
Hubungan Kadar *Hepcidin* dengan Status Besi pada Inflamasi Akibat Obesitas

Nadirah Rasyid Ridha, Dasril Daud

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

Latar belakang. Angka kejadian obesitas yang tinggi cenderung mengalami komplikasi jangka panjang, yaitu penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan gangguan homeostasis besi.

Tujuan. Menilai hubungan kadar *hepcidin* dengan status besi akibat inflamasi pada anak obesitas.

Metode. Telah dilakukan penelitian dengan desain potong lintang mengenai hubungan kadar *hepcidin* dengan status besi (feritin, sTfR) pada anak obesitas (IL-6, Hs-CRP). Subjek berasal dari siswa SMP Z di Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian berlangsung dari September sampai November 2012. Analisis statistik menggunakan uji *student t* dan *Mann Whitney U* dengan nilai kemaknaan $p=0,05$.

Hasil. Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi 20 anak obes, 20 superobes, dan 35 berat badan normal. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata kadar *hepcidin* pada obes dengan berat badan normal ($p=0,850$), tetapi terdapat perbedaan bermakna rerata kadar *hepcidin* pada superobes dengan berat normal ($p=0,012$), rerata IL-6 antara obes dengan berat normal ($p=0,01$), superobes dengan berat normal ($p=0,000$), rerata hs-CRP antara obes dengan berat normal ($p=0,004$), superobes dengan berat normal ($p=0,011$). Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata feritin dan sTfR antara superobes dan obes dengan berat normal ($p=0,05$).

Kesimpulan. Pada anak superobes, terjadi peningkatan kadar *hepcidin* akibat inflamasi tetapi belum menyebabkan gangguan status besi. Sementara itu, pada obes terjadi inflamasi, tetapi belum menyebabkan peningkatan kadar *hepcidin*. **Sari Pediatri** 2014;16(3):161-6

Kata kunci: *hepcidin*, obesitas, status besi

Pada limapuluh tahun terakhir, telah terjadi peningkatan kejadian obesitas pada anak dan remaja, sekitar 1 dari 7 anak akan mengalami kelebihan berat badan.¹ Menurut data Riset

Kesehatan Dasar (RISKESDA) tahun 2007, prevalensi obesitas pada anak usia 15-18 tahun adalah 10,3% (laki-laki 13,9% dan perempuan 23,8%). Sementara itu, pada anak usia 6-14 tahun, laki-laki 9,5% dan perempuan 6,4%. Angka tersebut sama dengan estimasi WHO, yaitu 10% pada anak 5-17 tahun.²

Obesitas pada anak dapat meningkatkan risiko berbagai komplikasi ketika usia dewasa, seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus (DM). Selain itu, perkembangan baru yang penting dalam

Alamat korespondensi:

Dr. Nadirah Rasyid Ridha, Sp.A. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Jl. Perintis Kemerdekaan KM 11, Makassar. Telp. (0411) 584461. E-mail: nadirah_rasyid@idai.or.id

pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan.³ Keadaan tersebut tampak dengan peningkatan kadar beberapa *marker* inflamasi dalam darah, yaitu sitokin pro-inflamasi dan *acute phase protein*; termasuk interleukin-6 (IL-6), *tumor necrotizing factor α* (TNF α), *C-reactive protein* (CRP), dan haptoglobin. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas memberikan kesan bahwa obesitas sebagai *inflammatory disease*.⁴

Konsep lain menyatakan bahwa pada obesitas, jaringan adiposit akan mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang mengakibatkan hipoksia. Pada kondisi hipoksia, terjadi akumulasi dari *hypoxia-1 α* (HIF-*inducible transcription factor 1 α*), yang akan berikatan dengan HIF (HRE *respons elemen*) pada promoter *hepcidin* untuk menghasilkan *hepcidin*. Selain itu, pada adiposit yang hipoksia akan terjadi peningkatan kadar IL-6 yang akan memicu ekspresi transkripsi gen *hepcidin* pada sel hepatosit melalui jalur interaksi *janus kinase* (JAK) dengan *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3).^{5,6}

