KARYA AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA ANAK OBES

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY WITH LEVEL OF INTERLEUKIN 6 IN OBESE CHILDREN

APRIANI ARIDAN

C110215204

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA ANAK OBES

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

APRIANI ARIDAN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN KADAR INTERLEUKIN 6 PADA ANAK OBES

Disusun dan diajukan oleh:

APRIANI ARIDAN
NIM: C110215204

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 13 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK
NIP.19700718 199803 2 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP.19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

Dr.dr.St.Aizah Lawang,M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001

Dipindai dengan CamScanner

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama	:	Apriani Aridan
Nomor Mahasiswa	:	C110215204
Program Studi	:	Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,

Apriani Aridan

Dipindai dengan CamScanner

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Aidah Juliaty A Baso, Sp.A(K), Sp.GK** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu**, Prof.dr Husein Albar, Sp.A (K), Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K) serta dr. Ratna Dewi, Sp.A(K) MARS.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di

RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya ibunda **Hj. Narmi** serta **(Alm) H. Aridan Palemmai, SE** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **Syamsul Alam Zubayr, ST, M.Si** dan anak kesayangan saya **Raqilla Alkhalifi Alam** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **Inda Wardani, ST** dan **Ardiansyah Aridan S,STP** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Januari 2016* **(MA6NIFICENT)** : **dr. Nadhia Mustika, Sp.A, dr. Rusmelani, Sp.A, dr. Endarwati Nurdin, dr. Purnamasari Natsir, Sp.A, dr. Rasmi Diana,** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Buat **BTS x ARMY** yang hadir dan jadi penyemangat di 2,5 tahun terakhir.
11. Teman terdekat saya, **Ulfah Basri, Angri Novitri, dr. Wiwiek Astuti** atas doa, dukungan, bantuan dan energi positif yang diberikan saat penulis mencurahkan berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan.

12. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masihjauh dari kesempurnaan.

Makassar, Oktober 2021

Apriani Aridan

ABSTRAK

Latar belakang:
Obesitas merupakan keadaan patologis dengan penimbunan lemak tubuh yang berlebihan atau abnormal. Obesitas dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa. Defisiensi vitamin D merupakan respon inflamasi sistemik yang terkait dengan aktivasi sejumlah mekanisme pertahanan tubuh termasuk salah satunya yakni sitokin proinflamasi yakni interleukin-6.

Objektif:
Untuk menganalisis hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin-6 pada anak obes.

Metode:
Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Pasien anak obes berusia 11 tahun sampai 17 tahun pada SMP dan SMA swasta di Kota Makassar. Subyek penelitian ini dibagi menjadi kelompok dengan defisiensi vitamin D dan vitamin D normal.

Hasil:
Ada 51 anak dengan defisiensi vitamin D dan 45 anak dengan vitamin D normal. Tidak ada perbedaan signifikan dalam jenis kelamin dan usia yang ditemukan antara kelompok defisiensi vitamin D dan vitamin D normal. Hasil uji kadar interleukin-6 antara kelompok defisiensi vitamin D dan vitamin D normal didapatkan perbedaan yang bermakna $p=0,001$ ($p<0,05$). Nilai titik potong interleukin-6 antara kelompok defisiensi vitamin D dan vitamin D normal yakni ≥ 39,30 pq/ml memiliki sensitivitas 76,5%, spesifisitas 73,3% dan *odds ratio* (OR) sebesar 8,938 dengan IK 95 % 3,545– 22,533.

Kesimpulan:
Terdapat hubungan yang bermakna antara defisiensi vitamin D terhadap kadar interleukin-6 pada anak obes. Defisiensi vitamin D merupakan salah satu parameter yang dapat memprediksi peningkatan kadar interleukin-6 pada pasien anak obes.

Kata kunci: Anak obes, Defisiensi vitamin D, Interleukin-6.

ABSTRACT

Introduction:
Obesity is a pathological condition with excessive or abnormal accumulation of body fat. Obesity is associated with a chronic low-grade inflammatory condition with progressive infiltration of immune cells in adipose tissue. Vitamin D deficiency is a systemic inflammatory response associated with the activation of a number of body defense mechanisms, including the pro inflammatory cytokine interleukin-6.

Objective:
To analyze the relationship between vitamin D deficiency and interleukin-6 levels in obese children.

Method:
This research is a cross sectional study. Obese child patients aged 11 to 17 years in private junior high school and senior high school in Makassar City. The subjects of this study were divided into groups with vitamin D deficiency and normal.

Results:
There were 51 children with vitamin D deficiency and 45 children with normal vitamin D. No significant differences in sex and age were found between the vitamin D deficiency and normal groups. The results of the interleukin-6 level test between the vitamin D deficiency group and the normal group showed a significant difference $p=0.001$ ($p<0.05$). Interleukin-6 cut-off point between the vitamin D deficiency and normal group, which is 39.30 pq/ml, has a sensitivity of 76.5%, a specificity of 73.3% and an odds ratio (OR) of 8.938 with a 95% CI 3.545–22,533.

Conclusion:
There is a significant relationship between vitamin D deficiency and interleukin-6 levels in obese children. Vitamin D deficiency is one of the parameters that can predict an increase in interleukin-6 levels in obese children.

Keywords: Obese children, Vitamin D deficiency, Interleukin-6.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i

HALAMAN PENGAJUAN ii

HALAMAN PENGESAHAN iii

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR iv

KATA PENGANTAR v

ABSTRAK ix

ABSTRACT x

DAFTAR ISI xi

DAFTAR TABEL xv

DAFTAR GAMBAR xvii

DAFTAR LAMPIRAN xviii

DAFTAR SINGKATAN xix

BAB I. PENDAHULUAN 1

I.1. Latar Belakang 1

I.2. Rumusan Masalah 5

I.3. Tujuan Penelitian 6

I.3.1. Tujuan Umum 6

I.3.2. Tujuan Khusus 6

I.4. Hipotesis 7

I.5. Manfaat Penelitian 7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA 8

II.1. Obesitas 8

II.1.1. Definisi 8

II.1.2. Prevalensi 9

II.1.3. Etiologi 10

II.1.4. Kriteria Obesitas 12

II.1.5. Penilaian status Gizi 14

II.1.6. Faktor Penyebab Obesitas pada Anak 15

II.1.7. Patofisiologi 19

II.1.8. Komplikasi 20

II.2. Vitamin D 22

II.2.1. Sumber Vitamin D 22

II.2.2. Metabolisme Vitamin D 23

II.2.3. Manifestasi Klinis Obesitas 24

II.2.4. Reseptor Vitamin D 28

II.2.5. Peran Vitamin D pada Obesitas 30

II.2.6. Defisiensi Vitamin D 32

II.2.7. Vitamin D dan Inflamasi Jaringan 33

II.3. Ekspresi IL-6 pada Obesitas 35

II.3.1. Jaringan adiposa 35

II.3.2. Jaringan Adiposa sebagai Fungsi Endokrin 36

II.4. Interleukin 6 38

II.5 Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dengan Interleukin 6 44

II.6. Kerangka Teori..... 48

BAB III. KERANGKA KONSEP 49

BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN 50

IV.1. Desain Penelitian 50

IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian 50

IV.3. Populasi Penelitian 50

IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel 51

IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 61

IV.6. Izin Penelitian dan *Ethical Clearance* 62

IV.7. Cara Kerja 63

IV.7.1. Alokasi Subyek 63

IV.7.2. Cara Penelitian..... 64

IV.7.3. Prosedur Pemeriksaan..... 64

IV.7.4. Skema Alur Penelitian..... 68

IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel 69

IV.8.1. Identifikasi Variabel 69

IV.8.2. Klasifikasi Variabel 69

IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 70

IV.9.1. Definisi Operasional 70

IV.9.2. Kriteria Obyektif 73

IV.10. Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur Berat Badan dan Tinggi Badan 74
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data 79
IV.11.1. Analisis Univariat 79
IV.11.2. Analisis Bivariat 79
IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis 81
BAB V HASIL PENELITIAN 82
V.1. Jumlah Sampel 82
V.2. Karakteristik Sampel 83
V.3. Evaluasi Hasil Pemeriksaan Vitamin D 86
BAB VI PEMBAHASAN 93
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN 105
VII.1. Kesimpulan 105
VII.2. Saran 105
DAFTAR PUSTAKA 107
LAMPIRAN 113

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion..... 55

Tabel 2. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII.. 55

Tabel 3. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII 56

Tabel 4. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII. 56

Tabel 5. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII 57

Tabel 6. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX... 57

Tabel 7. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX 58

Tabel 8. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I..... 58

Tabel 9. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I 59

Tabel 10. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II..... 59

Tabel 11. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II 60

Tabel 12. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III..... 60

Tabel 13. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III 61

Tabel 14. Uji realibilitas *intra-examiner* dalam mengukur berat badan 74

Tabel 15. Analisis validitas pengukuran berat badan *inter-examiner* 76

Tabel 16. Uji korelasi *Pearson* verifikator dan peneliti 76

Tabel 17. Uji realibilitas *intra-examiner* dalam mengukur tinggi badan 77

Tabel 18. Analisis validitas pengukuran tinggi badan *inter-examiner* 78

Tabel 19. Uji korelasi *Pearson* verifikator dan peneliti 78

Tabel 20. Karakteristik sampel penelitian 84

Tabel 21. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes 85

Tabel 22. Nilai rerata umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes 85

Tabel 23. Analisis frekuensi interleukin 6 pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes 86

Tabel 24. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar interleukin 6..... 88

Tabel 25. *Area Under the Curve* 90

Tabel 26. Nilai prognostik kadar interleukin 6 ≥ 39,30 pq/ml 92

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Metabolisme Vitamin D 24

Gambar 2. Inflamasi Jaringan Adiposa pada Obesitas. 26

Gambar 3. Reseptor Vitamin D pada Membran Sel..... 29

Gambar 4. Jaringan Adipokin dan Peranan dalam Hemostasis ... 37

Gambar 5. Kurva ROC 87

Gambar 6. Daerah titik potong interleukin 6 antara kelompok obes dengan defisiensi vitamin D dan tidak tidak defisiensi vitamin D 91

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian 113

Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan 116

Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Sampel 118

Lampiran 4. Rekomendasi Etik 121

Lampiran 5. Data Dasar Vitamin D 122

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan		Arti dan Keterangan
ASI	:	Air Susu Ibu
ATMs	:	Adipose Tissue Macrophages
BB	:	Berat Badan
BMI	:	*Body Mass Index*
cAMP	:	cyclic AMP
CLS	:	*Crown Like Structures*
CRP	:	*C Reactive Protein*
DKI	:	Daerah Khusus Ibukota
dL	:	Desiliter
DMT 2	:	Diabetes Melitus Tipe 2
DVD	:	Digital Video Disc
EDTA	:	*Ethylenediaminetetraacetic Acid*
ELISA	:	*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*
HDL	:	High Density Lipoprotein
HUMRC	:	Hasanuddin University Medical Research Center
IFN-γ	:	Interferon γ
IL-6	:	Interleukin 6
IMT	:	Indeks Massa Tubuh
IRS	:	Insulin Receptor Substrate
IU	:	International Unit

Singkatan		Arti dan Keterangan
Kemenkes RI	:	Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
kg	:	Kilogram
LDL	:	Low Density Lipoprotein
MCP-1	:	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA	:	Malondialdehide
mg	:	Miligram
mmHg	:	Milimeter Air Raksa
MnSOD	:	Manganese Superoksida Dismutse
NADPH	:	*Nicotinamide Adenine Dinukleotida Fosfat*
NAFLD	:	*Non Alcoholicfatty Liver Disease*
NF-B	:	Nuclear Factor-B
NIH	:	*National Institutes of Health*
nm	:	Nano meter
NO	:	Nitrit Oksida
PAI-1	:	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PKC	:	Protein Kinase C
Riskesdas	:	Riset Kesehatan Dasar
ROC	:	*Receiver Operator Curve*
ROS	:	*Reactive Oxygen Spesies*
SIRS	:	Sindrom Respon Inflamasi Sistemik
SMA	:	Sekolah Menengah Atas
SMP	:	Sekolah Menengah Pertama

Singkatan		Arti dan Keterangan
SOCS	:	*Suppressor Of Cytokine Signalling*
SSP	:	Sistem Saraf Pusat
TB	:	Tinggi Badan
TLK	:	Tebal Lipatan Kulit
TLR4	:	Toll Like Receptor-4
TNF-α	:	Tumor Necrosis Factor-α
TNF-α	:	Tumor Nekrosis Faktor-α
UCP-1	:	*Uncoupling* Protein 1
UVB	:	ultraviolet B
WHO	:	*World Health Organization*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Obesitas merupakan keadaan patologis, dimana terjadi penimbunan lemak tubuh yang berlebihan atau abnormal dari yang diperlukan untuk fungsi tubuh yang normal (Soetjiningsih, 2012). Obesitas menjadi masalah kesehatan di dunia yang dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai masalah epidemi global sehingga memerlukan penanganan segera (Ermona & Wirjatmadi, 2018).

