulasi. CRP disebut juga *marker inflamasi nonspecific*. Pada kadar rendah, kondisi inflamasi kronis ini menginduksi resistensi insulin bahkan mengubah kondisi obesitas menjadi diabetes.²¹ Lubis et al,²² melaporkan bahwa dalam serum orang sehat, CRP berkadar rendah (0,03-4,94 mg/L), sedangkan pada wanita kadar optimalnya 1,5 mg/L. Dalam penelitian ini, kadar CRP penderita sindrom metabolik ditemukan sebesar 7,62 mg/L plasma yang ternyata lebih tinggi dibandingkan pada penderita diabetes mellitus tipe-2 (7,29 mg/L). Tingginya kadar CRP ini juga mendukung tingginya kadar gula darah responden

(219,4 mg/dL). Selain merupakan *biomarker* inflamasi, CRP juga dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya penyakit kardiovaskuler di masa datang. Meskipun belum jelas perannya sebagai penyebab atau akibat tidak sempurnanya kerja sel adiposa, tetapi beberapa studi membuktikan bahwa CRP berperan dalam perkembangan resistensi insulin dan diabetes. Oleh sebab itu, penghambatan perkembangan sindrom metabolik dan komplikasinya adalah penting, diantaranya menurunkan BMI, memperbaiki profil lipid, normalisasi kadar gula darah, dan memperbaiki status inflamasi penderita. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pangan kaya antioksidan bermanfaat bagi penderita penyakit degeneratif,^{9,23-25} termasuk didalamnya sindrom metabolik. Untuk itu perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut.

Kesimpulan

Penderita sindrom metabolik mengalami dislipidemia, status antioksidan rendah, sedangkan kadar sitokin inflamasi masih tinggi sehingga perlu penanganan serius, antara lain dengan makanan kaya antioksidan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis berterima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan Nasional atas pendanaan penelitian ini melalui Proyek Hibah Bersaing, No. 020/SP2H/PP/DP2M/III/2010 Tanggal 1 Maret 2010.

Daftar Pustaka

- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1111-8.
- Heitmeier MR, Arnush M, Scarim AL, Corbett JA. Pancreatic β -cell damage mediated by β -cell production of interleukin-1. *J Biol Chem*. 2001; 276 (14): 11151-8.
- Winarsi H, Purwanto A. Efek suplementasi ekstrak protein kecambah kedelai terhadap kadar IL-1 beta penderita diabetes tipe-2. *J Teknol dan Industri Pangan*. 2010; 21 (1): 6-10.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type-2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356 (15): 1517-26.
- Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008; 23 (1): 16-34.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New marker of inflammation and endothelial cell activation. *Circulation*. 2003; 108: 1917-23.
- Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwanto A. Kajian tentang wanita perimenopause di Purwokerto dan beberapa permasalahan dalam sistem imunnya. *Jurnal Obstetri dan Ginekologi Indonesia*. 2005; 29 (3): 177-183.
- Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwanto A. Efek suplementasi Zn terhadap status imun wanita premenopause yang diintervensi dengan minuman berisoflavan. *Jurnal Hayati*. 2005; 12 (2): 82-5.
- Furukawa S, Fujita S, Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752-61.
- Astawan M, Tutik W, Anzs BH. Pemanfaatan rumput laut sebagai sumber serat pangan untuk menurunkan kolesterol darah tikus. *Jurnal Hayati*. 2005; 12 (1): 23-7.
- Winarsi H, Hernayanti, Purwanto A, Sukanto. Profil dan status antioksidan wanita penderita candidiasis di Purwokerto. *Media Medika Indonesiana*. 2006; 41 (3): 108-12.
- Wulandari, Zulkaida. Self regulated behavior pada remaja putri yang mengalami obesitas. *Proceeding PESAT (Psikologi, Ekonomi, Sastra, Arsitek dan Sipil)*. 2007; 2: 1858-2559.
- Chen HC. Enhancing energy and glucose metabolism by disrupting triglyceride synthesis: lessons from mice lacking DGAT-1. *J Nut and Met*. 2006; 3: 10.
- Arsana GP, Kambayana, Anwar S, Ketut S. Korelasi antara brachial-ankle pulse wave velocity dan profil lipid pada karyawan Rumah Sakit Sanglah Denpasar. *J Peny*. 2007; 8 (2): 128-34.
- Kamso SS, Purwastyastuti, Ratna J. Dislipidemia pada lanjut usia di Kota Padang. *Makara Kesehatan*. 2002; 6 (2): 55-8.
- Dakshinamurthy KV, Rao, PVLN S, Saibaba KSS, Sheela RB, Venkataramana G, Shyam, C, Sreekrishna V. Antioxidant status in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology*. 2002. Available from: <http://www.antioxidant.htm>.
- Sigarlaki HJO. Karakteristik dan faktor berhubungan dengan hipertensi di Desa Bocor Kecamatan Bulus Pesantren Kabupaten Kebumen Jawa Tengah Tahun 2006. *Makara Kesehatan*. 2006; 10 (2): 78-88.
- Wascowicz W, Neve J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substance in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*. 1993; 39: 2522-26.
- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation*. 2004; 110 (25): 3842-48.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860-7.
- Lubis R, Toybee E, Sibuea DH, Sembiring P. Gambaran kadar CRP protein serum ibu pada persalinan risiko infeksi tinggi. *Naskah PIT POGI XI*. 1999; 97-111.
- Winarsi H, Kusumawati E, Purwanto A, Yuniati A. Efek protein kedelai plus Zn terhadap obesitas. *Prosiding Seminar Nasional Pencapaian Ketahanan Pangan*. Purwokerto: 2009.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic

- syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004; 47: 14.
25. Song T, Lee SO, Murphy PA, Hendrich S. Soy protein with or without isoflavones, soy germed and soy germed extract, and daidzein lessen plasma cholesterol levels in golden Syrian hamsters. *Exp Biol Med*. 2003; 228: 1063-8.