Hepcidin merupakan regulator utama dari homeostasis besi yang mengkoordinasi penggunaan dan penyimpanan besi berdasarkan kebutuhan besi. Jika terdapat stimulasi terhadap sel hati oleh mediator inflamasi seperti IL-6, produksi *hepcidin* akan meningkat dan akan masuk ke dalam sirkulasi untuk mengatur penyediaan zat besi. Melalui kerja feroportin, yaitu terikat dengan feroportin di permukaan sel sehingga memicu fosforilasi tirosin. Internalisasi feroportin baik pada permukaan enterosit maupun yang terletak pada permukaan makrofag dan hepatosit, kemudian terjadi degradasi feroportin. Hal tersebut dapat menyebabkan penyediaan zat besiterhenti sehingga terjadi penurunan kadar besi serum yang berfungsi untuk proses eritropoiesis yang menandakan terjadi gangguan homeostasis besi.⁷

Akibat penurunan besi, sirkulasi juga dapat menyebabkan gangguan eritropoiesis dan gangguan proses metabolisme sel-sel saraf, termasuk sintesis neurotransmitter, pembentukan mielin, dan pertumbuhan otak. Kekurangan besi dapat memengaruhi berbagai fungsi kognitif, termasuk kontrol motorik, memori, dan perhatian. Juga dihubungkan dengan perubahan tingkah laku, tumbuh kembang yang terhambat, dan gangguan fungsi imun pada anak.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk menilai peran *hepcidin* terhadap status besi pada inflamasi akibat obesitas pada anak.

Metode

Subjek penelitian diperoleh dari SMP Z yang terpilih di Makassar dari bulan September sampai dengan November 2012, Desain penelitian potong lintang untuk penentuan obesitas dan pengukuran kadar interleukin-6 (IL-6), *high sensitive C reactive protein* (hs-CRP), *hepcidin*, feritin, dan *soluble transferrin receptor* (sTfR) dilakukan secara bersamaan. Hasil pemeriksaan dibandingkan antara anak obes dengan normal. Kriteria inklusi adalah anak obesitas umur 12-15 tahun dan berat badan normal sebagai kontrol. Kriteria eksklusi adalah anak yang menderita penyakit hati, gagal ginjal, infeksi, mendapatkan transfusi darah dalam tiga bulan terakhir/riwayat perdarahan, mendapatkan kemoterapi, dan sedang mengonsumsi suplemen besi. Protokol penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kriteria objektif gangguan homeostasis besi apabila feritin >100 ug/dL atau rasio sTfR/log feritin <1. Parameter status gizi, superobesitas apabila BMI \geq persentil 97, obes BMI \geq persentil 85, dan BB normal BMI persentil 75-85. Kadar *hepcidin* serum adalah kadar hormon *hepcidin* yang diukur dengan menggunakan metode ELISA dan dinyatakan dalam satuan ng/mL. Kadar IL-6 darah adalah kadar IL-6 yang terdeteksi dalam darah yang berasal dari sel endotel, fibroblast, dan makrofag, diukur menggunakan ELISA *testkits – Quantikine HS human IL-6 immunoassay*. Kadar hs-CRP adalah kadar hs-CRP serum diukur secara kuantitatif dengan metode imunoturbidimetri menggunakan alat ABX Pentra 400, hasil dinyatakan dalam mg/dL. Kadar feritin dalam serum diukur dengan menggunakan ELISA. Rasio kadar sTfR per log feritin merupakan kadar sTfR dibagi dengan kadar feritin yang di-log-kan.

Analisis statistik menggunakan SPSS 17. Uji normalitas dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov. *Student t test* digunakan untuk data kontinu terdistribusi normal dan *Mann-Whitney U test* untuk data yang tidak terdistribusi normal.

Hasil

Selama jangka waktu penelitian, didapatkan anak berusia 12 sampai dengan 14,8 tahun di SMP swasta Z yang terpilih sebagai kelompok kontrol. Seratus empatpuluh sembilan anak diperiksa berat dan tinggi badannya, 80 di antaranya (40 anak obes dan 40 berat normal) memenuhi kriteria inklusi. Setelah dilakukan pemeriksaan darah, dijumpai 75 sampel yang dapat dianalisis karena 5 sampel darah dari kelompok berat normal memiliki kadar *hepcidin* yang ekstrim sehingga dieksklusi dari penelitian.

Jumlah total subjek adalah 75 anak yang terdiri atas 20 obes, 20 superobes, dan 35 berat badan normal. Sampel penelitian 55 anak laki-laki (10 obes, 19 superobes, 26 berat badan normal) dan 20 anak perempuan (10 obes, 1 superobes, 9 berat badan normal). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna distribusi status gizi berdasarkan jenis kelamin antara obes, superobes, dan BB normal dengan nilai $p=0,06$ ($p>0,05$) (Tabel 1). Usia (tahun) subjek penelitian mempunyai nilai rentangan 12-14,75 tahun. Hasil uji statistik antara kelompok superobes dan berat normal menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,866$). Sementara itu, hasil uji statistik antara kelompok obes

dengan berat normal juga tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,477$) (Tabel 1).