Peningkatan prevalensi kegemukan berdasarkan WHO meningkat tahun 2013 yaitu sebesar 2,5% pada anak dan remaja. Diperkirakan sebanyak 35 juta dari 45 juta anak mengalami kegemukan yang berasal dari negara berkembang. Kecenderungan obesitas pada anak ini diperkirakan akan mencapai 9,1% atau sekitar 60 juta pada tahun 2020 (WHO, 2013). Di Amerika prevalensi kejadian obesitas pada anak sangat tinggi, dari data dua survei yang dilakukan oleh *National Longitudinal Survey of Youth* yakni pada kelompok usia 2-5 tahun prevalensinya meningkat dari 5% menjadi 12,4% pada kelompok usia 6-11 tahun, prevalensinya meningkat dari 6,5% menjadi 17% dan pada kelompok usia 12-19 tahun, prevalensinya meningkat dari 5% menjadi 17,6% (Ginanjar, 2009). Di kawasan Asia Pasifik, sepanjang kurun waktu tahun 2016, jumlah anak-anak berumur kurang dari lima tahun dengan kelebihan berat naik setinggi 38%.

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 dapat dilihat bahwa Indonesia prevalensi obesitas berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) umur 5-12 tahun adalah sebesar 18,8. Prevalensi anak gemuk pada remaja umur 13-15 tahun di Indonesia sebesar 10.8%, terdiri dari 8,3% overweight dan 2,5% obesitas. (Riskesdas, 2013) Penelitian dilakukan terhadap anak-anak sekolah dasar di sepuluh kota besar Indonesia dengan metode acak. Hasilnya, prevalensi kegemukan pada anak-anak usia sekolah dasar secara berurutan dari yang tertinggi ialah Jakarta (25%), Semarang (24,3%), Medan (17,75%), Denpasar (11,7%), Surabaya (11,4%), Padang (7,1%), Manado (5,3%), Yogyakarta (4%) dan Solo (2,1%). Rata-rata prevalensi kegemukan di sepuluh kota besar tersebut mencapai 12,2% (Ginanjar, 2009).

Berdasarkan kabupaten/kota Makassar yang menunjukkan angka obesitas lima tertinggi berturut-turut adalah kabupaten Gowa (9,0%), Pare-Pare (8,8%), Sidrap (6,1%), Makassar (5,8%), dan Bantaeng (5,3%). Kelima kabupaten/kota tersebut memiliki presentase obesitas diatas angka provinsi Sulawesi Selatan yakni 4,2%. (Kemenkes RI, 2013).

Prevalensi obesitas Provinsi Sulawesi Selatan berdasarkan umur (13-15) tahun (6,3% BB lebih dan 2,6% obese), terutama di Kota Makassar sebanyak 7,3% BB lebih dan 7,4 obese. Angka obesitas umum masih lebih rendah disbanding angka nasional yang mencapai 19,1% (8,8% BB lebih dan 10,3% obese). Seluruh kabupaten di Kota Makassar memiliki prevalensi obesitas umum di bawah angka nasional, sedangkan

prevalensi obesitas umum berdasarkan jenis kelamin (11,5%) yaitu pada laki-laki lebih rendah daripada perempuan masing-masing yaitu 15,7% dan 18,4% (Riskesdas, 2013).

Obesitas dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah dengan infiltrasi progresif sel-sel imun pada jaringan adiposa. Jaringan adiposa bukan hanya organ penyimpanan trigliserida, namun penelitian telah menunjukkan peran jaringan *white* adiposa sebagai penghasil zat bioaktif tertentu yang disebut adipokines. Selain adipokines, juga ditemukan beberapa mediator inflamasi, seperti Interleukin-6 (IL-6). (Tiwuk, 2018). Obesitas bisa memicu terjadinya keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan endogen. Keadaan ini akan menyebabkan terbentuknya *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif, dikarenakan adanya peranan cyclic AMP (cAMP) dalam pengaturan keseimbangan energi pada obesitas. (Rahmawati, 2014).

Vitamin D yang termasuk vitamin larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium untuk tubuh. Status vitamin D dalam tubuh ditentukan berdasarkan kadar 25(OH)D. Hal ini disebabkan karena masa paruh 25(OH)D cukup panjang yaitu 2-3 minggu. Disamping itu 25(OH)D mudah diperiksa dan memiliki kadar paling tinggi diantara metabolit vitamin D lainnya serta memiliki korelasi yang kuat antara keadaan defisiensi 25(OH)D dengan gejala klinis. Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara

20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D ≤ 12,5 nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar kadar 25(OH)D ≤37,5 nmol/L (15 ng/mL), dan insufisiensi bila kadar 25(OH)D 37,5 -50 nmol/L (15 – 20) ng/mL.(Rusli D, 2014)

Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai respon inflamasi sistemik terhadap infeksi yang terkait dengan aktivasi sejumlah mekanisme pertahanan tubuh termasuk jaringan sitokin, leukosit dan sistem hemostatik. Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan seperti tumor necrosis factor (TNF)-a, interleukin (IL) 1b, IL-6 dan IL 8 oleh sel imunokompeten dapat menginduksi sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS). (Kartal, 2012). Peningkatan jaringan lemak mengawali infiltrasi dari sel-sel imun yang dapat melepaskan sitokin pro inflamasi yang akan meningkatkan penurunan dan kurangnya ekskresi dari vitamin salah satunya Interleukin 6 dimana akan merangsang infiltrasi dari lekosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel-sel T ke dalam jaringan adipose yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi. (Harford,2011). Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi 1α hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D3 di sirkulasi menjadi hormone aktif yaitu 1,25 (OH2)D3 menjadi regulator yang poten dari diferensiasi se-sel imun, proliferasi dan aktivasi yang dapat mempengaruhi sistem imun *innate* dan adaptif. Sebagai simpulan, banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan

penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas. (Hewison,2010)

Pada defisiensi vitamin D ditemukan sekitar 30 bahan *pro* dan *anti molecule inflammatory* dengan kadar meningkat di atas normal. (Suharto, 2000). Selain itu, beberapa studi telah melaporkan bahwa peningkatan kadar plasma sitokin, seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alpha), interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 telah ditemukan pada anak obesitas, dan korelasi yang signifikan antara peningkatan kadar sitokin dengan hasil klinis yang buruk. (Sullivan J et al,1992).

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka **penting** dilakukan penelitian mengenai kadar Interleukin 6 pada anak dengan obes dengan defisiensi vitamin D.

Beberapa penelitian yang disebutkan diatas masih memberikan hasil yang beragam terhadap hubungan defisiensi vitamin D dengan interleukin 6 sehingga penelitian yang berhubungan dengan hal tersebut diatas masih **perlu** dilakukan untuk menilai hubungan antara status vitamin D dan interleukin 6 antara anak-anak obesitas dibandingan dengan anak tanpa obesitas. Sepengetahuan penulis penelitian tersebut **belum pernah** dilakukan di Indonesia.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah ada hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak Obes ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak obes

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar vitamin D pada anak Obes
2. Mengukur kadar interleukin 6 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
3. Mengukur kadar interleukin 6 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
4. Membandingkan kadar interleukin 6 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D
5. Menentukan cut off point kadar interleukin 6 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D
6. Menentukan sensitivitas, spesivitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif , area under curve (AUC) kadar interleukin 6 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan kadar interleukin 6 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D

I.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Kadar interleukin 6 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan dengan kadar interleukin 6 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D

I.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberi manfaat sebagai berikut:

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
   a. Meningkatkan pengetahuan kita tentang hubungan antara kadar vitamin D dengan obesitas pada anak.
2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis
   a. Dapat dijadikan pertimbangan apabila terbukti ada pengaruh vitamin D terhadap kadar interleukin 6.
   b. Mengurangi angka kejadian sindrom metabolik pada anak, dengan tatalaksana obesitas dan suplementasi vitamin D.
   c. Memberikan informasi dasar untuk memperbaiki status gizi anak untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan defisiensi vitamin D.
3. Data penelitian selanjutnya

   Data penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya di bidang nutrisi dan penyakit metabolik, khususnya penelitian *control trial* untuk mengetahui sejauh mana pengaruh inflamasi yang bisa terjadi pada pasien anak yang obesitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas

II.1.1 Definisi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. (WHO, 2008). Obesitas adalah kelebihan lemak tubuh yang diekpresikan sebagai massa lemak atau istilah lebih netral, adipositas yaitu jumlah lemak tubuh yang diekspresikan sebagai massa lemak absolut (kg) atau presentase dari massa tubuh total (Greenberg). Obesitas disebabkan oleh pemasukan jumlah makanan yang lebih besar daripada yang dapat dipakai oleh tubuh untuk energi (Guyton,1998)

Kelebihan berat badan dan obesitas merupakan penumpukan lemak yang tidak normal atau berlebih yang dapat mengganggu kesehatan. (WHO, 2015) Obesitas terjadi bila terjadi pertambahan jumlah sel lemak dan pertambahan ukuran sel lemak (Sugondo,S.,2009). Obesitas disebabkan oleh pemasukan jumlah makan yang lebih besar dari pada pemakaiannya oleh tubuh sebagai energy. Energi yang berlebihan akan disimpan dalam jaringan adiposa. (Hall dan Guyton,1998.)

Obesitas secara fisiologis didefinisikan sebagai suatu keadaan akumulasi lemak yang berlebihan. Kejadian obesitas mengalami peningkatan karena pola makan tinggi lemak, kurang serat, dan aktivitas fisik yang minimal.(Nugraha,2009)

II.1.2 Prevalensi

Obesitas merupakan akumulasi penumpukan lemak yang tidak normal yang dapat mengganggu kesehatan. Pada tahun 2014 lebih dari 1,9 miliar orang dewasa usia 18 tahun atau lebih mengalami kelebihan berat badan. Prevalensi obesitas di seluruh dunia meningkat dua kali lipat antara tahun 1980 dan 2014.Dari jumlah tersebut lebih dari 600 juta mengalami obesitas. Secara keseluruhan,sekitar 13% dari populasi dewasa di dunia (11% laki-laki dan 15% perempuan) yang mengalami obesitas dan 39% dari orang dewasa berusia 18 tahun ke atas(38% pria dan 40% wanita) mengalami kelebihan berat badan. (Who.int, 2015)

Tahun 2013, 42 juta anak-anak di bawah usia 5 mengalamai kelebihan berat badan atau obesitas. Sebelumnya telah diketahui kelebihan berat badan danobesitas merupakan masalah bagi negara yangberpenghasilan tinggi, kelebihanberat badan dan obesitas sekarang meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, terutama di perkotaan. Di negara-negara berkembang tingkat kenaikan kelebihan berat badan dan obesitas pada kanak-kanak sudah lebih dari 30% lebih tinggi dari negara-negara maju (Who.int, 2015).

Di Indonesia secara nasional masalah gemuk pada anak umur 5-12 tahun masih tinggi yaitu 18,8 persen, terdiri dari gemuk 10,8 persen dan sangat gemuk (obesitas) 8,8 persen. Prevalensi gemuk terendah di Nusa Tenggara Timur (8,7%) dan tertinggi di DKI Jakarta (30,1%). Sebanyak 15 provinsi dengan prevalensi sangat gemuk diatas nasional, yaitu

Kalimantan Tengah, Jawa Timur, Banten, Kalimantan Timur, Bali, Kalimantan Barat, Sumatera Utara, Kepulauan Riau, Jambi, Papua, Bengkulu, Bangka Belitung, Lampung dan DKI Jakarta. Tahun 2013 sebesar 0,6 persen balita di Bali mengalami gizi lebih (Riskesdas, 2013)

II.1.3 Etiologi

Kelebihan berat badan dan obesitas terjadi karena ketidakseimbangan asupan energi antara pengeluaran energi. Obesitas adalah hasil dari i nteraksi yang kompleks antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik menentukan habitus tubuh, napsu makan, pemasukan energi, aktivitas fisik, dan pengeluaran energi. Faktor lingkungan menentukan tingkat ketersediaan makanan, pilihan jenis makanan, tingkat aktivitas fisik dan untuk jenis aktivitas fisik (Kliegman, 2000.)

Perubahan lingkungan seperti adanya industri makanan menyebabkan semakin sedikitnya keluarga yang menyiapkan makanannya sendiri. Industri makanan menyediakan makanan dengan kalori tinggi, karbohidrat sederhana, dan lemak. Banyaknnya anak yang senang mengkonsumsi makanan ini meningkatkanrisiko terjadinya obesitas. Tingginya konsumsi minuman yang tinggi karbohidrat seperti minuman bersoda, minuman berenergi, dan sari buah menambah faktor ini (Kliegman,2000.).

Tingkat aktivitas fisik pada anak dan dewasa disebabkan oleh banyaknya kendaraan dan berkuranganya minat untuk berjalan kaki.

Televisi, komputer, video games, dan media hiburan lainnya menyebabkan anak kurang melakukan aktivitas fisik ditambah lagi dengan persepsi kurang amannya lingkungan menyebabkan anak untuk tetap diam di dalam rumah

Penurunan waktu tidur pada anak-anak dan dewasa meningkatkan risiko terjadinya obesitas, dengan dampak yang mungkin lebih besar pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Penurunan waktu tidur berhubungan dengan penurunan tingkat leptin dan peningkatan ghrelin yang menyebabkan peningkatan rasa lapar (Kliegman,2000)

Faktor genetik seperti mutasi beberapa gen berhubungan dengan obesitas gen Lep (ob), LepR (db), POMC, MCR4R, PC-1, dan TrkB dapat menyebabkan obesitas. Sindrom genetik yang mempunyai asosiasi dengan obesitas pada anak-anak diantaranya, sindrom Prader-Willi, Pseudohypoparathyroidism, SindromLaurence-Moon-Biedl (Bardet-Biedl), Sindrom Cohen, Sindrom Down, Sindrom Turner (Jameson dan Harrison, 2013; Kliegman,2000.).

Faktor endokrin dan neurofisiologi yaitu penurunan tingkat leptin dan peningkatan ghrelin yang menyebabkan peningkatan rasa lapar juga dapat menyebabkan terjadinya obesitas pada anak anak-anak dan dewasa. Hormon pencernaan, termasuk cholecystokinin, GLP-1, peptida YY, dan umpan balik dari neuronal vagal mendorong rasa kenyang, sedangkan ghrelin merangsang nafsu makan. Jaringan adiposa memberikan umpan balik mengenai tingkat penyimpanan energi ke otak melalui rilis hormon adiponektin dan leptin (Kliegman,2000).

II.1.4 Kriteria Obesitas

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak lemak dibagian atas tubuh (dada dan pinggang) maka disebut *apple shape body (android)*, dan bila lebih banyak lemak dibagian bawah tubuh (pinggul dan paha (disebut *pear shape body (gynoid)*. Bentuk yang pertengahan adalah *intermediate*. *Apple shape* cenderung beresiko lebih besar mengalami penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes dibandingkan *pear shape*. Berdasarkan antropometris, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan tiga metode pengukuran sebagai berikut :

1. Mengukur berat badan dan hasilnya dibandingkan dengan berat badan ideal sesuai tinggi badan (BB/TB). Obesitas pada anak didefinisikan sebgai berat badan menurut tinggi badan diatas persent 90, atau 120% dibandingkan berat badan ideal. Sedangkan berat badan lebih besar daripada 140% berat badan ideal didefinisikan sebagai superobesitas.(Sjarif D,2014)
2. *The world Health Organization* (WHO) pada tahun 1997, *The National Institutes of Health* (NIH) pada tahun 1998 dan *The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in adolescent Services* telah merekomendasikan *Body Mass Index* atau indeks massa tubuh (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja diatas usia 2 tahun. Anak-anak dengan IMT terhadap usia terletak pada atau di atas persentil ke-95 dianggap obesitas,

dan untuk kelebihan berat badan, IMT terletak antara persentil ke-85 hingga 95. (Polhamus, 2009). Pada tahun 2006, WHO mengeluarkan kurva baru IMT menurut umur dan jenis kelamin usia 0-5 tahun berdasarkan hasil pengamatan jangka panjang anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang optimal di benua Asia, Afrika, Eropa, Amerika Latin dan Amerika Utara. Klasifikasi yang digunakan adalah berdasarkan Z score sebagai berikut : 0 – 5 tahun Z score ≥ + 1 berpotensi gizi lebih, ≥ +2 gizi lebih *(overweight)* dan ≥ +3 obesitas. Sedangkan untuk usia 5 – 19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007* yaitu Z score ≥ +1 diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight)* dan Z score ≥ +2 sebagai obesitas.(Sjarif D, 2014)

3. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biseps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Namun dikatakan bila TLK triseps diatas persentil ke- 85, merupakan indikator adanya obesitas. (Sjarif D, 2014)
4. Lingkar pinggang, sebagai penanda obesitas viseral, telah ditambahkan untuk memperbaiki ukuran risiko obesitas terkait. Lingkar pinggang tampaknya lebih akurat untuk anak-anak karena target obesitas sentral, yang merupakan faktor risiko untuk diabetes tipe II dan penyakit jantung koroner. Meskipun

mekanisme perkembangan obesitas tidak sepenuhnya dipahami, hal ini menegaskan bahwa obesitas terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi (Dehghan, 2005)

II.1.5 Penilaian status Gizi

Obesitas atau peningkatan adipositas didefinisikan menggunakan indeks massa tubuh (IMT), yang merupakan indikator yang sangat baik untukpengukuran lebih langsung dari lemak tubuh. IMT = berat badan dalam kg / (tinggi dalam meter) 2. Orang dewasa dengan IMT ≥ 30 memenuhi kriteria untuk obesitas, dan orang-orang dengan IMT 25-30 jatuh di kisaran kelebihan berat badan (Kliegman, n.d.). Menurut WHO, kriteria IMT untuk Asia IMT = 23 - 24,9 termasuk dalam kriteria kelebihan berat badan, IMT = 25-29,9 termasuk dalam kriteria obesitas tipe 1 dan IMT ≥ 30 termasuk kriteria dalam kriteria obesitas tipe 2 (Lancet, 2004).

Selama masa kanak-kanak, tingkat perubahan lemak tubuh dimulai dengan adipositas tinggi selama masa bayi. Kadar lemak tubuh menurun sekitar 5,5 tahun sampai periode yang disebut adipositas Rebound, ketika lemak tubuh biasanya pada tingkat terendah. Adipositas kemudian meningkat sampai awal masa dewasa (Kliegman, 2000). Obesitas dan kelebihan berat badan pada anak umur 5-19 tahun dapat menggunakan indeks masa Tubuh menurut umur (BB/U). Anak dikatakann obesitas badan bila IMT/U > +2 SD anak dikatakan kelebihan berat bila IMT/U >+1SD, anak dikatakan kurus IMT/U <-2 SD, dan anak dikatakan sangat kurus bila IMT/U <-3 SD (Who.int, 2016).

II.1.6 Faktor Penyebab Obesitas pada Anak

a. Aktifitas Fisik

Aktifitas fisik merupakan salah satu pengeluaran energi (Kliegman, n.d).Tingakat aktivitas fisik yang rendah dapat menurunkan pengeluaran energi sehingga energi akan disimpan dalam jaringan lemak (Kliegman, 2000.; Hall dan Guyton,1998.). Rendahnya aktivitas fisik dan tingginya perilaku menetap berhubungan dengan tingginya persentil indeks masa tubuh. Temuan ini secara umum disepakati dengan ulasan penelitian obesitas pada anak yang menyimpulkan rendahnya aktivitas fisik dan perilaku menetap merupakan faktor risiko terjadinya obesitas pada anak (Carlson et al., 2012). Aktivitas fisik secara independen berhubungan dengan indeks adipositas. Anak yang kurang aktif dalam melakukan aktifitas fisik lebih cenderung mengalami obesitas (Chaput et al.,2012).

Anak yang mengaami kelebihan berat badan dan obesitas cenderung memiliki level aktivitas fisik yang rendah dan diikuti dengan peningkatan level perilaku menetap. Aktivitas fisik memiliki hubungan negatif yang kuat terhadap dan obesitas pada anak laki dan perempuan. Aktivitas fisik berbanding terbalik dengan komposisi tubuh anak laki-laki, tetapi tidak untuk anak perempuan. Pada anak laki-laki waktu di depan layar dan aktivitas fisik berbanding lurus denganrisiko kelebihan berat badan, tetapi pada anak perempuan aktivitas fisik memiliki hubungan yang lebih kuat dengan kelebihan berat badan (Prentice-Dunn dan Prentice-Dunn, 2012).

Penelitian review sistematis Mistry dan Puthussery (2015) menemukan dari delapan studi enam diantaranya menunjukan hubungan positif anatara aktivitas fisik dan kelebihan berat badan atau obesitas. Contoh kegiatan fisik termasuk olahraga (berjalan cepat, berenang, berjalan, jogging, ras berjalan, dan aerobik) dan permainan luar ruangan (bola voli, sepak bola, kriket, bulu tangkis,dan tenis lapangan). Durasi kegiatan berkisar dari kurang dari 2 jam per minggu sampai kurang dari 30 menit per hari. Meskipun, dua studi tidak menemukan korelasi positif yang signifikan antara aktivitas fisik dan berat berlebih atauobesitas, satu studi menemukan kegiatan di rumah seperti olahraga teratur untuk menit per hari sebagai faktor protektif terhadap kelebihan berat badan atauobesitas (Mistry dan Puthussery, 2015).