Hasil uji statistik kadar *hepcidin* antara kelompok obes dengan BB normal pada IK95% (-3,12 sampai 2,58) menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna, $p=0,850$ ($p>0,005$). Sebaliknya, hasil uji statistik antara kelompok superobes dengan BB normal menunjukkan terdapat perbedaan bermakna, $p=0,012$ ($p<0,005$) (Tabel 2).

Hasil uji statistik kadar IL-6 antara kelompok obes dengan BB normal menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,001$). Hasil uji statistik serupa antara kelompok superobes dengan berat normal juga menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$) (Tabel 3).

Hasil uji statistik kadar hs-CRP antara kelompok obes dengan berat normal menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,004$). Hasil uji statistik serupa antara kelompok superobes dengan berat normal juga menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$) (Tabel 4).

Sementara itu, hasil uji statistik nilai rerata kadar feritin dan sTfR antara kelompok obes dan superobes dengan berat normal tidak terdapat perbedaan ($p>0,005$). Juga tidak terdapat korelasi antara IL-6 dengan *hepcidin*, dan *hepcidin* dengan feritin ($p>0,005$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Subjek (n=75)			P
	Superobes (20)	Obes (20)	Normal (35)	
Jenis kelamin				
Laki-laki	19	10	26	
Perempuan	1	10	9	0,006
Usia (tahun)				
Rerata	13,3	13,5	13,3	0,866*
Median	13,3	13,8	13,3	
Standar deviasi	0,88	0,97	0,88	
Rentangan	12-14,7	12,0-14-8	12-14,7	0,477**

*Nilai p antara superobes dengan BB normal

**Nilai p antara obes dengan BB normal

Tabel 2. Nilai rerata *hepcidin*

Subjek	<i>Hepcidin</i> (ng/mL)				P
	Rerata	Median	SD	Rentangan	
Obes (n=20)	15,8	16,1	3,96	8,82-24,12	0,850*
BB normal (n=35)	16,1	16,1	5,59	4,97-24,72	
Superobes (n=20)	20,2	19,9	5,69	8,82-34,13	0,012**

* Nilai p antara obes dengan BB normal Uji $t=-0,191$; $df=53$; ($p<0,005$)

** Nilai p antara superobes dengan BB normal Uji $t=2,618$; $df=53$

Tabel 3. Nilai rerata IL-6

Kelompok	IL-6 (pg/mL)				P
	Rerata	Median	SD	Rentangan	
Obes (n=20)	5,22	3,94	4,73	0,75-16,23	0,001*
BB normal (n=35)	2,42	2,37	1,63	0,43-8,06	
Superobes (n=20)	5,53	5,69	4,86	1,07-16,32	0,000**

* Nilai p antara obes dengan BB normal; uji Mann-Whitney U=204,000; Z=-2,55; (p<0,005)

** Nilai p antara superobes dengan BB normal; uji Mann-Whitney U=148,500; Z=-3,526; (p<0,05)

Tabel 4. Nilai rerata hs-CRP

Kelompok	Hs-CRP (mg/L)				P
	Rerata	Median	SD	Rentangan	
Obes (n=20)	1,72	1,13	2,02	0,29-7,62	0,004 *
BB normal (n=35)	0,70	0,61	0,70	0,00-3,48	
Superobes (n=20)	2,77	2,08	2,50	0,62-9,53	0,000**

* Nilai p antara obes dengan BB normal; uji Mann-Whitney U=184,500; Z=-2,896; (p<0,005)

** Nilai p antara superobes dengan BB normal; uji Mann-Whitney U=63,000; Z=-5,022; (p<0,005)

Pembahasan

Pada anak obesitas, dapat terjadi inflamasi kronik derajat ringan karena pada jaringan adiposit akan mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang mengakibatkan hipoksia. Pada kondisi hipoksia, terjadi akumulasi dari HIF-1 α yang akan berikatan dengan HRE pada promotor *hepcidin* untuk menghasilkan *hepcidin*. Selain itu, hipoksia pada adiposit akan menyebabkan peningkatan kadar IL-6 yang akan memicu ekspresi transkripsi gen *hepcidin* pada sel hepatosit melalui jalur interaksi JAK dengan STAT3. Usia subjek yang diikutsertakan 12 sampai dengan 14,8 tahun. Pada usia tersebut, diharapkan anak yang mengalami obesitas sudah terjadi inflamasi kronik.