Perilaku menetap meningkatkan risiko terjadinya obesitas. Perilaku menetap seperti waktu di depan layar seperti menonton televisi, menonton DVD,video games, dan bermain gadget kurang dari dua jam sehari merupakan tindakan untuk mencegah terjadinya obesitas. Banyak penelitian telah menemukan bahwa peningkatan waktu di depan layar yaitu lebih dari dua jam sehari berkorelasi dengan peningkatan massa tubuh. Beberapa studi telah menemukan perilaku menetap merupakan faktor risiko independen terhadap obesitas (Prentice-Dunndan Prentice-Dunn, 2012). Perilaku menetap lebih dari empat jam per hari memiliki hubungan positif dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Anak yang menghabiskan waktunya lebih dari empat jam untuk kegiatan menetap

setiap hari dua kali lebih besar kemungkinan kelebihan berat badan atau obesitas dibandingkan anak-anak yang menghabiskan lebih sedikit waktu pada kegiatan menetap (Bhuiyan, Zaman dan Ahmed, 2013). Menonton televisi selama berjam-jam juga cenderung mendorong anak untuk ngemil makanan yang berkaloritinggi. Iklan yang ditampilkan di televisi seperti iklan minuman ringan yang tidak sehat dan makanan padat energi juga akan mendorong anak untuk ngemil makanan yang berkalori tinggi (Mistry dan Puthussery, 2015; Payab et al., 2015).

b. Kebiasaan Makan

Pola makan anak seperti sering mengkonsumsi makanan yang tinggi kalori dan rendah nutrien memiliki hubungan dengan terjadinya kelebihan berat badandan obesitas. Dari lima studi empat diantaranya menunjukkan hubungan yang positif antara mengkonsumsi makanan tinggi kalori seperti makanan cepat/junkfood dan terjadinya kelebihan berat badan atau obesitas (Mistry dan Puthussery,2015; Payab et al., 2015).

Peningkatan konsumsi camilan pada anak seperti karbohidrat olahan (gula, tepung putih, dan lemak jenuh) meningkatkan terjadinya obesitas dan penyakit kronik lainnya. Konsumi makanan manis seperti kue, cokelat, dan permen memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya obesitas dan obesitas abdominal. Anak yang jarang mengkonsumsi junk food atau makanan cepat saji seperti hot dogs, hamburgers, cheese burgers, fried chicken, and pizza memiliki risiko

obesitas general dua puluh lima persen lebih rendah dan sembilan belas persen lebih rendah dari pada anak yang mengkonsumsi makanan cepat saji setiap hari. Anak yang jarang mengkonsumsi minuman manis seperti soda dan minuman ringan memiliki risiko obesitas general 15% lebih rendan dari pada anak yang mengkonsumsi minuman manis seiap hari (Payab et al., 2015).

c. Faktor Penyebab lainnya

Orang tua obesitas memiliki peran dalam terjadinya obesitas pada anak. Salah satu dari orang tua kelebihan berat badan atau obesitas, anaknya tiga kalilebih besar kemungkinan mengalami kelebihan berat badan atau obesitas daripada orang tua yang tidak kelebihan berat badan atau obesitas (Bhuiyan, Zamandan Ahmed, 2013). Anak obesitas lima puluh persen memiliki riwayat keluarga kelebihan berat badan atau obesitas (Mistry dan Puthussery, 2015)

Enam studi yang dilakukan di Asia Selatan empat diantaranya menemukan hubungan positif antara status sosial ekonomi dan terjadinya kelebihan berat badan dan obesitas pada anak. Status sosial ekonomi ditentukan melalui tempat tinggal (perkotaan/pedesaan), biaya pendidikan per bulan, riwayat pendidikan orang tua, pekerjaan orang tua, kekayaan menggunakan status sosial demografi, stratifikasi sosial ekonomi, dan pengeluaran keluarga per bulan. Satu studi menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja dengan sosial ekonomi yanglebih tinggi dan tinggal di perkotaan delapan belas kali lebih mungkin untuk menjadi kelebihan berat

badan atau obesitas dibandingkan dengan sosial ekonomi rendah dan tinggal di pedesaan. Status sosial ekonomi yang lebih tinggi di negara berkembang merupakan faktor penyapihan dini pemberian ASI dan memberikan pengganti ASI. Pemberian ASI yang panjang berkaitan dengan penurunan adipositas pada masa kanak-kanak kemudian (Mistry dan Puthussery, 2015)

II.1.7 Patofisiologi

Obesitas pada dasarnya adalah akumulasi berlebihan dari triasilgliserol dalam jaringan lemak yang merupakan hasil asupan energi yang berlebihan dibandingkan dengan penggunaan energi. Terdapat hipotesis dasar penyebab penyakit yaitu *thrifty gene theory*, yang menunjukkan bahwa beberapa populasi mungkin memiliki gen yang menentukan peningkatan penyimpanan lemak, yang pada kondisi lapar akan memberikan manfaat bagi kelangsungan hidup, tetapi dalam keadaan saat ini, kelebihan penyimpanan lemak menghasilkan obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT 2) (Sikaris,2004).

Obesitas terjadi bila asupan energi lebih besar dari pengeluaran energi. Asupan energi berlebih akan disimpan di jaringan lemak. Menurut jumlah sel lemak, obesitas dapat terjadi karena hipertrofi sel lemak dan atau hiperplasia sel lemak. Penambahan dan pembesaran sel lemak paling cepat pada masa tahun pertama kehidupan dan mencapai puncaknya pada masa meningkat dewasa. Setelah masa dewasa, tidak akan terjadi hiperplasia sel lemak, tetapi hanya terjadi hipertrofi sel lemak.

Obesitas yang terjadi pada masa anak-anak selain terjadi hipertrofi sel lemak juga terjadi hiperplasia sel lemak (Jameson dan Harrison,2013; Soetjiningsih, 1995).

Perubahan gaya hidup dan diet telah mengakibatkan peningkatan jumlah obesitas. Teori lain yang menjelaskan perkembangan obesitas yakni bahwa gizi buruk ibu dan pertumbuhan janin yang buruk merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit kronis yang mempengaruhi pemrograman struktur tubuh, fisiologi, dan metabolisme. Sistem saraf pusat (SSP), melalui sinyal-sinyal, mengatur nafsu makan, asupan energi, dan kenaikan berat badan, obesitas dapat disebabkan oleh kegagalan jalur sinyal ini (Sikaris,2004)

II.1.8 Komplikasi

Obesitas yang muncul pada anak dan remaja meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada usia dewasa muda dan dapat berlajut menjadi obesias pada usia dewasa (Juonala et al., 2011; Mistry dan Puthussery, 2015). Obesitas pada anak menjadi faktor risiko beberapa penyakit seperti kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, hiperlipidemia, non alcoholicfatty liver disease (NAFLD), pubertas dini, haid yang tidak teratur dan sindrom ovarium polikistik, steatohepatitis, sleep apnea, asma, gangguan muskuloskeletal,dan masalah psikologi seperti depresi (Kliegman, n.d; Soetjiningsih, 1995;Lakshman, Elks and Ong, 2012; Mistry dan Puthussery, 2015)

Resistensi insulin meningkat seiring dengan meningkatnya jaringan adiposa dan secara tidak langsung memiliki efek terhadap metabolise lipid dan kesehatan kadiovaskular. NAFLD terjadi 10-25% remaja obesitas. NAFLD dapat muncul dengan fibrosis berat atau steatohepatitis alkohol dan dapat menyebabkan sirosis dan karsinoma hepatoseluler. NAFLD berkaitan secara tidak langsung dengan penyakit kardiovaskular (Kliegman, n.d). Anak obesitas memiiki risiko tinggi mengalami prediabetes, dislipidemia, steatosis hati, dan hipertensi. Anak laki-laki cenderung memiliki profil risiko metabolisme dan kardiovaskular yang lebih buruk dan komorbiditas yang lebih tinggi dibandingkan anak perempuan (Dalla Valle et al., 2015).

Beberapa komplikasi mekanik dari obesitas seperti obstructive sleep apneadan gangguan orthopedi. Komplikasi orthopedi termasuk penyakit Blount dan slipped femoral capital epiphysis. Komplikasi psikologikal pada anak obesitas seperti ansietas, depresi, kurang percaya diri, tanda-tanda depresi, memburuknya prestasi sekolah, isolasi sosial, masalah dengan intimidasi atau ditindas (Kliegman, n.d; Chung, Chiou dan Chen, 2015).

II.2 Vitamin D

II.2.1 Sumber Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Dua bentuk utama vitamin D adalah vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol) Namun, vitamin D3 adalah satu-satunya bentuk yang ditemukan secara alami pada manusia dan hewan lainnya . selain bersumber dari bahan hewani, vitamin D3 bisa diproduksi oleh tubuh sendiri melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari dan *7-dehydrocholesterol* di kulit.

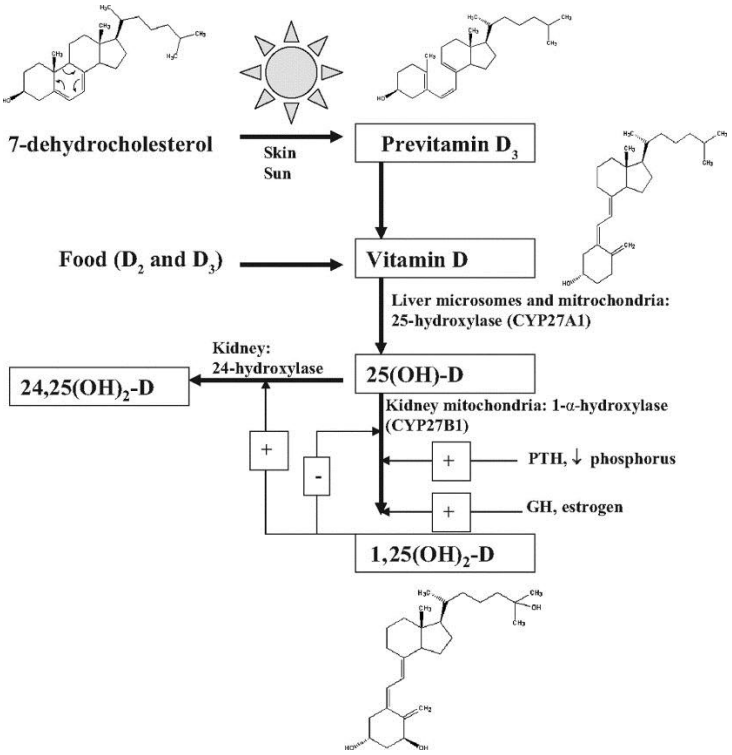
Vitamin D diketahui diperlukan untuk metabolisme tulang. Namun, ada beberapa Vitamin D sumber makanan dari vitamin D yang tersedia untuk memenuhi kebutuhan harian yang direkomendasikan. Selain itu, banyak faktor individu dan lingkungan mengganggu kemampuan untuk memiliki paparan sinar matahari yang cukup untuk memproduksi vitamin D endogen. Selama 4 decades terakhir, semakin banyak bukti ilmiah telah menghubungkan kekurangan vitamin D untuk berbagai penyakit kronis termasuk hipertensi, disfungsi kekebalan tubuh, kanker, diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Pada remaja, hubungan ini hanya mulai dieksplorasi. Hal ini wajar mengganggu itu karena banyak potensi konsekuensi dari kekurangan vitamin D berkembang dari waktu ke waktu, pencegahan harus dimulai di childhood.

II.2.2 Metabolisme Vitamin D

Vitamin D dibentuk melalui proses metabolisme yang kompleks. Vitamin D yang berasal dari kulit dan diet makanan akan diabsosrbsi kemudian dibawa ke sirkulasi melalui duktus torasikus oleh protein pengikat vitamin D menuju ke hepar untuk dimetabolisme oleh sitokrom P450 vitamin *D-25-hydroxylase* (25OHase) menjadi *25-hydroxyvitamin* D (25(OH)D). Selanjutnya 25-hydroxivitamin D dihidroksilasi oleh enzim *25-hydroxyvitamin D-1α-hydroxylase* (1-OHase/ CYP27B1) menjadi bentuk aktifnya, yaitu *1,25-dihydroxivitaminD.* Kemudian oleh enzim vitamin D-24-hydroxylase (24OHase/CYP24A1) akan diubah menjadi bentuk inaktifnya yaitu calcitroic acid (1,24,25 hydroxyvitamin D) yang akan dieksresi melalui empedu maupun ginjal. (Kappy,2005)

Provitamin (7-dehidrokolesterol) adalah produk antara dari sintesa kolesterol dan ergosterol. Provitamin diproduksi melimpah dikulit hewan vertebrata termasuk pada manusia. Ketika kulit terpapar dengan sinar ultraviolet, provitamin D pada sel epidermis dan dermis kulit menyerap radiasi sinar ultraviolet yang kemudian mengubah provitamin D menjadi previtamin D. Karena provitamin D tidak tahan panas, maka pemanasan sedikit saja akan mengubahnya menjadi vitamin D. Bentuk aktif vitamin D (*1,25-dihydroxyvitamin D*) akan berikatan dengan protein sebelum diedarkan ke organ tubuh lain. Dalam sel tubuh, resptor nuklear yang spesifik akan mengurai ikatan tersebut dan melepaskan protein kealam darah, sedangkan vitamin D akan tetap berada didalam sel. Organ yang

memiliki reseptor nuklear spesifik diantaranya adalah tulang, kulit, otot luruk, sel endotelial vaskular, limfosit T dan B yang aktif.



Gambar 1. Metabolisme Vitamin D
Sumber : Kappy MS Principles and Practice of Pediatric Endocrinol-ogy; 2005

2.2.3 Manifestasi Klinis Obesitas

a. Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah sekumpulan gejala abnormal fisik dan metabolik yang menjadi faktor resiko penyakit kardiovaskular (Kleinet al.,2004). Sindrom metabolik ditegakkan apabila seseorang memiliki sedikitnya 3 kriteria yaitu peningkatan kadar trigliserida (> 150 mg/dL), penurunan kadar kolesterol HDL (<40 mg/dL dan pada wanita <50mg/dL), peningkatan tekanan darah (>130/85 mmHg) dan peningkatan glukosa

darah puasa (>100 mg/dL). Obesitas tidak dimasukkan ke dalam kriteria jika kriteria lain telah terpenuhi. Karena terdapat individu yang tidak obesistas memiliki resistensi insulin dan faktor resiko metabolic (Sugondo & Reno2009)

b. Resistensi Insulin

Mekanisme terjadinya resistensi insulin terjadi melalui berbagai mekanisme. resistensi insulin pada obesita berhubungan dengan meningkatnya asam lemak yang dapat memicu resistensi insulin melalui metabolit intrasel pengaktivasi Protein Kinase C (PKC). Aktivasi PKC menyebabkan aktivasi serin/treonin kinase yang menghambat sinyal insulin dalam sel.

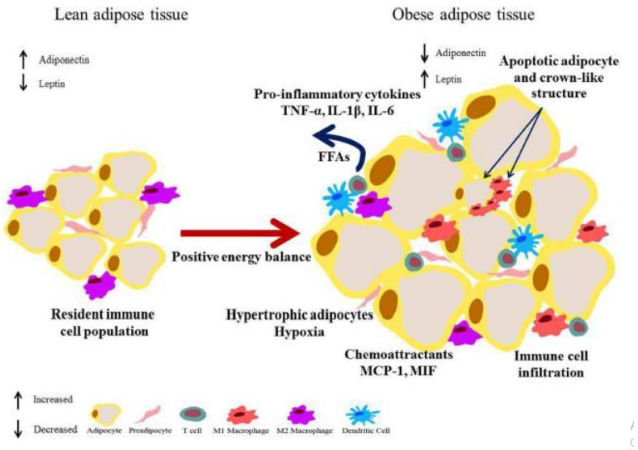
Sekresi adipokin pada obesitas mengalami perubahan. Adipokin adalah modulator sinya linsulin. Pada obesitas terjadi akumulasi Adipose Tissue Macrophages(ATMs) yang meningkatkan produksi sitokin inflamasi oleh jaringan adipose yang menghambat sinyal insulin. Kelenjar endokrin dan mediator inflamasi bergabung dengan serin/treonin kinase kemudian menghambat proses sinyal insulin. Obesitas mengaktivasi Nuclear Factor-B(NF-B) yang meningkatkan respon inflamasi dan memperberat resistensi insulin.

Kelompok protein Suppressor Of Cytokine Signalling (SOCS) diinduksi oleh adipokin untuk menginduksi resistensi insulin melalui fosforilasi tirosin IRS-1 dan IRS-2 atau melalui degradasi proteosom insulin Receptor Substrate-1(IRS-1) dan IRS-2.Asam lemak juga memicu

resistensi insulin melalui aktivasi langsung Toll Like Receptor-4(TLR4) dan respon imun bawaan(Qatanani & Lazar,2007)

c. Reaksi Inflamasi

Obesitas menyebabkan reaksi inflamasi pada tubuh. Gambar menjelaskan tentang proses inflamasi yang terjadi pada jaringan adiposa



Gambar 2. Inflamasi Jaringan Adiposa pada Obesitas
(McArdleet al.,2013)

Gambar tersebut menjelaskan tentang proses inflamasi yang terjadi pada jaringan adiposa. Energi yang berlebih di dalam tubuh akan disimpan dijaringan adiposa. Hal ini menyebabkan penambahan volume dan jumlah sel adiposit yang mensekresi molekul seperti Monocyte Chemoattractant Protein-1(MCP-1). Molekul MCP-1 memperantarai hadirnya sel-sel imun lain ke dalam jaringan adiposa.

Mediator proinflamasi seperti TNF-α, IL-β dan IL-6oleh sel adiposit, preadiposit dan infiltrasi sel imun berdampak pada aktivasi makrofag menjadi fenotip proinflamasi M1 dan mengarahkan populasi sel T.Aktivitas

lipolisis dalam tubuh yang meningkat berdampak pada peningkatan asam lemak bebas. Kondisi ini berdampak negatif pada jalur sinyal insulin dan resistensi insulin. Selain itu jaringan adiposa yang mengalami hipertrofi berhubungan dengan kejadian hipoksia (McArdle et al.,2013).

Obesitas sering dihubungkan dengan obesitas sentral atau obesitas abdominal. Total massa lemak abdominal merupakan gabungan dari lemak subkutan, lemak viseral dan lemak retroperitoneal. Penelitian membuktikan bahwa peningkatan lemak dalam viseral akan meningkatkan komplikasi dari obesitas (Newman, 2009). Peningkatan lemak viseral menyebabkan lipolisis dan penambahan aliran asam lemak bebas di plasma, terutama ke sirkulasi portal. Peningkatan pemasukan asam lemak bebas ke hepar diperkirakan akan menghambat klirens insulin dan meningkatkan sintesis lipid yang mengasilkan hipersinsulinemia dan hyperlipidemia perifer.

Jaringan adiposa terdiri dari gabungan sel adiposit yang heterogen, stromal preadiposa, sel imun dan endotelium yang dapat berespon cepat dan dinamis terhadap kelebihan nutrisi melalui hipertrofi dan hiperplasia jaringan adiposa (Halberg et al., 2008). Akibat obesitas dan pembesaran sel adiposit yang progresif, suplai darah ke jaringan adiposa akan berkurang yang berakibat terjadinya hipoksia jaringan (Cinti et al., 2005). Hipoksia akan menyebabkan nekrosis dan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa yang mengawali kelebihan produksi faktor inflamasi seperti kemokin inflamasi. Keadaan inflamasi lokal pada jaringan adiposa akan

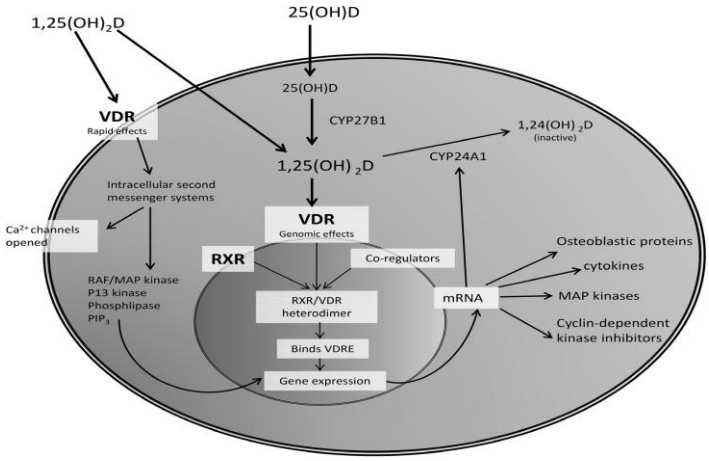
mengawali inflamasi sistemik yang berhubungan dengan morbiditas akibat obesitas (Trayhurn, 2004). Inflamasi yang terjadi pada obesitas menyebabkan penghambatan pada rangkaian sinyal reseptor insulin. Insulin berefek langsung pada lapisan endotel, dan meningkatkan availabilitas nitrit oksida (NO) dan merangsang vasodilatasi (Ritchie et al., 2004).

Sejumlah besar TNF α, IL-6, IL-8 dan MCP-1 dilepaskan dari jaringan lemak viseral pada obesitas (Bruun et al., 2005). Sitokin-sitokin tersebut, diproduksi oleh makrofag dan mengganggu fisiologi insulin dan sinyaling reseptor. Sel-sel immune meningkat pada obesitas, dan memiliki phenotypic switch dari makrofag anti inflamasi M2 menjadi makrofag pro inflamasi M1, sesuai dengan peningkatan ukuran dan jumlah sel adiposit. Makrofag M1 akan mengelilingi sel adiposit yang mati pada jaringan adiposa orang obes yang disebut juga crown like structures atau CLS (Weisberg et al., 2003),

II.2.4 Reseptor Vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat 1,25 (OH) 2D dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen.10 Efek kerja 1,25 (OH) 2D3 dimediasi melalui reseptor vitamin D (VDR), anggota dari superfamili reseptor nuklir, yang mengatur transkripsi banyak gen target. VDR mengikat 1,25 (OH) 2D3 dengan afinitas tinggi dan spesifisitas, yang kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X. Setelah heterodimer yang

mengikat dengan elemen respon vitamin D dalam gen target, menghasilkan respon genomik. Selain itu, ada juga membran plasma VDR yang memediasi akut, tindakan cepat dari 1,25 (OH) 2D3. VDR telah diidentifikasi di sebagian besar jaringan manusia, termasuk mereka yang tidak biasanya terkait dengan homeostasis kalsium dan metabolisme tulang. Beberapa ini termasuk osteoblas, keratinosit kulit, makrofag, otot polos, b-sel pankreas dan sel epitel dan juga berbagai sel-sel sistem kekebalan tubuh. 10 varian genetik dari gen yang mengkode VDR juga telah dikaitkan dengan risiko diferensial besar menderita kanker dan gangguan kekebalan tubuh, termasuk tipe 1 diabetes mellitus. 10The ekspresi di mana-mana VDR mungkin mendasari efek beragam vitamin D dan memberikan dasar mekanistik untuk hubungan antara kekurangan vitamin D dan sejumlah gangguan, termasuk jenis kanker tertentu, penyakit radang usus, CVD, diabetes (tipe 1 dan tipe 2) dan sindrom metabolik.