Terdapat perbedaan rerata kadar hs-CRP antara kelompok obes dan BB normal, demikian pula antara kelompok superobes dengan BB normal. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Kapiotis dkk⁹ yang memperoleh kadar hs-CRP pada obes lebih tinggi dibandingkan dengan BB normal. Warouw dkk¹⁰ memperoleh hasil rerata kadar hs-CRP pada kelompok obes lebih tinggi dibandingkan dengan anak normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok obes dan superobes sudah terjadi inflamasi kronik karena hs-CRP merupakan *marker* inflamasi non-spesifik (nilai normal kurang dari 1 mg/L). Pada penelitian ini,

inflamasi yang terjadi pada obes bukan inflamasi akut atau inflamasi kronik eksaserbasi akut karena seluruh nilai hs-CRP tidak ada yang melebihi nilai 10 mg/L.

Terdapat perbedaan rerata kadar IL-6 antara kelompok superobes dan obes dengan berat normal. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Aeberli dkk¹¹ yang memperoleh hasil BMI berkorelasi positif dengan IL-6. Demikian pula laporan Roytblat dkk¹³ yang memperoleh perbedaan kadar IL-6 antara obes tanpa OSA dengan kontrol, membuktikan pada obes dan superobes sudah terjadi inflamasi kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar IL-6. Patofisiologi peningkatan kadar IL-6 pada obesitas karena jaringan adiposit mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang menyebabkan hipoksia. Pada adiposit yang mengalami hipoksia, akan terjadi akumulasi makrofag yang akan melepaskan sitokin seperti IL-6. Hal tersebut membuktikan anggapan obesitas sebagai *inflammatory disease*.

Tidak terdapat perbedaan rerata kadar *hepcidin* antara kelompok obes dan berat normal. Hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian oleh Aeberli dkk¹¹ yang memperoleh hasil kadar *hepcidin* lebih tinggi dibandingkan dengan berat normal. Sementara itu, terdapat perbedaan antara kelompok superobes dan berat normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa kondisi superobes dan obes berbeda dalam derajat inflamasi, paparan lebih besar, dan proses yang sudah

berlangsung lebih lama untuk merangsang pelepasan *hepcidin*. Sebaliknya, pergeseran nilai-nilai *hepcidin* belum menunjukkan perbedaan antara obes dan berat normal. Hal ini berarti, proses inflamasi yang terjadi pada kelompok obes untuk memicu pelepasan *hepcidin* belum terlalu berat dan lama. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa meskipun pada obes sudah terjadi inflamasi, tetapi intensitas rangsangan dan lama pemaparan inflamasi belum cukup untuk merangsang pelepasan *hepcidin* oleh sel hati.

Patofisiologi yang mendasari penelitian ini adalah bahwa jika terjadi rangsangan terhadap sel hati oleh mediator inflamasi seperti IL-6 yang dilepaskan karena proses inflamasi akibat obesitas maka akan terjadi peningkatan kadar *hepcidin*. Induksi *hepcidin* oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3 yang akan menginduksi pembentukan *hepcidin*. Selain itu, jaringan adiposit juga dapat mengekspresikan *hepcidin*. Hasil yang diperoleh penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena penelitian sebelumnya tidak membedakan kadar *hepcidin* yang diperoleh berdasarkan derajat obesitas (antara obes dan superobes) sehingga pergeseran nilai-nilai yang signifikan berdasarkan derajat obesitas tidak tampak.

Jika dihubungkan dengan hasil kadar hs-CRP, IL-6, dan *hepcidin* menunjukkan bahwa pada obes sudah terjadi inflamasi kronik, tetapi belum cukup kuat untuk merangsang pelepasan *hepcidin* secara keseluruhan. Pada pengamatan data, dijumpai sebagian obesitas menunjukkan *hepcidin* yang meningkat. Demikian pula pada kelompok berat normal, terdapat beberapa anak mengalami peningkatan kadar *hepcidin*. Hal tersebut mungkin disebabkan karena pada berat normal juga terjadi perangsangan hepatosit untuk melepaskan *hepcidin* akibat inflamasi yang bukan melalui jalur inflamasi kronik akibat obesitas.