Gambar 3. Reseptor Vitamin D pada Membran Sel
(Hollick, 2006)

II.2.5 Peran Vitamin D pada Obesitas

Penelitian tentang kadar vitamin D menunjukkan bahwa ada hubungan antara defisiensi vitamin D dengan obesitas. Seseorang dengan obesitas cenderung memiliki kadar serum 25 (OH) D3 yang rendah. Serum 25 (OH) D3 yang ditemukan berbanding terbalik dengan pengukuran obesitas, termasuk indeks massa tubuh, massa lemak dan lingkar pinggang. Kadar 25 (OH) D3 yang lebih rendah pada individu dengan obesitas disebabkan oleh karena penyerapan yang lebih besar oleh jaringan adiposa, hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa karena vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak, sehingga vitamin D tersebut diasingkan dan disimpan dalam jaringan lemak dan otot dan kemudian dilepaskan secara perlahan ke dalam sirkulasi sehingga kadarnya dalam sirkulasi rendah.

Pada penelitian double-blind, terkontrol plasebo terkini, suplemen diet dengan Ca dan vitamin D selama 16 minggu dikaitkan dengan penurunan lemak visceral pada orang dewasa dengan *overweight* dan obesitas. Hubungan antara obesitas dan bentuk aktif dari vitamin D, 1,25 (OH) 2D3 (yang memiliki paruh pendek sekitar 15 jam tinggal di sirkulasi, kurang jelas, dan ini mungkin karena sifat dinamis dari produksi dan regulasi hormon aktif. Namun, pada orang dewasa yang sehat, kadar serum 1,25 (OH) 2D3 yang rendah berhubungan dengan indeks massa tubuh yang lebih tinggi dan massa lemak tubuh. Namun, peneliti lain mengatakan bahwa obesitas berhubungan dengan penurunan paparan

sinar matahari, aktivitas luar ruangan yang terbatas, atau kebiasaan pakaian yang membatasi sintesis vitamin D di kulit.

Hipotesis lain menyebutkan bahwa sintesis 25-hydroxyvitamin D oleh hati dapat terjadi pada tingkat yang lebih rendah pada individu dengan obesitas karena serosis hati. Penjelasan lain adalah bahwa leptin lebih tinggi dan interleukin 6 disirkulasi, sebagian besar disekresi oleh jaringan adiposa, mungkin memiliki efek penghambatan pada 25 (OH) D sintesis melalui reseptor mereka. Obesitas, adiposit membesar dengan meningkatnya infiltrasi makrofag dan saklar menuju fenotipe proinflamasi. Menariknya, kemampuan untuk merekrut dan membedakan adiposit baru terganggu pada individu dengan jaringan adiposa hipertrofik. Diferensiasi menjadi adiposit membutuhkan faktor transkripsi kunci seperti reseptor Peroksisom nuklir proliferator-diaktifkan γ reseptor (PPAR γ) dan protein CCAAT-penambah-mengikat. Hal ini jelas menunjukkan bahwa jaringan adiposa mungkin baik mengatur dan diatur oleh vitamin D. Ekspresi reseptor vitaminD, 25-hydroxyvitamin D1α-hidroksilase (CYP27B1) gen, dan enzim 24-hidroksilase telah ditunjukkan dalam adiposit manusia.

Ada beberapa data eksperimen menunjukkan bahwa vitamin D dapat mempromosikan adipositas yang lebih besar, yang menyebabkan hormon paratiroid tinggi, yang dapat mempromosikan masuknya kalsium ke dalam adiposit sehingga meningkatkan lipogenesis. Selain itu, 1,25-hydroxyvitamin D memodulasi adipogenesis melalui vitamin D penghambatan reseptor tergantung dari komponen molekul kritis adipogenesis seperti aktivasi Peroksisom γ. reseptoproliferator.

II.2.6 Defisiensi Vitamin D

Kadar vitamin D yang normal diperlukan untuk memelihara proses biokimiawi dalam tubuh. Terdapat beberapa faktor risiko defisiensi vitamin D antara lain :

- Penurunan sintesis kulit, misalnya pada kulit berwarna,usia tua, musim, ketinggian daerah yang mengurangi paparan terhadap sinar matahari.
- Penurunan bioavailabilitas, misalnya malabsorpsi dan obesitas.
- Peningkatan katabolisme pada penggunaan obat-obat seperti antikonvulsan, glukokortikoid, HAART
- Penurunan sintesis vitamin D, misalnya pada penyakit hepar, penyakit ginjal
- Peningkatan eksresi melalui urin.
- Penyakit genetik dan herediter misalnya ricketsia, osteomalasia, penyakit tiroid, penyakit granulomatosis, dan lain-lain.

Dari berbagai penelitian penyakit yag diakibatkan oleh defisiensi vitamin sangat beragam. Defisiensi vitamin D dapat menggangu perkembangan otak danpemeliharaan jaringan tubuh temasuk jaringan saraf. Defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor resiko adanya kelemahan otot, osteomalasia, kanker, diabetes mellitus type I, multiple sklerosis, hipertensi, gangguan perkembangan pada anak, preeklamsia, depresi, skizofrenia dan penyakit lainnya.

Oleh sebagian besar ahli defisiensi vitamin D dinyatakan sebagai kadar *25-hydroxyvitamin D* kurang dari 20 ng per mililiter (50 nmol/liter), sedangkan insufisiensi adalah kadar antara 21-29 ng/mililiter (52-72 nmol/liter) dan sufisien adalah kadar diatas 30 ng/mililiter . Intoksikasi vitamin D apabila didapatkan kadar vitamin D meningkat diatas 150 ng/mililiter. Rekomendasi asupan vitamin D menurut beberapa sumber adalah 200 IU sampai 1000 IU per hari. Menurut the Institute of Medicine adalah 200 IU per hari pada anak sampai dengan usia 50 tahun , 400 IU per hari pada usia 51 sampai 70 tahun, dan 600 IU pada usia diatas 71 tahun . Pada pasien dengan defisiensi vitamin D di rekomendasikan pemberian suplemen vitamin D 10.000 IU per hari selama 8-12 minggu, sedangkan untuk insufisiensi vitamin D dapat diberikan suplemen vitamin D 1000-2000 IU per hari.

II.2.7 Vitamin D dan Inflamasi Jaringan

Pada obesitas, jaringan adiposa mengalami pembesaran hipertrofik, yang menghasilkan aliran darah yang tidak seimbang yang menyebabkan hipoksia, peradangan dan infiltrasi makrofag (Goossens, 2008; Trayhurn, 2013). Hipertrofi adiposit ditandai dengan ciri khas oleh berkurangnya sekresi adiponektin dan peningkatan sekresi beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-6, IL-8, TNF-α, resistin dan MCP1 (Wellenand Hotamisligil, 2003; Mauryand Brichard, 2010; Mutt., 2010).

Inflamasi sebagai manifestasi dari peningkatan stres oksidatif, yang meningkat pada seseorang dengan obesitas. Mekanisme inflamasi

pada obesitas terkait dengan adanya jaringan adiposa yang memproduksi adipokine dan protein fase akut yang dipicu oleh hipoksia. Hipoksia akan dihasilkan selama pertumbuhan berlebih dari jaringan adiposa selama obesitas. Jaringan adiposa menghasilkan 25% IL-6 sistemik, sehingga jaringan adiposa ini dapat menyebabkan inflamasi sistemik tingkat rendah pada orang dengan kelebihan lemak tubuh.

1,25 (OH) 2D3 bekerja pada beberapa level untuk memodulasi fungsi dari sistem imunitas (Lemire, 2000). Beberapa studi in vitro pada tikus 3T3-L1 dan jaringan adiposa manusia menunjukkan bahwa 1,25 $(OH)_2D3$ menghambat peradangan kronis dalam jaringan adiposa. Bukti terbaru fokus pada keterlibatan 1,25 (OH) 2D3 pada regulasi peradangan jaringan adiposa dengan mengurangi sitokin proinflamasi yang dikeluarkan dari jaringan lemak.

Dalam jaringan adiposa manusia yang berbeda, 25 (OH) 2D3 melemahkan TNF-α yang diinduksi oleh sekresi MCP-1, sementara itu menghambat sekresi adiponektin tanpa mempengaruhi tingkat mRNA-nya (Lorente-Cebrianetal., 2012). Dalam fragmen jaringan adiposa subkutan manusia 1,25 (OH) 2D3 mengurangi ekspresi gen inflamasi yang diinduksi I-1β MCP-1, IL-6 dan IL-8. Namun, hasil dari kultur sel eksperimen belum konsisten dengan temuan in vivo. Pada tikus dengan diet tinggi lemak, pemberian suplemen 1,25 $(OH)_2D3$ sedangkan 0,05 mg/kgBB menurunkan IL-6 pada jaringan lemak epidermal sedangkan pada tikus 3T3-L1 melalui stimulasi LPS (Lira et al, 2011).

Transduksi signal jalur inflamasi pada jaringan lemak mengaktifkan NF-kB dan translokasi dari p65 menuju nukleus yang dimediasi oleh degradasi IκBα menunjukkan bahwa 1,25 $(OH)_2D3$ menekan stimulasi LPS yang distimulasi sekresi IL-6 pada jaringan lemak matur dan difrensiasi lemak MSC (Tourniaire et al, 2013, Mutt et al, 2012). Hal ini telah dikonfrmasi oleh penelitian Marcotochino et al. (2012), yang mendemonstrasikan 1,25(OH)2D3 menghambat marker inflamasi pada tikus maupun jaringan lemak manusia dengan keterlibatan p38 MAP kinase dan jalur inflamasi klasik NFkB yang kemudian dikonfirmasi oleh penelitian (Gao et al (2013) dan Ding et al (2013).

Keberadaan 1,25(OH)2D3 menghambat sekresi kemokin dan sitokin pada jaringan adiposa. 1,25(OH)2D3 dengan kuat menghambat aktivasi dari jalur NF-kB dan signal MAPK, yang mana merupakan gen transkripsi dari sejumlah faktor proinflamasi. 1,25(OH)2D3 telah diteliti pada beberapa model percobaan dengan sifatnya menurunkan inflamasi di jaringan lemak (Ding et al, 2013).

II.3 Ekspresi IL-6 pada Obesitas

II.3.1 Jaringan adiposa

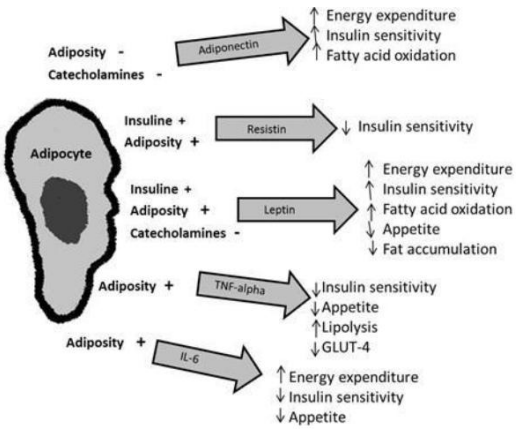
Jaringan adiposa merupakan suatu model terintegrasi antara sistem endokrin dan signaling dalam regulasi metabolisme energi. Jaringan adipose mengandung pembuluh darah dan persyarafan yang berperan dalam memelihara kebutuhan keseimbangan energi dan penyimpanan energi. (Flier,2010). Jaringan adiposa tersusun atas

kumpulan sel-sel adiposit. Sel-sel adiposit tidak hanya berfungsi sebagai penyimpanan lemak, tetapi juga berfungsi sebagai pengatur keseimbangan energi dan homeostasis tubuh (Bernlohret al.,2002)

2.3.2 Jaringan Adiposa sebagai Fungsi Endokrin

Jaringan adiposa tidak hanya berperan sebagai jaringan penyimpan trigliserida, tetapi juga berperan sebagai penghasil substansi tertentu melalui fungsi endokrin, parakrin dan autokrinnya. Substansi bioaktif yang dihasilkan disebut adipokin atau adipositokin. Adipokin lebih banyak diproduksi oleh jaringan adiposa putih dan berperan dalam homeostasis berbagai proses fisiologis. Adipokin yang dapat ditemukan berupa Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1),Tumor Necrosis Factor-α(TNF-α), resistin, leptin dan adiponektin.

Jaringan adiposa manusia dibagi menjadi jaringan adiposa coklat, yang memiliki *adipocytes multilokular* dengan mitokondria yang banyak dan mengekspresikan sejumlah besar *uncoupling* protein 1 (UCP-1), yang bertanggung jawab untuk kegiatan termogenik jaringan ini, dan jaringan adiposa putih, yang bertanggung jawab untuk penyimpanan lemak. Di antara karakteristik jaringan adiposa putih,ditemukan bahwa jaringan tersebut terdiri dari jenis sel yang berbeda seperti fibroblas, *preadipocytes*, adiposit matang, dan makrofag. Jaringan ini sangat heterogen tergantung lokasi visceral atau subkutan (Sanchez et al,2011)



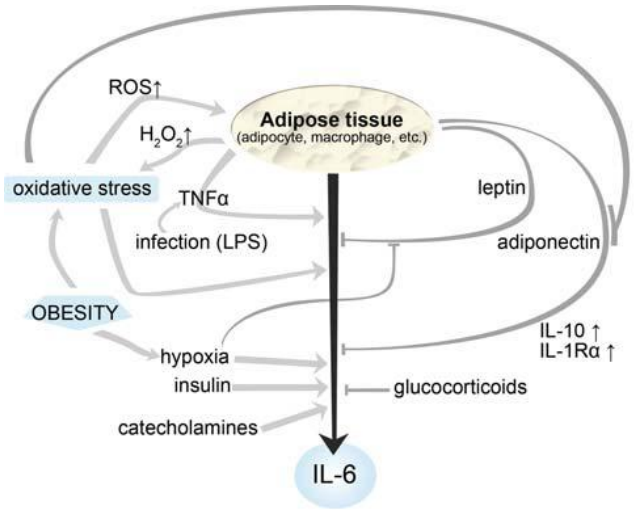
Gambar 4. Jaringan Adipokin dan Peranan dalam Hemostasis
(Sanchez et al., 2011)

Gambar di atas menunjukkan adipokin utama yang dihasilkan oleh jaringan adiposa dan perannya dalam proses fisiologis. Jaringan adiposa menghasilkan adipokin yang memiliki efek metabolik pada jaringan sentral maupun perifer. Produksi adipokin dipengaruhi oleh insulin,katekolamin, dan penyimpanan lemak (Bautista et al., 2011)

Jaringan adiposa adalah organ yang mengeluarkan adipokines dan sebagai pemicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Jaringan adiposa dianggap sebagai faktor independen pada produksi ROS sistemik. Ada beberapa mekanisme pada obesitas yang dapat meningkatkan produksi ROS, yaitu oksidasi mitokondria dan oksidasi peroxisomal asam lemak. Kedua proses ini dapat menghasilkan ROS dalam reaksi oksidasi. Sedangkan mekanisme lain adalah over-konsumsi oksigen, yang menghasilkan radikal bebas dalam rantai pernapasan mitokondria yang ditemukan bersama dengan fosforilasi oksidatif dalam mitokondria. Diet kaya lemak juga mampu menghasilkan ROS karena hal itu dapat mengubah metabolisme oksigen.

II.4 Interleukin 6

IL-6 adalah sitokin lain yang berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin. IL-6 beredar dalam bentuk *multiple glycosylated* dengan ukuran bervariasi antara 22-27 kDa. Reseptor untuk IL-6 (IL-6R) homolog dengan reseptor leptin. Dalam jaringan lemak IL-6 dan IL-6R diekspresikan oleh sel lemak dan matriks jaringan lemak. Ekspresi dan sekresinya di jaringan lemak visceral 2-3 kali lebih banyak dibanding jaringan lemak subkutan. Ekspresi IL-6 di jaringan adipose dan kadar IL-6 di sirkulasi berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Ekspresi dan kadar IL-6 dalam sirkulasi akan menurun dengan penurunan berat badan. IL-6 juga menekan insulin signaling di perifer dengan cara menurunkan ekspresi insulin receptor signaling components, dan memicu supresi cytokine signaling 3, suatu regulator negatif untuk leptin dan insulin signaling. IL-6 juga menghambat adipogenesis dan menurunkan sekresi adiponektin.(Lang,2019)



Gambar 5 : Regulasi pada produksi interleukin 6 (K.Eder at al,2009)

Insulin pada manusia dapat merangsang ekspresi gen interleukin 6 dalam jaringan adiposa, lebih lanjut pelepasan interleukin 6 dari adiposit bisa dihambat oleh glukokortikoid dan diinduksi oleh katekolamin . pada pasien obesitas semua efek tersebut (stess, hormon,hipoksia, inflamasi) dapat terjadi secara bersamaan. Dan dalam setiap individu baik lingkungan dan interaksi faktor tersebut dapat mempengaruhi hasil produksi dari interleukin 6. (K,eder et al,2009)

Adapun mekanisme pembentukan radikal bebas pada obesitas yakni peningkatan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh *adipocytes dan preadipocytes* seperti TNF- α, IL-1, dan IL-6. Sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. TNF-α meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide adenine dinukleotida fosfat* (NADPH). Oksidasi NADPH berperan utama dalam produksi ROS di adiposit. Selain itu juga melalui oksidasi asam lemak serta peningkatan konsumsi oksigen pada obesitas memicu peningkatan respirasi mitokondria yang menghasilkan superoksida, peroksida radikal dan hidrogen hidroksil.(Keller,1996)

Obesitas memiliki karakteristik adanya peningkatan ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperplasia) jaringan lemak. Jaringan adiposa termasuk ke dalam organ endokrin aktif. Jaringan adiposa bersifat parakrin yang menghasilkan sitokin dan mediator bioaktif dalam jumlah

besar seperti leptin, adiponectin, *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α). Produk tersebut tidak hanya mempengaruhi homeostasis berat badan tetapi juga resistensi insulin, diabetes, profil lipid, tekanan darah, koagulasi, fibrinolisis, inflamasi dan atherosclerosis. Individu dengan obesitas juga mengalami adaptasi morfologi struktur jantung dan fungsi hemodinamik. (Jain,2017)

Keadaan obesitas merupakan suatu keadaan inflamasi kronis derajat rendah. Pendapat ini didasari oleh adanya beberapa penanda inflamasi seperti IL-6, IL-8, leptin, *C Reactive Protein* (CRP) dan haptoglobin yang meningkat pada individu dengan obesitas. Penelitian juga menunjukkan bahwa keadaan ini akan berkurang seiring dengan penurunan berat badan. Normalnya, sepertiga dari kadar IL-6 yang beredar dalam sirkulasi perifer berasal dari jaringan adiposa. Keadaan peningkatan berat badan seperti pada obesitas akan meningkatkan jumlah IL-6 yang diproduksi oleh jaringan adiposa. TNFα yang merupakan salah satu sitokin utama yang diproduksi oleh jaringan adiposa menyebabkan peningkatan produksi dari sitokin Th2 seperti IL-4 dan IL-5.(Lang,2019)

Pada kondisi obesitas, semakin luas jaringan adiposa dapat menimbulkan kondisi hipoksia (kekurangan O_2) dan inflamasi kronik. Hal ini dapat meningkatkan keadaan stres oksidatif dengan memproduksi ROS berlebihan serta menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen. Keadaan ini dapat meningkatkan marker oksidasi lipid, seperti Malondialdehide (MDA) dan carbonil serta menurunkan aktivitas enzim

antioksidan endogen seperti glutation (GSH), Manganese Superoksida Dismutse (MnSOD) dan katalase. Obesitas berakibat pada peningkatan sitokin inflamasi pada hipotalamus yang meningkatkan dan mengaktivasi IL-β, TNF-α, dan IL-6 yang dapat berpengaruh pada proses metabolisme. Kondisi obesitas secara independen berkorelasi dengan tingginya stres oksidatif dan marker inflamasi. Meningkatnya stres oksidatif dan inflamasi pada obesitas berperan penting dalam inisiasi dan progresivitas penyakit vaskular, atau juga bisa memicu inisiasi karsinogenesis pada keadaan obesitas. (Emanuela,2012)

Konsentrasi mediator inflamasi plasma meningkat pada keadaan resistensi insulin dan obesitas. Penelitian selanjutnya membuktikan bahwa obesitas adalah keadaan inflamasi kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan C-reactive protein (CRP), IL-6 dan PAI-1. Netralisasi TNF pemberian reseptor pada plasma meningkatkan sensitivitas insulin pada hewan coba.

Abnormalitas metabolik ditemukan pada penderita obesitas, seperti hiperglikemia, hipertensi dan aterogenik lipoprotein, yang dapat menyebabkan kerusakan vaskuler. Bukti keterlibatan proses inflamasi terhadap pembentukan plak aterosklerosis adalah dengan ditemukannya peningkatan penanda inflamasi yaitu CRP (*C-Reactive Protein*), interleukin-6, dan *tumor necrosis factor* pada penderita obesitas dan pada penderita yang mengidap penyakit kardiovaskuler.(Tiffany,2014)

Pada individu normal, jaringan adiposa mensekresikan lebih sedikit IL-6, leptin dan lebih banyak adiponektin. IL-6 dan leptin memiliki efek inhibisi pada sel T regulator dan adiponektin menginduksi sekresi IL-10. Sebaliknya pada obesitas, jaringan adiposa mensekresi lebih banyak IL-6, leptin dan sejumlah kecil adiponektin. Konsentrasi adiponektin meregulasi umpan balik produksi IL-10 dari jaringan adiposa. IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi yang berperan penting dalam menjaga toleransi imunologis. Kadar TNF-α juga dilaporkan menurun seiring dengan menurunnya berat badan.

Sitokin memberikan banyak efek, mulai dari pertahanan inflamasi dan kerusakan jaringan. Hal ini dihasilkan baik oleh makrofag dan adiposit, dan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh, fibroblas, sel endotel, dan otot rangka. Tingkat sirkulasi IL-6 berkorelasi dengan *Body Mass Index* (BMI), resistensi insulin, dan intoleransi terhadap karbohidrat. IL-6 juga mempengaruhi toleransi glukosa melalui peraturan negatif visfatin, di samping itu, antagonis sekresi adiponektin, dan dalam model hewan coba didapatkan juga meningkatkan kadar trigliserida meningkatkan gluconeogensis dan glikogenolisis dan menghambat glikogenesis.