Tidak terdapat perbedaan rerata kadar feritin antara kelompok obes dan berat normal, demikian pula antara kelompok superobes dan berat normal. Patofisiologi peningkatan feritin pada obes adalah proses inflamasi yang akan merangsang pelepasan sitokin seperti IL-6. Peningkatan IL-6 akan merangsang hepatosit untuk melepaskan *hepcidin*. Dalam hal ini, *hepcidin* sebagai kunci regulator homeostasis besi akan mengunci ferroportin sehingga besi di enterosit dan cadangan di makrofag dan hepatosit tidak akan keluar ke sirkulasi, tetapi akan disimpan sebagai cadangan (dalam bentuk feritin) sehingga kadar feritin akan meningkat. Hasil penelitian ini tidak menunjukkan adanya perbedaan

kadar feritin antara superobes dengan berat normal, meskipun terdapat perbedaan kadar *hepcidin*. Hal tersebut mungkin disebabkan karena *hepcidin* yang dilepaskan oleh hepatosit belum cukup banyak, intensitas belum kuat, dan pemaparan belum lama. Terdapat beberapa anak obes dan superobes yang mengalami peningkatan kadar feritin, tetapi secara rata-rata tidak menunjukkan perbedaan dibandingkan dengan berat normal.

Tidak terdapat perbedaan rerata kelompok obes dengan berat normal dan antara superobes dengan BB normal. Hasil tersebut berbeda dengan laporan Skinner dkk¹² yang mendapatkan hasil terjadi peningkatan rasio sTfR/log feritin pada anak obes umur 9-11 tahun. Konsentrasi sTfR dapat menggambarkan status besi fungsional, sementara feritin mencerminkan status penyimpanan besi. Sebuah penilaian tepat mengenai status zat besi dapat diperoleh dengan menentukan indeks sTfR (=sTfR konsentrasi/log konsentrasi feritin). Oleh karena berlawanan dengan feritin, konsentrasi sTfR tidak dipengaruhi oleh reaksi fase akut sehingga sangat baik untuk membedakan antara APK dan ADB. Pada obesitas dalam kondisi inflamasi kronik disertai dengan peninggian kadar feritin seharusnya memiliki rasio lebih rendah dibandingkan dengan berat normal sebagaimana dilaporkan oleh beberapa penelitian sebelumnya. Namun, pada penelitian ini, rerata kadar feritin yang diperoleh tidak berbeda antara obes dan superobes dengan berat normal sehingga rasio yang didapatkan juga tidak berbeda.

Keterbatasan penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang yang tidak dapat menerangkan berapa lama telah terjadi inflamasi kronik pada anak obes. Sebaliknya, kekuatan dari penelitian ini adalah sekolah yang terpilih mempunyai Usaha Kesehatan Sekolah (UKS) yang berjalan lancar sehingga guru, orang tua, maupun murid mempunyai perhatian besar terhadap kesehatan. Diharapkan, hasil akhir penelitian ini bisa memberikan umpan balik kepada sekolah untuk meningkatkan usaha pencegahan obesitas. Hasil penelitian ini juga dapat memberikan sumbangsih pada kesehatan anak di tanah air.

Daftar pustaka

1. Alemzadeh R, Lifshitz F, Rising R. Obesity in children. Dalam: Pediatric endocrinology. Edisi ke-5. New York: Health Science Center, State University of New York

- Brooklyn;2007.h.1-25.
2. Hidayati SN, Irawan R, Hidayat B. Obesitas pada anak. Diakses 16 Oktober 2014. Didapat dari: <http://journal.unair.ac.id/filerpdf>.
 3. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low grade systemic inflammation, hypoalbuminemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005;31: 55 – 62.
 4. Trayhurn P. Adipose tissue in obesity-an inflammatory issue. *J Endocrinol* 2005;146:1003–5.
 5. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood J* 2008;112: 219-30.
 6. Hintze KJ, Clung JP. Heparin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia. *Advances in Hematology*. Diakses 16 Oktober 2014. Didapat dari: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170780/?report= classic](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170780/?report=classic).
 7. Ganz T. Iron in hematology: hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematol* 2006;507:29-35.
 8. Yager JY, Harfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85-92.
 9. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2541-6
 10. Warouw SM. Homeostasis energi dan metabolisme lemak pada anak obes (disertasi). Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin, 2010.
 11. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes* 2009;33:1111–7.
 12. Skinner AC, Steiner MJ, Henerson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross sectional analyses throughout childhood. *J Pediatr* 2010;125: 801-809.
 13. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg Lev, Shapira Y, Douvdevani A, Gelman S. Raised Interleukin-6 levels in obese patients. Diakses 16 Oktober 2014. Didapat dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2000.86/full>