Sitokin ini adalah stimulator poten untuk produksi oksigen reaktif dan nitrogen oleh makrofag dan monosit. TNF-α meningkatkan interaksi elektron dengan oksigen untuk menghasilkan anion superoksida. Jaringan adiposa juga memiliki kapasitas sekresi angiotensin II, yang merangsang aktivitas oksidasi *Nicotinamide adenine dinukleotida fosfat* (NADPH).

Oksidasi NADPH berperan utama dalam produksi ROS di adiposit. Selain itu juga melalui oksidasi asam lemak serta peningkatan konsumsi oksigen pada obesitas memicu peningkatan respirasi mitokondria yang menghasilkan superoksida, peroksida radikal dan hidrogen hidroksil. (Sean,2017)

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Akeno dkk. (1997), yang menyuntikkan 1,25 (OH)2D3 pada tikus coba, dan menemukan 24 hidroksilase mRNA tidak hanya ada pada ginjal, tetapi juga pada saluran cerna, kulit, kelenjar timus, tulang, paru-paru, testis, limpa, pankreas dan jantung. Studi ini menunjukkan bahwa enzim 24 hidroksilase mengatur aktivitas 1,25 (OH2)D3 pada jaringan di luar ginjal tetapi penelitian ini tidak memeriksa kadar di jaringan adipose Kemudian peneliti selanjutnya mendeteksi adanya1 α hidroksilase dan 24 hidroksilase pada sel adipose tikus, yang diberikan 25(OH)D3. Dilakukan juga pemeriksaan terhadap ekspresi enzim metabolik vitamin D pada jaringan adiposa subyek obes yang mengalami defisiensi vitamin D , dibandingkan dengan subjek kurus.

Ditemukan bahwa subyek obes memiliki ekspresi jaringan adiposa pada enzim 25 hidroksilase dan 1 α hidroksilase yang lebih lemah dibanding subjek kurus, sedangkan ekspresi terhadap enzim 24 hidroksilase tidak berbeda pada kedua grup. Meskipun adanya keterbatasan desain yang pada studi ini, wanita obese memiliki kadar 25 (OH)D3 yang lebih rendah dibandingkan wanita yang kurus. Ekspresi terhadap enzim 24-hidroksilase hanya bisa diatur apabila kadar vitamin D

cukup untuk memproduksi banyak 1,25(OH2)D3. Oleh karena itu perlu dilakukan suatu uji klinis yang menghitung perubahan status vitamin D dan penurunan produksinya sebagai respon terhadap suplementasi vitamin D, sehingga dapat menjelaskan bagaimana reaksi metabolisme enzimatik vitamin D berbeda pada populasi obes. (Raynald,2013)

II.5 Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dengan Interleukin 6

Obesitas sering dihubungkan dengan hipovitaminosis D, di mana keadaan insufisiensi dan defisiensi vitamin D pada obesitas memang telah banyak diteliti patogenesisnya seperti yang telah dijelaskan pada sub bab sebelumnya. Massa tubuh absolut memiliki hubungan terbalik dengan konsentrasi serum 25 (OH)D, dan berkorelasi positif dengan kadar serum PTH (Maetani et al., 2009). Hubungan ini dapat disebabkan oleh kapasitas jaringan adiposa yang besar dan sistem penyimpanan vitamin D yang menyebabkan rendahnya vitamin D di sirkulasi (Blum et al., 2008). Penurunan serum 25 (OH) D akan menurunkan kadar 1,25 (OH)2 D3 yang dapat menyebabkan kadar kalsium di sirkulasi menurun sehingga secara fisiologis meningkatkan hormon PTH. Tingginya kadar hormon PTH akan meningkatkan kalsium intraseluler pada adiposit, sehingga dapat menstimulasi lipogenesis dan menjadi pencetus obesitas (Epstein, 2010). Kondisi ini akan meningkatkan sebesar 40% risiko seseorang mengalami obesitas (Holick et al.,2008).

Jaringan adipose dianggap hanya sebagai jaringan penyimpan cadangan energi dalam bentuk trigliserida dan lainnya. Saat ini telah

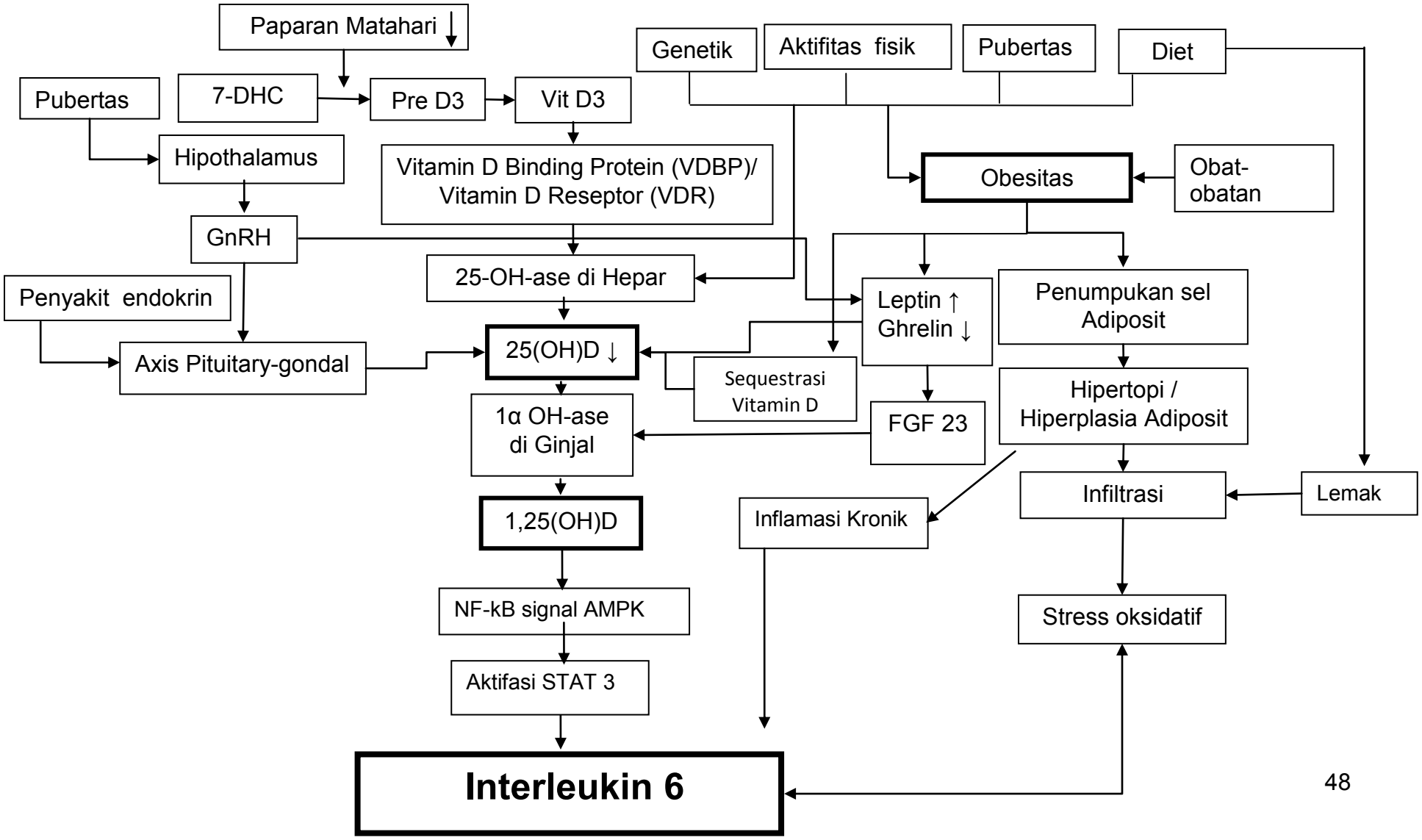
berkembang bahwa jaringan adipose adalah organ endokrin yang aktif, mengandung berbagai sel-sel imun yang mensekresi sitokin-sitokin pro inflamasi (Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), Interleukin (IL)-6, IL-1β, IL-8, Interferon-γ (IFN-γ), C-Reactive Protein (CRP), sitokin anti inflamasi (IL-10, adiponektin), dan sitokin-sitokin lain yang terlibat dalam proses inflamasi akan merangsang infiltrasi dari lekosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel-sel T ke dalam jaringan adipose yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi. Semakin banyak sel T dan sel B yang teraktivasi, sel-sel itu akan mengekspresikan VDR lebih tinggi. Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi 1α hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D3 di sirkulasi menjadi hormone aktif yaitu 1,25 (OH2)D3, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. 1,25 (OH)2D3 menjadi regulator yang poten dari diferensiasi se-sel imun, proliferasi dan aktivasi yang dapat mempengaruhi sistem imun *innate* dan adaptif. Tidak seperti enzim 1α hidroksilase yang terdapat di ginjal, 1α hidroksilase yang diproduksi oleh makrofag diatur oleh rangsangan sistem imun seperti IFNγ dan dengan peningkatan kadar 1,25 (OH)2D3.

Sebagai respon terhadap tingginya kadar 1,25 (OH)2D3, ada beberapa bukti yang menyatakan aktivasi imun sel akan mengatur ekspresi 24-hidroksilase, untuk menginaktivasi hormone vitamin D, yang mengawali peningkatan degradasi dan ekskresi vitamin D sebagai 1,24,25 (OH)3D3. Meskipun 24 hidroksilase memiliki afinitas yang kuat dengan

1,25 (OH2)D3, enzim ini juga memecah 25 (OH)D3 menjadi 24,25 (OH)2D3, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D3 yang tersedia untuk 1α hidroksilasi. Sebagai simpulan, banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas.(Toshio,2012)

Mekanisme yang bertanggung jawab terhadap tingginya keadaan stres oksidatif pada obesitas belum dapat diketahui, namun yang jelas, jaringan adiposa merupakan salah satu mediator stres oksidatif dan inflamasi yang penting karena berkontribusi pada produksi radikal bebas dan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6,. Obesitas dapat menyebabkan stres oksidatif sistemik, dikaitkan dengan produksi irreguler adipokine, yang berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik. Sensitivitas CRP dan biomarker lain dari kerusakan oksidatif lebih tinggi pada individu dengan obesitas dan berkorelasi langsung dengan BMI dan persentase lemak tubuh, oksidasi LDL, dan tingkat trigliserida. Sebaliknya, marker antioksidan lebih rendah sesuai dengan jumlah lemak tubuh dan obesitas sentral. (Lang,2019)

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dan karbohidrat menginduksi peningkatan yang signifikan dalam stres oksidatif dan peradangan pada orang dengan obesitas. Penurunan lemak tubuh akan memperbaik marker oksidasi dan meningkatkan aktivitas

antioksidan, yang telah rusak dengan obesitas. Oleh karena itu, penurunan berat badan melalui terapi gizi dan farmakologis, selain juga suplementasi dengan nutrisi antioksidan seperti vitamin E, A, dan C, flavonoid, dapat menjadi kunci untuk mengurangi risiko pengembangan kondisi patologi yang berkaitan dengan OS dan obesitas seperti tekanan darah tinggi dan sindrom metabolik.

II.6 Kerangka Teori